I888352

(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本 **(11)證書號數：TW I888352 B**

(45)公告日： 中華民國 114 (2025) 年 07 月 01 日

(21)申請案號：108121816 (22)申請日： 中華民國 108 (2019) 年 06 月 21 日

(51)Int. Cl.： *C07D285/13 (2006.01)* *C07D417/12 (2006.01)*
A61P35/00 (2006.01)

(30)優先權：2018/06/21 美國 62/688,226

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

(72)發明人：法爾妮 依萊特 FARNEY, ELLIOT (US)；史羅迪 羅赫拉 卡齊姆 SHIROODI, ROOHOLLAH KAZEM (US)；熊 兆明 XIONG, ZHAOMING (US)；張擎威 ZHANG,QINGWEI (CN)；奧克尼 馬修 O'CONNOR, MATTHEW (US)；哈爾沃森 吉爾夫 HALVORSEN, GEOFF (US)；趙 紅宇 ZHAO, HONGYU (CN)；巴姆加特納 克里斯汀娜 BAUMGARTNER, CHRISTINA (US)；佛斯特 珍妮佛 M FROST, JENNIFER M. (US)；凱恩 菲爾 KYM, PHIL (US)；艾伯特 傑森 R ABBOTT, JASON R. (US)；波格丹 安卓 BOGDAN, ANDREW (US)；伊克諾莫克里斯特斯 ECONOMOU, CHRISTOS (US)；王 學清 WANG, XUEQING (CN)

(74)代理人：陳長文

(56)參考文獻：
WO 2007/067612A1

審查人員：官速貞

申請專利範圍項數：4 項 圖式數：0 共 402 頁

(54)名稱

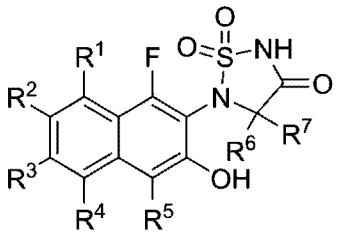
蛋白質酪胺酸磷酸酯酶抑制劑及其使用方法

(57)摘要

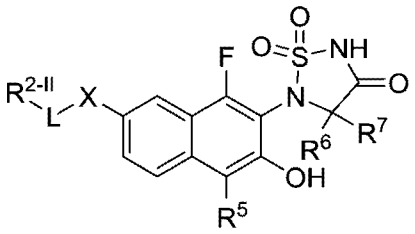
本文提供適用於抑制蛋白質酪胺酸磷酸酯酶，例如，蛋白質酪胺酸磷酸酯酶非受體 2 型(PTPN2)及/或蛋白質酪胺酸磷酸酯酶非受體 1 型(PTPN1)，且適用於治療可有利地回應於 PTPN1 或 PTPN2 抑制劑治療之相關疾病、病症及病狀，例如，癌症或代謝疾病之化合物、組成物及方法。

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

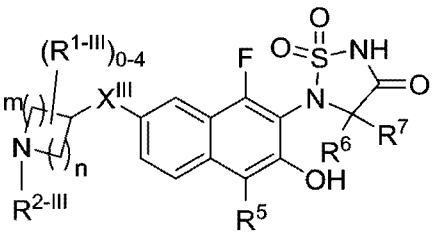
特徵化學式：



(I)



(II)



(III)

I888352

【發明摘要】

【中文發明名稱】蛋白質酪胺酸磷酸酯酶抑制劑及其使用方法

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

【中文】

本文提供適用於抑制蛋白質酪胺酸磷酸酯酶，例如，蛋白質酪胺酸磷酸酯酶非受體2型(PTPN2)及/或蛋白質酪胺酸磷酸酯酶非受體1型(PTPN1)，且適用於治療可有利地回應於PTPN1或PTPN2抑制劑治療之相關疾病、病症及病狀，例如，癌症或代謝疾病之化合物、組成物及方法。

【英文】

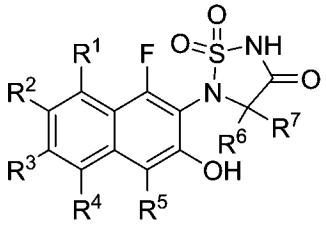
Provided herein are compounds, compositions, and methods useful for inhibiting protein tyrosine phosphatase, e.g., protein tyrosine phosphatase non-receptor type 2 (PTPN2) and/or protein tyrosine phosphatase non-receptor type 1 (PTPN1), and for treating related diseases, disorders and conditions favorably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

【指定代表圖】無

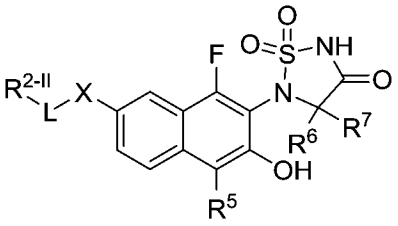
【代表圖之符號簡單說明】

無

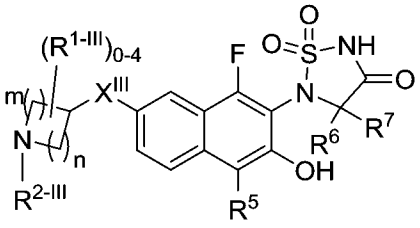
【特徵化學式】



(I)；



(II)；



(III)

【發明說明書】

【中文發明名稱】蛋白質酪胺酸磷酸酯酶抑制劑及其使用方法

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

【技術領域】

【0001】 本發明至少部分地係有關用於抑制蛋白質酪胺酸磷酸酯酶(例如，蛋白質酪胺酸磷酸酯酶非受體2型(PTPN2)及/或蛋白質酪胺酸磷酸酯酶非受體1型((PTPN1)，亦稱作蛋白質酪胺酸磷酸酯酶-1B (PTP1B)))之化合物、組成物及方法。

【先前技術】

【0002】 包括檢查點阻斷(例如，PD-1/PD-L1及CTLA-4阻斷抗體)在內之靶向免疫逃避機制之癌症免疫療法方案已顯示在多種癌症的治療中有效，急劇地改良抵抗習知療法之一些群體中的結果。然而，不完全臨床反應及固有或獲得性抗性之發展將繼續限制可能受益於檢查點阻斷之患者群體。

【0003】 蛋白質酪胺酸磷酸酯酶非受體2型(PTPN2)亦稱作T細胞蛋白質酪胺酸磷酸酯酶(TC-PTP)，為磷酸-酪胺酸特異性磷酸酯酶之1類子家族的細胞內成員，該等磷酸-酪胺酸特異性磷酸酯酶藉由自酪胺酸受質移除磷酸酯基而控制多個細胞調控過程。PTPN2普遍地表現，但造血及胎盤細胞中之表現最高(Mosinger, B. Jr.等人, *Proc Natl Acad Sci USA* 89:499-503; 1992)。在人類中，PTPN2表現在轉錄後受兩種剪接變異體之存在控制：在剪接接合點上游之C端處含有核定位信號的45 kDa形式，及具有C端ER保留基序之48 kDa規範形式(Tillmann U.等人, *Mol Cell Biol* 14:3030-3040; 1994)。該45 kDa同功異型物可在某些細胞應力條件下被動地輸入細胞溶質中。兩種同功異型物共享N端磷酸-酪

胺酸磷酸酯酶催化域。PTPN2負性調控非受體酪胺酸激酶(例如，JAK1、JAK3)、受體酪胺酸激酶(例如，INSR、EGFR、CSF1R、PDGFR)、轉錄因子(例如，STAT1、STAT3、STAT5a/b)及Src家族激酶(例如，Fyn、Lck)之信號傳導。作為JAK-STAT路徑之關鍵負性調控因子，PTPN2用於直接地調控通過細胞因子受體(包括IFNγ)之信號傳導。PTPN2催化域共享與PTPN1 (亦稱作PTP1B)之74%序列同源性，且共享相似酶動力學(Romsicki Y.等人, *Arch Biochem Biophys* 414:40-50; 2003)。

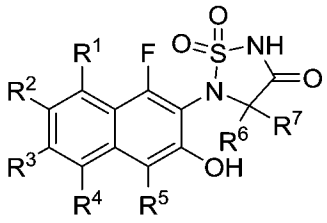
【0004】 來自使用在小鼠B16F10可移植腫瘤模型中編輯之CRISPR/Cas9基因組的功能損失活體內基因篩選之數據顯示，腫瘤細胞中之*Ptpn2*基因缺失改良對GM-CSF分泌疫苗(GVAX)加上PD-1檢查點阻斷之免疫療法方案的反應(Manguso R. T.等人, *Nature* 547:413-418; 2017)。*Ptpn2*損失藉由增強IFNγ介導之對抗原呈遞及生長抑制的影響而使腫瘤對免疫療法敏感。同一篩選亦揭示，已知牽涉於免疫逃避中之基因(包括PD-L1及CD47)亦在免疫療法選擇性壓力下缺失，而牽涉於IFNγ信號傳導路徑中之基因(包括IFNGR、JAK1及STAT1)經增濃。此等觀察結果指出關於增強IFNγ感測及信號傳導之治療策略之推定作用，即增強癌症免疫療法方案之功效。

【0005】 蛋白質酪胺酸磷酸酯酶非受體1型(PTPN1)亦稱作蛋白質酪胺酸磷酸酯酶-1B (PTP1B)，已顯示在胰島素及瘦素信號傳導中發揮關鍵作用且為用於下調胰島素及瘦素受體信號傳導路徑兩者之主要機制(Kenner K. A.等人, *J Biol Chem* 271: 19810-19816, 1996)。缺乏PTP1B之動物具有經改良葡萄糖調控及脂質型態且當用高脂肪膳食治療時抵抗重量增加(Elchebly M.等人, *Science* 283: 1544-1548, 1999)。因此，預期PTP1B抑制劑適用於治療2型糖尿病、肥胖及代謝症候群。

【發明內容】

【0006】　在一些實施例中，本文揭示蛋白質酪胺酸磷酸酯酶(例如，PTPN2及/或PTP1B)之抑制劑，其包含本文所揭示之化合物，例如式(I)、式(II)或式(III)化合物。在其他實施例中，本文揭示治療疾病或病症(例如，癌症、2型糖尿病、肥胖、代謝疾病或可有利地回應於PTPN2或PTP1B抑制劑治療之任何其他疾病、病症或小病)之方法，其包含投與有效量的本文所揭示之化合物，例如式(I)、式(II)或式(III)化合物。

【0007】　例如，本文揭示由式(I)表示之化合物：



(I)；

或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、互變異構體、酯、*N*-氧化物、立體異構體或同位素增濃變異體，其中：

R^1係選自由氫、鹵素、C_{1-6}烷基、C_{3-6}環烷基、-O-C_{1-6}烷基、-N(R^a)-C_{1-6}烷基及-C_{1-6}伸烷基-5-6員雜環基組成之群；

其中C_{1-6}烷基、C_{3-6}環烷基、-O-C_{1-6}烷基、-N(R^a)-C_{1-6}烷基及-C_{1-6}伸烷基-5-6員雜環基可視情況在一或多個可用碳上經各自獨立地選自R^g之一個、兩個、三個或三個以上取代基取代；且其中若-C_{1-6}伸烷基-5-6員雜環基含有可取代環氮原子，則彼環氮原子可視情況經R^h取代；

R^2係選自由氫、羥基、-CHF_2、-CH_2OH、-CH_2CN、-CH_2-O-C_{1-6}烷基、-CH_2-N(R^a)-C_{1-6}烷基、C_{2-6}烷基、C_{2-6}烯基、-O-C_{1-6}烷基、-N(R^a)-C_{1-6}烷基、-$S(O)_w$-C_{1-6}烷基、-C(O)-N(R^a)-C_{1-6}烷基、-N(R^a)-C(O)-C_{1-6}烷基、-O-C(O)-N(R^a)-C_{1-6}烷基、-N(R^a)-C(O)-O-C_{1-6}烷基、-C_{3-6}環烷基、-O-C_{3-6}環烷基、C_{1-6}伸烷基-C_{3-6}環烷基、-C_{1-6}伸烯基-C_{3-6}環烷基、-O-C_{1-6}伸烷基-C_{3-6}環烷基、5-6員雜芳基、4-6員雜環

基、-O-C_{1-6}伸烷基-5-6員雜芳基、-O-4-6員雜環基、-N(R^a)-4-6員雜環基、-C_{1-6}伸烷基-4-6員雜環基及-O-C_{1-6}伸烷基-4-6員雜環基組成之群；

其中-CH_2-O-C_{1-6}烷基、-CH_2-N(R^a)-C_{1-6}烷基、C_{2-6}烷基、C_{2-6}烯基、-O-C_{1-6}烷基、-N(R^a)-C_{1-6}烷基、-$S(O)_w$-C_{1-6}烷基、-C(O)-N(R^a)-C_{1-6}烷基、-N(R^a)-C(O)-C_{1-6}烷基、-O-C(O)-N(R^a)-C_{1-6}烷基、-N(R^a)-C(O)-O-C_{1-6}烷基、-C_{3-6}環烷基、-O-C_{3-6}環烷基、-C_{1-6}伸烷基-C_{3-6}環烷基、-C_{1-6}伸烯基-C_{3-6}環烷基、-O-C_{1-6}伸烷基-C_{3-6}環烷基、5-6員雜芳基、-O-C_{1-6}伸烷基-5-6員雜芳基、4-6員雜環基、-O-4-6員雜環基、-N(R^a)-4-6員雜環基、-C_{1-6}伸烷基-4-6員雜環基及-O-C_{1-6}伸烷基-4-6員雜環基可視情況在一或多個可用碳上經各自獨立地選自R^g之一個、兩個、三個或三個以上取代基取代；且其中若5-6員雜芳基、4-6員雜環基、-N(R^a)-4-6員雜環基、-C_{1-6}伸烷基-4-6員雜環基或-O-C_{1-6}伸烷基-4-6員雜環基含有可取代環氮原子，則彼環氮原子可視情況經R^h取代；

或R^1及R^2與其連接之原子合起來形成5-6員芳基或雜芳基；其中芳基或雜芳基可視情況經各自獨立地選自由鹵素、羥基、氰基、C_{1-6}烷基及C_{1-6}烷氧基組成之群的一或多個取代基取代；其中C_{1-6}烷基及C_{1-6}烷氧基可視情況經各自獨立地選自R^P之一個、兩個三個或三個以上取代基取代；

R^3係選自由氫、-C_{1-6}烷基、-O-C_{1-6}烷基、-N(R^a)-C_{1-6}烷基、-$S(O)_w$-C_{1-6}烷基、-C(O)-N(R^a)-C_{1-6}烷基、-N(R^a)-C(O)-C_{1-6}烷基及-C_{1-6}伸烷基-4-6員雜環基組成之群；

其中-C_{1-6}烷基、-O-C_{1-6}烷基、-N(R^a)-C_{1-6}烷基、-$S(O)_w$-C_{1-6}烷基、-C(O)-N(R^a)-C_{1-6}烷基、-N(R^a)-C(O)-C_{1-6}烷基及-C_{1-6}伸烷基-4-6員雜環基可視情況在一或多個可用碳上經各自獨立地選自R^g之一個、兩個、三個或三個以上取代基取代；且其中若-C_{1-6}伸烷基-4-6員雜環基含有可取代環氮原子，則彼環氮原子可視情況經

R^h取代；

R^4係選自由氫、鹵素、C_{1-6}烷基、C_{3-6}環烷基及-C_{1-6}伸烷基-4-6員雜環基組成之群；其中C_{1-6}烷基、C_{3-6}環烷基及-C_{1-6}伸烷基-4-6員雜環基可視情況在一或多個可用碳上經各自獨立地選自R^g之一個、兩個、三個或三個以上取代基取代；且其中若-C_{1-6}伸烷基-4-6員雜環基含有可取代環氮原子，則彼環氮原子可視情況經R^h取代；

其中R^1、R^2、R^3及R^4中之至少一者不為氫；

R^5係選自由氫、鹵素、C_{1-6}烷基、C_{3-6}環烷基及-C_{1-6}伸烷基-4-6員雜環基組成之群；其中C_{1-6}烷基、C_{3-6}環烷基及-C_{1-6}伸烷基-4-6員雜環基可視情況在一或多個可用碳上經各自獨立地選自R^g之一個、兩個、三個或三個以上取代基取代；且其中若-C_{1-6}伸烷基-4-6員雜環基含有可取代環氮原子，則彼環氮原子可視情況經R^h取代；

R^6為氫；

R^7為氫；

R^g在每次出現時獨立地選自由氫、鹵素、羥基、氰基、硝基、側氧基、-C(O)OH、R^aR^bN-、R^aR^bN-C(O)-、R^aR^bN-SO_w-、R^aR^bN-C(O)-N(R^a)-、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-6}環烷基、苯基、C_{1-6}伸烷基-C_{3-6}環烷基、-O-C_{1-6}伸烷基-C_{3-6}環烷基、-(CO)-(NR^a)-C_{1-6}伸烷基-C_{3-6}環烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{3-6}烯基氧基、C_{3-6}炔基氧基、C_{3-6}環烷氧基、C_{1-6}烷基-C(O)-、C_{1-6}烷基-O-C(O)-、C_{1-6}烷基-C(O)-O-、C_{1-6}烷基-$S(O)_w$-、C_{1-6}烷基-N(R^a)-、C_{1-6}烷基-N(R^a)-C(O)-、C_{1-6}烷基-C(O)-N(R^a)、C_{1-6}烷基-N(R^a)-C(O)-N(R^a)-、C_{1-6}烷基-N(R^a)-SO_w-、C_{3-6}環烷基-N(R^a)-SO_w-、C_{1-6}烷基-SO_w-N(R^a)-、C_{3-6}環烷基-SO_w-N(R^a)-、4-6員雜環基-SO_w-N(R^a)-、C_{1-6}烷氧基-C(O)-N(R^a)-、C_{1-6}烷基-C(O)-N(R^a)-C_{1-6}烷基-、C_{1-6}烷基-

$N(R^a)$-C(O)-C_{1-6}烷基-、-P(O)(C_{1-3}烷基)$_2$及C_{1-6}烷氧基-C_{1-6}烷基-組成之群；其中C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-6}環烷基、苯基、C_{1-6}伸烷基-C_{3-6}環烷基、-O-C_{1-6}伸烷基-C_{3-6}環烷基、-(CO)-(NR^a)-C_{1-6}伸烷基-C_{3-6}環烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{3-6}烯基氧基、C_{3-6}炔基氧基、C_{3-6}環烷氧基、C_{1-6}烷基-C(O)-、C_{1-6}烷基-O-C(O)-、C_{1-6}烷基-C(O)-O-、C_{1-6}烷基-$S(O)_w$-、C_{1-6}烷基-$N(R^a)$-、C_{1-6}烷基-$N(R^a)$-C(O)-、C_{1-6}烷基-C(O)-$N(R^a)$、C_{1-6}烷基-$N(R^a)$-C(O)-$N(R^a)$-、C_{1-6}烷基-$N(R^a)$-SO_w-、C_{3-6}環烷基-$N(R^a)$-SO_w-、C_{1-6}烷基-SO_w-$N(R^a)$-、C_{3-6}環烷基-SO_w-$N(R^a)$-、4-6員雜環基-SO_w-$N(R^a)$-、C_{1-6}烷氧基-C(O)-$N(R^a)$-、C_{1-6}烷基-C(O)-$N(R^a)$-C_{1-6}烷基-、C_{1-6}烷基-$N(R^a)$-C(O)-C_{1-6}烷基-、-P(O)(C_{1-3}烷基)$_2$及C_{1-6}烷氧基-C_{1-6}烷基-可視情況經各自獨立地選自R^P之一個、兩個三個或三個以上取代基取代；

R^h在每次出現時獨立地選自由C_{1-6}烷基、C_{3-6}烯基、C_{3-6}炔基、C_{3-6}環烷基、-C_{1-6}烷基-C_{3-6}環烷基、C_{1-6}烷基-$S(O)_2$-、C_{3-6}環烷基-$S(O)_2$-、4-6員雜環基-$S(O)_2$-、4-6員雜環基-C_{1-6}烷基-$S(O)_2$-、5-6員雜芳基-$S(O)_2$-、苯基-$S(O)_2$-、苯基-C_{1-6}烷基-$S(O)_2$-、C_{1-6}烷基-C(O)-、C_{1-6}環烷基-C(O)-、C_{1-6}烷氧基-C(O)-、R^aR^bN-C(O)-、R^aR^bN-SO_2-及-P(O)(C_{1-3}烷基)$_2$組成之群；其中C_{1-6}烷基、C_{3-6}烯基、C_{3-6}炔基、C_{3-6}環烷基、-C_{1-6}烷基-C_{3-6}環烷基、C_{1-6}烷基-$S(O)_2$-、C_{3-6}環烷基-$S(O)_2$-、4-6員雜環基-$S(O)_2$-、4-6員雜環基-C_{1-6}烷基-$S(O)_2$-、5-6員雜芳基-$S(O)_2$-、苯基-$S(O)_2$-、苯基-C_{1-6}烷基-$S(O)_2$-、C_{1-6}烷基-C(O)-、C_{1-6}環烷基-C(O)-、C_{1-6}烷氧基-C(O)-、R^aR^bN-C(O)-、R^aR^bN-SO_2-及-P(O)(C_{1-3}烷基)$_2$可視情況經各自獨立地選自R^P之一個、兩個三個或三個以上取代基取代；

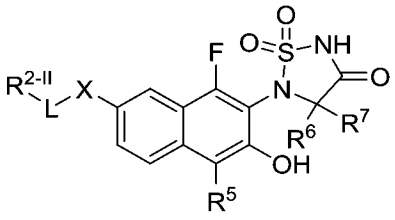
R^p在每次出現時獨立地選自由鹵素、羥基、氰基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{3-6}環烷基、4-6員雜環基、R^aR^bN-、R^aR^bN-羰基-、R^aR^bN-SO_2-及R^aR^bN-羰基-$N(R^a)$-組成之群；

R^a及R^b在每次出現時獨立地選自由氫、C_{1-6}烷基及C_{3-6}環烷基組成之群；其中C_{1-6}烷基可視情況經各自獨立地選自由鹵素、氰基、側氧基、羥基及C_{1-6}烷氧基(視情況經一個、兩個或三個氟原子取代)組成之群的一或多個取代基取代；

或R^a及R^b與其連接之氮合起來形成4-6員雜環基，其中該雜環基可視情況經各自獨立地選自由鹵素、氰基、側氧基及羥基組成之群的一或多個取代基取代；且

w為0、1或2。

【0008】　本文亦揭示由式(II)表示之化合物：



(II)

或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、互變異構體、酯、*N*-氧化物或立體異構體，其中：

X係選自由-O-及-N(R^a)-組成之群；

L為直鏈或分支鏈C_{1-6}伸烷基；

R^{2-II}係選自由氫、氰基、-NR^aR^b、C_{1-2}烷氧基、C_{3-6}環烷基-SO_2-N(R^a)-、C_{1-6}烷基-SO_2-N(R^a)-、苯基、5-6員雜芳基、4-6員雜環基及C_{3-6}環烷基組成之群；其中苯基、5-6員雜芳基、4-6員雜環基及C_{3-6}環烷基可視情況在一或多個可用碳上經各自獨立地選自由鹵素、羥基、-NR^aR^b、C_{1-2}烷基(視情況經一個、兩個或三個鹵素取代)及C_{1-2}烷氧基(視情況經一個、兩個或三個鹵素取代)組成之群的一個、兩個或三個取代基取代；且其中若5-6員雜芳基或4-6員雜環基含有可取代環氮原子，則彼環氮原子可視情況經C_{1-3}烷基取代；

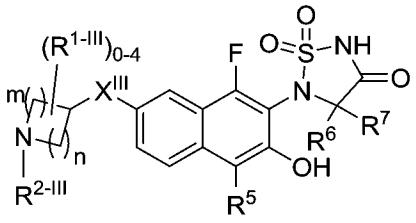
R^5係選自由氫、氘及鹵素組成之群；

R^6係選自由氫及氘組成之群；

R^7係選自由氫及氘組成之群；且

R^a及R^b在每次出現時各自獨立地選自由氫及C_{1-3}烷基組成之群。

【0009】　本文亦揭示由式(III)表示之化合物：



(III)；

或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、互變異構體、酯、*N*-氧化物或立體異構體，其中：

X^{III}係選自由一鍵、$-CH_2-$、$-NR^a-$、$-O-$、$-O-CH_2-$及$-OCH_2-CH_2-$組成之群

m為1、2或3；

n為1、2或3；

R^{1-III}係選自由氫、鹵素、羥基、氰基、$-NR^aR^b$、C_{1-2}烷基(視情況經一個、兩個或三個鹵素取代)及C_{1-2}烷氧基(視情況經一個、兩個或三個鹵素取代)組成之群；

R^{2-III}係選自由氫、C_{1-4}烷基、$-C(O)-C_{1-4}$烷基、$-C(O)-O-C_{1-4}$烷基、$-C(O)-N(R^a)-C_{1-4}$烷基、$-S(O)_2-C_{1-4}$烷基及$-S(O)_2-C_{3-6}$環烷基組成之群；其中C_{1-4}烷基、$-C(O)-C_{1-4}$烷基、$-C(O)-O-C_{1-4}$烷基、$-C(O)-N(R^a)-C_{1-4}$烷基、$-S(O)_2-C_{1-4}$烷基及$-S(O)_2-C_{3-6}$環烷基可視情況經各自獨立地選自由鹵素、羥基、氰基、$-NR^aR^b$、C_{1-2}烷基(視情況經一個、兩個或三個鹵素取代)及C_{1-2}烷氧基(視情況經一個、兩個或三個鹵素取代)組成之群的一個、兩個或三個取代基取代；

R^5係選自由氫、氘及鹵素組成之群；

R^6係選自由氫及氘組成之群；

R^7係選自由氫及氘組成之群；且

R^a及R^b在每次出現時各自獨立地選自由氫及C_{1-3}烷基組成之群。

【0010】　本文進一步揭示選自由以下組成之群的化合物：

5-{1-氟-3-羥基-7-[2-(嗎啉-4-基)乙氧基]萘-2-基}-1λ⁶,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

5-{7-[1-(環丙烷磺醯基)吡咯啶-3-基]-1-氟-3-羥基萘-2-基}-1λ⁶,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

5-[1-氟-3-羥基-7-(吡咯啶-3-基)萘-2-基]-1λ⁶,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

丙-2-基胺基甲酸8-氟-6-羥基-7-(1,1,4-三側氧基-1λ⁶,2,5-噻二唑啶-2-基)萘-2-基酯；

5-(9-氟-7-羥基萘并[2,1-*b*]呋喃-8-基)-1λ⁶,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

5-{7-[2-(氮雜環丁烷-1-基)乙氧基]-1-氟-3-羥基萘-2-基}-1λ⁶,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

5-[1-氟-3-羥基-7-甲氧基(4-^{2}H)萘-2-基](4,4-$^2H_2$)-1λ⁶,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

5-[1-氟-3-羥基-7-(甲基胺基)萘-2-基]-1λ⁶,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

5-{1-氟-3-羥基-7-[2-(哌啶-4-基)乙氧基]萘-2-基}-1λ⁶,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

5-(1-氟-7-{[3-氟-1-(丙-2-基)吡咯啶-3-基]甲氧基}-3-羥基萘-2-基)-1λ⁶,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

5-{1-氟-7-[(3-氟吡咯啶-3-基)甲氧基]-3-羥基萘-2-基}-1λ⁶,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

5-{[8-氟-6-羥基-7-(1,1,4-三側氧基-1λ⁶,2,5-噻二唑啶-2-基)萘-2-基]氧基}戊腈；

5-{1-氟-3-羥基-7-[2-(哌啶-1-基)乙氧基]萘-2-基}-1λ⁶,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

5-{7-[1-(環丙烷磺醯基)-2,5-二氫-1*H*-吡咯-3-基]-1-氟-3-羥基萘-2-基}-1λ*6*,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

5-{1-氟-3-羥基-7-[(哌啶-4-基)甲氧基]萘-2-基}-1λ⁶,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

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

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

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

5-{1-氟-3-羥基-7-[($^2H_3$)甲氧基]萘-2-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

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

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

5-{7-[2-(3-胺基雙環[1.1.1]戊-1-基)乙氧基]-1-氟-3-羥基萘-2-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

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

5-(1-氟-3-羥基-7-甲氧基萘-2-基)(4,4-$^2H_2$)-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

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

N-(2-{[8-氟-6-羥基-7-(1,1,4-三側氧基-1λ^6,2,5-噻二唑啶-2-基)萘-2-基]胺基}乙基)環丙烷磺醯胺；

5-(1-氟-3-羥基-7-{[1-(甲烷磺醯基)吡咯啶-3-基]胺基}萘-2-基)-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

N-(2-{[8-氟-6-羥基-7-(1,1,4-三側氧基-1λ^6,2,5-噻二唑啶-2-基)萘-2-基]氧基}乙基)環丙烷磺醯胺5-(1-氟-3-羥基-7-{[1-(甲烷磺醯基)氮雜環丁烷-3-基]胺基}萘-2-基)-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

4-{[8-氟-6-羥基-7-(1,1,4-三側氧基-1λ^6,2,5-噻二唑啶-2-基)萘-2-基]氧基}丁腈；

[1-({[8-氟-6-羥基-7-(1,1,4-三側氧基-1λ^6,2,5-噻二唑啶-2-基)萘-2-基]氧基}甲基)

環丙基]乙腈；

5-{7-[2-(二甲基胺基)乙氧基]-1-氟-3-羥基萘-2-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

5-{7-[1-(環丙基甲基)-1*H*-吡唑-4-基]-1-氟-3-羥基萘-2-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；5-{1-氟-3-羥基-7-[(1*H*-吡唑-4-基)甲氧基]萘-2-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

5-[1-氟-3-羥基-7-(2-甲基丙氧基)萘-2-基]-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；5-[1-氟-3-羥基-7-(2-羥基丙氧基)萘-2-基]-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；*N*-(環丙基甲基)-8-氟-6-羥基-7-(1,1,4-三側氧基-1λ^6,2,5-噻二唑啶-2-基)萘-2-甲醯胺；5-[1-氟-3-羥基-7-(2-{[2-(三氟甲氧基)乙基]胺基}乙氧基)萘-2-基]-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；5-(1-氟-3-羥基-7-{2-[(2-甲氧基乙基)胺基]乙氧基}萘-2-基)-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；5-{1-氟-3-羥基-7-[3-(甲基胺基)丙基]萘-2-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；5-{7-[3-(乙基胺基)丙基]-1-氟-3-羥基萘-2-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；5-{7-[5-(二甲基磷醯基)噻吩-2-基]-1-氟-3-羥基萘-2-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；5-{7-[2-(環丙基胺基)乙氧基]-1-氟-3-羥基萘-2-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；5-{1-氟-3-羥基-7-[2-(甲基胺基)乙氧基]萘-2-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；5-{7-[2-(乙基胺基)乙氧基]-1-氟-3-羥基萘-2-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；5-(1-氟-3-羥基-7-{2-[(丙-2-基)胺基]乙氧基}萘-2-基)-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；5-{7-[3-(二乙基磷醯基)丙氧基]-1-氟-3-羥基萘-2-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；5-{1-氟-3-羥基-7-[(3*S*)-3-羥基丁氧基]萘-2-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；5-{1,4-二氟-3-羥基-7-[(3-甲基丁基)胺基]萘-2-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；5-{1-氟-3-羥基-7-[(3*R*)-3-羥基丁氧基]萘-2-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；5-[7-(2-環丙基-2-羥基乙氧基)-1-氟-3-羥基萘-2-

基]-1λ⁶,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；5-{1-氟-3-羥基-7-[(4*R*)-4-羥基戊基]萘-2-基}-1λ⁶,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；5-{1-氟-3-羥基-7-[(4*R*)-4-羥基戊基]萘-2-基}-1λ⁶,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；5-{1-氟-3-羥基-7-[(4*S*)-4-羥基戊基]萘-2-基}-1λ⁶,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；5-[1-氟-3-羥基-7-(4-羥基-4-甲基戊基)萘-2-基]-1λ⁶,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；5-{1-氟-3-羥基-7-[(3-側氧基戊基)氧基]萘-2-基}-1λ⁶,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；5-[1-氟-3-羥基-7-(3-羥基丁氧基)萘-2-基]-1λ⁶,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；*N*-[8-氟-6-羥基-7-(1,1,4-三側氧基-1λ⁶,2,5-噻二唑啶-2-基)萘-2-基]-3-甲基丁醯胺；5-[1-氟-3-羥基-7-(4,4,4-三氟丁氧基)萘-2-基]-1λ⁶,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；1-(2-{[8-氟-6-羥基-7-(1,1,4-三側氧基-1λ⁶,2,5-噻二唑啶-2-基)萘-2-基]氧基}乙基)環丙烷-1-甲腈；5-(1-氟-3-羥基-7-{2-[1-(甲氧基甲基)環丙基]乙氧基}萘-2-基)-1λ⁶,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；5-(7-{[(環丙基甲基)胺基]甲基}-1-氟-3-羥基萘-2-基)-1λ⁶,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；5-{7-[(2,2-二氟丙基)胺基]-1-氟-3-羥基萘-2-基}-1λ⁶,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；5-{7-[3,3-二甲基-4-(甲基胺基)丁氧基]-1-氟-3-羥基萘-2-基}-1λ⁶,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；5-{1-氟-3-羥基-7-[(2-苯基乙基)胺基]萘-2-基}-1λ⁶,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；5-[7-(3-胺基-3-甲基丁氧基)-1-氟-3-羥基萘-2-基]-1λ⁶,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；5-{1-氟-3-羥基-7-(4,4,4-三氟丁基)胺基]萘-2-基}-1λ⁶,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；5-[7-(二氟甲基)-1-氟-3-羥基萘-2-基]-1λ⁶,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；5-{7-[1-(二甲基磷醯基)-2,5-二氫-1*H*-吡咯-3-基]-1-氟-3-羥基萘-2-基}-1λ⁶,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；5-{1-氟-3-羥基-7-(3,3,3-三氟丙基)胺基]萘-2-基}-1λ⁶,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；5-[1-氟-3-羥基-7-(3-甲氧基-3-甲基丁氧基)萘-2-基]-1λ⁶,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；5-[7-(2-環丙基丙氧基)-1-氟-3-羥基萘-2-基]-1λ⁶,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；5-[1-氟-3-羥基-7-({2-[(丙-2-基)氧基]乙基}胺基)萘-2-基]-1λ⁶,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；5-(1-

氟-3-羥基-7-{[1-(甲烷磺醯基)吡咯啶-3-基]甲氧基}萘-2-基)-1λ⁶,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；4-{[8-氟-6-羥基-7-(1,1,4-三側氧基-1λ⁶,2,5-噻二唑啶-2-基)萘-2-基]胺基}丁腈；5-[1-氟-3-羥基-7-(2-羥基乙基)萘-2-基]-1λ⁶,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；5-[7-(4-胺基-3,3-二甲基丁氧基)-1-氟-3-羥基萘-2-基]-1λ⁶,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；5-(7-{[2-(氮雜環丁烷-1-基)乙基]胺基}-1-氟-3-羥基萘-2-基)-1λ⁶,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；5-(7-{[1-(環丙烷磺醯基)氮雜環丁烷-3-基]氧基}-1-氟-3-羥基萘-2-基)-1λ⁶,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；5-{1-氟-3-羥基-7-[(2-甲氧基乙基)胺基]萘-2-基}-1λ⁶,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；5-[1-氟-3-羥基-7-(3,3,3-三氟丙氧基)萘-2-基]-1λ⁶,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；1-({[8-氟-6-羥基-7-(1,1,4-三側氧基-1λ⁶,2,5-噻二唑啶-2-基)萘-2-基]胺基}甲基)環丙烷-1-甲腈；5-[1-氟-3-羥基-7-(3-羥基-3-甲基丁氧基)萘-2-基]-1λ⁶,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；5-{1-氟-3-羥基-7-[3-(1*H*-吡唑-1-基)丙氧基]萘-2-基}-1λ⁶,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；5-(7-{1-[(4-胺基苯基)甲烷磺醯基]-2,5-二氫-1*H*-吡咯-3-基}-1-氟-3-羥基萘-2-基)-1λ⁶,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；5-[1-氟-3-羥基-7-(羥基甲基)萘-2-基]-1λ⁶,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；5-{7-[1-(環丙烷磺醯基)哌啶-3-基]-1-氟-3-羥基萘-2-基}-1λ⁶,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；5-{7-[1-(環丙烷羰基)吡咯啶-2-基]-1-氟-3-羥基萘-2-基}-1λ⁶,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；5-{1-氟-3-羥基-7-[2-(1*H*-吡唑-1-基)乙氧基]萘-2-基}-1λ⁶,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；5-{7-[1-(環丙烷磺醯基)吡咯啶-2-基]-1-氟-3-羥基萘-2-基}-1λ⁶,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；5-{7-[1-(環丙烷磺醯基)吡咯啶-2-基]-1-氟-3-羥基萘-2-基}-1λ⁶,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；5-[1-氟-3-羥基-7-(哌啶-3-基)萘-2-基]-1λ⁶,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；5-{7-[2-(2,2-二氟環丙基)乙氧基]-1-氟-3-羥基萘-2-基}-1λ⁶,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；5-{1-氟-3-羥基-7-[2-(1-甲基環丙基)乙氧基]萘-2-基}-1λ⁶,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；5-(7-{1-[(3-胺基苯基)甲烷磺醯基]-2,5-二氫-1*H*-吡咯-3-基}-

1-氟-3-羥基萘-2-基)-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；5-(7-{1-[(2-胺基苯基)甲烷磺醯基]-2,5-二氫-1*H*-吡咯-3-基}-1-氟-3-羥基萘-2-基)-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；5-[7-(2,2-二氟乙基)-1-氟-3-羥基萘-2-基]-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；5-[1-氟-3-羥基-7-(2,2,2-三氟乙氧基)萘-2-基]-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；5-[1-氟-7-(2-氟乙氧基)-3-羥基萘-2-基]-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；1-({[8-氟-6-羥基-7-(1,1,4-三側氧基-1λ^6,2,5-噻二唑啶-2-基)萘-2-基]氧基}甲基)環丙烷-1-甲腈；5-{1-氟-3-羥基-7-[(3-甲基丁基)胺基]萘-2-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；5-{1-氟-3-羥基-7-[(2-甲基丙基)胺基]萘-2-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；5-{7-[(環丙基甲基)胺基]-1-氟-3-羥基萘-2-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；{[8-氟-6-羥基-7-(1,1,4-三側氧基-1λ^6,2,5-噻二唑啶-2-基)萘-2-基]氧基}乙腈；5-[1-氟-3-羥基-7-(3-甲基丁氧基)萘-2-基]-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；5-(1,8-二氟-3-羥基-7-甲氧基萘-2-基)-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；5-{7-[1-(環丙烷磺醯基)氮雜環丁烷-3-基]-1-氟-3-羥基萘-2-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；5-{7-[1-(環丙烷羰基)氮雜環丁烷-3-基]-1-氟-3-羥基萘-2-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；(2*E*)-3-[8-氟-6-羥基-7-(1,1,4-三側氧基-1λ^6,2,5-噻二唑啶-2-基)萘-2-基]丙-2-烯腈；5-[7-(2-環丙基乙基)-1-氟-3-羥基萘-2-基]-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；5-{7-[(2,2-二氟環丙基)甲氧基]-1-氟-3-羥基萘-2-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；5-[7-(2-環丙基乙氧基)-1-氟-3-羥基萘-2-基]-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；5-{7-[2-(環丙基甲氧基)乙氧基]-1-氟-3-羥基萘-2-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；5-{1-氟-3-羥基-7-[2-(氧雜環戊烷-2-基)乙氧基]萘-2-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；5-{7-[2-(環丁氧基)乙氧基]-1-氟-3-羥基萘-2-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；5-(1-氟-3-羥基-7-{2-[(丙-2-基)氧基]乙氧基}萘-2-基)-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；5-[7-(3-乙氧基丙氧基)-1-氟-3-羥基萘-2-基]-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；5-[7-(2-第三丁

氧基乙氧基)-1-氟-3-羥基萘-2-基]-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；5-(7-{[外消旋-(1*R*,2*R*)-2-乙基環丙基]甲氧基}-1-氟-3-羥基萘-2-基)-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；5-[1-氟-3-羥基-7-(4-甲基戊基)萘-2-基]-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；5-{7-[3-(2,2-二甲基丙基)吡咯啶-1-基]-1-氟-3-羥基萘-2-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；5-[7-(1-氯-3-羥基丙-2-基)-1-氟-3-羥基萘-2-基]-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；5-{7-[1-(環丙基甲基)吡咯啶-3-基]-1-氟-3-羥基萘-2-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；5-[7-(環丙氧基)-1-氟-3-羥基萘-2-基]-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；5-{7-[(2-環丙基乙基)胺基]-1-氟-3-羥基萘-2-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；5-[1-氟-3-羥基-7-[(4-甲基-1*H*-咪唑-2-基)萘-2-基]-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；5-[7-(氮雜環丁烷-3基)-1-氟-3-羥基萘-2-基]-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；5-[1-氟-3-羥基-7-(5-甲氧基噻吩-2-基)萘-2-基]-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；[8-氟-6-羥基-7-(1,1,4-三側氧基-1λ^6,2,5-噻二唑啶-2-基)萘-2-基]乙腈；5-[1-氟-3-羥基-7-(甲氧基甲基)萘-2-基]-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；5-{1-氟-3-羥基-7-[(3-甲基氧雜環丁烷-3-基)甲氧基]萘-2-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；5-{4-溴-7-[1-(環丙烷磺醯基)-2,5-二氫-1*H*-吡咯-3-基]-1-氟-3-羥基萘-2-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；5-{4-溴-7-[1-(環丙烷磺醯基)-1*H*-吡咯-3-基]-1-氟-3-羥基萘-2-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；5-{1-氟-3-羥基-7-[(3*S*)-吡咯啶-3-基]萘-2-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；5-{1-氟-3-羥基-7-[(3*R*)-吡咯啶-3-基]萘-2-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；5-(8-氯-1-氟-3-羥基-7-甲氧基萘-2-基)-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；5-{7-[(3,3-二氟環丁基)甲氧基]-1-氟-3-羥基萘-2-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；5-(7-環丙基-1-氟-3-羥基萘-2-基)-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；5-{7-[1-(環丙烷羰基)-2,5-二氫-1*H*-吡咯-3-基]-1-氟-3-羥基萘-2-基}-1λ*6*,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；5-(4-氯-1-氟-3-羥基-7-甲氧基萘-2-基)-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三

酮；5-{7-[(*E*)-2-環丙基乙烯基]-1-氟-3-羥基萘-2-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；5-{1-氟-3-羥基-7-[(1*E*)-4-甲基戊-1-烯-1-基]萘-2-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；5-{1-氟-3-羥基-7-[1-(五甲基苯基)乙烯基]萘-2-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；5-{7-[1-(環丙基甲基)-2,5-二氫-1*H*-吡咯-3-基]-1-氟-3-羥基萘-2-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；5-(4-溴-1-氟-3-羥基-7-甲氧基萘-2-基)-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；5-{7-[1-(2-環丙基乙基)-2,5-二氫-1*H*-吡咯-3-基]-1-氟-3-羥基萘-2-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；5-{1-氟-3-羥基-7-[(1*E*)-3-甲氧基丙-1-烯-1-基]萘-2-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；5-[7-(2-乙氧基乙氧基)-1-氟-3-羥基萘-2-基]-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；5-[1-氟-3-羥基-7-(3-甲氧基丙氧基)萘-2-基]-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；5-[7-(1,1-二側氧基-1λ^6-噻烷-4-基)-1-氟-3-羥基萘-2-基]-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；5-[1-氟-3-羥基-7-(氧雜環己烷-3-基)萘-2-基]-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；5-[7-(環丙基甲氧基)-1-氟-3-羥基萘-2-基]-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；5-(1-氟-3-羥基-7-{[1-(2,2,2-三氟乙基)吡咯啶-3-基]甲基}萘-2-基)-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；5-(1-氟-3-羥基-7-{[1-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-4-基]甲基}萘-2-基)-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；5-(1-氟-3-羥基-7-{2-[甲基(2-甲基丙基)胺基]乙氧基}萘-2-基)-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；5-{1-氟-3-羥基-7-[(氧雜環戊烷-2-基)甲氧基]萘-2-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；5-[1-氟-3-羥基-7-(氧雜環戊烷-3-基)萘-2-基]-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；5-(7-{[1-(環丙烷磺醯基)氮雜環丁烷-3-基]甲基}-1-氟-3-羥基萘-2-基)-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；5-(7-{[1-(環丙烷磺醯基)哌啶-4-基]甲基}-1-氟-3-羥基萘-2-基)-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；5-[1-氟-3-羥基-7-(吡咯啶-2-基)萘-2-基]-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；5-(7-{[1-(環丙烷磺醯基)哌啶-3-基]甲基}-1-氟-3-羥基萘-2-基)-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；5-[7-(二氟甲氧基)-1-氟-3-羥基萘-2-基]-1λ^6,2,5-噻

二唑啶-1,1,3-三酮；5-(7-{[1-(環丙烷磺醯基)吡咯啶-3-基]甲基}-1-氟-3-羥基萘-2-基)-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；5-{1-氟-3-羥基-7-[(吡咯啶-3-基)甲基]萘-2-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；5-[7-(2,5-二氫呋喃-3-基)-1-氟-3-羥基萘-2-基]-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；5-[7-(3,6-二氫-2*H*-哌喃-4-基)-1-氟-3-羥基萘-2-基]-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；5-[7-(2,5-二氫-1*H*-吡咯-3-基)-1-氟-3-羥基萘-2-基]-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；5-[1-氟-3-羥基-7-(吡啶-3-基)萘-2-基]-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；5-{7-[(氮雜環丁烷-3基)甲基]-1-氟-3-羥基萘-2-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；*N*-(2-環丙基乙基)-2-{[8-氟-6-羥基-7-(1,1,4-三側氧基-1λ^6,2,5-噻二唑啶-2-基)萘-2-基]胺基}乙醯胺；4-{[8-氟-6-羥基-7-(1,1,4-三側氧基-1λ^6,2,5-噻二唑啶-2-基)萘-2-基]氧基}-*N*-甲基丁醯胺；*N*-乙基-*N*'-(2-{[8-氟-6-羥基-7-(1,1,4-三側氧基-1λ^6,2,5-噻二唑啶-2-基)萘-2-基]氧基}乙基)脲；5-{1-氟-3-羥基-7-[(氧雜環己烷-3-基)甲氧基]萘-2-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；5-{7-[(1-氯-3-羥基丙-2-基)氧基]-1-氟-3-羥基萘-2-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；5-{1-氟-3-羥基-7-[(氧雜環己烷-4-基)甲氧基]萘-2-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；5-{1-氟-3-羥基-7-[(氧雜環丁烷-3-基)氧基]萘-2-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；5-{1-氟-3-羥基-7-[1-(2,2,2-三氟乙基)-1,2,3,6-四氫吡啶-4-基]萘-2-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；5-(1-氟-3,7-二羥基萘-2-基)-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；5-[1-氟-3-羥基-7-(2-羥基乙氧基)萘-2-基]-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；5-(1-氟-3-羥基-7-丙氧基萘-2-基)-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；5-{1-氟-3-羥基-7-[(丙-2-基)氧基]萘-2-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；{[8-氟-6-羥基-7-(1,1,4-三側氧基-1λ^6,2,5-噻二唑啶-2-基)萘-2-基]胺基}乙酸；*N*-(2-環丙基乙基)-2-{[8-氟-6-羥基-7-(1,1,4-三側氧基-1λ^6,2,5-噻二唑啶-2-基)萘-2-基]氧基}乙醯胺；*N*,*N*-二乙基-2-{[8-氟-6-羥基-7-(1,1,4-三側氧基-1λ^6,2,5-噻二唑啶-2-基)萘-2-基]氧基}乙

醯胺；5-{1-氟-3-羥基-7-[2-側氧基-2-(吡咯啶-1-基)乙氧基]萘-2-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；5-(1-氟-3-羥基-7-{[1-(甲烷磺醯基)哌啶-4-基]氧基}萘-2-基)-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；5-{1-氟-3-羥基-7-[1-(氧雜環戊烷-3-磺醯基)-2,5-二氫-1*H*-吡咯-3-基]萘-2-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；5-{1-氟-3-羥基-7-[1-(2-甲氧基乙烷磺醯基)-2,5-二氫-1*H*-吡咯-3-基]萘-2-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；5-{1-氟-3-羥基-7-[1-(3,3,3-三氟丙烷-1-磺醯基)-2,5-二氫-1*H*-吡咯-3-基]萘-2-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；5-{1-氟-3-羥基-7-[1-(3,3,3-三氟丙烷-1-磺醯基)-2,5-二氫-1*H*-吡咯-3-基]萘-2-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；5-(1-氟-3-羥基-7-{1-[(氧雜環己烷-2-基)甲烷磺醯基]-2,5-二氫-1*H*-吡咯-3-基}萘-2-基)-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；5-{1-氟-3-羥基-7-[1-(4,4,4-三氟丁烷-1-磺醯基)-2,5-二氫-1*H*-吡咯-3-基]萘-2-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；5-{7-[1-(丁烷-1-磺醯基)-2,5-二氫-1*H*-吡咯-3-基]-1-氟-3-羥基萘-2-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；5-(7-{1-[(1,4-二噁烷-2-基)甲烷磺醯基]-2,5-二氫-1*H*-吡咯-3-基}-1-氟-3-羥基萘-2-基)-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；5-{3-[8-氟-6-羥基-7-(1,1,4-三側氧基-1λ^6,2,5-噻二唑啶-2-基)萘-2-基]-2,5-二氫-1*H*-吡咯-1-磺醯基}戊腈；5-{1-氟-3-羥基-7-[1-(戊烷-2-磺醯基)-2,5-二氫-1*H*-吡咯-3-基]萘-2-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；5-{7-[1-(乙烷磺醯基)-2,5-二氫-1*H*-吡咯-3-基]-1-氟-3-羥基萘-2-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；5-{1-氟-3-羥基-7-[1-(丙烷-2-磺醯基)-2,5-二氫-1*H*-吡咯-3-基]萘-2-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；5-{7-[1-(環丙烷磺醯基)-1,2,3,6-四氫吡啶-4-基]-1-氟-3-羥基萘-2-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；*N*-(2-{[8-氟-6-羥基-7-(1,1,4-三側氧基-1λ^6,2,5-噻二唑啶-2-基)萘-2-基]氧基}乙基)氧雜環丁烷-3-磺醯胺；5-[1-氟-3-羥基-7-(哌啶-4-基)萘-2-基]-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；5-{1-氟-3-羥基-7-[1-(2-甲基丙烷-1-磺醯基)-2,5-二氫-1*H*-吡咯-3-基]萘-2-基}-1λ^6,2,5-噻二

唑啶-1,1,3-三酮；5-(7-乙氧基-1-氟-3-羥基萘-2-基)-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；5-[7-(2,2-二氟乙氧基)-1-氟-3-羥基萘-2-基]-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；5-{7-[1-(環丙烷磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基]-1-氟-3-羥基萘-2-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；5-(1-氟-3-羥基-7-{[(3*R*)-1-(甲烷磺醯基)吡咯啶-3-基]胺基}萘-2-基)-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；5-(1-氟-3-羥基-7-{[1-(甲烷磺醯基)哌啶-4-基]胺基}萘-2-基)-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；5-(7-{[1-(環丙烷磺醯基)吡咯啶-3-基]胺基}-1-氟-3-羥基萘-2-基)-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；5-(1-氟-7-{[3-氟-1-(甲烷磺醯基)吡咯啶-3-基]甲氧基}-3-羥基萘-2-基)-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；5-{1-氟-3-羥基-7-[1-(丙烷-2-磺醯基)吡咯啶-3-基]萘-2-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；5-[7-(2-胺基乙氧基)-1-氟-3-羥基萘-2-基]-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；5-{7-[1-(1,3-二甲基-1*H*-吡唑-4-磺醯基)-2,5-二氫-1*H*-吡咯-3-基]-1-氟-3-羥基萘-2-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；*N*-(2-{[8-氟-6-羥基-7-(1,1,4-三側氧基-1λ^6,2,5-噻二唑啶-2-基)萘-2-基]氧基}乙基)乙烷磺醯胺；5-{1-氟-7-[1-(呋喃-3-磺醯基)-2,5-二氫-1*H*-吡咯-3-基]-3-羥基萘-2-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；5-{1-氟-3-羥基-7-[1-(3-甲基丁烷-1-磺醯基)-2,5-二氫-1*H*-吡咯-3-基]萘-2-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；5-{1-氟-3-羥基-7-[1-(噻吩-3-磺醯基)-2,5-二氫-1*H*-吡咯-3-基]萘-2-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；5-{7-[1-(苯磺醯基)-2,5-二氫-1*H*-吡咯-3-基]-1-氟-3-羥基萘-2-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；5-{7-[1-(環丁烷磺醯基)-2,5-二氫-1*H*-吡咯-3-基]-1-氟-3-羥基萘-2-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

(2*S*)-2-胺基-4-{[8-氟-6-羥基-7-(1,1,4-三側氧基-1λ^6,2,5-噻二唑啶-2-基)萘-2-基]氧基}丁酸甲酯；5-{7-[(3,5-二甲基-1*H*-吡唑-4-基)甲氧基]-1-氟-3-羥基萘-2-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；5-[7-(3,5-二甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1-氟-3-羥基萘-2-基]-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；5-[7-(2-環己基乙氧基)-1-氟-3-羥基萘-2-基]-

$1\lambda^6$,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

2-[8-氟-6-羥基-7-(1,1,4-三側氧基-$1\lambda^6$,2,5-噻二唑啶-2-基)萘-2-基]-1*H*-咪唑-4-甲腈；

及其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、互變異構體、酯、*N*-氧化物或立體異構體。

【0011】 在一些實施例中，本文所揭示之化合物(例如，式(I)、式(II)或式(III)化合物)經調配為包含所揭示之化合物及醫藥學上可接受之載劑的醫藥學上可接受之組成物。

【0012】 本文亦揭示一種治療有需要之患者的癌症之方法，該方法包含向該患者投與與額外治療劑組合的有效量之本文所揭示之化合物(例如，式(I)、式(II)或式(III)化合物)。在一些實施例中，該額外治療劑為免疫治療劑。例如，在一些實施例中，該免疫治療劑係選自由抗PD-1抗體、抗PD-L1抗體及抗CTLA-4抗體組成之群。

【0013】 例如，本文揭示一種治療有需要之患者的癌症之方法，該方法包含向該患者投與有效量之本文所揭示之化合物(例如，式(I)、式(II)或式(III)化合物)。

【0014】 本文進一步提供一種治療有需要之患者的2型糖尿病之方法，該方法包含向該患者投與有效量之本文所揭示之化合物(例如，式(I)、式(II)或式(III)化合物)。

【0015】 例如，本文揭示一種治療及/或控制有需要之患者的肥胖之方法，該方法包含向該患者投與有效量之本文所揭示之化合物(例如，式(I)、式(II)或式(III)化合物)。

【0016】 例如，本文揭示一種抑制有需要之超重或肥胖患者中的進一步重量

增加之方法，該方法包含向該患者投與有效量之本文所揭示之化合物(例如，式(I)、式(II)或式(III)化合物)。

【0017】 本文進一步揭示一種治療有需要之患者的代謝疾病之方法，該方法包含向該患者投與有效量之本文所揭示之化合物(例如，式(I)、式(II)或式(III)化合物)。

【0018】 在一些實施例中，該方法包含癌症之治療。在一些實施例中，該癌症包含胰臟癌、乳癌、多發性骨髓瘤、黑色素瘤或分泌細胞癌症。在一些實施例中，該方法包含代謝疾病之治療。在一些實施例中，該代謝疾病包含非酒精性脂肪肝炎(NASH)、非酒精性脂肪肝疾病(NAFLD)、肝纖維化、肥胖、2型糖尿病、心臟病、動脈粥樣硬化、關節炎、胱胺酸病、苯酮尿、增生性視網膜病、代謝症候群或卡恩斯-賽爾疾病(Kearns-Sayre disease)。

【0019】 本文亦揭示一種用於治療有需要之患者的癌症之組成物，其中該組成物包含與額外治療劑組合的本文所揭示之化合物(例如，式(I)、式(II)或式(III)化合物)。在一些實施例中，該額外治療劑為免疫治療劑。例如，在一些實施例中，該免疫治療劑係選自由抗PD-1抗體、抗PD-L1抗體及抗CTLA-4抗體組成之群。

【0020】 例如，本文揭示一種用於治療有需要之患者的癌症之組成物，其中該組成物包含本文所揭示之化合物(例如，式(I)、式(II)或式(III)化合物)。

【0021】 本文進一步提供一種用於治療有需要之患者的2型糖尿病之組成物，其中該組成物包含本文所揭示之化合物(例如，式(I)、式(II)或式(III)化合物)。

【0022】 例如，本文揭示一種用於治療及/或控制有需要之患者的肥胖之組成物，其中該組成物包含本文所揭示之化合物(例如，式(I)、式(II)或式(III)化合

物)。

【0023】 例如，本文揭示一種用於抑制有需要之超重或肥胖患者中的進一步重量增加之組成物，其中該組成物包含本文所揭示之化合物(例如，式(I)、式(II)或式(III)化合物)。

【0024】 本文進一步揭示一種用於治療有需要之患者的代謝疾病之組成物，其中該組成物包含本文所揭示之化合物(例如，式(I)、式(II)或式(III)化合物)。

【0025】 在一些實施例中，該癌症包含胰臟癌、乳癌、多發性骨髓瘤、黑色素瘤或分泌細胞癌症。在一些實施例中，該代謝疾病包含非酒精性脂肪肝炎(NASH)、非酒精性脂肪肝疾病(NAFLD)、肝纖維化、肥胖、2型糖尿病、心臟病、動脈粥樣硬化、關節炎、胱胺酸病、苯酮尿、增生性視網膜病、代謝症候群或卡恩斯-賽爾疾病(Kearns-Sayre disease)。

【實施方式】

相關申請案之交叉引用

【0026】 本申請案主張2018年6月21日申請之美國臨時申請案第62/688,226號的優先權，該臨時申請案以引用之方式整體併入本文中。

序列表簡述

【0027】 本文中以引用之方式整體併入標題為「CLS-014WO SEQ ID List_ST25」之序列表，其包含SEQ ID NO: 1-SEQ ID NO: 3，該序列表包括本文所揭示之胺基酸序列。該序列表已經由EFS以ASCII文本形式隨同經提交。該序列表最初於2019年6月13日經創建，且大小為8 KB。

【0028】 本發明至少部分地係有關用於抑制蛋白質酪胺酸磷酸酯酶(例如，蛋白質酪胺酸磷酸酯酶非受體2型(PTPN2)及/或蛋白質酪胺酸磷酸酯酶非受體1型((PTPN1)，亦稱作蛋白質酪胺酸磷酸酯酶-1B (PTP1B)))之化合物、組成物及

方法。

定義

化學定義

【0029】 特定官能基及化學術語之定義更詳細地描述於下文中。化學元素係根據元素週期表, CAS版本, *Handbook of Chemistry and Physics*, 第75版, 封面內頁標識，且特定官能基一般地如本文所述經定義。另外，有機化學之一般原則以及特定官能部分及反應性係描述於Thomas Sorrell, *Organic Chemistry*, University Science Books, Sausalito, 1999；Smith及March, *March's Advanced Organic Chemistry*, 第5版, John Wiley & Sons, Inc., New York, 2001；Larock, *Comprehensive Organic Transformations*, VCH Publishers, Inc., New York, 1989；及Carruthers, *Some Modern Methods of Organic Synthesis*, 第3版, Cambridge University Press, Cambridge, 1987中。

【0030】 本文所用之縮寫具有在化學及生物學領域內之其習知含義。本文所陳述之化學結構及化學式係根據化學領域中已知之標準化學價規則經構建。

【0031】 本文所述之化合物可包含一或多個不對稱中心，且因此可以多種異構體形式(例如，對映異構體及/或非對映異構體)存在。例如，本文所述之化合物可呈個別對映異構體、非對映異構體或幾何異構體之形式，或可呈立體異構體混合物之形式，包括外消旋混合物及一或多種立體異構體經增濃之混合物。異構體可藉由熟習此項技術者已知之方法自混合物分離，包括對掌性高壓液相層析法(HPLC)及對掌性鹽之形成及結晶；或較佳異構體可藉由不對稱合成經製備。參見例如Jacques等人, *Enantiomers, Racemates and Resolutions* (Wiley Interscience, New York, 1981)；Wilen等人, *Tetrahedron* 33:2725 (1977)；Eliel, *Stereochemistry of Carbon Compounds* (McGraw-Hill, NY, 1962)；及Wilen, *Tables*

of Resolving Agents and Optical Resolutions 第268頁(E.L. Eliel編, Univ. of Notre Dame Press, Notre Dame, IN 1972)。本發明另外涵蓋本文中經描述為實質上不含其他異構體之個別異構體及替代地經描述為多種異構體之混合物的化合物。

【0032】 如本文所用，純對映異構體化合物實質上不含該化合物之其他對映異構體或立體異構體(亦即，呈對映異構體過量)。換言之，該化合物之「S」形式實質上不含該化合物之「R」形式且因此呈「R」形式之對映異構體過量。術語「對映異構體純」或「純對映異構體」表示該化合物包含超過75重量%、超過80重量%、超過85重量%、超過90重量%、超過91重量%、超過92重量%、超過93重量%、超過94重量%、超過95重量%、超過96重量%、超過97重量%、超過98重量%、超過99重量%、超過99.5重量%或超過99.9重量%之該對映異構體。在某些實施例中，該等重量係基於該化合物之所有對映異構體或立體異構體之總重量。

【0033】 在本文所提供之組成物中，對映異構體純化合物可與其他活性或無活性成分一起存在。例如，包含對映異構體純R-化合物之醫藥組成物可包含例如約90%賦形劑及約10%對映異構體純R-化合物。在某些實施例中，該等組成物中之對映異構體純R-化合物可例如包含以該化合物之總重量計至少約95重量% R-化合物及至多約5重量% S-化合物。例如，包含對映異構體純S-化合物之醫藥組成物可包含例如約90%賦形劑及約10%對映異構體純S-化合物。在某些實施例中，該等組成物中之對映異構體純S-化合物可例如包含以該化合物之總重量計至少約95重量% S-化合物及至多約5重量% R-化合物。在某些實施例中，該活性成分可與幾乎不存在之賦形劑或載劑一起經調配。

【0034】 如本文所用，「同位素增濃變異體」係指具有一或多個同位素取代之所揭示化合物，其中一或多個原子由原子質量或質量數不同於通常在自然界

中發現之原子質量或質量數的原子置換。可併入至本發明化合物中之同位素的實例包括氫、碳、氮、氧、磷、硫、氟及氯之同位素，分別諸如^{2}H、^{3}H、^{13}C、^{14}C、^{15}N、^{18}O、^{17}O、^{31}P、^{32}P、^{35}S、^{18}F及^{36}Cl。例如，氫(H)可呈任何同位素形式，包括^{1}H、^{2}H (D或氘)及^{3}H (T或氚)；碳(C)可呈任何同位素形式，包括^{12}C、^{13}C及^{14}C；氧(O)可呈任何同位素形式，包括^{16}O及^{18}O；及其類似情形。例如，如本文所揭示之同位素增濃變異體可具有經氘置換之一或多個氫原子。

【0035】 冠詞「一(a)」及「一(an)」在本文中可用於指該冠詞之一個或超過一個(亦即，至少一個)語法對象。舉例而言，「類似物」意謂一種類似物或超過一種類似物。

【0036】 當列出值之範圍時，其意欲涵蓋該範圍內之各值及子範圍。例如，「C_1-C_6烷基」意欲涵蓋C_1、C_2、C_3、C_4、C_5、C_6、C_1-C_6、C_1-C_5、C_1-C_4、C_1-C_3、C_1-C_2、C_2-C_6、C_2-C_5、C_2-C_4、C_2-C_3、C_3-C_6、C_3-C_5、C_3-C_4、C_4-C_6、C_4-C_5及C_5-C_6烷基。

【0037】 以下術語意欲具有下文一起呈遞之含義且適用於理解本發明之描述及預期範圍。

【0038】 「烷基」係指具有1至20個碳原子之直鏈或分支鏈飽和烴基之基團(「C_1-C_{20}烷基」)。在一些實施例中，烷基具有1至12個碳原子(「C_1-C_{12}烷基」)。在一些實施例中，烷基具有1至8個碳原子(「C_1-C_8烷基」)。在一些實施例中，烷基具有1至6個碳原子(「C_1-C_6烷基」)。在一些實施例中，烷基具有1至5個碳原子(「C_1-C_5烷基」)。在一些實施例中，烷基具有1至4個碳原子(「C_1-C_4烷基」)。在一些實施例中，烷基具有1至3個碳原子(「C_1-C_3烷基」)。在一些實施例中，烷基具有1至2個碳原子(「C_1-C_2烷基」)。在一些實施例中，烷基具有1個碳原子(「C_1烷基」)。在一些實施例中，烷基具有2至6個碳原子(「C_2-C_6

烷基」)。C_1-C_6烷基之實例包括甲基(C_1)、乙基(C_2)、正丙基(C_3)、異丙基(C_3)、正丁基(C_4)、第三丁基(C_4)、第二丁基(C_4)、異丁基(C_4)、正戊基(C_5)、3-戊基(C_5)、戊基(C_5)、新戊基(C_5)、3-甲基-2-丁基(C_5)、第三戊基(C_5)及正己基(C_6)。烷基之額外實例包括正庚基(C_7)、正辛基(C_8)及其類似基團。烷基之各情形可獨立地視情況經取代，亦即未經取代(「未經取代烷基」)或經一或多個取代基取代(「經取代烷基」)；例如，1至5個取代基、1至3個取代基或1個取代基。在某些實施例中，烷基為未經取代C_{1-10}烷基(例如，$-CH_3$)。在某些實施例中，烷基為經取代C_{1-6}烷基。常見烷基縮寫包括Me ($-CH_3$)、Et ($-CH_2CH_3$)、iPr ($-CH(CH_3)_2$)、nPr ($-CH_2CH_2CH_3$)、n-Bu ($-CH_2CH_2CH_2CH_3$)或i-Bu ($-CH_2CH(CH_3)_2$)。

【0039】 除非另外規定，否則術語「伸烷基」單獨或作為另一取代基之一部分意謂自烷基衍生之二價基團，如由$-CH_2CH_2CH_2CH_2-$例示而非限制。典型地，烷基(或伸烷基)將具有1至24個碳原子，其中具有10個或少於10個碳原子之彼等基團在本發明中為較佳的。除非另外規定，否則術語「伸烯基」單獨或作為另一取代基之一部分意謂自烯烴衍生之二價基團。伸烷基可經描述為例如C_1-C_6員伸烷基，其中術語「員」係指該部分內之非氫原子。

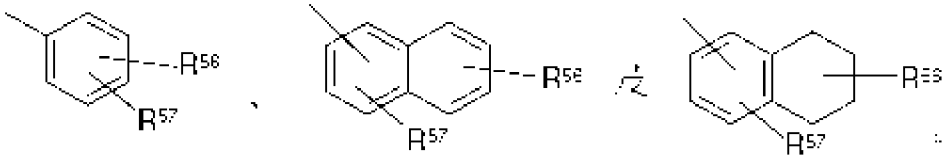
【0040】 「烯基」係指具有2至20個碳原子、一或多個碳-碳雙鍵且無參鍵之直鏈或分支鏈烴基之基團(「C_2-C_{20}烯基」)。在一些實施例中，烯基具有2至10個碳原子(「C_2-C_{10}烯基」)。在一些實施例中，烯基具有2至8個碳原子(「C_2-C_8烯基」)。在一些實施例中，烯基具有2至6個碳原子(「C_2-C_6烯基」)。在一些實施例中，烯基具有2至5個碳原子(「C_2-C_5烯基」)。在一些實施例中，烯基具有2至4個碳原子(「C_2-C_4烯基」)。在一些實施例中，烯基具有2至3個碳原子(「C_2-C_3烯基」)。在一些實施例中，烯基具有2個碳原子(「C_2烯基」)。該一或

多個碳-碳雙鍵可為內部的(諸如在2-丁烯基中)或末端的(諸如在1-丁烯基中)。C_2-C_4烯基之實例包括乙烯基(C_2)、1-丙烯基(C_3)、2-丙烯基(C_3)、1-丁烯基(C_4)、2-丁烯基(C_4)、丁二烯基(C_4)及其類似基團。C_2-C_6烯基之實例包括前述C_2-$_4$烯基以及戊烯基(C_5)、戊二烯基(C_5)、己烯基(C_6)及其類似基團。烯基之額外實例包括庚烯基(C_7)、辛烯基(C_8)、辛三烯基(C_8)及其類似基團。烯基之各情形可獨立地視情況經取代，例如未經取代(「未經取代烯基」)或經一或多個取代基取代(「經取代烯基」)，例如1至5個取代基、1至3個取代基或1個取代基。在某些實施例中，烯基為未經取代C_{2-10}烯基。在某些實施例中，烯基為經取代C_{2-6}烯基。

【0041】　「芳基」係指單環或多環(例如，雙環或三環) 4n+2芳環系統(例如，具有在環狀陣列中共享的6、10或14個π電子)之基團，其具有在該芳環系統中提供之6-14個環碳原子及零個雜原子(「C_6-C_{14}芳基」)。在一些實施例中，芳基具有六個環碳原子(「C_6芳基」；例如苯基)。在一些實施例中，芳基具有十個環碳原子(「C_{10}芳基」；例如萘基，諸如1-萘基及2-萘基)。在一些實施例中，芳基具有十四個環碳原子(「C_{14}芳基」；例如蒽基)。芳基可經描述為例如C_6-C_{10}員芳基，其中術語「員」係指該部分內之非氫環原子。芳基包括但不限於苯基、萘基、茚基及四氫萘基。芳基之各情形可獨立地視情況經取代，例如未經取代(「未經取代芳基」)或經一或多個取代基取代(「經取代芳基」)。在某些實施例中，芳基為未經取代C_6-C_{14}芳基。在某些實施例中，芳基為經取代C_6-C_{14}芳基。

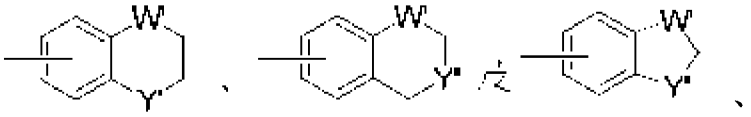
【0042】　在某些實施例中，芳基經選自鹵基、C_1-C_8烷基、鹵基-C_1-C_8烷基、鹵氧基-C_1-C_8烷基、氰基、羥基、烷氧基C_1-C_8烷基及胺基之一或多個基團取代。

【0043】　代表性經取代芳基之實例包括以下



其中R^{56}及R^{57}之一可為氫且R^{56}及R^{57}中之至少一者各自獨立地選自C_1-C_8烷基、鹵基-C_1-C_8烷基、4-10員雜環基、烷醯基、烷氧基-C_1-C_8烷基、雜芳氧基、烷基胺基、芳基胺基、雜芳基胺基、$NR^{58}COR^{59}$、$NR^{58}SOR^{59}NR^{58}SO_2R^{59}$、C(O)O烷基、C(O)O芳基、$CONR^{58}R^{59}$、$CONR^{58}OR^{59}$、$NR^{58}R^{59}$、$SO_2NR^{58}R^{59}$、S-烷基、S(O)-烷基、$S(O)_2$-烷基、S-芳基、S(O)-芳基、$S(O_2)$-芳基；或$R^{56}$及$R^{57}$可經接合以形成5至8個原子之環(飽和或不飽和)，該環視情況含有選自基團N、O、S、S(O)或$S(O)_2$之一或多個雜原子基團。

【0044】　具有稠合雜環基之其他代表性芳基包括以下：



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

【0045】　「伸芳基」及「伸雜芳基」單獨或作為另一取代基之一部分意謂分別自芳基及雜芳基衍生之二價基團。雜芳基之非限制性實例包括吡啶基、嘧啶基、噻吩基(thiophenyl/thienyl)、呋喃基、吲哚基、苯并噁二唑基、苯并二氧雜環戊烯基、苯并二噁烷基、硫雜萘基(thianaphthanyl)、吡咯并吡啶基、吲唑基、喹啉基、喹喔啉基、吡啶并吡嗪基、喹唑啉酮基、苯并異噁唑基、咪唑并吡啶基、苯并呋喃基、苯并噻吩基(benzothienyl/benzothiophenyl)、苯基、萘基、聯苯基、吡咯基、吡唑基、咪唑基、吡嗪基、噁唑基、異噁唑基、噻唑

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

【0046】 除非另外規定，否則「鹵基」或「鹵素」獨立地或作為另一取代基之一部分意謂氟(F)、氯(Cl)、溴(Br)或碘(I)原子。術語「鹵化物」單獨或作為另一取代基之一部分係指氟化物、氯化物、溴化物或碘化物原子。在某些實施例中，鹵基為氟或氯。

【0047】 另外，諸如「鹵烷基」之術語意欲包括單鹵烷基及聚鹵烷基。例如，術語「鹵基-C_1-C_6烷基」包括但不限於氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、2,2,2-三氟乙基、4-氯丁基、3-溴丙基及其類似基團。

【0048】 除非另外規定，否則術語「雜烷基」單獨或與另一術語組合意謂非環穩定直鏈或分支鏈或其組合，其包括至少一個碳原子及選自由O、N、P、Si及S組成之群之至少一個雜原子，且其中氮及硫原子可視情況經氧化，且氮雜原子可視情況經四級銨化。雜原子O、N、P、S及Si可位於該雜烷基之任何內部位置處，或位於烷基連接於該分子之剩餘部分的位置處。例示性雜烷基包括但不限於：$-CH_2-CH_2-O-CH_3$、$-CH_2-CH_2-NH-CH_3$、$-CH_2-CH_2-N(CH_3)-CH_3$、$-CH_2-S-CH_2-CH_3$、$-S(O)-CH_3$、$-S(O)_2-CH_3$、$-CH_2-CH_2-S(O)_2-CH_3$、$-CH=CH-O-CH_3$、$-Si(CH_3)_3$、$-CH_2-CH=N-OCH_3$、$-CH=CH-N(CH_3)-CH_3$、$-O-CH_3$及$-O-CH_2-CH_3$。多達兩個或三個雜原子可為連續的，諸如$-CH_2-NH-OCH_3$及$-CH_2-O-Si(CH_3)_3$。在陳述「雜烷基」、隨後陳述諸如$-CH_2O-CH_3$、$-NR^BR^C$或其類似基團之特定雜烷基的情況下，應理解術語雜烷基及$-CH_2O-CH_3$或$-NR^BR^C$並非冗餘的或互相排

斥的。更確切地，陳述該等特定雜烷基以增加明晰性。因此，術語「雜烷基」不應在本文中解釋為排除諸如$-CH_2O-CH_3$、$-NR^BR^C$或其類似基團之特定雜烷基。

【0049】 同樣，除非另外規定，否則術語「伸雜烷基」單獨或作為另一取代基之一部分意謂自雜烷基衍生之二價基團，如由$-CH_2O-$及$-CH_2CH_2O-$例示而非限制。伸雜烷基可經描述為例如2-7員伸雜烷基，其中術語「員」係指該部分內之非氫原子。關於伸雜烷基，雜原子亦可佔據鏈末端中之任一者或兩者(例如，伸烷基氧基、伸烷基二氧基、伸烷基胺基、伸烷基二胺基及其類似基團)。更外，關於伸烷基及伸雜烷基連接基團，該連接基團之取向未由其中書寫該連接基團之式之方向暗示。例如，式$-C(O)_2R'-$可表示$-C(O)_2R'-$及$-R'C(O)_2-$兩者。

【0050】 「雜芳基」係指5-10員單環或雙環4n+2芳環系統(例如，具有在環狀陣列中共享的6或10個π電子)之基團，其具有在該芳環系統中提供之環碳原子及1-4個雜原子，其中各雜原子獨立地選自氮、氧及硫(「5-10員雜芳基」)。在含有一或多個氮原子之雜芳基中，當價態允許時，連接點可為碳或氮原子。雜芳基雙環系統可包括在一或兩個環中之一或多個雜原子。「雜芳基」亦包括如下環系統，其中如上文所定義之雜芳基環與一或多個芳基稠合，其中連接點係在該芳基或雜芳基環上，且在該等情況下，環成員之數目指明該稠合(芳基/雜芳基)環系統中的環成員之數目。雙環雜芳基，其中一個環不含雜原子(例如，吲哚基、喹啉基、咔唑基及其類似基團)，連接點可在任一環上，亦即具有雜原子之環(例如，2-吲哚基)或不含雜原子之環(例如，5-吲哚基)。雜芳基可經描述為例如6-10員雜芳基，其中術語「員」係指該部分內之非氫環原子。

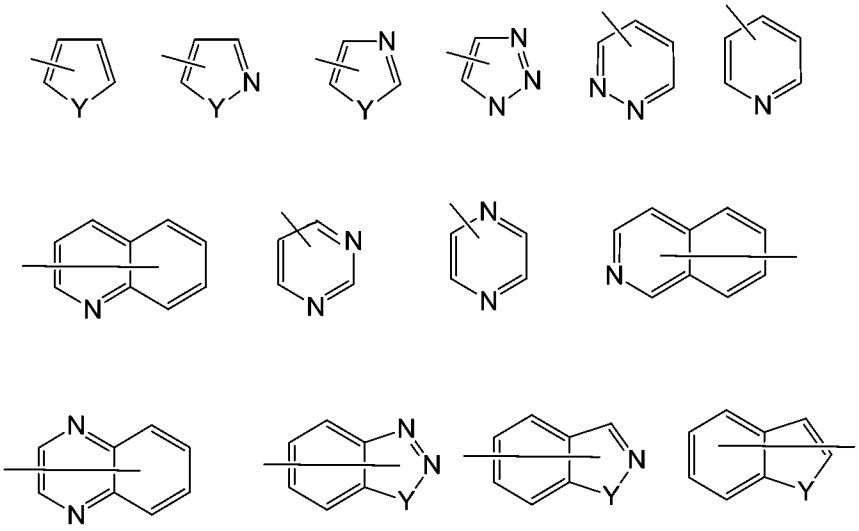
【0051】 在一些實施例中，雜芳基為5-10員芳環系統，其具有在該芳環系統中提供之環碳原子及1-4個雜原子，其中各雜原子獨立地選自氮、氧及硫(「5-

10員雜芳基」)。在一些實施例中，雜芳基為5-8員芳環系統，其具有在該芳環系統中提供之環碳原子及1-4個雜原子，其中各雜原子獨立地選自氮、氧及硫(「5-8員雜芳基」)。在一些實施例中，雜芳基為5-6員芳環系統，其具有在該芳環系統中提供之環碳原子及1-4個雜原子，其中各雜原子獨立地選自氮、氧及硫(「5-6員雜芳基」)。在一些實施例中，該5-6員雜芳基具有選自氮、氧及硫之1-3個環雜原子。在一些實施例中，該5-6員雜芳基具有選自氮、氧及硫之1-2個環雜原子。在一些實施例中，該5-6員雜芳基具有選自氮、氧及硫之1個環雜原子。雜芳基之各情形可獨立地視情況經取代，亦即未經取代(「未經取代雜芳基」)或經一或多個取代基取代(「經取代雜芳基」)。在某些實施例中，該雜芳基為未經取代5-14員雜芳基。在某些實施例中，該雜芳基為經取代5-14員雜芳基。

【0052】　含有一個雜原子之例示性5員雜芳基包括但不限於吡咯基、呋喃基及噻吩基。含有兩個雜原子之例示性5員雜芳基包括但不限於咪唑基、吡唑基、噁唑基、異噁唑基、噻唑基及異噻唑基。含有三個雜原子之例示性5員雜芳基包括但不限於三唑基、噁二唑基及噻二唑基。含有四個雜原子之例示性5員雜芳基包括但不限於四唑基。含有一個雜原子之例示性6員雜芳基包括但不限於吡啶基。含有兩個雜原子之例示性6員雜芳基包括但不限於噠嗪基、嘧啶基及吡嗪基。含有三個或四個雜原子之例示性6員雜芳基分別包括但不限於三嗪基及四嗪基。含有一個雜原子之例示性7員雜芳基包括但不限於氮雜卓基、氧雜環庚烷基及噻雜卓基。例示性5,6-雙環雜芳基包括但不限於吲哚基、異吲哚基、吲唑基、苯并三唑基、苯并噻吩基、異苯并噻吩基、苯并呋喃基、苯并異呋喃基、苯并咪唑基、苯并噁唑基、苯并異噁唑基、苯并噁二唑基、苯并噻唑基、苯并異噻唑基、苯并噻二唑基、吲嗪基及嘌呤基。例示性6,6-雙環雜芳

基包括但不限於萘啶基、蝶啶基、喹啉基、異喹啉基、噌啉基、喹喔啉基、酞嗪基及喹唑啉基。

【0053】 代表性雜芳基之實例包括以下各式：



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

【0054】 「環烷基」係指非芳族環狀烴基之基團，其具有在該非芳族環系統中之3至10個環碳原子(「C_3-C_{10}環烷基」)及零個雜原子。在一些實施例中，環烷基具有3至8個環碳原子(「C_3-C_8環烷基」)。在一些實施例中，環烷基具有3至6個環碳原子(「C_3-C_6環烷基」)。在一些實施例中，環烷基具有3至6個環碳原子(「C_3-C_6環烷基」)。在一些實施例中，環烷基具有5至10個環碳原子(「C_5-C_{10}環烷基」)。環烷基可經描述為例如C_4-C_7員環烷基，其中術語「員」係指該部分內之非氫環原子。例示性C_3-C_6環烷基包括但不限於環丙基(C_3)、環丙烯基(C_3)、環丁基(C_4)、環丁烯基(C_4)、環戊基(C_5)、環戊烯基(C_5)、環己基(C_6)、環己烯基(C_6)、環己二烯基(C_6)及其類似基團。例示性C_3-C_8環烷基包括但不限於前述C_3-C_6環烷基以及環庚基(C_7)、環庚烯基(C_7)、環庚二烯基(C_7)、環庚三烯基(C_7)、環辛基(C_8)、環辛烯基(C_8)、立方烷基(C_8)、雙環[1.1.1]戊基(C_5)、雙環[2.2.2]辛基(C_8)、雙環[2.1.1]己基(C_6)、雙環[3.1.1]庚基(C_7)及其類似基團。例示

性C_3-C_{10}環烷基包括但不限於前述C_3-C_8環烷基以及環壬基(C_9)、環壬烯基(C_9)、環癸基(C_{10})、環癸烯基(C_{10})、八氫-1*H*-茚基(C_9)、十氫萘基(C_{10})、螺[4.5]癸基(C_{10})及其類似基團。如前述實例所說明，在某些實施例中，該環烷基為單環(「單環環烷基」)或含有稠合、橋接或螺環系統，諸如雙環系統(「雙環環烷基」)，且可為飽和的或可為部分不飽和的。「環烷基」亦包括如下環系統，其中如上文所定義之環烷基環與一或多個芳基稠合，其中連接點係在該環烷基環上，且在該等情況下，碳之數目繼續指明該環烷基環系統中的碳之數目。環烷基之各情形可獨立地視情況經取代，例如未經取代(「未經取代環烷基」)或經一或多個取代基取代(「經取代環烷基」)。在某些實施例中，環烷基為未經取代C_3-C_{10}環烷基。在某些實施例中，環烷基為經取代C_3-C_{10}環烷基。

【0055】　在一些實施例中，「環烷基」為具有3至10個環碳原子之單環、飽和環烷基(「C_3-C_{10}環烷基」)。在一些實施例中，環烷基具有3至8個環碳原子(「C_3-C_8環烷基」)。在一些實施例中，環烷基具有3至6個環碳原子(「C_3-C_6環烷基」)。在一些實施例中，環烷基具有5至6個環碳原子(「C_5-C_6環烷基」)。在一些實施例中，環烷基具有5至10個環碳原子(「C_5-C_{10}環烷基」)。C_5-C_6環烷基之實例包括環戊基(C_5)及環己基(C_5)。C_3-C_6環烷基之實例包括前述C_5-C_6環烷基以及環丙基(C_3)及環丁基(C_4)。C_3-C_8環烷基之實例包括前述C_3-C_6環烷基以及環庚基(C_7)及環辛基(C_8)。除非另外規定，否則環烷基之各情形獨立地未經取代(「未經取代環烷基」)或經一或多個取代基取代(「經取代環烷基」)。在某些實施例中，環烷基為未經取代C_3-C_{10}環烷基。在某些實施例中，環烷基為經取代C_3-C_{10}環烷基。

【0056】　「雜環基」或「雜環」係指具有環碳原子及1至4個環雜原子基團之3至10員非芳族環系統之基團，其中各雜原子基團係獨立地選自氮、氧、硫及

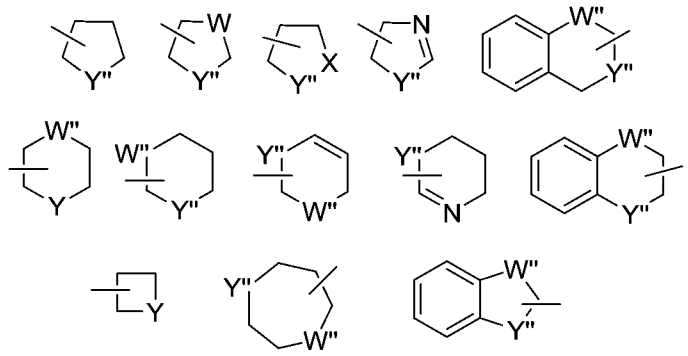
硫之經氧化形式(例如，S、S(O)及$S(O)_2$)、硼、磷及矽(「3-10員雜環基」)。在含有一或多個氮原子之雜環基中，當價態允許時，連接點可為碳或氮原子。雜環基可為單環(「單環雜環基」)或稠合、橋接或螺環系統，諸如雙環系統(「雙環雜環基」)，且可為飽和的或可為部分不飽和的。雜環基雙環系統可包括在一或兩個環中之一或多個雜原子。「雜環基」亦包括如下環系統，其中如以上所定義之雜環基環與一或多個環烷基稠合，其中連接點係在環烷基或雜環基環上；或如下環系統，其中如以上所定義之雜環基環與一或多個芳基或雜芳基稠合，其中連接點係在雜環基環上，且在該等情況下，環成員之數目繼續指明雜環基環系統中的環成員之數目。雜環基可經描述為例如3-7員雜環基，其中術語「員」係指該部分內之非氫環原子，亦即碳、氮、氧、硫及硫之經氧化形式(例如，S、S(O)及$S(O)_2$)、硼、磷及矽。雜環基之各情形可獨立地視情況經取代，例如未經取代(「未經取代雜環基」)或經一或多個取代基取代(「經取代雜環基」)。在某些實施例中，該雜環基為未經取代3-10員雜環基。在某些實施例中，該雜環基為經取代3-10員雜環基。在某些實施例中，該雜環基為經取代4-6員雜環基。

【0057】　在一些實施例中，雜環基為具有環碳原子及1-4個環雜原子之5-10員非芳族環系統，其中各雜原子係獨立地選自氮、氧、硫及硫之經氧化形式(例如，S、S(O)及$S(O)_2$)、硼、磷及矽(「5-10員雜環基」)。在一些實施例中，雜環基為具有環碳原子及1-4個環雜原子之5-8員非芳族環系統，其中各雜原子係獨立地選自氮、氧、硫及硫之經氧化形式(例如，S、S(O)及$S(O)_2$) (「5-8員雜環基」)。在一些實施例中，雜環基為具有環碳原子及1-4個環雜原子之5-6員非芳族環系統，其中各雜原子係獨立地選自氮、氧、硫及硫之經氧化形式(例如，S、S(O)及$S(O)_2$) (「5-6員雜環基」)。在一些實施例中，該5-6員雜環基具有選

自氮、氧、硫及硫之經氧化形式(例如，S、S(O)及$S(O)_2$)之1-3個環雜原子。在一些實施例中，該5-6員雜環基具有選自氮、氧、硫及硫之經氧化形式(例如，S、S(O)及$S(O)_2$)之1-2個環雜原子。在一些實施例中，該5-6員雜環基具有選自氮、氧、硫及硫之經氧化形式(例如，S、S(O)及$S(O)_2$)之一個環雜原子。

【0058】　含有一個雜原子之例示性3員雜環基包括但不限於氮雜環丙烷基、氧雜環丙烷基、硫雜環丙烷基。含有一個雜原子之例示性4員雜環基包括但不限於氮雜環丁烷基、氧雜環丁烷基及硫雜環丁烷基。含有一個雜原子之例示性5員雜環基包括但不限於四氫呋喃基、二氫呋喃基、四氫噻吩基、二氫噻吩基、吡咯啶基、二氫吡咯基及吡咯基-2,5-二酮。含有兩個雜原子之例示性5員雜環基包括但不限於二氧雜環戊烷基、氧硫雜環戊烷、二硫雜環戊烷及噁唑啶-2-酮。含有三個雜原子之例示性5員雜環基包括但不限於三唑啉基、噁二唑啉基及噻二唑啉基。含有一個雜原子之例示性6員雜環基包括但不限於哌啶基、四氫哌喃基、二氫吡啶基及噻烷基。含有兩個雜原子之例示性6員雜環基包括但不限於哌嗪基、嗎啉基、二噻烷基、二噁烷基。含有兩個雜原子之例示性6員雜環基包括但不限於三嗪烷基。含有一個雜原子之例示性7員雜環基包括但不限於氮雜環庚烷基、氧雜環庚烷基及硫雜環庚烷基。含有一個雜原子之例示性8員雜環基包括但不限於氮雜環辛烷基、氧雜環辛烷基及硫雜環辛烷基。與C_6芳基環稠合之例示性5員雜環基(在本文中亦稱作5,6-雙環雜環)包括但不限於吲哚啉基、異吲哚啉基、二氫苯并呋喃基、二氫苯并噻吩基、苯并噁唑啉酮基及其類似基團。與芳基環稠合之例示性6員雜環基(在本文中亦稱作6,6-雙環雜環)包括但不限於四氫喹啉基、四氫異喹啉基及其類似基團。

【0059】　雜環基之特定實例顯示於以下說明性實例中：



其中各W」係選自CR^{67}、$C(R^{67})_2$、NR^{67}、O及S；且各Y」係選自NR^{67}、O及S；且R^{67}獨立地為氫、C_1-C_8烷基、C_3-C_{10}環烷基、4-10員雜環基、C_6-C_{10}芳基及5-10員雜芳基。此等雜環基環可視情況經一或多個選自由以下組成之群的基團取代：醯基、醯基胺基、醯氧基、烷氧基、烷氧基羰基、烷氧基羰基胺基、胺基、經取代胺基、胺基羰基(例如醯胺基)、胺基羰基胺基、胺基磺醯基、磺醯基胺基、芳基、芳氧基、疊氮基、羧基、氰基、環烷基、鹵素、羥基、酮基、硝基、硫醇基、-S-烷基、-S-芳基、-S(O)-烷基、-S(O)-芳基、-$S(O)_2$-烷基及-$S(O)_2$-芳基。取代基團包括提供例如內醯胺及脲衍生物之羰基或硫羰基。

【0060】 「含氮雜環基」意思指含有至少一個氮原子之4至7員非芳族環狀基團，例如但不限於嗎啉、哌啶(例如2-哌啶基、3-哌啶基及4-哌啶基)、吡咯啶(例如2-吡咯啶基及3-吡咯啶基)、氮雜環丁烷、吡咯啶酮、咪唑啉、咪唑啶酮、2-吡唑啉、吡唑啶、哌嗪及*N*-烷基哌嗪，諸如*N*-甲基哌嗪。特定實例包括氮雜環丁烷、哌啶酮及哌嗪酮。

【0061】 「胺基」係指基團-$NR^{70}R^{71}$，其中R^{70}及R^{71}各自獨立地為氫、C_1-C_8烷基、C_3-C_{10}環烷基、4-10員雜環基、C_6-C_{10}芳基及5-10員雜芳基。在一些實施例中，胺基係指NH_2。

【0062】 「氰基」係指基團-CN。

【0063】 「羥基(Hydroxy)」或「羥基(hydroxyl)」係指基團-OH。

【0064】 在一些實施例中，所揭示化合物之一或多個氮原子(若存在)經氧化

為相應*N*-氧化物。

【0065】 如本文所定義之烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環基、芳基及雜芳基視情況經取代(例如，「經取代」或「未經取代」之烷基、「經取代」或「未經取代」之烯基、「經取代」或「未經取代」之炔基、「經取代」或「未經取代」之環烷基、「經取代」或「未經取代」之雜環基、「經取代」或「未經取代」之芳基，或者「經取代」或「未經取代」之雜芳基)。一般而言，術語「經取代」無論前面是否有術語「視情況」均意謂，一個基團(例如碳或氮原子)上存在之至少一個氫經可容許之取代基，例如在取代後產生穩定化合物，例如不會諸如藉由重排反應、環化反應、消除反應或其他反應而自發地發生轉化之化合物的取代基置換。除非另外指示，否則「經取代」基團在該基團之一或多個可取代位置處具有取代基，且當任何給定結構中超過一個位置經取代時，該取代基在每個位置處係相同或不同的。術語「經取代」擬包括用所有可容許之有機化合物取代基，諸如本文所描述的將形成穩定化合物之任何取代基進行的取代。本發明涵蓋任何及所有該等組合，以便獲得穩定化合物。出於本發明之目的，諸如氮之雜原子可具有氫取代基及/或如本文所描述之任何合適取代基，該等取代基滿足雜原子之價態且使得形成穩定部分。

【0066】 兩個或兩個以上取代基可視情況經接合以形成芳基、雜芳基、環烷基或雜環基。該等所謂的成環取代基典型地但非必需地連接至環狀基礎結構。在一個實施例中，成環取代基連接至基礎結構之相鄰成員。舉例而言，連接至環狀基礎結構之相鄰成員的兩個成環取代基產生稠合環結構。在另一實施例中，成環取代基連接至基礎結構之單一成員。舉例而言，連接至環狀基礎結構之單一成員的兩個成環取代基產生螺環結構。在另一實施例中，成環取代基連接至基礎結構之不相鄰成員。

【0067】 「抗衡離子」或「陰離子性抗衡離子」係與陽離子性四級胺基締合的帶負電基團，以便維持電中性。例示性抗衡離子包括鹵離子(例如F^-、Cl^-、Br^-、I^-)、NO_3^-、ClO_4^-、OH^-、$H_2PO_4^-$、HSO_4^-、磺酸根離子(例如甲烷磺酸根、三氟甲烷磺酸根、對甲苯磺酸根、苯磺酸根、10-樟腦磺酸根、萘-2-磺酸根、萘-1-磺酸-5-磺酸根、乙烷-1-磺酸-2-磺酸根及類似離子)及羧酸根離子(例如醋酸根、乙酸根、丙酸根、苯甲酸根、甘油酸根、乳酸根、酒石酸根、乙醇酸根及其類似離子)。

【0068】 術語「醫藥學上可接受之鹽」意欲包括根據在本文所述化合物上所發現之特定取代基，利用相對無毒之酸或鹼製備的活性化合物之鹽。當本發明化合物含有相對呈酸性之官能基時，可藉由使該等化合物之中性形式與足量所需鹼以純淨形式或在適合惰性溶劑中接觸來獲得鹼加成鹽。醫藥學上可接受之鹼加成鹽之實例包括鈉、鉀、鈣、銨、有機胺基或鎂鹽，或類似鹽。當本發明化合物含有相對呈鹼性之官能基時，可藉由使此類化合物之中性形式與足量所需酸以純淨形式或在適合惰性溶劑中接觸來獲得酸加成鹽。醫藥學上可接受之酸加成鹽之實例包括衍生自無機酸如鹽酸、氫溴酸、硝酸、碳酸、單氫碳酸、磷酸、單氫磷酸、二氫磷酸、硫酸、單氫硫酸、氫碘酸或亞磷酸及其類似酸的鹽，以及衍生自相對無毒之有機酸如乙酸、丙酸、異丁酸、順丁烯二酸、丙二酸、苯甲酸、琥珀酸、辛二酸、反丁烯二酸、乳酸、扁桃酸、鄰苯二甲酸、苯磺酸、對甲苯磺酸、檸檬酸、酒石酸、甲烷磺酸及其類似酸的鹽。亦包括胺基酸(諸如精胺酸及其類似酸)之鹽，及有機酸(諸如葡糖醛酸或半乳糖醛酸及其類似酸)之鹽(參見例如Berge等人, *Journal of Pharmaceutical Science* 66: 1-19 (1977))。本發明的某些特定化合物含有鹼性及酸性官能基，該等官能基使化合物能夠轉化成鹼加成鹽或酸加成鹽。熟習此項技術者已知之其他醫藥學上可接

受之載劑適用於本發明。鹽往往會更易溶於水性或其他質子性溶劑中，該等溶劑係相應游離鹼形式。在其他情況下，製劑可為在第一緩衝液中，例如在pH值範圍為4.5至5.5之1 mM-50 mM組胺酸、0.1%-2%蔗糖、2%-7%甘露糖醇中的凍乾粉末，該第一緩衝液在使用前與第二緩衝液組合。

【0069】 因此，本發明化合物可以鹽形式，諸如與醫藥學上可接受之酸形成之鹽形式存在。本發明包括該等鹽。該等鹽之實例包括鹽酸鹽、氫溴酸鹽、硫酸鹽、甲烷磺酸鹽、硝酸鹽、順丁烯二酸鹽、醋酸鹽、檸檬酸鹽、反丁烯二酸鹽、酒石酸鹽(例如，(+)-酒石酸鹽、(-)-酒石酸鹽或其混合物，包括外消旋混合物)、琥珀酸鹽、苯甲酸鹽及與胺基酸(諸如麩胺酸)形成之鹽。此等鹽可藉由熟習此項技術者已知之方法製備。

【0070】 該等化合物之中性形式較佳藉由使鹽與鹼或酸接觸且以習知方式分離親本化合物再生。該化合物之親本形式的某些物理特性(諸如在極性溶劑中之溶解性)不同於各種鹽形式。

【0071】 除鹽形式外，本發明提供呈前藥形式之化合物。本文所述化合物之前藥係在生理條件下易於發生化學變化以提供本發明化合物之化合物。另外，前藥可在離體環境中藉由化學或生物化學方法轉化成本發明化合物。舉例而言，前藥當置於含合適酶或化學試劑之經皮貼片儲集器中時可緩慢轉化成本發明化合物。

【0072】 某些本發明化合物可以未溶劑化形式以及溶劑化形式(包括水合形式)存在。一般而言，溶劑化形式等效於未溶劑化形式且涵蓋在本發明之範圍內。某些本發明化合物可以多種結晶或非晶形式存在。一般而言，所有物理形式對於由本發明涵蓋之用途係等效的且意欲在本發明之範圍內。

【0073】 如本文所用，術語「鹽」係指用於本發明方法中之化合物的酸或鹼

鹽。可接受之鹽的說明性實例為礦物酸(鹽酸、氫溴酸、磷酸及其類似酸)鹽、有機酸(乙酸、丙酸、麩胺酸、檸檬酸及其類似酸)鹽、四級銨(碘甲烷、碘乙烷及其類似物)鹽。

【0074】 某些本發明化合物具有不對稱碳原子(光學或對掌性中心)或雙鍵；對映異構體、外消旋體、非對映異構體、互變異構體、幾何異構體、可根據絕對立體化學定義之立體異構形式(如(R)-或(S)-，或如針對胺基酸之(D)-或(L)-)及個別異構體均涵蓋在本發明之範圍內。本發明化合物不包括此項技術中已知太不穩定而無法合成及/或分離之化合物。本發明意欲包括呈外消旋及光學純形式之化合物。光學活性(R)-及(S)-或(D)-及(L)-異構體可使用對掌性合成子或對掌性試劑製備，或者使用習知技術經解析。當本文所描述之化合物含有烯系鍵或其他幾何不對稱中心時，且除非另作說明，否則預期該等化合物包括E及Z幾何異構體。

【0075】 如本文所用，術語「異構體」係指具有相同原子序數及種類且因此具有相同分子量，但該等原子之結構佈置或組態不同的化合物。

【0076】 如本文所用，術語「互變異構體」係指平衡存在且易於自一種異構形式轉化成另一種異構形式的兩種或兩種以上結構異構體之一。

【0077】 熟習此項技術者應顯而易見，某些本發明化合物可以互變異構體形式存在，該等化合物之所有此類互變異構體形式均在本發明之範圍內。

【0078】 「治療(Treating)」或「治療(treatment)」包括預防或延遲疾病之症狀、併發症或生物化學指標的發作，緩解或改善症狀，或遏制或抑制該疾病、病狀或病症之進一步發展。「治療(Treating)」或「治療(treatment)」包括導致該病狀、疾病、病症及其類似病之改良之任何效應，例如減輕、降低、調節或消除。舉例而言，本文中之某些方法藉由減少或降低或預防癌症之發生、生

長、轉移或進展，或減少癌症之症狀來治療癌症。術語「治療」及其相關表述包括損傷、病理、病狀或疾病之預防(例如，預防本文所述疾病、病症或病狀之一或多種症狀的發展)。

【0079】 「有效量」係足以實現指定目的(例如，實現投與其之效應、治療疾病、降低酶活性、增加酶活性或降低疾病或病狀之一或多種症狀)的量。「有效量」之實例係足以促成疾病之一或多種症狀之治療、預防或降低的量，其亦可能稱為「治療有效量」。藥物之「預防有效量」係當投與至受試者時將具有預期之預防效應，例如預防或延遲損傷、疾病、病理或病狀之發作(或再發生)，或降低損傷、疾病、病理或病狀或其症狀發作(或再發生)之可能性的藥物之量。投與一次劑量未必會出現完全預防作用，且可能僅在投與一系列劑量之後才發生。因此，預防有效量可以一或多次投藥進行投與。確切劑量將取決於治療目的，且可由熟習此項技術者使用已知技術確定(參見例如Lieberman, Pharmaceutical Dosage Forms (第1-3卷, 1992)；Lloyd, The Art, Science and Technology of Pharmaceutical Compounding (1999)；Pickar, Dosage Calculations (1999)；及Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 第20版, 2003, Gennaro編, Lippincott, Williams & Wilkins)。

【0080】 一或多種症狀之「降低」(及此短語之語法等效形式)意謂減少該(等)症狀之嚴重程度或頻率，或消除該(等)症狀。

【0081】 「對照」或「對照實驗」係根據其普通意義使用且係指如下實驗，其中該實驗之受試者或試劑如在平行實驗中一般經處理，但省略實驗程序、試劑或變數。在一些情況下，對照係用作評價實驗效果之比較標準。

【0082】 「接觸」係根據其普通意義使用且係指使至少兩個不同物種(例如化合物，包括生物分子或細胞在內)變得足夠接近以發生反應、相互作用或物理

接觸的過程。然而，應理解，由此得到的反應產物可由添加之試劑之間的反應或由自一或多種所添加的可產生反應混合物之試劑得到的中間物直接產生。術語「接觸」可包括使兩個物種反應、相互作用或物理觸碰，其中該兩個物種可為如本文所述之化合物及蛋白質或酶，例如蛋白質酪胺酸磷酸酯酶非受體2型(PTPN2)或蛋白質酪胺酸磷酸酯酶非受體1型(PTP1B)。

【0083】 如本文所定義，有關蛋白質-抑制劑(例如拮抗劑)之術語「抑制(inhibition)」、「抑制(inhibit)」、「抑制(inhibiting)」及其類似表述意謂相對於在無抑制劑存在下蛋白質之活性或功能，不利地影響(例如減少)蛋白質之活性或功能。在一些實施例中，抑制係指降低疾病或疾病症狀。在一些實施例中，抑制係指降低信號轉導路徑或信號傳導路徑之活性。因此，抑制至少部分地包括部分地或完全地阻斷刺激作用，減少、預防或延遲活化，或使信號轉導或酶活性或蛋白質之量不活化、去敏化或下調。在一些實施例中，抑制係指減少蛋白質酪胺酸磷酸酯酶(例如蛋白質酪胺酸磷酸酯酶非受體2型(PTPN2)或蛋白質酪胺酸磷酸酯酶非受體1型(PTP1B))之活性。因此，抑制可至少部分地包括部分地或完全地減少刺激作用，減少或降低活化，或使信號轉導或酶活性或蛋白質酪胺酸磷酸酯酶(例如蛋白質酪胺酸磷酸酯酶非受體2型(PTPN2)或蛋白質酪胺酸磷酸酯酶非受體1型(PTP1B))之量不活化、去敏化或下調。

【0084】 有需要之「患者」或「受試者」係指罹患或易患上可藉由投與本文所提供之化合物或醫藥組成物治療之疾病或病狀的活生物體。非限制性實例包括人類、其他哺乳動物、牛科動物、大鼠、小鼠、犬、猴、山羊、綿羊、牛、鹿及其他非哺乳動物類動物。在一些實施例中，患者為人類。在一些實施例中，患者為家養動物。在一些實施例中，患者為犬。在一些實施例中，患者為鸚鵡。在一些實施例中，患者為家畜。在一些實施例中，患者為哺乳動物。在

一些實施例中，患者為貓。在一些實施例中，患者為馬。在一些實施例中，患者為牛科動物。在一些實施例中，患者為犬科動物。在一些實施例中，患者為貓科動物。在一些實施例中，患者為猿。在一些實施例中，患者為猴。在一些實施例中，患者為小鼠。在一些實施例中，患者為實驗動物。在一些實施例中，患者為大鼠。在一些實施例中，患者為倉鼠。在一些實施例中，患者為測試動物。在一些實施例中，患者為新生動物。在一些實施例中，患者為新生兒。在一些實施例中，患者為新生哺乳動物。在一些實施例中，患者為老年動物。在一些實施例中，患者為老年人。在一些實施例中，患者為老年哺乳動物。在一些實施例中，患者為老年患者。

【0085】 「疾病」、「病症」或「病狀」係指能夠用本文所提供之化合物、醫藥組成物或方法治療之患者或受試者的狀態或健康狀況。在一些實施例中，本文所述之化合物及方法包含例如經由投與本文所揭示之化合物、其醫藥學上可接受之鹽或包含本文所揭示之化合物或其醫藥學上可接受之鹽及醫藥學上可接受之載劑的醫藥組成物來降低或消除該疾病、病症或病狀之一或多種症狀。

【0086】 如本文所用，術語「信號傳導路徑」係指細胞與視情況選用之細胞外組分(例如蛋白質、核酸、小分子、離子、脂質)之間的一系列相互作用，該等相互作用將一種組分之變化轉移至一或多種其他組分，該一或多種其他組分又將變化轉移至額外組分，其視情況傳播至其他信號傳導路徑組分。

【0087】 「醫藥學上可接受之賦形劑」及「醫藥學上可接受之載劑」係指有助於向受試者投與活性劑及由受試者吸收活性劑的物質且可包括於本發明之組成物中，而不會對患者造成顯著不良毒理學作用。醫藥學上可接受之賦形劑的非限制性實例包括水、NaCl、標準生理食鹽水溶液、乳酸化林格氏溶液、標準蔗糖、標準葡萄糖、黏合劑、填充劑、崩解劑、潤滑劑、包衣劑、甜味劑、調

味劑、鹽溶液(諸如林格氏溶液)、醇、油、明膠、碳水化合物諸如乳糖、直鏈澱粉或澱粉、脂肪酸酯、羥甲基纖維素、聚乙烯吡咯啶酮及著色劑，及其類似物。此類製劑可經滅菌且必要時，與不會與本發明化合物發生有害反應的助劑，諸如潤滑劑、防腐劑、穩定劑、潤濕劑、乳化劑、影響滲透壓之鹽、緩衝劑、著色劑及/或芳族物質及其類似物混合。熟習此項技術者將認識到，其他醫藥賦形劑亦可用於本發明中。

【0088】 術語「製劑」意欲包括活性化合物與作為提供膠囊之載劑之囊封材料的調配物，其中活性成分在其他載劑存在或不存在下經載劑包圍，由此與其締合。類似地，包括扁囊劑及糖錠。錠劑、散劑、膠囊、丸劑、扁囊劑及糖錠可用作適合經口投與之固體劑型。

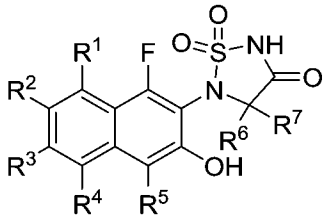
【0089】 如本文所用，術語「投與」意謂向受試者經口投與、以栓劑形式投與、表面接觸、靜脈內、非經腸、腹膜內、肌肉內、病變內、鞘內、顱內、鼻內或皮下投與，或植入緩慢釋放裝置，例如微型滲透泵。投與係藉由任何途徑，包括非經腸及經黏膜(例如經頰、舌下、顎、齒齦、鼻、陰道、直腸或經皮)投與。非經腸投與包括例如靜脈內、肌肉內、動脈內、皮內、皮下、腹膜內、室內及顱內投與。其他遞送模式包括但不限於使用脂質體調配物、靜脈內輸注、經皮貼片等。「共投與」意謂本文所述之化合物或組成物係在投與一或多種額外療法(例如抗癌劑、化學治療劑或免疫治療劑)之同時、即將投與該一或多種額外療法之前或在投與該一或多種額外療法之後立即投與。本文所述之化合物或組成物可單獨投與或可共投與至患者。共投與意欲包括同時或依序投與個別或呈組合形式之化合物或組成物(超過一種化合物或劑)。因此，必要時，該等製劑亦可與其他活性物質組合(例如以降低代謝降解)。

【0090】 如本文所用，術語「PTPN2」係指蛋白質酪胺酸磷酸酯酶非受體2

型。術語「PTPN1」係指蛋白質酪胺酸磷酸酯酶非受體1型(PTPN1)，亦稱作蛋白質酪胺酸磷酸酯酶-1B (PTP1B)，

化合物

【0091】　本文揭示例如式(I)化合物：



(I)；

或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、互變異構體、酯、*N*-氧化物、立體異構體或同位素增濃變異體，其中：

R^1係選自由氫、鹵素、C_{1-6}烷基、C_{3-6}環烷基、-O-C_{1-6}烷基、-N(R^a)-C_{1-6}烷基及-C_{1-6}伸烷基-5-6員雜環基組成之群；

其中C_{1-6}烷基、C_{3-6}環烷基、-O-C_{1-6}烷基、-N(R^a)-C_{1-6}烷基及-C_{1-6}伸烷基-5-6員雜環基可視情況在一或多個可用碳上經各自獨立地選自R^g之一個、兩個、三個或三個以上取代基取代；且其中若-C_{1-6}伸烷基-5-6員雜環基含有可取代環氮原子，則彼環氮原子可視情況經R^h取代；

R^2係選自由氫、羥基、-CHF_2、-CH_2OH、-CH_2CN、-CH_2-O-C_{1-6}烷基、-CH_2-N(R^a)-C_{1-6}烷基、C_{2-6}烷基、C_{2-6}烯基、-O-C_{1-6}烷基、-N(R^a)-C_{1-6}烷基、-S(O)$_w$-C_{1-6}烷基、-C(O)-N(R^a)-C_{1-6}烷基、-N(R^a)-C(O)-C_{1-6}烷基、-O-C(O)-N(R^a)-C_{1-6}烷基、-N(R^a)-C(O)-O-C_{1-6}烷基、-C_{3-6}環烷基、-O-C_{3-6}環烷基、C_{1-6}伸烷基-C_{3-6}環烷基、-C_{1-6}伸烯基-C_{3-6}環烷基、-O-C_{1-6}伸烷基-C_{3-6}環烷基、5-6員雜芳基、4-6員雜環基、-O-C_{1-6}伸烷基-5-6員雜芳基、-O-4-6員雜環基、-N(R^a)-4-6員雜環基、-C_{1-6}伸烷基-4-6員雜環基及-O-C_{1-6}伸烷基-4-6員雜環基組成之群；

其中-CH_2-O-C_{1-6}烷基、-CH_2-N(R^a)-C_{1-6}烷基、C_{2-6}烷基、C_{2-6}烯基、-O-C_{1-6}烷

基、-N(R^a)-C_{1-6}烷基、-S(O)$_w$-C_{1-6}烷基、-C(O)-N(R^a)-C_{1-6}烷基、-N(R^a)-C(O)-C_{1-6}烷基、-O-C(O)-N(R^a)-C_{1-6}烷基、-N(R^a)-C(O)-O-C_{1-6}烷基、-C_{3-6}環烷基、-O-C_{3-6}環烷基、-C_{1-6}伸烷基-C_{3-6}環烷基、-C_{1-6}伸烯基-C_{3-6}環烷基、-O-C_{1-6}伸烷基-C_{3-6}環烷基、5-6員雜芳基、-O-C_{1-6}伸烷基-5-6員雜芳基、4-6員雜環基、-O-4-6員雜環基、-N(R^a)-4-6員雜環基、-C_{1-6}伸烷基-4-6員雜環基及-O-C_{1-6}伸烷基-4-6員雜環基可視情況在一或多個可用碳上經各自獨立地選自R^g之一個、兩個、三個或三個以上取代基取代；且其中若5-6員雜芳基、4-6員雜環基、-N(R^a)-4-6員雜環基、-C_{1-6}伸烷基-4-6員雜環基或-O-C_{1-6}伸烷基-4-6員雜環基含有可取代環氮原子，則彼環氮原子可視情況經R^h取代；

或R^1及R^2與其連接之原子合起來形成5-6員芳基或雜芳基；其中芳基或雜芳基可視情況經各自獨立地選自由鹵素、羥基、氰基、C_{1-6}烷基及C_{1-6}烷氧基組成之群的一或多個取代基取代；其中C_{1-6}烷基及C_{1-6}烷氧基可視情況經各自獨立地選自R^P之一個、兩個三個或三個以上取代基取代；

R^3係選自由氫、-C_{1-6}烷基、-O-C_{1-6}烷基、-N(R^a)-C_{1-6}烷基、-S(O)$_w$-C_{1-6}烷基、-C(O)-N(R^a)-C_{1-6}烷基、-N(R^a)-C(O)-C_{1-6}烷基及-C_{1-6}伸烷基-4-6員雜環基組成之群；

其中-C_{1-6}烷基、-O-C_{1-6}烷基、-N(R^a)-C_{1-6}烷基、-S(O)$_w$-C_{1-6}烷基、-C(O)-N(R^a)-C_{1-6}烷基、-N(R^a)-C(O)-C_{1-6}烷基及-C_{1-6}伸烷基-4-6員雜環基可視情況在一或多個可用碳上經各自獨立地選自R^g之一個、兩個、三個或三個以上取代基取代；且其中若-C_{1-6}伸烷基$_{-4-6}$員雜環基含有可取代環氮原子，則彼環氮原子可視情況經R^h取代；

R^4係選自由氫、鹵素、C_{1-6}烷基、C_{3-6}環烷基及-C_{1-6}伸烷基-4-6員雜環基組成之群；其中C_{1-6}烷基、C_{3-6}環烷基及-C_{1-6}伸烷基-4-6員雜環基可視情況在一或多個

可用碳上經各自獨立地選自R^g之一個、兩個、三個或三個以上取代基取代；且其中若-C_{1-6}伸烷基-4-6員雜環基含有可取代環氮原子，則彼環氮原子可視情況經R^h取代；

其中R^1、R^2、R^3及R^4中之至少一者不為氫；

R^5係選自由氫、鹵素、C_{1-6}烷基、C_{3-6}環烷基及-C_{1-6}伸烷基-4-6員雜環基組成之群；其中C_{1-6}烷基、C_{3-6}環烷基及-C_{1-6}伸烷基-4-6員雜環基可視情況在一或多個可用碳上經各自獨立地選自R^g之一個、兩個、三個或三個以上取代基取代；且其中若-C_{1-6}伸烷基-4-6員雜環基含有可取代環氮原子，則彼環氮原子可視情況經R^h取代；

R^6為氫；

R^7為氫；

R^g在每次出現時獨立地選自由氫、鹵素、羥基、氰基、硝基、側氧基、-C(O)OH、R^aR^bN-、R^aR^bN-C(O)-、R^aR^bN-SO_w-、R^aR^bN-C(O)-N(R^a)-、C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-6}環烷基、苯基、C_{1-6}伸烷基-C_{3-6}環烷基、-O-C_{1-6}伸烷基-C_{3-6}環烷基、-(CO)-(NR^a)-C_{1-6}伸烷基-C_{3-6}環烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{3-6}烯基氧基、C_{3-6}炔基氧基、C_{3-6}環烷氧基、C_{1-6}烷基-C(O)-、C_{1-6}烷基-O-C(O)-、C_{1-6}烷基-C(O)-O-、C_{1-6}烷基-$S(O)_w$-、C_{1-6}烷基-N(R^a)-、C_{1-6}烷基-N(R^a)-C(O)-、C_{1-6}烷基-C(O)-N(R^a)、C_{1-6}烷基-N(R^a)-C(O)-N(R^a)-、C_{1-6}烷基-N(R^a)-SO_w-、C_{3-6}環烷基-N(R^a)-SO_w-、C_{1-6}烷基-SO_w-N(R^a)-、C_{3-6}環烷基-SO_w-N(R^a)-、4-6員雜環基-SO_w-N(R^a)-、C_{1-6}烷氧基-C(O)-N(R^a)-、C_{1-6}烷基-C(O)-N(R^a)-C_{1-6}烷基-、C_{1-6}烷基-N(R^a)-C(O)-C_{1-6}烷基-、-P(O)(C_{1-3}烷基)$_2$及C_{1-6}烷氧基-C_{1-6}烷基-組成之群；其中C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-6}環烷基、苯基、C_{1-6}伸烷基-C_{3-6}環烷基、-O-C_{1-6}伸烷基-C_{3-6}環烷基、-(CO)-(NR^a)-C_{1-6}伸烷基-C_{3-6}環烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{3-6}烯

基氧基、C_{3-6}炔基氧基、C_{3-6}環烷氧基、C_{1-6}烷基-C(O)-、C_{1-6}烷基-O-C(O)-、C_{1-6}烷基-C(O)-O-、C_{1-6}烷基-$S(O)_w$-、C_{1-6}烷基-$N(R^a)$-、C_{1-6}烷基-$N(R^a)$-C(O)-、C_{1-6}烷基-C(O)-$N(R^a)$、C_{1-6}烷基-$N(R^a)$-C(O)-$N(R^a)$-、C_{1-6}烷基-$N(R^a)$-SO_w-、C_{3-6}環烷基-$N(R^a)$-SO_w-、C_{1-6}烷基-SO_w-$N(R^a)$-、C_{3-6}環烷基-SO_w-$N(R^a)$-、4-6員雜環基-SO_w-$N(R^a)$-、C_{1-6}烷氧基-C(O)-$N(R^a)$-、C_{1-6}烷基-C(O)-$N(R^a)$-C_{1-6}烷基-、C_{1-6}烷基-$N(R^a)$-C(O)-C_{1-6}烷基-、-P(O)(C_{1-3}烷基)$_2$及C_{1-6}烷氧基-C_{1-6}烷基-可視情況經各自獨立地選自R^P之一個、兩個三個或三個以上取代基取代；

R^h在每次出現時獨立地選自由C_{1-6}烷基、C_{3-6}烯基、C_{3-6}炔基、C_{3-6}環烷基、-C_{1-6}烷基-C_{3-6}環烷基、C_{1-6}烷基-$S(O)_2$-、C_{3-6}環烷基-$S(O)_2$-、4-6員雜環基-$S(O)_2$-、4-6員雜環基-C_{1-6}烷基-$S(O)_2$-、5-6員雜芳基-$S(O)_2$-、苯基-$S(O)_2$-、苯基-C_{1-6}烷基-$S(O)_2$-、C_{1-6}烷基-C(O)-、C_{1-6}環烷基-C(O)-、C_{1-6}烷氧基-C(O)-、R^aR^bN-C(O)-、R^aR^bN-SO_2-及-P(O)(C_{1-3}烷基)$_2$組成之群；其中C_{1-6}烷基、C_{3-6}烯基、C_{3-6}炔基、C_{3-6}環烷基、-C_{1-6}烷基-C_{3-6}環烷基、C_{1-6}烷基-$S(O)_2$-、C_{3-6}環烷基-$S(O)_2$-、4-6員雜環基-$S(O)_2$-、4-6員雜環基-C_{1-6}烷基-$S(O)_2$-、5-6員雜芳基-$S(O)_2$-、苯基-$S(O)_2$-、苯基-C_{1-6}烷基-$S(O)_2$-、C_{1-6}烷基-C(O)-、C_{1-6}環烷基-C(O)-、C_{1-6}烷氧基-C(O)-、R^aR^bN-C(O)-、R^aR^bN-SO_2-及-P(O)(C_{1-3}烷基)$_2$可視情況經各自獨立地選自R^P之一個、兩個三個或三個以上取代基取代；

R^p在每次出現時獨立地選自由鹵素、羥基、氰基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{3-6}環烷基、4-6員雜環基、R^aR^bN-、R^aR^bN-羰基-、R^aR^bN-SO_2-及R^aR^bN-羰基-$N(R^a)$-組成之群；

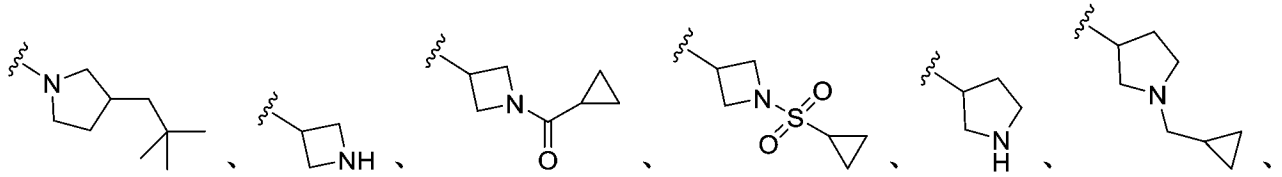
R^a及R^b在每次出現時獨立地選自由氫、C_{1-6}烷基及C_{3-6}環烷基組成之群；其中C_{1-6}烷基可視情況經各自獨立地選自由鹵素、氰基、側氧基、羥基及C_{1-6}烷氧基(視情況經一個、兩個或三個氟原子取代)組成之群的一或多個取代基取代；

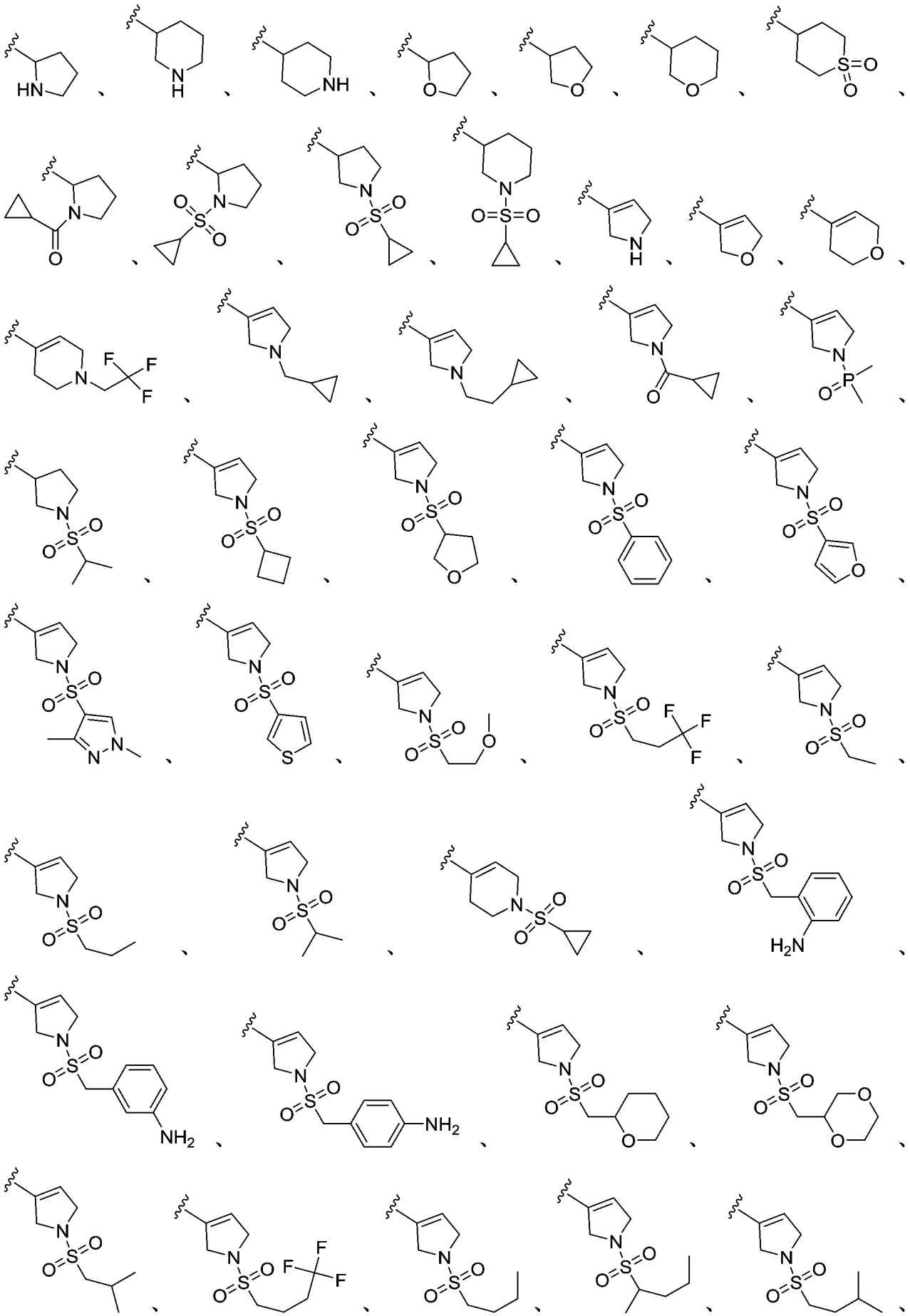
或R^a及R^b與其連接之氮合起來形成4-6員雜環基，其中該雜環基可視情況經各自獨立地選自由鹵素、氰基、側氧基及羥基組成之群的一或多個取代基取代；且w為0、1或2。

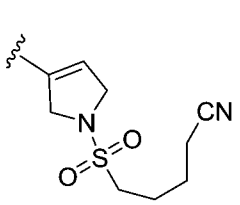
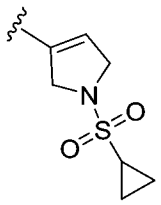
【0092】 在一些實施例中，該化合物之一個、兩個、三個或三個以上氫原子可視情況為氘原子；且其中該化合物之所有其他原子均以其天然存在之同位素豐度存在。例如，在一些實施例中，一個、兩個、三個或三個以上氫原子可視情況在各自獨立地選自R^1、R^2、R^4、R^5、R^6、R^7及R^g之一個、兩個三個或三個以上基團處為氘原子。

【0093】 在一些實施例中，R^1係選自由例如氫、氘、氯及氟組成之群。

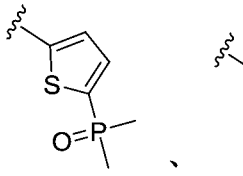
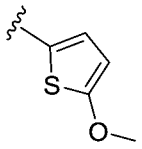
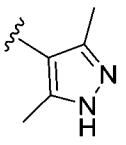
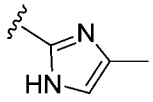
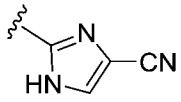
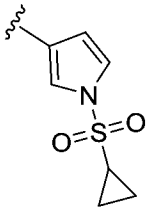
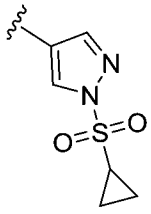
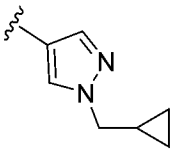
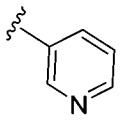
【0094】 在一些實施例中，R^2為4-6員雜環基；其中R^2可視情況在一或多個可用碳上經各自獨立地選自R^g之一個、兩個或三個取代基取代，其中若4-6員雜環基含有可取代環氮原子，則彼環氮原子可視情況經選自R^h之取代基取代。例如，在一些實施例中，R^2為4-6員雜環基；其中R^2可視情況在一或多個可用碳上經各自獨立地選自由氫及C_{1-6}烷基組成之群的一個、兩個或三個取代基取代；且其中若R^2含有可取代環氮原子，則彼環氮原子可視情況經選自由氫、C_{1-6}烷基(視情況經一個、兩個或三個氟原子取代)、-C_{1-6}烷基-C_{3-6}環烷基、C_{1-6}環烷基-C(O)-、C_{1-6}烷基-$S(O)_2$-(視情況經氰基、甲氧基或一個、兩個或三個氟原子取代)、C_{3-6}環烷基-$S(O)_2$-、4-6員雜環基-$S(O)_2$-、4-6員雜環基-C_{1-6}烷基-$S(O)_2$-、5-6員雜芳基-$S(O)_2$-、苯基-$S(O)_2$-、苯基-C_{1-6}烷基-$S(O)_2$-(視情況經R^aR^bN-取代)及-P(O)(C_{1-3}烷基)$_2$組成之群的取代基取代。例如，在一些實施例中，R^2係選自由例如以下組成之群：





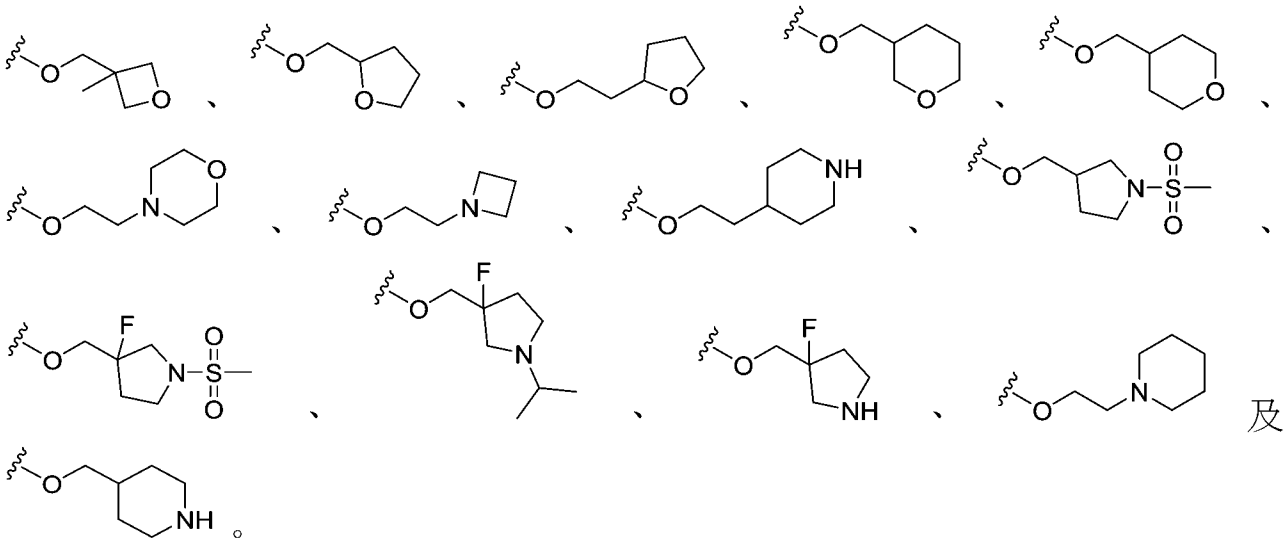

及

。

【0095】 在其他實施例中，R^2為5-6員雜芳基；其中R^2可視情況在一或多個可用碳上經各自獨立地選自R^g之一個、兩個或三個取代基取代，且其中若R^2含有可取代環氮原子，則彼環氮原子可視情況經選自R^h之取代基取代。例如，在一些實施例中，R^2為5-6員雜芳基；其中R^2可視情況在一或多個可用碳上經各自獨立地選自由氫、氰基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基及-P(O)(C_{1-3}烷基)$_2$組成之群的一個、兩個或三個取代基取代；且其中若R^2含有可取代環氮原子，則彼環氮原子可視情況經選自由氫、-C_{1-6}烷基-C_{3-6}環烷基及C_{3-6}環烷基-S(O)$_2$-組成之群的取代基取代。例如，在一些實施例中，R^2係選自由例如以下組成之群：

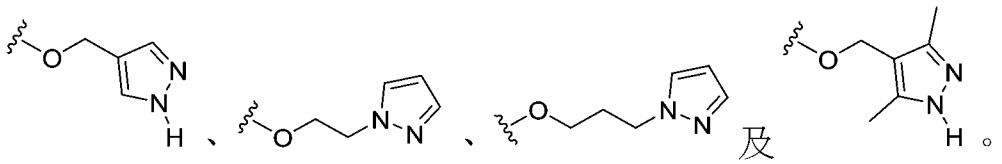

、

、

、

、

、

、

、

及

。

【0096】 在進一步實施例中，R^2為-O-C_{1-6}伸烷基-4-6員雜環基，其中R^2可視情況在一或多個可用碳上經各自獨立地選自R^g之一個、兩個或三個取代基取代，且其中若R^2含有可取代環氮原子，則彼環氮原子可視情況經選自R^h之取代基取代。例如，在一些實施例中，R^2為-O-C_{1-6}伸烷基-4-6員雜環基，其中R^2可視情況在一或多個可用碳上經各自獨立地選自由氫、鹵素及C_{1-6}烷基組成之群的一個、兩個或三個取代基取代，且其中若R^2含有可取代環氮原子，則彼環氮原子可視情況經選自由氫、C_{1-6}烷基及C_{1-6}烷基-S(O)$_2$-組成之群的取代基取代。

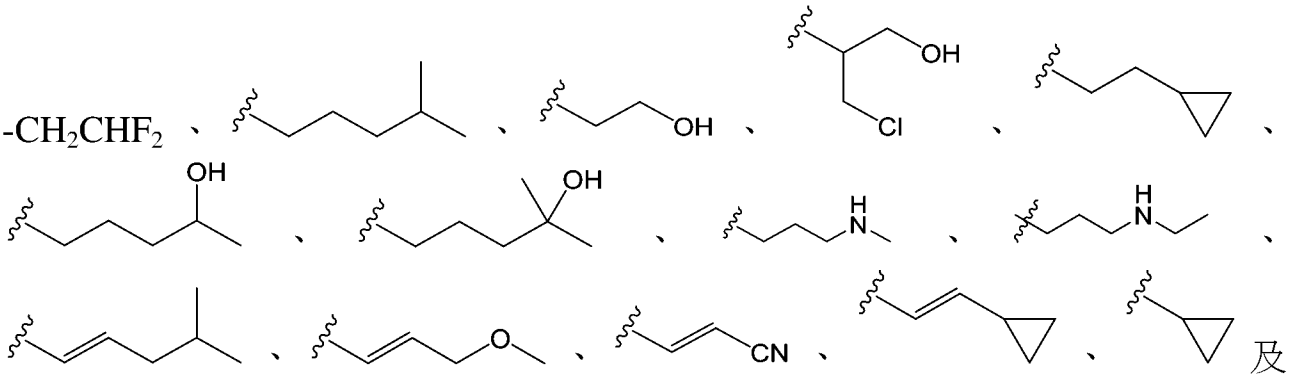
例如，在一些實施例中，R^2係選自由例如以下組成之群：

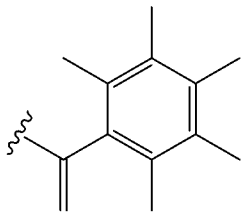


【0097】　在其他實施例中，R^2為-O-C_{1-6}伸烷基-5-6員雜芳基。例如，在一些實施例中，R^2係選自由例如以下組成之群：



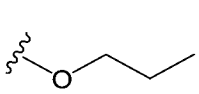
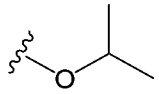
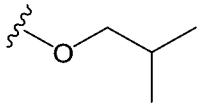
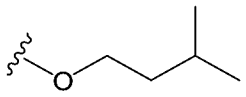
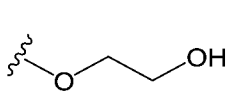
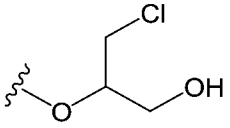
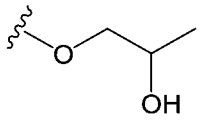
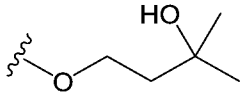
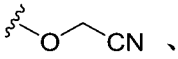
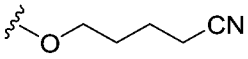
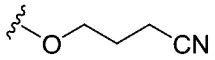
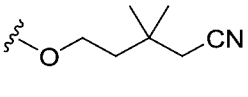
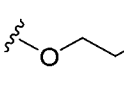
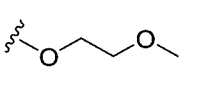
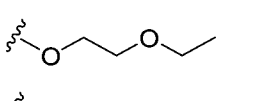
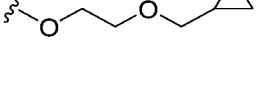
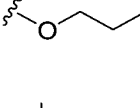
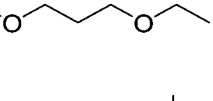
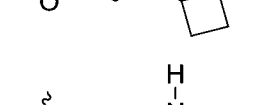
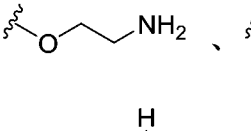
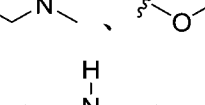
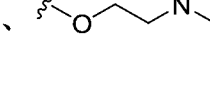
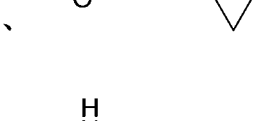
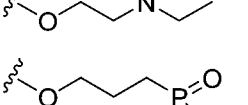
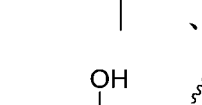
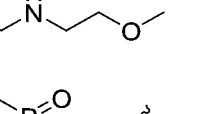
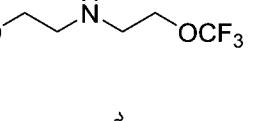
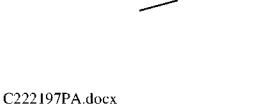
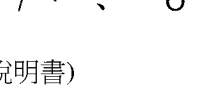
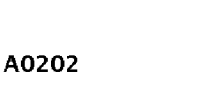
【0098】　在進一步實施例中，R^2係選自由-C_{2-6}烷基、C_{2-6}烯基及C_{3-6}環烷基組成之群；其中R^2可視情況經各自獨立地選自R^g之一個、兩個、三個或三個以上取代基取代。例如，在一些實施例中，R^2係選自由-C_{2-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{3-6}環烷基、-C_{1-6}伸烷基-C_{3-6}環烷基及-C_{1-6}伸烯基-C_{3-6}環烷基組成之群；其中R^2可視情況經各自獨立地選自由氰基、氯、氟、羥基、C_{1-6}烷氧基、苯基及R^aR^bN-組成之群的一個、兩個、三個或三個以上取代基取代。例如，在一些實施例中，R^2係選自由例如以下組成之群：

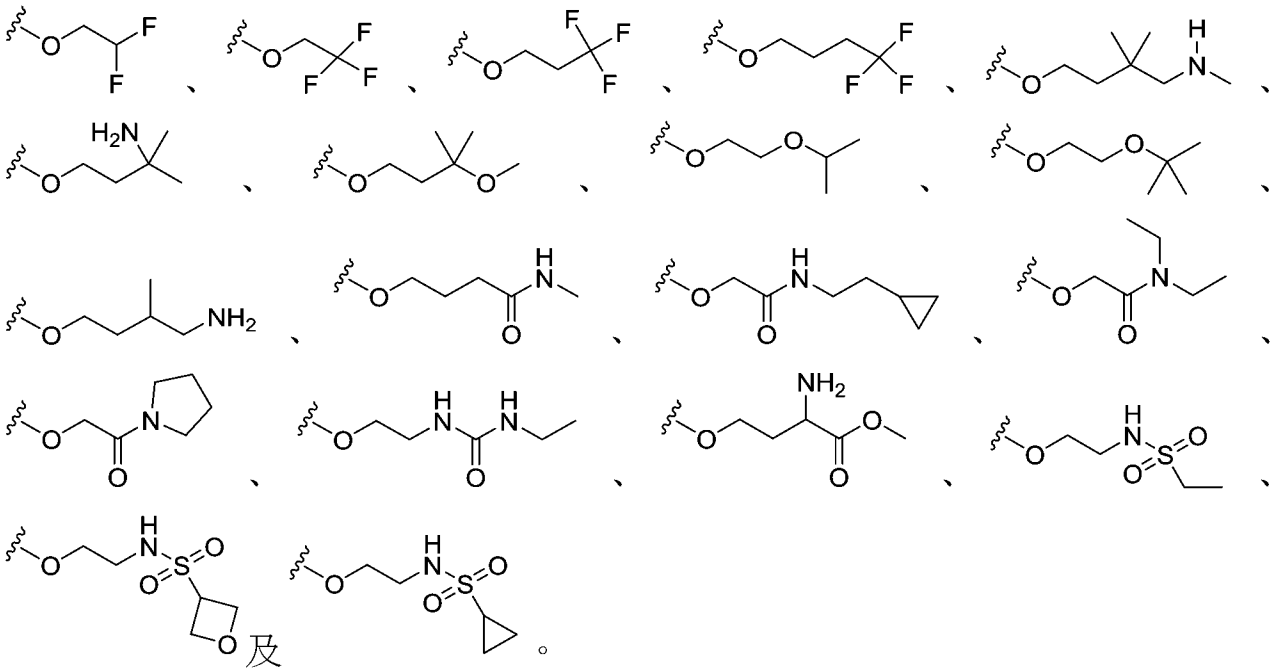




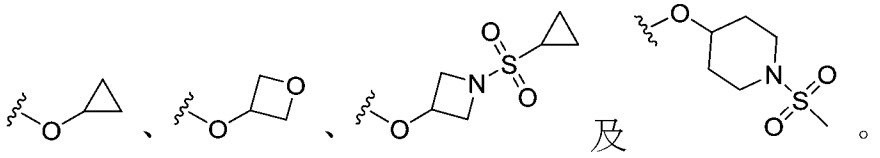
。

【0099】 在其他實施例中，R^2為-O-C_{1-6}烷基；其中R^2可視情況經各自獨立地選自R^g之一個、兩個、三個或三個以上取代基取代。例如，在一些實施例中，R^2為-O-C_{1-6}烷基；其中R^2可視情況經各自獨立地選自由氰基、氘、氯、氟、羥基、側氧基、C_{1-6}烷氧基、C_{3-6}環烷氧基、-O-C_{1-6}伸烷基-C_{3-6}環烷基、-(CO)-(NR^a)-C_{1-6}伸烷基-C_{3-6}環烷基、C_{1-6}烷基-O-C(O)-、R^aR^bN-（其中R^b視情況經-OCH_3或-OCF_3取代）、C_{1-6}烷基-N(R^a)-、R^aR^bN-C(O)-、-P(O)(C_{1-3}烷基)$_2$、C_{1-6}烷基-N(R^a)-C(O)-、C_{1-6}烷基-N(R^a)-C(O)-N(R^a)-、C_{1-6}烷基-SO_2-N(R^a)-、C_{3-6}環烷基-SO_2-N(R^a)-及4-6員雜環基-SO_2-N(R^a)-組成之群的一個、兩個、三個或三個以上取代基取代。例如，在一些實施例中，R^2係選自由例如以下組成之群：

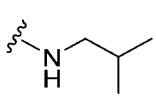
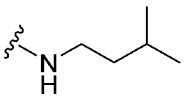
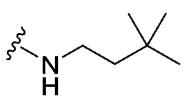
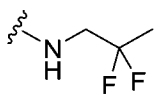
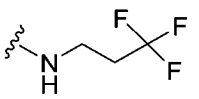
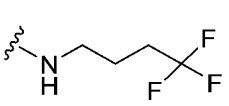
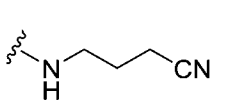
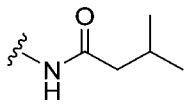
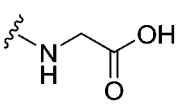
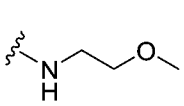
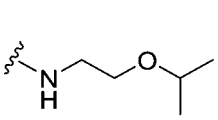
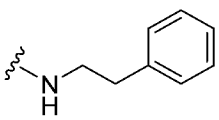
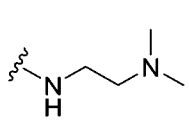
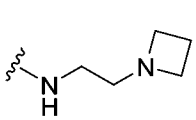
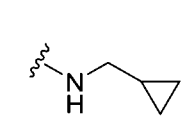
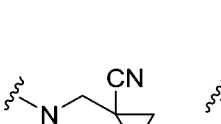
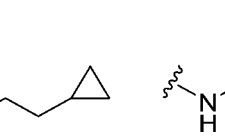
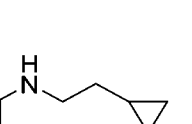
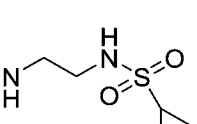
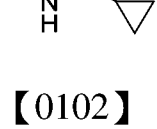
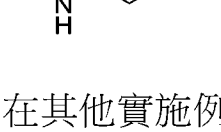
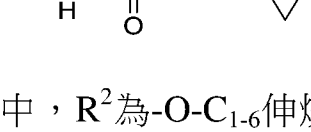
-OCH_3、-OCD_3、-OCF_3、-$OCHF_2$、-OCH_2CH_3、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、、  、  、、  、



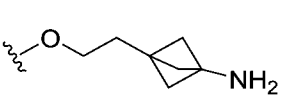
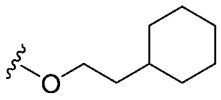
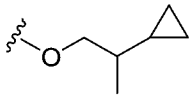
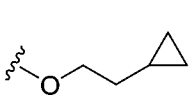
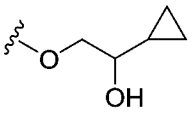
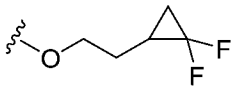
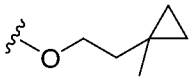
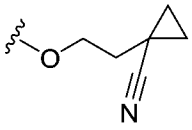
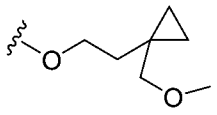
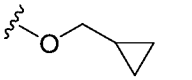
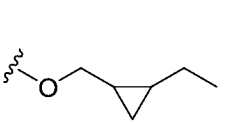
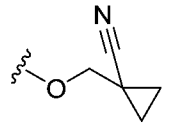
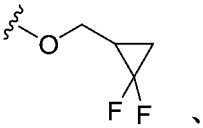
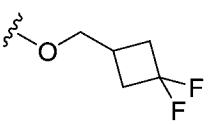
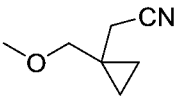
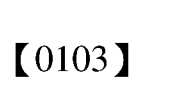
【0100】 在其他實施例中，R^2為-O-C_{3-6}環烷基或-O-4-6員雜環基；其中若R^2含有可取代環氮原子，則彼環氮原子可視情況經選自R^h之取代基取代。例如，在一些實施例中，R^2為-O-C_{3-6}環烷基或-O-4-6員雜環基；其中若R^2含有可取代環氮原子，則彼環氮原子可視情況經選自由C_{1-6}烷基-SO_2-N(R^a)-及C_{3-6}環烷基-SO_2-N(R^a)-組成之群的取代基取代。例如，在一些實施例中，R^2係選自由例如以下組成之群：

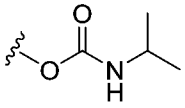


【0101】 在又進一步實施例中，R^2為-N(R^a)-C_{1-6}烷基，其中R^2可視情況經各自獨立地選自R^g之一個、兩個或三個取代基取代。例如，在一些實施例中，R^2為-N(R^a)-C_{1-6}烷基，其中R^2可視情況經各自獨立地選自由氟、-C(O)OH、氰基、側氧基、R^aR^bN-、C_{1-6}烷氧基、苯基、-C_{3-6}環烷基、C_{3-6}環烷基-SO_2-N(R^a)-及-(CO)-(NR^a)-C_{1-6}伸烷基-C_{3-6}環烷基組成之群的一個、兩個或三個取代基取代。例如，在一些實施例中，R^2係選自由例如以下組成之群：

-N(H)CH$_3$、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、、  、  、  及。

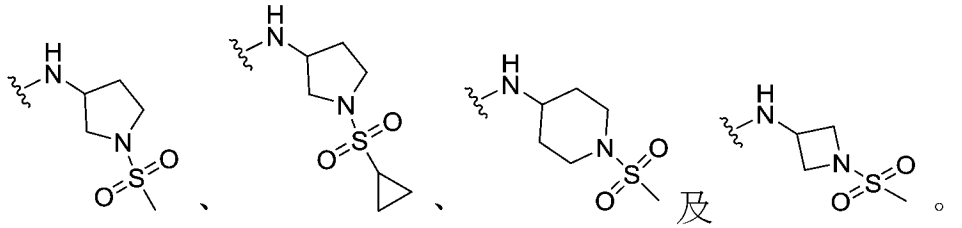
【0102】　在其他實施例中，R^2為-O-C_{1-6}伸烷基-C_{3-6}環烷基，其中R^2可視情況經各自獨立地選自R^g之一個、兩個或三個取代基取代。例如，在一些實施例中，R^2為-O-C_{1-6}伸烷基-C_{3-6}環烷基，其中R^2可視情況經各自獨立地選自由氟、羥基、R^aR^bN-、氰基及C_{1-3}烷基組成之群的一個、兩個或三個取代基取代；其中C_{1-3}烷基可視情況經選自由氰基及C_{1-3}烷氧基組成之群的取代基取代。例如，在一些實施例中，R^2係選自由例如以下組成之群：

 、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、、、、及  。

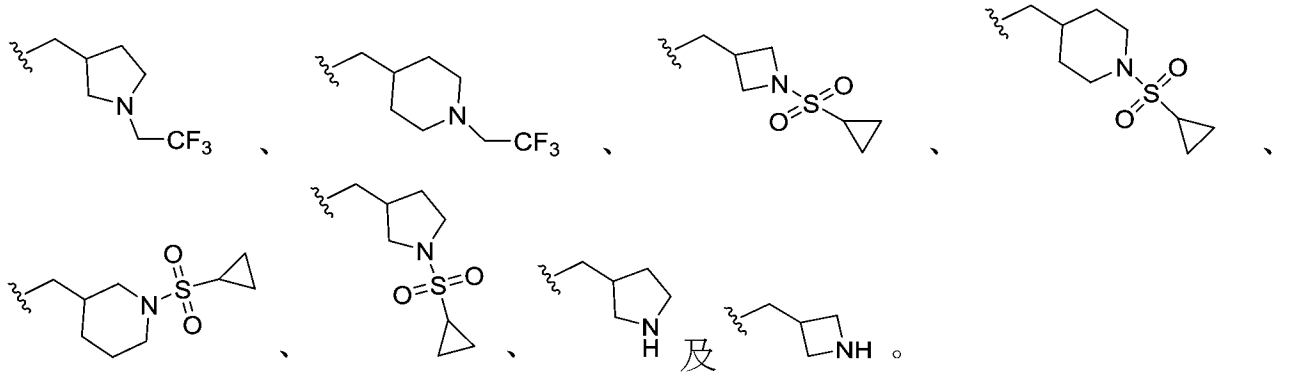
【0103】　在一些實施例中，R^2為-O-C(O)-N(R^a)-C_{1-6}烷基。例如，在一些實施例中，R^2係由例如以下表示：  。

【0104】　在進一步實施例中，R^2為-N(R^a)-4-6員雜環基，其中若R^2含有可取代環氮原子，則彼環氮原子可視情況經選自R^h之取代基取代。例如，在一些實

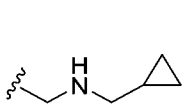
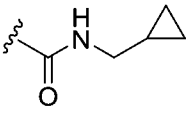
施例中，R^2為-N(R^a)-4-6員雜環基，其中若R^2含有可取代環氮原子，則彼環氮原子可視情況經選自由C_{1-6}烷基-SO_2-N(R^a)-及C_{3-6}環烷基-SO_2-N(R^a)-組成之群的取代基取代。例如，在一些實施例中，R^2係選自由例如以下組成之群：



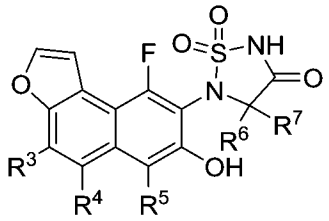
【0105】 在其他實施例中，R^2為-C_{1-6}伸烷基-4-6員雜環基，其中若R^2含有可取代環氮原子，則彼環氮原子可視情況經選自R^h之取代基取代。例如，在一些實施例中，R^2為-C_{1-6}伸烷基-4-6員雜環基，其中若R^2含有可取代環氮原子，則彼環氮原子可視情況經選自由C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷基-SO_2-N(R^a)-及C_{3-6}環烷基-SO_2-N(R^a)-組成之群的取代基取代，其中C_{1-6}烷基可視情況經一個、兩個或三個氟原子取代。例如，在一些實施例中，R^2係選自由例如以下組成之群：



【0106】 在一些實施例中，R^2係選自由例如以下組成之群：

-CHF_2、-CH_2OH、-CH_2OCH_3、-CH_2CN、-OH、  及  。

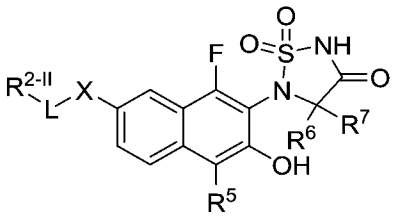
【0107】 在一些實施例中，R^1及R^2與其連接之原子合起來形成5員雜芳基。例如，在一些實施例中，R^1及R^2與其連接之原子合起來形成例如呋喃基。例如，在一些實施例中，式(I)化合物由以下表示：



。

【0108】　在一些實施例中，R^3為氫。在其他實施例中，R^4為氫。在進一步實施例中，R^5係選自由氫、氘、溴、氯及氟組成之群。在其他實施例中，R^6係選自由氫及氘組成之群。在進一步實施例中，R^7係選自由氫及氘組成之群。在一些實施例中，式(I)化合物之所有原子均以其天然存在之同位素豐度存在。

【0109】　本文亦揭示由式(II)表示之化合物：



(II)

或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、互變異構體、酯、*N*-氧化物或立體異構體，其中：

X係選自由-O-及-N(R^a)-組成之群；

L為直鏈或分支鏈C_{1-6}伸烷基；

R^{2-II}係選自由氫、氰基、-NR^aR^b、C_{1-2}烷氧基、C_{3-6}環烷基-SO_2-N(R^a)-、C_{1-6}烷基-SO_2-N(R^a)-、苯基、5-6員雜芳基、4-6員雜環基及C_{3-6}環烷基組成之群；其中苯基、5-6員雜芳基、4-6員雜環基及C_{3-6}環烷基可視情況在一或多個可用碳上經各自獨立地選自由鹵素、羥基、-NR^aR^b、C_{1-2}烷基(視情況經一個、兩個或三個鹵素取代)及C_{1-2}烷氧基(視情況經一個、兩個或三個鹵素取代)組成之群的一個、兩個或三個取代基取代；且其中若5-6員雜芳基或4-6員雜環基含有可取代環氮原子，則彼環氮原子可視情況經C_{1-3}烷基取代；

R^5係選自由氫、氘及鹵素組成之群；

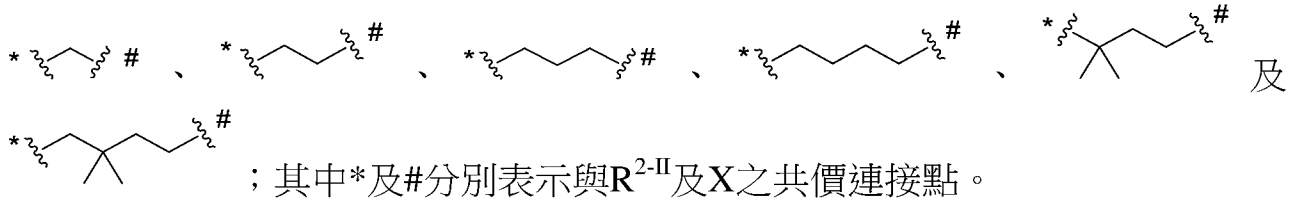
R^6係選自由氫及氘組成之群；

R^7係選自由氫及氘組成之群；且

R^a及R^b在每次出現時各自獨立地選自由氫及C_{1-3}烷基組成之群。

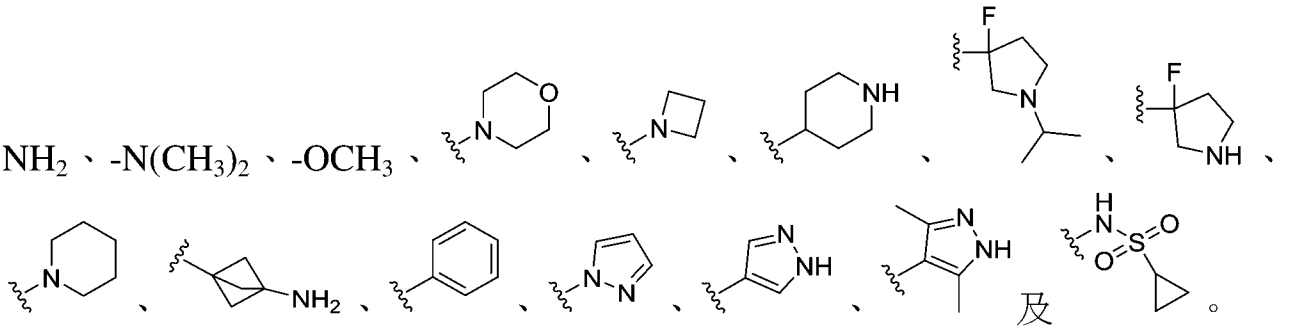
【0110】 在一些實施例中，X係選自由-O-、-N(H)-及-N(CH_3)-組成之群。

【0111】 在其他實施例中，L係選自由以下組成之群：



；其中*及#分別表示與R^{2-II}及X之共價連接點。

【0112】 在進一步實施例中，R^{2-II}係選自由以下組成之群：氫、氰基、-NH_2、-N(CH_3)$_2$、-OCH_3、

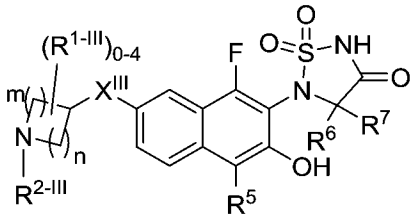


及

。

【0113】 在一些實施例中，R^5係選自由氫、氘及氟組成之群。

【0114】 本文亦揭示由式(III)表示之化合物：



(III)；

或其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、互變異構體、酯、*N*-氧化物或立體異構體，其中：

X^{III}係選自由一鍵、-CH_2-、-NR^a-、-O-、-O-CH_2-及-OCH_2-CH_2-組成之群

m為1、2或3；

n為1、2或3；

R^{1-III}係選自由氫、鹵素、羥基、氰基、-NR^aR^b、C_{1-2}烷基(視情況經一個、兩個或三個鹵素取代)及C_{1-2}烷氧基(視情況經一個、兩個或三個鹵素取代)組成之

群；

$R^{2\text{-III}}$係選自由氫、$C_{1\text{-}4}$烷基、-C(O)-$C_{1\text{-}4}$烷基、-C(O)-O-$C_{1\text{-}4}$烷基、-C(O)-N(R^a)-$C_{1\text{-}4}$烷基、-$S(O)_2$-$C_{1\text{-}4}$烷基及-$S(O)_2$-$C_{3\text{-}6}$環烷基組成之群；其中$C_{1\text{-}4}$烷基、-C(O)-$C_{1\text{-}4}$烷基、-C(O)-O-$C_{1\text{-}4}$烷基、-C(O)-N(R^a)-$C_{1\text{-}4}$烷基、-$S(O)_2$-$C_{1\text{-}4}$烷基及-$S(O)_2$-$C_{3\text{-}6}$環烷基可視情況經各自獨立地選自由鹵素、羥基、氰基、-NR^aR^b、$C_{1\text{-}2}$烷基(視情況經一個、兩個或三個鹵素取代)及$C_{1\text{-}2}$烷氧基(視情況經一個、兩個或三個鹵素取代)組成之群的一個、兩個或三個取代基取代；

R^5係選自由氫、氘及鹵素組成之群；

R^6係選自由氫及氘組成之群；

R^7係選自由氫及氘組成之群；且

R^a及R^b在每次出現時各自獨立地選自由氫及$C_{1\text{-}3}$烷基組成之群。

【0115】　在一些實施例中，X^{III}係選自由一鍵、-CH_2、-O-、-NH-及-O-CH_2-組成之群。

【0116】　在其他實施例中，$R^{2\text{-III}}$係選自由氫、異丙基、-CH_2CF_3、-$S(O)_2$-CH_3及-$S(O)_2$-環丙基組成之群。

【0117】　在進一步實施例中，R^5係選自由氫、氘及氟組成之群。

【0118】　本文進一步揭示選自由以下組成之群的化合物：

5-{1-氟-3-羥基-7-[2-(嗎啉-4-基)乙氧基]萘-2-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

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

5-[1-氟-3-羥基-7-(吡咯啶-3-基)萘-2-基]-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

丙-2-基胺基甲酸8-氟-6-羥基-7-(1,1,4-三側氧基-1λ^6,2,5-噻二唑啶-2-基)萘-2-基酯；

5-(9-氟-7-羥基萘并[2,1-*b*]呋喃-8-基)-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；5-{7-[2-(氮雜環丁烷-1-基)乙氧基]-1-氟-3-羥基萘-2-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

5-[1-氟-3-羥基-7-甲氧基(4-^{2}H)萘-2-基](4,4-$^2H_2$)-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

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

5-{1-氟-3-羥基-7-[2-(哌啶-4-基)乙氧基]萘-2-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

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

5-{1-氟-7-[(3-氟吡咯啶-3-基)甲氧基]-3-羥基萘-2-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

5-{[8-氟-6-羥基-7-(1,1,4-三側氧基-1λ^6,2,5-噻二唑啶-2-基)萘-2-基]氧基}戊腈；

5-{1-氟-3-羥基-7-[2-(哌啶-1-基)乙氧基]萘-2-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

5-{7-[1-(環丙烷磺醯基)-2,5-二氫-1*H*-吡咯-3-基]-1-氟-3-羥基萘-2-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

5-{1-氟-3-羥基-7-[(哌啶-4-基)甲氧基]萘-2-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

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

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

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

5-{1-氟-3-羥基-7-[($^2H_3$)甲氧基]萘-2-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

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

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

5-{7-[2-(3-胺基雙環[1.1.1]戊-1-基)乙氧基]-1-氟-3-羥基萘-2-基}-1λ^6,2,5-噻二唑

啶-1,1,3-三酮；

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

5-(1-氟-3-羥基-7-甲氧基萘-2-基)(4,4-$^2H_2$)-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

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

N-(2-{[8-氟-6-羥基-7-(1,1,4-三側氧基-1λ^6,2,5-噻二唑啶-2-基)萘-2-基]胺基}乙基)環丙烷磺醯胺；

5-(1-氟-3-羥基-7-{[1-(甲烷磺醯基)吡咯啶-3-基]胺基}萘-2-基)-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

N-(2-{[8-氟-6-羥基-7-(1,1,4-三側氧基-1λ^6,2,5-噻二唑啶-2-基)萘-2-基]氧基}乙基)環丙烷磺醯胺5-(1-氟-3-羥基-7-{[1-(甲烷磺醯基)氮雜環丁烷-3-基]胺基}萘-2-基)-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

4-{[8-氟-6-羥基-7-(1,1,4-三側氧基-1λ^6,2,5-噻二唑啶-2-基)萘-2-基]氧基}丁腈；

[1-({[8-氟-6-羥基-7-(1,1,4-三側氧基-1λ^6,2,5-噻二唑啶-2-基)萘-2-基]氧基}甲基)環丙基]乙腈；

5-{7-[2-(二甲基胺基)乙氧基]-1-氟-3-羥基萘-2-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

5-{7-[1-(環丙基甲基)-1*H*-吡唑-4-基]-1-氟-3-羥基萘-2-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；5-{1-氟-3-羥基-7-[(1*H*-吡唑-4-基)甲氧基]萘-2-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

5-[1-氟-3-羥基-7-(2-甲基丙氧基)萘-2-基]-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

5-[1-氟-3-羥基-7-(2-羥基丙氧基)萘-2-基]-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

N-(環丙基甲基)-8-氟-6-羥基-7-(1,1,4-三側氧基-1λ^6,2,5-噻二唑啶-2-基)萘-2-甲醯

胺；

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

5-(1-氟-3-羥基-7-{2-[(2-甲氧基乙基)胺基]乙氧基}萘-2-基)-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

5-{1-氟-3-羥基-7-[3-(甲基胺基)丙基]萘-2-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

5-{7-[3-(乙基胺基)丙基]-1-氟-3-羥基萘-2-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

5-{7-[5-(二甲基磷醯基)噻吩-2-基]-1-氟-3-羥基萘-2-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

5-{7-[2-(環丙基胺基)乙氧基]-1-氟-3-羥基萘-2-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

5-{1-氟-3-羥基-7-[2-(甲基胺基)乙氧基]萘-2-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

5-{7-[2-(乙基胺基)乙氧基]-1-氟-3-羥基萘-2-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

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

5-{7-[3-(二乙基磷醯基)丙氧基]-1-氟-3-羥基萘-2-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

5-{1-氟-3-羥基-7-[(3*S*)-3-羥基丁氧基]萘-2-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

5-{1,4-二氟-3-羥基-7-[(3-甲基丁基)胺基]萘-2-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

5-{1-氟-3-羥基-7-[(3*R*)-3-羥基丁氧基]萘-2-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

5-[7-(2-環丙基-2-羥基乙氧基)-1-氟-3-羥基萘-2-基]-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

5-{1-氟-3-羥基-7-[(4*R*)-4-羥基戊基]萘-2-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

5-{1-氟-3-羥基-7-[(4*R*)-4-羥基戊基]萘-2-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

5-{1-氟-3-羥基-7-[(4*S*)-4-羥基戊基]萘-2-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

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

5-{1-氟-3-羥基-7-[(3-側氧基戊基)氧基]萘-2-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

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

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

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

1-(2-{[8-氟-6-羥基-7-(1,1,4-三側氧基-1λ^6,2,5-噻二唑啶-2-基)萘-2-基]氧基}乙基)環丙烷-1-甲腈；

5-(1-氟-3-羥基-7-{2-[1-(甲氧基甲基)環丙基]乙氧基}萘-2-基)-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

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

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

5-{7-[3,3-二甲基-4-(甲基胺基)丁氧基]-1-氟-3-羥基萘-2-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

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

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

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

5-[7-(二氟甲基)-1-氟-3-羥基萘-2-基]-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

5-{7-[1-(二甲基磷醯基)-2,5-二氫-1*H*-吡咯-3-基]-1-氟-3-羥基萘-2-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

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

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

5-[7-(2-環丙基丙氧基)-1-氟-3-羥基萘-2-基]-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

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

5-(1-氟-3-羥基-7-{[1-(甲烷磺醯基)吡咯啶-3-基]甲氧基}萘-2-基)-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

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

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

5-[7-(4-胺基-3,3-二甲基丁氧基)-1-氟-3-羥基萘-2-基]-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

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

5-(7-{[1-(環丙烷磺醯基)氮雜環丁烷-3-基]氧基}-1-氟-3-羥基萘-2-基)-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

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

5-[1-氟-3-羥基-7-(3,3,3-三氟丙氧基)萘-2-基]-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

1-({[8-氟-6-羥基-7-(1,1,4-三側氧基-1λ^6,2,5-噻二唑啶-2-基)萘-2-基]胺基}甲基)環丙烷-1-甲腈；

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

5-{1-氟-3-羥基-7-[3-(1*H*-吡唑-1-基)丙氧基]萘-2-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

5-(7-{1-[(4-胺基苯基)甲烷磺醯基]-2,5-二氫-1*H*-吡咯-3-基}-1-氟-3-羥基萘-2-基)-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

5-[1-氟-3-羥基-7-(羥基甲基)萘-2-基]-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

5-{7-[1-(環丙烷磺醯基)哌啶-3-基]-1-氟-3-羥基萘-2-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

5-{7-[1-(環丙烷羰基)吡咯啶-2-基]-1-氟-3-羥基萘-2-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

5-{1-氟-3-羥基-7-[2-(1*H*-吡唑-1-基)乙氧基]萘-2-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

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

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

5-[1-氟-3-羥基-7-(哌啶-3-基)萘-2-基]-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

5-{7-[2-(2,2-二氟環丙基)乙氧基]-1-氟-3-羥基萘-2-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

5-{1-氟-3-羥基-7-[2-(1-甲基環丙基)乙氧基]萘-2-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

5-(7-{1-[(3-胺基苯基)甲烷磺醯基]-2,5-二氫-1*H*-吡咯-3-基}-1-氟-3-羥基萘-2-基)-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

5-(7-{1-[(2-胺基苯基)甲烷磺醯基]-2,5-二氫-1*H*-吡咯-3-基}-1-氟-3-羥基萘-2-基)-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

5-[7-(2,2-二氟乙基)-1-氟-3-羥基萘-2-基]-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

5-[1-氟-3-羥基-7-(2,2,2-三氟乙氧基)萘-2-基]-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

5-[1-氟-7-(2-氟乙氧基)-3-羥基萘-2-基]-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

1-({[8-氟-6-羥基-7-(1,1,4-三側氧基-1λ^6,2,5-噻二唑啶-2-基)萘-2-基]氧基}甲基)環丙烷-1-甲腈；

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

5-{1-氟-3-羥基-7-[(2-甲基丙基)胺基]萘-2-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

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

{[8-氟-6-羥基-7-(1,1,4-三側氧基-1λ^6,2,5-噻二唑啶-2-基)萘-2-基]氧基}乙腈；

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

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

5-{7-[1-(環丙烷磺醯基)氮雜環丁烷-3-基]-1-氟-3-羥基萘-2-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

5-{7-[1-(環丙烷羰基)氮雜環丁烷-3-基]-1-氟-3-羥基萘-2-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

(2*E*)-3-[8-氟-6-羥基-7-(1,1,4-三側氧基-1λ^6,2,5-噻二唑啶-2-基)萘-2-基]丙-2-烯腈；

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

5-{7-[(2,2-二氟環丙基)甲氧基]-1-氟-3-羥基萘-2-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

5-[7-(2-環丙基乙氧基)-1-氟-3-羥基萘-2-基]-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

5-{7-[2-(環丙基甲氧基)乙氧基]-1-氟-3-羥基萘-2-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

5-{1-氟-3-羥基-7-[2-(氧雜環戊烷-2-基)乙氧基]萘-2-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-

三酮；

5-{7-[2-(環丁氧基)乙氧基]-1-氟-3-羥基萘-2-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

5-(1-氟-3-羥基-7-{2-[(丙-2-基)氧基]乙氧基}萘-2-基)-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

5-[7-(3-乙氧基丙氧基)-1-氟-3-羥基萘-2-基]-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

5-[7-(2-第三丁氧基乙氧基)-1-氟-3-羥基萘-2-基]-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

5-(7-{[外消旋-(1*R*,2*R*)-2-乙基環丙基]甲氧基}-1-氟-3-羥基萘-2-基)-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

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

5-{7-[3-(2,2-二甲基丙基)吡咯啶-1-基]-1-氟-3-羥基萘-2-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

5-[7-(1-氯-3-羥基丙-2-基)-1-氟-3-羥基萘-2-基]-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

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

5-[7-(環丙氧基)-1-氟-3-羥基萘-2-基]-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

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

5-[1-氟-3-羥基-7-[(4-甲基-1*H*-咪唑-2-基)萘-2-基]-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

5-[7-(氮雜環丁烷-3基)-1-氟-3-羥基萘-2-基]-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

5-[1-氟-3-羥基-7-(5-甲氧基噻吩-2-基)萘-2-基]-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

[8-氟-6-羥基-7-(1,1,4-三側氧基-1λ^6,2,5-噻二唑啶-2-基)萘-2-基]乙腈；

5-[1-氟-3-羥基-7-(甲氧基甲基)萘-2-基]-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

5-{1-氟-3-羥基-7-[(3-甲基氧雜環丁烷-3-基)甲氧基]萘-2-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

5-{4-溴-7-[1-(環丙烷磺醯基)-2,5-二氫-1*H*-吡咯-3-基]-1-氟-3-羥基萘-2-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；5-{4-溴-7-[1-(環丙烷磺醯基)-1*H*-吡咯-3-基]-1-氟-3-羥基萘-2-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

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

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

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

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

5-(7-環丙基-1-氟-3-羥基萘-2-基)-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

5-{7-[1-(環丙烷羰基)-2,5-二氫-1*H*-吡咯-3-基]-1-氟-3-羥基萘-2-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

5-(4-氯-1-氟-3-羥基-7-甲氧基萘-2-基)-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

5-{7-[(*E*)-2-環丙基乙烯基]-1-氟-3-羥基萘-2-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

5-{1-氟-3-羥基-7-[(1*E*)-4-甲基戊-1-烯-1-基]萘-2-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

5-{1-氟-3-羥基-7-[1-(五甲基苯基)乙烯基]萘-2-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

5-{7-[1-(環丙基甲基)-2,5-二氫-1*H*-吡咯-3-基]-1-氟-3-羥基萘-2-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

5-(4-溴-1-氟-3-羥基-7-甲氧基萘-2-基)-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

5-{7-[1-(2-環丙基乙基)-2,5-二氫-1*H*-吡咯-3-基]-1-氟-3-羥基萘-2-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

5-{1-氟-3-羥基-7-[(1*E*)-3-甲氧基丙-1-烯-1-基]萘-2-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三

酮；

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

5-[1-氟-3-羥基-7-(3-甲氧基丙氧基)萘-2-基]-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

5-[7-(1,1-二側氧基-1λ^6-噻烷-4-基)-1-氟-3-羥基萘-2-基]-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

5-[1-氟-3-羥基-7-(氧雜環己烷-3-基)萘-2-基]-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

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

5-(1-氟-3-羥基-7-{[1-(2,2,2-三氟乙基)吡咯啶-3-基]甲基}萘-2-基)-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

5-(1-氟-3-羥基-7-{[1-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-4-基]甲基}萘-2-基)-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

5-(1-氟-3-羥基-7-{2-[甲基(2-甲基丙基)胺基]乙氧基}萘-2-基)-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

5-{1-氟-3-羥基-7-[(氧雜環戊烷-2-基)甲氧基]萘-2-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

5-[1-氟-3-羥基-7-(氧雜環戊烷-3-基)萘-2-基]-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

5-(7-{[1-(環丙烷磺醯基)氮雜環丁烷-3-基]甲基}-1-氟-3-羥基萘-2-基)-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

5-(7-{[1-(環丙烷磺醯基)哌啶-4-基]甲基}-1-氟-3-羥基萘-2-基)-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

5-[1-氟-3-羥基-7-(吡咯啶-2-基)萘-2-基]-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

5-(7-{[1-(環丙烷磺醯基)哌啶-3-基]甲基}-1-氟-3-羥基萘-2-基)-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

5-[7-(二氟甲氧基)-1-氟-3-羥基萘-2-基]-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

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

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

5-[7-(2,5-二氫呋喃-3-基)-1-氟-3-羥基萘-2-基]-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

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

5-[7-(2,5-二氫-1*H*-吡咯-3-基)-1-氟-3-羥基萘-2-基]-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

5-[1-氟-3-羥基-7-(吡啶-3-基)萘-2-基]-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

5-{7-[(氮雜環丁烷-3基)甲基]-1-氟-3-羥基萘-2-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

N-(2-環丙基乙基)-2-{[8-氟-6-羥基-7-(1,1,4-三側氧基-1λ^6,2,5-噻二唑啶-2-基)萘-2-基]胺基}乙醯胺；

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

N-乙基-*N'*-(2-{[8-氟-6-羥基-7-(1,1,4-三側氧基-1λ^6,2,5-噻二唑啶-2-基)萘-2-基]氧基}乙基)脲；

5-{1-氟-3-羥基-7-[(氧雜環己烷-3-基)甲氧基]萘-2-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

5-{7-[(1-氯-3-羥基丙-2-基)氧基]-1-氟-3-羥基萘-2-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

5-{1-氟-3-羥基-7-[(氧雜環己烷-4-基)甲氧基]萘-2-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

5-{1-氟-3-羥基-7-[(氧雜環丁烷-3-基)氧基]萘-2-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三

酮；

5-{1-氟-3-羥基-7-[1-(2,2,2-三氟乙基)-1,2,3,6-四氫吡啶-4-基]萘-2-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

5-(1-氟-3,7-二羥基萘-2-基)-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

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

5-(1-氟-3-羥基-7-丙氧基萘-2-基)-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

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

{[8-氟-6-羥基-7-(1,1,4-三側氧基-1λ^6,2,5-噻二唑啶-2-基)萘-2-基]胺基}乙酸；

N-(2-環丙基乙基)-2-{[8-氟-6-羥基-7-(1,1,4-三側氧基-1λ^6,2,5-噻二唑啶-2-基)萘-2-基]氧基}乙醯胺；

N,*N*-二乙基-2-{[8-氟-6-羥基-7-(1,1,4-三側氧基-1λ^6,2,5-噻二唑啶-2-基)萘-2-基]氧基}乙醯胺；

5-{1-氟-3-羥基-7-[2-側氧基-2-(吡咯啶-1-基)乙氧基]萘-2-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

5-(1-氟-3-羥基-7-{[1-(甲烷磺醯基)哌啶-4-基]氧基}萘-2-基)-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

5-{1-氟-3-羥基-7-[1-(氧雜環戊烷-3-磺醯基)-2,5-二氫-1*H*-吡咯-3-基]萘-2-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

5-{1-氟-3-羥基-7-[1-(2-甲氧基乙烷磺醯基)-2,5-二氫-1*H*-吡咯-3-基]萘-2-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

5-{1-氟-3-羥基-7-[1-(3,3,3-三氟丙烷-1-磺醯基)-2,5-二氫-1*H*-吡咯-3-基]萘-2-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

5-{1-氟-3-羥基-7-[1-(3,3,3-三氟丙烷-1-磺醯基)-2,5-二氫-1*H*-吡咯-3-基]萘-2-基}-

1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

5-(1-氟-3-羥基-7-{1-[(氧雜環己烷-2-基)甲烷磺醯基]-2,5-二氫-1*H*-吡咯-3-基}萘-2-基)-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

5-{1-氟-3-羥基-7-[1-(4,4,4-三氟丁烷-1-磺醯基)-2,5-二氫-1*H*-吡咯-3-基]萘-2-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

5-{7-[1-(丁烷-1-磺醯基)-2,5-二氫-1*H*-吡咯-3-基]-1-氟-3-羥基萘-2-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

5-(7-{1-[(1,4-二噁烷-2-基)甲烷磺醯基]-2,5-二氫-1*H*-吡咯-3-基}-1-氟-3-羥基萘-2-基)-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

5-{3-[8-氟-6-羥基-7-(1,1,4-三側氧基-1λ^6,2,5-噻二唑啶-2-基)萘-2-基]-2,5-二氫-1*H*-吡咯-1-磺醯基}戊腈；

5-{1-氟-3-羥基-7-[1-(戊烷-2-磺醯基)-2,5-二氫-1*H*-吡咯-3-基]萘-2-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

5-{7-[1-(乙烷磺醯基)-2,5-二氫-1*H*-吡咯-3-基]-1-氟-3-羥基萘-2-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

5-{1-氟-3-羥基-7-[1-(丙烷-2-磺醯基)-2,5-二氫-1*H*-吡咯-3-基]萘-2-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

5-{7-[1-(環丙烷磺醯基)-1,2,3,6-四氫吡啶-4-基]-1-氟-3-羥基萘-2-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

N-(2-{[8-氟-6-羥基-7-(1,1,4-三側氧基-1λ^6,2,5-噻二唑啶-2-基)萘-2-基]氧基}乙基)氧雜環丁烷-3-磺醯胺；

5-[1-氟-3-羥基-7-(哌啶-4-基)萘-2-基]-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

5-{1-氟-3-羥基-7-[1-(2-甲基丙烷-1-磺醯基)-2,5-二氫-1*H*-吡咯-3-基]萘-2-基}-

1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

5-(7-乙氧基-1-氟-3-羥基萘-2-基)-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

5-[7-(2,2-二氟乙氧基)-1-氟-3-羥基萘-2-基]-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

5-{7-[1-(環丙烷磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基]-1-氟-3-羥基萘-2-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

5-(1-氟-3-羥基-7-{[(3*R*)-1-(甲烷磺醯基)吡咯啶-3-基]胺基}萘-2-基)-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

5-(1-氟-3-羥基-7-{[1-(甲烷磺醯基)哌啶-4-基]胺基}萘-2-基)-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

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

5-(1-氟-7-{[3-氟-1-(甲烷磺醯基)吡咯啶-3-基]甲氧基}-3-羥基萘-2-基)-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

5-{1-氟-3-羥基-7-[1-(丙烷-2-磺醯基)吡咯啶-3-基]萘-2-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

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

5-{7-[1-(1,3-二甲基-1*H*-吡唑-4-磺醯基)-2,5-二氫-1*H*-吡咯-3-基]-1-氟-3-羥基萘-2-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

N-(2-{[8-氟-6-羥基-7-(1,1,4-三側氧基-1λ^6,2,5-噻二唑啶-2-基)萘-2-基]氧基}乙基)乙烷磺醯胺；

5-{1-氟-7-[1-(呋喃-3-磺醯基)-2,5-二氫-1*H*-吡咯-3-基]-3-羥基萘-2-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

5-{1-氟-3-羥基-7-[1-(3-甲基丁烷-1-磺醯基)-2,5-二氫-1*H*-吡咯-3-基]萘-2-基}-

1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

5-{1-氟-3-羥基-7-[1-(噻吩-3-磺醯基)-2,5-二氫-1*H*-吡咯-3-基]萘-2-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

5-{7-[1-(苯磺醯基)-2,5-二氫-1*H*-吡咯-3-基]-1-氟-3-羥基萘-2-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

5-{7-[1-(環丁烷磺醯基)-2,5-二氫-1*H*-吡咯-3-基]-1-氟-3-羥基萘-2-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

(2*S*)-2-胺基-4-{[8-氟-6-羥基-7-(1,1,4-三側氧基-1λ^6,2,5-噻二唑啶-2-基)萘-2-基]氧基}丁酸甲酯；

5-{7-[(3,5-二甲基-1*H*-吡唑-4-基)甲氧基]-1-氟-3-羥基萘-2-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

5-[7-(3,5-二甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1-氟-3-羥基萘-2-基]-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

5-[7-(2-環己基乙氧基)-1-氟-3-羥基萘-2-基]-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮；

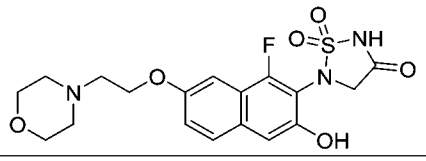
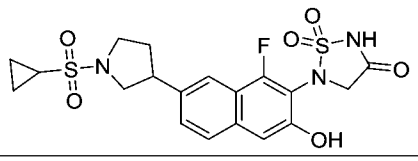
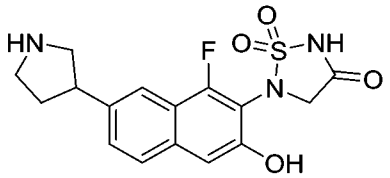
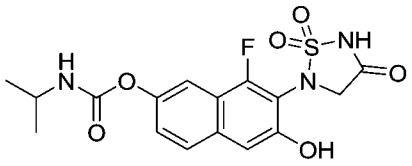
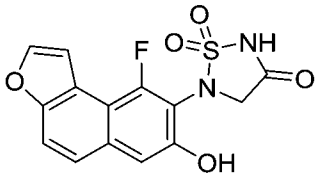
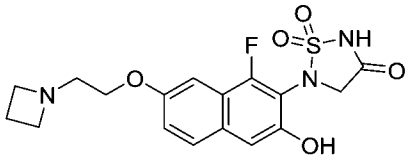
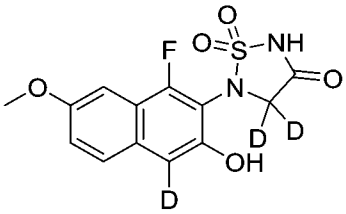
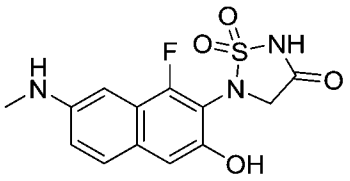
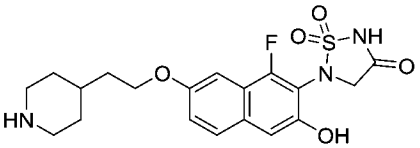
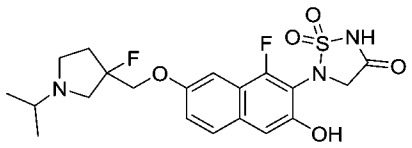
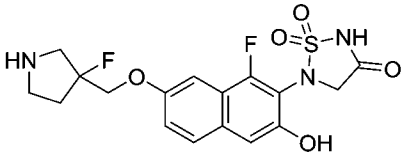
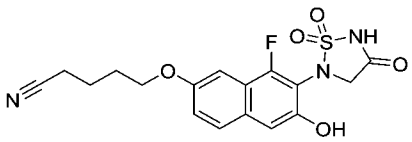
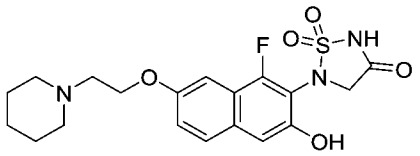
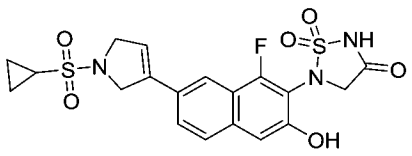
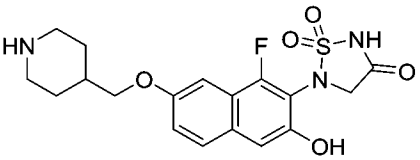
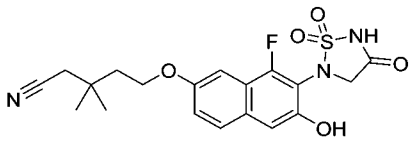
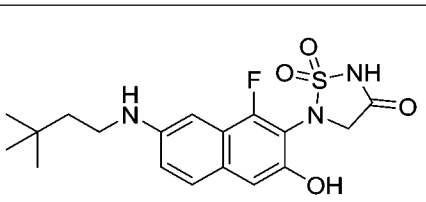
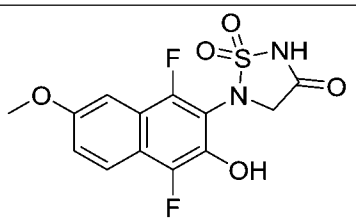
2-[8-氟-6-羥基-7-(1,1,4-三側氧基-1λ^6,2,5-噻二唑啶-2-基)萘-2-基]-1*H*-咪唑-4-甲腈；

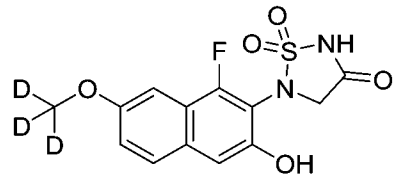
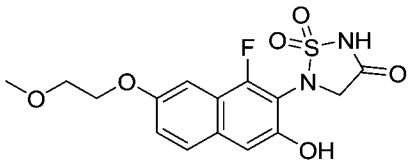
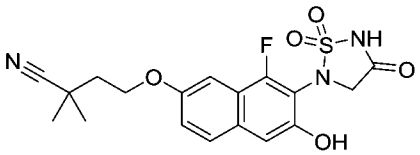
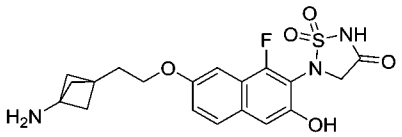
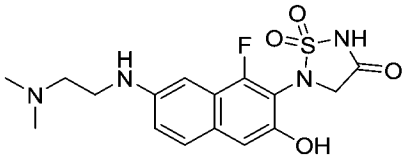
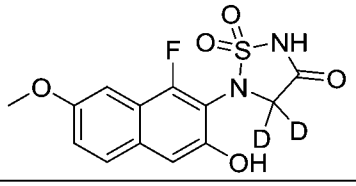
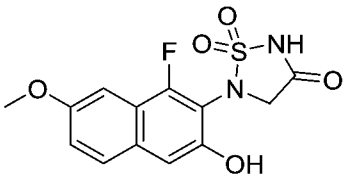
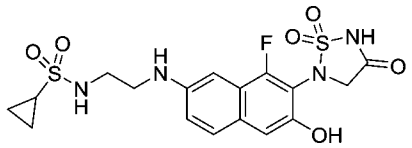
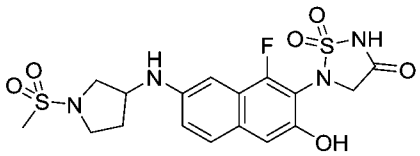
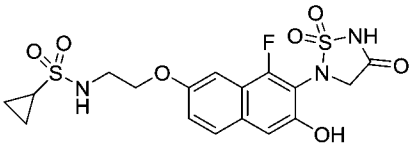
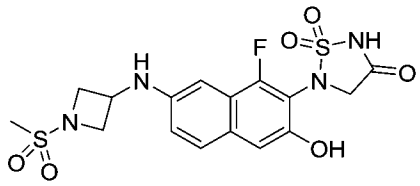
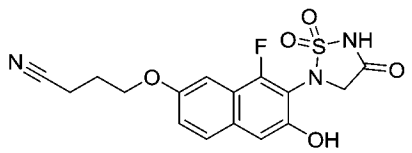
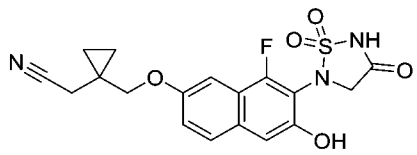
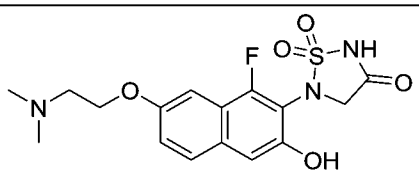
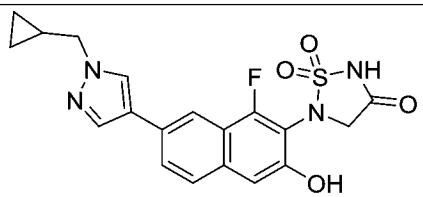
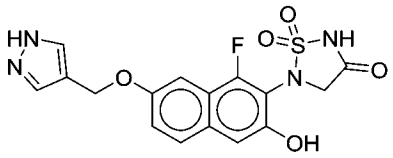
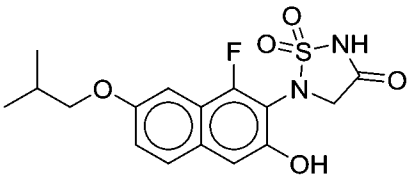
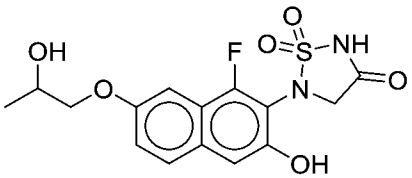
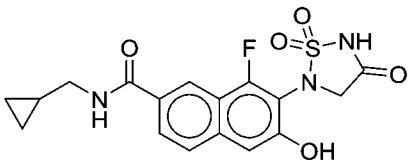
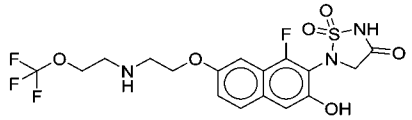
及其醫藥學上可接受之鹽、溶劑合物、水合物、互變異構體、酯、*N*-氧化物或立體異構體。

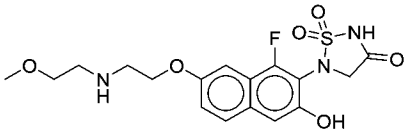
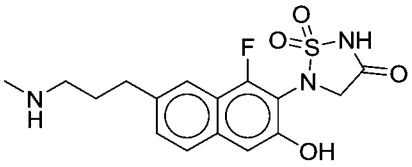
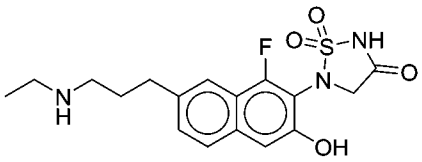
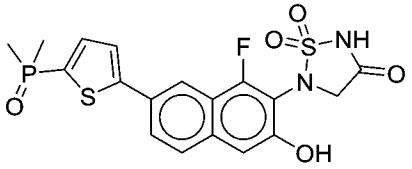
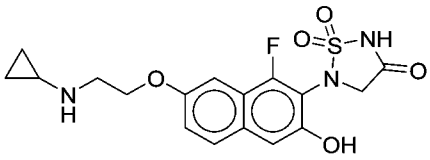
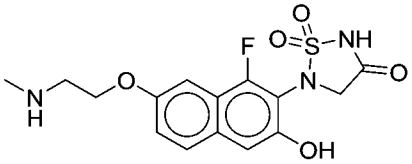
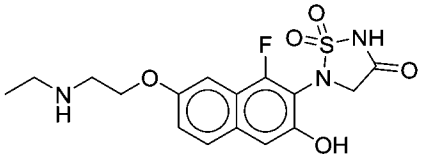
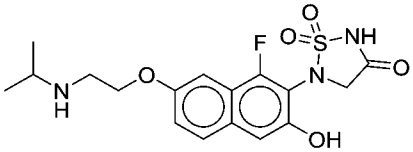
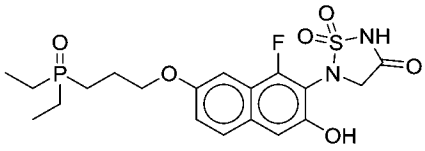
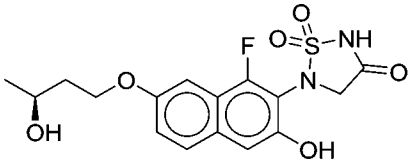
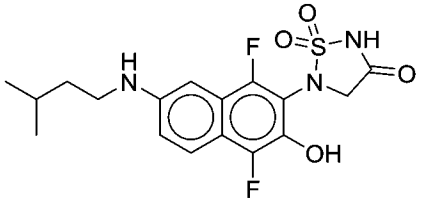
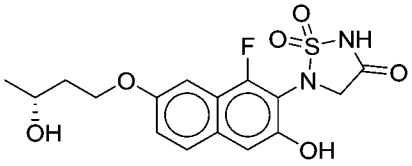
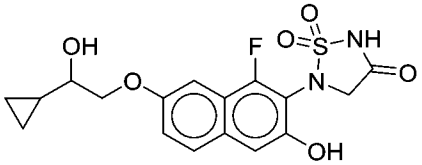
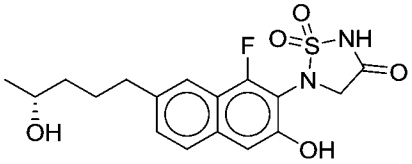
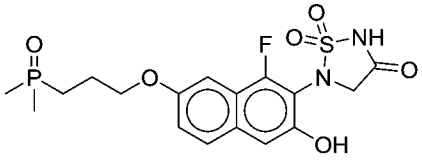
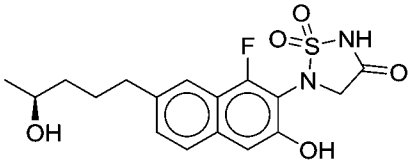
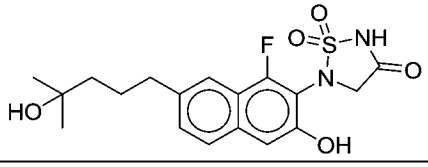
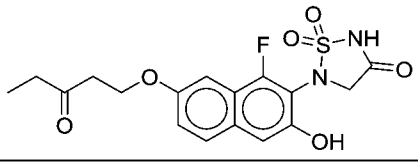
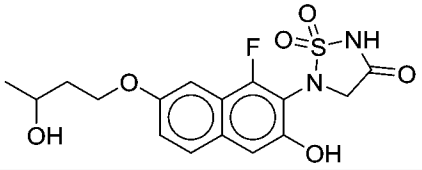
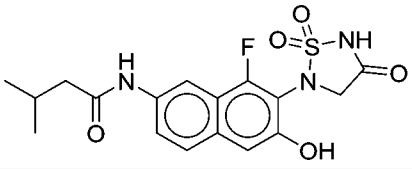
【0119】　在一些實施例中，本文所揭示之化合物(例如，式(I)、式(II)或式(III)化合物)經調配為包含所揭示之化合物及醫藥學上可接受之載劑的醫藥學上可接受之組成物。

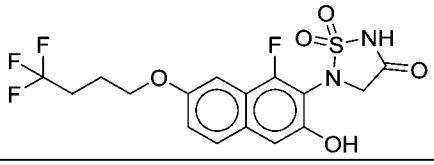
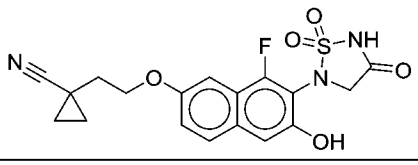
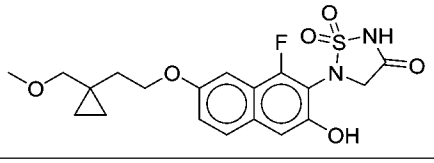
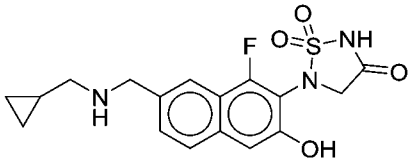
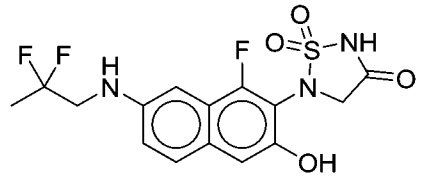
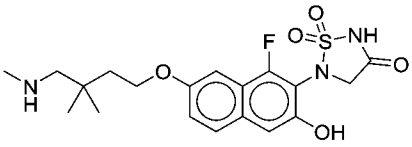
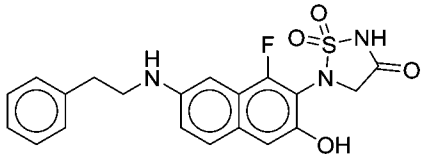
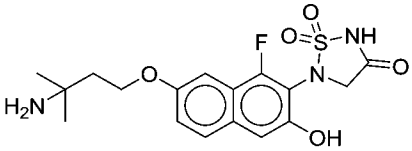
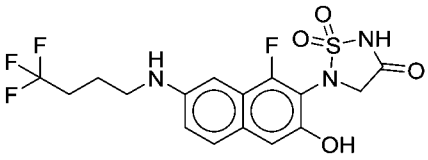
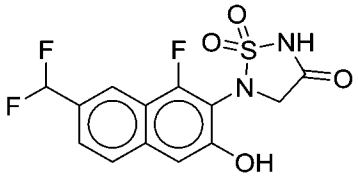
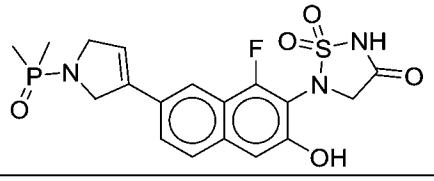
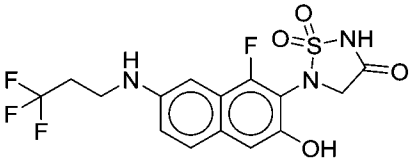
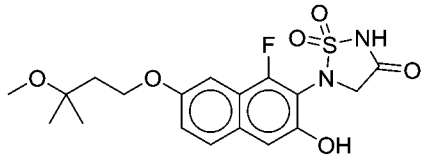
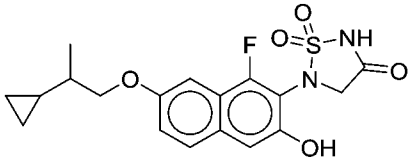
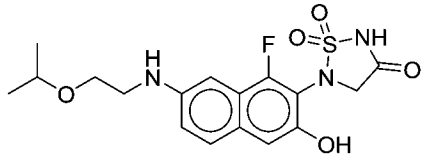
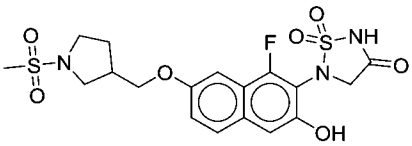
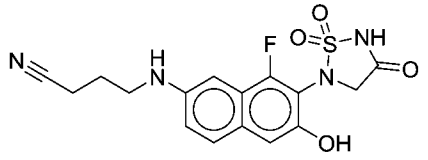
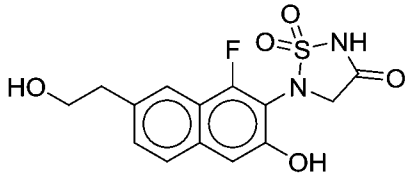
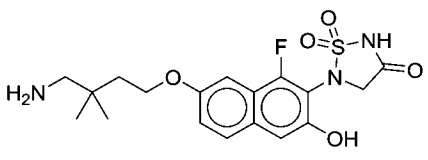
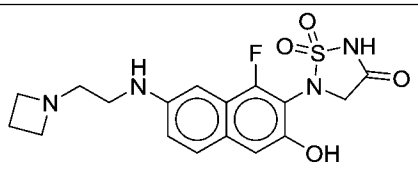
【0120】　在一些實施例中，本文所揭示之化合物(例如，式(I)、式(II)或式(III)化合物)係選自表1中所陳述之化合物。

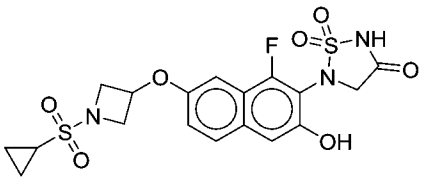
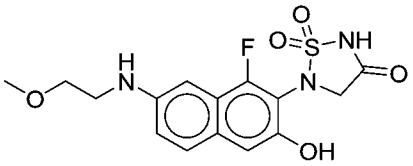
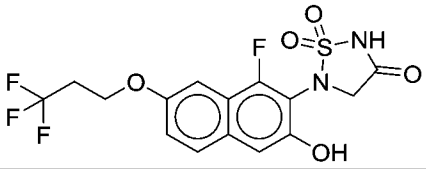
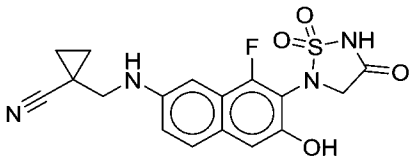
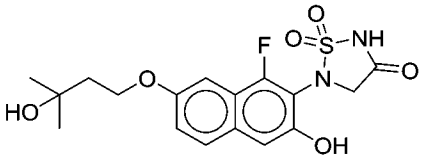
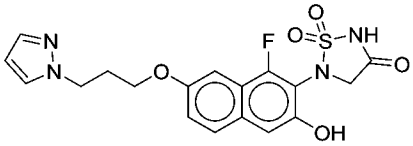
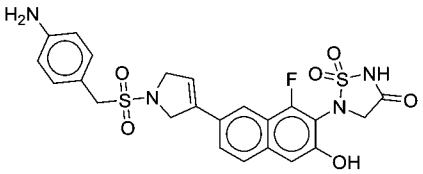
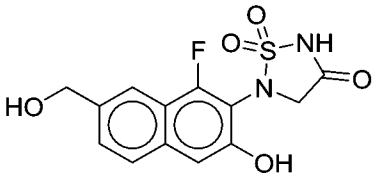
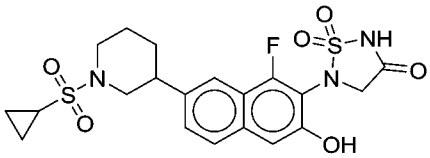
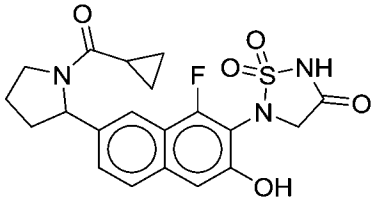
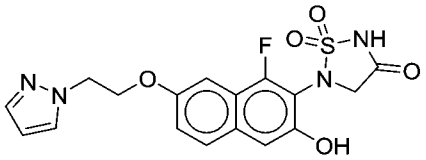
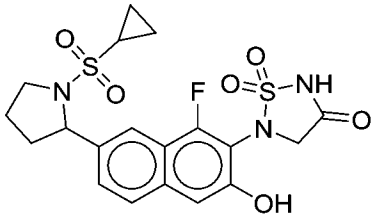
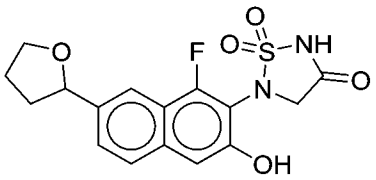
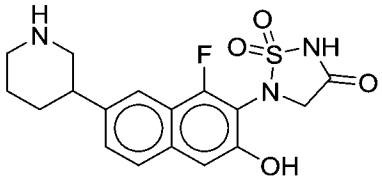
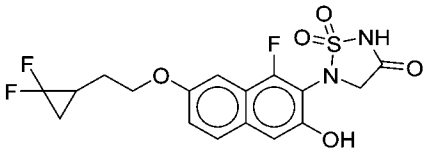
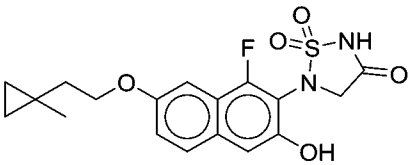
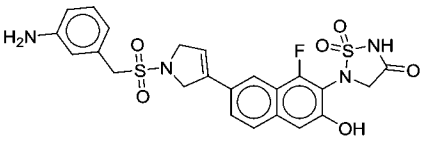
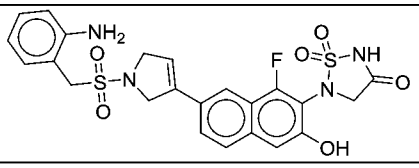
表1：例示性本發明化合物

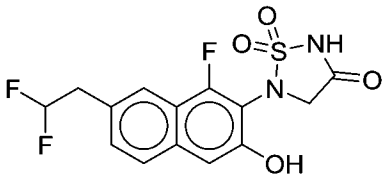
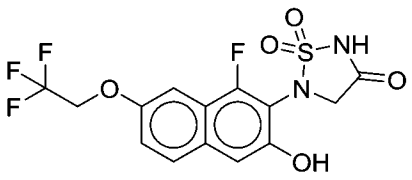
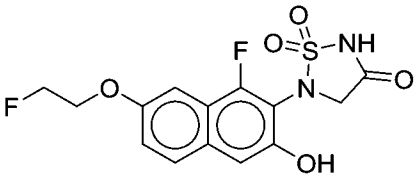
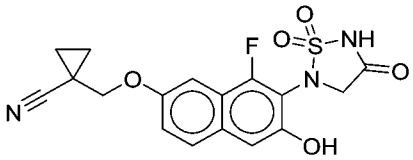
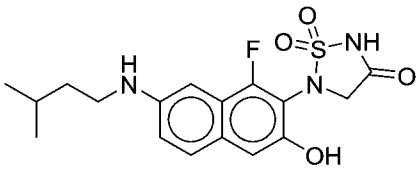
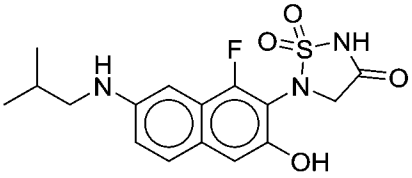
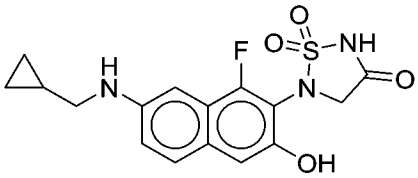
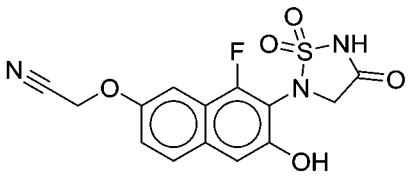
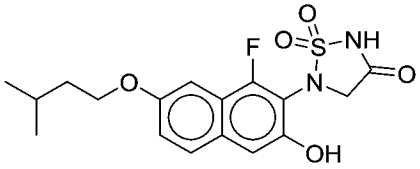
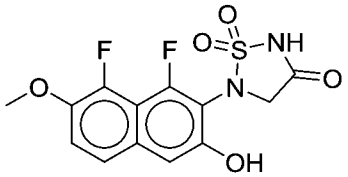
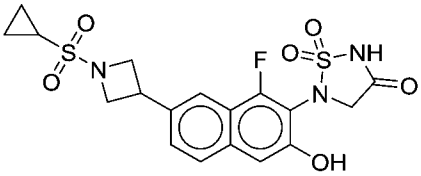
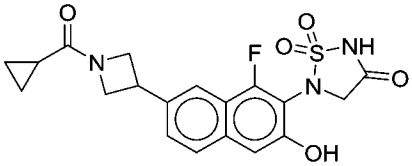
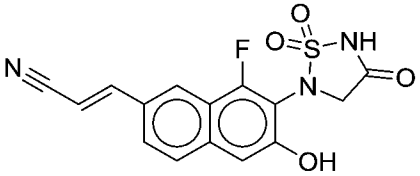
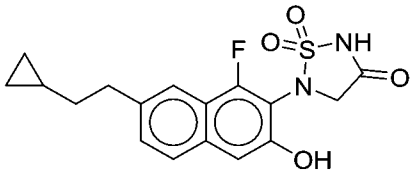
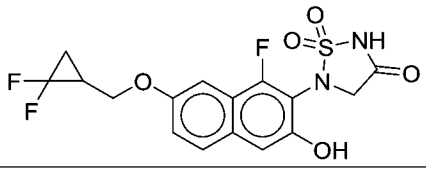
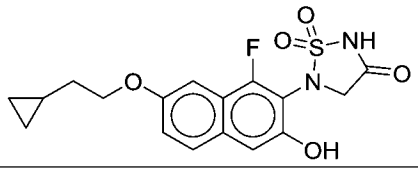
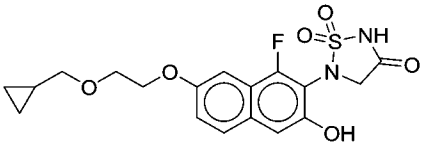
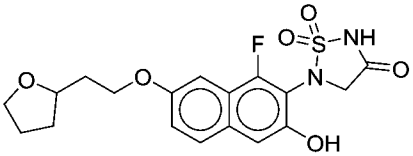
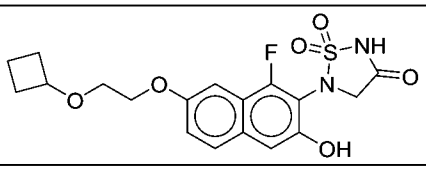
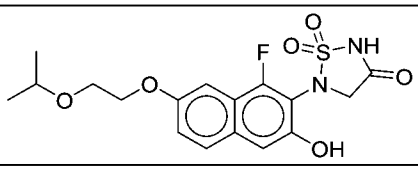
化合物編號	結構	化合物編號	結構
100		**101**	
102		**103**	
104		**105**	
106		**107**	
108		**109**	
110		**111**	
112		**113**	
114		**115**	
116		**117**	

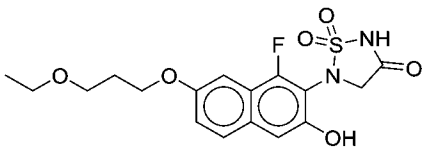
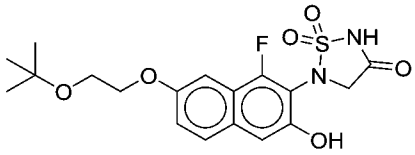
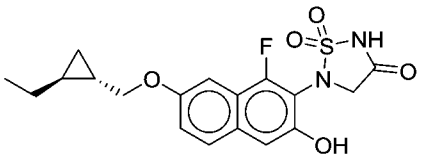
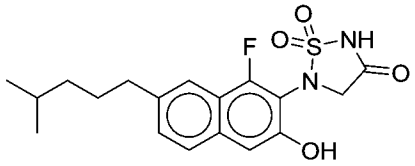
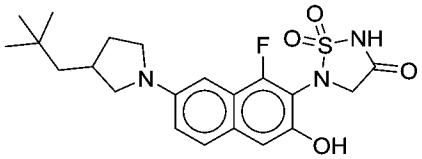
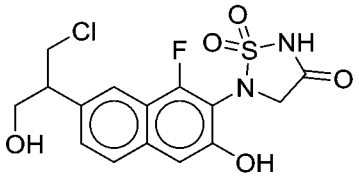
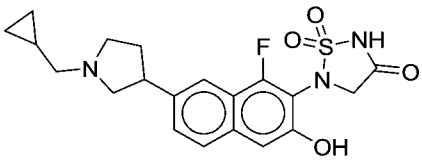
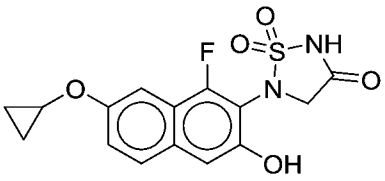
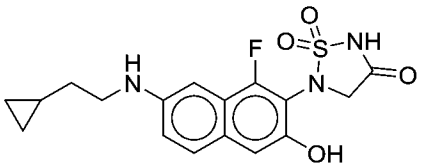
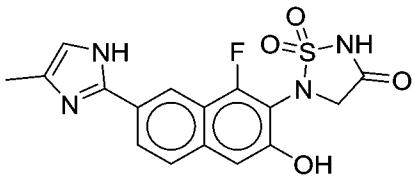
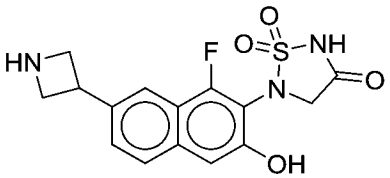
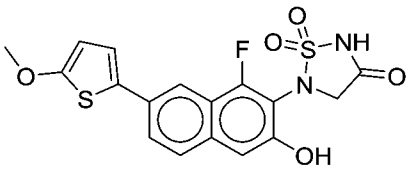
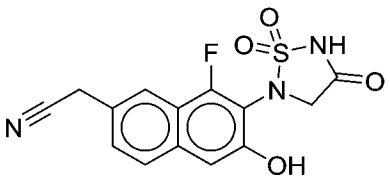
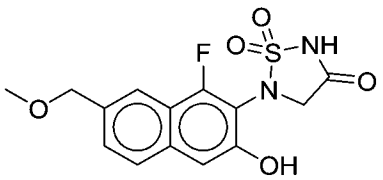
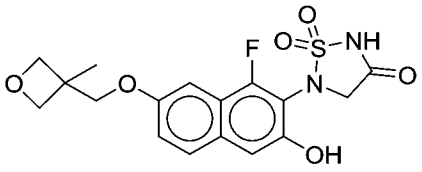
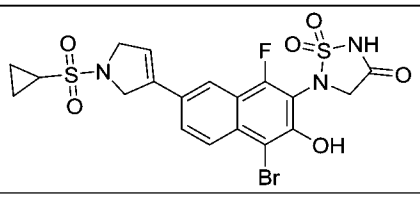
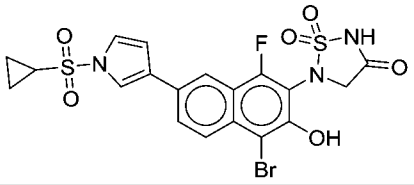
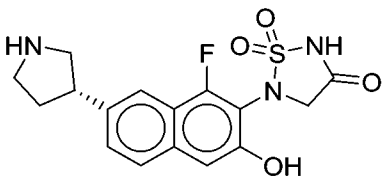
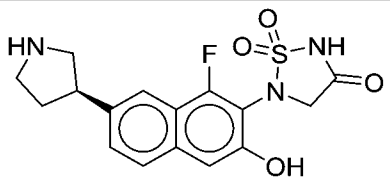
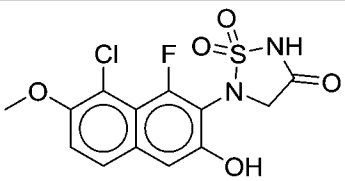
化合物編號	結構	化合物編號	結構
118		**119**	
120		**121**	
122		**123**	
124		**125**	
126		**127**	
128		**129**	
130		**131**	
132		**133**	
134		**135**	
136		**137**	

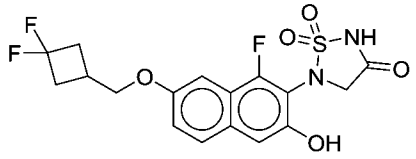
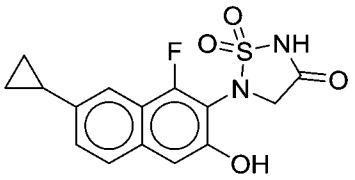
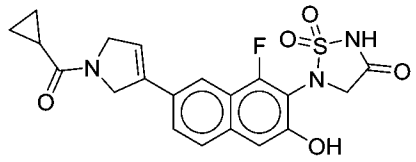
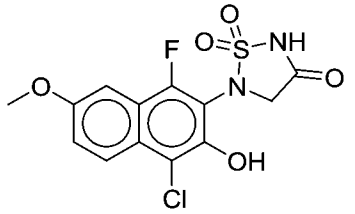
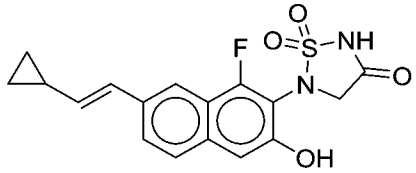
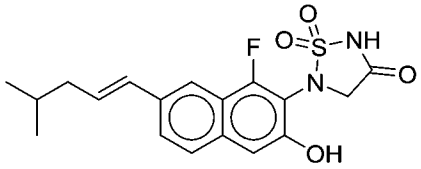
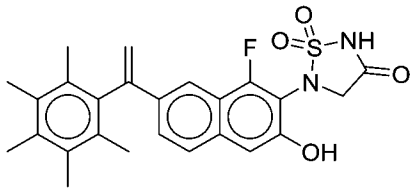
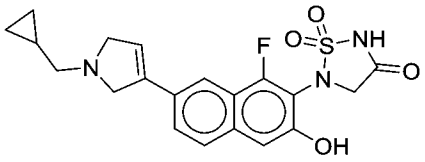
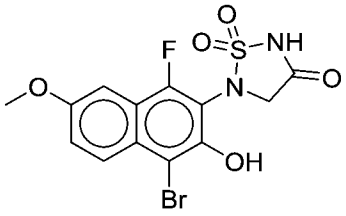
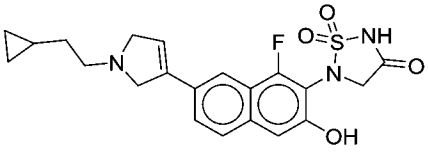
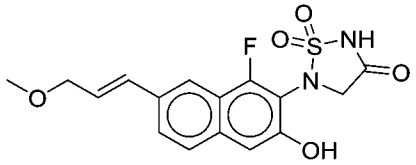
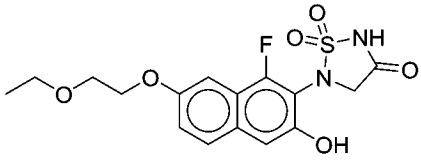
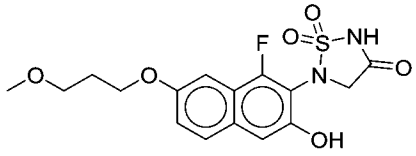
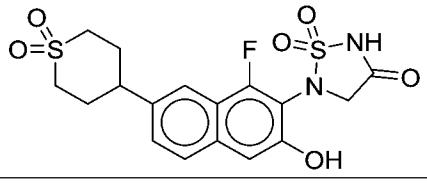
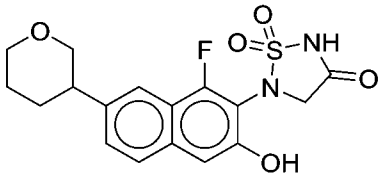
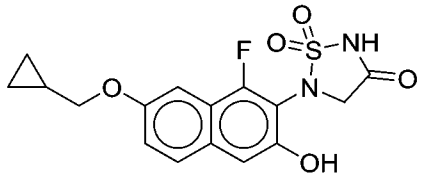
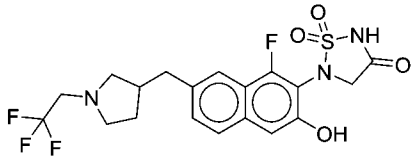
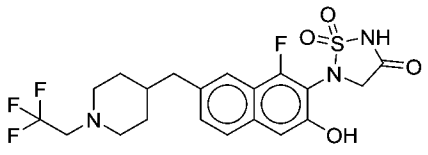
化合物編號	結構	化合物編號	結構
138		**139**	
140		**141**	
142		**143**	
144		**145**	
146		**147**	
148		**149**	
150		**151**	
152		**153**	
154		**155**	
156		**157**	

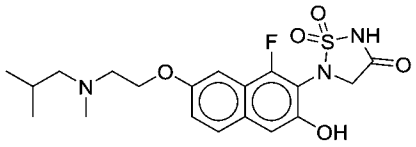
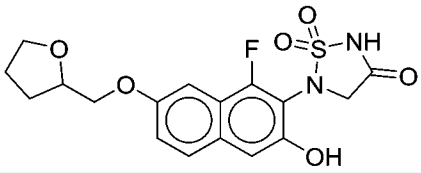
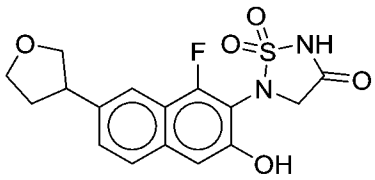
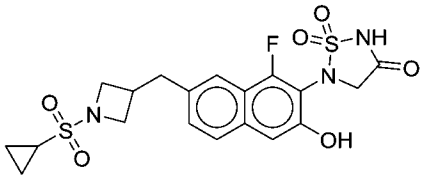
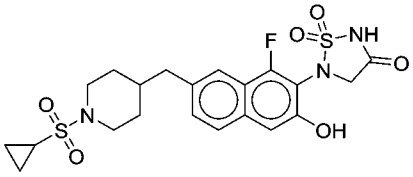
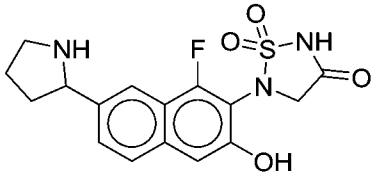
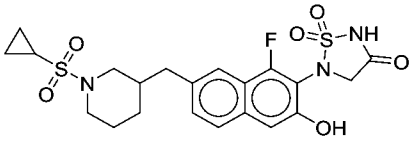
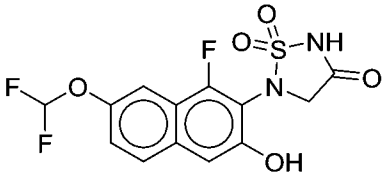
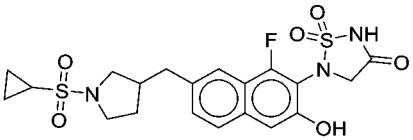
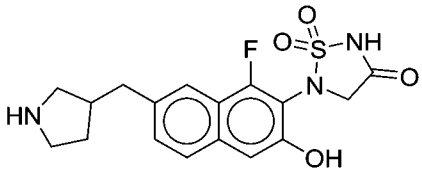
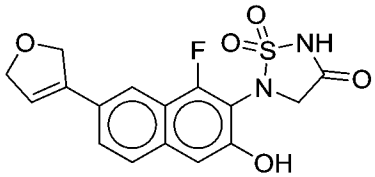
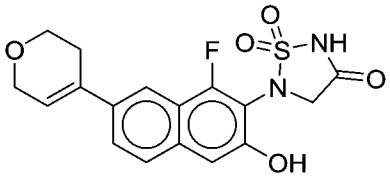
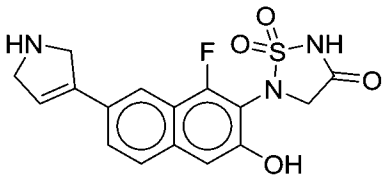
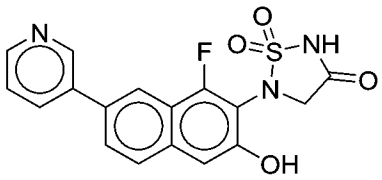
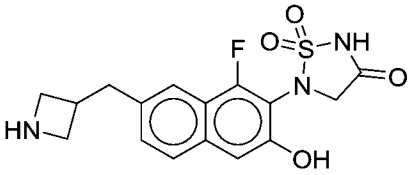
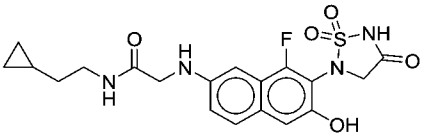
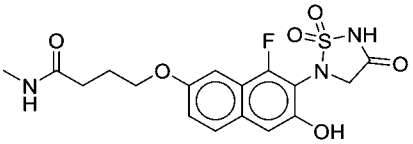
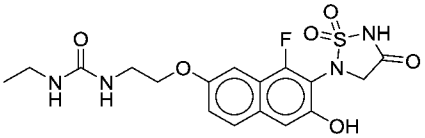
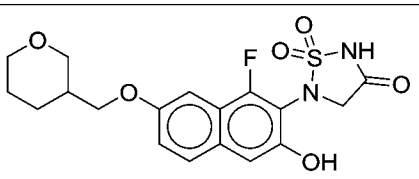
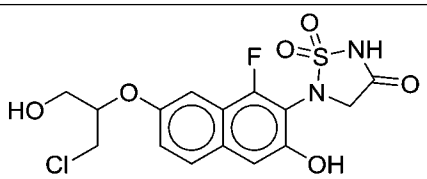
化合物編號	結構	化合物編號	結構
158		**159**	
160		**161**	
162		**163**	
164		**165**	
166		**167**	
168		**169**	
170		**171**	
172		**173**	
174		**175**	
176		**177**	

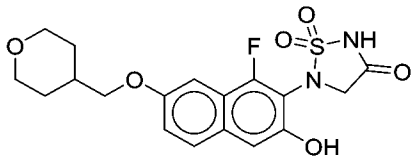
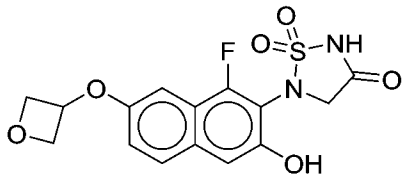
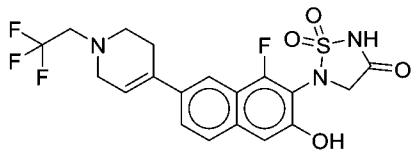
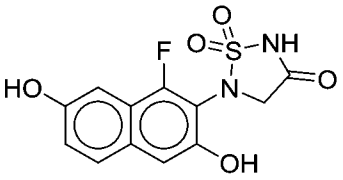
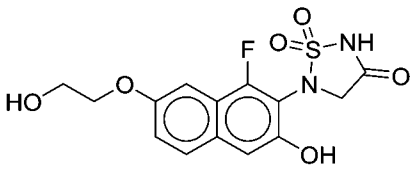
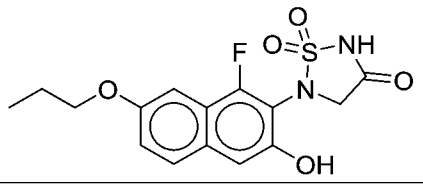
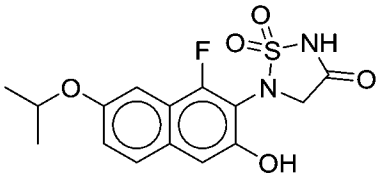
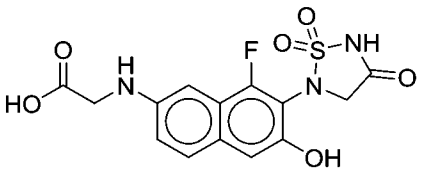
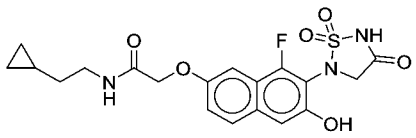
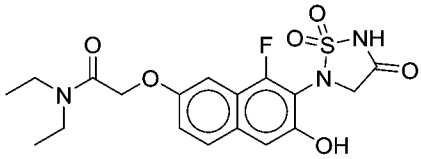
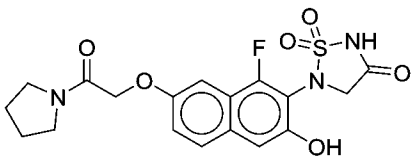
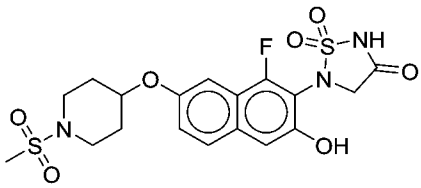
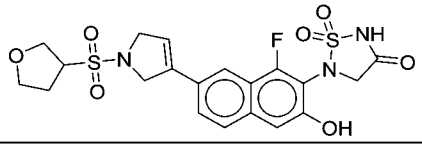
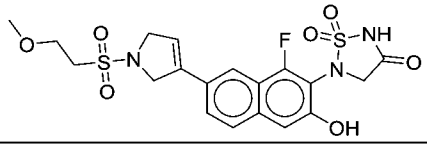
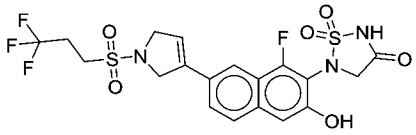
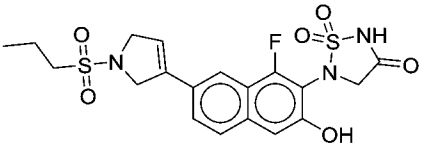
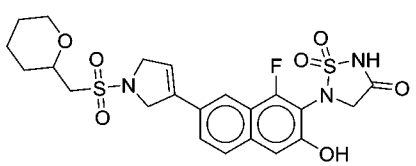
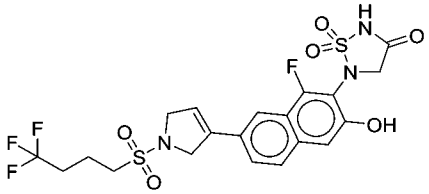
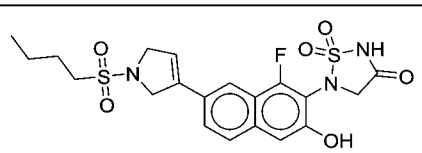
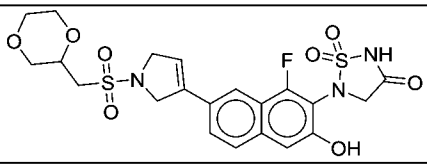
化合物編號	結構	化合物編號	結構
178		179	
180		181	
182		183	
184		185	
186		187	
188		189	
190		191	
192		193	
194		195	

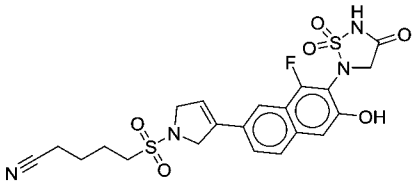
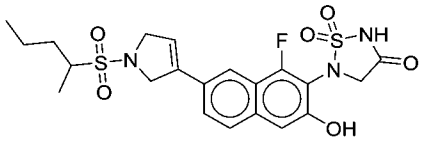
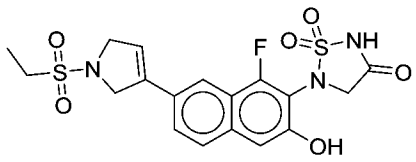
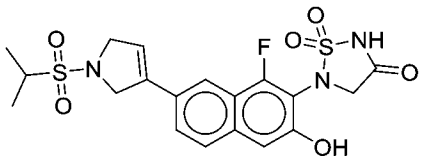
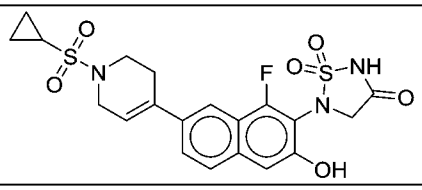
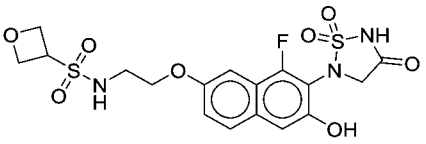
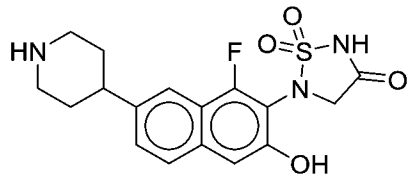
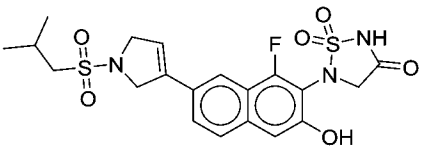
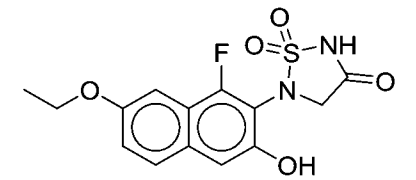
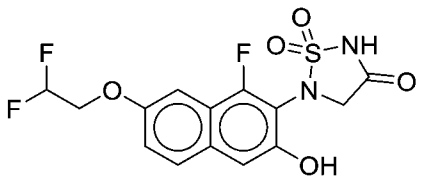
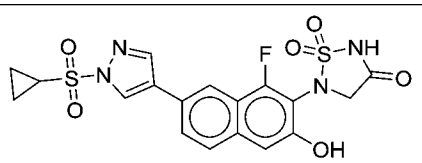
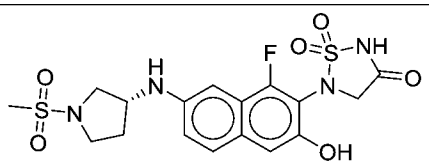
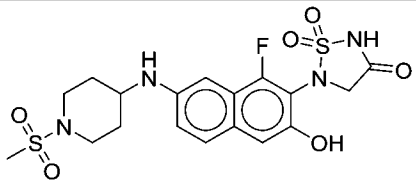
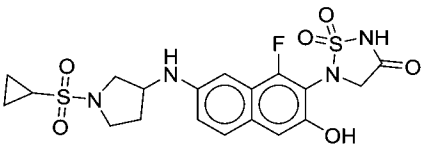
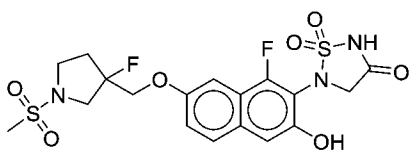
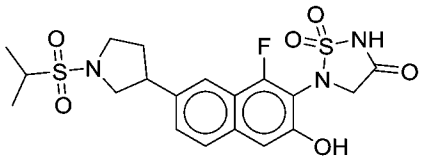
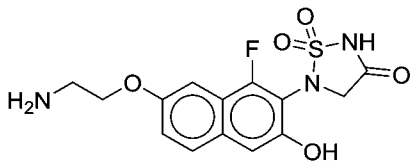
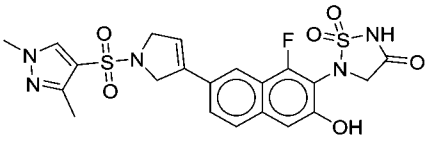
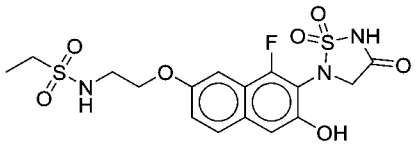
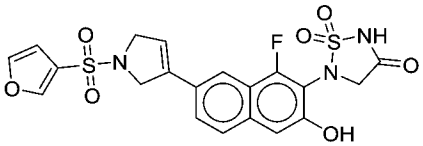
化合物編號	結構	化合物編號	結構
196		197	
198		199	
200		201	
202		203	
204		205	
206		207	
208		209	
210		211	
212		213	
214		215	

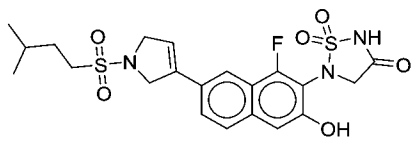
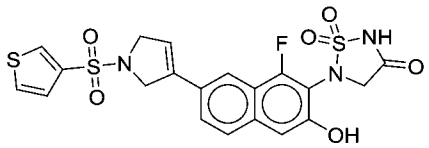
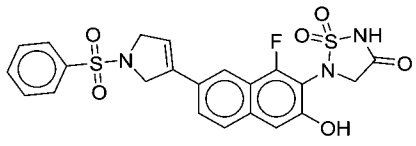
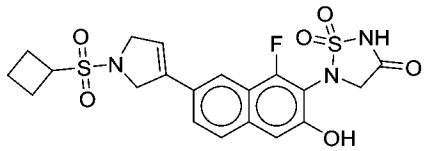
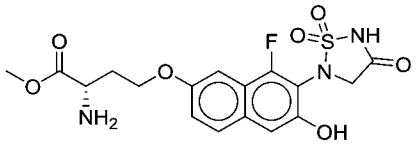
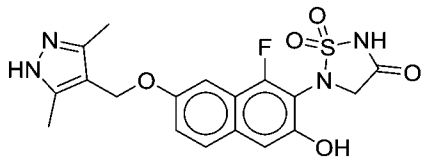
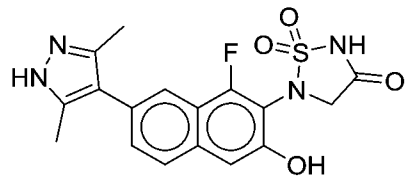
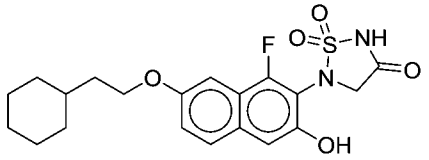
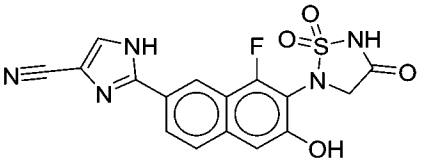
化合物編號	結構	化合物編號	結構
216		**217**	
218		**219**	
220		**221**	
222		**223**	
224		**225**	
226		**227**	
228		**229**	
230		**231A**	
231B		**232**	
233		**234**	

化合物編號	結構	化合物編號	結構
235		236	
237		238	
239		240	
241		242	
243		244	
245		246	
247		248	
249		250	
251		252	

化合物編號	結構	化合物編號	結構
253		**254**	
255		**256**	
257		**258**	
259		**260**	
261		**262**	
263		**264**	
265		**266**	
267		**268**	
269		**270**	
271		**272**	

化合物編號	結構	化合物編號	結構
273		274	
275		276	
277		278	
279		280	
281		282	
283		284	
285		286	
287		288	
289		290	
291		292	

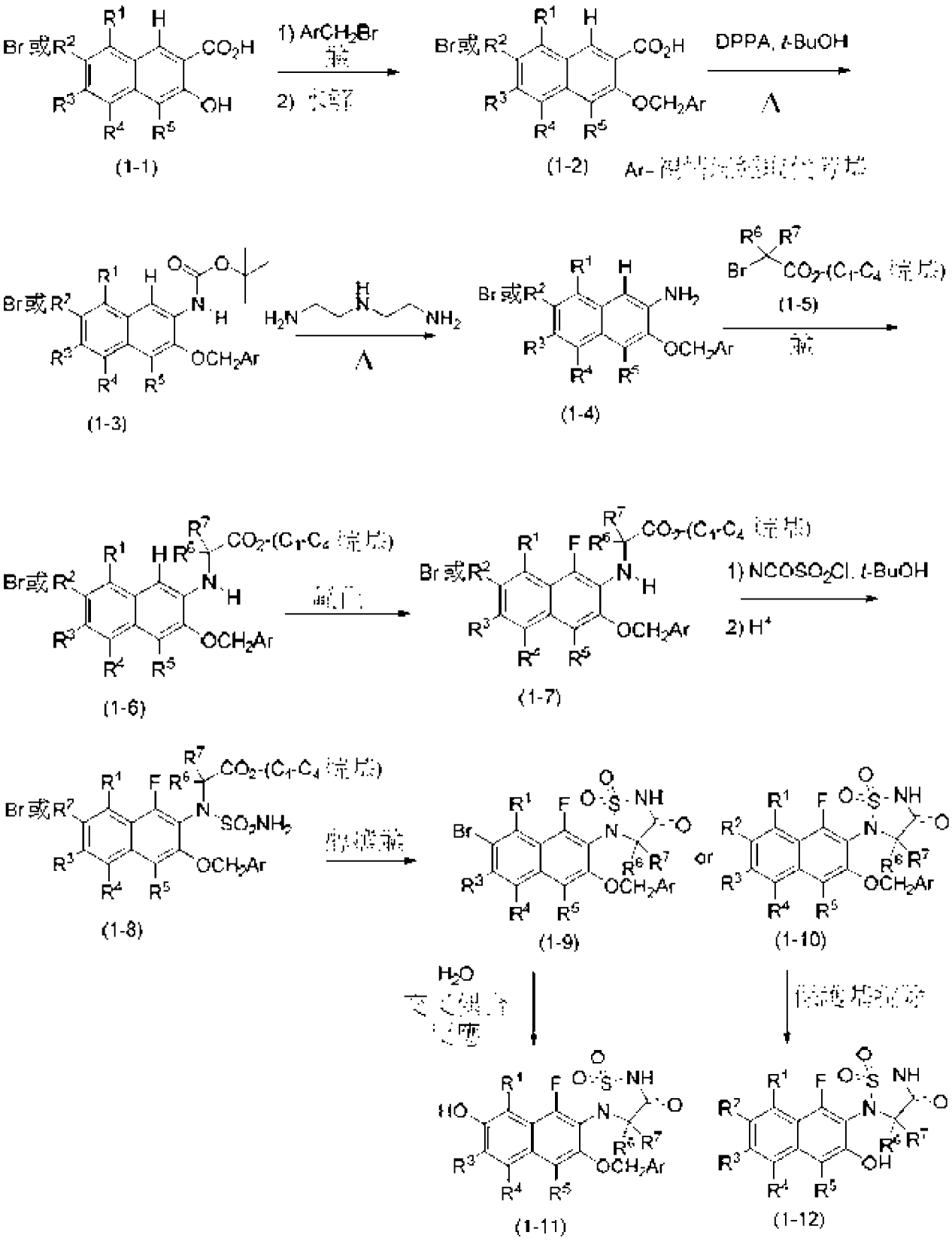
化合物編號	結構	化合物編號	結構
293		294	
295		296	
297		298	
299		300	
301		302	
303		304	
305		306	
307		308	
309		310	
311		312	

化合物編號	結構	化合物編號	結構
313		**314**	
315		**316**	
317		**318**	
319		**320**	
321			

製備例示性化合物之方法

【0121】　本發明化合物可結合以下合成流程及方法更好地加以理解，該等合成流程及方法說明了可製備該等化合物之方式。本發明化合物可藉由多種合成程序來製備。代表性合成程序顯示於但不限於流程1-7中。變數R^1、R^2、R^3、R^4、R^5、R^6及R^7如本文所詳述(亦即，在發明內容中)經定義。

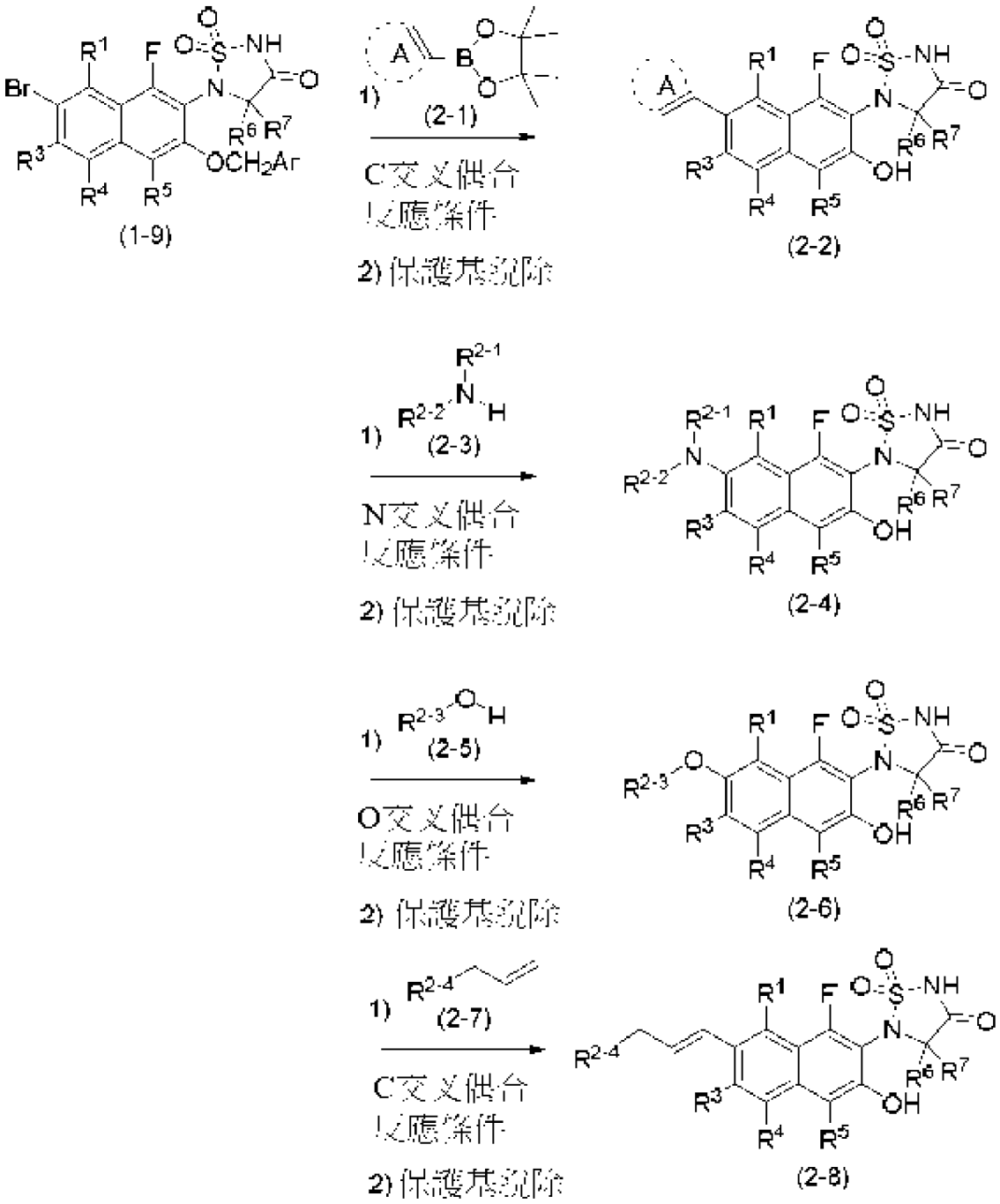
流程1：用於合成例示性本發明化合物之代表性流程。



【0122】　如流程1所示，式(1-9)、式(1-10)、式(1-11)及式(1-12)化合物可自式(1-1)化合物製備。式(1-1)化合物可在諸如*N*,*N*-二甲基甲醯胺之溶劑中在諸如碳酸銫之鹼存在下用視情況經取代之苯甲基溴(例如，苯甲基溴、4-甲氧基苯甲基

溴或3,4-二甲氧基苯甲基溴)烷基化。羧酸基團亦在此等條件下反應，產生苯甲基酯。該苯甲基酯可在甲醇或甲醇及水之混合物中用諸如氫氧化鋰或氫氧化鈉之鹼水解以產生式(1-2)化合物。式(1-2)化合物可在Curtius反應條件(在經加熱甲苯中之疊氮磷酸二苯酯、第三丁醇、三乙胺)下反應以生成式(1-3)化合物。第三丁氧羰基部分可藉由用經加熱二乙烯三胺處理而自式(1-3)化合物移除以生成式(1-4)化合物。式(1-4)化合物可在經加溫溶劑(諸如但不限於*N*,*N*-二甲基甲醯胺及水之混合物)中在諸如碳酸鉀之鹼存在下與式(1-5)之2-溴乙酸酯反應以生成式(1-6)化合物。式(1-6)化合物可接著用試劑(諸如在諸如四氫呋喃之溶劑中的*N*-氟代雙苯磺醯胺(NFSI)或在視情況經加溫*N*,*N*-二甲基甲醯胺中之Selectfluor®)氟化以生成式(1-7)化合物。式(1-7)化合物可在諸如經冷卻二氯甲烷之溶劑中在諸如三乙胺之第三胺鹼存在下與異氰酸氯磺醯酯及第三丁醇反應。在諸如含三氟乙酸之二氯甲烷之酸條件下進行後續處理以移除第三丁氧羰基，從而遞送式(1-8)化合物。式(1-8)化合物可在視情況經加溫甲醇或甲醇及水之混合物或含第三丁醇鉀之四氫呋喃中與例如甲醇鈉之醇鹽鹼反應且接著用諸如1 M鹽酸之酸淬滅以生成式(1-9)或式(1-10)化合物。式(1-9)化合物可在交叉偶合反應條件(諸如水)下在預催化劑(RockPhos Pd G3)、鹼(碳酸銫)及經加溫溶劑(*N*,*N*-二甲基甲醯胺)存在下用水轉化為式(1-11)化合物。式(1-10)化合物之視情況經取代苯甲基醚可使用熟習此項技術者已知且取決於特定苯甲基醚之條件經移除。例如，未經取代苯甲基醚可藉由在-60至-80℃下在二氯甲烷中在1,2,3,4,5-五甲基苯存在下用三氯硼烷處理而經移除以生成式(1-12)化合物。式(1-12)化合物代表式(I)化合物。

流程2：用於合成例示性本發明化合物之代表性流程。



【0123】 如流程2所示，式(2-2)、式(2-4)、式(2-6)及式(2-8)化合物可自式(1-9)化合物製備。式(1-9)化合物可在C-交叉偶合反應條件下發生反應。例如，鈴木反應條件可用於使式(1-9)化合物與式(2-1)化合物偶合，其中A表示烯烴部分、環丙基或芳族或部分不飽和環。使式(1-9)化合物與式(2-1)化合物偶合之反應條件可包括在經加熱二噁烷、二噁烷及水之混合物或四氫呋喃及水之混合物中的催化劑(肆(三苯基膦)鈀(0)、1,1-雙(二苯基膦基)二茂鐵-二氯化鈀(II)二氯甲

烷複合物或[1,1'-雙(二-第三丁基膦基)二茂鐵]二氯化鈀(II))，及鹼(碳酸鈉、碳酸鉀或碳酸銫)。隨後，視情況經取代苯甲基醚保護基可使用熟習此項技術者已知且取決於特定苯甲基醚之條件經移除。例如，未經取代苯甲基醚可藉由在-60至-80℃下在二氯甲烷中在1,2,3,4,5-五甲基苯存在下用三氯硼烷處理而經移除以生成式(2-2)化合物。另外，未經取代苯甲基醚可藉由在諸如二噁烷及四氫呋喃之溶劑中用氫氣及鈀催化劑處理而經移除。式(2-2)化合物或經保護前驅體可如熟習此項技術者已知及實例中所說明進一步經修飾。

【0124】 式(1-9)化合物可在N-交叉偶合反應條件下發生反應。例如，Buchwald-Hartwig反應條件可用於使式(1-9)化合物與式(2-3)化合物偶合。例如，式(1-9)化合物及式(2-3)化合物可在諸如二噁烷或第三戊醇之經加熱溶劑中在預催化劑(BrettPhos Pd G3或RuPhos Pd G3)或催化劑(乙酸鈀(II))、配體(BrettPhos、RuPhos或Xantphos)及鹼(第三丁醇鈉或碳酸銫)存在下進行偶合。隨後，視情況經取代苯甲基醚保護基可如先前在上文中所述經移除以生成式(2-4)化合物，其中$NR^{2-1}R^{2-2}$表示R^2之環狀或無環部分。式(2-4)化合物或經保護前驅體可如熟習此項技術者已知及實例中所說明進一步經修飾。

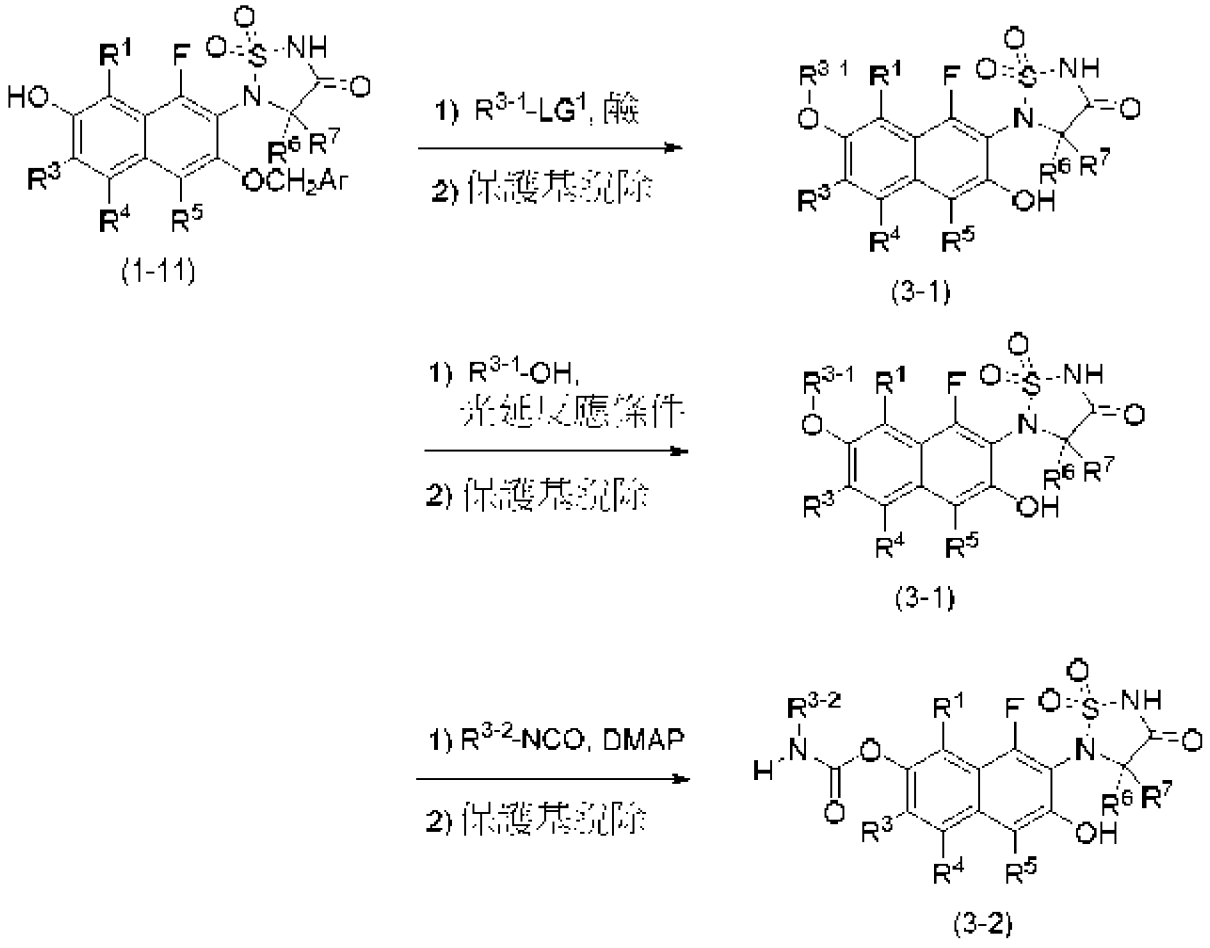
【0125】 式(1-9)化合物可在O-交叉偶合反應條件下發生反應。例如，偶合偶合反應條件可用於使式(1-9)化合物與式(2-5)化合物偶合。例如，式(1-9)化合物及式(2-5)化合物可在諸如*N*,*N*-二甲基甲醯胺之經加熱溶劑中在預催化劑(RockPhos Pd G3)及鹼(碳酸銫)存在下進行偶合。隨後，視情況經取代苯甲基醚保護基可如先前在上文中所述經移除以生成式(2-6)化合物，其中OR^{2-3}表示R^2之醚部分。式(2-6)化合物或經保護前驅體可如熟習此項技術者已知及實例中所說明進一步經修飾。

【0126】 式(1-9)化合物可在C-交叉偶合反應條件下發生反應。例如，式(1-9)

化合物可與式(2-7)之烯丙基化合物偶合，其中R^{2-4}表示R^2中超出烯丙基部分之剩餘部分。使式(1-9)化合物與式(2-7)化合物偶合之反應條件可包括在諸如*N*,*N*-二甲基甲醯胺或二噁烷之經加熱溶劑中的催化劑(諸如乙酸鈀(II))、膦配體(諸如2-(二-第三丁基膦基)聯苯、2-二環已基膦基-2′,6′-二甲氧基聯苯或4,5-雙(二苯基膦基)-9,9-二甲基氧雜蒽)及鹼(諸如第三胺鹼，例如三乙胺，或碳酸銫)。隨後，視情況經取代苯甲基醚保護基可如先前在上文中所述經移除以生成式化合物，以生成式(2-8)化合物。式(2-8)化合物或經保護前驅體可如熟習此項技術者已知及實例中所說明進一步經修飾。

【0127】　式(2-2)、式(2-4)、式(2-6)或式(2-8)化合物代表式(I)化合物或為式(I)化合物之前驅體。

流程3：用於合成例示性本發明化合物之代表性流程。



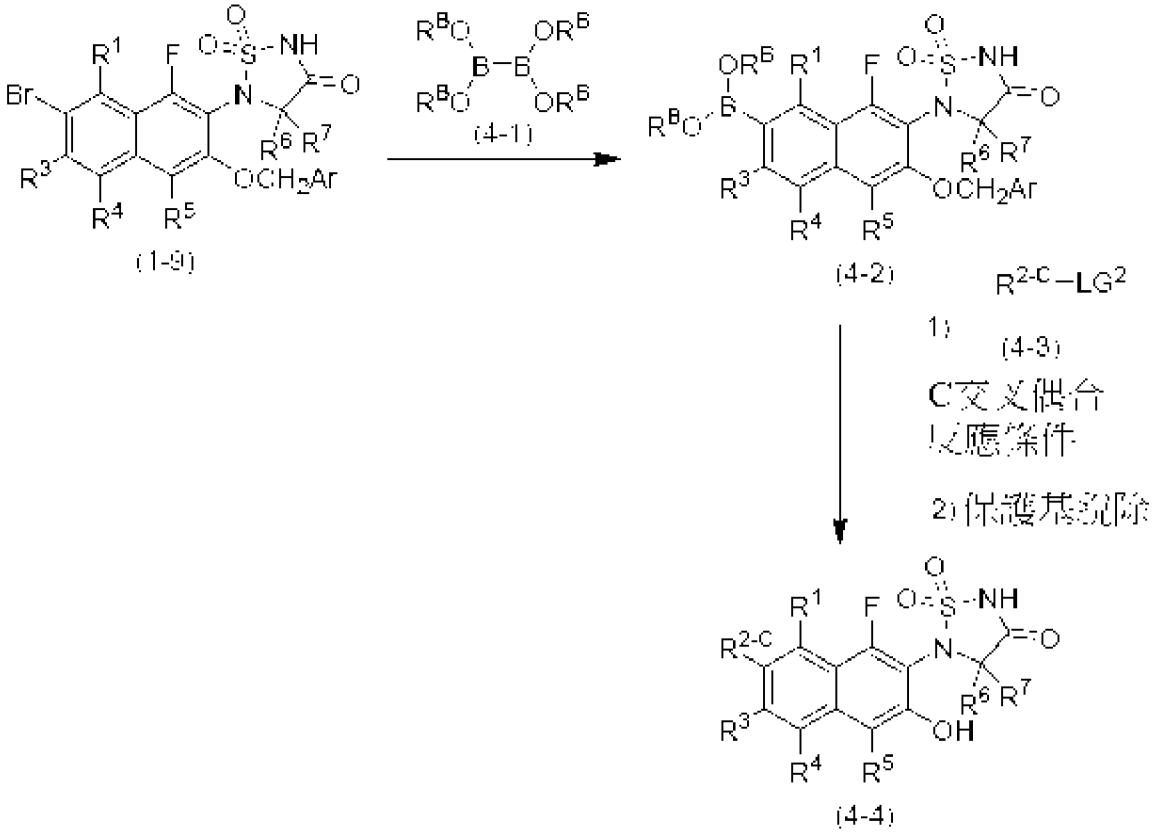
【0128】 如流程3所示，式(3-1)及式(3-2)化合物可自式(1-11)化合物製備。式(1-11)化合物可用式R^{3-1}-LG^1化合物烷基化，其中LG^1為離去基，諸如氯、溴、碘或磺酸酯基，且R^{3-1}為視情況經取代烷基、視情況經取代雜環基或視情況經取代環烷基。烷基化條件可包括在諸如*N*,*N*-二甲基甲醯胺之視情況經加熱溶劑中用鹼(諸如但不限於碳酸銫或氫化鈉)處理。隨後，視情況經取代苯甲基醚保護基可使用熟習此項技術者已知且取決於特定苯甲基醚之條件經移除。例如，未經取代苯甲基醚可藉由在-60至-80℃下在二氯甲烷中在1,2,3,4,5-五甲基苯存在下用三氯硼烷處理而經移除以生成式(3-1)化合物。式(3-1)化合物或相應經保護前驅體可如熟習此項技術者已知及實例中所說明進一步經修飾。基團OR^{3-1}表示R^2之醚部分。

【0129】 式(3-1)化合物之替代製備涉及在光延反應條件下使式(1-11)化合物與式R^{3-1}-OH化合物反應，其中R^{3-1}為視情況經取代烷基或視情況經取代環烷基。因此，式(1-11)化合物及式R^{3-1}-OH化合物可在諸如經加溫四氫呋喃之溶劑中用(*E*)-二氮烯-1,2-二基雙(哌啶-1-基甲酮)及三-正丁基膦處理。如上文所述之苯甲基保護基之後續移除會生成式(3-1)化合物。式(3-1)化合物或相應經保護前驅體可如熟習此項技術者已知及實例中所說明進一步經修飾。

【0130】 式(1-11)化合物亦可轉化為式(3-2)化合物。式(1-11)化合物可在諸如*N*,*N*-二甲基甲醯胺之溶劑中在4-二甲基胺基吡啶存在下用式R^{3-2}-NCO化合物處理以生成相應胺基甲酸酯，其中R^{3-2}為視情況經取代C_{1-6}烷基。如上文所述之苯甲基保護基之後續移除會生成式(3-2)化合物。基團-OC(O)NHR^{3-2}表示R^2之胺基甲酸酯部分。式(3-2)化合物或相應經保護前驅體可如熟習此項技術者已知及實例中所說明進一步經修飾。

【0131】 式(3-1)及式(3-2)化合物代表式(I)化合物或為式(I)化合物之前驅體。

流程4：用於合成例示性本發明化合物之代表性流程。

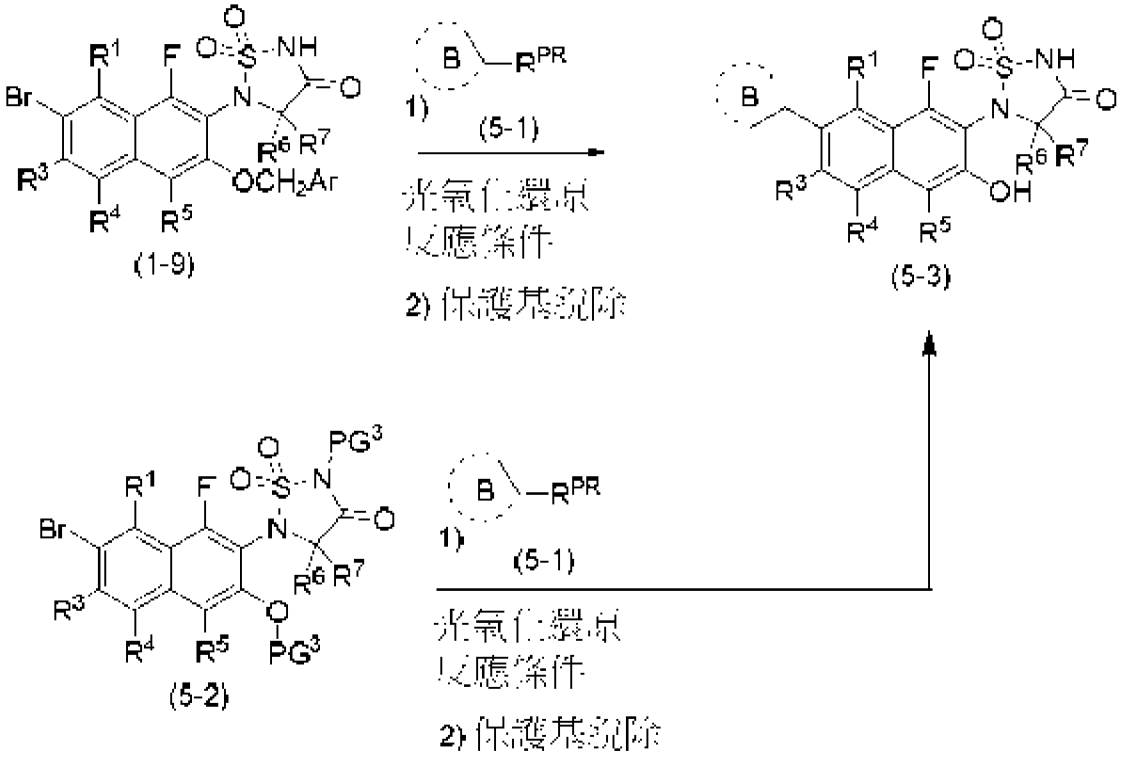


【0132】　如流程4所示，式(4-4)化合物可自式(1-9)化合物製備。式(1-9)化合物可在交叉偶合反應條件下用式(4-1)之硼試劑(諸如雙(頻那醇基)二硼)處理以生成式(4-2)化合物，其中一個R^B經連接至另一R^B。使式(1-9)化合物與式(4-1)化合物偶合之反應條件可包括在經加熱二噁烷中之催化劑([1,1′-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯鈀(II)，與二氯甲烷之複合物)及鹼(乙酸鉀或碳酸鉀)。式(4-2)化合物可隨後與式(4-3)化合物偶合，其中R^{2-C}表示芳族或部分不飽和環、烷基或伸烷基部分，且LG^2為離去基，諸如碘、溴或氯。使式(4-4)化合物與式(4-3)化合物偶合之反應條件可包括在甲苯及乙醇或二噁烷及水之經加熱混合物或*N*-甲基-2-吡咯啶酮中的催化劑(肆(三苯基膦)鈀(0)、XPhos Pd G2或meCgpPh Pd G3)及鹼(碳酸鈉、磷酸鉀或碳酸鉀)。隨後，視情況經取代苯甲基醚保護基可使用熟習此項技術者已知且取決於特定苯甲基醚之條件經移除。例如，未經取代苯甲基醚可藉由在-60至-80℃下在二氯甲烷中在1,2,3,4,5-五甲基苯存在下用三氯硼烷處理

而經移除以生成式(4-4)化合物。式(4-4)化合物或相應經保護前驅體可如熟習此項技術者已知及實例中所說明進一步經修飾。

【0133】 式(4-4)化合物代表式(I)化合物或為式(I)化合物之前驅體。

流程5：用於合成例示性本發明化合物之代表性流程。



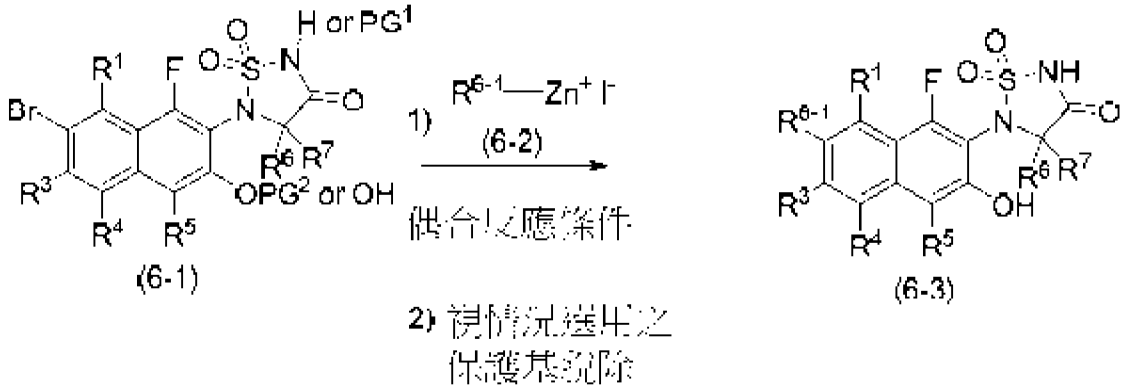
【0134】 如流程5所示，式(5-3)化合物可自式(1-9)化合物製備。式(1-9)化合物可在光氧化還原條件下與式(5-1)化合物偶合，其中R^{PR}為三氟硼酸鉀或羧酸部分且其中B表示視情況經取代雜環基或視情況經取代烷基。使式(1-9)化合物與式(5-1)化合物偶合之條件係在450 nm LED光反應器中在溶劑(諸如具有視情況選用之*N*,*N*-二甲基乙醯胺的二噁烷)中用$NiCl_2$二甲氧基乙烷加合物、配體(4,4′-二-第三丁基-2,2′-二吡啶基)、鹼(碳酸銫)及雙[3,5-二氟-2-[5-(三氟甲基)-2-吡啶基]苯基]銥(1+); 2-(2-吡啶基)吡啶; 六氟磷酸鹽處理。隨後，視情況經取代苯甲基醚保護基可使用熟習此項技術者已知且取決於特定苯甲基醚之條件經移除。例如，未經取代苯甲基醚可藉由在四氫呋喃中在鈀/碳催化劑存在下氫化而經移除以生成式(5-3)化合物。

【0135】　或者，上文所述之反應條件亦使式(5-1)化合物與式(5-2)化合物偶合，其中PG^3為(2-甲氧基乙氧基)甲基。一或兩個保護基之保護基脫除可藉由用含鹽酸之二噁烷處理而實現以生成式(5-3)化合物。

【0136】　式(5-3)化合物或相應經保護前驅體可如熟習此項技術者已知及實例中所說明進一步經修飾。

【0137】　式(5-3)化合物代表式(I)化合物或為式(I)化合物之前驅體。

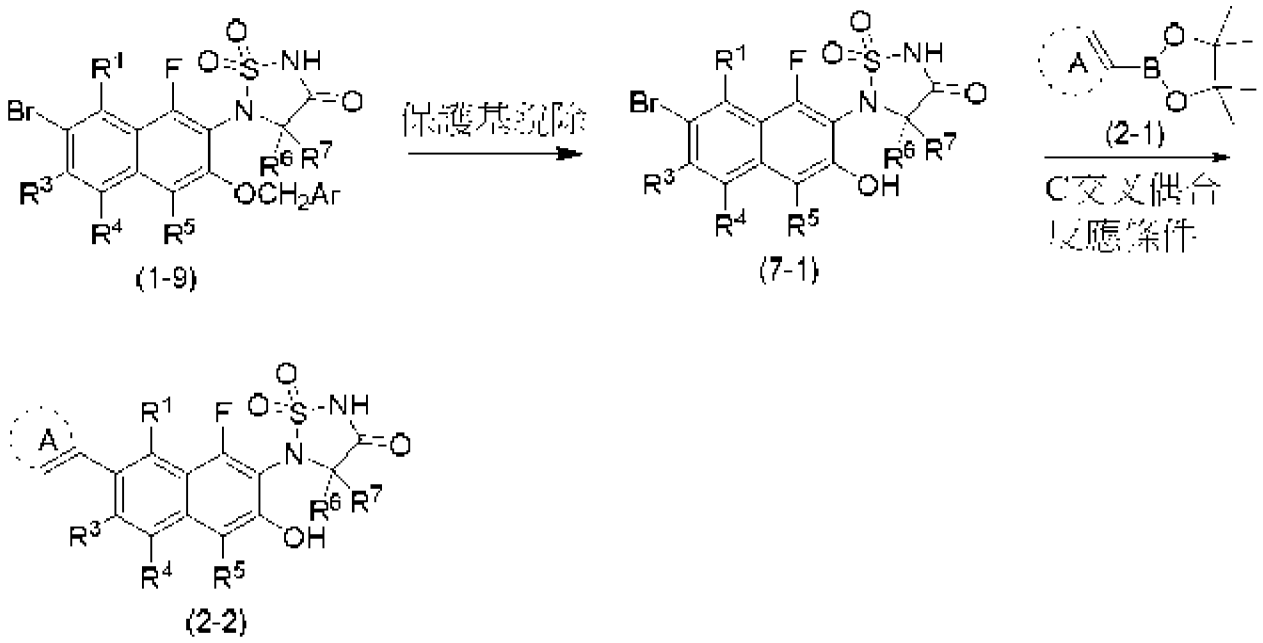
流程6：用於合成例示性本發明化合物之代表性流程。



【0138】　如流程6所示，式(6-3)化合物可自式(6-1)化合物製備。式(6-1)化合物(其中PG^1為保護基，諸如(2-甲氧基乙氧基)甲基，且PG^2為視情況經取代苯甲基或(2-甲氧基乙氧基)甲基可與式(6-2)化合物(其中R^{6-1}為視情況經取代烷基、視情況經取代環烷基或視情況經取代雜環基)偶合。使式(6-1)化合物與式(6-2)化合物偶合之條件係在經加熱*N*,*N*-二甲基乙醯胺中用催化劑(Pd SPhos G4)處理。當存在時，視情況經取代苯甲基醚保護基可使用熟習此項技術者已知且取決於特定苯甲基醚之條件經移除。例如，未經取代苯甲基醚(PG^2)可藉由在鈀/碳催化劑存在下氫化或用含三氯硼烷之二氯甲烷處理而經移除以生成式(6-3)化合物。當PG^1或PG^2為(2-甲氧基乙氧基)甲基時，任一者或兩者可藉由用酸(諸如含鹽酸之二噁烷)處理而經移除以生成式(6-3)化合物。式(6-3)化合物或相應經保護前驅體可如熟習此項技術者已知及實例中所說明進一步經修飾。

【0139】　式(6-3)化合物代表式(I)化合物或為式(I)化合物之前驅體。

流程7：用於合成例示性本發明化合物之代表性流程。



【0140】　如流程7所示，式(2-2)化合物可以流程2中所述之合成順序的逆相合成順序自式(1-9)化合物製備。在第一步驟中，視情況經取代苯甲基部分可使用熟習此項技術者已知且取決於特定苯甲基醚之條件經移除。例如，未經取代苯甲基醚可藉由在-60至-80℃下在二氯甲烷中在1,2,3,4,5-五甲基苯存在下用三氯硼烷處理而經移除以生成式(7-1)化合物。式(7-1)化合物可在C-交叉偶合反應條件下發生反應。例如，鈴木反應條件可用於使式(7-1)化合物與式(2-1)化合物偶合，其中A表示烯烴部分、環丙基或芳族或部分不飽和環。式(2-1)化合物之相應硼酸亦適用於交叉偶合反應。使式(7-1)化合物與式(2-1)化合物偶合之反應條件可包括在經加熱二噁烷或二噁烷及水之混合物中的催化劑(1,1'-雙(二-第三丁基膦基)二茂鐵二氯化鈀)，及鹼(碳酸鈉或碳酸鉀)。式(2-2)化合物或相應經保護前驅體可如熟習此項技術者已知及實例中所說明進一步經修飾。

【0141】　式(2-2)化合物代表式(I)化合物或為式(I)化合物之前驅體。

醫藥組成物

【0142】 本發明提供包含本文所揭示之化合物(例如，式(I)、式(II)或式(III)化合物)之醫藥組成物。在一些實施例中，該醫藥組成物進一步包含醫藥學上可接受之賦形劑。在一些實施例中，本文所揭示之化合物(例如，式(I)、式(II)或式(III)化合物)係以有效量提供於該醫藥組成物中。在一些實施例中，該有效量係治療有效量。在某些實施例中，該有效量係預防有效量。

【0143】 本文所述之醫藥組成物可藉由藥理學領域中已知之任何方法製備。一般而言，此類製備方法包括以下步驟：使所揭示之化合物(「活性成分」)與載劑及/或一或多種其他輔助成分結合，且接著必要時及/或需要時，使產物成形及/或包裝成所需單劑量或多劑量單元。醫藥組成物可以整體、單一單位劑量及/或複數個單一單位劑量形式製備、包裝及/或銷售。如本文所用，「單位劑量」為包含預定量之活性成分之醫藥組成物的個別量。活性成分之量一般等於將投與至受試者之活性成分的劑量，及/或該劑量之便利部分，諸如該類劑量之一半或三分之一。

【0144】 取決於所治療之受試者的特性、體格及/或狀況且亦取決於將投與組成物之途徑，本文所揭示之化合物(例如，式(I)、式(II)或式(III)化合物)、醫藥學上可接受之賦形劑及/或本發明之醫藥組成物中之任何額外成分的相對量將變化。舉例而言，該組成物可包含0.1%與100% (w/w)之間之本文所揭示之化合物。

【0145】 術語「醫藥學上可接受之賦形劑」係指不會破壞與其一起調配之化合物之藥理學活性的無毒載劑、佐劑、稀釋劑或媒劑。適用於製造本發明之醫藥組成物的醫藥學上可接受之賦形劑係醫藥調配領域中熟知之彼等賦形劑中的任一種且包括惰性稀釋劑、分散劑及/或造粒劑、表面活性劑及/或乳化劑、崩解劑、黏合劑、防腐劑、緩衝劑、潤滑劑及/或油。適用於製造本發明之醫藥組

成物的醫藥學上可接受之賦形劑包括但不限於離子交換劑；氧化鋁；硬脂酸鋁；卵磷脂；血清蛋白，諸如人血清白蛋白；緩衝物質，諸如磷酸鹽、甘胺酸、山梨酸、山梨酸鉀；飽和植物脂肪酸之偏甘油酯混合物；水；鹽或電解質，諸如硫酸魚精蛋白、磷酸氫二鈉、磷酸氫鉀、氯化鈉、鋅鹽；膠態二氧化矽；三矽酸鎂；聚乙烯吡咯啶酮；基於纖維素之物質；聚乙二醇；羧甲基纖維素鈉；聚丙烯酸酯；蠟；聚乙烯-聚氧化丙烯-嵌段聚合物；聚乙二醇；及羊毛脂。

【0146】　本發明之組成物可經口、非經腸(包括皮下、肌肉內、靜脈內及皮內)、藉由吸入噴霧、表面、直腸、經鼻、經頰、陰道或經由植入之儲集器投與。在一些實施例中，所提供的化合物或組成物可經靜脈內及/或經口投與。

【0147】　如本文所用，術語「非經腸」包括皮下、靜脈內、肌肉內、眼內、玻璃體內、關節內、滑膜內、胸骨內、鞘內、肝內、腹膜內、病灶內及顱內注射或輸注技術。較佳地，該等組成物係經口、皮下、腹膜內或靜脈內投與。本發明組成物之無菌可注射形式可以為水性或油性懸浮液。此等懸浮液可根據此項技術中已知之技術，使用合適分散劑或潤濕劑及懸浮劑調配。無菌可注射製劑亦可為於非經腸可接受之無毒稀釋劑或溶劑中的無菌可注射溶液或懸浮液，例如於1,3-丁二醇中之溶液。可以採用的可接受之媒劑及溶劑有水、林格氏溶液及等滲氯化鈉溶液。此外，通常採用無菌不揮發性油作為溶劑或懸浮介質。

【0148】　本發明之醫藥學上可接受之組成物可以任何口服可接受之劑型，包括但不限於膠囊、錠劑、水性懸浮液或溶液經口投與。對於口服使用之錠劑，常用載劑包括乳糖及玉米澱粉。通常亦添加潤滑劑，諸如硬脂酸鎂。對於口服投與膠囊形式，適用的稀釋劑包括乳糖及乾燥之玉米澱粉。當口服使用需要水性懸浮液時，將活性成分與乳化劑及懸浮劑組合。必要時，亦可添加某些甜味

劑、調味劑或著色劑。在一些實施例中，所提供之口服調配物係調配成立即釋放或持續/延遲釋放。在一些實施例中，該組成物適用於經頰或舌下投與，包括錠劑、口含錠及軟錠劑。本文所揭示之化合物亦可呈微囊封形式。

【0149】 本發明之組成物可調配為敷藥棒形式、溶液、懸浮液、乳液、凝膠、乳膏、油膏、糊劑、膠體、塗劑、散劑及氣霧劑形式，經皮、藉由表面途徑遞送。口服製劑包括適用於供患者攝取的錠劑、丸劑、散劑、糖衣錠、膠囊、液體、口含錠、扁囊劑、凝膠、糖漿、漿液、懸浮液等。固體形式製劑包括散劑、錠劑、丸劑、膠囊、扁囊劑、栓劑及可分散顆粒劑。液體形式製劑包括溶液、懸浮液及乳液，例如水或水/丙二醇溶液。本發明組成物可另外地包括提供持續釋放及/或舒適度之組分。此類組分包括高分子量、陰離子型黏膜模擬聚合物、膠凝多醣及精細分散之藥物載劑基質。該等組分更詳細地論述於美國專利第4,911,920號、第5,403,841號、第5,212, 162號及第4,861,760號中。該等專利之完整內容以全文引用之方式併入本文中用於所有目的。本發明組成物亦可以微球體形式遞送以在體內緩慢釋放。舉例而言，微球體可經由皮內注射含藥物微球體，其經皮下緩慢釋放(參見Rao, J. *Biomater Sci. Polym. Ed.* 7:623-645, 1995；生物可降解及可注射之凝膠調配物(參見例如*Gao Pharm. Res.*12:857-863, 1995)；或經口投與之微球體(參見例如Eyles, J. *Pharm. Pharmacol.* 49:669-674, 1997)經投與。在另一實施例中，本發明組成物之調配物可藉由使用脂質體經遞送，該等脂質體與細胞膜融合或經歷內吞作用，舉例而言，藉由採用連接至脂質體之受體配體，其結合至細胞之表面膜蛋白質受體，引起內吞作用。藉由使用脂質體，特別是在脂質體表面載有靶細胞特異性受體配體，或以其他方式優先地導向特定器官的情況下，可以將本發明組成物之活體內遞送集中在靶細胞中。(參見例如Al-Muhammed, J. Microencapsul. 13:293-306, 1996；Chonn, *Curr.*

Opin. Biotechnol. 6:698-708, 1995；Ostro, J. *Hosp. Pharm*. 46: 1576-1587, 1989)。本發明組成物亦可以奈米粒子形式遞送。

【0150】 或者，本發明的醫藥學可接受之組成物可以供直腸投與之栓劑形式投與。本發明的醫藥學上可接受之組成物亦可以表面投與，尤其是在治療靶包括表面投與容易達到的區域或器官時，包括眼部、皮膚或下腸道疾病。易於製備合適的表面調配物用於該等區域或器官中之每一種。

【0151】 在一些實施例中，為了延長藥物之效應，通常可需要減慢自皮下或肌肉內注射吸收該藥物。此可利用具有弱水溶性之結晶或非晶形材料的液體懸浮液實現。藥物之吸收速率則取決於其溶解速率，而其溶解速率又可取決於晶體大小及結晶形式。或者，非經腸投與之藥物形式的延遲吸收藉由使該藥物溶解或懸浮於油媒劑中來實現。

【0152】 儘管關於本文所提供之醫藥組成物的描述主要針對適於投與人類之醫藥組成物，但熟練技術人員應瞭解，此類組成物一般適於投與所有種類之動物。應充分瞭解，可對適於投與人類之醫藥組成物進行改良以便使該等組成物適於投與各種動物，且普通熟練獸醫藥理學家僅需常規實驗即可設計及/或執行該改良。

【0153】 為便於投與及劑量之均一性，本文所提供之化合物(例如，式(I)、式(II)或式(III)化合物)典型地經調配為單位劑型，例如單一單位劑型。然而，應瞭解，本發明醫藥組成物之總每日用量將由主治醫師在合理醫學判斷之範圍內確定。任何特定受試者或生物體之具體治療有效劑量將取決於多種因素，包括所治療之疾病及病症之嚴重程度；所用特定活性成分之活性；所用特定組成物；受試者之年齡、體重、一般健康狀況、性別及飲食；投藥時間；投藥途徑；以及所用特定活性成分之排泄速率；治療持續時間；與所用特定活性成分

組合使用或同時使用的藥物；及醫學領域中熟知之類似因素。

【0154】 達到有效量所需之化合物之確切量將取決於例如受試者之物種、年齡及一般狀況、副作用或病症之嚴重程度、特定化合物之屬性、投藥模式及類似因素隨受試者而變化。所需劑量可一天三次、一天二次、一天一次、每隔一天一次、每三天一次、每週一次、每兩週一次、每三週一次或每四週一次遞送。在某些實施例中，所需劑量可使用多次投與(例如二次、三次、四次、五次、六次、七次、八次、九次、十次、十一次、十二次、十三次、十四次或更多次投與)經遞送。

【0155】 應理解，如本文所述之劑量範圍提供有關向成人投與所提供之醫藥組成物的指導。擬投與例如兒童或青少年之量可由醫療人員或熟習此項技術者決定且可低於投與成人之量或與投與成人之量相同。

【0156】 亦應理解，本文所揭示之化合物或組成物可與一或多種額外醫藥劑組合投與。該等化合物或組成物可與改良其生物可用性、降低及/或調節其代謝作用、抑制其排泄及/或改變其在體內之分佈的額外醫藥劑組合投與。亦應理解，所用療法可對相同病症達成所需作用及/或其可達成不同作用。

【0157】 該化合物或組成物可與一或多種額外醫藥劑同時、在一或多種額外醫藥劑之前或在一或多種額外醫藥劑之後投與，其可用作例如組合療法。醫藥劑包括治療活性劑。醫藥劑亦包括預防活性劑。每種額外醫藥劑可以所確定的該醫藥劑之劑量及/或時程投與。該等額外醫藥劑亦可彼此及/或與本文所述之化合物或組成物一起以單次劑量投與或以不同劑量分開投與。用於方案中之特定組合將考慮本發明化合物與額外醫藥劑之相容性及/或欲實現之所需治療及/或預防效應。一般而言，預期組合使用之該等額外醫藥劑係以不超過其個別使用之量的量使用。在一些實施例中，組合使用之量將低於個別使用之量。

【0158】 例示性額外醫藥劑包括但不限於抗增生劑、抗癌劑、抗糖尿病劑、消炎劑、免疫抑制劑及疼痛緩解劑。醫藥劑包括小有機分子，諸如藥物化合物(例如聯邦法規代碼(CFR)中所提供的美國食品及藥品管理局(U.S. Food and Drug Administration)批准之化合物)、肽、蛋白質、碳水化合物、單醣、寡醣、多醣、核蛋白、黏蛋白、脂蛋白、合成多肽或蛋白質、連接至蛋白質之小分子、糖蛋白、類固醇、核酸、DNA、RNA、核苷酸、核苷、寡核苷酸、反義寡核苷酸、脂質、激素、維生素及細胞。

【0159】 本發明所提供之醫藥組成物包括含治療有效量，亦即有效達成其預定目的之量的活性成分(例如本文所述之化合物，包括實施例或實例在內)之組成物。有效用於特定應用之實際量將尤其取決於所治療之病狀。當在治療疾病之方法中經投與時，此類組成物將含有有效實現所需結果，例如抑制靶分子(例如PTPN2及/或PTPN1)之活性，及/或降低、消除或減慢疾病症狀之進展之量的活性成分。本文所揭示之化合物的治療有效量之測定充分在熟習此項技術者之能力內，尤其根據本文實施方式。

【0160】 向哺乳動物投與之劑量及頻率(單次劑量或多次劑量)可取決於多種因素而變化，例如哺乳動物是否患有另一疾病，及其投與途徑；接受者之體格、年齡、性別、健康狀況、體重、身體質量指數及飲食；所治療疾病之症狀的性質及程度、共用治療之種類、所治療疾病或其他健康相關問題之併發症。其他治療方案或劑可與本文所揭示之方法、化合物及組成物結合使用。確定之劑量(例如頻率及持續時間)之調整及操縱充分在熟習此項技術者之能力內。

【0161】 對於本文所述之任何化合物，治療有效量最初可由細胞培養檢定測定。靶濃度將為能夠達成本文所述之方法的活性化合物之濃度，可使用本文所述或此項技術中已知之方法量測。

【0162】 如此項技術中所熟知的，用於人類之治療有效量亦可由動物模型測定。舉例而言，用於人類之劑量可經調配以達到對於動物有效之濃度。用於人類之劑量可如上文所述，藉由監測化合物有效性並上調或下調劑量進行調整。根據上述方法及其他方法調整劑量以在人類中達到最大功效充分在普通熟習此項技術者之能力內。

【0163】 劑量可取決於患者要求及所用化合物而變化。在本發明之上下文中，投與患者之劑量應足以在患者體內隨時間引起有益的治療反應。劑量大小亦將由任何不良副作用之存在、性質及程度決定。用於特定狀況之適當劑量的確定在從業人員之技能範圍內。一般而言，用低於該化合物之最佳劑量的較低劑量起始治療。之後，以較小增量增加該劑量，直至在一定情況下達成最佳效果。劑量及時間間隔可個別地經調整以提供有效用於所治療之特定臨床適應症的所投與之化合物的量。由此將提供與個體疾病狀態之嚴重程度相稱的治療方案。

【0164】 利用本文所提供之教示，可擬定有效的預防或治療性治療方案，該方案不會產生顯著毒性且又有效治療特定患者所展示之臨床症狀。此擬定應涉及藉由考慮諸如化合物效力、相對生物可用性、患者體重、不良副作用之存在及嚴重程度、較佳投藥模式及所選劑之毒性概況之因素，小心地選擇活性化合物。

【0165】 本發明亦涵蓋套組(例如醫藥包裝)。本文所提供之套組可適用於預防及/或治療疾病(例如，癌症、2型糖尿病、肥胖、代謝疾病或本文所述之其他疾病或病狀)。

【0166】 所提供之套組可包含本發明之醫藥組成物或化合物及容器(例如小瓶、安瓿、瓶子、注射器及/或分配器包，或其他適合容器)。在一些實施例

中，所提供之套組可視情況進一步包括第二容器，該容器包含用於使本發明之醫藥組成物或化合物稀釋或懸浮的醫藥賦形劑。在一些實施例中，該容器及第二容器中所提供的本發明之醫藥組成物或化合物組合形成一個單位劑型。

【0167】 因此，在一態樣中，提供套組，其包括包含本文所揭示之化合物的第一容器。在某些實施例中，該等套組可適用於預防及/或治療受試者之增生性疾病。在某些實施例中，該等套組進一步包括有關向受試者投與所揭示之化合物以預防及/或治療本文所述之疾病的說明書。

治療方法

【0168】 本發明提供化合物、包含本文所揭示之化合物(例如，式(I)、式(II)或式(III)化合物)之組成物及方法。在一些實施例中，本文所揭示之化合物、組成物及方法用於預防或治療疾病、病症或病狀。例示性疾病、病症或病狀包括但不限於癌症、2型糖尿病、代謝症候群、肥胖或代謝疾病。

癌症

【0169】 在一些實施例中，本文所揭示之化合物(例如，式(I)、式(II)或式(III)化合物)用於治療癌症。如本文所用，「癌症」係指人類癌症及癌瘤、肉瘤、腺癌、淋巴瘤、白血病、黑素瘤等，包括實體及淋巴癌症、腎癌、乳癌、肺癌、膀胱癌、結腸癌、卵巢癌、前列腺癌、胰臟癌、胃癌、腦癌、頭頸癌、皮膚癌、子宮癌、睪丸癌、神經膠質瘤、食道癌、肝癌(包括肝癌)、淋巴瘤(包括B急性淋巴母細胞性淋巴瘤、非霍奇金氏淋巴瘤(例如伯基特氏淋巴瘤、小細胞淋巴瘤及大細胞淋巴瘤)、霍奇金氏淋巴瘤)、白血病(包括AML、ALL及CML)及/或多發性骨髓瘤。在一些其他情況下，「癌症」係指肺癌、乳癌、卵巢癌、白血病、淋巴瘤、黑素瘤、胰臟癌、肉瘤、膀胱癌、骨癌、腦癌、子宮頸癌、結腸癌、食道癌、胃癌、肝癌、頭頸癌、腎癌、骨髓瘤、甲狀腺癌、前

列腺癌、轉移性癌症或癌瘤。

【0170】 如本文所用，術語「癌症」係指在哺乳動物中發現的所有類型之癌症、贅瘤或惡性腫瘤，包括白血病、淋巴瘤、癌瘤及肉瘤。可用本文所提供之化合物、醫藥組成物或方法治療的例示性癌症包括淋巴瘤、肉瘤、膀胱癌、骨癌、腦癌、子宮頸癌、結腸癌、食道癌、胃癌、頭頸癌、腎癌、骨髓瘤、甲狀腺癌、白血病、前列腺癌、乳癌(例如ER陽性、ER陰性、化學療法抗性、赫賽汀(herceptin)抗性、HER2陽性、多柔比星(doxorubicin)抗性、他莫昔芬(tamoxifen)抗性、乳腺導管癌、小葉癌、原發性癌症、轉移性癌症)、卵巢癌、胰臟癌、肝癌(例如肝細胞癌瘤)、肺癌(例如非小細胞肺癌、鱗狀細胞肺癌、腺癌、大細胞肺癌、小細胞肺癌、類癌、肉瘤)、多形性膠質母細胞瘤、神經膠質瘤或黑素瘤。額外實例包括甲狀腺癌、內分泌系統癌症、腦癌、乳癌、子宮頸癌、結腸癌、頭頸癌、肝癌、腎癌、肺癌、非小細胞肺癌、黑素瘤、間皮瘤、卵巢癌、肉瘤、胃癌、子宮癌或髓母細胞瘤、霍奇金氏病、非霍奇金氏淋巴瘤、多發性骨髓瘤、神經母細胞瘤、神經膠質瘤、多形性膠質母細胞瘤、卵巢癌、橫紋肌肉瘤、原發性血小板增多症、原發性巨球蛋白血症、原發性腦腫瘤、癌症、惡性胰臟胰島素瘤、惡性類癌、膀胱癌、癌前皮膚病變、睪丸癌、淋巴瘤、甲狀腺癌、神經母細胞瘤、食道癌、泌尿生殖道癌症、惡性血鈣過多、子宮內膜癌、腎上腺皮質癌、內分泌或外分泌胰臟贅瘤、髓樣甲狀腺癌、髓樣甲狀腺癌瘤、黑素瘤、結腸直腸癌、乳頭狀甲狀腺癌、肝細胞癌瘤、佩吉特氏乳頭病(Paget' s Disease of the Nipple)、葉狀腫瘤、小葉癌瘤、導管癌瘤、胰臟星狀細胞癌、肝星狀細胞癌或前列腺癌。

【0171】 術語「白血病」廣義上指進行性、惡性造血器官疾病且一般以血液及骨髓中白血球及其前驅體之異常增殖及發育為特徵。白血病在臨床上一般基

於以下分類：(1)急性或慢性疾病之持續時間及性質；(2)所涉及之細胞；骨髓(骨髓性)、淋巴(淋巴性)或單核球的類型；及(3)白血病或非白血病性(亞白血病性)血液中異常細胞數量增加或未增加。可用本文所提供之化合物、醫藥組成物或方法治療的例示性白血病包括例如急性非淋巴細胞性白血病、慢性淋巴細胞性白血病、急性粒細胞性白血病、慢性粒細胞性白血病、急性早幼粒細胞性白血病、成人T細胞白血病、非白血病性白血病、白血病性白血病、嗜鹼性白血病、母細胞白血病、牛白血病、慢性髓細胞白血病、皮膚白血病、幹細胞性白血病、嗜酸性粒細胞白血病、格羅斯氏白血病(Gross' leukemia)、毛細胞白血病、成血細胞性白血病、造血母細胞性白血病、組織細胞性白血病、幹細胞白血病、急性單核球性白血病、白血球減少性白血病、淋巴細胞性白血病、淋巴母細胞性白血病、淋巴細胞性白血病、淋巴性白血病、淋巴樣白血病、淋巴肉瘤細胞性白血病、肥大細胞白血病、巨核細胞白血病、微型髓母細胞性白血病(micromyeloblastic leukemia)、單核球性白血病、髓母細胞性白血病、髓細胞性白血病、骨髓性粒細胞性白血病、骨髓單核球性白血病、內格利氏白血病(Naegeli leukemia)、漿細胞白血病、多發性骨髓瘤、漿細胞白血病、早幼粒細胞性白血病、李德爾氏細胞白血病(Rieder cell leukemia)、希林氏白血病(Schilling's leukemia)、幹細胞白血病、亞白血病性白血病或未分化性細胞白血病。

【0172】　術語「肉瘤」一般係指由如胚性結締組織之類物質形成之腫瘤且一般由包埋於纖維性或均質物質中的緊密包裝之細胞構成。可用本文所提供之化合物、醫藥組成物或方法治療的肉瘤包括軟骨肉瘤、纖維肉瘤、淋巴肉瘤、黑素肉瘤、黏液肉瘤、骨肉瘤、艾伯內西氏肉瘤(Abemethy's sarcoma)、脂肪組織肉瘤、脂肪肉瘤、腺泡狀軟組織肉瘤、成釉細胞肉瘤、葡萄狀肉瘤、綠髓肉

瘤、絨毛膜癌、胚胎肉瘤、威爾姆氏腫瘤肉瘤(Wilms' tumor sarcoma)、子宮內膜肉瘤、間質肉瘤、尤文氏肉瘤(Ewing's sarcoma)、筋膜肉瘤、纖維母細胞性肉瘤、巨細胞肉瘤、粒細胞性肉瘤、霍奇金氏肉瘤、特發性多發性色素性出血性肉瘤、B細胞免疫母細胞性肉瘤、淋巴瘤、T細胞免疫母細胞性肉瘤、詹森氏肉瘤(Jensen's sarcoma)、卡波西氏肉瘤(Kaposi's sarcoma)、庫普弗氏細胞肉瘤(Kupffer cell sarcoma)、血管肉瘤、白色肉瘤、惡性間葉瘤、骨旁肉瘤、網狀細胞肉瘤、勞斯氏肉瘤(Rous sarcoma)、漿液性肉瘤、滑膜肉瘤或毛細管擴張性肉瘤。

【0173】 術語「黑素瘤」意思指由皮膚及其他器官之黑色素細胞系統引起之腫瘤。可用本文所提供之化合物、醫藥組成物或方法治療之黑素瘤包括例如肢端著色斑性黑素瘤、無黑色素性黑素瘤、良性青少年性黑素瘤、克勞德曼氏黑素瘤(Cloudman's melanoma)、S91黑素瘤、哈-帕二氏黑素瘤(Harding-Passey melanoma)、青少年性黑素瘤、惡性雀斑樣痣性黑素瘤、惡性黑素瘤、結節性黑素瘤、甲下黑素瘤或淺表擴散性黑素瘤。

【0174】 術語「癌瘤」係指由上皮細胞傾向於浸潤周圍組織並引起轉移引起之惡性新生長。可以用本文所提供之化合物、醫藥組成物或方法治療之例示性癌瘤包括例如髓樣甲狀腺癌瘤、家族性髓樣甲狀腺癌瘤、腺泡癌、腺泡狀瘤、腺囊性癌、腺樣囊性癌、腺癌、腎上腺皮質癌、濾泡癌、濾泡細胞癌、基底細胞癌(basal cell carcinoma/carcinoma basocellulare)、基底細胞樣癌、基底鱗狀細胞癌、細支氣管肺泡癌、細支氣管癌、支氣管癌、髓樣癌、膽管細胞癌、絨毛膜癌、膠樣癌、粉刺狀癌、子宮體癌、篩狀癌、鎧甲狀癌、癌瘡、柱狀癌(cylindrical carcinoma)、柱狀細胞癌(cylindrical cell carcinoma)、導管癌(duct carcinoma)、導管癌(ductal carcinoma)、硬癌、胚胎癌、腦樣癌、表皮樣癌、腺

樣上皮癌、外生性癌瘤、潰瘍性胃癌、纖維癌、膠樣癌(gelatiniforni carcinoma)、膠質癌(gelatinous carcinoma)、巨細胞癌瘤(giant cell carcinoma)、巨細胞癌(carcinoma gigantocellulare)、腺癌、粒層細胞癌、發母質癌(hair-matrix carcinoma)、血樣癌、肝細胞癌瘤、許特耳氏細胞癌瘤(Hurthle cell carcinoma)、透明癌、腎上腺樣癌、幼稚型胚胎性癌、原位癌、表皮內癌、上皮內癌、克魯肯伯格氏癌(Krompecher's carcinoma)、庫爾契茨基氏細胞癌(Kulchitzky-cell carcinoma)、大細胞癌、豆狀癌(lenticular carcinoma)、豆狀癌(carcinoma lenticulare)、脂瘤樣癌、小葉癌、淋巴上皮癌、髓樣癌(carcinoma medullare)、髓樣癌(medullary carcinoma)、黑色素癌、髓樣癌(carcinoma molle)、黏液癌(mucinous carcinoma)、黏液狀癌(carcinoma muciparum)、黏液細胞癌、黏液表皮樣癌、黏液癌(carcinoma mucosum)、黏液癌(mucous carcinoma)、黏液瘤樣癌、鼻咽癌、燕麥細胞癌、骨化性癌、骨樣癌、乳頭狀癌、門脈周癌、侵襲性癌、棘細胞癌、腦樣癌、腎臟腎細胞癌、貯備細胞癌、肉瘤樣癌、施奈德氏癌(schneiderian carcinoma)、硬癌、陰囊癌、印戒細胞癌、單純癌、小細胞癌、馬鈴薯狀癌、球狀細胞癌、梭形細胞癌、海綿樣癌、鱗癌、鱗狀細胞癌、繩捆癌(string carcinoma)、血管擴張性癌(carcinoma telangiectaticum)、血管擴張性癌(carcinoma telangiectodes)、移行細胞癌、小管癌(carcinoma tuberosum)、小管癌(tubular carcinoma)、結節性癌、疣贅性癌(verrucous carcinoma)或絨毛狀癌。

【0175】 在一些實施例中，本文所揭示之化合物(例如，式(I)、式(II)或式(III)化合物)用於治療胰臟癌、乳癌、多發性骨髓瘤、分泌細胞癌。舉例而言，本文中之某些方法藉由減少或降低或預防癌症之發生、生長、轉移或進展來治療癌症。在一些實施例中，可使用本文所述之方法，藉由減少或消除癌症之症狀來治療癌症。在一些實施例中，本文所揭示之化合物(例如，式(I)、式(II)或

式(III)化合物)可用作組成物中之單一劑或與另一劑組合於組成物中以治療本文所述之癌症(例如胰臟癌、乳癌、多發性骨髓瘤、分泌細胞癌)。

【0176】 在一些實施例中，該等化合物(本文所述之化合物，例如式(I)、式(II)或式(III)化合物)及組成物(例如包含本文所述之化合物，例如式(I)、式(II)或式(III)化合物的組成物)與免疫療法(例如檢查點阻斷抗體)一起使用以治療例如罹患本文所述之疾病或病症(例如異常細胞生長，例如癌症(例如本文所述之癌症))的受試者(例如人類受試者)。本文所述之方法包括向具有異常細胞生長(諸如癌症)之受試者投與本文所述之化合物(例如式(I)、式(II)或式(III)化合物)及免疫療法。例示性免疫療法包括但不限於以下。

【0177】 在一些實施例中，免疫治療劑係抑制免疫檢查點阻斷路徑之化合物(例如配體、抗體)。在一些實施例中，免疫治療劑係抑制吲哚胺2,3-雙加氧酶(IDO)路徑之化合物。在一些實施例中，免疫治療劑係拮抗STING路徑之化合物。癌症免疫療法係指使用免疫系統治療癌症。用於治療癌症的三組免疫療法包括基於細胞之療法、基於抗體之療法及細胞因子療法。所有組利用癌細胞在其表面上展示可由免疫系統偵測之略微不同的結構(例如分子結構；抗原、蛋白質、分子、碳水化合物)。癌症免疫療法(例如，抗腫瘤免疫療法或抗腫瘤免疫治療劑)包括但不限於，免疫檢查點抗體(例如PD-1抗體、PD-L1抗體、PD-L2抗體、CTLA-4抗體、TIM3抗體、LAG3抗體、TIGIT抗體)；及癌症疫苗(例如，抗腫瘤疫苗或基於新抗原之疫苗，諸如肽或RNA疫苗)。

【0178】 基於細胞之療法(例如癌症疫苗)通常涉及自罹患癌症之受試者，即自血液或自腫瘤移取免疫細胞。腫瘤特異性免疫細胞將經活化、生長且回輸至罹患癌症之受試者體內，在此情況下免疫細胞提供針對癌症之免疫反應。可以此方式使用之細胞類型，例如自然殺手細胞、淋巴因子活化之殺手細胞、細胞

毒性T細胞、樹突狀細胞、CAR-T療法(例如，嵌合抗原受體T細胞，該等T細胞係工程改造成靶向特異性抗原之T細胞)、TIL療法(例如，投與腫瘤浸潤淋巴細胞)、TCR基因療法、蛋白質疫苗及核酸疫苗。例示性基於細胞之療法係Provenge。在一些實施例中，基於細胞之療法係CAR-T療法。

【0179】 白細胞介素-2及干擾素-α係細胞介素之實例，細胞介素係調控及協調免疫系統之行為的蛋白質。

利用新抗原之癌症疫苗

【0180】 新抗原係由腫瘤特異性突變基因編碼之抗原。技術革新使得有可能剖析針對由腫瘤特異性突變產生之患者特異性新抗原之免疫反應，且新興資料表明，識別此類新抗原係臨床免疫療法活動之主要因素。此等觀察結果指示，新抗原載量可形成癌症免疫療法之生物標記物。正開發選擇性增強針對此類抗原之T細胞反應性的許多新穎治療方法。一種靶向新抗原之方法係經由癌症疫苗實現。此等疫苗可使用肽或RNA，例如合成肽或合成RNA開發。

【0181】 抗體療法係由免疫系統產生且結合至細胞表面上之靶抗原的抗體蛋白質。抗體典型地由一或多個免疫球蛋白基因，或其片段編碼。在正常生理功能中，免疫系統利用抗體對抗病原體。各抗體對一種或數種蛋白質具有特異性，且使用結合至癌症抗原之抗體例如治療癌症。抗體能夠特異性結合抗原或抗原決定基(Fundamental Immunology, 第3版, Paul, W.E編, Raven Press, N.Y. (1993)。特異性結合出現在相應抗原或抗原決定基，即使是在蛋白質及其他生物製劑異質群存在下亦然。抗體之特異性結合指示，其以實質上高於結合至不相關抗原之親和力結合至其靶抗原或抗原決定基。親和力之相對差異通常為高至少25%，更通常高至少50%，最常為高至少100%。相對差異可為例如至少2倍、至少5倍、至少10倍、至少25倍、至少50倍、至少100倍或至少1000倍。

【0182】 例示性抗體類型包括但不限於人類抗體、人類化抗體、嵌合抗體、單株抗體、多株抗體、單鏈抗體、抗體結合片段及雙功能抗體。在結合至癌症抗原後，抗體即可誘導抗體依賴性細胞介導之細胞毒性，活化補體系統，防止受體與其配體之相互作用或遞送化學療法或輻射有效負荷，全部可以導致細胞死亡。用於治療癌症之例示性抗體包括但不限於阿侖單抗(Alemtuzumab)、貝伐珠單抗(Bevacizumab)、本妥昔單抗(Bretuximab vedotin)、西妥昔單抗(Cetuximab)、奧英妥珠單抗(Gemtuzumab ozogamicin)、替伊莫單抗(Ibritumomab tiuxetan)、伊匹單抗(Ipilimumab)、奧法木單抗(Ofatumumab)、帕尼單抗(Panitumumab)、利妥昔單抗(Rituximab)、托西莫單抗(Tositumomab)、曲妥珠單抗(Trastuzumab)、納武單抗(Nivolumab)、派姆單抗(Pembrolizumab)、阿維魯單抗(Avelumab)、度伐單抗(durvalumab)及匹利珠單抗(pidilizumab)。

檢查點阻斷抗體

【0183】 在一些實施例中，本文所述之方法包括治療罹患本文所述之疾病或病症的人類受試者，該方法包括投與包含癌症免疫療法(例如免疫治療劑)之組成物。在一些實施例中，免疫治療劑係抑制免疫檢查點阻斷路徑之化合物(例如抑制劑或抗體)。免疫檢查點蛋白質在正常生理條件下維持自耐受性(例如防止自體免疫)並在免疫系統響應於例如病原體感染時保護組織免受損害。免疫檢查點蛋白質可在腫瘤存在下失調作為重要免疫抗性機制(Pardoll, *Nature Rev. Cancer*, 2012, 12, 252-264)。共刺激受體之促效劑或抑制信號(例如免疫檢查點蛋白質)之拮抗劑提供抗原特異性T細胞反應之增大。阻斷免疫檢查點之抗體不直接靶向腫瘤細胞，而是典型地靶向淋巴細胞受體或其配體以增強內源性抗腫瘤活性。

【0184】 例示性檢查點阻斷抗體包括但不限於，抗CTLA-4、抗PD-1、抗

LAG3 (例如，針對淋巴細胞活化基因3之抗體)及抗TIM3 (例如，針對T細胞膜蛋白質3之抗體)。例示性抗CTLA-4抗體包括但不限於伊匹單抗及曲美目單抗(tremelimumab)。例示性抗PD-1配體包括但不限於PD-L1 (例如，B7-H1及CD274)及PD-L2 (例如，B7-DC及CD273)。例示性抗PD-1抗體包括但不限於納武單抗(例如，MDX-1106、BMS-936558或ONO-4538))、CT-011、AMP-224、派姆單抗(商標名稱Keytruda)及MK-3475。例示性PD-L1特異性抗體包括但不限於BMS936559 (例如，MDX-1105)、MEDI4736及MPDL-3280A。例示性檢查點阻斷抗體亦包括但不限於IMP321及MGA271。

【0185】 T調節細胞(例如CD4+、CD25+或T-reg)亦參與修正自體抗原與非自體抗原(例如外來抗原)之間之區別，且可表示抑制許多癌症中之免疫反應的重要機制。T-reg細胞可自胸腺出現(例如，「天然T-reg」)或可在周圍耐受性誘導情況下自成熟T細胞分化(例如，「誘導性T-reg」)。因此，預期使T-reg細胞之作用減到最小的策略可有助於針對腫瘤之免疫反應。

IDO路徑抑制劑

【0186】 IDO路徑藉由抑制T細胞功能並實現局部腫瘤免疫逃避來調控免疫反應。抗原呈現細胞(APC)之IDO表現可導致色胺酸耗盡，及由此引起之抗原特異性T細胞能量及調控性T細胞募集。一些腫瘤甚至表現IDO以保護其免受免疫系統影響。抑制IDO或IDO路徑之化合物活化免疫系統以攻擊癌症(例如受試者之癌症)。例示性IDO路徑抑制劑包括吲哚莫德(indoximod)、艾卡哚斯他(epacadostat)及EOS200271。

STING路徑促效劑

【0187】 干擾素基因刺激物(STING)係在第I型干擾素響應於胞質核酸配體活化中起到重要作用的接頭蛋白。有證據指示，STING路徑參與誘導抗腫瘤免疫

反應。例如，活化癌細胞中之STING依賴性路徑可導致腫瘤經免疫細胞浸潤及抗癌免疫反應之調節。STING促效劑係開發作為一類癌症治療劑。例示性STING促效劑包括MK-1454及ADU-S100。

共刺激抗體

【0188】 在一些實施例中，本文所述之方法包括治療罹患本文所述之疾病或病症的人類受試者，該方法包括投與包含癌症免疫療法(例如免疫治療劑)之組成物。在一些實施例中，該免疫治療劑係共刺激抑制劑或抗體。在一些實施例中，本文所述之方法包含耗盡或活化抗4-1BB、抗OX40、抗GITR、抗CD27及抗CD40，及其變異體。

【0189】 本發明方法涵蓋單次以及多次投與治療有效量的本文所述之化合物。取決於受試者之病狀之性質、嚴重程度及範圍，化合物(例如，如本文所述之化合物)可以規律時間間隔投與。在一些實施例中，本文所述之化合物係以單次劑量投與。在一些實施例中，本文所述之化合物係以多次劑量投與。

代謝疾病

【0190】 在一些實施例中，本文所揭示之化合物(例如，式(I)、式(II)或式(III)化合物)用於治療代謝疾病。如本文所用，術語「代謝疾病」係指影響受試者之代謝過程的疾病或病狀。可用本文所揭示之化合物(例如，式(I)、式(II)或式(III)化合物)治療的例示性代謝疾病包括非酒精性脂肪性肝炎(NASH)、非酒精性脂肪肝疾病(NAFLD)、肝纖維化、肥胖症、心臟病、動脈粥樣硬化、關節炎、胱胺酸病、糖尿病(例如第I型糖尿病、第II型糖尿病或妊娠性糖尿病)、代謝症候群、苯酮尿酸症、增生性視網膜病變或克-薩二氏病。

【0191】 在一些實施例中，使用本文所揭示之化合物(例如，式(I)、式(II)或式(III)化合物)，藉由減少或消除代謝疾病(例如，本文所述之代謝疾病)之症狀

來治療代謝疾病。在一些實施例中，治療方法包括減少或消除症狀，包含血壓升高、血糖含量升高、體重增加、疲勞、視力模糊、腹痛、腸胃氣脹、便秘、腹瀉、黃疸及其類似症狀。在一些實施例中，本文所揭示之化合物(例如，式(I)、式(II)或式(III)化合物)可用作組成物中之單一劑或與另一劑組合於組成物中以治療代謝疾病。

【0192】 在一些實施例中，本文所揭示之化合物係以包括所揭示之化合物(例如，式(I)、式(II)或式(III)化合物)及醫藥學上可接受之賦形劑的醫藥組成物形式提供。在該方法之實施例中，所揭示之化合物(例如，式(I)、式(II)或式(III)化合物)與第二劑(例如治療劑)共投與。在該方法之其他實施例中，所揭示之化合物(例如，式(I)、式(II)或式(III)化合物)與第二劑(例如治療劑)共投與，該第二劑係以治療有效量投與。

組合療法

【0193】 本發明提供包含本文所揭示之化合物(例如，式(I)、式(II)或式(III)化合物)以及第二劑(例如第二治療劑)之醫藥組成物。在一些實施例中，該醫藥組成物包括治療有效量之第二劑(例如第二治療劑)。在一些實施例中，該第二劑係用於治療癌症、代謝疾病(例如，2型糖尿病或肥胖)或可有利地回應於PTPN2或PTP1B抑制劑治療之疾病或病症的劑。

【0194】 本文所述之化合物可彼此組合使用，與已知適用於治療癌症、代謝疾病(例如，2型糖尿病或肥胖)或可有利地回應於PTPN2或PTP1B抑制劑治療之疾病或病症的其他活性劑或與無法單獨有效使用但可促成活性劑功效之佐劑組合使用。

【0195】 在一些實施例中，共投與包括與第二活性劑間隔0.5、1、2、4、6、8、10、12、16、20或24小時投與一種活性劑。共投與包括同時、近似同時(例

如彼此間隔約1、5、10、15、20或30分鐘)或以任何次序依序投與兩種活性劑。在一些實施例中，共投與可藉由共調配，亦即，製備包括兩種活性劑之單一醫藥組成物實現。在其他實施例中，該等活性劑可分開調配。在另一個實施例中，活性劑及/或佐劑可彼此連接或結合使用。在一些實施例中，本文所述之化合物可與用於癌症、代謝疾病(例如，2型糖尿病或肥胖)或可有利地回應於PTPN2或PTP1B抑制劑治療之疾病或病症的治療組合。在實施例中，該第二劑為抗癌劑。在實施例中，該第二劑為化學治療劑。在實施例中，該第二劑為用於治療代謝疾病之劑。在實施例中，該第二劑為抗糖尿病劑。在實施例中，該第二劑為抗肥胖劑。

抗癌劑

【0196】 「抗癌劑」係根據其普通含義使用且意思指具有抗贅生特性或能夠抑制細胞生長或增殖之組成物(例如化合物、藥物、拮抗劑、抑制劑、調節劑)。在一些實施例中，抗癌劑係化學治療劑。在一些實施例中，抗癌劑係可用於治療癌症之方法中的本文所鑑別之劑。在一些實施例中，抗癌劑係FDA或除USA外的國家中之類似管理機構批准用於治療癌症之劑。抗癌劑之實例包括但不限於MEK (例如MEK1、MEK2或MEK1及MEK2)抑制劑(例如XL518、CI-1040、PD035901、司美替尼(selumetinib)/AZD6244、GSK1120212/曲美替尼(trametinib)、GDC-0973、ARRY-162、ARRY-300、AZD8330、PD0325901、U0126、PD98059、TAK-733、PD318088、AS703026、BAY 869766)、烷基化劑(例如環磷醯胺(cyclophosphamide)、異環磷醯胺(ifosfamide)、苯丁酸氮芥(chlorambucil)、白消安(busulfan)、美法侖(melphalan)、氮芥(mechlorethamine)、烏拉莫司汀(uramustine)、噻替哌(thiotepa)、亞硝基脲(nitrosoureas)、氮芥(nitrogen mustards) (例如氮芥(mechloroethamine)、環磷醯

胺、苯丁酸氮芥、美法侖(meiphalan))、乙烯亞胺及甲基三聚氰胺(例如六甲基三聚氰胺(hexamethlymelamine)、噻替哌)、烷基磺酸酯(例如白消安)、亞硝基脲(例如卡莫司汀(carmustine)、洛莫司汀(lomusitne)、司莫司汀(semustine)、鏈佐星(streptozocin))、三氮烯(達卡巴嗪(decarbazine))、抗代謝物(例如5-硫唑嘌呤、亞葉酸(leucovorin)、卡培他濱(capecitabine)、氟達拉濱(fludarabine)、吉西他賓(gemcitabine)、培美曲塞(pemetrexed)、雷替曲塞(raltitrexed)、葉酸類似物(例如甲胺喋呤(methotrexate))或嘧啶類似物(例如氟尿嘧啶(fluorouracil)、氟脫氧尿苷(floxouridine)、阿糖胞苷(Cytarabine))、嘌呤類似物(例如巰基嘌呤(mercaptopurine)、硫鳥嘌呤(thioguanine)、噴司他丁(pentostatin)等)、植物鹼(例如長春新鹼(vincristine)、長春花鹼(vinblastine)、長春瑞賓(vinorelbine)、長春地辛(vindesine)、鬼臼素(podophyllotoxin)、太平洋紫杉醇(paclitaxel)、多西他賽(docetaxel)等)、拓撲異構酶抑制劑(例如伊立替康(irinotecan)、拓撲替康(topotecan)、安吖啶(amsacrine)、依託泊苷(etoposide)(VP 16)、磷酸依託泊苷、替尼泊苷(teniposide)等)、抗腫瘤抗生素(例如多柔比星(doxorubicin)、阿黴素(adriamycin)、柔紅黴素(daunorubicin)、表柔比星(epirubicin)、放線菌素(actinomycin)、博萊黴素(bleomycin)、絲裂黴素(mitomycin)、米托蒽醌(mitoxantrone)、普卡黴素(plicamycin)等)、鉑類化合物(例如順鉑(cisplatin)、奧沙利鉑(oxaloplatin)、卡鉑(carboplatin))、蒽二酮(例如米托蒽醌(mitoxantrone))、經取代之脲(例如羥基脲(hydroxyurea))、甲基肼衍生物(例如丙卡巴肼(procarbazine))、腎上腺皮質抑制劑(例如米托坦(mitotane)、胺魯米特(aminoglutethimide))、表鬼臼素(epipodophyllotoxins)(例如依託泊苷(etoposide))、抗生素(例如柔紅黴素、多柔比星、博萊黴素)、酶(例如L-天冬醯胺酶)、絲裂原活化蛋白激酶信號傳導抑制劑(例如U0126、PD98059、

PD184352、PD0325901、ARRY-142886、SB239063、SP600125、BAY 43-9006、渥曼青黴素(wortmannin)或LY294002)、Syk抑制劑、mTOR抑制劑、抗體(例如美羅華(rituxan))、棉子酚(gossyphol)、根納三思(genasense)、多酚E、複雜環肽(Chlorofusin)、全反式視黃酸(ATRA)、苔蘚抑素(bryostatin)、腫瘤壞死因子相關凋亡誘導配體(TRAIL)、5-氮雜-2'-脫氧胞苷、全反式視黃酸、多柔比星、長春新鹼、依託泊苷、吉西他賓、伊馬替尼(imatinib) (Gleevec.RTM.)、格爾德黴素(geldanamycin)、17-N-烯丙基胺基-17-去甲氧基格爾德黴素(17-AAG)、黃皮利多(flavopiridol)、LY294002、硼替佐米(bortezomib)、曲妥珠單抗(trastuzumab)、BAY 1 1-7082、PKC412、PD184352、20-表-1,25二羥基維生素D3；5-乙炔基尿嘧啶；阿比特龍(abiraterone)；阿柔比星(aclarubicin)；醯基富烯(acylfulvene)；阿的培諾(adecypenol)；阿多來新(adozelesin)；阿地白介素(aldesleukin)；ALL-TK拮抗劑；六甲密胺(altretamine)；胺莫司汀(ambamustine)；胺多斯(amidox)；胺磷汀(amifostine)；胺基乙醯丙酸(aminolevulinic acid)；胺柔比星(amrubicin)；安吖啶；阿那格雷(anagrelide)；阿那曲唑(anastrozole)；穿心蓮內酯(andrographolide)；血管生成抑制劑；拮抗劑D；拮抗劑G；安他利(antarelix)；抗背側形態發生蛋白-1(anti-dorsalizing morphogenetic protein-1)；抗雄激素(antiandrogen)(胰臟癌)；抗雌激素(antiestrogen)；抗瘤酮(antineoplaston)；反義寡核苷酸(antisense oligonucleotides)；甘胺酸阿非迪黴素(aphidicolin glycinate)；凋亡基因調節劑；凋亡調控劑；脫嘌呤核酸(apurinic acid)；ara-CDP-DL-PTBA；精胺酸脫胺酶；奧沙那寧(asulacrine)；阿他美坦(atamestane)；阿莫司汀(atrimustine)；阿新司坦汀1(axinastatin 1)；阿新司坦汀2；阿新司坦汀3；阿紮司瓊(azasetron)；阿紮托新(azatoxin)；氮雜酪胺酸；漿果赤黴素III衍生物(baccatin III derivatives)；班蘭

諾(balanol)；巴馬司他(batimastat)；BCR/ABL拮抗劑；苯并二氫卟吩(benzochlorins)；苯甲醯基星形孢菌素(benzoylstaurosporine)；β內醯胺衍生物；β-阿立辛(alethine)；β克拉黴素B(betaclamycin B)；樺木酸(betulinic acid)；bFGF抑制劑；比卡魯胺(bicalutamide)；比生群(bisantrene)；二吖丙啶基精胺(bisaziridinylspermine)；雙奈法德(bisnafide)；比曲特A(bistratene A)；比折來新(bizelesin)；比銳來特(breflate)；溴匹立明(bropirimine)；布度鈦(budotitane)；丁硫胺酸硫酸亞胺(buthionine sulfoximine)；卡泊三醇(calcipotriol)；鈣磷酸蛋白C(calphostin C)；喜樹鹼衍生物(camptothecin derivatives)；金絲雀痘病毒(canarypox) IL-2；卡培他濱(capecitabine)；甲醯胺-胺基-三唑；羧醯胺基三唑；CaRest M3；CARN 700；軟骨源性抑制劑；卡折來新(carzelesin)；酪蛋白激酶抑制劑(ICOS)；栗精胺(castanospermine)；天蠶素B(cecropin B)；西曲瑞克(cetrorelix)；綠素(chlorins)；氯喹喔啉磺醯胺(chloroquinoxaline sulfonamide)；西卡前列素(cicaprost)；順卟啉；克拉屈濱(cladribine)；氯米芬類似物(clomifene analogues)；克黴唑(clotrimazole)；克立黴素A(collismycin A)；克立黴素B；康普瑞汀A4 (combretastatin A4)；康普瑞汀類似物；康納京尼(conagenin)；卡倍西丁816 (crambescidin 816)；克里斯奈托(crisnatol)；念珠藻環肽8(cryptophycin 8)；念珠藻環肽A衍生物；卡拉新A (curacin A)；環戊酮蒽醌(cyclopentanthraquinones)；賽普坦(cycloplatam)；賽普黴素(cypemycin)；阿糖胞苷烷磷酯(cytarabine ocfosfate)；溶細胞因子(cytolytic factor)；細胞抑素(cytostatin)；達昔單抗(dacliximab)；地西他濱(decitabine)；去氫膜海鞘素B(dehydrodidemnin B)；地洛瑞林(deslorelin)；地塞米松(dexamethasone)；右異環磷醯胺(dexifosfamide)；右雷佐生(dexrazoxane)；右維拉帕米(dexverapamil)；地吖醌(diaziquone)；膜海鞘素B (didemnin B)；地多斯(didox)；二乙基去甲精胺

(diethylnorspermine)；二氫-5-氮雜胞苷；9-二氧黴素(9-dioxamycin)；二苯基螺莫司汀(diphenyl spiromustine)；多可沙諾(docosanol)；多拉司瓊(dolasetron)；去氧氟尿苷(doxifluridine)；屈洛昔芬(droloxifene)；屈大麻酚(dronabinol)；倍癌黴素SA (duocarmycin SA)；依布硒(ebselen)；依考莫司汀(ecomustine)；依地福新(edelfosine)；依決洛單抗(edrecolomab)；依氟鳥胺酸(eflornithine)；欖香烯(elemene)；乙嘧替氟(emitefur)；表柔比星；依立雄胺(epristeride)；雌莫司汀類似物(estramustine analogue)；雌激素促效劑；雌激素拮抗劑；依他硝唑(etanidazole)；磷酸依託泊苷(etoposide phosphate)；依西美坦(exemestane)；法倔唑(fadrozole)；法紮拉濱(fazarabine)；芬維A胺(fenretinide)；非格司亭(filgrastim)；非那雄胺(finasteride)；黃皮利多(flavopiridol)；夫來折司汀(flezelastine)；夫斯特隆(fluasterone)；氟達拉濱(fludarabine)；鹽酸氟道諾欣(fluorodaunorunicin hydrochloride)；福酚美克(forfenimex)；福美坦(formestane)；福司曲星(fostriecin)；福莫司汀(fotemustine)；德卟啉釓(gadolinium texaphyrin)；硝酸鎵；加洛他濱(galocitabine)；加尼瑞克(ganirelix)；明膠酶抑制劑；吉西他賓(gemcitabine)；麩胱甘肽抑制劑；庚二醇二胺基磺酸酯(hepsulfam)；神經調節蛋白(heregulin)；六亞甲基雙乙醯胺(hexamethylene bisacetamide)；金絲桃素(hypericin)；伊班膦酸(ibandronic acid)；伊達比星(idarubicin)；艾多昔芬(idoxifene)；伊決孟酮(idramantone)；伊莫福新(ilmofosine)；伊洛馬司他(ilomastat)；咪唑并吖啶酮(imidazoacridones)；咪喹莫特(imiquimod)；免疫刺激劑肽；類胰島素生長因子-1受體抑制劑；干擾素促效劑；干擾素；白細胞介素；碘苄胍(iobenguane)；碘代多柔比星(iododoxorubicin)；4-依波米醇(ipomeanol)；伊羅普拉(iroplact)；伊索拉定(irsogladine)；異苯格唑(isobengazole)；異高軟海綿素B (isohomohalicondrin

B)；伊他司瓊(itasetron)；茉莉內酯(jasplakinolide)；卡哈拉內酯F (kahalalide F)；三乙酸片螺素-N(lamellarin-N triacetate)；蘭瑞肽(lanreotide)；雷拉黴素(leinamycin)；來格司亭(lenograstim)；硫酸香菇多糖(lentinan sulfate)；樂普他汀(leptolstatin)；來曲唑(letrozole)；白血病抑制因子；白血球α干擾素；亮丙立德(leuprolide)+雌激素+孕酮；亮丙瑞林(leuprorelin)；左旋咪唑(levamisole)；利阿唑(liarozole)；線性多胺類似物；親脂性二醣肽；親脂性鉑化合物；利索醯胺7(lissoclinamide 7)；洛鉑(lobaplatin)；洛比辛(lombricine)；洛美曲索(lometrexol)；氯尼達明(lonidamine)；洛索蒽醌(losoxantrone)；洛伐他汀(lovastatin)；洛索立賓(loxoribine)；勒托替康(lurtotecan)；德卟啉鑥(lutetium texaphyrin)；溶血菲林(lysofylline)；溶解肽(lytic peptides)；美坦新(maitansine)；曼諾抑素A (mannostatin A)；馬立馬斯他(marimastat)；馬索羅酚(masoprocol)；乳腺絲抑蛋白(maspin)；基質溶素抑制劑(matrilysin inhibitors)；基質金屬蛋白酶抑制劑；美諾立爾(menogaril)；麥爾巴隆(merbarone)；米特瑞林(meterelin)；甲硫胺酸酶(methioninase)；甲氧氯普胺(metoclopramide)；MIF抑制劑；米非司酮(mifepristone)；米替福新(miltefosine)；米立司亭(mirimostim)；錯配雙股RNA；米托胍腙(mitoguazone)；二溴衛矛醇(mitolactol)；絲裂黴素類似物；米托萘胺(mitonafide)；絲裂毒素纖維母細胞生長因子-肥皂草毒素(mitotoxin fibroblast growth factor-saporin)；米托蒽醌；莫法羅汀(mofarotene)；莫拉司亭(molgramostim)；單株抗體、人絨毛膜促性素；單磷醯脂質A +分枝桿菌細胞壁sk；莫哌達醇(mopidamol)；多藥耐藥性基因抑制劑；基於多腫瘤抑制劑1之療法(multiple tumor suppressor 1-based therapy)；氮芥類抗癌劑；印度洋海綿B(mycaperoxide B)；分枝桿菌細胞壁提取物；米普隆(myriaporone)；N-乙醯地那林(N-acetyldinaline)；N-取代之苯甲醯胺；那法瑞林(nafarelin)；納格瑞替

(nagrestip)；納洛酮(naloxone)+戊唑辛(pentazocine)；納帕維(napavin)；奈特平(naphterpin)；那托司亭(nartograstim)；奈達鉑(nedaplatin)；奈莫柔比星(nemorubicin)；奈立膦酸(neridronic acid)；中性內肽酶；尼魯胺(nilutamide)；尼薩黴素(nisamycin)；一氧化氮調節劑；硝基氧抗氧化劑(nitroxide antioxidant)；尼托林(nitrullyn)；06-苯甲基鳥嘌呤；奧曲肽(octreotide)；奧克酮(okicenone)；寡核苷酸；奧納司酮(onapristone)；昂丹司瓊(ondansetron)；昂丹司瓊；奧納新(oracin)；口服細胞介素誘導劑；奧馬鉑(ormaplatin)；奧沙特隆(osaterone)；奧沙利鉑(oxaliplatin)；厄諾黴素(oxaunomycin)；帕勞胺(palauamine)；棕櫚醯基根瘤菌素(palmitoylrhizoxin)；帕米磷酸(pamidronic acid)；人參炔三醇(panaxytriol)；帕諾米芬(panomifene)；帕拉菌素(parabactin)；帕折普汀(pazelliptine)；培門冬酶(pegaspargase)；佩德辛(peldesine)；戊聚糖聚硫酸鈉(pentosan polysulfate sodium)；噴司他丁(pentostatin)；戊曲唑(pentrozole)；全氟溴烷(perflubron)；培磷醯胺(perfosfamide)；紫蘇醇(perillyl alcohol)；噴辛黴素(phenazinomycin)；乙酸苯酯(phenylacetate)；磷酸酶抑制劑；畢西巴尼(picibanil)；鹽酸毛果芸香鹼(pilocarpine hydrochloride)；比柔比星(pirarubicin)；吡曲克辛(piritrexim)；帕斯婷A(placetin A)；帕斯婷B；纖溶酶原活化物抑制劑(plasminogen activator inhibitor)；鉑錯合物；鉑化合物；鉑-三胺錯合物(platinum-triamine complex)；卟吩姆鈉(porfimer sodium)；泊非黴素(porfiromycin)；潑尼松(prednisone)；丙基雙吖啶酮(propyl bis-acridone)；前列腺素J2 (prostaglandin J2)；蛋白酶體抑制劑；基於蛋白質A之免疫調節劑；蛋白激酶C抑制劑；微藻蛋白激酶C抑制劑類；蛋白質酪胺酸磷酸酶抑制劑；嘌呤核苷磷酸化酶抑制劑；紅紫素(purpurins)；吡唑啉吖啶(pyrazoloacridine)；吡哆醛化血紅蛋白聚氧乙烯結合物(pyridoxylated hemoglobin polyoxyethylerie

conjugate)；raf拮抗劑；雷替曲賽(raltitrexed)；雷莫司瓊(ramosetron)；ras法尼基蛋白質轉移酶抑制劑；ras抑制劑；ras-GAP抑制劑；去甲基化瑞替立汀(retelliptine demethylated)；依替膦酸銖Re 186 (rhenium Re 186 etidronate)；根瘤菌素(rhizoxin)；核糖酶；RII視黃醯胺(RII retinamide)；羅穀亞胺(rogletimide)；羅希土鹼(rohitukine)；羅莫肽(romurtide)；羅喹美克(roquinimex)；羅比吉諾B1(rubiginone Bl)；羅比氧(ruboxyl)；沙芬戈(safingol)；塞托平(saintopin)；SarCNU；肌肉葉綠醇A (sarcophytol A)；沙格司亭(sargramostim)；Sdi 1模擬物；司莫司汀(semustine)；衰老源性抑制劑1(senescence derived inhibitor 1)；有義寡核苷酸；信號轉導抑制劑；信號轉導調節劑；單鏈抗原結合蛋白；裂褶菌素(sizofuran)；索布佐生(sobuzoxane)；硼卡納(sodium borocaptate)；苯基乙酸鈉；索沃羅(solverol)；促生長因子結合蛋白；索納明(sonermin)；斯帕福斯酸(sparfosic acid)；穗黴素D (spicamycin D)；螺莫司汀(spiromustine)；脾生成素(splenopentin)；海綿抑素1(spongistatin 1)；角鯊胺(squalamine)；幹細胞抑制劑；幹細胞分裂抑制劑；斯匹醯胺(stipiamide)；基質裂解素抑制劑(stromelysin inhibitors)；索非諾辛(sulfinosine)；強效血管活性腸肽拮抗劑(superactive vasoactive intestinal peptide antagonist)；索拉斯他(suradista)；舒拉明(suramin)；苦馬豆素(swainsonine)；合成糖胺聚糖；他莫司汀(tallimustine)；他莫昔芬甲碘鹽(tamoxifen methiodide)；牛磺莫司汀(tauromustine)；他紮羅汀(tazarotene)；替康蘭鈉(tecogalan sodium)；替加氟(tegafur)；替拉比立(tellurapyrylium)；端粒酶抑制劑；替莫泊芬(temoporfin)；替莫唑胺(temozolomide)；替尼泊苷(teniposide)；四氯癸氧化物(tetrachlorodecaoxide)；曲唑胺(tetrazomine)；菌體胚素(thaliblastine)；噻可拉林(thiocoraline)；血小板生成素(thrombopoietin)；血小板生成素模擬物；胸腺法新(thymalfasin)；胸腺生長素受體促效劑；胸腺曲南

(thymotrinan)；促甲狀腺激素；乙基初卟啉錫(tin ethyl etiopurpurin)；替拉紮明(tirapazamine)；二氯二茂鈦(titanocene bichloride)；特西汀(topsentin)；托瑞米芬(toremifene)；全能幹細胞因子；轉譯抑制劑；維A酸(tretinoin)；三乙醯基尿苷(triacetyluridine)；曲西立濱(triciribine)；三甲曲沙(trimetrexate)；曲普瑞林(triptorelin)；托烷司瓊(tropisetron)；妥羅雄脲(turosteride)；酪胺酸激酶抑制劑；泰菲司汀(tyrphostins)；UBC抑制劑；烏苯美司(ubenimex)；泌尿生殖竇源性生長抑制因子；尿激酶受體拮抗劑；伐普肽(vapreotide)；維羅林B(variolin B)；載體系統，紅血球基因療法；維拉雷瑣(velaresol)；藜蘆明(veramine)；維爾丁(verdins)；維替泊芬(verteporfin)；長春瑞賓(vinorelbine)；長春沙丁(vinxaltine)；維他辛(vitaxin)；伏氯唑(vorozole)；紮諾特隆(zanoterone)；折尼鉑(zeniplatin)；亞芐維(zilascorb)；淨司他丁斯酯(zinostatin stimalamer)、阿黴素(Adriamycin)、放線菌素D (Dactinomycin)、博萊黴素、長春花鹼(Vinblastine)、順鉑、阿西維辛(acivicin)；阿柔比星(aclarubicin)；鹽酸阿考達唑(acodazole hydrochloride)；阿克羅寧(acronine)；阿多來新(adozelesin)；阿地白介素；六甲密胺；安波黴素(ambomycin)；乙酸阿美蒽醌(ametantrone acetate)；胺魯米特；安吖啶；阿那曲唑(anastrozole)；安麴黴素(anthramycin)；門冬醯胺酶(asparaginase)；曲林菌素(asperlin)；阿紮胞苷(azacitidine)；阿紮替派(azetepa)；阿佐黴素(azotomycin)；巴馬司他(batimastat)；苯佐替派(benzodepa)；比卡魯胺(bicalutamide)；鹽酸比生群(bisantrene hydrochloride)；二甲磺酸雙奈法德(bisnafide dimesylate)；比折來新(bizelesin)；硫酸博萊黴素；布喹那鈉(brequinar sodium)；溴匹立明(bropirimine)；白消安；放線菌素C(cactinomycin)；卡普睪酮(calusterone)；卡醋胺(caracemide)；卡貝替姆(carbetimer)；卡鉑；卡莫司汀(carmustine)；鹽酸卡柔比星(carubicin hydrochloride)；卡折來新；西地芬戈

(cedefingol)；苯丁酸氮芥(chlorambucil)；西羅黴素(cirolemycin)；克拉屈濱(cladribine)；甲磺酸克里斯奈托(crisnatol mesylate)；環磷醯胺；阿糖胞苷；達卡巴嗪；鹽酸柔紅黴素(daunorubicin hydrochloride)；地西他濱(decitabine)；右奧馬鉑(dexormaplatin)；地紮胍寧(dezaguanine)；甲磺酸地紮胍寧(dezaguanine mesylate)；地吖醌(diaziquone)；多柔比星；鹽酸多柔比星；屈洛昔芬(droloxifene)；檸檬酸屈洛昔芬(droloxifene citrate)；丙酸屈他雄酮(dromostanolone propionate)；達佐黴素(duazomycin)；依達曲沙(edatrexate)；鹽酸依氟鳥胺酸(eflornithine hydrochloride)；依沙蘆星(elsamitrucin)；恩洛鉑(enloplatin)；恩普胺酯(enpromate)；依匹哌啶(epipropidine)；鹽酸表柔比星；厄布洛唑(erbulozole)；鹽酸依索比星(esorubicin hydrochloride)；雌莫司汀；雌莫司汀磷酸鈉；依他硝唑；依託泊苷；磷酸依託泊苷；埃托寧(etoprine)；鹽酸法倔唑(fadrozole hydrochloride)；法紮拉濱(fazarabine)；芬維A胺；氮尿苷(floxuridine)；磷酸氟達拉濱；氟尿嘧啶；氟西他濱(fluorocitabine)；磷喹酮(fosquidone)；福司曲星鈉(fostriecin sodium)；吉西他賓；鹽酸吉西他賓；羥基脲；鹽酸伊達比星；異環磷醯胺；伊莫福新(iimofosine)；白細胞介素II(包括重組白細胞介素II或rIL$_2$)、干擾素α-2a；干擾素α-2b；干擾素α-nl；干擾素α-n3；干擾素β-la；干擾素γ-lb；異丙鉑(iprop latin)；鹽酸伊立替康(irinotecan hydrochloride)；乙酸蘭瑞肽(lanreotide acetate)；來曲唑；乙酸亮丙立德；鹽酸利阿唑(liarozole hydrochloride)；洛美曲索鈉(lometrexol sodium)；洛莫司汀(lomustine)；鹽酸洛索蒽醌(losoxantrone hydrochloride)；馬索羅酚(masoprocol)；美登素(maytansine)；鹽酸氮芥(mechlorethamine hydrochloride)；乙酸甲地孕酮(megestrol acetate)；乙酸美侖孕酮(melengestrol acetate)；美法侖；美諾立爾(menogaril)；巰基嘌呤；甲胺喋呤；甲胺喋呤鈉；氯苯胺啶

(metoprine)；美妥替哌(meturedepa)；米丁度胺(mitindomide)；米托卡西(mitocarcin)；米托羅米(mitocromin)；米托潔林(mitogillin)；米托馬星(mitomalcin)；絲裂黴素；米托司培(mitosper)；米托坦(mitotane)；鹽酸米托蒽醌；黴芬酸(mycophenolic acid)；諾考達唑(nocodazoie)；諾拉黴素(nogalamycin)；奧馬鉑(ormaplatin)；奧昔舒侖(oxisuran)；培門冬酶；培利黴素(peliomycin)；奈莫司汀(pentamustine)；硫酸培洛黴素(peplomycin sulfate)；培磷醯胺(perfosfamide)；哌泊溴烷(pipobroman)；哌泊舒凡(piposulfan)；鹽酸吡羅蒽醌(piroxantrone hydrochloride)；普卡黴素(plicamycin)；普洛美坦(plomestane)；卟吩姆鈉；泊非黴素(porfiromycin)；潑尼莫司汀(prednimustine)；鹽酸丙卡巴肼(procarbazine hydrochloride)；嘌呤黴素；鹽酸嘌呤黴素；吡唑呋喃菌素(pyrazofurin)；利波腺苷(riboprine)；羅穀亞胺(rogletimide)；沙芬戈(safingol)；鹽酸沙芬戈；司莫司汀(semustine)；辛曲秦(simtrazene)；司泊索非鈉(sparfosate sodium)；司帕黴素(sparsomycin)；鹽酸鍺螺胺(spirogermanium hydrochloride)；螺莫司汀(spiromustine)；螺鉑(spiroplatin)；鏈黑黴素(streptonigrin)；鏈佐星(streptozocin)；磺氯苯脲(sulofenur)；他利黴素(talisomycin)；替康蘭鈉(tecogalan sodium)；替加氟；鹽酸替洛蒽醌(teloxantrone hydrochloride)；替莫泊芬(temoporfin)；替尼泊苷(teniposide)；替羅昔隆(teroxirone)；睾內酯(testolactone)；硫咪嘌呤(thiamiprine)；硫鳥嘌呤；噻替哌；噻唑呋林(tiazofurin)；替拉紮明(tirapazamine)；檸檬酸托瑞米芬(toremifene citrate)；乙酸曲托龍(trestolone acetate)；磷酸曲西立濱(triciribine phosphate)；三甲曲沙；葡糖醛酸三甲曲沙；曲普瑞林(triptorelin)；鹽酸妥布氯唑(tubulozole hydrochloride)；尿嘧啶氮芥(uracil mustard)；烏瑞替派(uredepa)；伐普肽(vapreotide)；維替泊芬

(verteporfin)；硫酸長春花鹼(vinblastine sulfate)；硫酸長春新鹼(vincristine sulfate)；長春地辛(vindesine)；硫酸長春地辛；硫酸長春匹定(vinepidine sulfate)；磷酸長春甘酯(vinglycinate sulfate)；硫酸長春羅新(vinleurosine sulfate)；酒石酸長春瑞賓(vinorelbine tartrate)；硫酸長春羅定(vinrosidine sulfate)；硫酸長春利定(vinzolidine sulfate)；伏氯唑(vorozole)；折尼鉑(zeniplatin)；淨司他丁(zinostatin)；鹽酸左柔比星(zorubicin hydrochloride)、遏制G2-M期細胞及/或調節微管形成或穩定性之藥劑(例如Taxol (亦即，太平洋紫杉醇))、克癌易(Taxotere)、包含紫杉烷骨架之化合物、厄布洛唑(Erbulozole) (亦即R-55104)、海兔抑素(Dolastatin) 10 (亦即，DLS-10及NSC-376128)、羥乙基磺酸米伏布爾(Mivobulin isethionate) (亦即，如CI-980)、長春新鹼、NSC-639829、圓皮海綿內酯(Discodermolide) (亦即，如NVP-XX-A-296)、ABT-751 (Abbott，亦即，E-7010)、阿托海汀(Altorhyrtins) (例如阿托海汀A及阿托海汀C)、海綿抑素(Spongistatins) (例如海綿抑素1、海綿抑素2、海綿抑素3、海綿抑素4、海綿抑素5、海綿抑素6、海綿抑素7、海綿抑素8及海綿抑素9)、鹽酸西馬多丁(Cemadotin hydrochloride) (亦即，LU-103793及SC-D-669356)、艾普塞隆(Epothilones) (例如艾普塞隆A、艾普塞隆B、艾普塞隆C (亦即，去氧埃博黴素A(desoxyepothilone A)或dEpoA)、艾普塞隆D (亦即，KOS-862、dEpoB及去氧埃博黴素B)、艾普塞隆E、艾普塞隆F、艾普塞隆B N-氧化物、艾普塞隆A N-氧化物、16-氮雜-艾普塞隆B、21 -胺基艾普塞隆B (亦即BMS-310705)、21-羥基艾普塞隆D (亦即，去氧艾普塞隆F及dEpoF)、26-氟艾普塞隆、奧瑞他汀PE (Auristatin PE) (亦即，NSC-654663)、索博立多汀(Soblidotin) (亦即，TZT-1027)、LS-4559-P (Pharmacia，亦即LS-4577)、LS-4578 (Pharmacia，亦即LS-477-P)、LS-4477 (Pharmacia)、LS-4559 (Pharmacia)、RPR-1 12378 (Aventis)、

硫酸長春新鹼、DZ-3358 (Daiichi)、FR-182877 (Fujisawa，亦即WS-9885B)、GS-164 (Takeda)、GS-198 (Takeda)、KAR-2 (Hungarian Academy of Sciences)、BSF-223651 (BASF，亦即ILX-651及LU-223651)、SAH-49960 (Lilly/Novartis)、SDZ-268970 (Lilly/Novartis)、AM-97 (Armad/Kyowa Hakko)、AM- 132 (Armad)、AM- 138 (Armad/Kyowa Hakko)、IDN-5005 (Indena)、念珠藻環肽(Cryptophycin) 52 (亦即，LY-355703)、AC-7739 (Ajinomoto，亦即AVE-8063A及CS-39.HC1)、AC-7700 (Ajinomoto，亦即AVE-8062、AVE-8062A、CS-39-L-Ser.HCl及RPR-258062A)、維替樂維醯胺(Vitilevuamide)、特布利辛A (Tubulysin A)、卡得斯爾(Canadensol)、矢車菊黃素(Centaureidin) (亦即，NSC-106969)、T-138067 (Tularik，亦即T-67、TL-138067及TI- 138067)、COBRA-1 (Parker Hughes Institute，亦即DDE-261及WHI-261)、H10 (Kansas State University)、H16 (Kansas State University)、昂克西丁(Oncocidin A) 1 (亦即，BTO-956及DIME)、DDE-313 (Parker Hughes Institute)、非加安得B(Fijianolide B)、羅利馬德(Laulimalide)、SPA-2 (Parker Hughes Institute)、SPA-1 (Parker Hughes Institute，亦即SPIKET-P)、3-IAABU (Cytoskeleton/Mt. Sinai School of Medicine，亦即MF-569)、納卡辛(Narcosine) (又稱為NSC-5366)、納斯卡平(Nascapine)、D-24851 (Asta Medica)、A-105972 (Abbott)、哈米特林(Hemiasterlin)、3-BAABU (Cytoskeleton/Mt. Sinai School of Medicine，亦即MF-191)、TMPN (Arizona State University)、乙醯丙酮酸凡多辛(Vanadocene acetylacetonate)、T-138026 (Tularik)、蒙薩托(Monsatrol)、因諾辛(Inanocine) (亦即，NSC-698666)、3-IAABE (Cytoskeleton/Mt. Sinai School of Medicine)、A-204197 (Abbott)、T-607 (Tularik，亦即T-900607)、RPR-115781 (Aventis)、艾榴素(Eleutherobins) (諸如去甲基艾榴素、去乙醯基艾榴素、異艾榴素A及Z-艾榴

素)、卡利貝昔(Caribaeoside)、卡利貝林(Caribaeolin)、海利軟骨膠B(Halichondrin B)、D-64131 (Asta Medica)、D-68144 (Asta Medica)、重氮醯胺A(Diazonamide A)、A-293620 (Abbott)、NPI-2350 (Nereus)、根薯酮內酯A(Taccalonolide A)、TUB-245 (Aventis)、A-259754 (Abbott)、地唑司他汀(Diozostatin)、(-)-苯基阿夕斯丁(Phenylahistin) (亦即，NSCL-96F037)、D-68838 (Asta Medica)、D-68836 (Asta Medica)、肌基質蛋白B(Myoseverin B)、D-43411 (Zentaris，亦即D-81862)、A-289099 (Abbott)、A-318315 (Abbott)、HTI-286 (亦即，SPA-110，三氟乙酸鹽)(Wyeth)、D-82317 (Zentaris)、D-82318 (Zentaris)、SC-12983 (NCI)、瑞沃司他汀磷酸鈉(Resverastatin phosphate sodium)、BPR-OY-007 (National Health Research Institutes)及SSR-25041 1 (Sanofi)、類固醇(例如地塞米松)、非那雄胺(finasteride)、芳香酶抑制劑、促性腺激素釋放激素促效劑(GnRH)諸如戈舍瑞林(goserelin)或亮丙立德、腎上腺皮質激素(例如潑尼松)、孕激素(progestins)(例如己酸羥孕酮(hydroxyprogesterone caproate)、乙酸甲地孕酮(megestrol acetate)、乙酸甲羥孕酮(medroxyprogesterone acetate))、雌激素(例如己烯雌酚(diethlystilbestrol)、乙炔基雌二醇(ethinyl estradiol))、抗雌激素(例如他莫昔芬)、雄激素(例如丙酸睪酮(testosterone propionate)、氟甲睪酮(fluoxymesterone))、抗雄激素(例如氟他胺(flutamide))、免疫刺激劑(例如卡介苗(BCG)、左旋咪唑、白細胞介素-2、α-干擾素等)、單株抗體(例如抗CD20、抗HER2、抗CD52、抗HLA-DR及抗VEGF單株抗體)、免疫毒素(例如抗CD33單株抗體-刺孢黴素(calicheamicin)結合物、抗CD22單株抗體-假單胞菌外毒素結合物等)、放射免疫療法(例如結合於$^{U\ 1}$ln、^{90}Y或^{131}I等之抗CD20單株抗體)、雷公藤甲素(triptolide)、高三尖杉酯鹼(homoharringtonine)、放線菌素D(dactinomycin)、多柔比星、表柔比星、拓撲替康、伊曲康唑(itraconazole)、長

春地辛、西立伐他汀(cerivastatin)、長春新鹼(vincristine)、脫氧腺苷(deoxyadenosine)、舍曲林(sertraline)、匹伐他汀(pitavastatin)、伊立替康、氯法齊明(clofazimine)、5-壬氧基色胺、威羅非尼(vemurafenib)、達拉非尼(dabrafenib)、埃羅替尼(erlotinib)、吉非替尼(gefitinib)、EGFR抑制劑、表皮生長因子受體(EGFR)靶向療法或治療劑(例如吉非替尼(Iressa™)、埃羅替尼(Tarceva™)、西妥昔單抗(Erbitux™)、拉帕替尼(lapatinib) (Tykerb™)、帕尼單抗(Vectibix™)、凡德他尼(vandetanib) (Caprelsa™)、阿法替尼(afatinib)/BIBW2992、CI-1033/卡奈替尼(canertinib)、來那替尼(neratinib)/HKI-272、CP-724714、TAK-285、AST-1306、ARRY334543、ARRY-380、AG-1478、達克替尼(dacomitinib)/PF299804、OSI-420/去甲基埃羅替尼、AZD8931、AEE788、貝利替尼(pelitinib)/EKB-569、CUDC-101、WZ8040、WZ4002、WZ3146、AG-490、XL647、PD153035、BMS-599626)、索拉非尼(sorafenib)、伊馬替尼(imatinib)、舒尼替尼(sunitinib)、達沙替尼(dasatinib)或類似物。

【0197】 「化學治療」或「化學治療劑」係根據其普通含義使用且係指具有抗贅生特性或能夠抑制細胞生長或增殖之化學組成物或化合物。

【0198】 另外，本文所述之化合物可與習知免疫治療劑共投與，該等免疫治療劑包括但不限於免疫刺激劑(例如卡介苗(BCG)、左旋咪唑、白細胞介素-2、α-干擾素等)、單株抗體(抗CD20、抗HER2、抗CD52、抗HLA-DR及抗VEGF單株抗體)、免疫毒素(例如抗CD33單株抗體-刺孢黴素結合物、抗CD22單株抗體-假單胞菌外毒素結合物等)及放射免疫療法(例如結合於^{m}In、^{90}Y或^{131}I等之抗CD20單株抗體)。

【0199】 在另一實施例中，本文所述之化合物可與習知放射治療劑共投與，

該等放射治療劑包括但不限於放射性核素，諸如^{47}Sc、^{64}Cu、^{67}Cu、^{89}Sr、^{86}Y、^{87}Y、^{90}Y、^{105}Rh、^{m}Ag、^{m}In、^{117m}Sn、^{149}Pm、^{153}Sm、^{166}Ho、^{177}Lu、^{186}Re、^{188}Re、^{211}At及^{212}Bi，視情況結合於針對腫瘤抗原之抗體。

實例

【0200】 為了可更完全地瞭解本文所述之發明，陳述以下實例。提供本申請案中所描述之合成及生物實例以說明本文所提供之化合物、醫藥組成物及方法且不應以任何方式解釋為限制其範圍。

合成方案

【0201】 本文所提供之化合物可使用以下陳述的熟習此項技術者熟知之特定合成方案的修改，由易於得到之起始物質製備。應理解在提供典型或較佳方法條件(亦即，反應溫度、時間、反應物之莫耳比、溶劑、壓力等)情況下，除非另外陳述，否則亦可使用其他方法條件。最佳反應條件可隨所用具體反應物或溶劑而變化，但該等條件可由熟習此項技術者利用常規最佳程序確定。與製備本發明之例示性化合物之方法有關的通用流程另外描述於標題為製備例示性化合物之方法的部分中。

【0202】 另外，如熟習此項技術者應顯而易見，防止某些官能基經歷非所需反應可能需要習知保護基。用於特定官能基之合適保護基以及用於保護及保護基脫除之合適條件係此項技術中熟知的。舉例而言，多種保護基以及其引入及移除描述於Greene等人, *Protecting Groups in Organic Synthesis*, 第二版, Wiley, New York, 1991及其中引用之參考文獻中。

縮寫

【0203】 APCI表示大氣壓化學電離；DCI表示解吸化學電離；DMSO表示二甲亞碸；ESI表示電噴霧電離；HPLC表示高效液相層析法；LC/MS表示液相層

析法/質譜法；LED表示發光二極體；MS表示質譜；NMR表示核磁共振；psi表示磅/平方吋；及TLC表示薄層層析法。

實例1：5-{1-氟-3-羥基-7-[2-(嗎啉-4-基)乙氧基]萘-2-基}-1λ⁶,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮(化合物100)

實例1A：3-(苯甲氧基)-7-溴萘-2-甲酸苯甲酯

【0204】 7-溴-3-羥基-2-萘甲酸(100 g，374 mmol)及碳酸銫(366 g，1123 mmol)於*N*,*N*-二甲基甲醯胺(749 mL)中之混合物在23℃下快速地攪拌持續5分鐘。其後，添加苯甲基溴(89.0 mL，749 mmol)，且內部溫度升至49℃。90分鐘之後，淺黃色混合物傾入H_2O (1.5 L)中，且經由過濾收集所得白色沈澱物。所收集之沈澱物依序用H_2O (3 × 1 L)及第三丁基甲醚/庚烷(1:2，2 × 300 mL)洗滌且接著在45℃下在真空中(15毫巴)乾燥至恆重，以提供呈灰白色固體狀之標題化合物(160.3 g，358 mmol，96%產率)。MS (APCI$^+$) *m/z* 449 $[M+H]^+$。

實例1B：3-(苯甲氧基)-7-溴萘-2-甲酸

【0205】 向實例1A之產物(150.1 g，336 mmol)、水(746 mL)及甲醇(1.49 L)之混合物中添加氫氧化鋰單水合物(28.2 g，671 mmol)。該黏稠漿液經由頂置機械攪拌經攪拌且加熱至70℃之內部溫度。3小時之後，該混合物在冰浴中冷卻至室溫且經5分鐘添加6 M HCl (168 mL)，從而使灰白色固體沈澱。該固體經由過濾加以收集且用H_2O (2 × 1 L)洗滌，用第三丁基甲醚(2 × 300 mL)濕磨，且在65℃下在真空中乾燥至恆重以提供呈白色固體狀之標題化合物(101.5 g，284 mmol，85%產率)。MS (APCI+) *m/z* 358 $[M+H]^+$。

實例1C：3-(苯甲氧基)-7-溴萘-2-胺

【0206】 向實例1B之產物(101 g，283 mmol)於甲苯(794 mL)及第三丁醇(794 mL)中之懸浮液中添加三乙胺(41.8 mL，300 mmol)。該渾濁淺黃色溶液在氮氣

下加熱至80℃之內部溫度，且經90分鐘逐滴添加疊氮磷酸二苯酯(64.4 mL，300 mmol)，其中整個反應在防爆遮蔽後面。5小時之後，該反應混合物冷卻至室溫，用H_2O (1.5 L)稀釋，且用乙酸乙酯(2 × 400 mL)萃取。經組合之有機層用鹽水(2 × 150 mL)洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮以生成白色固體。該固體無需進一步純化轉入水解。

【0207】 向粗中間物中添加二乙烯三胺(253 mL，2.34 mol)。該異質懸浮液在氮氣下加熱至130℃之內部溫度，此時形成均質暗橙色溶液。13小時之後，該混合物在冰浴中冷卻至室溫，且經3分鐘緩慢地添加H_2O (800 mL)，導致黃色固體沈澱及伴隨放熱至53℃之內部溫度。一旦該異質懸浮液已冷卻至室溫，該粗固體即溶解於CH_2Cl_2 (1.5 L)中，且分離各層。水層用CH_2Cl_2 (3 × 150 mL)反萃取。經組合之有機層用鹽水(3 × 100 mL)洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾，且在真空中移除揮發物以提供橙色固體。該固體與異丙醇(250 mL)組合以形成漿液，該漿液接著經過濾。所得固體再次與異丙醇(2 × 100 mL)組合，且經由過濾分離固體。該固體在35℃下在真空中(13毫巴)乾燥以提供呈白色固體狀之標題化合物(68.48 g，209 mmol，經兩個步驟74%產率)。MS (APCI+) *m/z* 329 $[M+H]^+$。

實例1D：{[3-(苯甲氧基)-7-溴萘-2-基]胺基}乙酸甲酯

【0208】 向實例1C之產物(67.8 g，207 mmol)及碳酸鉀(57.1 g，413 mmol)於*N*,*N*-二甲基甲醯胺(354 mL)及H_2O (1.861 mL，103 mmol)中之混合物中添加2-溴乙酸甲酯(29.3 mL，310 mmol)。該懸浮液在室溫下劇烈地攪拌持續5分鐘，接著加熱至60℃之內部溫度。4小時之後，該懸浮液冷卻至室溫且分配於H_2O (400 mL)與乙酸乙酯(400 mL)之間。水層用乙酸乙酯(2 × 100 mL)萃取，且經組合之有機層用飽和氯化銨水溶液(3 × 60 mL)洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾，且濃縮以提供淺米色固體。該固體用庚烷(100 mL)濕磨，且所得米色固體經由過濾加以

分離，用額外庚烷(2 × 30 mL)洗滌且在35℃下在真空中(15毫巴)乾燥至恆重以提供呈灰白色固體狀之標題化合物(68.52 g，171 mmol，83%產率)。MS (APCI$^+$) *m/z* 401 $[M+H]^+$。

實例1E：{[3-(苯甲氧基)-7-溴-1-氟萘-2-基]胺基}乙酸甲酯

【0209】 在2℃下經5分鐘向實例1D之產物(15 g，37.5 mmol)於*N*,*N*-二甲基甲醯胺(300 mL)中之溶液中添加1-氯甲基-4-氟-1,4-二氮雜雙環[2.2.2]辛烷雙(四氟硼酸鹽) (15.93 g，45.0 mmol)於*N*,*N*-二甲基甲醯胺(100 mL)中之溶液。所得溶液攪拌持續15分鐘，且接著用0.33 M硫代硫酸鈉溶液(300 mL，放熱)淬滅。該混合物用乙酸乙酯(150 mL)及飽和氯化銨水溶液(75 mL)稀釋且在室溫下攪拌持續15分鐘。分離各層，且水層用乙酸乙酯(3 × 75 mL)萃取。經組合之有機層用飽和氯化銨水溶液(4 × 75 mL)及鹽水(75 mL)洗滌，接著經硫酸鈉乾燥，過濾且在真空中濃縮以生成橙色固體。乙酸乙酯(30 mL)添加至粗固體中，且該混合物經音波處理持續30秒。接著經由加料漏斗經15分鐘緩慢地添加庚烷(150 mL)。所得黃色固體經由過濾加以收集且用含33% v/v乙酸乙酯之庚烷(3 × 60 mL)洗滌。棄去該固體，且在真空中濃縮濾液以生成黃色/橙色固體，該黃色/橙色固體用無水乙醇(45 mL)濕磨，加熱至55℃之內部溫度且攪拌持續30分鐘，接著緩慢地冷卻至室溫。所得黃色固體藉由過濾加以收集，接著用無水乙醇(30 mL)洗滌，且在50℃下在真空中(15毫巴)乾燥至恆重以生成呈淺黃色固體狀之標題化合物(10.1 g，24.25 mmol，64.7%產率)。^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ ppm 7.79 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.65 (dd, J = 8.7, 1.7 Hz, 1H), 7.56 - 7.51 (m, 2H), 7.46 - 7.35 (m, 3H), 7.38 - 7.31 (m, 2H), 7.28 (s, 1H), 5.64 (td, J = 6.7, 2.5 Hz, 1H), 5.28 (s, 2H), 4.21 (dd, J = 6.8, 4.0 Hz, 2H), 3.61 (s, 3H)；MS (ESI+) *m/z* 418, 420 $[M+H]^+$。

實例1F：{[3-(苯甲氧基)-7-溴-1-氟萘-2-基](胺磺醯基)胺基}乙酸甲酯

【0210】 在0℃下向異氰酸氯磺醯酯(2.26 mL，26.0 mmol)於二氯甲烷(43.5 mL)中之溶液中緩慢地添加第三丁醇(2.5 mL，26.0 mmol)，使得內部溫度保持低於10℃。在0℃下攪拌持續30分鐘之後，經由加料漏斗緩慢地添加實例1E之產物(7.25 g，17.34 mmol)及三乙胺(4.83 mL，34.7 mmol)於二氯甲烷(29.0 mL)中之預形成溶液，使得內部溫度保持低於10℃。在完成添加時，用二氯甲烷(12.5 mL)沖洗該加料漏斗。所得溶液在0℃下攪拌持續30分鐘且接著使其溫至室溫。1小時之後，反應混合物用H_2O (73 mL)淬滅。分離各層，且水層用二氯甲烷(2 × 36 mL)萃取。經組合之有機層用1 M硫酸氫鈉(2 × 73 mL)洗滌。水性洗滌液用二氯甲烷(DCM) (36 mL)反萃取，且經組合之有機層經硫酸鈉乾燥，過濾且在真空中濃縮以生成橙色泡沫，該橙色泡沫無需純化即使用。MS ($APCI^+$) *m/z* 541, 543 $[M\text{-第三丁基}+H]^+$。

【0211】 向該粗中間物於二氯甲烷(41 mL)中之溶液中添加三氟乙酸(20 mL，260 mmol)，且在室溫下攪拌所得暗色溶液。30分鐘之後，該反應藉由經由加料漏斗緩慢添加飽和碳酸氫鈉水溶液(230 mL)經淬滅。分離各層，且水層用二氯甲烷(2 × 50 mL)萃取。濃縮經組合之有機層以生成橙色泡沫，該橙色泡沫懸浮於二氯甲烷(20 mL)中，且攪拌持續5分鐘，生成漿液，該漿液藉由經由加料漏斗逐滴添加庚烷(40 mL)經稀釋。所得黃色固體藉由過濾加以收集，用含25% v/v二氯甲烷之庚烷(2 × 20 mL)洗滌且在50℃下在真空中(15毫巴)乾燥至恆重以生成標題化合物(7.5 g，15.05 mmol，87%產率)。^1H NMR (DMSO-d_6) δ ppm 8.11 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.84 - 7.80 (m, 1H), 7.67 (dd, J = 8.8, 2.0 Hz, 1H), 7.58 - 7.53 (m, 2H), 7.44 - 7.36 (m, 3H), 7.36 - 7.30 (m, 1H), 7.07 (s, 2H), 5.26 (s, 2H), 4.47 (d, J = 17.9 Hz, 1H), 4.31 (d, J = 17.8 Hz, 1H), 3.54 (s, 3H)；MS (ESI^+) *m/z* 497, 499 $[M+H]^+$。

實例1G：5-[3-(苯甲氧基)-7-溴-1-氟萘-2-基]-1λ⁶,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮

【0212】 在室溫下經由注射器向實例1F之產物(24.14 g，48.5 mmol)於四氫呋喃(THF) (241 mL)中之溶液中添加甲醇鈉溶液(16.65 mL，72.8 mmol) (25重量%甲醇)，且在室溫下攪拌所得溶液。20分鐘之後，該反應用1 M鹽酸(240 mL)淬滅且用乙酸乙酯(120 mL)稀釋。分離各層，且水層用乙酸乙酯(2 × 120 mL)萃取。經組合之有機層用鹽水及1 M鹽酸之4:1混合物(120 mL)洗滌，接著經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮至40 mL總體積以生成暗紅色溶液，該暗紅色溶液用二氯甲烷(75 mL)稀釋且濃縮至40 mL總體積。所得黃色懸浮液用二氯甲烷(72 mL)稀釋，接著用庚烷(72 mL)緩慢地稀釋。該懸浮液經音波處理持續30秒且在室溫下攪拌持續5分鐘。所得白色固體經由過濾加以收集，接著用含25% v/v二氯甲烷之庚烷(72 mL)洗滌且在50℃下在真空中(15毫巴)乾燥至恆重以生成標題化合物(16.4 g，35.2 mmol，72.5%產率)。^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ ppm 8.16 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.87 (dd, J = 8.9, 1.4 Hz, 1H), 7.74 (dd, J = 8.8, 2.0 Hz, 1H), 7.54 - 7.48 (m, 3H), 7.47 - 7.29 (m, 3H), 5.28 (s, 2H), 4.54 (s, 2H)；MS (ESI$^-$) *m/z* 463, 465 $[M-H]^-$。

實例1H：5-[3-(苯甲氧基)-1-氟-7-羥基萘-2-基]-1λ⁶,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮, 銨鹽

【0213】 在500 mL圓底燒瓶中組合實例1G之產物(9 g，19.34 mmol)、RockPhos Pd G3預催化劑(0.324 g，0.387 mmol)及碳酸銫(18.9 g，58.0 mmol)。該等固體置於真空下且攪拌持續5分鐘，接著該燒瓶經氮氣填充且添加*N*,*N*-二甲基甲醯胺(90 mL)及H_2O (1.045 mL，58.0 mmol)之預形成混合物。所得懸浮液藉由五次真空/氮氣回填經脫氣，且接著加熱至80℃之內部溫度。3小時之後，該反應混合物冷卻至室溫，藉由緩慢添加1 M鹽酸(100 mL)經淬滅，且用乙酸乙酯(100 mL)稀釋。分離各層，且水層用乙酸乙酯(2 × 50 mL)萃取。經組合之有

機層用飽和氯化銨水溶液(4 × 50 mL)洗滌。經組合之水性洗滌液用乙酸乙酯(3 × 50 mL)反萃取。經組合之有機萃取物用鹽水及1 M鹽酸之4:1混合物(50 mL)洗滌，接著經硫酸鈉乾燥，過濾，且濃縮以生成黏性、暗色油。該粗油溶解於乙腈(9 mL)中，接著在劇烈攪拌下經由加料漏斗經5分鐘添加第三丁基甲醚(180 mL)。所得黑色固體經由過濾加以移除且用含50% v/v第三丁基甲醚之乙酸乙酯(2 × 45 mL)洗滌。棄去該固體，且在真空中濃縮濾液。所得暗色油用甲醇(9 mL)稀釋，且接著添加氨水於甲醇中之溶液(2.76 mL，7 M，19.34 mmol)。所得溶液藉由經由加料漏斗緩慢添加含50% v/v乙酸乙酯之庚烷(135 mL)經稀釋。所得固體經由過濾加以收集，接著相繼用冷濾液、含50% v/v乙酸乙酯之庚烷(45 mL)洗滌，且在50℃下在真空中(15毫巴)乾燥至恆重以生成呈銨鹽形式之標題化合物(6.33 g，15.10 mmol，78%產率)。^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ ppm 9.81 (s, 1H), 7.68 (dd, J = 8.9, 1.4 Hz, 1H), 7.60 - 7.49 (m, 2H), 7.39 - 7.31 (m, 2H), 7.33 - 7.26 (m, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.14 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.10 (dd, J = 8.8, 2.5 Hz, 1H), 5.19 (s, 2H), 4.08 (s, 2H)；MS (ESI$^-$) *m/z* 401 [M-H]$^-$。

實例11：5-{3-(苯甲氧基)-1-氟-7-[2-(嗎啉-4-基)乙氧基]萘-2-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮

【0214】 2-嗎啉基乙醇(1.69 g，12.9 mmol)、三乙胺(2.70 mL，19.35 mmol)及無水二氯甲烷(71.7 mL)之混合物冷卻至0℃。其後，經5分鐘逐滴添加甲烷磺醯氯(1.206 mL，15.48 mmol)，且10分鐘之後，該反應溫至室溫且再攪拌持續30分鐘。在真空中移除大多數二氯甲烷，且所得殘餘物用乙酸乙酯(50 mL)稀釋且用飽和碳酸氫鈉水溶液(2 × 30 mL)洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾，且在29℃下在真空中移除揮發物以提供呈非晶形黃色殘餘物之甲烷磺酸2-嗎啉基乙酯(1.71 g，8.17 mmol，63.3%產率)，該非晶形黃色殘餘物立即用於後續反應中。

【0215】 向實例1H之產物(120 mg，0.286 mmol)於*N*,*N*-二甲基甲醯胺(954 μL)中之溶液中添加碳酸銫(186 mg，0.572 mmol)。該懸浮液在室溫下攪拌持續5分鐘，隨後添加甲烷磺酸2-嗎啉基乙酯(114 mg，0.544 mmol)。該反應加熱至40℃。80分鐘之後，該混合物冷卻至室溫。經由過濾收集殘餘碳酸銫，且該碳酸銫用二甲亞碸(1 × 500 μL)洗滌以提供含有粗產物之暗黃色濾液，該濾液經由HPLC (Phenomenex® Luna® 10 μM C18(2) 100 Å，AXIA™ (00G-4253-U0-AX)管柱，250 × 300 mm，流動速率50 mL/分鐘，緩衝液(0.025 M乙酸銨水溶液)中之5-95%乙腈梯度純化以生成標題化合物(75.5 mg，0.146 mmol，51%產率)。MS (APCI$^+$) *m/z* 516 $[M+H]^+$。

實例1J：5-{1-氟-3-羥基-7-[2-(嗎啉-4-基)乙氧基]萘-2-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮鹽酸鹽

【0216】 實例1I之產物(68.2 mg，0.132 mmol)及五甲基苯(58.8 mg，0.397 mmol)於二氯甲烷(661 μL)中之混合物在乾氮氣氛圍下冷卻至-76℃之內部溫度。隨後，經15分鐘逐滴添加三氯化硼(1.59 mL，1.59 mmol)於CH_2Cl_2中之1 M溶液，使得內部溫度未升至超過-72℃。該反應溫至0℃且攪拌20分鐘。其後，該混合物再冷卻至-76℃且用無水甲醇(2.67 mL，66.1 mmol)快速地淬滅。所得無色、均質溶液在氮氣下經20分鐘溫至室溫。在真空中移除揮發物以提供灰白色固體，該灰白色固體經由HPLC (Phenomenex® Luna® 10 μM C18(2) 100 A，AXIA™ (00G-4253-U0-AX)管柱，250 × 300 mm，流動速率50 mL/分鐘，緩衝液(0.025 M乙酸銨水溶液)中之5-95%乙腈梯度純化以生成呈銨鹽之標題化合物。此化合物懸浮於甲醇/乙酸乙酯(1:1，2 mL)中且用新鮮製備之無水鹽水於乙酸乙酯中之1 M溶液(66 μL，0.066 mmol)處理。在室溫下攪拌5分鐘之後，在真空中(15毫巴)移除揮發物，且所得白色固體在35℃下乾燥以提供標題化合物

(22.6 mg，0.053 mmol，40%產率)。^{1}H NMR (DMSO-d_6) δ ppm 9.89 (br s, 1H), 9.57 (s, 1H), 7.73 (dd, J = 9.1, 1.1 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 2.5 Hz, 1 H), 7.21 (dd, J = 9.1, 2.5 Hz, 1H), 7.06 (s, 1H), 4.47 (t, J = 4.8 Hz, 2H), 4.11 (s, 2 H), 3.84 (m, 4H), 3.59 (s, 2H), 3.34 (m, 2H)；MS (APCI$^+$) *m/z* 426 [M+H]$^+$。

實例2：5-{7-[1-(環丙烷磺醯基)吡咯啶-3-基]-1-氟-3-羥基萘-2-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮(化合物101)

實例2A：3-[6-(苯甲氧基)-8-氟-7-(1,1,4-三側氧基-1λ^6,2,5-噻二唑啶-2-基)萘-2-基]吡咯啶-1-甲酸第三丁酯

【0217】 實例14A之產物(340 mg，0.614 mmol)及四氫呋喃(THF) (1 mL)添加至20 mL Barnstead Hastelloy C反應器中之濕5% Pt/C (100 mg，0.211 mmol)中且在25℃下在50 psi氫氣下攪拌持續0.55 h。過濾該反應混合物，在減壓下移除揮發物，且使粗殘餘物經受管柱層析法(SiO_2，具有矽藻土之乾負載，含5%甲醇之二氯甲烷)以生成呈白色固體狀之標題化合物(164 mg，0.295 mmol，48%產率)。^{1}H NMR (501 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.82 - 7.69 (m, 2H), 7.59 - 7.52 (m, 2H), 7.54 - 7.47 (m, 1H), 7.40 - 7.33 (m, 2H), 7.36 - 7.27 (m, 2H), 5.25 (s, 2H), 4.08 (s, 2H), 3.76 (dd, J = 10.4, 7.5 Hz, 1H), 3.59 - 3.45 (m, 2H), 3.33-3.23 (m, 2H), 3.17 (s, 1H), 2.26 (s, 1H), 2.04 (q, J = 9.9 Hz, 1H), 1.43 (d, J = 5.9 Hz, 9H)；MS (APCI$^-$) *m/z* 554 [M-H]$^-$。

實例2B：5-[3-(苯甲氧基)-1-氟-7-(吡咯啶-3-基)萘-2-基]-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮

【0218】 實例2A之產物(164 mg，0.295 mmol)及三氟乙酸(1 mL，12.98 mmol)於二氯甲烷(2 mL)中之溶液在室溫下攪拌持續1小時。在減壓下移除揮發物。添加二氯甲烷(5 mL)，且再次在減壓下移除揮發物。殘餘物藉由製備型

HPLC [Phenomenex® Luna® C18(2) 5 μm 100 Å AXIA™管柱(250 mm × 25 mm)；經15分鐘乙腈(A)及水中之0.1%乙酸銨(B)之30-100%梯度，流動速率25 mL/分鐘]純化以提供呈白色固體狀之標題化合物(77 mg，0.169 mmol，57%產率)。^{1}H NMR (501 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.77 (s, 2H), 7.87 - 7.79 (m, 2H), 7.57 - 7.43 (m, 3H), 7.42 - 7.25 (m, 5H), 5.24 (s, 2H), 4.07 (s, 2H), 3.70 - 3.57 (m, 2H), 3.18 (dd, J = 10.9, 9.3 Hz, 1H), 2.41 (dtd, J = 13.0, 7.1, 3.5 Hz, 1H), 2.02 (dq, J = 12.6, 9.5 Hz, 1H)；MS (APCI-) *m/z* 454 $[M-H]^-$。

實例2C：5-{3-(苯甲氧基)-7-[1-(環丙烷磺醯基)吡咯啶-3-基]-1-氟萘-2-基}-1λ⁶,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮

【0219】 在室溫下相繼向實例2B之產物(77 mg，0.169 mmol)於二氯甲烷(5 mL)中之溶液中添加環丙烷磺醯氯(0.041 mL，0.338 mmol)、*N*-乙基-*N*-異丙基丙-2-胺(0.089 mL，0.507 mmol)。該反應在室溫下攪拌隔夜。添加額外*N*-乙基-*N*-異丙基丙-2-胺(0.089 mL，0.507 mmol)，其導致澄清溶液。在室溫下攪拌3小時之後，在減壓下移除揮發物，且使粗物質經受管柱層析法(SiO_2，具有矽藻土之乾負載，CH_2Cl_2中之8% CH_3OH)以提供標題化合物(80 mg，0.143 mmol，85%產率)。MS (APCI-) *m/z* 558 $[M-H]^-$。

實例2D：5-{7-[1-(環丙烷磺醯基)吡咯啶-3-基]-1-氟-3-羥基萘-2-基}-1λ⁶,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮

【0220】 50 mL圓底燒瓶中之實例2C之產物(80 mg，0.143 mmol)及1,2,3,4,5-五甲基苯(63.6 mg，0.429 mmol)用氮氣沖洗持續5分鐘。接著添加二氯甲烷(5 mL)，且該異質懸浮液冷卻至-78℃且平衡持續5分鐘。隨後，經5分鐘逐滴添加三氯硼烷(0.429 mL，0.429 mmol)於二氯甲烷中之1 M溶液。20分鐘之後，該反應在-78℃下用二氯甲烷:乙醇= 9:1 (1 mL)淬滅且接著緩慢地溫至室溫。在減壓

下移除揮發物，且使殘餘物經受製備型HPLC [Phenomenex® Luna® C18(2) 5 μm 100 Å AXIA™管柱(250 mm × 25 mm)；經15分鐘乙腈(A)及水中之0.1%乙酸銨(B)之30-100%梯度，流動速率25 mL/分鐘]以提供標題化合物(36 mg，0.077 mmol，54%產率)。^{1}H NMR (501 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.74 (s, 1H), 7.70 (t, J = 1.2 Hz, 1H), 7.66 (dd, J = 8.8, 1.5 Hz, 1H), 7.41 (dd, J = 8.7, 1.8 Hz, 1H), 6.99 (s, 1H), 4.05 (s, 2H), 3.74 (dd, J = 9.7, 7.6 Hz, 1H), 3.60- 3.46 (m, 2H), 3.42- 3.36 (m, 1H), 3.30 -3.26 (m, 1H), 3.27- 3.17 (m, 1H), 2.77 - 2.68 (m, 1H), 2.03 (dq, J = 12.0, 9.0 Hz, 1H), 0.98 - 0.85 (m, 4H)；MS (APCI-) *m/z* 467 $[M-H]^-$。

實例3：5-[1-氟-3-羥基-7-(吡咯啶-3-基)萘-2-基]-1λ6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮(化合物102)

實例3A：3-[8-氟-6-羥基-7-(1,1,4-三側氧基-1λ^6,2,5-噻二唑啶-2-基)萘-2-基]吡咯啶-1-甲酸第三丁酯

【0221】 四氫呋喃(THF) (5 mL)中之實例14A之產物(300 mg，0.560 mmol)添加至20 mL Barnstead Hastelloy C反應器中之5%濕Pd/C (500 mg，2.189 mmol)中，且該混合物在25℃下在50 psi氫氣下攪拌持續6小時。過濾該反應混合物，且在減壓下濃縮濾液。該殘餘物無需進一步純化即用於下一步驟。MS (APCI-) *m/z* 446 $[M-H]^-$。

實例3B：5-[1-氟-3-羥基-7-(吡咯啶-3-基)萘-2-基]-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮

【0222】 向實例3A之產物(20 mg，0.043 mmol)於二氯甲烷(2 mL)中之溶液中添加三氟乙酸(1 mL，12.98 mmol)，且該反應混合物在室溫下攪拌持續1小時。在減壓下移除揮發物，且殘餘物藉由製備型HPLC [Phenomenex® Luna® C18(2) 5 μm 100 Å AXIA™管柱(250 mm × 25 mm)；經15分鐘乙腈(A)及水中之0.1%乙酸銨(B)之30-100%梯度，流動速率25 mL/分鐘]純化以提供呈白色固體狀之標題

化合物(7 mg，0.019 mmol，27%產率)。^{1}H NMR (501 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.73 (s, 1H), 7.68 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.42 - 7.36 (m, 1H), 7.00 (s, 1H), 4.03 (s, 2H), 3.62 - 3.51 (m, 2H), 3.23 - 3.13 (m, 2H), 3.13 - 3.05 (m, 1H), 2.34 (ddd, J = 12.7, 6.7, 3.5 Hz, 1H), 1.95 (dq, J = 12.7, 9.4 Hz, 1H)；MS (APCI-) *m/z* 363 $[M-H]^-$。

實例4：丙-2-基胺基甲酸8-氟-6-羥基-7-(1,1,4-三側氧基-1λ^6,2,5-噻二唑啶-2-基)萘-2-基酯(化合物103)

實例4A：丙-2-基胺基甲酸6-(苯甲氧基)-8-氟-7-(1,1,4-三側氧基-1λ^6,2,5-噻二唑啶-2-基)萘-2-基酯

【0223】 向實例1H之產物(80 mg，0.199 mmol)於*N*,*N*-二甲基甲醯胺(1 mL)中之溶液中添加4-二甲基胺基吡啶(4.86 mg，0.040 mmol)及異氰酸異丙酯(22.00 mg，0.258 mmol)。該混合物在環境溫度下攪拌持續14小時。接著過濾該反應混合物，在用具有0.1%三氟乙酸之乙腈(A)及具有0.1%三氟乙酸之水(B)的梯度以50 mL/分鐘之流動速率(0-1分鐘10% A，1-20分鐘線性梯度10-100%)溶離的Phenomenex® Luna® 10 µm C18管柱(30 mm × 250 mm)上藉由製備型HPLC純化以生成標題化合物(48 mg，0.098 mmol，49.5%產率)。^{1}H NMR (501 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.93 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.56 - 7.50 (m, 2H), 7.44 - 7.30 (m, 5H), 5.27 (s, 2H), 4.42 (s, 2H), 3.73 - 3.66 (m, 1H), 1.16 (d, J = 6.6 Hz, 6H)；MS (APCI$^+$) *m/z* 486 $[M-H]^+$。

實例4B：丙-2-基胺基甲酸8-氟-6-羥基-7-(1,1,4-三側氧基-1λ^6,2,5-噻二唑啶-2-基)萘-2-基酯

【0224】 經5分鐘向冷卻至-78℃之實例4A之產物(42 mg，0.086 mmol)及五甲基苯(63.9 mg，0.431 mmol)於二氯甲烷(2 mL)中之混合物中逐滴添加三氯化硼(1 M，0.517 mL，0.517 mmol)於二氯甲烷中之溶液。30分鐘之後，該反應用2 N

HCl (0.5 mL)淬滅。該反應混合物用乙酸乙酯萃取。有機相用鹽水洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥且在減壓下濃縮。殘餘物使用以具有0.1%三氟乙酸之乙腈(A)及具有0.1%三氟乙酸之水(B)的梯度以50 mL/分鐘之流動速率(0-1分鐘10% A，1-20分鐘線性梯度10-70%)溶離的Phenomenex® Luna® 10 µm C18管柱(30 mm × 250 mm)藉由製備型HPLC純化以生成標題化合物(28 mg，0.070 mmol，82%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 10.59 (s, 1H), 7.78 (dd, J = 11.2, 8.3 Hz, 2H), 7.55 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.29 (dd, J = 8.9, 2.3 Hz, 1H), 7.14 (s, 1H), 4.48 (s, 2H), 3.73 - 3.65 (m, 1H), 1.15 (d, J = 6.6 Hz, 6H)；MS (APCI$^-$) *m/z* 396 $[M-H]^+$。

實例5：5-(9-氟-7-羥基萘并[2,1-*b*]呋喃-8-基)-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮(化合物104)

實例5A：5-[3-(苯甲氧基)-7-(2,2-二甲氧基乙氧基)-1-氟萘-2-基]-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮

【0225】 向實例1H之產物(500 mg，1.243 mmol)及碳酸銫(891 mg，2.73 mmol)於*N*,*N*-二甲基甲醯胺(5 mL)中之溶液中添加2-溴-1,1-二甲氧基乙烷(420 mg，2.485 mmol)。該反應在75℃下攪拌持續5小時。在冷卻至室溫之後，在減壓下移除揮發物，且使殘餘物經受管柱層析法(SiO_2，具有矽藻土之乾負載，CH_2Cl_2中之15% CH_3OH)以提供呈米色固體狀之標題化合物(475 mg，0.968 mmol，78%產率)。^{1}H NMR (501 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.76 (dd, J = 9.1, 1.4 Hz, 1H), 7.56 (dt, J = 6.6, 1.4 Hz, 2H), 7.40 - 7.32 (m, 2H), 7.34 - 7.26 (m, 3H), 7.22 (dd, J = 9.0, 2.6 Hz, 1H), 5.22 (s, 2H), 4.75 (t, J = 5.1 Hz, 1H), 4.11 (d, J = 5.1 Hz, 2H), 4.09 (s, 2H), 3.38 (s, 6H)；MS (APCI-) *m/z* 489 $[M-H]^-$。

實例5B：5-[7-(2,2-二甲氧基乙氧基)-1-氟-3-羥基萘-2-基]-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮

【0226】 四氫呋喃(THF) (10 mL)中之實例5A之產物(475 mg，0.968 mmol)添加至20 mL Barnstead Hastelloy C反應器中之濕5% Pd/C (475 mg，2.080 mmol)中且在25℃下在50 psi氫氣下攪拌持續15分鐘。過濾該混合物，且使粗材料經受管柱層析法(SiO_2，具有矽藻土之乾負載，CH_2Cl_2中之15% CH_3OH)以提供標題化合物(182 mg，0.455 mmol，47%產率)。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.50 (s, 1H), 7.68 (dd, J = 9.1, 1.4 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.16 (dd, J = 9.0, 2.6 Hz, 1H), 7.03 (s, 1H), 4.74 (t, J = 5.1 Hz, 1H), 4.09 (d, J = 4.9 Hz, 4H), 3.37 (s, 6H)；MS (APCI-) *m/z* 398 $[M-H]^-$。

實例5C：5-(9-氟-7-羥基萘并[2,1-b]呋喃-8-基)-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮

【0227】 實例5B之產物(30 mg，0.075 mmol)及三氟乙酸(1 mL，12.98 mmol)於二氯甲烷(2 mL)中之溶液在室溫下攪拌持續1小時。在減壓下移除揮發物且殘餘物藉由製備型HPLC [Phenomenex® Luna® C18(2) 5 μm 100 Å AXIA™管柱(250 mm × 25 mm)；經15分鐘乙腈(A)及水中之0.1%乙酸銨(B)之30-100%梯度，流動速率25 mL/分鐘]純化以提供呈米色固體狀之標題化合物(12 mg，0.036 mmol，48%產率)。^{1}H NMR (501 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.13 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.96 (s, 3H), 7.77 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.66 (dd, J = 9.0, 1.7 Hz, 1H), 7.33 (dd, J = 3.8, 2.0 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 4.13 (s, 2H)；MS (APCI-) *m/z* 334 $[M-H]^-$。

實例6：5-{7-[2-(氮雜環丁烷-1-基)乙氧基]-1-氟-3-羥基萘-2-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮(化合物105)

實例6A：5-{7-[2-(氮雜環丁烷-1-基)乙氧基]-3-(苯甲氧基)-1-氟萘-2-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮

【0228】 實例1H之產物(121 mg，0.3 mmol)、1-(2-氯乙基)氮雜環丁烷, 鹽酸(94 mg，0.600 mmol)、碳酸銫(391 mg，1.20 mmol)及三乙胺(100 mg，0.990

mmol)於二甲基甲醯胺(0.8 mL)中之混合物在70℃下攪拌持續1.5小時。過濾該溶液且在減壓下濃縮。殘餘物藉由急驟管柱層析法在用二氯甲烷、接著二氯甲烷/甲醇(7:1)溶離之矽膠上純化以生成呈固體狀之標題化合物(35 mg，0.072 mmol，24%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.80 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 8 Hz, 2H), 7.37 (t, J = 8 Hz, 2H), 7.31 (m, 3H), 7.23 (dd, J = 8, 2 Hz, 1H), 5.23 (s, 2H), 4.28 (t, J = 8 Hz, 2H), 4.09 (s, 2H), 4.01 (t, J = 8 Hz, 4H), 2.31 (m, 2H)；MS (ESI$^-$) *m/z* 484 [M-H]$^-$。

實例6B：5-{7-[2-(氮雜環丁烷-1-基)乙氧基]-1-氟-3-羥基萘-2-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮

【0229】 在-78℃下向二氯甲烷(2 mL)中之實例6A之產物(0.034 g，0.07 mmol)及1,2,3,4,5-五甲基苯(0.031 g，0.210 mmol)中添加三氯硼烷(0.700 mL，0.700 mmol，1.0 M於二氯甲烷中)。該混合物在-78℃下攪拌持續40分鐘。在-78℃下添加甲醇(3 mL)。該混合物在室溫下攪拌持續5分鐘且接著在減壓下濃縮。所得固體用庚烷(5 mL × 4)洗滌，接著溶解於甲醇(0.5 mL)及*N*,*N*-二甲基甲醯胺(3 mL)中。此材料藉由製備型HPLC [YMC TriArt™ C18 Hybrid 20 μm管柱，25 × 150 mm，流動速率80 mL/分鐘，緩衝液(0.025 M碳酸氫銨水溶液，用氫氧化銨調整至pH 10)中之5-100%甲醇梯度]純化以生成標題化合物(20 mg，0.051 mmol，72%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.54 (s, 1H), 7.71 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 2 Hz, 1H), 7.17 (dd, J = 8, 2 Hz, 1H), 7.05 (br s, 1H), 4.28 (t, J = 8 Hz, 2H), 4.09 (s, 2H), 4.08 (t, J = 8 Hz, 4H), 2.33 (m, 2H)；MS (ESI$^-$) *m/z* 394 [M-H]$^-$。

實例7：5-[1-氟-3-羥基-7-甲氧基(4-^{2}H)萘-2-基](4,4-^{2}H$_2$)-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮(化合物106)

【0230】 向實例25G之產物(0.10 g，0.306 mmol) 於氘化甲醇(甲醇-d_4，99.5%-D) (3.06 mL)中之經攪拌懸浮液中添加氫化鈉(0.061 g，1.532 mmol，60%於礦物油中)。所有固體均進入溶液，且接著該混合物加熱至60℃。72小時之後，如藉由^{1}H NMR判斷，氘增濃完成。移除揮發物，且該溶液用含DCl之D_2O (1.839 mL，1.839 mmol，1 N溶液)及乙酸乙酯(3 mL)處理。各層在小瓶中震盪且分離，且有機層在減壓下濃縮。所得橙色殘餘物分配於二甲亞碸:甲醇層(2 mL 1:1)與庚烷層(1 mL)之間以在純化之前移除任何殘餘礦物油。分離各層且藉由逆相HPLC [Phenomenex® Luna® C18(2) 5 µm 100 Å AXIA™管柱(150 mm × 30 mm)；經17分鐘乙腈(A)及含10 mM乙酸銨之水(B)之3-100%梯度，流動速率50 mL/分鐘]純化二甲亞碸:甲醇層，生成白色固體，該白色固體溶解於D_2O:CH_3CN (2 mL，1:1)中。該溶液用乾冰冷凍且經凍乾以生成呈蓬鬆白色粉末狀之標題化合物(19.9 mg，0.060 mmol，19.7%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.67 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.13 (dd, J = 8.7, 2.7 Hz, 2H), 3.85 (s, 3H)；MS (APCI$^-$) m/z 328 $[M-H]^-$。

實例8：5-[1-氟-3-羥基-7-(甲基胺基)萘-2-基]-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮(化合物107)

【0231】 在具有隔膜螺帽之4 mL小瓶中，組合實例1G之產物(0.1 g，0.215 mmol)、第三丁醇鈉(0.062 g，0.645 mmol)、BrettPhos Pd G3預催化劑(5.84 mg，6.45 µmol)及BrettPhos (3.46 mg，6.45 µmol)。該等固體在攪拌下置於真空下持續5分鐘，接著小瓶經氮氣填充，隨後經1,4-二噁烷(2 mL)及甲胺於四氫呋喃中之溶液(0.215 mL，2 M，0.430 mmol)填充。所得懸浮液藉由五次真空/氮氣回填經脫氣，在室溫下攪拌持續10分鐘，且接著加熱至100℃。在100℃下30分鐘之後，該反應混合物冷卻至室溫，接著用1 M鹽酸(1 mL)淬滅，且用乙酸乙

酯(2 mL)稀釋。水層用乙酸乙酯(2 × 1 mL)萃取。經組合之有機層用鹽水及1 M鹽酸之4:1混合物(1 mL)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，接著過濾且在減壓下濃縮以生成黏性橙色油5-[3-(苯甲氧基)-1-氟-7-(甲基胺基)萘-2-基]-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮，該黏性橙色油無需純化即用於下一反應。MS (APCI$^-$) *m/z* 414 [M-H]$^-$。

【0232】 在-78℃下沿燒瓶之側面向粗中間物5-[3-(苯甲氧基)-1-氟-7-(甲基胺基)萘-2-基]-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮於二氯甲烷(2 mL)中之懸浮液中緩慢地添加三氯化硼於二氯甲烷中之溶液(1.29 mL，1 M，1.29 mmol)，使得內部溫度保持低於-70℃。所得溶液在-78℃下攪拌持續5分鐘，接著移除冷卻浴，且使該反應混合物溫至10℃之內部溫度，接著冷卻回-78℃。該反應藉由相繼添加乙酸乙酯(1 mL)、無水乙醇(0.5 mL)經淬滅。該混合物溫至室溫且接著在減壓下濃縮。粗殘餘物溶解於二甲亞碸/甲醇混合物中且經由玻璃微纖維粉過濾。所得溶液直接地在Phenomenex® Luna® C8(2) 5 µm 100 Å AXIA管柱(30 mm × 75 mm)上用乙腈(A)及含10 mM乙酸銨之水(B)的梯度在50 mL/分鐘之流動速率下(0-1.0分鐘5% A，1.0-8.5分鐘線性梯度5-100% A，8.5-11.5分鐘100% A，11.5-12.0分鐘線性梯度95-5% A)藉由製備型HPLC純化以生成標題化合物(0.0136 g，0.040 mmol，18.6%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.45 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.93 (dd, J = 8.9, 2.3 Hz, 1H), 6.89 (s, 1H), 6.56 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 5.93 - 5.80 (m, 1H), 4.07 (s, 2H), 2.76 - 2.72 (m, 3H)；MS (ESI$^-$) *m/z* 324 [M-H]$^-$。

實例9：5-{1-氟-3-羥基-7-[2-(哌啶-4-基)乙氧基]萘-2-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮(化合物108)

【0233】 向實例1H之產物(0.1 g，0.249 mmol)及4-(2-溴乙基)哌啶-1-甲酸第三丁酯(0.145 g，0.497 mmol)於二甲基甲醯胺(1 mL)中之溶液中添加呈固體狀之碳

酸銫(0.243 g，0.0.746 mmol)，且所得懸浮液加熱至60℃。1小時之後，該反應混合物冷卻至室溫，用2 M鹽酸(1 mL)淬滅，且用乙酸乙酯(2 mL)稀釋。分離各層，且水層用乙酸乙酯(2 × 1 mL)萃取。經組合之有機層用飽和氯化銨水溶液(3 × 1 mL)洗滌。經組合之水性洗滌液用乙酸乙酯(1 mL)反萃取，且經組合之有機層用鹽水及1 M鹽酸之4:1混合物洗滌，接著經無水硫酸鈉乾燥，過濾且在減壓下濃縮以生成暗色凝膠4-(2-{[6-(苯甲氧基)-8-氟-7-(1,1,4-三側氧基-1λ^6,2,5-噻二唑啶-2-基)萘-2-基]氧基}乙基)哌啶-1-甲酸第三丁酯，該暗色凝膠無需純化即用於下一反應。MS (APCI$^-$) *m/z* 612 [M-H]$^-$。

【0234】 在-78℃下沿小瓶之側面向粗中間物4-(2-{[6-(苯甲氧基)-8-氟-7-(1,1,4-三側氧基-1λ^6,2,5-噻二唑啶-2-基)萘-2-基]氧基}乙基)哌啶-1-甲酸第三丁酯於二氯甲烷(2 mL)中之懸浮液中緩慢地添加三氯化硼於二氯甲烷中之溶液(2.49 mL，1 M，2.49 mmol)，使得內部溫度保持低於-70℃。所得溶液在-78℃下攪拌持續5分鐘，接著移除冷卻浴，且使該反應混合物溫至10℃之內部溫度，接著冷卻回-78℃。該反應藉由相繼添加乙酸乙酯(1 mL)、無水乙醇(0.5 mL)經淬滅，溫至室溫且在減壓下濃縮以生成褐色固體。該粗固體溶解於二甲亞碸/甲醇混合物中且經由玻璃微纖維粉過濾。所得溶液直接地藉由製備型HPLC [Phenomenex® Luna® 10 μm C18(2) 250 × 30 mm管柱，流動速率100 mL/分鐘，緩衝液(0.010 M乙酸銨水溶液)中之5-95%乙腈梯度]純化。經HPLC純化之產物進一步藉由用二氯甲烷及乙腈之50% v/v混合物(3 mL)濕磨經純化以生成標題化合物(0.066 g，0.155 mmol，64.9%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.66 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.11 (dd, J = 9.0, 2.5 Hz, 1H), 7.03 (s, 1H), 4.13 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 4.09 (s, 2H), 2.89 - 2.76 (m, 1H), 1.90 (s, 3H), 1.86 (s, 2H), 1.82 - 1.69 (m, 3H), 1.34 (td, J = 12.9, 12.1, 8.7 Hz, 2H)；MS (ESI$^-$) *m/z* 422

[M-H]$^-$。

實例10：5-(1-氟-7-{[3-氟-1-(丙-2-基)吡咯啶-3-基]甲氧基}-3-羥基萘-2-基)-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮(化合物109)

實例10A：5-[3-(苯甲氧基)-1-氟-7-{[3-氟-1-(丙-2-基)吡咯啶-3-基]甲氧基}萘-2-基]-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮

【0235】 在0℃下向實例1H之產物(100 mg，0.249 mmol)及(3-氟-1-異丙基吡咯啶-3-基)甲醇(120 mg，0.746 mmol)於四氫呋喃(THF) (5 mL)中之溶液中添加(*E*)-二氮烯-1,2-二基雙(哌啶-1-基甲酮) (219 mg，0.870 mmol)。該反應在0℃下用N_2沖洗持續5分鐘，隨後添加三-正丁基膦(0.215 mL，0.870 mmol)。該反應在45℃下攪拌持續14小時。在減壓下移除揮發物，且使殘餘物經受管柱層析法(SiO_2，具有矽藻土之乾負載，二氯甲烷中之10%甲醇)以提供呈米色固體狀之標題化合物(24 mg，0.044 mmol，18%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.68 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.17 (dd, J = 9.0, 2.5 Hz, 1H), 7.04 (s, 1H), 4.30 (寬峰, 1H), 4.24 (寬峰, 1H), 4.09 (s, 2H), 3.06 - 2.77 (m, 4H), 2.23 - 1.98 (m, 2H), 1.46 - 1.37 (寬峰, 1H), 1.05 (d, J = 6.2 Hz, 6H)；MS (APCI-) *m/z* 454.13 [M-$CH_2C_6H_5$-H]$^-$, 544 [M-H]$^-$。

實例10B：5-(1-氟-7-{[3-氟-1-(丙-2-基)吡咯啶-3-基]甲氧基}-3-羥基萘-2-基)-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮

【0236】 50 mL圓底燒瓶中之實例10A之產物(22 mg，0.040 mmol)及1,2,3,4,5-五甲基苯(17.93 mg，0.121 mmol)用氮氣沖洗持續5分鐘。接著添加二氯甲烷(5 mL)，且該異質懸浮液冷卻至-78℃且平衡持續5分鐘。隨後，經5分鐘逐滴添加三氯硼烷(0.121 mL，0.121 mmol)於二氯甲烷中之1 M溶液。30分鐘之後，該反應在-77℃下用二氯甲烷:甲醇= 9:1 (0.5 mL)淬滅且接著該混合物緩慢地溫至室

溫。在減壓下移除揮發物，且使殘餘物經受製備型HPLC [Phenomenex® Luna® C18(2) 5 μm 100 Å AXIA™管柱(250 mm × 25 mm)；經15分鐘乙腈(A)及水中之0.1%乙酸銨(B)之30-100%梯度，流動速率25 mL/分鐘]以提供標題化合物(7 mg，0.015 mmol，38%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.68 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.17 (dd, J = 9.0, 2.5 Hz, 1H), 7.04 (s, 1H), 4.30 (寬峰, 1H), 4.24 (寬峰, 1H), 4.09 (s, 2H), 3.06 - 2.77 (m, 4H), 2.23 - 1.98 (m, 2H), 1.46 - 1.37 (寬峰, 1H), 1.05 (d, J = 6.2 Hz, 6H)；MS (APCI-) *m/z* 454.13 [M-H]$^-$。

實例11：5-{1-氟-7-[(3-氟吡咯啶-3-基)甲氧基]-3-羥基萘-2-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮(化合物110)

實例11A：3-({[6-(苯甲氧基)-8-氟-7-(1,1,4-三側氧基-1λ^6,2,5-噻二唑啶-2-基)萘-2-基]氧基}甲基)-3-氟吡咯啶-1-甲酸第三丁酯

【0237】 在0℃下向實例1H之產物(100 mg，0.249 mmol)及3-氟-3-(羥基甲基)吡咯啶-1-甲酸第三丁酯(163 mg，0.746 mmol)於四氫呋喃(THF) (5 mL)中之溶液中添加(*E*)-二氮烯-1,2-二基雙(哌啶-1-基甲酮) (219 mg，0.870 mmol)。該反應在0℃下用N_2沖洗持續5分鐘，隨後添加三-正丁基膦(0.215 mL，0.870 mmol)。該反應在45℃下攪拌持續14小時。在減壓下移除揮發物，且使殘餘物經受管柱層析法(SiO_2，具有矽藻土之乾負載，二氯甲烷中之10%甲醇)以提供標題化合物(48 mg，0.080 mmol，32%產率)。MS (APCI-) *m/z* 602 [M-H]$^-$。

實例11B：5-{1-氟-7-[(3-氟吡咯啶-3-基)甲氧基]-3-羥基萘-2-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮

【0238】 50 mL圓底燒瓶中之實例11A之產物(45 mg，0.075 mmol)及1,2,3,4,5-五甲基苯(33.2 mg，0.224 mmol)用氮氣沖洗持續5分鐘。接著添加二氯甲烷(5

mL)，且該異質懸浮液冷卻至-78℃且平衡持續5分鐘。隨後，經5分鐘逐滴添加三氯硼烷(0.224 mL，0.224 mmol)於二氯甲烷中之1 M溶液。30分鐘之後，該反應在-77℃下用二氯甲烷:甲醇= 9:1 (0.5 mL)淬滅且接著緩慢地溫至室溫。在減壓下移除揮發物，且使殘餘物經受製備型HPLC [Phenomenex® Luna® C18(2) 5 µm 100 Å AXIA™管柱(250 mm × 25 mm)；經15分鐘乙腈(A)及水中之0.1%乙酸銨(B)之30-100%梯度，流動速率25 mL/分鐘]以提供標題化合物(9 mg，0.022 mmol，29%產率)。^{1}H NMR (501 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.63 (d, J = 69.3 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.19 (dd, J = 9.0, 2.6 Hz, 1H), 7.06 (s, 1H), 4.57 - 4.41 (s, 2H), 4.10 (s, 2H), 3.73 - 3.48 (m, 4H), 2.43 - 2.20 (m, 2H)；MS (APCI-) *m/z* 411.89 $[M-H]^-$。

實例12：5-{[8-氟-6-羥基-7-(1,1,4-三側氧基-1λ^6,2,5-噻二唑啶-2-基)萘-2-基]氧基}戊腈(化合物111)

實例12A：5-{[6-(苯甲氧基)-8-氟-7-(1,1,4-三側氧基-1λ^6,2,5-噻二唑啶-2-基)萘-2-基]氧基}戊腈

【0239】 實例1H之產物(100 mg，0.249 mmol)、碳酸銫(162 mg，0.497 mmol)於*N*,*N*-二甲基甲醯胺(2 mL)中之混合物在室溫下攪拌持續14小時。過濾該反應混合物且藉由製備型HPLC [用具有0.1%三氟乙酸之乙腈(A)及具有0.1%三氟乙酸之水(B)的梯度以50 mL/分鐘之流動速率(0-1分鐘10% A，1-20分鐘線性梯度10-100%)溶離的Phenomenex® Luna® 10 µm C18管柱(30 mm × 250 mm)純化以生成標題化合物(80 mg，0.165 mmol，67%產率)。^{1}H NMR (501 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.86 - 7.78 (m, 1H), 7.57 - 7.48 (m, 2H), 7.42 (s, 1H), 7.41 - 7.36 (m, 2H), 7.36 - 7.31 (m, 1H), 7.31 - 7.25 (m, 2H), 5.24 (s, 2H), 4.50 (s, 2H), 4.15 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 2.61 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 1.87 (m, 2H), 1.82 - 1.70 (m, 2H)；MS (APCI$^-$) *m/z*

482 $[M-H]^+$。

實例12B：5-{[8-氟-6-羥基-7-(1,1,4-三側氧基-1λ6,2,5-噻二唑啶-2-基)萘-2-基]氧基}戊腈

【0240】 經5分鐘向冷卻至-78℃之實例12A之產物(75 mg，0.155 mmol)及五甲基苯(115 mg，0.776 mmol)於二氯甲烷(2 mL)中之混合物中逐滴添加三氯化硼(1 M，0.931 mL，0.931 mmol)於二氯甲烷中之溶液。30分鐘之後，該反應混合物用2 N HCl (0.5 mL)淬滅。該混合物接著用乙酸乙酯萃取，用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥且在減壓下濃縮。殘餘物在以具有0.1%三氟乙酸之乙腈(A)及具有0.1%三氟乙酸之水(B)的梯度以50 mL/分鐘之流動速率(0-1分鐘10% A，1-20分鐘線性梯度10-100%)溶離的Phenomenex® Luna® 10 μm C18管柱(30 mm × 250 mm)上藉由製備型HPLC純化以生成標題化合物(40 mg，0.102 mmol，65.6%產率)。^{1}H NMR (501 MHz, DMSO-d_6) δ ppm10.27 (s, 1H), 7.71 (dd, J = 9.1, 1.4 Hz, 1H), 7.25 - 7.16 (m, 2H), 7.07 (s, 1H), 4.44 (s, 2H), 4.12 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 2.60 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 1.87 (dq, J = 8.5, 6.4 Hz, 2H), 1.76 (dq, J = 9.9, 7.1 Hz, 2H)；MS (APCI$^-$) *m/z* 392 $[M-H]^+$。

實例13：5-{1-氟-3-羥基-7-[2-(哌啶-1-基)乙氧基]萘-2-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮(化合物112)

實例13A：5-{3-(苯甲氧基)-1-氟-7-[2-(哌啶-1-基)乙氧基]萘-2-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮

【0241】 實例1H之產物(84 mg，0.2 mmol)、1-(2-氯乙基)哌啶(94 mg，0.640 mmol)及碳酸銫(235 mg，0.720 mmol)於二甲基甲醯胺(1 mL)中之混合物在75℃下攪拌持續2小時。過濾該溶液且在減壓下濃縮。殘餘物藉由急驟管柱層析法在用二氯甲烷、接著二氯甲烷/甲醇(10:1)溶離之矽膠上純化以生成呈固體狀之

標題化合物(65 mg，0.127 mmol，63%產率)。MS (ESI^+) *m/z* 514 $[M+H]^+$。

實例13B：5-{1-氟-3-羥基-7-[2-(哌啶-1-基)乙氧基]萘-2-基}-1λ⁶,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮

【0242】 在-78℃下向二氯甲烷(2 mL)中之實例13A之產物(60 mg，0.117 mmol)及1,2,3,4,5-五甲基苯(55.4 mg，0.374 mmol)中添加三氯硼烷(1168 μL，1.168 mmol，1.0 M於二氯甲烷中)。該混合物在-78℃下攪拌持續40分鐘。在-78℃下添加甲醇(3 mL)。該混合物在室溫下攪拌持續5分鐘，接著在減壓下濃縮。固體用庚烷(4 × 5 mL)洗滌，接著溶解於甲醇(0.5 mL)及*N*,*N*-二甲基甲醯胺(3 mL)中。粗材料藉由製備型HPLC [YMC TriArt™ C18 Hybrid 20 μm管柱，25 × 150 mm，流動速率80 mL/分鐘，緩衝液(0.025 M碳酸氫銨水溶液，用氫氧化銨調整至pH 10)中之5-100%甲醇梯度]純化以生成標題化合物(30 mg，0.071 mmol，61%產率)。^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.52 (br s, 1H), 7.71 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 2 Hz, 1H), 7.19 (dd, J = 8, 2 Hz, 1H), 7.05 (br s, 1H), 4.42 (m, 2H), 4.09 (s, 2H), 3.46 (m, 4H), 3.00 (m, 2H), 1.72 (m, 4H), 1.47 (m, 2H)；MS (ESI^-) *m/z* 422 $[M-H]^-$。

實例14：5-{7-[1-(環丙烷磺醯基)-2,5-二氫-1*H*-吡咯-3-基]-1-氟-3-羥基萘-2-基}-1λ⁶,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮(化合物113)

實例14A：3-[6-(苯甲氧基)-8-氟-7-(1,1,4-三側氧基-1λ⁶,2,5-噻二唑啶-2-基)萘-2-基]-2,5-二氫-1H-吡咯-1-甲酸第三丁酯

【0243】 向二噁烷(5 mL)中之實例1G之產物中添加3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊環-2-基)-2,5-二氫-1*H*-吡咯-1-甲酸第三丁酯(381 mg，1.290 mmol)及碳酸鈉(1.290 mL，2.58 mmol)。添加肆(三苯基膦)鈀(0) (99 mg，0.086 mmol)，且向該反應混合物噴射N_2持續5分鐘。該混合物在100℃下加熱隔夜。該反應冷卻至

室溫，且在減壓下移除揮發物。使殘餘物經受管柱層析法(具有矽藻土之乾負載，CH_2Cl_2中之5% CH_3OH)以提供呈黃色固體狀之標題化合物(346 mg，0.625 mmol，73%產率)。^{1}H (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.87 - 7.80 (m, 2H), 7.75 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 7.60 - 7.52 (m, 2H), 7.41 - 7.35 (m, 3H), 7.35 - 7.28 (m, 1H), 6.59 - 6.52 (m, 1H), 5.27 (s, 2H), 4.53 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 4.26 (d, J = 12.0 Hz, 2H), 4.09 (s, 2H), 1.47 (d, J = 10.6 Hz, 9H)；MS (APCI-) *m/z* 551 $[M-H]^-$。

實例14B：5-[3-(苯甲氧基)-7-(2,5-二氫-1H-吡咯-3-基)-1-氟萘-2-基]-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮

【0244】 向實例14A之產物(100 mg，0.181 mmol)於二氯甲烷(2 mL)中之溶液中添加2,2,2-三氟乙酸(1 mL，3.61 mmol)。該混合物在室溫下攪拌持續30分鐘。在減壓下移除揮發物，且使殘餘物經受製備型HPLC [Phenomenex® Luna® C18(2) 5 μm 100 Å AXIA™管柱(250 mm × 25 mm)；經15分鐘乙腈(A)及水中之0.1%乙酸銨(B)之30-100%梯度，流動速率25 mL/分鐘]以提供標題化合物(60 mg，0.132 mmol，73%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.86 (d, J = 3.7 Hz, 2H), 7.60 - 7.48 (m, 2H), 7.46 - 7.27 (m, 5H), 6.60 (t, J = 2.2 Hz, 1H), 5.28 (s, 2H), 4.50 (q, J = 2.3 Hz, 2H), 4.19 (dt, J = 5.0, 2.5 Hz, 2H), 4.10 (s, 2H)；MS (APCI-) *m/z* 452 $[M-H]^-$。

實例14C：5-{3-(苯甲氧基)-7-[1-(環丙烷磺醯基)-2,5-二氫-1H-吡咯-3-基]-1-氟萘-2-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮

【0245】 在室溫下相繼向實例14B之產物(88 mg，0.194 mmol)於二氯甲烷(5 mL)中之溶液中添加環丙烷磺醯氯(0.071 mL，0.582 mmol)、*N*,*N*-二異丙基乙胺(0.102 mL，0.582 mmol)。該反應混合物在室溫下攪拌隔夜。在減壓下移除揮發物，且使殘餘物經受管柱層析法(SiO_2，具有矽藻土之乾負載，CH_2Cl_2中之5%

CH_3OH)以提供呈米色固體狀之標題化合物(77 mg，0.138 mmol，71%產率)。MS (APCI-) *m/z* 555 $[M-H]^-$。

實例14D：5-{7-[1-(環丙烷磺醯基)-2,5-二氫-1H-吡咯-3-基]-1-氟-3-羥基萘-2-基}-1λ⁶,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮

【0246】 實例14C之產物(66 mg，0.118 mmol)及1,2,3,4,5-五甲基苯(52.6 mg，0.355 mmol)於二氯甲烷(5 mL)中之溶液用氮氣沖洗持續5分鐘。該溶液冷卻至-78℃且平衡持續5分鐘。隨後，經5分鐘逐滴添加三氯硼烷(0.355 mL，0.355 mmol)於二氯甲烷中之1 M溶液。30分鐘之後，該反應在-77℃下用二氯甲烷:甲醇= 2:1 (0.5 mL)淬滅且接著緩慢地溫至室溫。在減壓下移除揮發物，且使殘餘物經受製備型HPLC [Phenomenex® Luna® C18(2) 5 μm 100 Å AXIA™管柱(250 mm × 25 mm)；經15分鐘乙腈(A)及水中之0.1%乙酸銨(B)之30-100%梯度，流動速率25 mL/分鐘]以提供呈米色固體狀之標題化合物(25 mg，0.053 mmol，45%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.87 (s, 1H), 7.14 (s, 1H), 7.03 - 6.99 (m, 2H), 6.89 (s, 1H), 6.46 (t, J = 2.1 Hz, 1H), 4.62 - 4.55 (m, 2H), 4.29 (dt, J = 6.9, 3.0 Hz, 2H), 4.03 (s, 2H), 2.82 - 2.71 (m, 1H), 0.97 (dt, J = 5.4, 2.8 Hz, 2H), 0.96 - 0.86 (m, 2H)；MS (APCI-) *m/z* 465 $[M-H]^-$。

實例15：5-{1-氟-3-羥基-7-[(哌啶-4-基)甲氧基]萘-2-基}-1λ⁶,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮(化合物114)

【0247】 向實例1H之產物(0.1 g，0.238 mmol)及4-(2-溴甲基)哌啶-1-甲酸第三丁酯(0.133 g，0.477 mmol)於二甲基甲醯胺(1 mL)中之溶液中添加呈固體狀之碳酸銫(0.311 g，0.954 mmol)，且所得懸浮液加熱至60℃。3.5小時之後，該反應冷卻至室溫，用2 M鹽酸(1 mL)淬滅，且用乙酸乙酯(2 mL)稀釋。分離各層，且水層用乙酸乙酯(2 × 1 mL)萃取。經組合之有機層用飽和氯化銨水溶液(3 × 1

mL)洗滌。經組合之水性洗滌液用乙酸乙酯(1 mL)反萃取，且經組合之有機層用鹽水及1 M鹽酸之4:1混合物洗滌，接著經硫酸鈉乾燥，過濾且在減壓下濃縮以生成4-({[6-(苯甲氧基)-8-氟-7-(1,1,4-三側氧基-1λ^6,2,5-噻二唑啶-2-基)萘-2-基]氧基}甲基)哌啶-1-甲酸第三丁酯，其無需純化即用於下一反應。MS (APCI$^-$) *m/z* 598 [M-H]$^-$。

【0248】 在-78℃下沿燒瓶之側面向4-({[6-(苯甲氧基)-8-氟-7-(1,1,4-三側氧基-1λ^6,2,5-噻二唑啶-2-基)萘-2-基]氧基}甲基)哌啶-1-甲酸第三丁酯於二氯甲烷(2 mL)中之懸浮液中緩慢地添加三氯化硼於二氯甲烷中之溶液(2.38 mL，1 M，2.38 mmol)，使得內部溫度保持低於-70℃。所得溶液在-78℃下攪拌持續5分鐘，接著移除冷卻浴且使該反應混合物溫至10℃之內部溫度，接著冷卻回-78℃。該反應藉由相繼添加乙酸乙酯(1 mL)、無水乙醇(0.5 mL)經淬滅，溫至室溫且在減壓下濃縮以生成褐色固體。該粗固體懸浮於乙酸乙酯(5 mL)中且經音波處理持續30秒，生成懸浮液。該固體經由過濾加以收集且用乙酸乙酯(2 mL)洗滌。該固體溶解於二甲亞碸/甲醇混合物中且經由玻璃微纖維粉過濾。所得溶液直接地藉由製備型HPLC [Waters XBridge™ C18 5 μm OBD管柱，30 × 100 mm，流動速率40 mL/分鐘，緩衝液(0.025 M碳酸氫銨水溶液，用氫氧化銨調整至pH 10)中之3-30%甲醇梯度]純化以生成標題化合物(0.066 g，0.155 mmol，65%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.65 (dd, J = 9.1, 1.5 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.13 (dd, J = 9.0, 2.5 Hz, 1H), 7.02 (s, 1H), 4.11 (s, 2H), 3.96 (s, 2H), 3.27 (s, 2H), 2.90 (td, J = 12.8, 3.0 Hz, 2H), 2.08 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 1.95 (dd, J = 14.6, 3.5 Hz, 2H), 1.58 - 1.37 (m, 2H)；MS (ESI$^-$) *m/z* 408 [M-H]$^-$。

實例16：5-{[8-氟-6-羥基-7-(1,1,4-三側氧基-1λ^6,2,5-噻二唑啶-2-基)萘-2-基]氧基}-3,3-二甲基戊腈(化合物115)

實例16A：5-溴-3,3-二甲基戊腈

【0249】 向5-溴-3,3-二甲基戊酸(0.5 g，2.391 mmol)於二氯甲烷(10 mL)中之溶液中逐滴添加異氰酸氯磺醯酯(0.208 mL，2.391 mmol)。所得溶液在室溫下攪拌持續15分鐘，且接著加熱至40℃之內部溫度。2小時之後，氣體逸出已停止，且該反應混合物冷卻至0℃。經由注射器緩慢地添加*N*,*N*-二異丙基乙胺，使得內部溫度保持低於7℃。所得溶液接著溫至室溫且攪拌持續1小時。該反應用1 M硫酸氫鈉(5 mL)淬滅，且分離各層。水層用二氯甲烷(2 × 5 mL)萃取，且經組合之有機層經無水硫酸鈉乾燥，過濾且在真空中濃縮以生成橙色油。該粗油溶解於庚烷及乙酸乙酯之50% v/v混合物(5 mL)中，且所得溶液相繼用1 M碳酸鈉(2 × 5 mL)、鹽水(2 mL)洗滌，接著經硫酸鈉乾燥，且經由二氧化矽(2 g)過濾。固體用庚烷(5 mL)洗滌，且濾液在減壓下濃縮以生成標題化合物(0.33 g，1.73 mmol，72.5%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 3.43 - 3.29 (m, 2H), 2.28 (s, 2H), 2.08 - 1.96 (m, 2H), 1.10 (s, 6H)；^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 117.72, 44.58, 34.22, 30.67, 26.39。

實例16B：5-{[8-氟-6-羥基-7-(1,1,4-三側氧基-1λ^6,2,5-噻二唑啶-2-基)萘-2-基]氧基}-3,3-二甲基戊腈

【0250】 向實例1H之產物(0.050 g，0.125 mmol)及實例16A之產物(0.047 g，0.249 mmol)於*N*,*N*-二甲基甲醯胺(0.5 mL)中之溶液中添加呈固體狀之碳酸銫(0.243 g，0.746 mmol)，且所得懸浮液加熱至60℃。3小時之後，該反應冷卻至室溫，用2 N鹽酸(1 mL)淬滅，且用乙酸乙酯(2 mL)稀釋。分離各層，且水層用乙酸乙酯(2 × 1 mL)萃取。經組合之有機層用飽和氯化銨水溶液(3 × 1 mL)洗滌。經組合之水性洗滌液用乙酸乙酯(1 mL)反萃取。經組合之有機層用鹽水及1 M鹽酸之4:1混合物洗滌，接著經無水硫酸鈉乾燥，過濾且在減壓下濃縮以生成

5-{[6-(苯甲氧基)-8-氟-7-(1,1,4-三側氧基-1λ⁶,2,5-噻二唑啶-2-基)萘-2-基]氧基}-3,3-二甲基戊腈，其無需純化即用於下一步驟。MS (APCI⁻) *m/z* 510 [M-H]⁻。

【0251】 在-78℃下沿小瓶之側面向5-{[6-(苯甲氧基)-8-氟-7-(1,1,4-三側氧基-1λ⁶,2,5-噻二唑啶-2-基)萘-2-基]氧基}-3,3-二甲基戊腈於二氯甲烷(2 mL)中之懸浮液中緩慢地添加三氯化硼於二氯甲烷中之溶液(0.75 mL，1 M，0.75 mmol)，使得內部溫度保持低於-70℃。所得溶液在-78℃下攪拌持續5分鐘，接著移除冷卻浴且使該反應混合物溫至10℃之內部溫度，接著冷卻回-78℃。該反應藉由相繼添加乙酸乙酯(1 mL)、無水乙醇(0.5 mL)經淬滅，溫至室溫且在減壓下濃縮以生成褐色固體。該殘餘物溶解於二甲亞碸/甲醇混合物中且經由玻璃微纖維粉過濾。所得溶液直接地在Phenomenex® Luna® C8(2) 5 μm 100 Å AXIA™管柱(30 mm × 75 mm)上用乙腈(A)及含10 mM乙酸銨之水(B)的梯度在50 mL/分鐘之流動速率下(0-1.0分鐘5% A，1.0-8.5分鐘線性梯度5-100% A，8.5-11.5分鐘100% A，11.5-12.0分鐘線性梯度95-5% A)藉由製備型HPLC純化以生成標題化合物(0.0100 g，0.023 mmol，18.2%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.66 (dd, J = 9.1, 1.5 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.12 (dd, J = 9.0, 2.5 Hz, 1H), 7.02 (s, 1H), 4.15 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 4.09 (s, 2H), 2.59 (s, 2H), 1.84 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 1.10 (s, 6H)；MS (ESI⁻) *m/z* 420 [M-H]⁻。

實例17：5-{7-[(3,3-二甲基丁基)胺基]-1-氟-3-羥基萘-2-基}-1λ⁶,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮(化合物116)

【0252】 在具有隔膜螺帽之4 mL小瓶中，組合實例1G之產物(0.1 g，0.215 mmol)、第三丁醇鈉(0.062 g，0.645 mmol)、BrettPhos Pd G3預催化劑(5.84 mg，6.45 μmol)及BrettPhos (3.46 mg，6.45 μmol)。該等固體在攪拌下置於真空下持續5分鐘，接著小瓶經氮氣填充，隨後經1,4-二噁烷(2 mL)及3,3-二甲基丁-

1-胺(0.044 g，0.430 mmol)填充。所得懸浮液藉由五次真空/氮氣回填經脫氣，在室溫下攪拌持續10分鐘，且接著加熱至100℃。在100℃下30分鐘之後，該反應混合物冷卻至室溫，接著用1 M鹽酸(1 mL)淬滅且用乙酸乙酯(2 mL)稀釋。水層用乙酸乙酯(2 × 1 mL)萃取。經組合之有機層用鹽水及1 M鹽酸之4:1混合物(1 mL)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，接著過濾且在減壓下濃縮以生成5-{3-(苯甲氧基)-7-[(3,3-二甲基丁基)胺基]-1-氟萘-2-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮，其無需純化即用於下一反應。MS (APCI$^-$) *m/z* 484 [M-H]$^-$。

【0253】 在-78℃下沿燒瓶之側面向粗物質5-{3-(苯甲氧基)-7-[(3,3-二甲基丁基)胺基]-1-氟萘-2-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮於二氯甲烷(2 mL)中之懸浮液中緩慢地添加三氯化硼於二氯甲烷中之溶液(1.29 mL，1 M，1.29 mmol)，使得內部溫度保持低於-70℃。所得溶液在-78℃下攪拌持續5分鐘，接著移除冷卻浴且使該反應混合物溫至10℃之內部溫度，接著冷卻回-78℃。該反應藉由相繼添加乙酸乙酯(1 mL)、無水乙醇(0.5 mL)經淬滅，溫至室溫且在減壓下濃縮以生成棕色固體。該粗產物溶解於二甲亞碸/甲醇混合物中且經由玻璃微纖維粉過濾。所得溶液直接地在Phenomenex® Luna® C8(2) 5 μm 100 Å AXIA™管柱(30 mm × 75 mm)上用乙腈(A)及含10 mM乙酸銨之水(B)的梯度在50 mL/分鐘之流動速率下(0-1.0分鐘5% A，1.0-8.5分鐘線性梯度5-100% A，8.5-11.5分鐘100% A，11.5-12.0分鐘線性梯度95-5% A)藉由製備型HPLC純化以生成標題化合物(0.0165 g，0.040 mmol，18.6%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.44 (dd, J = 9.1, 1.7 Hz, 1H), 6.94 (dd, J = 9.0, 2.3 Hz, 1H), 6.87 (s, 1H), 6.60 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 5.74 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 4.07 (s, 2H), 3.07 (dt, J = 10.4, 5.2 Hz, 2H), 1.57 - 1.49 (m, 2H), 0.97 (s, 9H)；MS (ESI$^-$) *m/z* 394 [M-H]$^-$。

實例18：5-(1,4-二氟-3-羥基-7-甲氧基萘-2-基)-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮(化合

物117)

實例18A：5-[3-(苯甲氧基)-7-溴-1,4-二氟萘-2-基]-1λ⁶,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮

【0254】 向實例1F之產物(300 mg，0.603 mmol)於二甲基甲醯胺(6.73 mL)中之混合物中添加Selectfluor® (256 mg，0.724 mmol)，且該均質淺黃色溶液加熱至65℃。90分鐘之後，該混合物冷卻至室溫，且過量氧化劑用硫代硫酸鈉五水合物(404 mg，1.63 mmol)於水(3.3 mL)中之溶液淬滅。攪拌持續15分鐘之後，添加水(10 mL)，且該混合物用乙酸乙酯(3 × 10 mL)萃取。經組合之有機部分用飽和氯化銨水溶液(2 × 10 mL)及鹽水(1 × 10 mL)洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾，且在真空中濃縮以提供呈黏性、橙色油之{[3-(苯甲氧基)-7-溴-1,4-二氟萘-2-基](胺磺醯基)胺基}乙酸甲酯，該黏性、橙色油無需進一步純化即用於下一步驟。MS (APCI$^+$) *m/z* 516 $[M+H]^+$。

【0255】 在室溫下經由注射器向來自前一反應之{[3-(苯甲氧基)-7-溴-1,4-二氟萘-2-基](胺磺醯基)胺基}乙酸甲酯於四氫呋喃(2.69 mL)中之溶液中添加甲醇鈉溶液(207 μL，0.905 mmol) (25 w%甲醇)，且在室溫下攪拌所得溶液。5分鐘之後，該反應用1 M鹽酸(3 mL)淬滅且用乙酸乙酯(3 mL)稀釋。分離各層，且水層用乙酸乙酯(3 × 1 mL)萃取。經組合之有機層用水(2 × 1 mL)、飽和氯化銨水溶液(2 × 1 mL)及鹽水(1 × 1 mL)洗滌，接著經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。殘餘物經由急驟管柱層析法(24 g SiO_2，CH_2Cl_2至10%甲醇/CH_2Cl_2)純化以提供標題化合物，連同微量不可分離雜質。該產物無需進一步純化繼續用於下一步驟。MS (APCI$^+$) *m/z* 484 $[M+H]^+$。

實例18B：5-[3-(苯甲氧基)-1,4-二氟-7-甲氧基萘-2-基]-1λ⁶,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮

【0256】 實例18A之產物(301 mg，0.623 mmol)、RockPhos Pd G3 (16.1 mg，

0.019 mmol)及碳酸銫(609 mg，1.87 mmol)之混合物置於真空下且攪拌持續5分鐘，接著該燒瓶經氮氣填充且添加*N*,*N*-二甲基甲醯胺(3.11 mL)及無水甲醇(126 μL，3.11 mmol)之預形成混合物。所得懸浮液藉由五次真空/氮氣回填經脫氣，且接著加熱至80℃之內部溫度。15分鐘之後，該反應混合物冷卻至室溫，藉由緩慢添加1 M鹽酸(5 mL)經淬滅，且用乙酸乙酯(5 mL)稀釋。分離各層，且水層用乙酸乙酯(2 × 5 mL)萃取。經組合之有機層用飽和氯化銨水溶液(4 × 5 mL)洗滌，接著經硫酸鈉乾燥，過濾，且濃縮以生成黏性、暗色油。殘餘物經由急驟管柱層析法(12 g SiO_2，CH_2Cl_2至10%甲醇/CH_2Cl_2)純化以提供標題化合物，連同微量不可分離雜質。該產物無需進一步純化繼續用於下一步驟。MS (APCI$^+$) *m/z* 435 $[M+H]^+$。

實例18C：5-(1,4-二氟-3-羥基-7-甲氧基萘-2-基)-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮

【0257】 實例18B之產物(38.7 mg，0.089 mmol)及五甲基苯(39.6 mg，0.267 mmol)於二氯甲烷(445 μL)中之混合物在乾氮氣氛圍下冷卻至-76℃之內部溫度。隨後，經15分鐘逐滴添加三氯化硼(178 μL，0.178 mmol)於CH_2Cl_2中之1 M溶液，使得內部溫度未升至超過-72℃。15分鐘之後，該反應在-75℃下在氮氣下經由套管轉移用CH_2Cl_2/甲醇(10:1，230 μL)淬滅。該混合物接著在氮氣下緩慢地溫至室溫。在真空中移除揮發物以提供棕色固體，該棕色固體經由HPLC (Phenomenex® Luna® 10 μM C18(2) 100 Å，AXIA™ (00G-4253-U0-AX)管柱，250 × 300 mm，流動速率50 mL/分鐘，緩衝液(0.025 M乙酸銨水溶液)中之5-95%乙腈梯度純化以生成呈白色固體狀之標題化合物(10.3 mg，0.030 mmol，34%產率)。^{1}H NMR (CD_3OD) δ ppm 7.84 (dd, J= 9.3, 1.4 Hz, 1 H), 7.30 (t, J = 1.5 Hz, 1 H), 7.23 (dd, J = 9.3, 2.5 Hz, 1 H), 4.41 (s, 2 H), 3.91 (s, 3 H)；MS (ESI$^-$) *m/z* 343 $[M-H]^-$。

實例19：5-{1-氟-3-羥基-7-[($^2H_3$)甲氧基]萘-2-基}-1λ⁶,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮(化合物118)

實例19A：5-{3-(苯甲氧基)-1-氟-7-[($^2H_3$)甲氧基]萘-2-基}-1λ⁶,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮

【0258】 實例1H之產物(200 mg，0.497 mmol)、碘甲烷-d_3 (68.4 mg，0.472 mmol)及碳酸銫(324 mg，0.994 mmol)於*N*,*N*-二甲基甲醯胺(2 mL)中之混合物在環境溫度下攪拌持續2小時。該反應混合物在用具有0.1%三氟乙酸之乙腈(A)及具有0.1%三氟乙酸之水(B)的梯度以50 mL/分鐘之流動速率(0-1分鐘10% A，1-20分鐘線性梯度10-75%)溶離的Phenomenex® Luna® 10 μm C18管柱(30 mm × 250 mm)上藉由製備型HPLC純化以生成標題化合物(60 mg，0.143 mmol，28.8%產率)。^{1}H NMR (501 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.81 (dt, J = 8.2, 1.4 Hz, 1H), 7.54 - 7.49 (m, 2H), 7.42 (s, 1H), 7.41 - 7.36 (m, 2H), 7.37 - 7.31 (m, 1H), 7.27 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 5.24 (s, 2H), 4.48 (s, 2H)；MS (APCI-) *m/z* 418 $[M-H]^-$。

實例19B：5-{1-氟-3-羥基-7-[($^2H_3$)甲氧基]萘-2-基}-1λ⁶,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮

【0259】 經5分鐘向冷卻至-78℃之實例19A之產物(56 mg，0.134 mmol)及五甲基苯(99 mg，0.668 mmol)於二氯甲烷(2 mL)中之混合物中逐滴添加三氯化硼(0.801 mL，0.801 mmol)於二氯甲烷中之溶液。30分鐘之後，該反應用2 N HCl (0.5 mL)淬滅。該反應混合物用乙酸乙酯萃取。有機部分用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥且在減壓下濃縮。殘餘物在以具有0.1%三氟乙酸之乙腈(A)及具有0.1%三氟乙酸之水(B)的梯度以50 mL/分鐘之流動速率(0-1分鐘10% A，1-20分鐘線性梯度10-100%)溶離的Phenomenex® Luna® 10 μm C18管柱(30 mm × 250 mm)上藉由製備型HPLC純化以生成標題化合物(30 mg，0.091 mmol，68.2%產率)。^{1}H NMR (501 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.81 (dt, J = 8.2, 1.4 Hz, 1H), 7.54 -

7.49 (m, 2H), 7.42 (s, 1H), 7.41 - 7.36 (m, 2H), 7.37 - 7.31 (m, 1H), 7.27 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 5.24 (s, 2H), 4.48 (s, 2H)；MS (APCI-) *m/z* 328 $[M-H]^-$。

實例20：5-[1-氟-3-羥基-7-(2-甲氧基乙氧基)萘-2-基]-1λ⁶,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮(化合物119)

實例20A：5-[3-(苯甲氧基)-1-氟-7-(2-甲氧基乙氧基)萘-2-基]-1λ⁶,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮

【0260】 實例1H之產物(97 mg，0.24 mmol)、1-溴-2-甲氧基乙烷(66.7 mg，0.480 mmol)及碳酸銫(180 mg，0.552 mmol)於*N*,*N*-二甲基甲醯胺(0.8 mL)中之混合物在75℃下攪拌持續40分鐘。過濾該溶液且在減壓下濃縮。殘餘物藉由急驟管柱層析法在用二氯甲烷、接著二氯甲烷:甲醇(10:1)溶離之矽膠上純化以生成呈固體狀之標題化合物(100 mg，0.217 mmol，90%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.76 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 8 Hz, 2H), 7.37 (t, J = 8 Hz, 2H), 7.32 (m, 1H), 7.30 (br s, 1H), 7.25 (d, J = 2 Hz, 1H), 7.21 (dd, J = 8, 2 Hz, 1H), 5.21 (s, 2H), 4.21 (m, 2H), 4.08 (s, 2H), 3.72 (m, 2H), 3.33 (s, 3H)；MS (ESI^-) *m/z* 459 $[M-H]^-$。

實例20B：5-[1-氟-3-羥基-7-(2-甲氧基乙氧基)萘-2-基]-1λ⁶,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮

【0261】 在-78℃下向二氯甲烷(3 mL)中之實例20A之產物(100 mg，0.217 mmol)及1,2,3,4,5-五甲基苯(97 mg，0.652 mmol)中添加三氯硼烷(869 μL，0.869 mmol，1.0 M於二氯甲烷中)。該混合物在-78℃下攪拌持續40分鐘。在-78℃下添加甲醇(5 mL)。該混合物在室溫下攪拌持續5分鐘，且接著在減壓下濃縮。所得固體用庚烷(5 mL × 4)洗滌，且接著溶解於甲醇(0.5 mL)及*N*,*N*-二甲基甲醯胺(3 mL)中。該混合物藉由製備型HPLC [YMC TriArt™ C18 Hybrid 20 μm管柱，

25 × 150 mm，流動速率80 mL/分鐘，緩衝液(0.025 M碳酸氫銨水溶液，用氫氧化銨調整至pH 10)中之5-100%甲醇梯度]純化以生成標題化合物(35 mg，0.095 mmol，44%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.27 (br s, 1H), 7.67 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 2 Hz, 1H), 7.14 (dd, J = 8, 2 Hz, 1H), 7.03 (br s, 1H), 4.19 (m, 2H), 4.09 (s, 2H), 3.71 (m, 2H), 3.33 (s, 3H)；MS (ESI$^-$) *m/z* 369 [M-H]$^-$。

實例21：4-{[8-氟-6-羥基-7-(1,1,4-三側氧基-1λ^6,2,5-噻二唑啶-2-基)萘-2-基]氧基}-2,2-二甲基丁腈(化合物120)

實例21A：4-{[6-(苯甲氧基)-8-氟-7-(1,1,4-三側氧基-1λ^6,2,5-噻二唑啶-2-基)萘-2-基]氧基}-2,2-二甲基丁腈

【0262】 在室溫下分成三份向實例1H之產物(100 mg，0.249 mmol)於二甲基甲醯胺(3 mL)中之溶液中添加氫化鈉(21.87 mg，0.547 mmol)。該混合物攪拌持續30分鐘，直至未觀察到氣體逸出。4-溴-2,2-二甲基丁腈(96 mg，0.547 mmol)於*N*,*N*-二甲基甲醯胺(2 mL)中之溶液緩慢地添加至該反應混合物中。該混合物在室溫下攪拌隔夜。添加甲醇(2 mL)，在減壓下移除揮發物，且使殘餘物經受管柱層析法(SiO_2，CH_2Cl_2中之10% CH_3OH)以提供標題化合物(65 mg，0.131 mmol，53%產率)。^{1}H NMR (501 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.77 (dd, J = 9.1, 1.4 Hz, 1H), 7.59 - 7.50 (m, 2H), 7.44 - 7.26 (m, 5H), 7.20 (dd, J = 9.0, 2.5 Hz, 1H), 5.22 (s, 2H), 4.28 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 4.09 (s, 2H), 3.17 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 2.12 - 2.05 (m, 2H), 1.41 (s, 6H)；MS (APCI-) *m/z* 496 [M-H]$^-$。

實例21B：4-{[8-氟-6-羥基-7-(1,1,4-三側氧基-1λ^6,2,5-噻二唑啶-2-基)萘-2-基]氧基}-2,2-二甲基丁腈

【0263】 50 mL圓底燒瓶中之實例21A之產物(56 mg，0.113 mmol)及1,2,3,4,5-五甲基苯(50.1 mg，0.338 mmol)用氮氣沖洗持續5分鐘。接著添加二氯甲烷(5

mL)，且該異質懸浮液冷卻至-78℃且平衡持續5分鐘。隨後，經5分鐘逐滴添加三氯硼烷(0.338 mL，0.338 mmol)於二氯甲烷中之1 M溶液。30分鐘之後，該反應在-77℃下用二氯甲烷:甲醇= 2:1 (1 mL)淬滅且接著該混合物緩慢地溫至室溫。在減壓下移除揮發物，且使殘餘物經受製備型HPLC [Phenomenex® Luna® C18(2) 5 μm 100 Å AXIA™管柱(250 mm × 25 mm)。經15分鐘乙腈(A)及水中之0.1%乙酸銨(B)之30-100%梯度，流動速率25 mL/分鐘]以提供呈白色固體狀之標題化合物(28 mg，0.069 mmol，61%產率)。^{1}H NMR (501 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.68 (dd, J = 9.1, 1.4 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.13 (dd, J = 9.0, 2.5 Hz, 1H), 7.04 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 4.29 - 4.18 (m, 2H), 4.10 (s, 2H), 2.11 - 2.05 (m, 2H), 1.41 (s, 6H)；MS (APCI-) *m/z* 405 $[M-H]^-$。

實例22：5-{7-[2-(3-胺基雙環[1.1.1]戊-1-基)乙氧基]-1-氟-3-羥基萘-2-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮(化合物121)

實例22A：甲烷磺酸2-{3-[(第三丁氧羰基)胺基]雙環[1.1.1]戊-1-基}乙酯

【0264】 在0℃下向(3-(2-羥基乙基)雙環[1.1.1]戊-1-基)胺基甲酸第三丁酯(0.341 g，1.5 mmol)及三乙胺(0.304 g，3.00 mmol)於二氯甲烷(4 mL)中之混合物中添加含甲烷磺醯氯(0.180 g，1.575 mmol)之二氯甲烷(1 mL)。該混合物在室溫下攪拌持續40分鐘。該混合物用二氯甲烷(60 mL)稀釋且用水(20 mL × 2)洗滌。有機相經無水Na_2SO_4乾燥，且在減壓下濃縮以生成呈固體狀之標題化合物(460 mg，1.50 mmol，100%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.39 (br s, 1H), 4.16 (t, J = 8 Hz, 2H), 3.15 (s, 3H), 1.89 (t, J = 8 Hz, 2H), 1.81 (s, 6H), 1.37 (s, 9H)；MS (ESI^+) *m/z* 250 $[M$ -第三丁基+ $H]^+$。

實例22B：[3-(2-{[6-(苯甲氧基)-8-氟-7-(1,1,4-三側氧基-1λ^6,2,5-噻二唑啶-2-基)萘-2-基]氧基}乙基)雙環[1.1.1]戊-1-基]甲酸第三丁酯

【0265】 實例1H之產物(62.8 mg，0.15 mmol)、實例22A之產物(110 mg，0.360 mmol)及碳酸銫(161 mg，0.495 mmol)於二甲基甲醯胺(1 mL)中之混合物在75℃下攪拌持續1.5小時。過濾該混合物且在減壓下濃縮。殘餘物藉由急驟管柱層析法在用二氯甲烷、接著二氯甲烷/甲醇(20:1)溶離之矽膠上純化以生成呈固體狀之標題化合物(70 mg，0.11 mmol，74%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.78 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 8 Hz, 2H), 7.49 (s, 1H), 7.42 (d, J = 2 Hz, 1H), 7.28 - 7.38 (m, 4H), 7.21 (dd, J = 8, 2 Hz, 1H), 5.21 (br s, 2H), 4.10 (t, J = 8 Hz, 2H), 3.93 (br s, 2H), 2.00 (t, J = 8 Hz, 2H), 1.84 (s, 6H), 1.37 (s, 9H)；MS (ESI$^-$) *m/z* 626 $[M - H]^-$。

實例22C：5-{7-[2-(3-胺基雙環[1.1.1]戊-1-基)乙氧基]-3-(苯甲氧基)-1-氟萘-2-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮

【0266】 實例22B (88 mg，0.144 mmol)及三氟乙酸(1148 mg，10.07 mmol)於二氯甲烷(1.5 mL)中之混合物在室溫下攪拌持續20分鐘。濃縮該混合物。殘餘物藉由急驟管柱層析法在用二氯甲烷、接著二氯甲烷/甲醇(7:1)溶離之矽膠上純化以生成呈三氟乙酸鹽形式之標題化合物(90 mg，0.144 mmol，100產率)。MS (ESI$^+$) *m/z* 512 $[M + H]^+$。

實例22D：5-{7-[2-(3-胺基雙環[1.1.1]戊-1-基)乙氧基]-1-氟-3-羥基萘-2-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮

【0267】 在-78℃下向二氯甲烷(3 mL)中之實例22C之產物(80 mg，0.128 mmol)及1,2,3,4,5-五甲基苯(76 mg，0.512 mmol)中添加三氯硼烷(1535 μL，1.535 mmol，1.0 M於二氯甲烷中)。該混合物在-78℃下攪拌持續10分鐘，接著在0℃下攪拌持續20分鐘。在0℃下添加甲醇(6 mL)。移除冰浴，且該混合物在室溫下攪拌持續5分鐘且接著在減壓下濃縮。所得固體用庚烷(5 mL × 4)及二氯

甲烷(2 mL × 4)洗滌且藉由急驟管柱層析法在用二氯甲烷、接著二氯甲烷/甲醇(5:1)溶離之矽膠上純化以生成標題化合物(32 mg，0.076 mmol，59%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.77 9br s, 2H), 7.67 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 2 Hz, 1H), 7.12 (dd, J = 8, 2 Hz, 1H), 7.16 (s, 1H), 4.14 (br s, 2H), 4.09 (t, J = 8 Hz, 2H), 2.04 (t, J = 8 Hz, 2H), 1.94 (s, 6H)；MS (ESI$^-$) *m/z* 420 [M-H]$^-$。

實例23：5-(7-{[2-(二甲基胺基)乙基]胺基}-1-氟-3-羥基萘-2-基)-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮(化合物122)

【0268】 在具有隔膜螺帽之4 mL小瓶中，組合實例1G之產物(0.1 g，0.215 mmol)、第三丁醇鈉(0.062 g，0.645 mmol)、BrettPhos Pd G3預催化劑(5.84 mg，6.45 μmol)及BrettPhos (3.46 mg，6.45 μmol)。該等固體在攪拌下置於真空下持續5分鐘，接著小瓶經氮氣填充，隨後經1,4-二噁烷(2 mL)及*N*,*N*-二甲基乙二胺(0.047 mL，0.430 mmol)填充。所得懸浮液藉由五次真空/氮氣回填經脫氣，在室溫下攪拌持續10分鐘，且接著加熱至100℃。在100℃下30分鐘之後，該反應混合物冷卻至室溫，接著用1 M鹽酸(1 mL)淬滅，且用乙酸乙酯(2 mL)稀釋。水層用乙酸乙酯(2 × 1 mL)萃取。經組合之有機層用鹽水及1 M鹽酸之4:1混合物(1 mL)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，接著過濾且在減壓下濃縮以生成5-[3-(苯甲氧基)-7-{[2-(二甲基胺基)乙基]胺基}-1-氟萘-2-基]-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮，其無需純化即用於下一反應。MS (APCI$^-$) *m/z* 471 [M-H]$^-$。

【0269】 在-78℃下沿燒瓶之側面向5-[3-(苯甲氧基)-7-{[2-(二甲基胺基)乙基]胺基}-1-氟萘-2-基]-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮於二氯甲烷(2 mL)中之懸浮液中緩慢地添加三氯化硼於二氯甲烷中之溶液(2.15 mL，1 M，2.15 mmol)，使得內部溫度保持低於-70℃。所得溶液在-78℃下攪拌持續5分鐘，接著移除冷卻浴且使該反應混合物溫至10℃之內部溫度，接著冷卻回-78℃。該反應藉由相繼添加

乙酸乙酯(1 mL)、無水乙醇(0.5 mL)經淬滅，且溫至室溫，生成懸浮液。所得固體經由過濾加以收集，接著相繼用乙酸乙酯(2 × 1 mL)、乙腈及乙酸乙酯之50% v/v混合物(1 mL)洗滌，且在50℃下在真空中(15毫巴)乾燥至恆重以生成標題化合物(0.0524 g，0.125 mmol，58.7%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.53 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.02 (dd, J = 9.0, 2.2 Hz, 1H), 6.96 (s, 1H), 6.80 (s, 1H), 4.25 (br s, 2H), 3.49 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 3.31 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 2.83 (s, 6H)；MS (ESI$^-$) *m/z* 381 $[M-H]^-$。

實例24：5-(1-氟-3-羥基-7-甲氧基萘-2-基)(4,4-$^2H_2$)-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮(化合物123)

實例24A：{[3-(苯甲氧基)-7-甲氧基萘-2-基]胺基}($^2H_2$)乙酸甲酯

【0270】 向實例25C之產物(889.2 mg，3.18 mmol)及碳酸鉀(880 mg，6.37 mmol)於*N*,*N*-二甲基甲醯胺(8 mL)中之經攪拌懸浮液中添加溴乙酸甲酯-2,2-d_2 (0.452 mL，4.77 mmol)及0.5當量D_2O (0.032 mL，1.592 mmol)。該混合物在60℃下攪拌持續2小時且接著使其冷卻至環境溫度。該反應用含10%乙酸-d_4之D_2O (3 mL)淬滅且接著用乙酸乙酯(50 mL)稀釋萃取。有機層用飽和NH_4Cl水溶液(3 × 50 mL)及鹽水(1 × 50 mL)洗滌且經Na_2CO_3乾燥。過濾該混合物且在減壓下濃縮以生成標題化合物，該標題化合物直接地用於下一步驟。MS (APCI$^+$) *m/z* 354 $[M+H]^+$。

實例24B：{[3-(苯甲氧基)-1-氟-7-甲氧基萘-2-基]胺基}($^2H_2$)乙酸甲酯

【0271】 向實例24A之產物(0.180 g，0.509 mmol)於四氫呋喃(5.1 mL)中之經攪拌溶液中添加*N*-氟-*N*-(苯基磺醯基)苯磺醯胺(0.169 g，0.535 mmol)。2小時之後，添加Na_2SO_3 (200 mg)，且該懸浮液攪拌持續30分鐘。在N_2流下移除四氫呋喃，且殘餘物藉由管柱層析法(SiO_2，庚烷中之0-50%乙酸乙酯)純化以生成標題

化合物(0.160 g，0.431 mmol，85%)。MS (APCI$^+$) *m/z* 372 [M+H]$^+$。

實例24C：{[3-(苯甲氧基)-1-氟-7-甲氧基萘-2-基][(第三丁氧羰基)胺磺醯基]胺基}($^2H_2$)乙酸甲酯

【0272】 在氮氣下向具有攪拌棒之經加熱乾燥20 mL閃爍瓶中相繼饋入CH_2Cl_2 (5 mL)、異氰酸氯磺醯酯(0.075 mL，0.859 mmol))。隨後，經10分鐘逐滴添加2-甲基丙-2-(^{2}H)醇(0.083 mL，0.859 mmol)且該反應隨後在環境溫度下攪拌持續30分鐘。其後，經2分鐘逐滴添加新鮮製備之實例24B之產物(160 mg，0.430 mmol)及三乙胺(0.180 mL，1.289 mmol)於二氯甲烷(3 mL)中之溶液。該反應在室溫下攪拌。接著在N_2流下移除大部分溶劑且添加2 mL甲苯。殘餘物藉由管柱層析法(SiO_2，庚烷中之0-50%乙酸乙酯)純化以生成標題化合物(0.180 g，0.327 mmol，76%)。MS (APCI$^+$) *m/z* 451 [M-$CO_2C(CH_3)_3$+H]$^+$, 495 [M-$C(CH_3)_3$+H]$^+$, 569 [M+H_2O+H]$^+$。

實例24D：{[3-(苯甲氧基)-1-氟-7-甲氧基萘-2-基](胺磺醯基)胺基}($^2H_2$)乙酸甲酯

【0273】 向實例24C之產物(0.18 g，0.327 mmol)於CH_2Cl_2 (3 mL)中之經攪拌溶液中逐滴添加三氟乙酸-*d* (0.381 mL，4.90 mmol)。該溶液在環境溫度下攪拌。1小時之後，移除所有揮發物，且殘餘物藉由管柱層析法(SiO_2，庚烷中之0-100%乙酸乙酯)純化以生成標題化合物(0.132 g，0.293 mmol，90%)。MS (APCI$^+$) *m/z* 451 [M+H]$^+$。

實例24E：5-[3-(苯甲氧基)-1-氟-7-甲氧基萘-2-基](4,4-$^2H_2$)-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮

【0274】 在反應之前，藉由將265 uL 35% (重量，於D_2O中) DCl溶液溶解於D_2O中直至3 mL來獲得新鮮製備之約1 N DCl溶液。實例24D之產物(0.02 g，0.044 mmol)溶解於氘化甲醇(1 mL)中以生成懸浮液。在室溫下緩慢地添加氫化

鈉(8.79 mg，0.220 mmol)；該溶液變得均質且顏色呈淡黃色。該溶液加熱至60℃且使其攪拌持續30分鐘。該混合物用1 mL含DCl之D_2O (約1 M)小心地淬滅，且添加乙酸乙酯(1 mL)。有機層經無水Na_2SO_4乾燥，過濾且在減壓下濃縮以生成標題化合物(0.013 g，0.031 mmol，70.7%)。MS (APCI$^+$) *m/z* 419 $[M+H]^+$。

實例24F：5-(1-氟-3-羥基-7-甲氧基萘-2-基)(4,4-$^2H_2$)-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮

【0275】 實例24E之產物(0.121 g，0.289 mmol)溶解於二氯甲烷(5 mL)中且添加1,2,3,4,5-五甲基苯(0.129 g，0.868 mmol)。該混合物冷卻至-78℃且攪拌持續5分鐘，接著逐滴添加三氯化硼(0.636 mL，0.636 mmol)。該混合物攪拌持續30分鐘且沿小瓶之側面向下緩慢地添加含甲醇-d_4 (0.125 g，3.47 mmol)之二氯甲烷(0.75 mL)。該混合物攪拌持續10分鐘，且移除乾冰浴。使該混合物溫至環境溫度(白色固體自溶液中沈澱出)且攪拌持續30分鐘。在N_2流下移除溶劑，且殘餘物藉由逆相HPLC [Phenomenex® Luna® C18(2) 5 μm 100 Å AXIA™管柱(150 mm × 30 mm)；經17分鐘乙腈(A)及含10 mM乙酸銨之水(B)的3-100%梯度，流動速率50 mL/分鐘]純化以生成產物，該產物溶解於CH_3CN:D_2O (1:1，4 mL)中且經凍乾以生成呈白色粉末狀之標題化合物(44.7 mg，0.136 mmol，47%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm7.67 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.17 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.13 (dd, J = 9.0, 2.4 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 3.85 (s, 3H)；MS (APCI$^-$) *m/z* 327 $[M-H]^-$。

實例25：5-(1-氟-3-羥基-7-甲氧基萘-2-基)-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮(化合物124)

實例25A：3-(苯甲氧基)-7-甲氧基萘-2-甲酸苯甲酯

【0276】 3-羥基-7-甲氧基-2-萘甲酸(75 g，344 mmol)及碳酸銫(336 g，1031

mmol)於*N*,*N*-二甲基甲醯胺(687 mL)中之混合物在23℃下快速地攪拌持續5分鐘。其後，添加苯甲基溴(84 mL，705 mmol)。90分鐘之後，該混合物傾入H_2O (1 L)中且用乙酸乙酯(4 × 300 mL)萃取。經組合之有機層用飽和氯化銨水溶液(3 × 100 mL)洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且在真空中濃縮以提供棕色固體。藉由過濾收集粗固體，用第三丁基甲醚/庚烷(1:2，3 × 100 mL)成漿，接著在40℃下在真空中(12毫巴)乾燥以提供呈米色固體狀之標題化合物(122.5 g，307 mmol，89%產率)。MS (APCI$^+$) *m/z* 399 $[M+H]^+$。

實例25B：3-(苯甲氧基)-7-甲氧基萘-2-甲酸

【0277】 向實例25A之產物(122.5 g，307 mmol)於甲醇(780 mL)中之懸浮液中添加6 M氫氧化鈉水溶液(154 mL，922 mmol)。該異質、棕色漿液用頂置機械攪拌器攪拌且加熱至68℃之內部溫度。15分鐘之後，該混合物在冰浴中冷卻至室溫，且經5分鐘添加6 M HCl (250 mL)。該灰白色固體藉由過濾加以收集，用H_2O (3 × 500 mL)洗滌，且在65℃下在真空中乾燥至恆重以提供呈白色固體狀之標題化合物(84.1 g，273 mmol，89%產率)。MS (APCI$^+$) *m/z* 309 $[M+H]^+$。

實例25C：3-(苯甲氧基)-7-甲氧基萘-2-胺

【0278】 向實例25B之產物(84.1 g，273 mmol)於甲苯(766 mL)及第三丁醇(766 mL)中之懸浮液中添加三乙胺(40.3 mL，289 mmol)。該均質黑色溶液在氮氣下加熱至80℃之內部溫度，且經90分鐘逐滴添加疊氮磷酸二苯酯(62.2 mL，289 mmol)，其中整個反應在防爆遮蔽後面。5小時之後，該反應冷卻至室溫，用H_2O (1.5 L)稀釋，且用乙酸乙酯(3 × 150 mL)萃取。經組合之有機層用鹽水(2 × 100 mL)洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮以生成180.1 g暗棕色固體。該固體無需進一步純化轉入水解。

【0279】 向粗中間物中添加二乙烯三胺(475 mL，4.40 mol)。該異質懸浮液

在氮氣下加熱至130℃之內部溫度，此時形成均質暗橙色溶液。16小時之後，該混合物在冰浴中冷卻至室溫，且經3分鐘緩慢地添加H_2O (1.5 L)，導致黃色固體沈澱及伴隨放熱至62℃之內部溫度。一旦該異質懸浮液已冷卻至室溫，該粗固體即溶解於CH_2Cl_2 (1.5 L)中，且分離各層。水層用CH_2Cl_2 (3 × 150 mL)反萃取，且經組合之有機層用鹽水(3 × 100 mL)洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾，且在真空中濃縮以提供78.8 g橙色固體。該固體用異丙醇(50 mL)成漿，經由過濾加以收集，用異丙醇(1 × 50 mL)再成漿，且在35℃下在真空中(15毫巴)乾燥以提供呈黃色固體狀之標題化合物(60.12 g，215 mmol，經兩個步驟79%產率)。MS (APCI$^+$) *m/z* 280 $[M+H]^+$。

實例25D：{[3-(苯甲氧基)-7-甲氧基萘-2-基]胺基}乙酸甲酯

【0280】 向實例25C之產物(59.2 g，212 mmol)及碳酸鉀(58.6 g，424 mmol)於二甲基甲醯胺(363 mL)及H_2O (1.91 mL，106 mmol)中之混合物中添加2-溴乙酸甲酯(30.1 mL，318 mmol)。該懸浮液在室溫下劇烈地攪拌持續5分鐘且接著加熱至60℃之內部溫度。70分鐘之後，該懸浮液冷卻至室溫且用H_2O (600 mL)及乙酸乙酯(500 mL)稀釋。水層用乙酸乙酯(2 × 300 mL)萃取，且經組合之有機層用飽和氯化銨水溶液(3 × 60 mL)洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾，且濃縮以提供104.3 g淺米色固體。該固體用庚烷(200 mL)濕磨。所得米色固體經由過濾加以收集，用額外庚烷(2 × 30 mL)洗滌，且在35℃下在真空中(15毫巴)乾燥以提供呈灰白色固體狀之標題化合物(72.27 g，206 mmol，97%產率)。MS (APCI+) *m/z* 352 $[M+H]^+$。

實例25E：{[3-(苯甲氧基)-1-氟-7-甲氧基萘-2-基]胺基}乙酸甲酯

【0281】 向實例25D之產物(30.0 g，85 mmol)及*N*-氟代雙苯磺醯胺(26.9 g，85 mmol)之混合物中添加四氫呋喃(THF) (854 mL)，且所得均質黃色溶液在室

溫下攪拌。90分鐘之後，殘餘氧化劑藉由添加硫代硫酸鈉五水合物(10.59 g，42.7 mmol)於水(150 mL)中之溶液經淬滅，且該混合物在室溫下攪拌持續30分鐘。其後，添加乙酸乙酯(600 mL)，分離水層，且有機層相繼用碳酸鈉(18.10 g，171 mmol)於水(30 mL)中之溶液、水:鹽水(1:1，1 × 20 mL)洗滌。有機部分經硫酸鈉乾燥，過濾，且在真空中濃縮以提供亮黃色/橙色固體。該等固體用第三丁基甲醚(300 mL)濕磨，經由過濾加以收集，且濾餅(*N*-(苯基磺醯基)苯磺醯胺)用第三丁基甲醚(2 × 100 mL)洗滌。濃縮濾液以提供34.6 g暗紅色油，該暗紅色油藉由急驟層析法(750 g SiO_2，庚烷至20%乙酸乙酯/庚烷)純化以提供呈黃色固體狀之標題化合物(16.07 g，43.5 mmol，51%產率)。MS (APCI$^+$) *m/z* 370 $[M+H]^+$。

實例25F：{[3-(苯甲氧基)-1-氟-7-甲氧基萘-2-基](胺磺醯基)胺基}乙酸甲酯

【0282】 在0℃下向異氰酸氯磺醯酯(5.13 mL，59.1 mmol)於二氯甲烷(83 mL)中之溶液中緩慢地添加第三丁醇(5.65 mL，59.1 mmol)，使得內部溫度保持低於10℃。在0℃下攪拌持續30分鐘之後，經由加料漏斗緩慢地添加實例25E之產物(14.55 g，39.4 mmol)及三乙胺(10.98 mL，79 mmol)於二氯甲烷(68.9 mL)中之預形成溶液，使得內部溫度保持低於10℃。在完成添加時，用二氯甲烷(23 mL)沖洗該加料漏斗。所得溶液在0℃下攪拌持續30分鐘，且接著該反應混合物用H_2O(20 mL)淬滅。分離各層，且水層用二氯甲烷(2 × 30 mL)萃取。經組合之有機層用鹽水(1 × 30 mL)洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且在真空中濃縮以生成橙色油。殘餘物溶解於乙酸乙酯(200 mL)中且用水:鹽水(1:1，2 × 50 mL)洗滌以移除殘餘三乙胺鹽酸鹽。有機層經硫酸鈉乾燥，過濾，且在真空中濃縮以生成{[3-(苯甲氧基)-1-氟-7-甲氧基萘-2-基][(第三丁氧羰基)胺磺醯基]胺基}乙酸甲酯，其無需純化即使用。

【0283】 向{[3-(苯甲氧基)-1-氟-7-甲氧基萘-2-基][(第三丁氧羰基)胺磺醯基]胺基}乙酸甲酯於二氯甲烷(98 mL)中之溶液中添加三氟乙酸(45.5 mL，591 mmol)，且在室溫下攪拌所得暗色溶液。20分鐘之後，該反應藉由經由加料漏斗緩慢添加飽和碳酸氫鈉水溶液(691 mL)經淬滅。分離各層，且水層用二氯甲烷(2 × 50 mL)萃取。濃縮經組合之有機層以生成暗紅色油；在添加第三丁基甲醚(60 mL)時，黃色固體沈澱，經由過濾加以收集，用第三丁基甲醚(2 × 30 mL)洗滌且在35℃下在真空中(15毫巴)乾燥以生成呈亮黃色固體狀之標題化合物(13.23 g，29.5 mmol，經兩個步驟75%產率)。MS (ESI$^+$) *m/z* 449 $[M+H]^+$。

實例25G：5-(1-氟-3-羥基-7-甲氧基萘-2-基)-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮

【0284】 在室溫下向實例25F之產物(13.23 g，29.5 mmol)於四氫呋喃(THF)(355 mL)中之溶液中添加固體第三丁醇鉀(3.31 g，29.5 mmol)，且在室溫下攪拌所得溶液。10分鐘之後，該反應用1 M鹽酸(90 mL)淬滅且用乙酸乙酯(400 mL)稀釋。分離各層，且水層用乙酸乙酯(2 × 120 mL)萃取。經組合之有機層用鹽水(3 × 50 mL)洗滌，接著經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。粗物質5-[3-(苯甲氧基)-1-氟-7-甲氧基萘-2-基]-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮無需進一步純化即用於後續反應。

【0285】 粗中間物5-[3-(苯甲氧基)-1-氟-7-甲氧基萘-2-基]-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮(12.28 g，29.5 mmol)及五甲基苯(13.11 g，88 mmol)於二氯甲烷(147 mL)中之混合物在乾氮氣氛圍下冷卻至-76℃之內部溫度。隨後，經15分鐘逐滴添加三氯化硼(59.0 mL，59.0 mmol)於CH_2Cl_2中之1 M溶液，使得內部溫度未升至超過-72℃。在添加過程中，該反應變為暗棕色且變得均質。觀察到不完全轉化，且添加額外三氯化硼(2 × 5.90 mL，2 × 5.90 mmol)，導致完全轉化。該反應在-75℃下在氮氣下經15分鐘經由套管轉移用CH_2Cl_2/甲醇(10:1，140 mL)淬

滅，接著在氮氣下經20分鐘緩慢地溫至室溫。在真空中移除揮發物以提供棕色/褐色固體，該固體藉由過濾加以收集，且用庚烷(5 × 40 mL)及CH_2Cl_2 (3 × 40 mL)成漿。該粗固體懸浮於異丙醇(75 mL)中，加溫直至該材料溶解，接著經1小時使其緩慢地冷卻至室溫。該固體藉由過濾加以收集，用庚烷(2 × 30 mL)洗滌，且在60℃下在真空中(15毫巴)乾燥以提供5.11 g白色固體。濃縮母液，且重複該過程以生成額外1.96 g白色固體。組合該等批料以獲得標題化合物(7.07 g，21.67 mmol，經兩個步驟73.5%產率)。^{1}H NMR (CD_3OD) δ ppm 7.60 (dd, J = 9.1, 1.5 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 2.6, 1H), 7.16 (dd, J = 9.1, 2.6 Hz, 1H), 7.04 (s, 1 H), 4.56 (s, 2H), 3.89 (s, 3 H)；MS (ESI^-) *m/z* 325 $[M-H]^-$。

實例26：*N*-(2-{[8-氟-6-羥基-7-(1,1,4-三側氧基-1λ^6,2,5-噻二唑啶-2-基)萘-2-基]胺基}乙基)環丙烷磺醯胺(化合物125)

【0286】 在具有隔膜螺帽之4 mL小瓶中，組合實例1G之產物(0.15 g，0.322 mmol)、第三丁醇鈉(0.0.093 g，0.967 mmol)、BrettPhos Pd G3預催化劑(8.77 mg，9.67 μmol)及BrettPhos (5.19 mg，9.67 μmol)。該等固體在攪拌下置於真空下持續5分鐘，接著小瓶經氮氣填充，隨後相繼經1,4-二噁烷(3 mL)、(2-胺基乙基)胺基甲酸第三丁酯(0.102 mL，0.645 mmol)填充。所得懸浮液藉由五次真空/氮氣回填經脫氣，在室溫下攪拌持續10分鐘，且接著加熱至100℃。在100℃下30分鐘之後，該反應混合物冷卻至室溫，接著用1 M鹽酸(1 mL)淬滅，且用乙酸乙酯(2 mL)稀釋。水層用乙酸乙酯(2 × 1 mL)萃取。經組合之有機層用鹽水及1 M鹽酸之4:1混合物(1 mL)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，接著過濾且在減壓下濃縮以生成(2-{[6-(苯甲氧基)-8-氟-7-(1,1,4-三側氧基-1λ^6,2,5-噻二唑啶-2-基)萘-2-基]胺基}乙基)胺基甲酸第三丁酯，其無需純化即用於下一反應。MS ($APCI^-$) *m/z* 543 $[M-H]^-$。

【0287】 向粗物質(2-{[6-(苯甲氧基)-8-氟-7-(1,1,4-三側氧基-1λ⁶,2,5-噻二唑啶-2-基)萘-2-基]胺基}乙基)胺基甲酸第三丁酯於二噁烷(0.875 mL)中之溶液中添加HCl於二噁烷中之溶液(0.35 mL，1.4 mmol，4 M)，且所得溶液在室溫下攪拌持續2小時。該反應混合物用第三丁基甲醚(1.75 mL)稀釋，生成懸浮液。所得固體藉由過濾加以收集，用甲基第三丁基甲醚(2 × 0.875 mL)洗滌且乾燥以生成吸濕性白色固體，該白色固體在空氣中靜置時快速地變成棕色焦油。5-{7-[(2-胺基乙基)胺基]-3-(苯甲氧基)-1-氟萘-2-基}-1λ⁶,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮鹽酸鹽無需進一步純化即用於下一反應。MS (APCI⁺) *m/z* 445 $[M+H]^+$。

【0288】 向粗物質5-{7-[(2-胺基乙基)胺基]-3-(苯甲氧基)-1-氟萘-2-基}-1λ⁶,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮鹽酸鹽於二氯甲烷(1.6 mL)中之懸浮液中添加1,2,2,6,6-五甲基哌啶(0.235 mL，1.288 mol)。所得溶液在室溫下攪拌持續5分鐘，且接著冷卻至0℃。經由注射器向該經冷卻溶液中逐滴添加環丙烷磺醯氯(0.059 mL，0.644 mmol)。所得溶液攪拌持續30分鐘且接著用水(2 mL)淬滅。分離各層，且水層用二氯甲烷(3 × 1 mL)萃取。經組合之有機層用1 M硫酸氫鈉(1 mL)洗滌，且第二水層用二氯甲烷(2 mL)反萃取。經組合之有機層經無水硫酸鈉乾燥，過濾且在減壓下濃縮以生成*N*-(2-{[6-(苯甲氧基)-8-氟-7-(1,1,4-三側氧基-1λ⁶,2,5-噻二唑啶-2-基)萘-2-基]胺基}乙基)環丙烷磺醯胺，其無需純化即用於下一反應。MS (APCI⁻) *m/z* 547 $[M-H]^-$。

【0289】 在-78℃下沿燒瓶之側面向粗物質*N*-(2-{[6-(苯甲氧基)-8-氟-7-(1,1,4-三側氧基-1λ⁶,2,5-噻二唑啶-2-基)萘-2-基]胺基}乙基)環丙烷磺醯胺於二氯甲烷(3.5 mL)中之懸浮液中緩慢地添加三氯化硼於二氯甲烷中之溶液(3.22 mL，1 M，3.22 mmol)，使得內部溫度保持低於-70℃。所得溶液在-78℃下攪拌持續5分鐘，接著移除冷卻浴且使該反應混合物溫至10℃之內部溫度，接著冷卻回-

78℃。該反應藉由相繼添加乙酸乙酯(1 mL)、無水乙醇(0.5 mL)經淬滅，且接著溫至室溫且在減壓下濃縮，生成褐色固體。該粗固體懸浮於庚烷(5 mL)中且經音波處理持續30秒，生成懸浮液。該固體經由過濾加以收集且用庚烷(2 mL)洗滌。該固體接著溶解於二甲亞碸/甲醇混合物中且經由玻璃微纖維粉過濾。所得溶液直接地藉由製備型HPLC [Phenomenex® Luna® 10 µm C18(2) 250 × 30 mm管柱，流動速率100 mL/分鐘，緩衝液(0.010 M乙酸銨水溶液)中之5-60%甲醇梯度]純化以生成標題化合物(0.0475 g，0.100 mmol，47%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.46 (dd, J = 9.0, 1.6 Hz, 1H), 6.95 (dd, J = 9.0, 2.4 Hz, 1H), 6.88 (d, J = 10.3 Hz, 1H), 6.69 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 4.10 (s, 2H), 3.27 - 3.21 (m, 2H), 3.21 - 3.15 (m, 2H), 2.58 - 2.49 (m, 1H), 0.97 - 0.85 (m, 4H)；MS (ESI$^-$) *m/z* 457 [M-H]$^-$。

實例27：5-(1-氟-3-羥基-7-{[1-(甲烷磺醯基)吡咯啶-3-基]胺基}萘-2-基)-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮(化合物126)

【0290】 在具有隔膜螺帽之4 mL小瓶中，組合3-胺基-1-甲烷磺醯基吡咯啶(0.71 g，0.430 mmol)、實例1G之產物(0.1 g，0.215 mmol)、第三丁醇鈉(0.062 g，0.645 mmol)、BrettPhos Pd G3預催化劑(5.84 mg，6.45 µmol)及BrettPhos (3.46 mg，6.45 µmol)。該等固體在攪拌下置於真空下持續5分鐘，且接著小瓶經氮氣填充，隨後經1,4-二噁烷(2 mL)填充。所得懸浮液藉由五次真空/氮氣回填經脫氣，在室溫下攪拌持續10分鐘，且接著加熱至100℃。在100℃下30分鐘之後，該反應混合物冷卻至室溫，接著用1 M鹽酸(1 mL)淬滅，且用乙酸乙酯(2 mL)稀釋。水層用乙酸乙酯(2 × 1 mL)萃取。經組合之有機層用鹽水及1 M鹽酸之4:1混合物(1 mL)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，接著過濾且在減壓下濃縮以生成5-[3-(苯甲氧基)-1-氟-7-{[1-(甲烷磺醯基)吡咯啶-3-基]胺基}萘-2-基]-1λ^6,2,5-噻二

唑啶-1,1,3-三酮，其無需純化即用於下一反應。MS (APCI$^+$) *m/z* 549 [M+H]$^+$。

【0291】 在-78℃下沿燒瓶之側面向粗物質5-[3-(苯甲氧基)-1-氟-7-{[1-(甲烷磺醯基)吡咯啶-3-基]胺基}萘-2-基]-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮於二氯甲烷(2.3 mL)中之懸浮液中緩慢地添加三氯化硼於二氯甲烷中之溶液(2.15 mL，1 M，2.15 mmol)，使得內部溫度保持低於-70℃。所得溶液在-78℃下攪拌持續5分鐘，接著移除冷卻浴且使該反應混合物溫至10℃之內部溫度，接著冷卻回-78℃。該反應藉由相繼添加乙酸乙酯(1 mL)、無水乙醇(0.5 mL)經淬滅，且接著溫至室溫且在減壓下濃縮，生成褐色固體。該粗固體懸浮於庚烷(5 mL)中，且接著經音波處理持續30秒，生成懸浮液。該固體經由過濾加以收集且用庚烷(2 mL)洗滌。該固體接著溶解於二甲亞碸/甲醇混合物中且經由玻璃微纖維粉過濾。所得溶液直接地藉由製備型HPLC [Phenomenex® Luna® 10 μm C18(2) 250 × 30 mm管柱，流動速率100 mL/分鐘，緩衝液(0.010 M乙酸銨水溶液)中之5-60%甲醇梯度]純化以生成標題化合物(0.0475 g，0.100 mmol，47%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.48 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.04 - 6.88 (m, 2H), 6.67 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 4.10 (s, 2H), 3.54 (dt, J = 10.4, 5.2 Hz, 1H), 3.41 (dt, J = 9.9, 7.3 Hz, 1H), 3.38 - 3.29 (m, 1H), 3.15 (dd, J = 10.3, 3.7 Hz, 1H), 2.84 (s, 3H), 2.25 (dt, J = 13.7, 6.8 Hz, 1H), 1.96 - 1.86 (m, 1H)；MS (ESI$^-$) *m/z* 457 [M-H]$^-$。

實例28：*N*-(2-{[8-氟-6-羥基-7-(1,1,4-三側氧基-1λ^6,2,5-噻二唑啶-2-基)萘-2-基]氧基}乙基)環丙烷磺醯胺(化合物127)

實例28A：N-(2-溴乙基)環丙烷磺醯胺

【0292】 2-溴乙胺鹽酸鹽(266 mg，1.3 mmol)、環丙烷磺醯氯(192 mg，1.365 mmol)及三乙胺(395 mg，3.90 mmol)於二氯甲烷(10 mL)中之混合物在室溫下攪拌持續4小時。該混合物用二氯甲烷(60 mL)稀釋，用水(20 mL)及鹽水(20 mL)洗

滌，經無水Na_2SO_4乾燥且在減壓下濃縮以生成呈油狀之標題化合物(200 mg 0.88 mmol，67%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 3.56 (t, J = 8 Hz, 2H), 3.55 (m, 2H), 2.62 (m, 1H), 1.01 (m, 4H)。

實例28B：N-(2-{[6-(苯甲氧基)-8-氟-7-(1,1,4-三側氧基-1λ^6,2,5-噻二唑啶-2-基)萘-2-基]氧基}乙基)環丙烷磺醯胺

【0293】 實例1H之產物(89 mg，0.22 mmol)、實例28A之產物(151 mg，0.660 mmol)及碳酸銫(215 mg，0.660 mmol)於*N*,*N*-二甲基甲醯胺(1 mL)中之混合物在75℃下攪拌持續2小時。過濾該溶液。濾液藉由急驟管柱層析法在用二氯甲烷、接著二氯甲烷/甲醇(10:1)溶離之矽膠上純化以生成呈固體狀之標題化合物(60 mg 0.11 mmol，50%產率)。MS (ESI$^+$) *m/z* 550 $[M + 1]^+$。

實例28C：N-(2-{[8-氟-6-羥基-7-(1,1,4-三側氧基-1λ^6,2,5-噻二唑啶-2-基)萘-2-基]氧基}乙基)環丙烷磺醯胺

【0294】 在-78℃下向二氯甲烷(3 mL)中之實例28B之產物(44 mg，0.080 mmol)及1,2,3,4,5-五甲基苯(35.6 mg，0.240 mmol)中添加三氯硼烷(1201 μL，1.201 mmol)。該混合物在-78℃下攪拌持續10分鐘且接著在0℃下攪拌持續40分鐘。在0℃下添加乙醇(1 mL)。該混合物在室溫下攪拌持續20分鐘，且接著在減壓下濃縮。所得固體用庚烷(5 mL × 4)洗滌，接著溶解於*N*,*N*-二甲基甲醯胺(2.5 mL)中且藉由製備型HPLC [YMC TriArt™ C18 Hybrid 20 μm管柱，25 × 150 mm，流動速率80 mL/分鐘，緩衝液(0.025 M碳酸氫銨水溶液，用氫氧化銨調整至pH 10)中之5-100%甲醇梯度]純化以生成標題化合物(10 mg，0.022 mmol，27%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.50 (s, 1H), 7.69 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 2 Hz, 1H), 7.16 (dd, J = 8, 2 Hz, 1H), 7.04 (s, 1H), 4.15 (t, J = 8 Hz, 2H), 4.11 (s, 2H), 3.41 (m, 2H), 2.63 (m, 1H), 0.94 (m, 4H)；MS (ESI$^-$) *m/z* 458 [M-

H]⁻。

實例29：5-(1-氟-3-羥基-7-{[1-(甲烷磺醯基)氮雜環丁烷-3-基]胺基}萘-2-基)-1λ⁶,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮(化合物128)

【0295】 在具有隔膜螺帽之4 mL小瓶中，組合3-胺基-1-(甲烷磺醯基)氮雜環丁烷(0.065 g，0.430 mmol)、實例1G之產物(0.1 g，0.215 mmol)、第三丁醇鈉(0.062 g，0.645 mmol)、BrettPhos Pd G3預催化劑(5.84 mg，6.45 μmol)及BrettPhos (3.46 mg，6.45 μmol)。該等固體在攪拌下置於真空下持續5分鐘，接著小瓶經氮氣填充，隨後經1,4-二噁烷(2 mL)填充。所得懸浮液藉由五次真空/氮氣回填經脫氣，在室溫下攪拌持續10分鐘，且接著加熱至100℃。在100℃下30分鐘之後，該反應混合物冷卻至室溫，接著用1 M鹽酸(1 mL)淬滅，且用乙酸乙酯(2 mL)稀釋。水層用乙酸乙酯(2 × 1 mL)萃取。經組合之有機層用鹽水及1 M鹽酸之4:1混合物(1 mL)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，接著過濾且在減壓下濃縮以生成5-[3-(苯甲氧基)-1-氟-7-{[1-(甲烷磺醯基)氮雜環丁烷-3-基]胺基}萘-2-基]-1λ⁶,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮，其無需純化即用於下一反應。MS (APCI⁻) *m/z* 533 [M-H]⁻。

【0296】 在-78℃下沿燒瓶之側面向粗中間物5-[3-(苯甲氧基)-1-氟-7-{[1-(甲烷磺醯基)氮雜環丁烷-3-基]胺基}萘-2-基]-1λ⁶,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮於二氯甲烷(2.3 mL)中之懸浮液中緩慢地添加三氯化硼於二氯甲烷中之溶液(2.15 mL，1 M，2.15 mmol)，使得內部溫度保持低於-70℃。所得溶液在-78℃下攪拌持續5分鐘，接著移除冷卻浴，且使該反應混合物溫至10℃之內部溫度，接著冷卻回-78℃。該反應藉由相繼添加乙酸乙酯(1 mL)、無水乙醇(0.5 mL)經淬滅，且接著溫至室溫，且在減壓下濃縮，生成褐色固體。該粗固體懸浮於庚烷(5 mL)中且經音波處理持續30秒，生成懸浮液。該固體經由過濾加以收集且用庚烷(2 mL)

洗滌。該固體溶解於二甲亞碸/甲醇混合物中且經由玻璃微纖維粉過濾。所得溶液直接地藉由製備型HPLC [Waters XBridge™ C18 5 μm OBD管柱，30 × 100 mm，流動速率40 mL/分鐘，緩衝液(0.025 M碳酸氫銨水溶液，用氫氧化銨調整至pH 10)中之3-30%甲醇梯度]純化以生成標題化合物(0.0357 g，0.077 mmol，36 %產率)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.51 (dd, J = 9.0, 1.5 Hz, 1H), 6.96 (dd, J = 8.9, 2.3 Hz, 1H), 6.91 (s, 1H), 6.57 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 4.32 (dq, J = 7.8, 5.8 Hz, 2H), 4.23 (t, J = 7.7 Hz, 3H), 4.09 (s, 2H), 3.00 (s, 3H)；MS (ESI$^-$) *m/z* 443 $[M-H]^-$。

實例30：4-{[8-氟-6-羥基-7-(1,1,4-三側氧基-1λ^6,2,5-噻二唑啶-2-基)萘-2-基]氧基}丁腈(化合物129)

【0297】 實例1H之產物(86 mg，0.214 mmol)、碳酸銫(139 mg，0.427 mmol)及4-溴丁腈(47.4 mg，0.321 mmol)於*N*,*N*-二甲基甲醯胺(1 mL)中之混合物在環境溫度下攪拌持續2小時。在獨立小瓶中，實例1H之產物(86 mg，0.214 mmol)、碳酸銫(139 mg，0.427 mmol)及4-溴丁腈(47.4 mg，0.321 mmol)於二噁烷:*N*,*N*-二甲基甲醯胺(2:1，1.5 mL)中之混合物在環境溫度下攪拌持續2小時。組合該等反應之反應混合物，用乙酸乙酯稀釋，用水、鹽水洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥且在減壓下濃縮以生成4-{[6-(苯甲氧基)-8-氟-7-(1,1,4-三側氧基-1λ^6,2,5-噻二唑啶-2-基)萘-2-基]氧基}丁腈，其無需純化即用於下一步驟。MS (APCI$^-$) *m/z* 468 $(M-H)^-$

【0298】 在-78℃下經5分鐘向上述中間物4-{[6-(苯甲氧基)-8-氟-7-(1,1,4-三側氧基-1λ^6,2,5-噻二唑啶-2-基)萘-2-基]氧基}丁腈(200 mg，0.426 mmol)及五甲基苯(316 mg，2.130 mmol)於二氯甲烷(3 mL)中之混合物中逐滴添加三氯化硼(2.56 mL，2.56 mmol)於二氯甲烷中之溶液。30分鐘之後，該反應用2 N HCl (0.5 mL)

淬滅且用乙酸乙酯萃取。有機部分用鹽水洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥且在減壓下濃縮。粗產物用二氯甲烷濕磨以生成標題化合物(90 mg，0.237 mmol，56%)。^{1}H NMR (501 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 10.35 (s, 1H), 7.73 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.26 - 7.17 (m, 2H), 7.08 (s, 1H), 4.49 (s, 2H), 4.15 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 2.69 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.08 (p, J = 6.6 Hz, 2H)。MS (APCI$^-$) *m/z* 378 [M-H]$^-$。

實例31：[1-({[8-氟-6-羥基-7-(1,1,4-三側氧基-1λ^6,2,5-噻二唑啶-2-基)萘-2-基]氧基}甲基)環丙基]乙腈(化合物130)

【0299】 實例1H之產物(150 mg，0.373 mmol)、碳酸銫(243 mg，0.746 mmol)及2-(1-(溴甲基)環丙基)乙腈(97 mg，0.559 mmol)於*N*,*N*-二甲基甲醯胺(1.5 mL)中之混合物在環境溫度下攪拌持續2小時。該反應混合物接著分配於乙酸乙酯(60 mL)與具有1.5 mL 2 N HCl之水(15 mL)之間。分離乙酸乙酯部分，用水及鹽水洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥且在減壓下濃縮以生成[1-({[6-(苯甲氧基)-8-氟-7-(1,1,4-三側氧基-1λ^6,2,5-噻二唑啶-2-基)萘-2-基]氧基}甲基)環丙基]乙腈，其無需純化即用於下一步驟。MS (APCI$^-$) *m/z* 494 [M-H]$^-$。

【0300】 在-78℃下經5分鐘向上述中間物[1-({[6-(苯甲氧基)-8-氟-7-(1,1,4-三側氧基-1λ^6,2,5-噻二唑啶-2-基)萘-2-基]氧基}甲基)環丙基]乙腈(185 mg，0.373 mmol)及五甲基苯(277 mg，1.867 mmol)於二氯甲烷(3 mL)中之混合物中逐滴添加三氯化硼(2.24 mL，2.240 mmol)於二氯甲烷中之溶液。30分鐘之後，該反應用2 mL 0.5 N HCl淬滅且用乙酸乙酯萃取。有機部分用鹽水洗滌，經無水Na_2SO_4乾燥且在減壓下濃縮。殘餘物用二氯甲烷濕磨以生成標題化合物(85 mg，0.210 mmol，56%產率)。^{1}H NMR (501 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 10.28 (s, 1H), 7.75 - 7.70 (m, 1H), 7.22 (m, 2H), 7.07 (s, 1H), 4.45 (s, 2H), 4.00 (s, 2H), 2.80 (s, 2H), 0.77 - 0.70 (m, 2H), 0.72 - 0.65 (m, 2H)；MS (APCI$^-$) *m/z* 404 [M-H]$^-$。

實例32：5-{7-[2-(二甲基胺基)乙氧基]-1-氟-3-羥基萘-2-基}-1λ⁶,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮(化合物131)

實例32A：甲烷磺酸2-(二甲基胺基)乙酯

【0301】 在0℃下向2-(二甲基胺基)乙醇(500 mg，5.61 mmol)於二氯甲烷(25 mL)中之溶液中添加甲烷磺醯氯(0.523 mL，6.73 mmol)及三乙胺(1.01 mL，7.85 mmol)。該反應混合物在0℃下攪拌10分鐘且在室溫下攪拌1小時。接著添加水(5 mL)，且該混合物用二氯甲烷萃取。收集有機層且用鹽水(2 mL)洗滌且經無水Na_2SO_4乾燥。在減壓下小心地移除揮發物(浴溫維持約25℃)以提供粗標題化合物，該粗標題化合物無需純化即經受下一反應。

實例32B：5-{3-(苯甲氧基)-7-[2-(二甲基胺基)乙氧基]-1-氟萘-2-基}-1λ⁶,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮

【0302】 在室溫下分成三份向*N*,*N*-二甲基甲醯胺(3 mL)中之實例1H之產物(150 mg，0.373 mmol)中添加氫化鈉(60%分散於礦物油中，32.8 mg，0.820 mmol)。該反應攪拌持續30分鐘，直至未觀察到氣體逸出。新鮮製備之實例32A(137 mg，0.820 mmol)於*N*,*N*-二甲基甲醯胺(2 mL)中之溶液緩慢地添加至該反應混合物中。該反應在室溫下攪拌隔夜。添加甲醇(1 mL)，在減壓下移除揮發物，且殘餘物藉由製備型HPLC [Phenomenex® Luna® C18(2) 5 µm 100 Å AXIA™管柱(250 mm × 25 mm)純化。經15分鐘乙腈(A)及水中之0.1%乙酸銨(B)之30-100%梯度，流動速率25 mL/分鐘]以提供呈白色固體狀之標題化合物(91 mg，0.192 mmol，52%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.55 (s, 1H), 7.81 (dd, J = 9.1, 1.5 Hz, 1H), 7.60 - 7.53 (m, 2H), 7.41 - 7.33 (m, 3H), 7.37 - 7.27 (m, 2H), 7.26 (dd, J = 9.0, 2.5 Hz, 1H), 5.23 (s, 2H), 4.46 (t, J = 5.0 Hz, 2H), 4.09 (s, 2H), 3.55 (t, J = 5.0 Hz, 2H), 2.87 (s, 6H)；MS (APCI$^-$) *m/z* 472 $[M-H]^-$。

實例32C：5-{7-[2-(二甲基胺基)乙氧基]-1-氟-3-羥基萘-2-基}-1λ⁶,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮

【0303】 50 mL圓底燒瓶中之實例32B之產物(88 mg，0.186 mmol)及1,2,3,4,5-五甲基苯(83 mg，0.558 mmol)用氮氣沖洗持續5分鐘。接著添加二氯甲烷(5 mL)，且該異質懸浮液冷卻至-78℃且平衡持續5分鐘。隨後，經5分鐘逐滴添加三氯硼烷(0.56 mL，0.558 mmol)於二氯甲烷中之1 M溶液。20分鐘之後，該反應在-78℃下用二氯甲烷:乙醇= 9:1 (1 mL)淬滅且接著緩慢地溫至室溫。在減壓下移除揮發物，且殘餘物藉由製備型HPLC [Phenomenex® Luna® C18(2) 5 μm 100 Å AXIA™管柱(250 mm × 25 mm)；經15分鐘乙腈(A)及水中之0.1%乙酸銨(B)之30-100%梯度，流動速率25 mL/分鐘]純化以生成呈白色固體狀之標題化合物(30 mg，0.078 mmol，42%產率)。^{1}H NMR (501 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.53 (s, 1H), 7.71 (dd, J = 9.0, 1.4 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.18 (dd, J = 9.0, 2.6 Hz, 1H), 7.05 (s, 1H), 4.38 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 4.10 (s, 2H), 2.75 (s, 6H)；MS (APCI$^-$) *m/z* 382 $[M-H]^-$。

實例33：5-{7-[1-(環丙基甲基)-1*H*-吡唑-4-基]-1-氟-3-羥基萘-2-基}-1λ⁶,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮(化合物132)

實例33A：5-{3-(苯甲氧基)-7-[1-(環丙基甲基)-1H-吡唑-4-基]-1-氟萘-2-基}-1λ⁶,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮

【0304】 向二噁烷(5 mL)中之實例1G之產物(100 mg，0.215 mmol)中添加1-(環丙基甲基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊環-2-基)-1*H*-吡唑(80 mg，0.322 mmol)及碳酸鈉(0.322 mL，0.645 mmol)。添加肆(三苯基膦)鈀(0) (24.8 mg，0.021 mmol)，且向該反應混合物噴射N_2持續5分鐘。該混合物在100℃下加熱隔夜。該反應冷卻至室溫，且在減壓下移除揮發物。殘餘物藉由管柱層析法

(SiO_2，乾負載，含5%甲醇之二氯甲烷)純化以提供呈黃色固體狀之標題化合物(68 mg，0.134 mmol，63%產率)。MS (APCI-) *m/z* 505 $[M-H]^-$。

實例33B：5-{7-[1-(環丙基甲基)-1H-吡唑-4-基]-1-氟-3-羥基萘-2-基}-1λ⁶,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮

【0305】 50 mL圓底燒瓶中之實例33A之產物(50 mg，0.099 mmol)及1,2,3,4,5-五甲基苯(43.9 mg，0.296 mmol)用氮氣沖洗持續5分鐘。接著添加二氯甲烷(5 mL)，且該異質懸浮液冷卻至-78℃且平衡持續5分鐘。隨後，經5分鐘逐滴添加三氯硼烷(0.296 mL，0.296 mmol)於二氯甲烷中之1 M溶液。20分鐘之後，該反應在-78℃下用二氯甲烷:乙醇= 9:1 (1 mL)淬滅且接著緩慢地溫至室溫。在減壓下移除揮發物，且殘餘物藉由製備型HPLC [Phenomenex® Luna® C18(2) 5 μm 100 Å AXIA™管柱(250 mm × 25 mm)，經15分鐘乙腈(A)及含0.1%乙酸銨之水(B)之30-100%梯度，流動速率25 mL/分鐘]純化以提供呈白色固體狀之標題化合物(18 mg，0.043 mmol，44%產率)。^{1}H NMR (501 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.71 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.00 (d, J = 10.7 Hz, 2H), 7.73 (s, 2H), 7.05 (s, 1H), 4.11 (s, 2H), 4.00 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 1.29 (tt, J = 7.6, 4.8 Hz, 1H), 0.60 - 0.51 (m, 2H), 0.44 - 0.38 (m, 2H)；MS (APCI-) *m/z* 415 $[M-H]^-$。

實例34：5-{1-氟-3-羥基-7-[(1H-吡唑-4-基)甲氧基]萘-2-基}-1λ6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮(化合物133)

實例34A：4-(((甲基磺醯基)氧基)甲基)-1H-吡唑-1-甲酸第三丁酯

【0306】 二氯甲烷(1 mL)中之甲烷磺醯氯(202 mg，1.760 mmol)逐滴添加至4-(羥基甲基)-1*H*-吡唑-1-甲酸第三丁酯(317 mg，1.6 mmol)及三乙胺(324 mg，3.20 mmol)於二氯甲烷(6 mL)中之經攪拌冷(0℃)溶液中。使該反應混合物溫至環境溫度且在環境溫度下維持30分鐘。該反應混合物用乙酸乙酯(30 mL)稀釋，且用

0.2 N HCl水溶液(10 mL)淬滅。分離有機層且用鹽水(10 mL)洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮以生成標題化合物(415 mg，1.502 mmol，94%產率)。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.44 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 5.21 (s, 2H), 2.32 (s, 3H), 1.58 (s, 9H)。

實例34B：4-({[6-(苯甲氧基)-8-氟-7-(1,1,4-三側氧基-1λ^6,2,5-噻二唑啶-2-基)萘-2-基]氧基}甲基)-1H-吡唑-1-甲酸第三丁酯

【0307】 實例1H (150 mg，0.373 mmol)、實例34A (206 mg，0.746 mmol)及碳酸銫(202 mg，0.621 mmol)於*N*,*N*-二甲基甲醯胺(1 mL)中之混合物在70℃下攪拌持續40分鐘。該混合物冷卻至環境溫度，且用乙酸乙酯(50 mL)稀釋。有機相用0.2 N HCl水溶液(10 mL)及鹽水(10 mL)洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮以生成標題化合物(215 mg，0.369 mmol，99%產率)。MS (ESI$^-$) *m/z* 581 $(M-H)^-$。

實例34C：5-{1-氟-3-羥基-7-[(1H-吡唑-4-基)甲氧基]萘-2-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮

【0308】 在-78℃下向1,2,3,4,5-五甲基苯(115 mg，0.772 mmol)及實例34B (150 mg，0.257 mmol)於二氯甲烷(3 mL)中之混合物中添加三氯硼烷(2.832 mL，2.83 mmol，1 M於二氯甲烷中)。該混合物在-78℃下攪拌持續10分鐘，接著在-20℃下攪拌持續30分鐘。該混合物用乙醇(6 mL)淬滅且濃縮。殘餘物用庚烷(4 × 4 mL)及二氯甲烷(6 × 3 mL)洗滌，且濃縮以生成粗產物。該粗產物溶解於*N*,*N*-二甲基甲醯胺(3 mL)中，經由玻璃微纖維粉過濾且藉由製備型HPLC [YMC TriArt™ C18 Hybrid 5 μm管柱，50 × 100 mm，流動速率140 mL/分鐘，緩衝液(0.025 M碳酸氫銨水溶液，用氫氧化銨調整至pH 10)中之5-55%乙腈梯度]純化以生成標題化合物(34 mg，0.087 mmol，33.7%產率)。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12.85 (br s, 1H), 7.87 (br s, 1H), 7.66 (dd, *J* = 8, 2 Hz, 1H),

7.60 (br s, 1H), 7.29 (d, *J* = 2 Hz, 1H), 7.13 (dd, *J* = 8, 2 Hz, 1H), 7.02 (s, 1H), 5.08 (s, 2H), 4.11 (m, 1H), 4.09 (s, 2H)；MS (ESI^-) *m/z* 391 $(M-H)^-$。

實例35：5-[1-氟-3-羥基-7-(2-甲基丙氧基)萘-2-基]-1λ⁶,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮(化合物134)

實例35A：5-[3-(苯甲氧基)-1-氟-7-(2-甲基丙氧基)萘-2-基]-1λ⁶,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮

【0309】 在23℃下，1-碘-2-甲基丙烷(0.09 mL，0.77 mmol，1.6當量)添加至碳酸銫(362 mg，1.11 mmol，2.2當量)及實例1H之產物(201 mg，0.5 mmol，1當量)於*N*,*N*-二甲基甲醯胺(1.0 mL)中之懸浮液中。密封該反應容器(4 mL小瓶)，且該經密封容器置於已預熱至60℃之加熱塊中。該反應混合物在60℃下攪拌持續2小時。該反應混合物經5分鐘冷卻至23℃。在23℃下添加額外1-碘-2-甲基丙烷(0.09 mL，0.77 mmol，1.6當量)。密封該反應容器，且該經密封容器置於已預熱至100℃之加熱塊中。該反應混合物在100℃下攪拌持續3小時。該反應混合物經5分鐘冷卻至23℃。在23℃下添加額外1-碘-2-甲基丙烷(0.09 mL，0.77 mmol，1.6當量)。密封該反應容器，且該經密封容器置於已預熱至100℃之加熱塊中。該反應混合物在100℃下攪拌持續1小時。該產物混合物經15分鐘冷卻至23℃。該經冷卻混合物用水(0.5 mL)及二甲亞碸(5.0 mL)稀釋。該經稀釋混合物藉由逆相急驟管柱層析法(100 g RediSep® Gold C18管柱，經10個管柱體積用10─100% [v/v]甲醇─0.025 M碳酸氫銨水溶液[用固體二氧化碳酸化]梯度溶離，接著用100%甲醇等度溶離持續3個管柱體積，流動速率= 60 mL/分鐘)純化以提供呈黃色固體狀之標題化合物(59.0 mg，25%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.77 (dd, *J* = 9.6, 4.0 Hz, 1H), 7.49-7.32 (m, 6H), 7.23-7.17 (m, 2H), 5.17 (d, *J* = 17.4 Hz, 2H), 7.73 (s, 1H), 4.66 (s, 1H), 3.93 (d, *J* = 6.7 Hz, 1H), 3.27 (d, *J* = 7.6

Hz, 1H), 1.88 (dq, *J* = 13.4, 6.7 Hz, 1H), 0.86 (d, *J* = 6.7 Hz, 2H), 0.79 (d, *J* = 6.7 Hz, 2H)；MS (APCI$^+$) *m/z* 459 [M+H]$^+$。

實例35B：5-[1-氟-3-羥基-7-(2-甲基丙氧基)萘-2-基]-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮

【0310】 在-78℃下，三氯化硼於二氯甲烷中之溶液(1.0 M，0.80 mL，0.80 mmol，6.2當量)添加至實例35A之產物(59.0 mg，0.13 mmol，1當量)於二氯甲烷(1.5 mL)中之懸浮液中。該反應混合物在-78℃下(乾冰/丙酮浴)攪拌持續10分鐘。反應容器接著轉移至冰浴。該反應混合物在0℃下攪拌持續10分鐘。該反應容器接著返回乾冰/丙酮浴。該反應混合物在-78℃下攪拌持續5分鐘。該產物混合物接著在-78℃下用乙醇(2.0 mL)緩慢地稀釋。該經稀釋混合物溫至23℃且濃縮該經加溫混合物。所獲得之殘餘物用庚烷(5 mL)濕磨。所獲得之殘餘物溶解於10%丙酮-二氯甲烷(2.0 mL)中，且該溶液用庚烷(10.0 mL)稀釋。形成沈澱物，且傾析母液。所獲得之殘餘物用庚烷(1.0 mL)濕磨以提供標題化合物(10.2 mg，22%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.65 (dd, *J* = 11.9, 9.2 Hz, 1H), 7.14-7.09 (m, 2H), 7.03 (d, *J* = 13.4 Hz, 1H), 4.80 (s, 1H), 4.63 (s, 1H), 4.26 (d, *J* = 6.6 Hz, 1H), 3.43 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 2.13-2.04 (m, 1H), 0.99 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H), 0.94 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H)；MS (APCI$^+$) *m/z* 369 [M+H]$^+$。

實例36：5-[1-氟-3-羥基-7-(2-羥基丙氧基)萘-2-基]-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮(化合物135)

實例36A：5-[3-(苯甲氧基)-1-氟-7-(2-羥基丙氧基)萘-2-基]-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮

【0311】 向實例1H (120 mg，0.298 mmol)於*N*,*N*-二甲基甲醯胺(2 mL)中之溶液中添加碳酸銫(214 mg，0.656 mmol)及1-溴-2-丙醇(41.4 mg，0.298 mmol)。該混合物加熱至80℃隔夜。在冷卻之後，該混合物藉由通過矽藻土經過濾，在減

壓下移除揮發物，且使殘餘物經受製備型HPLC [Phenomenex® Luna® C18(2) 5 μm 100 Å AXIA™管柱(250 mm × 25 mm)。經15分鐘乙腈(A)及含0.1%三氟乙酸之水(B)之30-100%梯度，流動速率25 mL/分鐘]以生成標題化合物(30 mg，0.065 mmol，22%產率)。MS (APCI$^-$) *m/z* 459 [M-H]$^-$。

實例36B：5-[1-氟-3-羥基-7-(2-羥基丙氧基)萘-2-基]-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮

【0312】 實例36A之產物(30 mg，0.065 mmol)及四氫呋喃(3 mL)添加至具有玻璃襯墊之20 mL Barnstead Hast C反應器中之10% $Pd(OH)_2/C$ (濕，60 mg，0.214 mmol)中，且該混合物在25℃下在113 psi氫氣下攪拌持續21.1小時。該混合物經由矽藻土墊過濾，在減壓下移除揮發物，且使殘餘物經受製備型HPLC [Phenomenex® Luna® C18(2) 5 μm 100 Å AXIA™管柱(250 mm × 25 mm)。經15分鐘乙腈(A)及含0.1%三氟乙酸之水(B)之30-100%梯度，流動速率25 mL/分鐘]以生成標題化合物(6 mg，0.016 mmol，25%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 10.31 (s, 1H), 7.75 - 7.68 (m, 1H), 7.27 - 7.18 (m, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.07 (s, 1H), 4.48 (s, 2H), 4.00 (p, *J* = 5.9 Hz, 1H), 3.99 - 3.86 (m, 2H), 1.19 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H)；MS (APCI$^-$) *m/z* 369 [M-H]$^-$。

實例37：*N*-(環丙基甲基)-8-氟-6-羥基-7-(1,1,4-三側氧基-1λ^6,2,5-噻二唑啶-2-基)萘-2-甲醯胺(化合物136)

實例37A：6-(苯甲氧基)-8-氟-7-(1,1,4-三側氧基-1λ^6,2,5-噻二唑啶-2-基)萘-2-甲酸甲酯

【0313】 向50 mL不鏽鋼壓力反應器中之實例1G (2.5 g，5.37 mmol)、[1,1′-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯鈀(II) (0.079 g，0.107 mmol)之混合物中添加甲醇(25 mL)及三乙胺(1.498 mL，10.75 mmol)。該反應器用氮氣脫氣數次，隨後用一氧化碳氣體再填充至60 psi。該混合物加熱至80℃且在60 psi一氧化碳下攪拌持續

10小時。過濾該混合物，且在減壓下濃縮濾液，且使殘餘物經受管柱層析法(SiO_2，含5%甲醇之二氯甲烷)以提供標題化合物(1.5 g，3.38 mmol，63%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.97 (s, 3H), 8.55 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.05 - 7.91 (m, 2H), 7.60 - 7.55 (m, 2H), 7.47 (s, 1H), 7.42 - 7.28 (m, 3H), 5.31 (s, 2H), 4.10 (s, 2H), 3.92 (s, 3H)；MS (APCI$^-$) *m/z* 443 [M-H]$^-$。

實例37B：6-(苯甲氧基)-8-氟-7-(1,1,4-三側氧基-1λ^6,2,5-噻二唑啶-2-基)萘-2-甲酸

【0314】 在環境溫度下向實例37A (200 mg，0.450 mmol)於甲醇(1 mL)、四氫呋喃(1 mL)及水(1 mL)中之溶液中添加LiOH (32.3 mg，1.350 mmol)，且該混合物在環境溫度下攪拌隔夜。藉由添加HCl (2 N)將該反應混合物之pH調整至中性。該混合物用乙酸乙酯(3 × 3 mL)萃取，在減壓下移除揮發物且使殘餘物經受製備型HPLC [Phenomenex® Luna® C18(2) 5 μm 100 Å AXIA™管柱(250 mm × 25 mm)。經15分鐘乙腈(A)及含0.1%三氟乙酸之水(B)之30-100%梯度，流動速率25 mL/分鐘]以提供標題化合物(150 mg，0.349 mmol，77%產率)。MS (APCI$^-$) *m/z* 429 [M-H]$^-$。

實例37C：N-(環丙基甲基)-8-氟-6-羥基-7-(1,1,4-三側氧基-1λ^6,2,5-噻二唑啶-2-基)萘-2-甲醯胺

【0315】 向實例37B (150 mg，0.349 mmol)於*N*,*N*-二甲基甲醯胺(2 mL)中之溶液中添加環丙基甲胺(49.6 mg，0.697 mmol)、(1-[雙(二甲基胺基)亞甲基]-1*H*-1,2,3-三唑并[4,5-*b*]吡啶鎓3-氧化物六氟磷酸鹽(139 mg，0.366 mmol)及三乙胺(106 mg，1.046 mmol)且該混合物在60℃下攪拌隔夜。在冷卻之後，添加水(10 mL)且該混合物用乙酸乙酯(3 × 5 mL)萃取。組合有機層，經硫酸鈉乾燥，且在減壓下濃縮以生成6-(苯甲氧基)-*N*-(環丙基甲基)-8-氟-7-(1,1,4-三側氧基-1λ^6,2,5-噻二唑啶-2-基)萘-2-甲醯胺，其無需純化即經受下一步驟。MS (APCI$^-$) *m/z* 482

[M-H]$^-$。

【0316】 該6-(苯甲氧基)-*N*-(環丙基甲基)-8-氟-7-(1,1,4-三側氧基-1λ^6,2,5-噻二唑啶-2-基)萘-2-甲醯胺及四氫呋喃(2 mL)添加至具有玻璃襯墊之20 mL Barnstead反應器中之5% Pd/C (120 mg，0.525 mmol)中。該混合物在25℃下在50 psi氫氣下攪拌持續18小時。過濾該混合物，在減壓下移除揮發物，且使殘餘物經受製備型HPLC [Phenomenex® Luna® C18(2) 5 μm 100 Å AXIA™管柱(250 mm × 25 mm)。經15分鐘乙腈(A)及含0.1%三氟乙酸之水(B)之30-100%梯度，流動速率25 mL/分鐘]以生成標題化合物(46 mg，0.117 mmol，經兩個步驟47%產率)。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 10.96 (s, 1H), 8.78 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 8.49 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.96 (dd, J = 8.7, 1.8 Hz, 1H), 7.85 (dd, J = 8.8, 1.4 Hz, 1H), 7.16 (s, 1H), 4.52 (s, 2H), 3.19 (dd, J = 6.8, 5.7 Hz, 2H), 1.12 - 1.01 (m, 1H), 0.49 - 0.40 (m, 2H), 0.29 - 0.22 (m, 2H)；MS (APCI-) *m/z* 392 [M-H]$^-$。

實例38：5-[1-氟-3-羥基-7-(2-{[2-(三氟甲氧基)乙基]胺基}乙氧基)萘-2-基]-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮(化合物137)

【0317】 使用實例46中描述之方法，用2-(三氟甲氧基)乙胺取代丙-2-胺來製備標題化合物。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.56 (s, 1H), 8.71 (br s, 2H), 7.73 (d, J = 8, Hz, 1H), 7.26 (d, J = 2, Hz, 1H), 7.20 (dd, J = 8, 2 Hz, 1H), 7.05 (s, 1H), 4.37 (m, 4H), 4.11 (t, J = 6 Hz, 2H), 4.10 (s, 2H), 3.42 (m, 2H)；MS (ESI$^-$) *m/z* 466 (M-H)$^-$。

實例39：5-(1-氟-3-羥基-7-{2-[(2-甲氧基乙基)胺基]乙氧基}萘-2-基)-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮(化合物138)

【0318】 使用實例46中描述之方法，用2-甲氧基乙胺取代丙-2-胺來製備標題化合物。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.51 (s, 1H), 8.25 (br s, 2H), 7.72

(d, *J* = 8, Hz, 1H), 7.25 (d, *J* = 2, Hz, 1H), 7.19 (dd, *J* = 8, 2 Hz, 1H), 7.05 (s, 1H), 4.32 (t, *J* = 6 Hz, 2H), 4.09 (s, 2H), 3.59 (t, *J* = 6 Hz, 2H), 3.35 (m, 2H), 3.29 (s, 3H), 3.17 (m, 2H)；MS (ESI^-) *m/z* 412 $(M-H)^-$; MS (ESI^-) *m/z* 366 $(M-H)^-$。

實例40：5-{1-氟-3-羥基-7-[3-(甲基胺基)丙基]萘-2-基}-1λ⁶,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮(化合物139)

【0319】 使用實例41中描述之方法，用甲胺取代乙胺來製備標題化合物。^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 10.44 (s, 1H), 8.51 (br s, 2H), 7.74 (d, *J* = 8, Hz, 1H), 7.73 (d, *J* = 2, Hz, 1H), 7.40 (dd, *J* = 8, 2 Hz, 1H), 7.10 (s, 1H), 4.42 (s, 2H), 2.87 (m, 2H), 2.81 (t, *J* = 7, Hz, 2H), 2.54 (m, 3H), 1.96 (m, 2H)。

實例41：5-{7-[3-(乙基胺基)丙基]-1-氟-3-羥基萘-2-基}-1λ⁶,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮(化合物140)

實例41A：3-[6-(苯甲氧基)-8-氟-7-(1,1,4-三側氧基-1λ⁶,2,5-噻二唑啶-2-基)萘-2-基]丙醛

【0320】 實例1G (0.60 g，1.290 mmol)、**2-(二-第三丁基膦基)聯苯** (0.058 g，0.193 mmol)、乙酸鈀(II) (0.043 g，0.193 mmol)、丙-2-烯-1-醇(0.225 g，3.87 mmol)及三乙胺(0.261 g，2.58 mmol)於*N*,*N*-二甲基甲醯胺(4 mL)中之混合物置於氮氣下且加熱至120℃持續1.5小時。該混合物冷卻至環境溫度，且用乙酸乙酯(60 mL)稀釋。有機相用0.5 N HCl水溶液(10 mL)及鹽水(10 mL × 3)洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮以生成標題化合物(520 mg，1.175 mmol，92%產率)。MS (ESI^-) *m/z* 441 $(M-H)^-$。

實例41B：5-{3-(苯甲氧基)-7-[3-(乙基胺基)丙基]-1-氟萘-2-基}-1λ⁶,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮

【0321】 實例41A (100 mg，0.226 mmol)、三乙胺(114 mg，1.130 mmol)、乙

胺(0.339 mL，0.678 mmol)及三乙醯氧基硼氫化鈉(192 mg，0.904 mmol)於乙腈/甲醇(4:1，3 mL)中之混合物在環境溫度下攪拌持續18小時。接著添加甲醇/水(1:2，2 mL)。過濾該溶液，且濾液藉由製備型HPLC [YMC TriArt™ C18 Hybrid 5 μm管柱，50 × 100 mm，流動速率140 mL/分鐘，緩衝液(0.025 M碳酸氫銨水溶液，用氫氧化銨調整至pH 10)中之5-70%甲醇梯度]純化以生成標題化合物(35 mg，0.074 mmol，32.8%產率)。MS (ESI$^-$) *m/z* 470 $(M-H)^-$。

實例41C：5-{7-[3-(乙基胺基)丙基]-1-氟-3-羥基萘-2-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮

【0322】 在-78℃下向1,2,3,4,5-五甲基苯(38.5 mg，0.260 mmol)及實例41B (35 mg，0.074 mmol)於二氯甲烷(3 mL)中之混合物中添加三氯硼烷(0.816 mL，0.816 mmol，1 M於二氯甲烷中)。該混合物在-78℃下攪拌持續10分鐘，接著在-20℃下攪拌持續20分鐘。該混合物用乙醇(3 mL)淬滅且濃縮。殘餘物用庚烷(4 × 4 mL)及二氯甲烷(6 × 3 mL)洗滌，且濃縮以生成標題化合物(27 mg，0.071 mmol，95%產率)。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 10.51 (s, 1H), 8.63 (br s, 2H), 7.74 (d, *J* = 8, Hz, 1H), 7.73 (d, *J* = 2, Hz, 1H), 7.42 (dd, *J* = 8, 2 Hz, 1H), 7.11 (s, 1H), 4.45 (s, 2H), 2.90 (m, 4H), 2.82 (t, *J* = 7, Hz, 2H), 1.98 (m, 2H), 1.17 (t, *J* = 7 Hz, 3H)；MS (ESI$^-$) *m/z* 380 $(M-H)^-$。

實例42：5-{7-[5-(二甲基磷醯基)噻吩-2-基]-1-氟-3-羥基萘-2-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮(化合物141)

實例42A：(5-溴噻吩-2-基)(二甲基)側氧基-λ^5-磷化氫

【0323】 在20℃下在氮氣下向2-溴-5-碘噻吩(407 mg，1.409 mmol)、二甲基氧化膦(100 mg，1.281 mmol)及三乙胺(0.214 mL，1.537 mmol)於1,4-二噁烷(5 mL)中之溶液中添加參(二亞苯甲基丙酮)二鈀(0) ($Pd_2(dba)_3$，11.73 mg，0.013

mmol)及(9,9-二甲基-9*H*-氧雜蒽-4,5-二基)雙(二苯基膦) (Xantphos，14.83 mg，0.026 mmol)。接著，該混合物在20℃下攪拌持續12小時。該反應混合物在減壓下濃縮。殘餘物藉由製備型HPLC [Agela-SNAP 20-35 μm，100 Å C18急驟管柱，120 g，流動速率20 mL/分鐘，監測波長：220及254 nm，水中之0-35%乙腈梯度]純化以生成標題化合物(220 mg，0.874 mmol，68.2%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.32 (dd, J = 7.88, 3.75 Hz, 1H), 7.13-7.16 (m, 1H), 1.79 (d, J = 13.26 Hz, 6H)。

*實例42B：5-[3-(苯甲氧基)-1-氟-7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊環-2-基)萘-2-基]-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮及[6-(苯甲氧基)-8-氟-7-(1,1,4-三側氧基-1λ^6,2,5-噻二唑啶-2-基)萘-2-基]*硼酸

【0324】 在20℃下在氮氣下向實例1G (400 mg，0.860 mmol)、乙酸鉀(253 mg，2.58 mmol)及雙(頻那醇基)二硼(437 mg，1.719 mmol)於1,4-二噁烷(7 mL)中之溶液中添加[1,1′-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯鈀(II)與二氯甲烷之複合物($PdCl_2$(dppf)-CH_2Cl_2加合物，140 mg，0.172 mmol)。接著，該混合物在80℃下攪拌持續4小時。接著，該混合物在減壓下濃縮。殘餘物藉由製備型HPLC [Agela-SNAP C18 20～35 μm，100 Å急驟管柱，120 g，流動速率120 mL/分鐘，水中之0-45%乙腈梯度，監測波長：220及254 nm]純化以生成標題化合物之混合物(300 mg，0.577 mmol，產率67.1%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.50 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.95 (d, J = 8.25 Hz, 1H), 7.85-7.89 (m, 1H), 7.78-7.84 (m, 2H), 7.53 (br d, J = 7.38 Hz, 4H), 7.30-7.44 (m, 8H), 5.29 (br s, 4H), 4.50 (br d, J = 6.50 Hz, 4H), 1.34 (s, 9H), 1.15-1.17 (m, 3H)。

實例42C：5-{3-(苯甲氧基)-7-[5-(二甲基磷醯基)噻吩-2-基]-1-氟萘-2-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮

【0325】 在20℃下在氮氣下肆[三苯基膦]鈀(0) ($Pd(Ph_3P)_4$，17.40 mg，0.015 mmol)添加至實例42B之化合物(86 mg，0.181 mmol)、碳酸鈉(Na_2CO_3，31.9 mg，0.301 mmol)及實例42A之化合物(40 mg，0.151 mmol)於甲苯(2 mL)、乙醇(1 mL)及水(0.5 mL)中之混合物中。該混合物在100℃下在氮氣下攪拌持續2小時。接著，該混合物冷卻至25℃。如上文所述設置一個額外10 mg標度小瓶及一個額外40 mg標度小瓶。組合此三個反應且用水(50 mL)稀釋。所得混合物用乙酸乙酯(3 × 20 mL)萃取。該水溶液用1 M鹽酸水溶液酸化至pH = 3。所得混合物用乙酸乙酯(3 × 30 mL)萃取。經組合之有機相用鹽水(50 mL)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥且在減壓下濃縮。殘餘物藉由製備型HPLC [Welch Xtimate™ C18 150×25 mm，5 μm管柱流動速率25 mL/分鐘，經15分鐘碳酸氫銨水溶液(10 mM)中之30-50%乙腈梯度，波長：220及254 nm]純化。所得溶液用1 M鹽酸水溶液酸化至pH = 3且用乙酸乙酯(3 × 30 mL)萃取。經組合之有機相用鹽水(30 mL)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥且在減壓下濃縮以生成標題化合物(40 mg，0.070 mmol，20.60%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.97 (s, 2H), 7.82 (dd, J = 3.69, 1.69 Hz, 1H), 7.63 (dd, J = 7.13, 3.75 Hz, 1H), 7.47-7.58 (m, 3H), 7.30-7.44 (m, 3H), 5.30 (s, 2H), 4.49 (s, 2H), 1.78 (d, J = 13.76 Hz, 6H)；MS (ESI^-) m/z 543 $(M-H)^-$。

實例42D：5-{7-[5-(二甲基磷醯基)噻吩-2-基]-1-氟-3-羥基萘-2-基}-1λ⁶,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮, 銨鹽

【0326】 在0℃下向實例42C之化合物(35 mg，0.061 mmol)於無水二氯甲烷(10 mL)中之混合物中逐滴添加三氯硼烷(0.366 mL，0.366 mmol)。接著，該混合物在20℃下攪拌持續2小時。如上文所述設置一個額外5 mg標度小瓶。組合此兩種反應混合物，用5 mL甲醇淬滅，且在減壓下濃縮。殘餘物用*N*,*N*-二甲基

甲醯胺溶解且藉由製備型HPLC [Gilson 281半製備型HPLC系統，Welch Xtimate™ C18管柱，150×25 mm，5 μm，流動速率25 mL/分鐘，緩衝液(10 mM碳酸氫銨水溶液)中之30-50%乙腈梯度，波長：220及254 nm]純化且經凍乾以生成呈銨鹽之標題化合物(15 mg，0.030 mmol，43.2%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.13 (s, 1H), 7.83 (s, 2H), 7.77 (dd, J = 3.50, 1.50 Hz, 1H), 7.61 (dd, J = 7.07, 3.69 Hz, 1H), 7.34-7.56 (m, 3H), 7.10 (s, 1H), 4.11 (s, 2H), 1.77 (d, J = 13.76 Hz, 6H)；MS (ESI$^-$) m/z 453 $(M-H)^-$。

實例43：5-{7-[2-(環丙基胺基)乙氧基]-1-氟-3-羥基萘-2-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮(化合物142)

【0327】 使用實例46中描述之方法，用環丙胺取代丙-2-胺來製備標題化合物。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.99 (s, 1H), 8.95 (br s, 2H), 7.75 (d, J = 8, Hz, 1H), 7.29 (d, J = 2, Hz, 1H), 7.27 (dd, J = 8, 2 Hz, 1H), 7.09 (s, 1H), 4.38 (t, J = 5 Hz, 2H), 4.30 (s, 2H), 3.49 (m, 2H), 2.83 (m, 1H), 0.87 (m, 2H), 0.79 (m, 2H)；MS (ESI$^-$) m/z 394 $(M-H)^-$。

實例44：5-{1-氟-3-羥基-7-[2-(甲基胺基)乙氧基]萘-2-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮(化合物143)

【0328】 使用實例46中描述之方法，用甲胺取代丙-2-胺來製備標題化合物。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 10.16 (br s, 1H), 8.72 (br s, 2H), 7.72 (d, J = 8, Hz, 1H), 7.25 (d, J = 2, Hz, 1H), 7.21 (dd, J = 8, 2 Hz, 1H), 7.05 (s, 1H), 4.34 (s, 2H), 4.32 (t, J = 5 Hz, 2H), 3.47 (m, 2H), 2.62 (m, 3H)；MS (ESI$^-$) m/z 368 $(M-H)^-$。

實例45：5-{7-[2-(乙基胺基)乙氧基]-1-氟-3-羥基萘-2-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮(化合物144)

【0329】 使用實例46中描述之方法，用乙胺取代丙-2-胺來製備標題化合物。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.81 (s, 1H), 8.93 (br s, 2H), 7.74 (d, J = 8, Hz, 1H), 7.37 (d, J = 2, Hz, 1H), 7.24 (dd, J = 8, 2 Hz, 1H), 7.07 (s, 1H), 4.52 (t, J = 5 Hz, 2H), 4.21 (s, 2H), 3.45 (m, 2H), 3.06 (m, 2H), 1.23 (t, J = 7 Hz, 3H)；MS (ESI$^-$) m/z 382 (M-H)$^-$。

實例46：5-(1-氟-3-羥基-7-{2-[(丙-2-基)胺基]乙氧基}萘-2-基)-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮(化合物145)

實例46A：5-[3-(苯甲氧基)-7-(2,2-二甲氧基乙氧基)-1-氟萘-2-基]-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮

【0330】 實例1H (520 mg，1.292 mmol)、碳酸銫(1011 mg，3.10 mmol)及2-溴-1,1-二甲氧基乙烷(437 mg，2.58 mmol)於*N*,*N*-二甲基甲醯胺(3 mL)中之混合物在70℃下攪拌持續4小時。該反應冷卻至環境溫度且用0.2 N HCl水溶液(20 mL)淬滅。該混合物用乙酸乙酯(60 mL × 2)萃取。經組合之有機相用鹽水(10 × 2 mL)洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由急驟管柱層析法在用乙酸乙酯、接著乙酸乙酯/甲醇(10:1)溶離之矽膠(120 g)上純化以生成標題化合物(485 mg，0.989 mmol，77%產率)。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.77 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 8 Hz, 2H), 7.37 (t, J = 8 Hz, 2H), 7.32 (m, 2H), 7.29 (d, J = 2 Hz, 1H), 7.23 (dd, J = 8, 2 Hz, 1H), 5.22 (s, 2H), 4.75 (t, J = 6 Hz, 1H), 4.12 (s, 2H), 4.11 (d, J = 6 Hz, 2H), 3.38 (s, 6H)；MS (ESI$^-$) m/z 489 (M-H)$^-$。

實例46B：{[6-(苯甲氧基)-8-氟-7-(1,1,4-三側氧基-1λ^6,2,5-噻二唑啶-2-基)萘-2-基]氧基}乙醛

【0331】 實例46A (123 mg，0.251 mmol)於氯化氫(0.125 mL，0.50 mmol，4 N於二噁烷中)及水(0.05 mL)中之混合物在環境溫度下攪拌持續15分鐘。該混合

物用乙酸乙酯(70 mL)稀釋。有機相用水(15 mL × 3)及鹽水(15 mL)洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮以生成標題化合物(112 mg，0.252 mmol，100%產率)。MS (ESI$^-$) *m/z* 443 (M-H)$^-$。

實例46C：5-[3-(苯甲氧基)-1-氟-7-{2-[(丙-2-基)胺基]乙氧基}萘-2-基]-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮

【0332】 實例46B (111 mg，0.250 mmol)、三乙胺(126 mg，1.249 mmol)、丙-2-胺(44.3 mg，0.749 mmol)及三乙醯氧基硼氫化鈉(212 mg，0.999 mmol)於乙腈/甲醇(4:1，3 mL)中之混合物在環境溫度下攪拌持續18小時。接著添加甲醇/水(1:2，2 mL)。過濾該溶液，且濾液藉由製備型HPLC [YMC TriArt™ C18 Hybrid 5 μm管柱，50 × 100 mm，流動速率140 mL/分鐘，緩衝液(0.025 M碳酸氫銨水溶液，用氫氧化銨調整至pH 10)中之5-55%甲醇梯度]純化以生成標題化合物(68 mg，0.139 mmol，55.8%產率)。MS (ESI$^-$) *m/z* 486 (M-H)$^-$。

實例46D：5-(1-氟-3-羥基-7-{2-[(丙-2-基)胺基]乙氧基}萘-2-基)-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮

【0333】 在-78℃下向1,2,3,4,5-五甲基苯(64.8 mg，0.437 mmol)及實例46C (63 mg，0.125 mmol)於二氯甲烷(3 mL)中之混合物中添加三氯硼烷(1.498 mL，1.498 mmol，1 M於二氯甲烷中)。該混合物在-78℃下攪拌持續10分鐘，接著在-20℃下攪拌持續30分鐘。該混合物用乙醇(3 mL)淬滅且濃縮。殘餘物用庚烷(4 × 4 mL)及二氯甲烷(4 × 3 mL)洗滌，且濃縮以生成標題化合物(48 mg，0.121 mmol，97%產率)。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.61 (s, 1H), 9.00 (br s, 2H), 7.72 (d, J = 8, Hz, 1H), 7.25 (d, J = 2, Hz, 1H), 7.21 (dd, J = 8, 2 Hz, 1H), 7.07 (s, 1H), 4.39 (t, J = 5 Hz, 2H), 4.09 (s, 2H), 3.37 (m, 1H), 2.52 (m, 2H), 1.29 (d, J = 7 Hz, 6H)；MS (ESI$^-$) *m/z* 396 (M-H)$^-$。

實例47：5-{7-[3-(二乙基磷醯基)丙氧基]-1-氟-3-羥基萘-2-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-

1,1,3-三酮(化合物146)

實例47A：3-(二乙基磷醯基)丙-1-醇

【0334】 在100℃下在氮氣下，在攪拌下經40分鐘向丙-2-烯-1-醇(2.487 mL，36.6 mmol)及2,2'-偶氮雙(2-甲基丙腈) (AIBN，0.150 g，0.914 mmol)之混合物中逐滴添加二乙基-λ^5-磷酮(2 g，18.28 mmol)。該混合物在100℃下攪拌持續3小時。薄層層析法(I_2，乙酸乙酯:甲醇 = 5:1，R_f = 0.3)顯示起始材料經消耗。接著，該混合物藉由管柱層析法在用石油醚/乙酸乙酯(0-100%)及甲醇/乙酸乙酯(0-10%)溶離之矽膠上純化以生成標題化合物(1.9 g，53.8%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 3.72 (t, J = 5.29 Hz, 2H), 1.67-1.99 (m, 8H), 1.10-1.24 (m, 6H)。

實例47B：甲烷磺酸3-(二乙基磷醯基)丙酯

【0335】 在0℃下在氮氣下向實例47A之化合物(2.9 g，15.01 mmol)於二氯甲烷(100 mL)中之溶液中添加三乙胺(4.19 mL，30.0 mmol)且接著逐滴添加甲烷磺醯氯(1.404 mL，18.02 mmol)。接著，該混合物在0℃下攪拌持續1小時。薄層層析法(I_2，乙酸乙酯/甲醇 = 3:1，R_f = 0.25)顯示起始材料經消耗。接著，該混合物用水(250 mL)淬滅，且所得混合物用二氯甲烷(3 × 150 mL)萃取。經組合之有機相經無水硫酸鈉乾燥且在減壓下濃縮以生成標題化合物(1.8 g，42.1%產率)，其無需進一步純化即用於下一步驟中。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 4.30-4.36 (m, 2H), 3.04 (s, 3H), 2.04-2.15 (m, 2H), 1.68-1.84 (m, 7H), 1.12-1.24 (m, 7H)。

實例47C：5-{3-(苯甲氧基)-7-[3-(二乙基磷醯基)丙氧基]-1-氟萘-2-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮

【0336】 在20℃下向實例1H (515 mg，2.125 mmol)於*N*,*N*-二甲基甲醯胺(4

mL)中之溶液中依序添加碳酸銫(Cs_2CO_3，462 mg，1.417 mmol)及實例47B之化合物(515 mg，2.125 mmol)。接著，該混合物在80℃下攪拌持續4小時。該混合物用水(50 mL)淬滅，且該混合物藉由逐滴添加1 M鹽酸水溶液至pH = 3經酸化。所得混合物用乙酸乙酯(3 × 30 mL)萃取。經組合之有機相用鹽水(3 × 30 mL)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥且在減壓下濃縮以生成標題化合物(350 mg，77%產率)，其無需進一步純化即用於下一步驟中。MS (ESI$^-$) *m/z* 547 $(M-H)^-$。

實例47D：5-{7-[3-(二乙基磷醯基)丙氧基]-1-氟-3-羥基萘-2-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮, 銨鹽

【0337】 在20℃下在氬氣下向實例47C之化合物(350 mg，0.542 mmol)於*N*,*N*-二甲基甲醯胺(1 mL)及四氫呋喃(30 mL)中之溶液中添加10% Pd/C (500 mg，2.349 mmol)。接著，該混合物在20℃下在氫氣球下(15 psi)攪拌持續2小時。過濾該混合物，且在減壓下濃縮濾液以移除大部分四氫呋喃。所得溶液藉由製備型HPLC [Shimadzu LC-8A，Waters Xbridge™ BEH C18 100×25 mm，5 μm管柱，流動速率30 mL/分鐘，緩衝液(10 mM碳酸氫銨水溶液，波長：220及254 nm)中之2-30%乙腈梯度]純化且經凍乾以生成呈銨鹽之標題化合物(53 mg，20.00%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.21-9.64 (m, 1H), 7.66 (d, *J* = 8.88 Hz, 1H), 7.00-7.20 (m, 6H), 4.12 (t, *J* = 6.25 Hz, 2H), 4.08 (s, 2H), 1.89-2.00 (m, 2H), 1.74-1.84 (m, 2H), 1.65 (dq, *J* = 11.88, 7.67 Hz, 4H), 0.98-1.07 (m, 6H)；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6/D_2O) δ ppm 7.67 (d, *J* = 8.88 Hz, 1H), 7.11-7.20 (m, 2H), 4.13 (t, *J* = 6.25 Hz, 2H), 4.09 (s, 2H), 1.88-1.99 (m, 2H), 1.75-1.85 (m, 2H), 1.66 (dq, *J* = 11.90, 7.71 Hz, 4H), 0.98-1.09 (m, 6H)；MS (ESI$^-$) *m/z* 547 $(M-H)^-$。

實例48：5-{1-氟-3-羥基-7-[(3*S*)-3-羥基丁氧基]萘-2-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮(化合物147)

【0338】 使用實例50中描述之方法，用(*S*)-丁烷-1,3-二醇取代(*R*)-丁烷-1,3-二醇來製備標題化合物。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.36 (br s, 1H), 7.66 (dd, J = 8, 2 Hz, 1H), 7.24 (br s, 3H), 7.17 (d, J = 2 Hz, 1H), 7.12 (dd, J = 8, 2 Hz, 1H), 7.02 (s, 1H), 4.59 (d, J = 5 Hz, 1H), 4.13 (m, 2H), 4.09 (s, 2H), 3.85 (m, 1H), 1.81 (m, 2H), 1.14 (d, J = 7 Hz, 3H)；MS (ESI$^-$) *m/z* 383 (M-H)$^-$。

實例49：5-{1,4-二氟-3-羥基-7-[(3-甲基丁基)胺基]萘-2-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮(化合物148)

【0339】 向實例1G之產物(1.000 g，2.149 mmol)於二甲基甲醯胺(20 mL)中之溶液中添加1-氯甲基-4-氟-1,4-二氮雜雙環[2.2.2]辛烷雙(四氟硼酸鹽) (1.523 g，4.30 mmol)，隨後將所得溶液加熱至60℃。3小時之後，在繼續加熱下添加另一部分之1-氯甲基-4-氟-1,4-二氮雜雙環[2.2.2]辛烷雙(四氟硼酸鹽) (0.381 g，1.075 mmol)。2.5小時之後，該反應混合物冷卻至室溫，用1 M硫代硫酸鈉水溶液(50 mL)淬滅，且用濃鹽酸酸化至pH < 4。粗水層用乙酸乙酯(3 × 50 mL)萃取。組合有機層且依序用飽和氯化銨水溶液(2 × 50 mL)及接著鹽水及2 M鹽酸之6:1混合物(30 mL)洗滌。有機部分經無水硫酸鈉乾燥，接著過濾且在減壓下濃縮以生成5-[3-(苯甲氧基)-7-溴-1,4-二氟萘-2-基]-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮，其無需純化即用於下一反應。MS (APCI$^-$) *m/z* 483 [M-H]$^-$。

【0340】 在20 mL壓力釋放小瓶中，組合粗物質5-[3-(苯甲氧基)-7-溴-1,4-二氟萘-2-基]-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮(0.5012 g，1.037 mmol)、碳酸銫(1.014 g，3.11 mmol)、甲烷磺酸(2-二環己基膦基-3,6-二甲氧基-2',4',6'-三-異丙基-1,1'-聯苯)(2'- 胺基-1,1'-聯苯-2-基)鈀(II) (BrettPhos Pd G3預催化劑，0.028 g，0.031 mmol)及2-(二環己基膦基)3,6-二甲氧基-2′,4′,6′-三異丙基-1,1′-聯苯 (BrettPhos，0.017 g，0.031 mmol)。該等固體在環境溫度下置於真空下持續5分鐘，接著小

瓶經氮氣填充，隨後經第三戊醇(10 mL)及異戊胺(0.241 mL，2.074 mmol)填充。所得懸浮液藉由五次真空/氮氣回填經脫氣，在環境溫度下攪拌持續10分鐘且接著加熱至100℃。33小時之後，該反應混合物冷卻至環境溫度，接著用1 M鹽酸(5 mL)淬滅，且用乙酸乙酯(5 mL)稀釋。水層用乙酸乙酯(2 × 5 mL)萃取。經組合之有機層用鹽水及1 M鹽酸之4:1混合物(2.5 mL)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，接著過濾且在減壓下濃縮以生成5-{3-(苯甲氧基)-1,4-二氟-7-[(3-甲基丁基)胺基]萘-2-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮，其無需純化即用於下一反應。MS (APCI$^+$) *m/z* 490 $[M+H]^+$。

【0341】　在-78℃下沿燒瓶之側面向粗物質5-{3-(苯甲氧基)-1,4-二氟-7-[(3-甲基丁基)胺基]萘-2-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮(0.508 g，1.038 mmol)及五甲基苯(0.308 g，2.075 mmol)於二氯甲烷(10 mL)中之懸浮液中緩慢地添加三氯化硼於二氯甲烷中之溶液(7.8 mL，1 M，7.8 mmol)，使得內部溫度保持低於-70℃。所得溶液在-78℃下攪拌持續5分鐘，接著移除冷卻浴且使該反應混合物溫至0℃之內部溫度，接著冷卻回-78℃。該反應藉由相繼添加乙酸乙酯(5 mL)、無水乙醇(5 mL)經淬滅。該混合物溫至環境溫度且在減壓下濃縮以生成固體。粗固體用庚烷(3 × 5 mL)、接著乙腈(3 × 5 mL)及甲醇(3 × 5 mL)濕磨以生成標題化合物(0.0056 g，0.014 mmol，1.4%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 10.12 (s, 1H), 7.68 (dd, J = 9.0, 1.6 Hz, 1H), 7.18 (dd, J = 9.2, 2.2 Hz, 1H), 6.75 (s, 1H), 4.49 (s, 2H), 3.12 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 1.80 - 1.65 (m, 1H), 1.51 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 0.93 (d, J = 6.6 Hz, 6H)；MS (APC$^+$) *m/z* 400 $[M+H]^+$。

實例50：5-{1-氟-3-羥基-7-[(3*R*)-3-羥基丁氧基]萘-2-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮(化合物149)

實例50A：甲烷磺酸(R)-3-羥基丁酯

【0342】 在0℃下向(*R*)-丁烷-1,3-二醇(160 mg，1.78 mmol)及三乙胺(270 mg，2.67 mmol)於二氯甲烷(3 mL)中之混合物中添加含甲烷磺醯氯(214 mg，1.869 mmol)之二氯甲烷(1 mL)。該混合物在0℃下攪拌持續1小時且接著在環境溫度下攪拌持續1小時。該混合物用二氯甲烷(40 mL)稀釋，用0.1 N HCl水溶液(10 mL)及水(10 mL)洗滌。有機相經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮以生成標題化合物(275 mg，1.635 mmol，92%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 4.63 (d, J = 6 Hz, 1H), 4.27 (m, 2H), 3.72 (m, 1H), 3.15 (s, 3H), 1.71 (m, 2H), 1.05 (d, J = 7 Hz, 3H)。

實例50B：5-{3-(苯甲氧基)-1-氟-7-[(3R)-3-羥基丁氧基)萘-2-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮

【0343】 實例1H (130 mg，0.323 mmol)、實例50A (272 mg，1.615 mmol)及碳酸銫(421 mg，1.292 mmol)於*N*,*N*-二甲基甲醯胺(1 mL)中之混合物在65℃下攪拌持續0.5小時。該混合物用0.2 N HCl水溶液(15 mL)淬滅，且用乙酸乙酯(80 mL)萃取。有機相用鹽水(15 mL)洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由製備型HPLC [YMC TriArt™ C18 Hybrid 5 μm管柱，50 × 100 mm，流動速率140 mL/分鐘，緩衝液(0.025 M碳酸氫銨水溶液，用氫氧化銨調整至pH 10)中之5-60%甲醇梯度]純化以生成標題化合物(80 mg，0.169 mmol，52.2%產率)。MS (ESI$^-$) *m/z* 473 $(M-H)^-$。

實例50C：5-{1-氟-3-羥基-7-[(3R)-3-羥基丁氧基]萘-2-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮

【0344】 在-78℃下向1,2,3,4,5-五甲基苯(58.8 mg，0.397 mmol)及實例50B (65 mg，0.132 mmol)於二氯甲烷(4 mL)中之混合物中添加三氯硼烷(1.322 mL，1.322 mmol，1 M於二氯甲烷中)。該混合物在-78℃下攪拌持續20分鐘且接著在

-20℃下攪拌持續20分鐘。該混合物用乙醇(3 mL)淬滅且濃縮。殘餘物用庚烷(4 × 4 mL)洗滌且濃縮以生成粗產物。粗材料藉由製備型HPLC [YMC TriArt™ C18 Hybrid 5 μm管柱，50 × 100 mm，流動速率140 mL/分鐘，緩衝液(0.025 M碳酸氫銨水溶液，用氫氧化銨調整至pH 10)中之5-50%甲醇梯度]純化以生成標題化合物(36 mg，0.09 mmol，67.8%產率)。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.66 (dd, J = 8, 2 Hz, 1H), 7.24 (br s, 4H), 7.17 (d, J = 2 Hz, 1H), 7.12 (dd, J = 8, 2 Hz, 1H), 7.02 (s, 1H), 4.59 (d, J = 5 Hz, 1H), 4.13 (m, 2H), 4.09 (s, 2H), 3.85 (m, 1H), 1.81 (m, 2H), 1.14 (d, J = 7 Hz, 3H)；MS (ESI$^-$) m/z 383 (M-H)$^-$。

實例51：5-[7-(2-環丙基-2-羥基乙氧基)-1-氟-3-羥基萘-2-基]-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮(化合物150)

實例51A：5-[3-(苯甲氧基)-7-(2-{[第三丁基(二甲基)矽烷基]氧基}-2-環丙基乙氧基)-1-氟萘-2-基]-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮

【0345】 2-溴-1-環丙基乙醇(250 mg，1.515 mmol)於二氯甲烷(2 mL)中之溶液添加至第三丁基二甲基氯矽烷(240 mg，1.591 mmol)及咪唑(113 mg，1.666 mmol)於二氯甲烷(2 mL)中之經攪拌溶液中。該混合物在環境溫度下攪拌持續3小時。添加水(5 mL)且該混合物用二氯甲烷(3 × 5 mL)萃取。組合有機層，經硫酸鈉乾燥，且在減壓下濃縮。(2-溴-1-環丙基乙氧基)(第三丁基)二甲基矽烷無需純化即經受下一步驟。

【0346】 向實例1H (120 mg，0.298 mmol)於*N,N*-二甲基甲醯胺(2 mL)中之溶液中添加碳酸銫(214 mg，0.656 mmol)及粗物質(2-溴-1-環丙基乙氧基)(第三丁基)二甲基矽烷(167 mg，0.596 mmol)。該混合物加熱至80℃隔夜。在冷卻之後，在減壓下移除揮發物，且使殘餘物經受製備型HPLC [Phenomenex® Luna® C18(2) 5 μm 100 Å AXIA™管柱(250 mm × 25 mm)。經15分鐘乙腈(A)及含0.1%

三氟乙酸之水(B)之30-100%梯度，流動速率25 mL/分鐘]以提供標題化合物(64 mg，0.107 mmol，36%產率)。MS (APCI$^-$) *m/z* 599 [M-H]$^-$。

實例51B：5-[7-(2-環丙基-2-羥基乙氧基)-1-氟-3-羥基萘-2-基]-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮

【0347】 250 mL-圓底燒瓶經氮氣填充，隨後添加Pd/C (4.34 mg，0.041 mmol)及四氫呋喃(8 mL)。接著添加實例51A (100 mg，0.166 mmol)於四氫呋喃(2 mL)中之溶液。插入配備有氫氣球之接頭且使該燒瓶抽真空且用氫氣再填充(3次)。該反應在環境溫度下攪拌隔夜。該混合物在氮氣下經矽藻土墊過濾。在減壓下移除揮發物，且粗物質5-[7-(2-{[第三丁基(二甲基)矽烷基]氧基}-2-環丙基乙氧基)-1-氟-3-羥基萘-2-基]-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮無需純化即經受下一步驟。MS (APCI$^-$) *m/z* 509 [M-H]$^-$

【0348】 向粗物質5-[7-(2-{[第三丁基(二甲基)矽烷基]氧基}-2-環丙基乙氧基)-1-氟-3-羥基萘-2-基]-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮(100 mg，0.196 mmol)於1,4-二噁烷(3 mL)中之溶液中添加含4 M HCl之二噁烷(4 mL)，且該反應混合物在環境溫度下攪拌持續6小時。在減壓下移除揮發物，且使殘餘物經受製備型HPLC [Phenomenex® Luna® C18(2) 5 μm 100 Å AXIA™管柱(250 mm × 25 mm)。經15分鐘乙腈(A)及含0.1%三氟乙酸之水(B)之30-100%梯度，流動速率25 mL/分鐘]以提供標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 10.37 (s, 1H), 7.76 - 7.68 (m, 1H), 7.24 - 7.17 (m, 2H), 7.07 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 4.52 (s, 2H), 4.09 (dd, J = 9.9, 4.1 Hz, 1H), 4.02 (dd, J = 9.9, 6.7 Hz, 1H), 3.34 (td, J = 6.8, 4.0 Hz, 1H), 1.04 - 0.91 (m, 1H), 0.50 - 0.36 (m, 2H), 0.39 - 0.24 (m, 2H)；MS (APCI$^-$) *m/z* 395 [M-H]$^-$。

實例52：5-{1-氟-3-羥基-7-[(4*R*)-4-羥基戊基]萘-2-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三

酮(化合物151)

【0349】 使用實例55中描述之方法，用(*R*)-戊-4-烯-2-醇取代2-甲基戊-4-烯-2-醇來製備標題化合物。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.52 (br s , 1H), 7.66 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.33 (dd, J = 8, 2 Hz, 1H), 7.10 (m, 4H), 7.03 (s, J = 2 Hz, 1H), 4.35 (d, J = 5 Hz, 1H), 4.09 (s, 2H), 3.61 (m, 1H), 2.70 (m, 2H), 1.65 (m, 2H), 1.34 (m, 2H), 1.04 (d, J = 7 Hz, 3H)；MS (ESI$^-$) m/z 381 $(M-H)^-$。

實例53：5-{1-氟-3-羥基-7-[(4*R*)-4-羥基戊基]萘-2-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮(化合物152)

實例53A：3-(二甲基磷醯基)丙-1-醇

【0350】 在100℃下在氮氣下，在攪拌下經30分鐘將丙-2-烯-1-醇(6.97 mL，102 mmol)及2,2'-偶氮雙(2-甲基丙腈) (AIBN，0.421 g，2.56 mmol)之混合物中逐滴添加至二甲基-λ^5-磷酮(4 g，51.2 mmol)中。該混合物在100℃下攪拌持續5小時。薄層層析法(I_2，乙酸乙酯:甲醇 = 5:1，R_f = 0.25)顯示起始材料經消耗。接著，該混合物藉由管柱層析法在首先用石油醚/乙酸乙酯(0-100%)且接著用甲醇/乙酸乙酯(0-10%)溶離之矽膠上純化以生成標題化合物(4 g，48.7%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 3.72 (t, J = 5.38 Hz, 2H), 1.80-1.98 (m, 4H), 1.53 (d, J = 12.63 Hz, 6H)。

實例53B：甲烷磺酸3-(二甲基磷醯基)丙酯

【0351】 在0℃下在氮氣下向實例53A之化合物(1.5 g，11.02 mmol)於二氯甲烷(15 mL)中之溶液中添加三乙胺(3.07 mL，22.04 mmol)且接著逐滴添加甲烷磺醯氯(1.030 mL，13.22 mmol)。接著，該混合物在0℃下攪拌持續1小時。薄層層析法(I_2，乙酸乙酯:甲醇 = 5:1，R_f = 0.3)顯示起始材料經消耗。該混合物用水(50 mL)淬滅且接著用二氯甲烷(3 × 25 mL)萃取。有機層經無水硫酸鈉乾燥且在

減壓下濃縮以生成標題化合物(500 mg，16.95%產率)，其無需進一步純化即用於下一步驟中。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 4.31-4.39 (m, 2H), 3.10-3.23 (m, 2H), 2.98-3.08 (m, 3H), 2.05-2.19 (m, 2H), 1.80-1.94 (m, 3H), 1.47-1.61 (m, 6H), 1.39 (t, J = 7.34 Hz, 3H)。

實例53C：5-{3-(苯甲氧基)-7-[3-(二甲基磷醯基)丙氧基]-1-氟萘-2-基}-1λ⁶,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮

【0352】 步驟3：在20℃下向實例1H (300 mg，0.671 mmol)於*N*,*N*-二甲基甲醯胺(10 mL)中之溶液中依序添加碳酸銫(Cs_2CO_3，437 mg，1.342 mmol)及實例53B之化合物(500 mg，1.867 mmol)。接著，該混合物在80℃下攪拌持續4小時。該混合物用水(50 mL)淬滅且用鹽酸水溶液(1 M)調整至pH = 3。該混合物用乙酸乙酯(3 × 50 mL)萃取。經組合之有機層用鹽水(4 × 30 mL)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥且在減壓下濃縮以生成標題化合物(250 mg，42.9%產率)，其無需進一步純化即用於下一步驟中。MS (ESI$^-$) *m/z* 519 $(M-H)^-$

實例53D：5-{1-氟-3-羥基-7-[(4R)-4-羥基戊基]萘-2-基}-1λ⁶,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮, 銨鹽

【0353】 在20℃下在氬氣下向實例53C之化合物(100 mg，0.115 mmol)於*N*,*N*-二甲基甲醯胺(2 mL)及四氫呋喃(30 mL)中之混合物中添加10% Pd/C (30 mg，0.141 mmol)。接著，該混合物在20℃下在氫氣球下(約15 psi)攪拌持續2小時。接著，過濾該混合物。在減壓下(<18℃)濃縮所得濾液以移除大部分四氫呋喃，從而生成具有剩餘*N*,*N*-二甲基甲醯胺之粗產物。如上文所述設置一個額外30 mg標度小瓶及一個額外50 mg標度小瓶。組合此三種粗反應混合物且藉由製備型HPLC [Shimadzu LC-8A，Waters Xbridge™ BEH C18 100×25 mm，5 μm管柱，流動速率30 mL/分鐘，緩衝液(10 mM碳酸氫銨水溶液，波長：220及254

nm)中之2-23%乙腈梯度]純化，且經凍乾以生成呈銨鹽之標題化合物(52 mg，54.1%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.08-9.77 (m, 1H), 7.67 (d, J = 9.01 Hz, 1H), 7.00-7.20 (m, 6H), 4.13 (t, J = 6.13 Hz, 2H), 4.08 (s, 2H), 1.93-2.03 (m, 2H), 1.77-1.88 (m, 2H), 1.40 (d, J = 12.88 Hz, 6H)；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6/D_2O) δ ppm 7.67 (d, J = 9.01 Hz, 1H), 7.11-7.20 (m, 2H), 7.03 (s, 1H), 4.13 (t, J = 6.25 Hz, 2H), 4.09 (s, 2H), 1.93-2.04 (m, 2H), 1.77-1.89 (m, 2H), 1.40 (d, J = 12.88 Hz, 6H)；MS (ESI^-) m/z 429 $(M-H)^-$。

實例54：5-{1-氟-3-羥基-7-[(4*S*)-4-羥基戊基]萘-2-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮(化合物153)

【0354】 使用實例55中描述之方法，用(*S*)-戊-4-烯-2-醇取代2-甲基戊-4-烯-2-醇來製備標題化合物。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.52 (br s , 1H), 7.66 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.33 (dd, J = 8, 2 Hz, 1H), 7.10 (m, 4H), 7.03 (s, J = 2 Hz, 1H), 4.35 (d, J = 5 Hz, 1H), 4.09 (s, 2H), 3.61 (m, 1H), 2.70 (m, 2H), 1.65 (m, 2H), 1.34 (m, 2H), 1.04 (d, J = 7 Hz, 3H)；MS (ESI^-) m/z 381 $(M-H)^-$。

實例55：5-[1-氟-3-羥基-7-(4-羥基-4-甲基戊基)萘-2-基]-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮(化合物154)

實例55A：5-{3-(苯甲氧基)-1-氟-7-[(1E)-4-羥基-4-甲基戊-1-烯-1-基]萘-2-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮

【0355】 實例1G (0.120 g，0.258 mmol)、**2-(二-第三丁基膦基)聯苯** (0.018 g，0.059 mmol)、乙酸鈀(II) (0.013 g，0.059 mmol)、2-甲基戊-4-烯-2-醇(0.077 g，0.774 mmol)及三乙胺(0.057 g，0.567 mmol)於*N*,*N*-二甲基甲醯胺(0.8 mL)中之混合物置於氮氣氛圍下且接著加熱至120℃持續1小時。該混合物冷卻至環境溫度，溶解於甲醇(5 mL)中，經由玻璃微纖維粉過濾且藉由製備型HPLC [YMC

TriArt™ C18 Hybrid 5 μm管柱，50 × 100 mm，流動速率140 mL/分鐘，緩衝液(0.025 M碳酸氫銨水溶液，用氫氧化銨調整至pH 10)中之5-70%甲醇梯度]純化以生成標題化合物(110 mg，0.227 mmol，88%產率)。MS (ESI^-) *m/z* 483 $(M-H)^-$。

實例55B：5-[1-氟-3-羥基-7-(4-羥基-4-甲基戊基)萘-2-基]-1λ⁶,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮

【0356】 在20 mL Barnstead Hast C反應器中，向四氫呋喃(4 mL)中之實例55A (100 mg，0.206 mmol)中添加5重量%鈀/碳(100 mg，0.438 mmol)。該混合物在25℃下在50 psi氫氣下攪拌持續0.35小時。添加四氫呋喃(15 mL)，且過濾該混合物。濃縮濾液，且殘餘物藉由製備型HPLC [YMC TriArt™ C18 Hybrid 5 μm管柱，50 × 100 mm，流動速率140 mL/分鐘，緩衝液(0.025 M碳酸氫銨水溶液，用氫氧化銨調整至pH 10)中之5-70%甲醇梯度]純化以生成標題化合物(73 mg，0.177 mmol，86%產率)。^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.67 (s, 1H), 7.64 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.54 (br s, 4H), 7.34 (dd, J = 8, 2 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 2 Hz, 1H),), 4.09 (s, 2H), 4.08 (s, 1H), 2.70 (t, J = 7 Hz, 2H), 1.68 (m, 2H), 1.38 (m, 2H), 1.05 (s, 6H)；MS (ESI^-) *m/z* 395 $(M-H)^-$。

實例56：5-{1-氟-3-羥基-7-[(3-側氧基戊基)氧基]萘-2-基}-1λ⁶,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮(化合物155)

實例56A：4-甲基苯-1-磺酸2-(1-羥基環丙基)乙酯

【0357】 在0℃下在氮氣氛圍下向1-(2-羥基乙基)環丙醇(130 mg，1.273 mmol)於二氯甲烷(5 mL)中之溶液中相繼添加三乙胺(0.355 mL，2.55 mmol)、對甲苯磺醯氯(340 mg，1.782 mmol)。該混合物在環境溫度下攪拌持續5小時。該反應混合物用乙酸乙酯稀釋，且用1 M HCl (10 mL)、飽和$NaHCO_3$水溶液(10

mL)及鹽水(15 mL)洗滌。經組合之有機部分經乾燥(Na_2SO_4)，過濾且濃縮。殘餘物藉由急驟層析法[12 g SiO_2，經15分鐘庚烷中之5%-50%乙酸乙酯梯度]純化以提供標題化合物(150 mg，0.585 mmol，46.0%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7.85 - 7.77 (m, 2H), 7.39 - 7.32 (m, 2H), 4.31 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 2.46 (s, 3H), 1.91 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 0.85 - 0.74 (m, 2H), 0.53 - 0.45 (m, 2H)。

實例56B：5-{1-氟-3-羥基-7-[(3-側氧基戊基)氧基]萘-2-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮

【0358】 實例1H之化合物(180 mg，0.447 mmol)、4-甲基苯-1-磺酸2-(1-羥基環丙基)乙酯(138 mg，0.537 mmol)及Cs_2CO_3 (518 mg，1.590 mmol)於*N*,*N*-二甲基甲醯胺(5 mL)中之混合物在50℃下攪拌持續16小時。該反應混合物用1 mL 2 M Na_2CO_3處理且接著用乙酸乙酯萃取。棄去有機層，且水層用2 N HCl酸化至pH=1-2。該酸性水性部分用乙酸乙酯萃取。有機部分用水及鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，且濃縮。殘餘物藉由層析法在用含1-10%甲醇之二氯甲烷溶離之矽膠上純化以生成5-{3-(苯甲氧基)-1-氟-7-[2-(1-羥基環丙基)乙氧基]萘-2-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮(290 mg，0.596 mmol，75.0%產率)。MS (APCI$^+$) *m/z* 487.7 $(M+H)^+$。

【0359】 四氫呋喃(2.0 mL)中之5-{3-(苯甲氧基)-1-氟-7-[2-(1-羥基環丙基)乙氧基]萘-2-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮(200 mg，0.411 mmol)添加至具有玻璃襯墊之20 mL RS10反應器中之5% Pd/C (濕) (60.3 mg，0.206 mmol)中。該混合物在25℃下在50 psi H_2下攪拌持續20小時。接著過濾該反應混合物，且濃縮濾液。殘餘物在用乙腈(A)及含0.1%三氟乙酸之水(B)的梯度以50 mL/分鐘(0-0.5分鐘5% A，0.5-8.5分鐘線性梯度05-100% A，8.7-10.7分鐘100% A，10.7-11 min線性梯度100-05% A)之流動速率溶離的Phenomenex® C8(2) Luna® 5 µm

AXIA™ 150×30 mm管柱上藉由製備型HPLC純化以生成標題化合物(26 mg，0.066 mmol，15.96%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.66 (dd, J = 9.1, 1.6 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.09 (dd, J = 9.0, 2.5 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 4.29 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 4.10 (s, 2H), 2.94 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.58 - 2.50 (m, 2H), 0.96 (t, J = 7.3 Hz, 3H)；MS (ESI$^+$) m/z 414.2 $(M+18)^+$。

實例57：5-[1-氟-3-羥基-7-(3-羥基丁氧基)萘-2-基]-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮(化合物156)

實例57A：5-[3-(苯甲氧基)-1-氟-7-[3-羥基丁氧基)萘-2-基]-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮。

【0360】 使用實例104A中描述之方法，用4-溴丁-2-醇取代2-溴乙腈來製備標題化合物。MS (ESI$^-$) m/z 473 $(M-H)^-$。

實例57B：5-[1-氟-3-羥基-7-(3-羥基丁氧基)萘-2-基]-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮

【0361】 在-78℃下向1,2,3,4,5-五甲基苯(98 mg，0.664 mmol)及實例57A (105 mg，0.221 mmol)於二氯甲烷(4 mL)中之混合物中添加三氯硼烷(1.77 mL，1.770 mmol，1 M於二氯甲烷中)。該混合物在-78℃下攪拌持續1.5小時。該混合物用乙醇(3 mL)淬滅且濃縮。殘餘物用庚烷(4 × 4 mL)洗滌且濃縮以生成粗產物。該粗產物藉由製備型HPLC [YMC TriArt™ C18 Hybrid 5 μm管柱，50 × 100 mm，流動速率140 mL/分鐘，緩衝液(0.025 M碳酸氫銨水溶液，用氫氧化銨調整至pH 10)中之5-50%甲醇梯度]純化以生成標題化合物(45 mg，0.112 mmol，50.7%產率)。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.66 (dd, J = 8, 2 Hz, 1H), 7.24 (br s, 4H), 7.17 (d, J = 2 Hz, 1H), 7.12 (dd, J = 8, 2 Hz, 1H), 7.02 (s, 1H), 4.59 (d, J = 5 Hz, 1H), 4.13 (m, 2H), 4.09 (s, 2H), 3.85 (m, 1H), 1.81 (m, 2H), 1.14 (d, J = 7 Hz, 3H)；MS (ESI$^-$) m/z 383 $(M-H)^-$。

實例58：*N*-[8-氟-6-羥基-7-(1,1,4-三側氧基-1λ⁶,2,5-噻二唑啶-2-基)萘-2-基]-3-甲基丁醯胺(化合物157)

實例58A：N-[6-(苯甲氧基)-8-氟-7-(1,1,4-三側氧基-1λ⁶,2,5-噻二唑啶-2-基)萘-2-基]-3-甲基丁醯胺

【0362】 實例1G (0.2 g，0.430 mmol)、3-甲基丁醯胺(0.078 g，0.774 mmol)、4,5-雙(二苯基膦基)-9,9-二甲基氧雜蒽(0.037 g，0.064 mmol，Xantphos)、碳酸銫(0.280 g，0.860 mmol)及乙酸鈀(II) (9.65 mg，0.043 mmol)於二噁烷(3 mL)中之混合物脫氣且用氮氣填充五次，且接著加熱至100℃持續18小時。該混合物冷卻至環境溫度且用0.2 N HCl水溶液(10 mL)淬滅。該混合物用乙酸乙酯(50 mL × 2)萃取。經組合之有機部分經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由急驟管柱層析法在用二氯甲烷/甲醇(0-15%)溶離之矽膠(40 g)上純化以生成標題化合物(130 mg，0.268 mmol，62.3%產率)。MS (ESI⁻) *m/z* 484 $(M-H)^-$。

實例58B：N-[8-氟-6-羥基-7-(1,1,4-三側氧基-1λ⁶,2,5-噻二唑啶-2-基)萘-2-基]-3-甲基丁醯胺

【0363】 在-78℃下向1,2,3,4,5-五甲基苯(78 mg，0.525 mmol)及實例58A (85 mg，0.175 mmol)於二氯甲烷(4 mL)中之混合物中添加三氯硼烷(1.05 mL，1.050 mmol，1 M於二氯甲烷中)。該混合物在-78℃下攪拌持續5分鐘且接著溫至0℃持續15分鐘。該混合物用乙醇(3 mL)淬滅且濃縮。殘餘物用庚烷(4 × 4 mL)洗滌且濃縮以生成粗產物。該粗產物溶解於甲醇(4 mL)中，且藉由製備型HPLC [YMC TriArt™ C18 Hybrid 5 μm管柱，50 × 100 mm，流動速率140 mL/分鐘，水(0.1%三氟乙酸)中之5-65%甲醇梯度]純化以生成標題化合物(40 mg，0.101 mmol，57.8%產率)。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 10.40 (br s, 1H), 10.08

(s, 1H), 8.32 (d, *J* = 2 Hz, 1H), 7.72 (br d, *J* = 8 Hz, 1H), 7.62 (dd, *J* = 8, 2 Hz, 1H), 7.05 (s, 1H), 4.47 (s, 2H), 2.23 (d, *J* = 7 Hz, 2H), 2.11 (m, 1H), 0.96 (d, *J* = 7 Hz, 6H)；MS (ESI^-) *m/z* 394 $(M-H)^-$。

實例59：5-[1-氟-3-羥基-7-(4,4,4-三氟丁氧基)萘-2-基]-1λ⁶,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮(化合物158)

實例59A：5-[3-(苯甲氧基)-1-氟-7-(4,4,4-三氟丁氧基)萘-2-基]-1λ⁶,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮

【0364】 使用實例104A中描述之方法，用1,1,1-三氟-4-碘丁烷取代2-溴乙腈來製備標題化合物。MS (ESI^-) *m/z* 511 $(M-H)^-$。

實例59B：5-[1-氟-3-羥基-7-(4,4,4-三氟丁氧基)萘-2-基]-1λ⁶,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮

【0365】 使用實例137B中描述之方法，用實例59A取代實例137A來製備標題化合物。^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 10.31 (br s, 1H), 7.73 (br d, *J* = 8 Hz, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.20 (dd, *J* = 8, 2 Hz, 1H), 7.07 (s, 1H), 4.48 (s, 2H), 4.15 (t, *J* = 8 Hz, 2H), 2.44 (m, 2H), 2.00 (m, 2H)；MS (ESI^-) *m/z* 421 $(M-H)^-$。

實例60：1-(2-{[8-氟-6-羥基-7-(1,1,4-三側氧基-1λ⁶,2,5-噻二唑啶-2-基)萘-2-基]氧基}乙基)環丙烷-1-甲腈(化合物159)

【0366】 使用關於實例56所述之程序以38%產率自實例1H及1-(2-羥基乙基)環丙烷甲腈製備標題化合物。^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 10.23 (s, 1H), 7.73 (dd, *J* = 9.1, 1.5 Hz, 1H), 7.26 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 7.19 (dd, *J* = 9.0, 2.5 Hz, 1H), 7.07 (s, 1H), 4.44 (s, 2H), 4.25 (t, *J* = 6.1 Hz, 2H), 1.99 (t, *J* = 6.1 Hz, 2H), 1.27 - 1.19 (m, 2H), 1.07 - 0.99 (m, 2H)；MS ($APCI^-$) *m/z* 404.5 $(M-H)^-$

實例61：5-(1-氟-3-羥基-7-{2-[1-(甲氧基甲基)環丙基]乙氧基}萘-2-基)-1λ⁶,2,5-噻

二唑啶-1,1,3-三酮(化合物160)

【0367】 使用針對實例56之程序以24%產率自實例1H及2-(1-(甲氧基甲基)環丙基)乙醇製備標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 10.33 (s, 1H), 7.71 (dd, J = 9.1, 1.5 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.16 (dd, J = 9.0, 2.5 Hz, 1H), 7.07 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 4.50 (s, 2H), 4.17 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 3.26 (s, 3H), 3.23 (s, 2H), 1.82 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 0.49 - 0.43 (m, 2H), 0.43 - 0.37 (m, 2H)；MS (APCI$^-$) m/z 423.5 $(M-H)^-$

實例62：5-(7-{[(環丙基甲基)胺基]甲基}-1-氟-3-羥基萘-2-基)-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮(化合物161)

實例62A：5-[3-(苯甲氧基)-7-乙烯基-1-氟萘-2-基]-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮

【0368】 在20℃下在氮氣下向實例1G (2 g，4.17 mmol)、乙烯基硼酸頻那醇酯(3.21 g，20.85 mmol)及碳酸鉀(1.152 g，8.34 mmol)於二噁烷(200 mL)及水(20 mL)中之混合物中添加1,1-雙(二苯基膦基)二茂鐵-二氯化鈀(II)二氯甲烷複合物(0.681 g，0.834 mmol)。接著，該混合物在80℃下在氮氣下攪拌持續18小時。該反應混合物用2 M HCl水溶液酸化至pH=5且用乙酸乙酯(3 × 60 mL)萃取。經組合之有機層用鹽水(2 × 60 mL)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥且在減壓下濃縮。殘餘物藉由急驟管柱(SiO_2，乙酸乙酯:甲醇=10:1)純化以生成標題化合物(1.63 g，3.7 mmol，89%產率)。MS (ESI$^-$) m/z 411 $[M-H]^-$。

實例62B：6-(苯甲氧基)-8-氟-7-(1,1,4-三側氧基-1λ^6,2,5-噻二唑啶-2-基)萘-2-甲醛

【0369】 在0℃下向實例62A (240 mg，0.435 mmol)於四氫呋喃(5 mL)及水(5.00 mL)中之溶液中添加高碘酸鈉(186 mg，0.869 mmol)，且接著將四氧化鋨溶液(0.275 mL，0.022 mmol，0.079 mol/L於第三丁醇中)添加至該混合物中。接著，該混合物在0℃下攪拌持續3小時。該反應藉由添加飽和硫代硫酸鈉水溶液

(20 mL)來淬滅。該混合物用2 M鹽酸水溶液酸化至pH = 3，且接著藉由乙酸乙酯(3 × 20 mL)萃取。水層用乙酸乙酯(2 × 20 mL)洗滌。經組合之有機層經由逆相管柱[Agela 100 Å SNAP C18急驟管柱，330 g，20 × 35 μm，流動速率100 mL/分鐘，水中之0-100%乙腈梯度]純化以生成所需醛(380 mg，0.889 mmol，28%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 10.12 - 10.16 (m, 1 H), 8.60 (s, 1 H), 7.88 - 8.00 (m, 2 H), 7.58 (br d, J = 7.28 Hz, 2 H), 7.50 (s, 1 H), 7.29 - 7.41 (m, 3 H), 5.33 (s, 2 H), 4.10 (s, 2 H)；MS (ESI$^-$) m/z 413 [M-H]$^-$。

實例62C：5-(7-{[(環丙基甲基)胺基]甲基}-1-氟-3-羥基萘-2-基)-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮

【0370】 向20 mL微波小瓶中饋入實例62B (100 mg，0.241 mmol)、環丙基甲胺(51.5 mg，0.724 mmol)、*N*,*N*-二甲基甲醯胺(3 mL)及乙酸(0.069 mL，1.207 mmol)。該混合物在環境溫度下攪拌持續15分鐘，隨後添加氰基硼氫化鈉(91 mg，1.448 mmol)。該反應混合物在環境溫度下攪拌隔夜且形成沈澱物。過濾該混合物，且所收集之固體用水洗滌以生成5-[3-(苯甲氧基)-7-{[(環丙基甲基)胺基]甲基}-1-氟萘-2-基]-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮，其無需純化即用於下一步驟。MS (APCI$^-$) m/z 468 [M-H]$^-$

【0371】 250 mL-圓底燒瓶經氮氣填充，隨後添加Pd/C (80 mg，0.752 mmol)及四氫呋喃(10 mL)。接著添加粗物質5-[3-(苯甲氧基)-7-{[(環丙基甲基)胺基]甲基}-1-氟萘-2-基]-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮(80 mg，0.170 mmol)於四氫呋喃(2 mL)中之溶液。插入配備有氫氣球之接頭，且使該燒瓶抽真空且用氫氣再填充(3次)。該反應在環境溫度下攪拌隔夜。該混合物在氮氣下經矽藻土墊過濾。在減壓下自濾液移除揮發物，且使殘餘物經受製備型HPLC [Phenomenex® Luna® C18(2) 5 μm 100 Å AXIA™管柱(250 mm × 25 mm)。經15分鐘乙腈(A)及含0.1%

三氟乙酸之水(B)之30-100%梯度，流動速率25 mL/分鐘]以提供標題化合物(20 mg，0.053 mmol，31%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.05 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.81 (dd, J = 8.6, 1.5 Hz, 1H), 7.53 (dd, J = 8.6, 1.7 Hz, 1H), 7.11 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 4.29 (s, 2H), 4.10 (s, 2H), 2.85 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 1.06 (tt, J = 7.8, 4.8 Hz, 1H), 0.63 - 0.53 (m, 2H), 0.35 (dt, J = 6.3, 4.4 Hz, 2H)；MS (APCI$^+$) m/z 380 [M+H]$^+$。

實例63：5-(7-{[(環丙基甲基)胺基]甲基}-1-氟-3-羥基萘-2-基)-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮(化合物162)

【0372】 使用實例78中描述之方法，用2,2-二氟丙-1-胺取代2-(氮雜環丁烷-1-基)乙胺來製備標題化合物。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.93 (br s, 1H), 7.52 (br d, J = 8 Hz, 1H), 7.11 (dd, J = 8, 2 Hz, 1H), 6.93 (s, 1H), 6.85 (d, J = 2 Hz, 1H), 4.44 (s, 2H), 3.59 (m, 2H),1.67 (t, J = 19 Hz, 3H)；MS (ESI$^-$) m/z 388 (M-H)$^-$。

實例64：5-{7-[3,3-二甲基-4-(甲基胺基)丁氧基]-1-氟-3-羥基萘-2-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮(化合物163)

實例64A：(4-羥基-2,2-二甲基丁基)(甲基)胺基甲酸第三丁酯

【0373】 3,3-二甲基-4-(甲基胺基)丁-1-醇鹽酸鹽(100 mg，0.596 mmol)及二碳酸二-第三丁酯(137 mg，0.626 mmol)於乙酸乙酯(1 mL)中之混合物在環境溫度下攪拌持續14小時。該反應混合物用乙酸乙酯稀釋，用水及鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，且濃縮。標題化合物無需進一步純化即用於下一步驟。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 4.27 (s, 1H), 3.51 - 3.41 (m, 2H), 3.03 (s, 2H), 2.83 (s, 3H), 1.39 (s, 9H), 1.43 - 1.33 (m, 2H), 0.85 (s, 6H)。

實例64B：甲烷磺酸4-((第三丁氧羰基)(甲基)胺基)-3,3-二甲基丁酯

【0374】 在0℃下向(4-羥基-2,2-二甲基丁基)(甲基)胺基甲酸第三丁酯(134

mg，0.579 mmol)於二氯甲烷(5 mL)中之溶液中添加甲烷磺醯氯(133 mg，1.159 mmol)及吡啶(0.094 mL，1.159 mmol)。該混合物在0℃下攪拌持續15分鐘且在環境溫度下攪拌持續2小時。接著添加水(5 mL)，且該混合物用二氯甲烷(3 × 5 mL)萃取。組合有機層，用飽和硫酸銅(II)溶液(5 mL)洗滌且經Na_2SO_4乾燥。在減壓下移除揮發物以提供標題化合物，該標題化合物無需純化即經受下一步驟。

實例64C：(4-{[6-(苯甲氧基)-8-氟-7-(1,1,4-三側氧基-1λ⁶,2,5-噻二唑啶-2-基)萘-2-基]氧基}-2,2-二甲基丁基)甲基胺基甲酸第三丁酯

【0375】 向*N,N*-二甲基甲醯胺(3 mL)中之實例1H之產物(150 mg，0.373 mmol)中添加碳酸銫(267 mg，0.820 mmol)及新鮮製備之粗物質甲烷磺酸4-((第三丁氧羰基)(甲基)胺基)-3,3-二甲基丁酯(實例64B，115 mg，0.373 mmol)。該反應混合物在60℃下攪拌隔夜且在80℃下攪拌3小時。在冷卻至環境溫度之後，添加甲醇(1 mL)，且在減壓下移除揮發物。殘餘物藉由製備型HPLC [Phenomenex® Luna® C18(2) 5 μm 100 Å AXIA™管柱(250 mm × 25 mm)。經15分鐘乙腈(A)及含0.1%乙酸銨之水(B)之30-100%梯度，流動速率25 mL/分鐘]以提供標題化合物(55 mg，0.089 mmol，經3個步驟24%產率)。MS (APCI⁻) *m/z* 614 $[M-H]^-$。

實例64D：5-{7-[3,3-二甲基-4-(甲基胺基)丁氧基]-1-氟-3-羥基萘-2-基}-1λ⁶,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮

【0376】 250 mL-圓底燒瓶經氮氣填充，隨後添加Pd/C (35 mg，0.329 mmol)及四氫呋喃(10 mL)。接著添加實例64C (35 mg，0.057 mmol)於四氫呋喃(2 mL)中之溶液。插入配備有氫氣球之接頭，且使該燒瓶抽真空且用氫氣再填充(3次)。該反應混合物在環境溫度下攪拌隔夜。該混合物在氮氣下經矽藻土墊過

濾。在減壓下移除揮發物且粗材料無需純化即經受下一步驟。MS (APCI$^-$) *m/z* 524 $[M-H]^-$。

【0377】 在環境溫度下向50 mL-圓底燒瓶中添加粗物質(4-{[8-氟-6-羥基-7-(1,1,4-三側氧基-1λ^6,2,5-噻二唑啶-2-基)萘-2-基]氧基}-2,2-二甲基丁基)甲基胺基甲酸第三丁酯(30 mg，0.057 mmol)、二氯甲烷(2 mL)及三氟乙酸(2 mL)。該反應混合物攪拌持續30分鐘。在減壓下移除揮發物，且使殘餘物經受製備型HPLC [Phenomenex® Luna® C18(2) 5 μm 100 Å AXIA™管柱(250 mm × 25 mm)。經15分鐘乙腈(A)及含0.1%三氟乙酸之水(B)之30-100%梯度，流動速率25 mL/分鐘]以提供標題化合物(15 mg，0.035 mmol，經兩個步驟62%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.43 (s, 1H), 8.06 (s, 2H), 7.61 (dd, *J* = 9.0, 1.5 Hz, 1H), 7.17 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 7.06 (dd, *J* = 9.0, 2.5 Hz, 1H), 6.97 (d, *J* = 1.3 Hz, 1H), 4.09 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 4.05 (s, 2H), 2.88 - 2.80 (m, 2H), 2.55 (t, *J* = 5.1 Hz, 3H), 1.76 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 0.99 (s, 6H)；MS (APCI$^+$) *m/z* 426 $[M+H]^+$。

實例65：5-{1-氟-3-羥基-7-[(2-苯基乙基)胺基]萘-2-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮(化合物164)

【0378】 使用實例80中描述之方法，用2-苯基乙胺取代2-甲氧基乙胺來製備標題化合物。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.74 (br s, 1H), 7.53 (br d, *J* = 8 Hz, 1H), 7.31 (m, 4H), 7.21 (m, 1H), 7.05 (dd, *J* = 8, 2 Hz, 1H), 6.92 (s, 1H), 6.72 (d, *J* = 2 Hz, 1H), 4.37 (s, 2H), 3.34 (t, *J* = 8 Hz, 2H), 2.92 (t, *J* = 8 Hz, 2H)；MS (ESI$^-$) *m/z* 414 $(M-H)^-$。

實例66：5-[7-(3-胺基-3-甲基丁氧基)-1-氟-3-羥基萘-2-基]-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮(化合物165)

實例66A：甲烷磺酸3-((第三丁氧羰基)胺基)-3-甲基丁酯

【0379】 在0℃下向(4-羥基-2-甲基丁-2-基)胺基甲酸第三丁酯(200 mg，0.984 mmol)於二氯甲烷(5 mL)中之溶液中添加甲烷磺醯氯(135 mg，1.181 mmol)及吡啶(0.159 mL，1.968 mmol)。該反應在0℃下攪拌持續15分鐘且在環境溫度下攪拌持續2小時。接著添加水(5 mL)，且該混合物用二氯甲烷(3 × 5 mL)萃取。組合有機層，用飽和$CuSO_4$溶液(2 mL)洗滌，且經Na_2SO_4乾燥。在減壓下移除揮發物以提供粗物質甲烷磺酸3-((第三丁氧羰基)胺基)-3-甲基丁酯，該粗物質無需純化即經受下一步驟。

實例66B：(4-{[6-(苯甲氧基)-8-氟-7-(1,1,4-三側氧基-1λ⁶,2,5-噻二唑啶-2-基)萘-2-基]氧基}-2-甲基丁-2-基)胺基甲酸第三丁酯

【0380】 向*N,N*-二甲基甲醯胺(3 mL)中之實例1H之產物(150 mg，0.373 mmol)中添加碳酸銫(267 mg，0.820 mmol)及新鮮製備之甲烷磺酸3-((第三丁氧羰基)胺基)-3-甲基丁酯(210 mg，0.746 mmol，實例66A)。該反應混合物在60℃下攪拌隔夜且在80℃下攪拌3小時。在冷卻至環境溫度之後，添加甲醇(1 mL)，在減壓下移除揮發物，且殘餘物藉由製備型HPLC [Phenomenex® Luna® C18(2) 5 μm 100 Å AXIA™管柱(250 mm × 25 mm)。經15分鐘乙腈(A)及含0.1%乙酸銨之水(B)之30-100%梯度，流動速率25 mL/分鐘]純化以提供標題化合物(14 mg，0.024 mmol，經兩個步驟7%產率)。MS (APCI⁻) *m/z* 586 $[M-H]^-$。

實例66C：5-[7-(3-胺基-3-甲基丁氧基)-1-氟-3-羥基萘-2-基]-1λ⁶,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮

【0381】 250 mL-圓底燒瓶經氮氣填充，隨後添加Pd/C (14 mg，0.132 mmol)及四氫呋喃(10 mL)。接著添加實例66B之產物(35 mg，0.057 mmol)於四氫呋喃(2 mL)中之溶液。插入配備有氫氣球之接頭，且使該燒瓶抽真空且用氫氣再填充(3次)。該反應混合物在環境溫度下攪拌隔夜。該混合物在氮氣下經矽藻土墊

過濾。在減壓下自濾液移除揮發物且殘餘物無需純化即經受下一步驟。MS (APCI$^-$) *m/z* 496 [M-H]$^-$。

【0382】 向50 mL-圓底燒瓶中添加二氯甲烷(2 mL)中之粗物質(4-{[8-氟-6-羥基-7-(1,1,4-三側氧基-1λ^6,2,5-噻二唑啶-2-基)萘-2-基]氧基}-2-甲基丁-2-基)胺基甲酸第三丁酯(11.8 mg，0.024 mmol)。該混合物在環境溫度下用三氟乙酸(2 mL)處理且在室溫下攪拌持續30分鐘在減壓下移除揮發物，且使殘餘物經受製備型HPLC [Phenomenex® Luna® C18(2) 5 μm 100 Å AXIA™管柱(250 mm × 25 mm)。經15分鐘乙腈(A)及含0.1%三氟乙酸之水(B)之30-100%梯度，流動速率25 mL/分鐘]以提供標題化合物(6 mg，0.015 mmol，經兩個步驟64%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.48 (s, 1H), 7.83 (s, 2H), 7.69 (dd, *J* = 9.2, 1.5 Hz, 1H), 7.25 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 7.15 (dd, *J* = 9.0, 2.5 Hz, 1H), 7.04 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H), 4.23 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H), 4.10 (s, 2H), 2.12 - 2.04 (m, 2H), 1.34 (s, 6H)；MS (APCI$^+$) *m/z* 398 [M+H]$^+$。

實例67：5-{1-氟-3-羥基-7-(4,4,4-三氟丁基)胺基]萘-2-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮(化合物166)

【0383】 使用實例78中描述之方法，用4,4,4-三氟丁-1-胺取代2-(氮雜環丁烷-1-基)乙胺來製備標題化合物。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.72 (br s, 1H), 7.51 (br d, *J* = 8 Hz, 1H), 7.01 (dd, *J* = 8, 2 Hz, 1H), 6.93 (s, 1H), 6.67 (d, *J* = 2 Hz, 1H), 4.37 (s, 2H), 3.18 (t, *J* = 8 Hz, 2H), 2.40 (m, 2H), 1.82 (m, 2H)；MS (ESI$^-$) *m/z* 420 (M-H)$^-$。

實例68：5-[7-(二氟甲基)-1-氟-3-羥基萘-2-基]-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮(化合物167)

實例68A：5-[3-(苯甲氧基)-7-(二氟甲基)-1-氟萘-2-基]-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三

酮

【0384】 在-70℃下向6-(苯甲氧基)-8-氟-7-(1,1,4-三側氧基-1λ^6,2,5-噻二唑啶-2-基)萘-2-甲醛(70 mg，0.167 mmol，實例62B)於二氯甲烷(12 mL)中之溶液中添加二乙基胺基三氟化硫(0.662 mL，5.01 mmol)，接著該混合物在0℃下攪拌持續1小時且在20℃下攪拌持續19小時。該反應藉由添加飽和碳酸氫銨溶液(20 mL)來淬滅。接著，該混合物用鹽酸水溶液(1 N)酸化至pH= 2。如上文所述設置且運行一額外0.01 g標度反應及一個0.07 g標度反應。經組合之反應混合物用乙酸乙酯(3 × 30 mL)萃取。組合有機層且用水(2 × 30 mL)及鹽水(2 × 30 mL)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥且過濾。濾液在減壓下濃縮以生成粗標題化合物(140 mg，0.128 mmol，26.6%產率)，該標題化合物無需進一步純化即用於下一步驟。MS (ESI$^-$) *m/z* 435 $(M-H)^-$。

實例68B：5-[7-(二氟甲基)-1-氟-3-羥基萘-2-基]-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮

【0385】 在-70℃下向實例68A之化合物(130 mg，0.119 mmol)於二氯甲烷(3 mL)中之溶液中添加三氯化硼(1.192 mL，1.192 mmol)，且該混合物在-70℃下攪拌持續15分鐘。該反應藉由添加甲醇(5 mL)淬滅。如上文所述設置且運行一額外0.01 g標度反應。組合該等混合物且在減壓下濃縮。接著，殘餘物藉由製備型HPLC[Nano-Micro UniSil 5-100 C18 ULTRA 5 μm，100 × 250 μm，流動速率25 mL/分鐘，水(10 mM碳酸氫銨水溶液)中之10-100%乙腈梯度]純化以生成標題化合物(3.2 mg，8.62 μmol, 5.53%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.10 (s, 1 H), 7.87 (d, J = 8.80 Hz, 1 H), 7.62 (d, J = 8.80 Hz, 1 H), 7.27 (s, 1 H), 7.15 (s, 1 H), 7.13 (s, 1 H), 6.99 (s, 1 H), 4.21 (s, 2 H)；^{19}F NMR (377 MHz, DMSO-d_6) δ ppm -125.51 -125.37 (m, 1 F) -108.36, -108.12 (m, 2 F)；MS (ESI$^-$) *m/z* 345 $(M-H)^-$。

實例69：5-{7-[1-(二甲基磷醯基)-2,5-二氫-1*H*-吡咯-3-基]-1-氟-3-羥基萘-2-基}-1λ⁶,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮(化合物168)

實例69A：5-[7-(2,5-二氫-1H-吡咯-3-基)-1-氟-3-羥基萘-2-基]-1λ⁶,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮

【0386】 在-70℃下向實例14A (200 mg，0.343 mmol)於二氯甲烷(5 mL)中之溶液中逐滴添加三氯化硼(3.43 mL，3.43 mmol)。該混合物在-70℃下在氮氣下攪拌持續2小時。該反應在-70℃下用甲醇(4 mL)淬滅，且所得混合物在減壓下濃縮以生成標題化合物(130 mg，0.304 mmol，89%產率)，其無需進一步純化即用於下一步驟中。MS (ESI⁻) *m/z* 362 $(M-H)^-$。

實例69B：5-{7-[1-(二甲基磷醯基)-2,5-二氫-1H-吡咯-3-基]-1-氟-3-羥基萘-2-基}-1λ⁶,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮

【0387】 在0℃下向實例69A (100 mg，0.234 mmol)於*N*,*N*-二甲基甲醯胺(3 mL)中之溶液中依序添加*N*,*N*-二異丙基乙胺(0.409 mL，2.339 mmol)及二甲基膦醯氯(105 mg，0.936 mmol)。該反應在25℃下攪拌持續12小時。該反應溶液藉由逆相層析法[Agela Claricep™ Flash AQ C18管柱，20-35 μm，100 Å，40 g，流動速率50 mL/分鐘，水中之5-100%乙腈梯度]純化且凍乾以生成粗標題化合物。該粗標題化合物藉由製備型薄層層析法在矽膠(乙酸乙酯:甲醇= 2:1)上純化以生成標題化合物(12 mg，0.027 mmol，8.98%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ ppm 7.63 - 7.66 (m, 1 H), 7.47 - 7.57 (m, 2 H), 6.86 - 6.89 (m, 1 H), 6.24 - 6.28 (m, 1 H), 4.39 - 4.46 (m, 2 H), 4.31 - 4.36 (m, 2 H), 4.14 - 4.20 (m, 2 H), 1.50 - 1.59 (m, 1 H)；MS (ESI⁻) *m/z* 438 $(M-H)^-$。

實例70：5-{1-氟-3-羥基-7-(3,3,3-三氟丙基)胺基]萘-2-基}-1λ⁶,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮(化合物169)

【0388】 使用實例78中描述之方法，用3,3,3-三氟丙-1-胺取代2-(氮雜環丁烷-1-基)乙胺來製備標題化合物。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.81 (br s, 1H), 7.53 (br d, J = 8 Hz, 1H), 7.01 (dd, J = 8, 2 Hz, 1H), 6.95 (s, 1H), 6.68 (d, J = 2 Hz, 1H), 4.40 (s, 2H), 3.37 (t, J = 8 Hz, 2H), 2.59 (m, 2H)；MS (ESI$^-$) m/z 406 $(M-H)^-$。

實例71：5-[1-氟-3-羥基-7-(3-甲氧基-3-甲基丁氧基)萘-2-基]-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮(化合物170)

實例71A：甲烷磺酸3-甲氧基-3-甲基丁酯

【0389】 在0℃下向3-甲氧基-3-甲基丁-1-醇(200 mg，1.692 mmol)於二氯甲烷(5 mL)中之溶液中添加甲烷磺醯氯(388 mg，3.38 mmol)及三乙胺(0.354 mL，2.54 mmol)。該反應混合物在0℃下攪拌持續30分鐘且在環境溫度下攪拌持續2小時。接著添加水(5 mL)，且該混合物用二氯甲烷(3 × 5 mL)萃取。組合有機層，用鹽水(2 mL)洗滌，且經Na_2SO_4乾燥。在減壓下移除揮發物以提供標題化合物，該標題化合物無需純化即經受下一步驟。

實例71B：5-[3-(苯甲氧基)-1-氟-7-(3-甲氧基-3-甲基丁氧基)萘-2-基]-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮

【0390】 向實例1H (150 mg，0.373 mmol)於*N,N*-二甲基甲醯胺(3 mL)中之溶液中緩慢地添加新鮮製備之甲烷磺酸3-甲氧基-3-甲基丁酯(161 mg，0.820 mmol，實例71A)於*N,N*-二甲基甲醯胺(1 mL)中之溶液。該反應在50℃下攪拌隔夜且在80℃下攪拌持續3小時。在冷卻至環境溫度之後，添加甲醇(1 mL)，且在減壓下移除揮發物。殘餘物藉由製備型HPLC [Phenomenex® Luna® C18(2) 5 μm 100 Å AXIA™管柱(250 mm × 25 mm)。經15分鐘乙腈(A)及含0.1%乙酸銨之水(B)之30-100%梯度，流動速率25 mL/分鐘]純化以提供標題化合物(49 mg，

0.098 mmol，26.2%產率)。MS (APCI$^-$) *m/z* 501 [M-H]$^-$。

實例71C：5-[1-氟-3-羥基-7-(3-甲氧基-3-甲基丁氧基)萘-2-基]-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮

【0391】 250 mL-圓底燒瓶經氮氣填充，隨後添加Pd/C (40 mg，0.376 mmol)及四氫呋喃(10 mL)。接著添加實例71B (40 mg，0.080 mmol)於四氫呋喃(2 mL)中之溶液。插入配備有氫氣球之接頭且使該燒瓶抽真空且用氫氣再填充(3次)。該反應混合物在環境溫度下攪拌隔夜。該混合物在氮氣下經矽藻土墊過濾。在減壓下自濾液移除揮發物，且使殘餘物經受製備型HPLC [Phenomenex® Luna® C18(2) 5 μm 100 Å AXIA™管柱(250 mm × 25 mm)。經15分鐘乙腈(A)及含0.1%三氟乙酸之水(B)之30-100%梯度，流動速率25 mL/分鐘]以提供標題化合物(14 mg，0.034 mmol，9.03%產率)。^{1}H NMR (501 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 10.34 (s, 1H), 7.71 (dd, *J* = 9.1, 1.4 Hz, 1H), 7.22 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 7.17 (dd, *J* = 9.0, 2.5 Hz, 1H), 7.07 (d, *J* = 1.3 Hz, 1H), 4.51 (s, 2H), 4.14 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.13 (s, 3H), 1.97 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 1.19 (s, 6H)；MS (APCI$^-$) *m/z* 411 [M-H]$^-$。

實例72：5-[7-(2-環丙基丙氧基)-1-氟-3-羥基萘-2-基]-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮(化合物171)

實例72A：5-[3-(苯甲氧基)-7-(2-環丙基丙氧基)-1-氟萘-2-基]-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮

【0392】 向實例1H (120 mg，0.298 mmol)於*N*,*N*-二甲基甲醯胺(3 mL)中之懸浮液中添加碳酸銫(214 mg，0.656 mmol)及(1-溴丙-2-基)環丙烷(107 mg，0.656 mmol)。該混合物加熱至90℃持續2小時。在冷卻之後，過濾該混合物，且濃縮濾液。使殘餘物經受製備型HPLC [Phenomenex® Luna® C18(2) 5 μm 100 Å AXIA™管柱(250 mm × 25 mm)。經15分鐘乙腈(A)及含0.1%三氟乙酸之水(B)之

30-100%梯度，流動速率25 mL/分鐘]以提供標題化合物(59 mg，0.122 mmol，41%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.80 (dd, J = 9.8, 1.5 Hz, 1H), 7.56 - 7.48 (m, 2H), 7.43 - 7.34 (m, 3H), 7.37 - 7.29 (m, 1H), 7.33 - 7.23 (m, 2H), 5.24 (s, 2H), 4.46 (s, 2H), 4.10 (dd, J = 9.4, 5.0 Hz, 1H), 3.98 (dd, J = 9.4, 7.0 Hz, 1H), 1.31 - 1.20 (m, 1H), 1.09 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 0.73 (dtd, J = 13.3, 8.6, 4.9 Hz, 1H), 0.50 - 0.37 (m, 2H), 0.26 (ddd, J = 10.4, 4.7, 1.8 Hz, 1H), 0.14 (ddd, J = 9.3, 4.8, 1.6 Hz, 1H)；MS (APCI$^-$) m/z 483 [M-H]$^-$。

實例72B：5-[7-(2-環丙基丙氧基)-1-氟-3-羥基萘-2-基]-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮

【0393】 250 mL-圓底燒瓶經氮氣填充，隨後添加Pd/C (45 mg，0.423 mmol)及四氫呋喃(10 mL)。接著添加實例72A (45 mg，0.093 mmol)於四氫呋喃(2 mL)中之溶液。插入配備有氫氣球之接頭且使該燒瓶抽真空且用氫氣再填充(3次)。該反應混合物在環境溫度下攪拌隔夜。該混合物在氮氣下經矽藻土墊過濾。濾液在減壓下濃縮。使殘餘物經受製備型HPLC [Phenomenex® Luna® C18(2) 5 µm 100 Å AXIA™管柱(250 mm × 25 mm)。經15分鐘乙腈(A)及含0.1%三氟乙酸之水(B)之30-100%梯度，流動速率25 mL/分鐘]以提供標題化合物(13 mg，0.033 mmol，7.79%產率)。^{1}H NMR (501 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 10.33 (s, 1H), 7.71 (dt, J = 8.1, 1.4 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.07 (s, 1H), 4.50 (s, 2H), 4.08 (dd, J = 9.3, 5.1 Hz, 1H), 3.95 (dd, J = 9.3, 7.1 Hz, 1H), 1.26 (tt, J = 9.3, 6.1 Hz, 1H), 1.08 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 0.78 - 0.67 (m, 1H), 0.49 - 0.38 (m, 2H), 0.25 (ddd, J = 10.9, 4.8, 2.2 Hz, 1H), 0.13 (ddd, J = 9.3, 4.8, 1.7 Hz, 1H)；MS (APCI$^-$) m/z 393 [M-H]$^-$。

實例73：5-[1-氟-3-羥基-7-({2-[(丙-2-基)氧基]乙基}胺基)萘-2-基]-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮(化合物172)

【0394】 使用實例80中描述之方法，用2-異丙氧基乙胺取代2-甲氧基乙胺來製備標題化合物。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.46 (br d, J = 8 Hz, 1H), 7.01 (dd, J = 8, 2 Hz, 1H), 6.89 (s, 1H), 6.66 (d, J = 2 Hz, 1H), 5.78 (d, t = 6 Hz, 1H),), 4.07 (s, 2H), 3.60 (m, 1H), 3.57 (t, J = 8 Hz, 2H), 3.23 (m, 2H), 1.11 (d, J = 8 Hz, 6H)；MS (ESI$^-$) m/z 396 (M-H)$^-$。

實例74：5-(1-氟-3-羥基-7-{[1-(甲烷磺醯基)吡咯啶-3-基]甲氧基}萘-2-基)-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮(化合物173)

【0395】 如關於實例56B所述以39.7%產率自實例1H及3-(溴甲基)-1-甲基磺醯基吡咯啶製備標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 10.14 (s, 1H), 7.68 (dd, J = 9.0, 1.5 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.16 (dd, J = 9.0, 2.5 Hz, 1H), 7.03 (s, 1H), 4.38 (s, 2H), 4.06 (qd, J = 9.6, 6.8 Hz, 2H), 3.50 - 3.41 (m, 2H), 3.28 - 3.20 (m, 1H), 3.10 (dd, J = 10.1, 6.9 Hz, 1H), 2.88 (s, 3H), 2.72 (p, J = 7.2 Hz, 1H), 2.07 (m, 1H), 1.77 (m, 1H)；MS (APCI$^-$) m/z 472.3 (M-H)$^-$。

實例75：4-{[8-氟-6-羥基-7-(1,1,4-三側氧基-1λ^6,2,5-噻二唑啶-2-基)萘-2-基]胺基}丁腈(化合物174)

【0396】 使用實例78中描述之方法，用4-胺基丁腈取代2-(氮雜環丁烷-1-基)乙胺來製備標題化合物。^{1}H NMR (500 MHz, -d_6) δ ppm 10.15 (br s, 1H), 7.96 (br s, 1H), 7.53 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.07 (dd, J = 8, 2 Hz, 1H), 6.95 (br s, 1H), 6.80 (br s, 1H), 4.47 (s, 2H), 3.17 (t, J = 8 Hz, 2H), 2.60 (m, 2H), 1.87(m, 2H)；MS (ESI$^-$) m/z 377 (M-H)$^-$。

實例76：5-[1-氟-3-羥基-7-(2-羥基乙基)萘-2-基]-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮(化合物175)

實例76A：5-[3-(苯甲氧基)-1-氟-7-(丙-2-烯-1-基)萘-2-基]-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-

三酮

【0397】 在25℃下在氮氣下向實例1G於1,4-二噁烷(5 mL)中之溶液中添加烯丙基硼酸頻那醇酯(280 mg，1.668 mmol)、碳酸鉀(173 mg，1.251 mmol)及[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯鈀(II)與二氯甲烷之複合物($Pd(dppf)Cl_2.CH_2Cl_2$，34.0 mg，0.042 mmol)，且該反應混合物在80℃下在氮氣下攪拌持續16小時。如上文所述設置且運行一額外30 mg標度反應。組合所得混合物且在減壓下濃縮。殘餘物藉由急驟管柱層析法在矽膠(用0-20%甲醇/二氯甲烷溶離)上純化以生成標題化合物(120 mg，0.27 mmol，64.8%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.77 (d, J = 8.33 Hz, 1 H), 7.72 (s, 1 H), 7.56 (d, J = 7.45 Hz, 2 H), 7.34 - 7.41 (m, 3 H), 7.28 - 7.33 (m, 2 H), 5.95 - 6.13 (m, 1 H), 5.22 - 5.26 (m, 2 H), 5.06 - 5.16 (m, 2 H), 4.07 - 4.09 (m, 2 H), 3.51 - 3.56 (m, 2 H), 3.12 - 3.21 (m, 4 H)；MS (ESI$^-$) m/z 425 $(M-H)^-$。

實例76B：[6-(苯甲氧基)-8-氟-7-(1,1,4-三側氧基-1λ^6,2,5-噻二唑啶-2-基)萘-2-基]乙醛

【0398】 在20℃下向實例76A (1 g，2.345 mmol)於四氫呋喃(15 mL)及水(5 mL)中之溶液中添加高碘酸鈉(1.003 g，4.69 mmol)，且接著在0℃下添加四氧化鋨(1 M於第三丁醇中，0.117 mL，0.117 mmol)。該混合物在0℃下攪拌持續3小時。接著，該反應用飽和亞硫酸鈉水溶液(150 mL)淬滅。該混合物用鹽酸水溶液(1 M)酸化至pH = 5，且接著用乙酸乙酯(3 × 100 mL)萃取。過濾水層且藉由逆相層析法[Agela Claricep™ Flash AQ C18管柱，20-35 μm，100 Å，120 g急驟管柱，流動速率50 mL/分鐘，水中之0-100%乙腈梯度]純化以生成標題化合物(500 mg，1.167 mmol，24.8%產率)。MS (ESI$^-$) m/z 427 $(M-H)^-$。

實例76C：5-[3-(苯甲氧基)-1-氟-7-(2-羥基乙基)萘-2-基]-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-

三酮

【0399】 在0℃下向實例76B (200 mg，0.327 mmol)於四氫呋喃(2 mL)中之溶液中添加硼氫化鈉(37.1 mg，0.980 mmol)，且該混合物在0℃下攪拌持續2小時。該反應在25℃下藉由添加水(15 mL)經淬滅，且接著攪拌持續5分鐘。所得混合物用乙酸乙酯(3 × 20 mL)萃取。有機相用鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥且在減壓下濃縮。殘餘物藉由製備型HPLC [Kromasil 150×25 mm，10 μm，C18管柱，流動速率25 mL/分鐘，水(0.04%氫氧化銨及碳酸氫銨10 mM)中之10-100%乙腈梯度]純化以提供標題化合物(30 mg，0.063 mmol，19.41%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.70 - 7.75 (m, 1 H), 7.51 - 7.57 (m, 2 H), 7.39 - 7.44 (m, 1 H), 7.32 - 7.38 (m, 2 H), 7.25 - 7.32 (m, 2 H), 7.17 - 7.21 (m, 1 H), 7.06 (s, 1 H), 6.91 - 6.96 (m, 1 H), 5.15 - 5.28 (m, 2 H), 4.08 (s, 2 H), 3.65 (t, J = 6.84 Hz, 1 H), 2.79 - 2.92 (m, 2 H)；MS (ESI$^+$) m/z 431 $(M+H)^+$。

實例76D：5-[1-氟-3-羥基-7-(2-羥基乙基)萘-2-基]-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮, 銨鹽

【0400】 在20℃下在氬氣下向實例76C (28 mg，0.059 mmol)於甲醇(15 mL)中之溶液中添加10% Pd/C (6.30 mg)。該懸浮液在真空下脫氣且用氫氣淨化數次，且接著該反應在20℃下攪拌持續2小時。過濾該反應混合物，且在減壓下濃縮濾液。殘餘物藉由製備型HPLC [Waters Xbridge™ 150×25 μm，5 μm管柱，流動速率50 mL/分鐘，碳酸氫銨水溶液(10 mM)中之25-100%乙腈梯度]純化以提供呈銨鹽之標題化合物(2.3 mg，6.29 μmol, 9.39%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.57 - 9.67 (m, 1 H), 7.61 - 7.70 (m, 2 H), 7.35 (dd, J = 8.44, 1.47 Hz, 1 H), 7.17 - 7.26 (m, 1 H), 7.08 - 7.16 (m, 1 H), 7.02 (s, 1 H), 6.91 - 7.00 (m, 1 H), 4.59 - 4.70 (m, 1 H), 4.06 - 4.10 (m, 2 H), 3.64 - 3.68 (m, 2 H), 3.64 - 3.64 (m, 1

H), 3.16 - 3.18 (m, 1 H), 2.84 - 2.87 (m, 2 H)；^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6/D_2O) δ ppm 7.66 - 7.68 (m, 1 H), 7.61 - 7.65 (m, 1 H), 7.33 - 7.38 (m, 1 H), 7.00 - 7.04 (m, 1 H), 4.05 - 4.13 (m, 2 H), 3.65 - 3.66 (m, 2 H), 3.13 - 3.16 (m, 1 H), 2.80 - 2.88 (m, 2 H)；MS (ESI^+) *m/z* 341 $(M+H)^+$。

實例77：5-[7-(4-胺基-3,3-二甲基丁氧基)-1-氟-3-羥基萘-2-基]-1λ⁶,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮(化合物176)

實例77A：4-{[6-(苯甲氧基)-8-氟-7-(1,1,4-三側氧基-1λ⁶,2,5-噻二唑啶-2-基)萘-2-基]氧基}-2,2-二甲基丁腈

【0401】 在環境溫度下分成三份向實例1H (100 mg，0.249 mmol)於*N*,*N*-二甲基甲醯胺(3 mL)中之溶液中添加氫化鈉(21.87 mg，0.547 mmol)。該反應攪拌持續30分鐘，直至未觀察到氣泡逸出。4-溴-2,2-二甲基丁腈(96 mg，0.547 mmol)於*N*,*N*-二甲基甲醯胺(2 mL)中之溶液緩慢地添加至該反應混合物中。該反應在環境溫度下攪拌隔夜。添加甲醇(2 mL)，在減壓下移除溶劑，且使殘餘物經受管柱層析法(SiO_2，二氯甲烷中之10%甲醇)以提供標題化合物(65 mg，0.131 mmol，53%產率)。^{1}H NMR (501 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.77 (dd, *J* = 9.1, 1.4 Hz, 1H), 7.59 - 7.50 (m, 2H), 7.44 - 7.26 (m, 5H), 7.20 (dd, *J* = 9.0, 2.5 Hz, 1H), 5.22 (s, 2H), 4.28 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H), 4.09 (s, 2H), 3.17 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 2.12 - 2.05 (m, 2H), 1.41 (s, 6H)；MS (APCI-) *m/z* 496 $(M-H)^-$。

實例77B：5-[7-(4-胺基-3,3-二甲基丁氧基)-1-氟-3-羥基萘-2-基]-1λ⁶,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮

【0402】 在20 mL Barnstead Hast C反應器中，實例77A (26 mg，0.052 mmol)及乙酸(1 mL)添加至乾10% Pd/C (48 mg，0.451 mmol)中。該反應在環境溫度下在117 psi氫氣下攪拌持續45小時。過濾該反應，在減壓下移除揮發物，且使殘

餘物經受製備型HPLC [Phenomenex® Luna® C18(2) 5 μm 100 Å AXIA™管柱(250 mm × 25 mm)。經15分鐘乙腈(A)及含0.1%三氟乙酸之水(B)之30-100%梯度，流動速率25 mL/分鐘]以提供標題化合物(9 mg，0.022 mmol，4%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.50 (s, 1H), 7.75 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.73 (broad, 2H), 7.31 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.19 (dd, J = 9.0, 2.5 Hz, 1H), 7.12 - 7.07 (m, 1H), 4.22 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 4.15 (s, 2H), 2.85 (s, 2H), 1.88 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 1.10 (s, 6H)；MS (APCI$^+$) *m/z* 412 $[M+H]^+$。

實例78：5-(7-{[2-(氮雜環丁烷-1-基)乙基]胺基}-1-氟-3-羥基萘-2-基)-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮(化合物177)

實例78A：5-[7-{[2-(氮雜環丁烷-1-基)乙基]胺基}-3-(苯甲氧基)-1-氟萘-2-基]-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮

【0403】 實例1G (93 mg，0.2 mmol)、BrettPhos Pd G3 (10.88 mg，0.012 mmol)、BrettPhos (6.44 mg，0.012 mmol)、碳酸銫(195 mg，0.600 mmol)及2-(氮雜環丁烷-1-基)乙胺(40.1 mg，0.400 mmol)於2-甲基丁-2-醇(2 mL)中之混合物脫氣且用氮氣填充五次且接著加熱至105℃持續3小時。二氯甲烷/甲醇(10:1，50 mL)添加至該混合物中，隨後添加含4 M HCl之二噁烷(0.2 mL)。該混合物攪拌持續10分鐘，且過濾。濃縮濾液，且殘餘物藉由急驟管柱層析法在用二氯甲烷/甲醇(0-65%)溶離之矽膠(12 g)上純化以生成標題化合物(85 mg，0.175 mmol，88%產率)。MS (ESI$^-$) *m/z* 483 $(M-H)^-$。

實例78B：5-(7-{[2-(氮雜環丁烷-1-基)乙基]胺基}-1-氟-3-羥基萘-2-基)-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮

【0404】 在-78℃下向1,2,3,4,5-五甲基苯(41.3 mg，0.279 mmol)及實例78A (45 mg，0.093 mmol)於二氯甲烷(2.5 mL)中之混合物中添加三氯硼烷(1.672 mL，

1.672 mmol，1 M於二氯甲烷中)。該混合物在-78℃下攪拌持續20分鐘，溫至0℃持續30分鐘，且接著用乙醇(4 mL)淬滅。該混合物在環境溫度下攪拌持續5分鐘且濃縮。殘餘物用二氯甲烷(4 × 4 mL)洗滌且乾燥以生成標題化合物(40 mg，0.093 mmol，100%產率)。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 10.38 (br s, 1H), 10.12 (br s, 1H), 7.55 (br d, J = 8 Hz, 1H), 7.03 (dd, J = 8, 2 Hz, 1H), 6.97 (s, 1H), 6.75 (d, J = 2 Hz, 1H), 4.50 (s, 2H), 4.11 (m, 2H), 4.06 (m, 2H), 3.37 (m, 4H), 2.40 (m, 1H), 2.25 (m, 1H)；MS (ESI$^-$) m/z 393 $(M-H)^-$。

實例79：5-(7-{[1-(環丙烷磺醯基)氮雜環丁烷-3-基]氧基}-1-氟-3-羥基萘-2-基)-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮(化合物178)

實例79A：3-{[6-(苯甲氧基)-8-氟-7-(1,1,4-三側氧基-1λ^6,2,5-噻二唑啶-2-基)萘-2-基]氧基}氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯

【0405】 實例1H (150 mg，0.373 mmol)、Cs_2CO_3 (243 mg，0.746 mmol)及3-碘氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯(106 mg，0.373 mmol)於*N*,*N*-二甲基甲醯胺(1 mL)中之混合物在環境溫度下攪拌持續4小時。該混合物在60℃下加熱持續14小時。在冷卻之後，添加2 N Na_2CO_3溶液(0.5 mL)，且該混合物用20 mL乙酸乙酯萃取。棄去有機層，且水層用乙酸(0.25 mL)酸化，且用乙酸乙酯(2 × 25 mL)萃取。經組合之乙酸乙酯部分用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，且濃縮以生成標題化合物，該標題化合物無需進一步純化即用於下一步驟。^{1}H NMR (501 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.85 (dd, J = 9.1, 1.3 Hz, 1H), 7.55 - 7.48 (m, 2H), 7.42 (s, 1H), 7.38 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 7.36 - 7.30 (m, 1H), 7.26 (dd, J = 8.9, 2.5 Hz, 1H), 7.06 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 5.24 (s, 2H), 5.17 (tt, J = 6.4, 3.9 Hz, 1H), 4.43 (d, J = 2.7 Hz, 2H), 4.37 (s, 2H), 3.85 (dd, J = 10.0, 3.7 Hz, 2H), 1.40 (s, 9H)。

實例79B：5-{7-[(氮雜環丁烷-3-基)氧基]-3-(苯甲氧基)-1-氟萘-2-基}-1λ^6,2,5-噻二

唑啶-1,1,3-三酮

【0406】 實例79A (190 mg，0.341 mmol)及三氟乙酸(0.5 mL)於CH_2Cl_2 (3 mL)中之混合物在環境溫度下攪拌持續4小時且接著在60℃下攪拌持續14小時。濃縮該混合物以生成標題化合物，該標題化合物無需進一步純化即用於下一步驟。MS (APCI$^+$) *m/z* 469.8 $(M+H)^+$。*實例79C：5-[3-(苯甲氧基)-7-{[1-(環丙烷磺醯基)氮雜環丁烷-3-基]氧基}-1-氟萘-2-基]-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮*

【0407】 向實例79B (60 mg，0.131 mmol)及三乙胺(39.8 mg，0.393 mmol)於1:1 CH_2Cl_2-*N*,*N*-二甲基甲醯胺(1 mL)中之混合物中添加環丙烷磺醯氯(23.97 mg，0.171 mmol)。該混合物在環境溫度下攪拌持續14小時。該混合物用乙酸乙酯稀釋，用0.1 N HCl及鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，且濃縮以生成標題化合物，該標題化合物無需進一步純化即用於下一步驟。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.82 (dd, *J* = 9.1, 1.5 Hz, 1H), 7.52 - 7.46 (m, 2H), 7.39 (s, 1H), 7.38 - 7.29 (m, 3H), 7.25 (dd, *J* = 9.0, 2.6 Hz, 1H), 7.10 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 5.21 (m, 3H), 4.44 - 4.32 (m, 4H), 3.95 (dd, *J* = 9.3, 4.5 Hz, 2H), 2.81 - 2.74 (m, 1H), 1.06 - 0.99 (m, 2H), 0.93 (dd, *J* = 4.6, 2.4 Hz, 2H)。

實例79D：5-(7-{[1-(環丙烷磺醯基)氮雜環丁烷-3-基]氧基}-1-氟-3-羥基萘-2-基)-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮

【0408】 四氫呋喃(2 mL)中之上述實例79C (35 mg，0.062 mmol)及濕20% $Pd(OH)_2$ (70 mg，0.254 mmol)在50 psi H_2下攪拌持續50小時。過濾該混合物，濃縮且在具有5-100%乙腈(A)/含0.1%三氟乙酸之水(B)的梯度在50 mL/分鐘之流動速率下的Phenomenex C8(2) Luna 5 µm AXIA™ 150 × 30 mm管柱上藉由製備型HPLC純化以生成標題化合物(8 mg，0.017 mmol，27.2%產率)。^{1}H NMR (501 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 10.22 (s, 1H), 7.76 (dd, *J* = 9.1, 1.4 Hz, 1H), 7.20 (dd, *J* = 9.0, 2.6 Hz, 1H), 7.08 (s, 1H), 7.06 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 5.22 (tt, *J* = 6.5, 4.7 Hz, 1H),

4.44 - 4.32 (m, 4H), 3.98 (dd, *J* = 9.3, 4.6 Hz, 2H), 2.82 (tt, *J* = 7.9, 4.8 Hz, 1H), 1.09 - 0.99 (m, 2H), 1.02 - 0.93 (m, 2H)；MS (APCI$^-$) *m/z* 469.8 (M-H)$^-$。

實例80：5-{1-氟-3-羥基-7-[(2-甲氧基乙基)胺基]萘-2-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮(化合物179)

【0409】 實例1G (93 mg，0.2 mmol)、BrettPhos Pd G3 (10.88 mg，0.012 mmol)、BrettPhos (6.44 mg，0.012 mmol)、碳酸銫(195 mg，0.600 mmol)及2-甲氧基乙胺(30.0 mg，0.400 mmol)於2-甲基丁-2-醇(2 mL)中之混合物脫氣且用氮氣填充五次且接著加熱至105℃持續3小時。二氯甲烷/甲醇(10:1，50 mL)添加至該混合物中，隨後添加含4 M HCl之二噁烷(0.2 mL)。該混合物攪拌持續10分鐘且過濾。濃縮濾液，且殘餘物藉由急驟管柱層析法在用二氯甲烷/甲醇(0-35%)溶離之矽膠(40 g)上純化以生成標題化合物(20 mg，0.054 mmol，27.1%產率)。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.87 (br s, 1H), 7.46 (br d, *J* = 8 Hz, 1H), 7.01 (dd, *J* = 8, 2 Hz, 1H), 6.89 (s, 1H). 6.65 (d, *J* = 2 Hz, 1H), 5.85 (t, *J* = 5 Hz, 1H), 4.07 (s, 2H), 3.53 (m, 2H), 3.28 (s, 3H), 3.26 (m, 1H), 2.97 (m, 1H)；MS (ESI$^-$) *m/z* 368 (M-H)$^-$。

實例81：5-[1-氟-3-羥基-7-(3,3,3-三氟丙氧基)萘-2-基]-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮(化合物180)

實例81A：5-(3-(苯甲氧基)-1-氟-7-(3,3,3-三氟丙氧基)萘-2-基)-1,2,5-噻二唑啶-3-酮1,1-二氧化物

【0410】 使用實例104A中描述之方法，用甲烷磺酸3,3,3-三氟丙酯取代2-溴乙腈來製備標題化合物。MS (ESI$^-$) *m/z* 497 (M-H)$^-$。

實例81B：5-[1-氟-3-羥基-7-(3,3,3-三氟丙氧基)萘-2-基]-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮

【0411】 使用實例137B中描述之方法，用實例81A取代實例137A來製備標題

化合物。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 10.20 (br s, 1H), 7.72 (br d, J = 8 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 2 Hz, 1H), 7.18 (dd, J = 8, 2 Hz, 1H), 7.09 (s, 1H), 4.40 (s, 2H), 4.33 (t, J = 8 Hz, 2H), 2.84 (m, 2H)；MS (ESI$^-$) m/z 407 $(M-H)^-$。

實例82：1-({[8-氟-6-羥基-7-(1,1,4-三側氧基-1λ^6,2,5-噻二唑啶-2-基)萘-2-基]胺基}甲基)環丙烷-1-甲腈(化合物181)

【0412】 在20 mL壓力釋放小瓶中，組合實例1G之產物(0.605 g，1.3 mmol)、碳酸銫(1.271 g，3.90 mmol)、甲烷磺酸(2-二環己基膦基-3,6-二甲氧基-2',4',6'-三-異丙基-1,1'-聯苯)(2'- 胺基-1,1'-聯苯-2-基)鈀(II) (BrettPhos Pd G3預催化劑，0.035 g，0.039 mmol)及2-(二環己基膦基)3,6-二甲氧基-2′,4′,6′-三異丙基-1,1′-聯苯 (BrettPhos，0.021 g，0.039 mmol)。該等固體在環境溫度下置於真空下持續5分鐘，接著小瓶經氮氣填充，隨後經第三戊醇(12 mL)及1-(胺基甲基)環丙烷甲腈(0.25 g，2.60 mmol)填充。所得懸浮液藉由五次真空/氮氣回填經脫氣，在環境溫度下攪拌持續10分鐘且接著加熱至90℃。73小時之後，該反應混合物冷卻至環境溫度，接著用1 M鹽酸(6 mL)淬滅，且用乙酸乙酯(6 mL)稀釋。水層用乙酸乙酯(2 × 6 mL)萃取。經組合之有機層用鹽水及1 M鹽酸之4:1混合物(3 mL)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，接著過濾且在減壓下濃縮以生成2-[3-(苯甲氧基)-7-{[(1-氰基環丙基)甲基]胺基}-1-氟萘-2-基]-4-側氧基-1λ^4,2,5-噻二唑啶-1,1-雙(醇酸酯)，其無需純化即用於下一反應。MS (APCI$^-$) m/z 479 $[M-H]^-$。

【0413】 在-78℃下沿燒瓶之側面向粗物質2-[3-(苯甲氧基)-7-{[(1-氰基環丙基)甲基]胺基}-1-氟萘-2-基]-4-側氧基-1λ^4,2,5-噻二唑啶-1,1-雙(醇酸酯) (0.625 g，1.301 mmol)及五甲基苯(0.386 g，2.60 mmol)於二氯甲烷(12 mL)中之懸浮液中緩慢地添加三氯化硼於二氯甲烷中之溶液(7.8 mL，1 M，7.8 mmol)，使得內部溫度保持低於-70℃。所得溶液在-78℃下攪拌持續5分鐘，接著移除冷卻浴且

使該反應混合物溫至0℃之內部溫度，接著冷卻回-78℃。該反應藉由相繼添加乙酸乙酯(5 mL)、無水乙醇(5 mL)經淬滅。該混合物溫至環境溫度且在減壓下濃縮以生成固體。該固體用庚烷(3 × 5 mL)、接著二氯甲烷(2 × 3 mL)濕磨。該經濕磨產物溶解於二甲亞碸/甲醇混合物中且經由玻璃微纖維粉過濾。所得溶液直接地藉由製備型HPLC [Waters XBridge™ C18 5 μm OBD管柱，50 × 100 mm，流動速率100 mL/分鐘，緩衝液(以體積計含0.1%三氟乙酸之水)中之5-40%甲醇梯度]純化以生成標題化合物(0.2446 g，0.627 mmol，48.2%產率)。^{1}H NMR (501 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 10.05 (s, 1H), 7.54 (dd, J = 9.0, 1.5 Hz, 1H), 7.10 (dd, J = 8.9, 2.3 Hz, 1H), 6.94 (s, 1H), 6.79 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 4.49 (s, 2H), 3.33 (s, 2H), 1.25 (q, J = 4.6 Hz, 2H), 1.13 - 1.04 (m, 2H)；MS (ESI$^-$) m/z 389 $[M-H]^-$。

實例83：5-[1-氟-3-羥基-7-(3-羥基-3-甲基丁氧基)萘-2-基]-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮(化合物182)

實例83A：5-[3-(苯甲氧基)-1-氟-7-(3-羥基-3-甲基丁氧基)萘-2-基]-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮

【0414】 實例1H (100 mg，0.249 mmol)、4-溴-2-甲基丁-2-醇(49.8 mg，0.298 mmol)及Cs_2CO_3 (162 mg，0.497 mmol)於*N*,*N*-二甲基甲醯胺(1 mL)中之混合物在環境溫度下攪拌持續14小時。該混合物用乙酸乙酯及0.2 N HCl (15 mL)稀釋。分離有機層，用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，且濃縮以生成標題化合物，該標題化合物無需進一步純化即用於下一步驟。MS (APCI$^-$) m/z 487.5 $(M-H)^-$。*實例83B：5-[1-氟-3-羥基-7-(3-羥基-3-甲基丁氧基)萘-2-基]-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮*

【0415】 四氫呋喃(6 mL)中之實例83A (120 mg，0.246 mmol)添加至饋入有濕5% Pd/C (145 mg，0.681 mmol)之20 mL Barnstead Hast C反應器中。該混合物在25℃下在氫氣下在150 psi壓力下攪拌持續25小時。過濾該反應混合物，濃縮

濾液，且殘餘物用二氯甲烷濕磨以生成標題化合物(65 mg，0.163 mmol，66.4%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 10.22 (s, 1H), 7.70 (dd, J = 9.1, 1.5 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.16 (dd, J = 9.0, 2.6 Hz, 1H), 7.06 (s, 1H), 4.45 (s, 2H), 4.19 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 1.90 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 1.19 (s, 6H)；MS (APCI$^-$) *m/z* 397.7 (M-H)$^-$。

實例84：5-{1-氟-3-羥基-7-[3-(1*H*-吡唑-1-基)丙氧基]萘-2-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮(化合物183)

實例84A： 5-{3-(苯甲氧基)-1-氟-7-[3-(1H-吡唑-1-基)丙氧基]萘-2-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮

【0416】 實例1H之產物(125 mg，0.31 mmol)、1-(3-氯丙基)-1*H*-吡唑(89.8 mg，0.62 mmol)及碳酸銫(304 mg，0.93 mmol)於*N*,*N*-二甲基甲醯胺(2 mL)中之混合物在50℃下攪拌持續14小時。過濾該反應混合物且在用5-100%乙腈(A)及含0.1%乙酸銨之水(B)的梯度以40 mL/分鐘之流動速率溶離的Phenomenex® Luna® C8(2) 5 µm 100 Å AXIA™管柱(50 mm × 30 mm)上藉由逆相製備型HPLC純化以生成標題化合物。MS (APCI$^+$) *m/z* 511.1 (M+H)$^+$。

實例84B：5-{1-氟-3-羥基-7-[3-(1H-吡唑-1-基)丙氧基]萘-2-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮

【0417】 向實例84A (101.4 mg，0.199 mmol)於四氫呋喃(2 mL)中之溶液中添加5% Pd/C (濕JM#9) (200 mg，0.876 mmol)。該混合物在具有在150 psi壓力下之氫氣的4 mL壓力瓶中攪拌持續28小時。過濾該反應混合物，濃縮濾液，且殘餘物在用5-100%甲醇(A)及含25 mM碳酸氫銨緩衝液(pH 10)之水(B)的梯度以40 mL/分鐘之流動速率溶離的Waters XBridge™ C8 5 µm管柱(75 mm × 30 mm)上藉由逆相製備型HPLC純化以生成標題化合物。^{1}H NMR (501 MHz, DMSO-d_6) δ

ppm 7.75 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 7.71 (dd, *J* = 9.1, 1.4 Hz, 1H), 7.50 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 7.28 - 7.14 (m, 2H), 7.08 (s, 1H), 6.28 (t, *J* = 2.0 Hz, 1H), 4.35 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 4.17 (s, 2H), 4.05 (t, *J* = 6.2 Hz, 2H), 2.30 (p, *J* = 6.6 Hz, 2H)；MS (ESI^+) *m/z* 421.3 $(M+H)^+$。

實例85：5-(7-{1-[(4-胺基苯基)甲烷磺醯基]-2,5-二氫-1*H*-吡咯-3-基}-1-氟-3-羥基萘-2-基)-1λ⁶,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮(化合物184)

實例85A：3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊環-2-基)-2,5-二氫-1H-吡咯鹽酸鹽

【0418】 在0℃下向3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊環-2-基)-2,5-二氫-1*H*-吡咯-1-甲酸第三丁酯(5 g，16.09 mmol)於乙酸乙酯(5 mL)中之溶液中逐滴添加鹽酸於乙酸乙酯中之溶液(20 mL，80 mmol，4 M)，且該混合物在25℃下攪拌持續2小時。該混合物在減壓下濃縮以生成標題化合物(4 g，16.09 mmol，97%產率)，該標題化合物無需進一步純化即用於下一步驟。^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.76 (br s, 2H), 6.42 (d, *J* = 1.98 Hz, 1H), 3.96 (br d, *J* = 10.80 Hz, 4H), 1.23 (s, 12H)。

實例85B：1-[(4-硝基苯基)甲烷磺醯基]-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊環-2-基)-2,5-二氫-1H-吡咯

【0419】 在0℃下向實例85A (0.983 g，4.24 mmol)於四氫呋喃(20 mL)中之溶液中逐滴添加第三丁醇鉀(9.34 mL，9.34 mmol，1 M於四氫呋喃中)。在0℃下攪拌持續5分鐘之後，(4-硝基苯基)甲烷磺醯氯(1 g，4.24 mmol)在0℃下分成數份添加至該混合物中，且接著所得混合物在25℃下攪拌持續12小時。接著，該混合物在減壓下濃縮，且粗標題化合物(2 g，純度為約40%)無需進一步純化即用於下一步驟。MS (ESI^-) *m/z* 311 $(M-83)^-$。

實例85C：5-[3-(苯甲氧基)-1-氟-7-{1-[(4-硝基苯基)甲烷磺醯基]-2,5-二氫-1H-吡

咯-3-基}萘-2-基]-1λ⁶,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮

【0420】 在氮氣下向實例1G (0.472 g，1.015 mmol)及實例85B (2 g，2.029 mmol，粗物質)於二噁烷(25 mL)中之溶液中添加肆[三苯基膦]鈀(0.234 g，0.203 mmol)及碳酸鈉(Na_2CO_3, 0.538 g，5.07 mmol)，且所得混合物在80℃下在氮氣下攪拌持續12小時。該混合物用水(75 mL)稀釋且用HCl (1 M)調整至pH = 3。接著，該混合物用乙酸乙酯(3 × 80 mL)萃取。經組合之有機層用鹽水(150 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥且濃縮。殘餘物藉由逆相層析法[Agela Claricep™ Flash AQ C18管柱，20-35 μm，100 Å，330 g急驟管柱，流動速率100 mL/分鐘，水中之0-100%乙腈梯度]純化以生成標題化合物(420 mg，0.525 mmol，產率25.9%)。MS (ESI^-) *m/z* 651 $(M-H)^-$。

實例85D：5-(1-氟-3-羥基-7-{1-[(4-硝基苯基)甲烷磺醯基]-2,5-二氫-1H-吡咯-3-基}萘-2-基)-1λ⁶,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮

【0421】 在-70℃下向實例85C (420 mg，0.579 mmol)於二氯甲烷(30 mL)中之溶液中逐滴添加三氯化硼(5.79 mL，5.79 mmol，1 M於二氯甲烷中)，且該混合物在25℃下攪拌持續2小時。接著，該混合物用甲醇(10 mL)淬滅，且該混合物在減壓下濃縮以生成標題化合物(350 mg，0.498 mmol，86%產率)，其無需進一步純化即用於下一步驟中。MS (ESI^-) *m/z* 561 $(M-H)^-$。

實例85E：5-(7-{1-[(4-胺基苯基)甲烷磺醯基]-2,5-二氫-1H-吡咯-3-基}-1-氟-3-羥基萘-2-基)-1λ⁶,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮

【0422】 在20℃下向實例85D (350 mg，0.498 mmol)於乙醇(15 mL)、甲醇(15 mL)及水(3 mL)中之溶液中添加鐵粉(278 mg，4.98 mmol)及氯化銨(266 mg，4.98 mmol)。接著，該混合物在90℃下攪拌持續2小時。接著，過濾該混合物，且在減壓下濃縮濾液。殘餘物藉由製備型HPLC [Waters Xbridge™ Prep OBD

C18 150 × 40 mm，10 μm管柱，流動速率50 mL/分鐘，碳酸氫銨水溶液(10 mM)中之10-35%乙腈梯度]純化且經凍乾以生成標題化合物(42 mg，0.071 mmol，14.34%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 10.00 (br s, 1H), 7.68-7.80 (m, 2H), 7.64 (s, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.01-7.14 (m, 4H), 6.95 (s, 1H), 6.49-6.59 (m, 2H), 6.43 (br s, 1H), 4.52 (br s, 2H), 4.38 (s, 2H), 4.13 (s, 4H)；^{19}F NMR (377 MHz, DMSO-d_6) δ ppm -125.43 (br s, 1F)；MS (ESI$^-$) *m/z* 531 $(M-H)^-$。

實例86：5-[1-氟-3-羥基-7-(羥基甲基)萘-2-基]-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮(化合物185)

實例86A：5-[3-(苯甲氧基)-1-氟-7-(羥基甲基)萘-2-基]-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮

【0423】 在20℃下向實例62B (250 mg，0.595 mmol)於甲醇(10 mL)中之溶液中添加硼氫化鈉($NaBH_4$，25 mg，0.654 mmol)，且該混合物攪拌持續30分鐘。該反應藉由添加鹽酸水溶液(1 N)至pH = 5經淬滅，該混合物添加至20 mL鹽水中，且所得混合物用乙酸乙酯(2 × 40 mL)萃取。組合有機層，用鹽水(2 × 40 mL)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，且過濾。在減壓下濃縮濾液以生成標題化合物(210 mg，0.438 mmol，73.7%產率)，該標題化合物無需進一步純化即用於下一步驟。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.89 - 7.93 (m, 1 H), 7.82 - 7.88 (m, 1 H), 7.49 - 7.58 (m, 3 H), 7.43 - 7.47 (m, 1 H), 7.30 - 7.42 (m, 3 H), 5.24 - 5.31 (m, 2 H), 4.63 - 4.71 (m, 2 H), 4.51 - 4.56 (m, 2 H)；MS (ESI$^-$) *m/z* 415 $(M-H)^-$。

實例86B：5-[1-氟-3-羥基-7-(羥基甲基)萘-2-基]-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮

【0424】 在-70℃下向實例86A (0.05 g，0.104 mmol)於二氯甲烷(1 mL)中之溶液中添加三氯化硼(1.044 mL，1.044 mmol)，且該混合物在-70℃下攪拌持續15分鐘。接著，該反應藉由添加20 mL甲醇經淬滅。如上文所述設置且運行一額

外0.01 g標度反應。該混合物在減壓下濃縮。接著，殘餘物藉由製備型HPLC [Xtimate™ C18 5 μm管柱，25 × 150 mm，流動速率25 mL/分鐘，水(10 mM碳酸氫銨)中之10-100%乙腈梯度]純化以生成標題化合物(0.011 g，0.033 mmol，26.6%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.75 - 7.81 (m, 1 H), 7.62 - 7.70 (m, 1 H), 7.37 - 7.44 (m, 1 H), 7.01 - 7.06 (m, 1 H), 4.58 - 4.60 (m, 2 H), 4.12 (s, 2 H)；MS (ESI$^-$) *m/z* 325 $(M-H)^-$。

實例87：5-{7-[1-(環丙烷磺醯基)哌啶-3-基]-1-氟-3-羥基萘-2-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮(化合物186)

【0425】 在4 mL小瓶中組合*N*,*N*-二甲基乙醯胺(1.0 mL)中之$NiCl_2$二甲氧基乙烷加合物(3.97 mg，0.018 mmol，0.12當量)及4,4′-二-第三丁基-2,2′-二皮頂級(4.85 mg，0.018 mmol，0.12當量)。添加實例1G (70 mg，0.15 mmol，1.0當量)、(1-(第三丁氧羰基)哌啶-3-基)三氟硼酸鉀(88 mg，0.301 mmol，2.0當量)、碳酸銫(98 mg，0.30 mmol，2.0當量)及雙[3,5-二氟-2-[5-(三氟甲基)-2-吡啶基]苯基]銥(1+); 2-(2-吡啶基)吡啶; 六氟磷酸鹽(5.0 mg，0.005 mmol，0.03當量)，隨後添加二噁烷(1.0 mL)。該反應使用450 nm LED光反應器經照射隔夜。

【0426】 過濾該反應且在Waters XBridge™ C8 5 μm管柱(75 mm × 30 mm)上藉由逆相製備型HPLC純化。使用甲醇(A)及含25 mM碳酸氫銨緩衝液(pH 10)之水(B)的梯度，在40 mL/分鐘之流動速率下(0-0.5分鐘15% A，0.5-8.0分鐘線性梯度15-100% A，8.0-9.0分鐘100% A，9.0-9.1分鐘線性梯度100-15% A，9.1-10.0分鐘15% A)以提供3-[6-(苯甲氧基)-8-氟-7-(1,1,4-三側氧基-1λ^6,2,5-噻二唑啶-2-基)萘-2-基]哌啶-1-甲酸第三丁酯(23.9 mg，28%產率)。殘餘物用含4 M HCl之二噁烷(1 mL)處理。在氮氣流下移除揮發物。

【0427】 在4 mL小瓶中，5-[3-(苯甲氧基)-1-氟-7-(哌啶-3-基)萘-2-基]-1λ^6,2,5-

噻二唑啶-1,1,3-三酮(0.020 g，.042 mmol)用*N,N*-二甲基甲醯胺(0.5 mL)處理。添加*N*-乙基-*N*-異丙基丙-2-胺(0.022 mL，0.126 mmol)，隨後添加環丙烷磺醯氯(6.42 μL，0.063 mmol)。該反應在環境溫度下攪拌隔夜。過濾該反應且在Waters XBridge™ C8 5 μm管柱(75 mm × 30 mm)上藉由逆相製備型HPLC純化。使用甲醇(A)及含25 mM碳酸氫銨緩衝液(pH 10)之水(B)的梯度，在40 mL/分鐘之流動速率下(0-0.5分鐘5% A，0.5-8.0分鐘線性梯度5-100% A，8.0-9.0分鐘100% A，9.0-9.1分鐘線性梯度100-5% A，9.1-10.0分鐘5% A)以生成磺醯化材料5-{3-(苯甲氧基)-7-[1-(環丙烷磺醯基)哌啶-3-基]-1-氟萘-2-基}-1λ⁶,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮及游離胺之混合物。

【0428】 5-{3-(苯甲氧基)-7-[1-(環丙烷磺醯基)哌啶-3-基]-1-氟萘-2-基}-1λ⁶,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮(13.1 mg，0.023 mmol)及四氫呋喃(1 mL)添加至4 mL壓力瓶中之5% Pd/C (濕JM#9) (45 mg，0.197 mmol)中且在75 psi氫氣下在無外部加熱下攪拌持續38小時。過濾該反應，且在氮氣流下濃縮濾液。該反應在二甲亞碸/甲醇中復原且在Waters XBridge™ C8 5 μm管柱(75 mm × 30 mm)上藉由逆相製備型HPLC純化。使用甲醇(A)及含25 mM碳酸氫銨緩衝液(pH 10)之水(B)的梯度，在40 mL/分鐘之流動速率下(0-0.5分鐘5% A，0.5-8.0分鐘線性梯度5-100% A，8.0-9.0分鐘100% A，9.0-9.1分鐘線性梯度100-5% A，9.1-10.0分鐘5% A)以提供自4.27-4.66分鐘溶離之標題化合物(10 mg，91%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.78 (s, 1H), 7.71 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 7.07 (s, 1H), 4.19 (d, J = 40.7 Hz, 3H), 3.00 (dd, J = 24.5, 13.4 Hz, 4H), 2.68 - 2.58 (m, 1H), 2.07 - 1.53 (m, 4H), 1.33 - 1.12 (m, 1H), 1.09 - 0.76 (m, 3H)；MS (ESI$^-$) m/z 481.8 $(M-H)^+$。

實例88：5-{7-[1-(環丙烷羰基)吡咯啶-2-基]-1-氟-3-羥基萘-2-基}-1λ⁶,2,5-噻二唑

啶-1,1,3-三酮(化合物187)

【0429】 在4 mL小瓶中組合*N*,*N*-二甲基乙醯胺(1.0 mL)中之$NiCl_2$二甲氧基乙烷加合物(3.97 mg，0.018 mmol，0.12當量)及4,4′-二-第三丁基-2,2′-二皮頂級(4.85 mg，0.018 mmol，0.12當量)。添加實例1G (70 mg，0.15 mmol，1.0當量)、(1-(第三丁氧羰基)吡咯啶-2-基)三氟硼酸鉀(83 mg，0.301 mmol，2.0當量)、碳酸銫(98 mg，0.30 mmol，2.0當量)及雙[3,5-二氟-2-[5-(三氟甲基)-2-吡啶基]苯基]銥(1+); 2-(2-吡啶基)吡啶; 六氟磷酸鹽(5.0 mg，0.005 mmol，0.03當量)，隨後添加二噁烷(1.0 mL)。該反應使用450 nm LED光反應器經照射隔夜。

【0430】 過濾該反應且在Waters XBridge™ C8 5 μm管柱(75 mm × 30 mm)上藉由逆相製備型HPLC純化。使用甲醇(A)及含25 mM碳酸氫銨緩衝液(pH 10)之水(B)的梯度，在40 mL/分鐘之流動速率下(0-0.5分鐘15% A，0.5-8.0分鐘線性梯度15-100% A，8.0-9.0分鐘100% A，9.0-9.1分鐘線性梯度100-15% A，9.1-10.0分鐘15% A)以提供2-[6-(苯甲氧基)-8-氟-7-(1,1,4-三側氧基-1λ^6,2,5-噻二唑啶-2-基)萘-2-基]吡咯啶-1-甲酸第三丁酯(69.2 mg，83%產率)。殘餘物用1 mL含4 M HCl之二噁烷處理。在氮氣流下移除揮發物。

【0431】 殘餘物(28.5 mg，0.06 mmol)溶解於*N*,*N*-二甲基甲醯胺(1.0 mL)中。添加*N*-乙基-*N*-異丙基丙-2-胺(33 μL，0.19 mmol，3.0當量)，隨後添加環丙烷羰基氯(7.4 μL，0.08 mmol，1.3當量)。該反應在環境溫度下攪拌隔夜。過濾該反應且在Waters XBridge™ C8 5 μm管柱(75 mm × 30 mm)上藉由逆相製備型HPLC純化。使用甲醇(A)及含25 mM碳酸氫銨緩衝液(pH 10)之水(B)的梯度，在40 mL/分鐘之流動速率下(0-0.5分鐘5% A，0.5-8.0分鐘線性梯度5-100% A，8.0-9.0分鐘100% A，9.0-9.1分鐘線性梯度100-5% A，9.1-10.0分鐘5% A)以生成5-{3-(苯甲氧基)-7-[1-(環丙烷羰基)吡咯啶-2-基]-1-氟萘-2-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-

三酮(22.5 mg，69%產率)。

【0432】 在4 mL壓力瓶中，向5-{3-(苯甲氧基)-7-[1-(環丙烷羰基)吡咯啶-2-基]-1-氟萘-2-基}-1λ⁶,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮(22.5 mg，0.043 mmol)及四氫呋喃(1 mL)中添加5% Pd/C (濕JM#9) (38 mg，0.166 mmol)。該反應在75 psi氫氣下在無外部加熱下攪拌持續18小時。添加甲醇(2 mL)，且該反應混合物氫化持續約32小時。過濾該反應混合物且在氮氣流下濃縮。殘餘物在二甲亞碸/甲醇中復原且在Waters XBridge™ C8 5 μm管柱(75 mm × 30 mm)上藉由逆相製備型HPLC純化。使用甲醇(A)及含25 mM碳酸氫銨緩衝液(pH 10)之水(B)的梯度，在40 mL/分鐘之流動速率下(0-0.5分鐘5% A，0.5-8.0分鐘線性梯度5-100% A，8.0-9.0分鐘100% A，9.0-9.1分鐘線性梯度100-5% A，9.1-10.0分鐘5% A)以提供標題化合物(11.3 mg，39%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.82 - 7.51 (m, 2H), 7.34 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.09 (s, 1H), 5.55 - 4.93 (m, 1H), 4.13 (d, J = 1.0 Hz, 2H), 3.93 - 3.50 (m, 2H), 2.47 - 2.21 (m, 1H), 2.11 - 1.30 (m, 4H), 0.81 - 0.18 (m, 4H)；MS (APCI$^+$) m/z 434.3 $(M+H)^+$。

實例89：5-{1-氟-3-羥基-7-[2-(1*H*-吡唑-1-基)乙氧基]萘-2-基}-1λ⁶,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮(化合物188)

【0433】 如關於實例84所述，以相同方式自實例1H及1-(2-溴乙基)-1*H*-吡唑製備標題化合物。^{1}H NMR (501 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.83 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.69 (dd, J = 9.2, 1.4 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.13 (dd, J = 9.0, 2.6 Hz, 1H), 7.07 (s, 1H), 6.31 (t, J = 2.1 Hz, 1H), 4.58 (t, J = 5.0 Hz, 2H), 4.47 (t, J = 5.1 Hz, 2H), 4.17 (s, 2H)；MS (ESI$^+$) m/z 407.6 $(M+H)^+$。

實例90：5-{7-[1-(環丙烷磺醯基)吡咯啶-2-基]-1-氟-3-羥基萘-2-基}-1λ⁶,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮(化合物189)

【0434】 使用實例88中所述之光氧化還原方法製備5-[3-(苯甲氧基)-1-氟-7-(吡咯啶-2-基)萘-2-基]-1λ⁶,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮。殘餘物(28.5 mg，0.06 mmol)溶解於*N*,*N*-二甲基甲醯胺(1.0 mL)中。添加*N*-乙基-*N*-異丙基丙-2-胺(33 μL，0.19 mmol，3.0當量)，隨後添加環丙烷磺醯氯(8.3 μL，0.08 mmol，1.3當量)。該反應在環境溫度下攪拌隔夜。過濾該反應且在Waters XBridge™ C8 5 μm管柱(75 mm × 30 mm)上藉由逆相製備型HPLC純化。使用甲醇(A)及含25 mM碳酸氫銨緩衝液(pH 10)之水(B)的梯度，在40 mL/分鐘之流動速率下(0-0.5分鐘5% A，0.5-8.0分鐘線性梯度5-100% A，8.0-9.0分鐘100% A，9.0-9.1分鐘線性梯度100-5% A，9.1-10.0分鐘5% A)以生成5-{3-(苯甲氧基)-7-[1-(環丙烷磺醯基)吡咯啶-2-基]-1-氟萘-2-基}-1λ⁶,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮(16.0 mg，46%產率)。

【0435】 5-{3-(苯甲氧基)-7-[1-(環丙烷磺醯基)吡咯啶-2-基]-1-氟萘-2-基}-1λ⁶,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮(16 mg，0.029 mmol)及四氫呋喃(1 mL)添加至4 mL壓力瓶中之5% Pd/C (濕JM#9) (18 mg，0.079 mmol)中且在75 psi氫氣下在無外部加熱下攪拌持續20小時。過濾該反應混合物且在氮氣流下濃縮。該反應在二甲亞碸/甲醇中復原且在Waters XBridge™ C8 5 μm管柱(75 mm × 30 mm)上藉由逆相製備型HPLC純化。使用甲醇(A)及含25 mM碳酸氫銨緩衝液(pH 10)之水(B)的梯度，在40 mL/分鐘之流動速率下(0-0.5分鐘5% A，0.5-8.0分鐘線性梯度5-100% A，8.0-9.0分鐘100% A，9.0-9.1分鐘線性梯度100-5% A，9.1-10.0分鐘5% A)以提供標題化合物(3.9 mg，13%產率)。^{1}H NMR (501 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.83 (s, 1H), 7.75 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.51 (dd, J = 8.7, 1.8 Hz, 1H), 7.11 (s, 1H), 5.15 - 5.04 (m, 1H), 4.18 (d, J = 1.7 Hz, 2H), 3.70 - 3.53 (m, 2H), 2.76 - 2.69 (m, 1H), 2.51 - 2.44 (m, 1H), 2.09 - 1.73 (m, 3H), 1.09 - 0.87 (m, 4H)；MS (APCI$^+$) *m/z*

470.2 $(M+H)^+$。

實例91：5-{7-[1-(環丙烷磺醯基)吡咯啶-2-基]-1-氟-3-羥基萘-2-基}-1λ⁶,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮(化合物190)

【0436】 使用實例88中所述之光氧化還原方法，使用*N*,*N*-二甲基乙醯胺(0.025 M)中之實例1G (1當量)、四氫呋喃-2-甲酸(1.5當量)、雙[3,5-二氟-2-[5-(三氟甲基)-2-吡啶基]苯基]銥(1+); 2-(2-吡啶基)吡啶; 六氟磷酸鹽(0.02 eq)、$NiCl_2$二甲氧基乙烷加合物(0.05 eq)、4,4′-二-第三丁基-2,2′-二吡啶基(0.05 eq)、Cs_2CO_3 (1.5 eq)製備5-[3-(苯甲氧基)-1-氟-7-(氧雜環戊烷-2-基)萘-2-基]-1λ⁶,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮。該反應使用450 nm藍色LED經照射持續72小時。該反應在Waters XBridge™ C8 5 μm管柱(75 mm × 30 mm)上藉由逆相製備型HPLC純化。使用甲醇(A)及含乙酸銨之水(B)的梯度，在40 mL/分鐘之流動速率下(0-0.5分鐘5% A，0.5-8.0分鐘線性梯度5-100% A，8.0-9.0分鐘100% A，9.0-9.1分鐘線性梯度100-5% A，9.1-10.0分鐘5% A)以提供5-[3-(苯甲氧基)-1-氟-7-(氧雜環戊烷-2-基)萘-2-基]-1λ⁶,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮(4.0 mg)。

【0437】 5-[3-(苯甲氧基)-1-氟-7-(氧雜環戊烷-2-基)萘-2-基]-1λ⁶,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮(4 mg，8.76 μmol)及四氫呋喃(1 mL)添加至4 mL壓力瓶中之5% Pd/C (濕JM#9) (10 mg，0.044 mmol)中且在75 psi氫氣及25℃下攪拌持續20小時。過濾該反應混合物且在氮氣流下移除溶劑。殘餘物溶解於甲醇中且在Waters XBridge™ C8 5 μm管柱(75 mm × 30 mm)上藉由逆相製備型HPLC純化。使用甲醇(A)及含25 mM碳酸氫銨緩衝液(pH 10)之水(B)的梯度，在40 mL/分鐘之流動速率下(0-0.5分鐘5% A，0.5-8.0分鐘線性梯度5-100% A，8.0-9.0分鐘100% A，9.0-9.1分鐘線性梯度100-5% A，9.1-10.0分鐘5% A)以提供標題化合物(1.1 mg，34%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.79 (s, 1H), 7.71 (d, J = 8.6 Hz,

1H), 7.44 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.08 (s, 1H), 4.95 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 4.14 (s, 2H), 4.04 (q, *J* = 7.1 Hz, 1H), 3.86 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 2.04 - 1.92 (m, 3H), 1.72 (dd, *J* = 12.3, 7.9 Hz, 1H)；MS (ESI$^-$) *m/z* 365.1 $(M-H)^+$。

實例92：5-[1-氟-3-羥基-7-(哌啶-3-基)萘-2-基]-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮(化合物191)

【0438】 在實例87之製備期間分離標題化合物，已導致不完全磺醯化(1.5 mg)且自3.80-4.15分鐘溶離。^{1}H NMR (501 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.87 - 7.63 (m, 2H), 7.44 (d, *J* = 9.5 Hz, 1H), 7.08 (s, 1H), 4.14 (s, 2H), 3.35 - 3.18 (m, 2H), 3.04 - 2.99 (m, 2H), 2.90 - 2.82 (m, 1H), 2.01 - 1.87 (m, 2H), 1.84 - 1.68 (m, 2H)；MS (ESI$^-$) *m/z* 378.1 $(M-H)^+$。

實例93：5-{7-[2-(2,2-二氟環丙基)乙氧基]-1-氟-3-羥基萘-2-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮(化合物192) *實例93A：5-{3-(苯甲氧基)-7-[2-(2,2-二氟環丙基)乙氧基]-1-氟萘-2-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮*

【0439】 向實例1H之產物5-[3-(苯甲氧基)-1-氟-7-羥基萘-2-基]-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮, 銨鹽(200 mg，0.497 mmol)於*N,N*-二甲基甲醯胺中之溶液中添加碳酸銫(356 mg，1.093 mmol)及2-(2-溴乙基)-1,1-二氟環丙烷(202 mg，1.093 mmol)。該混合物加熱至80℃持續2小時。在冷卻之後，過濾該反應混合物，移除揮發物，且使殘餘物經受管柱層析法(SiO_2，具有矽藻土之乾負載，含5%甲醇之二氯甲烷)以生成標題化合物(115 mg，0.227 mmol，46%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.76 (dd, *J* = 9.1, 1.5 Hz, 1H), 7.60 - 7.48 (m, 2H), 7.45 - 7.32 (m, 2H), 7.36 - 7.26 (m, 2H), 7.26 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 7.21 (dd, *J* = 8.9, 2.5 Hz, 1H), 5.22 (s, 2H), 4.25 - 4.15 (m, 1H), 4.20 - 4.01 (m, 1H), 4.08 (s, 2H), 2.01 (q, *J* = 9.9, 8.5 Hz, 1H), 1.93 - 1.72 (m, 2H), 1.65 - 1.51 (m, 1H), 1.25 (dtd, *J* = 14.9, 7.3, 3.5 Hz, 1H)；MS (APCI$^-$) *m/z* 505 $[M-H]^-$。

實例93B：5-{7-[2-(2,2-二氟環丙基)乙氧基]-1-氟-3-羥基萘-2-基}-1λ⁶,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮

【0440】 250 mL-圓底燒瓶經氮氣填充，隨後添加Pd/C (8.40 mg，0.079 mmol)及四氫呋喃(10 mL)。接著添加實例93A (40 mg，0.079 mmol)於四氫呋喃(2 mL)中之溶液。插入配備有氫氣球之接頭且使該燒瓶抽真空且用氫氣再填充(3次)。該反應在環境溫度下攪拌隔夜。該混合物在氮氣下經矽藻土墊過濾。在減壓下移除揮發物，且使殘餘物經受製備型HPLC [Phenomenex® Luna® C18(2) 5 μm 100 Å AXIA™管柱(250 mm × 25 mm)。經15分鐘乙腈(A)及含0.1%三氟乙酸之水(B)之30-100%梯度，流動速率25 mL/分鐘]以生成標題化合物(12 mg，0.029 mmol，37%產率)。^{1}H NMR (501 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.72 (dd, J = 9.1, 1.4 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.19 (dd, J = 8.9, 2.5 Hz, 1H), 7.07 (s, 1H), 4.45 (s, 2H), 4.22 - 4.11 (m, 2H), 2.03 - 1.95 (m, 1H), 1.88 - 1.79 (m, 2H), 1.63 - 1.52 (m, 1H), 1.29 - 1.22 (m, 1H)；MS (APCI$^-$) m/z 415 [M-H]$^-$。

實例94：5-{1-氟-3-羥基-7-[2-(1-甲基環丙基)乙氧基]萘-2-基}-1λ⁶,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮(化合物193) *實例94A：5-{3-(苯甲氧基)-1-氟-7-[2-(1-甲基環丙基)乙氧基]萘-2-基}-1λ⁶,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮*

【0441】 向實例1H (130 mg，0.323 mmol)於*N,N*-二甲基甲醯胺(3 mL)中之溶液中添加碳酸銫(232 mg，0.711 mmol)及1-(2-溴乙基)-1-甲基環丙烷(105 mg，0.646 mmol)。該混合物加熱至80℃持續2小時。在冷卻之後，過濾該反應混合物，且在減壓下濃縮濾液，且使殘餘物經受管柱層析法(SiO_2，具有矽藻土之乾負載，含10%甲醇之二氯甲烷)以生成標題化合物(107 mg，0.221 mmol，68%產率)。^{1}H NMR (501 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.75 (dd, J = 9.0, 1.4 Hz, 1H), 7.59 - 7.53 (m, 2H), 7.45 - 7.27 (m, 4H), 7.26 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.18 (dd, J = 9.0, 2.5 Hz, 1H), 5.22 (s, 2H), 4.19 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 4.11 (s, 2H), 1.74 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 1.12

(s, 3H), 0.43 - 0.37 (m, 2H), 0.30 - 0.23 (m, 2H)；MS (APCI$^-$) *m/z* 483 [M-H]$^-$。

實例94B：5-{1-氟-3-羥基-7-[2-(1-甲基環丙基)乙氧基]萘-2-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮

【0442】 250 mL-圓底燒瓶經氮氣填充，隨後添加5% Pd/C (8.79 mg，0.083 mmol)及四氫呋喃(10 mL)。接著添加實例94A (40 mg，0.083 mmol)於四氫呋喃(2 mL)中之溶液。插入配備有氫氣球之接頭且使該燒瓶抽真空且用氫氣再填充(3次)。該反應混合物在環境溫度下攪拌隔夜。該混合物在氮氣下經矽藻土墊過濾。在減壓下移除揮發物，且使殘餘物經受製備型HPLC [Phenomenex® Luna® C18(2) 5 μm 100 Å AXIA™管柱(250 mm × 25 mm)。經15分鐘乙腈(A)及含0.1%三氟乙酸之水(B)之30-100%梯度，流動速率25 mL/分鐘]以生成標題化合物(11 mg，0.028 mmol，34%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.70 (dd, J = 9.0, 1.5 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.17 (dd, J = 9.0, 2.5 Hz, 1H), 7.06 (s, 1H), 4.46 (s, 2H), 4.17 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 1.73 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 1.11 (s, 3H), 0.43 - 0.33 (m, 2H), 0.33 - 0.24 (m, 2H)；MS (APCI$^-$) *m/z* 393 [M-H]$^-$。

實例95：5-(7-{1-[(3-胺基苯基)甲烷磺醯基]-2,5-二氫-1*H*-吡咯-3-基}-1-氟-3-羥基萘-2-基)-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮(化合物194)

實例95A：1-[(3-硝基苯基)甲烷磺醯基]-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊環-2-基)-2,5-二氫-1H-吡咯

【0443】 在0℃下向3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊環-2-基)-2,5-二氫-1*H*-吡咯鹽酸鹽(1 g，4.10 mmol)於四氫呋喃(10 mL)中之溶液中添加第三丁醇鉀(9.03 mL，1 M於四氫呋喃中)，在攪拌持續5分鐘之後，(3-硝基苯基)甲烷磺醯氯(0.967 g，4.10 mmol)在0℃下逐滴添加至該混合物中。所得混合物在25℃下攪拌持續12小時。接著，該混合物在減壓下濃縮以生成標題化合物(2 g，2.029

mmol，49.5%產率)，該標題化合物無需進一步純化即用於下一步驟。MS (ESI$^-$) *m/z* 311 (M-83)$^-$。*實例95B：5-[3-(苯甲氧基)-1-氟-7-{1-[(3-硝基苯基)甲烷磺醯基]-2,5-二氫-1H-吡咯-3-基}萘-2-基]-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮*

【0444】 在氮氣下向實例1G (0.472 g，1.015 mmol)及實例95A (2 g，2.029 mmol)於二噁烷(25 mL)中之溶液中添加碳酸鈉(Na_2CO_3, 0.538 g，5.07 mmol)及肆[三苯基膦]鈀(0.234 g，0.203 mmol)，且所得混合物在氮氣下加熱至80℃持續12小時。如上文所述設置且運行一個額外400 mg標度小瓶。組合該等混合物且用水(100 mL)稀釋。該混合物用鹽酸水溶液(1 M)調整至pH = 3，且該混合物用乙酸乙酯(3 × 80 mL)萃取。經組合之有機相用鹽水(3 × 50 mL)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥且在減壓下濃縮。殘餘物藉由逆相層析法[Agela Claricep™ Flash AQ C18 20-35 μm，100 Å，330 g急驟管柱，流動速率100 mL/分鐘，水中之10-100%乙腈梯度]純化以提供標題化合物(280 mg，0.331 mmol，純度80%)及標題化合物(120 mg，0.16 mmol，純度90%)。MS (ESI$^-$) *m/z* 651 (M-H)$^-$。

實例95C：5-(1-氟-3-羥基-7-{1-[(3-硝基苯基)甲烷磺醯基]-2,5-二氫-1H-吡咯-3-基}萘-2-基)-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮

【0445】 在-70℃下向實例95B (50 mg，0.054 mmol)於二氯甲烷(30 mL)中之溶液中逐滴添加三氯化硼(0.536 mL，0.536 mmol，1 M於二氯甲烷中)，且該混合物在25℃下攪拌持續2小時。如上文所述設置且運行一個額外280 mg標度小瓶。接著，各混合物在減壓下濃縮。組合殘餘物且藉由製備型HPLC [Waters Xbridge™ Prep OBD C18 150 × 40 mm，10 μm管柱，流動速率50 mL/分鐘，碳酸氫銨水溶液(10 mM)中之20-40%乙腈梯度]純化以生成標題化合物(180 mg，0.176 mmol，72.5%產率)。MS (ESI$^-$) *m/z* 561 (M-H)$^-$。

實例95D：5-(7-{1-[(3-胺基苯基)甲烷磺醯基]-2,5-二氫-1H-吡咯-3-基}-1-氟-3-羥基萘-2-基)-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮

【0446】 在20℃下向實例95C (180 mg，0.304 mmol)於乙醇(20 mL)、甲醇(20 mL)及水(5 mL)中之溶液中依序添加鐵粉(170 mg，3.04 mmol)及氯化銨(163 mg，3.04 mmol)。接著，該混合物在90℃下攪拌持續2小時。過濾該混合物，且在減壓下濃縮濾液。殘餘物藉由製備型HPLC [Waters Xbridge™ Prep OBD C18 150 × 25 mm，5 μm管柱，流動速率25 mL/分鐘，碳酸氫銨水溶液(10 mM)中之10-40%乙腈梯度]純化且經凍乾以生成標題化合物(55 mg，0.095 mmol，31.4%產率，銨鹽)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.71 (br s, 2H), 7.60 (s, 1H), 7.07 (s, 1H), 6.95 (br t, J = 7.76 Hz, 1H), 6.67 (br s, 1H), 6.50-6.62 (m, 2H), 6.41 (br s, 1H), 4.49 (br s, 2H), 4.38 (s, 2H), 4.21 (br s, 2H), 4.12 (s, 2H)；^{19}F NMR (377 MHz, DMSO-d_6) δ ppm -125.50 (br s, 1F)；MS (ESI$^-$) m/z 531 $(M-H)^-$。

實例96：5-(7-{1-[(2-胺基苯基)甲烷磺醯基]-2,5-二氫-1*H*-吡咯-3-基}-1-氟-3-羥基萘-2-基)-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮(化合物195)

實例96A：1-[(2-硝基苯基)甲烷磺醯基]-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊環-2-基)-2,5-二氫-1H-吡咯

【0447】 在0℃下向實例85A (1 g，4.10 mmol)於四氫呋喃(10 mL)中之溶液中添加第三丁醇鉀(9.03 mL，9.03 mmol，1 M於四氫呋喃中)，且在攪拌持續5分鐘之後，(2-硝基苯基)甲烷磺醯氯(0.967 g，4.10 mmol)在0℃下逐滴添加至該混合物中。所得混合物在25℃下攪拌持續12小時，且接著該混合物在減壓下濃縮以生成標題化合物(2 g，2.029 mmol，49.5%產率)，其無需進一步純化即用於下一步驟中。MS (ESI$^-$) m/z 311 $(M-83)^-$。

實例96B：5-[3-(苯甲氧基)-1-氟-7-{1-[(2-硝基苯基)甲烷磺醯基]-2,5-二氫-1H-吡咯-3-基}萘-2-基]-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮

【0448】 在氮氣下向實例1G (0.472 g，1.015 mmol)及實例96A (2 g，2.029

mmol)於二噁烷(25 mL)中之溶液中依序添加碳酸鈉(Na_2CO_3, 0.538 g，5.07 mmol)及肆[三苯基膦]鈀(0.234 g，0.203 mmol)，且該混合物在氮氣下在80℃下攪拌持續12小時。如上文所述設置一個額外400 mg標度小瓶。組合該等混合物且用水(100 mL)稀釋。該混合物用鹽酸水溶液(1 M)調整至pH = 3，且該混合物用乙酸乙酯(3 × 80 mL)萃取。經組合之有機相用鹽水(3 × 50 mL)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥且濃縮。殘餘物藉由逆相層析法[Agela Claricep™ Flash AQ C18 20-35 μm，100 Å，330 g急驟管柱，流動速率100 mL/分鐘，水中之0-100%乙腈梯度]純化以提供標題化合物(320 mg，純度85%)及標題化合物(90 mg，純度95%)。MS (ESI$^-$) m/z 651 $(M-H)^-$

實例96C：5-(1-氟-3-羥基-7-{1-[(2-硝基苯基)甲烷磺醯基]-2,5-二氫-1H-吡咯-3-基}萘-2-基)-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮

【0449】 在-70℃下向實例96B (50 mg，0.054 mmol)於二氯甲烷(30 mL)中之溶液中逐滴添加三氯化硼(0.536 mL，0.536 mmol，1 M於二氯甲烷中)，且該混合物在25℃下攪拌持續2小時。如上文所述設置且運行一個額外320 mg標度小瓶。接著，在減壓下濃縮該等混合物以生成殘餘物，組合殘餘物且藉由製備型HPLC [Waters Xbridge™ Prep OBD C18 150 × 40 mm，10 μm管柱，流動速率50 mL/分鐘，碳酸氫銨水溶液(10 mM)中之10-40%乙腈梯度]純化以生成標題化合物(180 mg，0.176 mmol，37.4%產率)。MS (ESI$^-$) *m/z* 561$(M-H)^-$。

實例96D：5-(7-{1-[(2-胺基苯基)甲烷磺醯基]-2,5-二氫-1H-吡咯-3-基}-1-氟-3-羥基萘-2-基)-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮, 銨鹽

【0450】 在20℃下向實例96C (180 mg，0.304 mmol)於乙醇(20 mL)、甲醇(20 mL)及水(4.00 mL)中之溶液中依序添加鐵粉(170 mg，3.04 mmol)及氯化銨(163 mg，3.04 mmol)。接著，該混合物在90℃下攪拌持續2小時。過濾該混合物，

且在減壓下濃縮濾液。殘餘物藉由製備型HPLC [Waters Xbridge™ Prep OBD C18，150 × 25 mm，5 μm管柱，流動速率25 mL/分鐘，碳酸氫銨水溶液(10 mM)中之10-40%乙腈梯度]純化且經凍乾以生成標題化合物(42 mg，0.074 mmol，24.41%產率，銨鹽)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 10.04 (s, 1H), 7.69-7.78 (m, 2H), 7.62 (s, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.12 (d, J = 7.45 Hz, 1H), 7.05-7.09 (m, 2H), 6.97-7.03 (m, 1H), 6.96 (s, 1H), 6.66 (d, J = 7.45 Hz, 1H), 6.50 (t, J = 7.45 Hz, 1H), 6.45 (br s, 1H), 5.19 (br s, 1H), 4.61 (br s, 2H), 4.49 (s, 2H), 4.25 (br s, 2H), 4.12 (s, 2H)；^{19}F NMR (377 MHz, DMSO-d_6) δ ppm -125.55 (br s, 1F)；MS (ESI$^-$) m/z 531 $(M-H)^-$。

實例97：5-[7-(2,2-二氟乙基)-1-氟-3-羥基萘-2-基]-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮(化合物196)

實例97A：5-[3-(苯甲氧基)-1-氟-7-((4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊環-2-基)萘-2-基]-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮

【0451】 在氮氣下向實例1G (500 mg，1.042 mmol)於二噁烷(20 mL)中之溶液中依序添加雙(頻那醇基)二硼(662 mg，2.61 mmol)、乙酸鉀(307 mg，3.13 mmol)及[1,1′-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯鈀(II)與二氯甲烷之複合物(76 mg，0.104 mmol)。該反應混合物在80℃下在氮氣下攪拌持續3小時。所得混合物在減壓下濃縮。殘餘物藉由急驟管柱層析法在用甲醇/二氯甲烷(0-20%)梯度溶離之矽膠上純化以生成標題化合物(460 mg，0.718 mmol，68.9%產率)。MS (ESI$^-$) m/z 511 $(M-H)^-$。

實例97B：5-[3-(苯甲氧基)-7-(2,2-二氟乙基)-1-氟萘-2-基]-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮

【0452】 在25℃下在氮氣下向實例97A (20 mg，0.031 mmol)於*N*-甲基-2-吡咯

啶酮(0.5 mL)中之溶液中添加1,1-二氟-2-碘乙烷(25 mg，0.120 mmol)、磷酸鉀(21.8 mg，0.100 mmol)於水(0.12 mL)中之溶液及氯(2-二環己基膦基-2,4,6-三異丙基-1,1-聯苯)[2-(2-胺基-1,1-聯苯)]鈀(II) (XPhos Pd G2, 3 mg，3.5 μmol)，且該反應混合物加熱至80℃且在80℃下在氮氣下攪拌持續18小時。如上文所述設置且運行額外十四個0.5 g標度反應。經組合之反應混合物用水(150 mL)稀釋。所得混合物用乙酸乙酯(3 × 150 mL)萃取。經組合之有機相用鹽水(200 mL)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥且在減壓下濃縮。殘餘物藉由製備型HPLC [Waters Xbridge™ Prep OBD C18，150 × 25 mm，5 μm管柱，流動速率25 mL/分鐘，碳酸氫銨水溶液(10 mM)中之25-100%乙腈梯度]純化以生成標題化合物(7 mg，0.015 mmol，3.25%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ ppm 7.91 (s, 1 H), 7.75 - 7.80 (m, 1 H), 7.54 - 7.59 (m, 2 H), 7.44 - 7.48 (m, 1 H), 7.34 - 7.41 (m, 2 H), 7.21 - 7.32 (m, 2 H), 5.91 - 6.26 (m, 1 H), 5.21 - 5.28 (m, 2 H), 4.36 - 4.42 (m, 2 H), 3.31 (s, 3 H)；MS (ESI$^-$) *m/z* 449 $(M-H)^-$。

實例97C：5-[7-(2,2-二氟乙基)-1-氟-3-羥基萘-2-基]-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮

【0453】 在-70℃下向實例97B (5 mg，10.88 μmol)於二氯甲烷(1.5 mL)中之溶液中添加三氯化硼(1 M於二氯甲烷中，0.033 mL，0.03 mmol)。該反應混合物在-70℃下攪拌持續2小時。該反應在-78℃下藉由添加甲醇(1.5 mL)經淬滅。如上文所述設置且運行一額外2 mg標度反應。組合上述兩種反應之所得混合物且在減壓下濃縮。殘餘物藉由製備型HPLC [Kromasil 150 × 25 mm，10 μm，C18管柱，流動速率25 mL/分鐘，碳酸氫銨水溶液(10 mM)中之25-100%乙腈梯度]純化以提供標題化合物(1.8 mg，4.68 μmol 30.1%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, 甲醇-d_4) δ ppm 7.81 - 7.89 (m, 1 H), 7.61 - 7.70 (m, 1 H), 7.35 - 7.45 (m, 1 H), 7.02 - 7.09 (m, 1 H), 5.89 - 6.23 (m, 1 H), 4.36 - 4.42 (m, 2 H), 3.22 - 3.30 (m, 2 H)；MS

(ESI$^-$) *m/z* 359 (M-H)$^-$。

實例98：5-[1-氟-3-羥基-7-(2,2,2-三氟乙氧基)萘-2-基]-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮(化合物197)

實例98A：5-[3-(苯甲氧基)-1-氟-7-(2,2,2-三氟乙氧基)萘-2-基]-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮

【0454】 使用實例104A中描述之方法，用甲烷磺酸2,2,2-三氟乙酯取代2-溴乙腈來製備標題化合物。MS (ESI$^-$) *m/z* 483 (M-H)$^-$。

實例98B：5-[1-氟-3-羥基-7-(2,2,2-三氟乙氧基)萘-2-基]-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮

【0455】 使用實例137B中描述之方法，用實例98A取代實例137A來製備標題化合物。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 10.68 (br s, 1H), 7.78 (br d, J = 8 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 2 Hz, 1H), 7.29 (dd, J = 8, 2 Hz, 1H), 7.16 (s, 1H), 4.91 (m, 2H), 4.55 (s, 2H)；MS (ESI$^-$) *m/z* 483 (M-H)$^-$。

實例99：5-[1-氟-7-(2-氟乙氧基)-3-羥基萘-2-基]-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮(化合物198)*實例99A：5-[3-(苯甲氧基)-1-氟-7-(2-氟乙氧基)萘-2-基]-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮*

【0456】 使用實例104A中描述之方法，用4-甲基苯磺酸2-氟乙酯取代2-溴乙腈來製備標題化合物。MS (ESI$^-$) *m/z* 447 (M-H)$^-$。

實例99B：5-[1-氟-7-(2-氟乙氧基)-3-羥基萘-2-基]-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮

【0457】 使用實例137B中描述之方法，用實例99A取代實例137A來製備標題化合物。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 10.38 (br s, 1H), 7.73 (br d, J = 8 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 2 Hz, 1H), 7.23 (dd, J = 8, 2 Hz, 1H), 7.10 (s, 1H), 4.86 (m, 1H), 4.74 (m, 1H), 4.47 (s, 2H), 4.39 (m, 1H), 4.32 (m, 1H)；MS (ESI$^-$) *m/z* 357 (M-H)$^-$。

實例100：1-({[8-氟-6-羥基-7-(1,1,4-三側氧基-1λ^6,2,5-噻二唑啶-2-基)萘-2-基]氧

基}甲基)環丙烷-1-甲腈(化合物199) *實例100A：1-({[6-(苯甲氧基)-8-氟-7-(1,1,4-三側氧基-1λ⁶,2,5-噻二唑啶-2-基)萘-2-基]氧基}甲基)環丙烷-1-甲腈*

【0458】 使用實例104A中描述之方法，用1-(溴甲基)環丙烷甲腈取代2-溴乙腈來製備標題化合物。MS (ESI⁻) *m/z* 480 $(M-H)^-$。

實例100B：1-({[8-氟-6-羥基-7-(1,1,4-三側氧基-1λ⁶,2,5-噻二唑啶-2-基)萘-2-基]氧基}甲基)環丙烷-1-甲腈

【0459】 使用實例137B中描述之方法，用實例100A取代實例137A來製備標題化合物。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 10.13 (br s, 1H), 7.68 (br d, J = 8 Hz, 1H), 7.38 (d, J = 2 Hz, 1H), 7.23 (dd, J = 8, 2 Hz, 1H), 7.07 (s, 1H), 4.30 (s, 2H), 4.11 (s, 2H), 1.35 (t, J = 8 Hz, 2H), 1.17 (m, 2H, t, J = 8 Hz, 2H)；MS (ESI⁻) *m/z* 390 $(M-H)^-$。

實例101：5-{1-氟-3-羥基-7-[(3-甲基丁基)胺基]萘-2-基}-1λ⁶,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮(化合物200)

【0460】 在20 mL壓力釋放小瓶中，組合實例1G之產物(0.5 g，1.075 mmol)、碳酸銫(1.05 g，3.22 mmol)、甲烷磺酸(2-二環己基膦基-3,6-二甲氧基-2',4',6'-三-異丙基-1,1'-聯苯)(2'- 胺基-1,1'-聯苯-2-基)鈀(II) (BrettPhos Pd G3預催化劑，0.029 g，0.032 mmol)及2-(二環己基膦基)3,6-二甲氧基-2′,4′,6′-三異丙基-1,1′-聯苯 (BrettPhos，0.017 g，0.032 mmol)。該等固體在環境溫度下置於真空下持續5分鐘，接著小瓶經氮氣填充，隨後經第三戊醇(10 mL)及異戊胺(0.25 mL，2.15 mmol)填充。所得懸浮液藉由五次真空/氮氣回填經脫氣，在環境溫度下攪拌持續10分鐘且接著加熱至100℃。31小時之後，該反應混合物冷卻至環境溫度，接著用1 M鹽酸(5 mL)淬滅且用乙酸乙酯(5 mL)稀釋。水層用乙酸乙酯(2 × 5 mL)萃取。經組合之有機層用鹽水及1 M鹽酸之4:1混合物(3 mL)洗滌，經

無水硫酸鈉乾燥，接著過濾且在減壓下濃縮以生成5-{3-(苯甲氧基)-1-氟-7-[(3-甲基丁基)胺基]萘-2-基}-1λ⁶,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮，其無需純化即用於下一反應。MS (APCI⁻) *m/z* 470 [M-H]⁻。

【0461】 在-78℃下沿燒瓶之側面向粗物質5-{3-(苯甲氧基)-1-氟-7-[(3-甲基丁基)胺基]萘-2-基}-1λ⁶,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮(0.507 g，1.075 mmol)及五甲基苯(0.319 g，2.150 mmol)於二氯甲烷(10 mL)中之懸浮液中緩慢地添加三氯化硼於二氯甲烷中之溶液(6.45 mL，1 M，6.45 mmol)，使得內部溫度保持低於-70℃。所得溶液在-78℃下攪拌持續5分鐘，接著移除冷卻浴且使該反應混合物溫至0℃之內部溫度，接著冷卻回-78℃。該反應藉由相繼添加乙酸乙酯(5 mL)、無水乙醇(5 mL)經淬滅。該混合物溫至環境溫度且在減壓下濃縮以生成固體。該粗固體用庚烷(3 × 5 mL)、接著二氯甲烷(2 × 3 mL)濕磨。該經濕磨產物溶解於二甲亞碸/甲醇混合物中且經由玻璃微纖維粉過濾。所得溶液分成兩份直接地藉由製備型HPLC [Waters XBridge™ C18 5 μm OBD管柱，50 × 100 mm，流動速率100 mL/分鐘，緩衝液(以體積計含0.1%三氟乙酸之水)中之5-40%甲醇梯度]純化以生成標題化合物(0.1243 g，0.326 mmol，30.3%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, -d_6) δ ppm 9.86 (s, 1H), 7.53 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.08 (dd, J = 8.9, 2.3 Hz, 1H), 6.94 (s, 1H), 6.78 (s, 1H), 4.39 (s, 2H), 3.16 - 3.07 (m, 2H), 1.72 (dq, J = 13.3, 6.7 Hz, 1H), 1.51 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 0.93 (d, J = 6.6 Hz, 6H)；MS (ESI⁻) *m/z* 380 [M-H]⁻。

實例102：5-{1-氟-3-羥基-7-[(2-甲基丙基)胺基]萘-2-基}-1λ⁶,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮(化合物201)

【0462】 在20 mL壓力釋放小瓶中，組合實例1G之產物(0.5 g，1.075 mmol)、碳酸銫(1.05 g，3.22 mmol)、甲烷磺酸(2-二環己基膦基-3,6-二甲氧基-2',4',6'-三-異丙基-1,1'-聯苯)(2'- 胺基-1,1'-聯苯-2-基)鈀(II) (BrettPhos Pd G3預催

化劑，0.029 g，0.032 mmol)及2-(二環己基膦基)3,6-二甲氧基-2′,4′,6′-三異丙基-1,1′-聯苯 (BrettPhos，0.017 g，0.032 mmol)。該等固體在環境溫度下置於真空下持續5分鐘，接著小瓶經氮氣填充，隨後經第三戊醇(10 mL)及異丁胺(0.214 mL，2.15 mmol)填充。所得懸浮液藉由五次真空/氮氣回填經脫氣，在環境溫度下攪拌持續10分鐘且接著加熱至100℃。31小時之後，該反應混合物冷卻至環境溫度，接著用1 M鹽酸(5 mL)淬滅且用乙酸乙酯(5 mL)稀釋。水層用乙酸乙酯(2 × 5 mL)萃取。經組合之有機層用鹽水及1 M鹽酸之4:1混合物(3 mL)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，接著過濾且在減壓下濃縮以生成5-{3-(苯甲氧基)-1-氟-7-[(2-甲基丙基)胺基]萘-2-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮，其無需純化即用於下一反應。MS (APCI$^-$) *m/z* 456 [M-H]$^-$。

【0463】 在-78℃下沿燒瓶之側面向粗物質5-{3-(苯甲氧基)-1-氟-7-[(2-甲基丙基)胺基]萘-2-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮(0.492 g，1.075 mmol)及五甲基苯(0.319 g，2.150 mmol)於二氯甲烷(10 mL)中之懸浮液中緩慢地添加三氯化硼於二氯甲烷中之溶液(6.45 mL，1 M，6.45 mmol)，使得內部溫度保持低於-70℃。所得溶液在-78℃下攪拌持續5分鐘，接著移除冷卻浴且使該反應混合物溫至0℃之內部溫度，接著冷卻回-78℃。該反應藉由相繼添加乙酸乙酯(5 mL)、無水乙醇(5 mL)經淬滅。該混合物溫至環境溫度且在減壓下濃縮以生成固體。該粗固體用庚烷(3 × 5 mL)、接著二氯甲烷(2 × 3 mL)濕磨。該經濕磨產物溶解於二甲亞碸/甲醇混合物中且經由玻璃微纖維粉過濾。所得溶液分成三份直接地藉由製備型HPLC [Waters XBridge™ C18 5 μm OBD管柱，50 × 100 mm，流動速率100 mL/分鐘，緩衝液(以體積計含0.1%三氟乙酸之水)中之5-40%乙腈梯度]純化以生成標題化合物(0.0648 g，0.176 mmol，16.4%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.87 (s, 1H), 7.50 (dd, J = 9.0, 1.6 Hz, 1H), 7.08 (dd, J = 9.0, 2.3 Hz, 1H),

6.92 (s, 1H), 6.68 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 4.42 (s, 2H), 2.91 (d, *J* = 6.8 Hz, 2H), 1.97 - 1.84 (m, 1H), 0.97 (d, *J* = 6.6 Hz, 6H)；MS (ESI^-) *m/z* 366 $[M-H]^-$。

實例103：5-{7-[(環丙基甲基)胺基]-1-氟-3-羥基萘-2-基}-1λ⁶,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮(化合物202)

【0464】 在20 mL壓力釋放小瓶中，組合實例1G之產物(0.5 g，1.075 mmol)、碳酸銫(1.05 g，3.22 mmol)、甲烷磺酸(2-二環己基膦基-3,6-二甲氧基-2',4',6'-三-異丙基-1,1'-聯苯)(2'- 胺基-1,1'-聯苯-2-基)鈀(II) (BrettPhos Pd G3預催化劑，0.029 g，0.032 mmol)及2-(二環己基膦基)3,6-二甲氧基-2′,4′,6′-三異丙基-1,1′-聯苯 (BrettPhos，0.017 g，0.032 mmol)。該等固體在環境溫度下置於真空下持續5分鐘，接著小瓶經氮氣填充，隨後經第三戊醇(10 mL)及環丙基甲胺(0.186 mL，2.15 mmol)填充。所得懸浮液藉由五次真空/氮氣回填經脫氣，在環境溫度下攪拌持續10分鐘且接著加熱至100℃。31小時之後，該反應混合物冷卻至環境溫度，接著用1 M鹽酸(5 mL)淬滅且用乙酸乙酯(5 mL)稀釋。水層用乙酸乙酯(2 × 5 mL)萃取。經組合之有機層用鹽水及1 M鹽酸之4:1混合物(3 mL)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，接著過濾且在減壓下濃縮以生成5-{3-(苯甲氧基)-7-[(環丙基甲基)胺基]-1-氟萘-2-基}-1λ⁶,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮，其無需純化即用於下一反應。MS ($APCI^-$) *m/z* 454 $[M-H]^-$。

【0465】 在-78℃下沿燒瓶之側面向粗物質5-{3-(苯甲氧基)-7-[(環丙基甲基)胺基]-1-氟萘-2-基}-1λ⁶,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮(0.490 g，1.075 mmol)及五甲基苯(0.319 g，2.150 mmol)於二氯甲烷(10 mL)中之懸浮液中緩慢地添加三氯化硼於二氯甲烷中之溶液(6.45 mL，1 M，6.45 mmol)，使得內部溫度保持低於-70℃。所得溶液在-78℃下攪拌持續5分鐘，接著移除冷卻浴且使該反應混合物溫至0℃之內部溫度，接著冷卻回-78℃。該反應藉由相繼添加乙酸乙酯(5 mL)、無水乙醇(5 mL)經淬滅。該混合物溫至環境溫度且在減壓下濃縮以生成

固體。該粗固體用庚烷(3 × 5 mL)、接著二氯甲烷(2 × 3 mL)濕磨。該經濕磨產物溶解於二甲亞碸/甲醇混合物中且經由玻璃微纖維粉過濾。所得溶液分成三份直接地藉由製備型HPLC [Waters XBridge™ C18 5 μm OBD管柱，50 × 100 mm，流動速率100 mL/分鐘，緩衝液(以體積計含0.1%三氟乙酸之水)中之5-40%甲醇梯度]純化以生成標題化合物(0.1252 g，0.343 mmol，31.9%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, -d_6) δ ppm 10.04 (s, 1H), 7.60 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.18 (dd, J = 8.9, 2.2 Hz, 1H), 6.97 (s, 1H), 6.95 (br s, 1H), 4.42 (s, 2H), 3.05 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 1.12 - 1.04 (m, 1H), 0.56 - 0.45 (m, 2H), 0.32 - 0.24 (m, 2H)；MS (ESI$^-$) m/z 364 $[M-H]^-$。

實例104：{[8-氟-6-羥基-7-(1,1,4-三側氧基-1λ^6,2,5-噻二唑啶-2-基)萘-2-基]氧基}乙腈(化合物203)

實例104A：2-((6-(苯甲氧基)-7-(1,1-二氧離子基-4-側氧基-1,2,5-噻二唑啶-2-基)-8-氟萘-2-基)氧基)乙腈

【0466】 實例1H (80 mg，0.2 mmol)、2-溴乙腈(52.8 mg，0.440 mmol)及碳酸銫(143 mg，0.440 mmol)於*N*,*N*-二甲基甲醯胺(0.8 mL)中之混合物在75℃下攪拌持續30分鐘。該混合物冷卻至環境溫度且過濾。所得濾液藉由急驟管柱層析法在用乙酸乙酯、接著乙酸乙酯/甲醇(10:1)溶離之矽膠(80 g)上純化以生成標題化合物(50 mg，0.113 mmol，56.6%產率)。MS (ESI$^-$) m/z 440 $(M-H)^-$。

實例104B：{[8-氟-6-羥基-7-(1,1,4-三側氧基-1λ^6,2,5-噻二唑啶-2-基)萘-2-基]氧基}乙腈

【0467】 使用實例137B中描述之方法，用實例104A取代實例137A來製備標題化合物。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 10.52 (br s, 1H), 7.79 (br d, J = 8 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 2 Hz, 1H), 7.27 (dd, J = 8, 2 Hz, 1H), 7.15 (s, 1H), 5.32 (s, 2H), 4.48 (s, 2H)；MS (ESI$^-$) m/z 350 $(M-H)^-$。

實例105：5-[1-氟-3-羥基-7-(3-甲基丁氧基)萘-2-基]-1λ⁶,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮(化合物204)

【0468】 使用關於實例83所述之程序自實例1H及1-溴-3-甲基丁烷製備標題化合物。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.47 (s, 1H), 7.65 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.12 (dd, J = 9.0, 2.5 Hz, 1H), 7.02 (s, 1H), 4.09 (d, J = 7.1 Hz, 4H), 1.81 (dq, J = 13.1, 6.5 Hz, 1H), 1.67 (q, J = 6.7 Hz, 2H), 0.95 (d, J = 6.6 Hz, 6H)；MS (APCI$^-$) m/z 381.3 (M-H)$^-$。

實例106：5-(1,8-二氟-3-羥基-7-甲氧基萘-2-基)-1λ⁶,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮(化合物205)

實例106A：3-羥基-7-甲氧基萘-2-甲酸苯甲酯

【0469】 在25℃下向3-羥基-7-甲氧基萘-2-甲酸(5 g，22.91 mmol)於*N*,*N*-二甲基甲醯胺(50 mL)中之溶液中依序添加碳酸氫鈉(3.85 g，45.8 mmol)及苯甲基溴(4.09 mL，34.4 mmol)。該混合物加熱至60℃且在60℃下攪拌持續12小時。該反應用水(100 mL)淬滅。該混合物用乙酸乙酯(3 × 150 mL)萃取。經組合之有機層用鹽水(3 × 100 mL)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥且在減壓下濃縮以生成標題化合物(7 g，20.43 mmol，89%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 10.10 (s, 1 H), 8.40 (s, 1 H), 7.68 (s, 1 H), 7.54 (s, 2 H), 7.43 (br d, J = 7.50 Hz, 4 H), 7.31 (s, 1 H), 7.19 - 7.24 (m, 1 H), 5.44 (s, 2 H), 3.82 (s, 1 H)；MS (ESI$^+$) m/z 309 (M+H)$^+$。

實例106B：3-(乙醯氧基)-7-甲氧基萘-2-甲酸苯甲酯

【0470】 在0℃下向實例106A (7 g，20.43 mmol)於二氯甲烷(70 mL)中之溶液中依序添加三乙胺(8.54 mL，61.3 mmol)及乙醯氯(4.36 mL，61.3 mmol)。該混合物在25℃下攪拌持續2小時。該反應用水(80 mL)淬滅。該混合物用二氯甲烷(3 × 200 mL)萃取。經組合之有機層用鹽水(300 mL)洗滌，經硫酸鈉乾燥且在減

壓下濃縮以生成標題化合物(8 g，20.09 mmol，98%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.55 (s, 1 H), 7.88 (d, J = 9.04 Hz, 1 H), 7.67 (s, 1 H), 7.60 (d, J = 2.43 Hz, 1 H), 7.47 - 7.52 (m, 2 H), 7.31 - 7.46 (m, 4 H), 5.34 (s, 2 H), 3.88 (s, 3 H), 2.08 - 2.16 (m, 1 H)；MS (ESI$^+$) m/z 351 $(M+H)^+$, 373$(M+Na)^+$。

實例106C：3-(乙醯氧基)-8-氟-7-甲氧基萘-2-甲酸苯甲酯

【0471】 在0℃下向實例106B (2 g，5.02 mmol)於*N*,*N*-二甲基甲醯胺(20 mL)中之溶液中添加Selectfluor® (2.135 g，6.03 mmol)。該混合物在25℃下攪拌持續12小時。該反應用飽和硫代硫酸鈉水溶液(100 mL，1 M)淬滅。該混合物用乙酸乙酯(3 × 200 mL)萃取。經組合之有機層用鹽水(500 mL)洗滌，經硫酸鈉乾燥且在減壓下濃縮。殘餘物藉由層析法在矽膠(石油醚:乙酸乙酯= 5:1)上純化以生成標題化合物(1 g，2.308 mmol，45.9%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.56 (s, 1 H), 7.75 - 7.87 (m, 3 H), 7.39 - 7.51 (m, 6 H), 5.36 (s, 2 H), 4.00 (s, 3 H), 2.13 (s, 1 H)。

實例106D：8-氟-3-羥基-7-甲氧基萘-2-甲酸

【0472】 在25℃下向實例106C (2 g，4.89 mmol)於四氫呋喃(10 mL)、甲醇(10 mL)及水(5 mL)中之溶液中添加氫氧化鈉(0.586 g，14.66 mmol)。該混合物加熱至70℃且在70℃下攪拌持續3小時。該混合物在70℃下再攪拌持續3小時。如上文所述設置且運行一個額外770 mg標度小瓶。組合反應混合物且在減壓下濃縮以移除大部分四氫呋喃及甲醇。接著，殘餘物用水稀釋，所得混合物用鹽酸水溶液(1 M)酸化至pH = 3。固體沈澱且藉由過濾加以收集。該固體在高真空下乾燥以生成標題化合物(1.4 g，5.33 mmol，81.2%產率)。MS (ESI$^-$) m/z 235 $(M-H)^-$。

實例106E：3-(苯甲氧基)-8-氟-7-甲氧基萘-2-甲酸苯甲酯

【0473】 在25℃下向實例106D (1.4 g，5.33 mmol)於*N*,*N*-二甲基甲醯胺(15 mL)中之溶液中添加碳酸銫(Cs_2CO_3，5.21 g，16.00 mmol)，且該混合物在25℃下攪拌持續5分鐘。苯甲基溴(1.396 mL，11.74 mmol)在25℃下添加至該混合物中。該反應加熱至70℃且在70℃下攪拌持續12小時。接著，該混合物傾入冰水(100 mL)中且攪拌持續30分鐘。固體沈澱。該固體藉由過濾加以收集且在高真空下乾燥以生成標題化合物(2.3 g，4.69 mmol，88%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.25 (s, 1 H), 7.70 (s, 1 H), 7.59 - 7.67 (m, 2 H), 7.46 - 7.51 (m, 2 H), 7.34 (br d, J = 2.20 Hz, 8 H), 5.34 - 5.39 (m, 2 H), 5.26 (s, 2 H), 3.89 - 4.00 (m, 1 H)；MS (ESI^+) *m/z* 417, 439 $(M+H, M+Na)^+$。

實例106F：3-(苯甲氧基)-8-氟-7-甲氧基萘-2-甲酸

【0474】 在25℃下向實例106E (2.3 g，4.69 mmol)於四氫呋喃(10 mL)、甲醇(10 mL)及水(5 mL)中之溶液中添加氫氧化鈉(0.376 g，9.39 mmol)。該混合物加熱至60℃且在60℃下攪拌持續3小時。該反應混合物在減壓下濃縮以移除大部分四氫呋喃及甲醇。殘餘物用水(30 mL)稀釋，且所得混合物用鹽酸水溶液(1 M)酸化至pH = 3。固體沈澱。過濾該混合物，且收集該固體且在高真空下乾燥以生成標題化合物(1.8 g，4.69 mmol，100%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.03 (s, 1 H), 7.63 (s, 1 H), 7.48 - 7.58 (m, 4 H), 7.40 (s, 2 H), 7.32 (s, 1 H), 5.24 (s, 2 H), 3.90 - 3.98 (m, 1 H)；MS (ESI^-) *m/z* 325 $(M-H)^-$。

實例106G：[3-(苯甲氧基)-8-氟-7-甲氧基萘-2-基]胺基甲酸第三丁酯

【0475】 在25℃下向實例106F (1.8 g，4.69 mmol)於甲苯(10 mL)及第三丁醇(10 mL)中之溶液中添加疊氮磷酸二苯酯(1.935 g，7.03 mmol)及三乙胺(1.307 mL，9.38 mmol)，且該混合物加熱至110℃且在110℃下在氮氣下攪拌持續3小時。該反應混合物在減壓下濃縮。殘餘物藉由矽膠管柱層析法(石油醚:乙酸乙

酯= 5:1)純化以生成標題化合物(1.4 g，3.17 mmol，67.6%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.33 (s, 1 H), 8.10 (s, 1 H), 7.52 - 7.59 (m, 3 H), 7.32 - 7.48 (m, 5 H), 5.28 (s, 2 H), 3.91 (s, 1 H), 1.49 (s, 9 H)；MS (ESI$^+$) *m/z* 298, 342 (M-99, M-55)$^+$。

實例106H：3-(苯甲氧基)-8-氟-7-甲氧基萘-2-胺

【0476】 在0℃下向實例106G (1.4 g，3.17 mmol)於二氯甲烷(12 mL)中之溶液中逐滴添加三氟乙酸(3 mL)。該混合物在25℃下攪拌持續30分鐘。該反應混合物在減壓下濃縮，且殘餘物用乙酸乙酯(5 mL)稀釋。該混合物用飽和碳酸氫鈉水溶液調整至pH = 8，且用乙酸乙酯(3 × 100 mL)萃取。經組合之有機層用鹽水(500 mL)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥且在減壓下濃縮以生成標題化合物(1 g，3.03 mmol，95%產率)，其無需進一步純化即用於下一步驟中。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.54 (s, 2 H), 7.31 - 7.44 (m, 4 H), 7.26 (s, 1 H), 7.02 - 7.08 (m, 1 H), 6.96 (s, 1 H), 5.42 (s, 2 H), 5.22 (s, 2 H), 3.86 (s, 1 H)；MS (ESI$^+$) *m/z* 298 (M+H)$^+$。

實例106I：{[3-(苯甲氧基)-8-氟-7-甲氧基萘-2-基]胺基}乙酸甲酯

【0477】 在25℃下向實例106H (1 g，3.03 mmol)於*N*,*N*-二甲基甲醯胺(10 mL)中之溶液中依序添加溴乙酸甲酯(0.418 mL，4.54 mmol)及碳酸鉀(K_2CO_3，0.837 g，6.05 mmol)。該混合物加熱至65℃且在65℃下攪拌持續4小時。在65℃下添加更多溴乙酸甲酯(0.279 mL，3.03 mmol)及碳酸鉀(K_2CO_3，0.418 g，3.03 mmol)，且該混合物在65℃下再攪拌持續4小時。接著，該混合物傾入冰水(50 mL)中且攪拌持續30分鐘。該混合物用乙酸乙酯(3 × 100 mL)萃取。經組合之有機層用鹽水(500 mL)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥且在減壓下濃縮。殘餘物藉由管柱層析法在矽膠(石油醚:乙酸乙酯= 5:1)上純化以生成標題化合物(900 mg，

2.071 mmol，68.4%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.56 (d, J = 7.02 Hz, 2 H), 7.40 - 7.46 (m, 3 H), 7.32 (d, J = 1.32 Hz, 2 H), 7.11 (s, 1 H), 6.56 (s, 1 H), 5.93 (s, 1 H), 5.27 (s, 2 H), 4.12 (d, J = 6.14 Hz, 2 H), 3.88 (s, 3 H), 3.68 (s, 1 H)；MS (ESI$^+$) m/z 370 $(M+H)^+$。

實例106J：{[3-(苯甲氧基)-1,8-二氟-7-甲氧基萘-2-基]胺基}乙酸甲酯

【0478】 在0℃下向實例106I (900 mg，2.071 mmol)於*N,N*-二甲基甲醯胺(10 mL)中之溶液中逐滴添加1-(氯甲基)-4-氟-1,4-二氮雜雙環[2.2.2]辛烷; 二(四氟硼酸鹽) (Selectfluor®, 807 mg，2.278 mmol)於*N,N*-二甲基甲醯胺(2 mL)中之溶液。該混合物在0℃下攪拌持續5分鐘。該反應用硫代硫酸鈉水溶液(50 mL，1 M)淬滅且在25℃下攪拌持續10分鐘。該混合物用乙酸乙酯(3 × 100 mL)萃取。經組合之有機層用鹽水(500 mL)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥且在減壓下濃縮。粗產物藉由管柱層析法在矽膠(石油醚:乙酸乙酯= 5:1)上純化以生成標題化合物(320 mg，0.743 mmol，35.9%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.47 - 7.56 (m, 3 H), 7.40 - 7.46 (m, 2 H), 7.36 (s, 1 H), 7.20 - 7.26 (m, 2 H), 5.56 (br s, 1 H), 5.26 (s, 2 H), 4.21 (br d, J = 2.69 Hz, 2 H), 3.89 (s, 3 H), 3.63 (s, 1 H)；MS (ESI$^+$) m/z 388 $(M+H)^+$。

實例106K：{[3-(苯甲氧基)-1,8-氟-7-甲氧基萘-2-基][(第三丁氧羰基)胺磺醯基]胺基}乙酸甲酯

【0479】 在25℃下向異氰酸氯磺醯酯(141 mg，0.999 mmol)於二氯甲烷(10 mL)中之溶液中逐滴添加第三丁醇(0.096 mL，0.999 mmol)於二氯甲烷(3 mL)中之溶液，且該混合物在25℃下攪拌持續30分鐘。接著，上述混合物在25℃下逐滴添加至實例106J (215 mg，0.500 mmol)及三乙胺(0.209 mL，1.499 mmol)於二氯甲烷(10 mL)中之溶液中，且所得混合物在25℃下攪拌持續1小時。該反應用

水(20 mL)淬滅。該混合物用二氯甲烷(3 × 100 mL)萃取。經組合之有機層用鹽水(300 mL)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥且在減壓下濃縮以生成標題化合物(300 mg)，其無需進一步純化即用於下一步驟中。MS (ESI$^+$) *m/z* 467, 511, 589 (M-99, M-55, M+Na)$^+$。

實例106L：{[3-(苯甲氧基)-1,8-二氟-7-甲氧基萘-2-基](胺磺醯基)胺基}乙酸甲酯

【0480】 在0℃下向實例106K (300 mg，0.477 mmol)於二氯甲烷(3 mL)中之溶液中添加三氟乙酸(1 mL)。該混合物在25℃下攪拌持續30分鐘。該反應混合物在減壓下濃縮。接著，反應殘餘物用乙酸乙酯(1 mL)稀釋，且所得混合物用飽和碳酸氫鈉溶液鹼化至pH = 8。該混合物用乙酸乙酯(3 × 100 mL)萃取。經組合之有機層用鹽水(200 mL)洗滌，經硫酸鈉乾燥且在減壓下濃縮以生成標題化合物(220 mg，0.401 mmol，84%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.65 - 7.70 (m, 1 H), 7.57 (br d, J = 7.89 Hz, 3 H), 7.32 - 7.45 (m, 4 H), 7.08 (s, 2 H), 5.24 (s, 2 H), 4.44 - 4.51 (m, 1 H), 4.29 - 4.35 (m, 1 H), 3.94 (s, 1 H), 3.56 (s, 3 H), 1.23 (s, 2 H)；MS (ESI$^+$) *m/z* 467, 489 (M+H, M+Na)$^+$。

實例106M：5-[3-(苯甲氧基)-1,8-二氟-7-甲氧基萘-2-基]-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮

【0481】 在25℃下向實例106L (50 mg，0.086 mmol)於四氫呋喃(2 mL)中之溶液中添加甲醇鈉(49.2 mg，0.273 mmol)，且該混合物在25℃下攪拌持續2小時。如上文所述設置且運行一個額外20 mg標度小瓶及一個額外150 mg標度小瓶。所有混合物均用鹽酸水溶液(1 M)酸化至pH = 3且經組合。所得混合物用乙酸乙酯(3 × 200 mL)萃取。經組合之有機層用鹽水(200 mL)洗滌，經硫酸鈉乾燥且在減壓下濃縮以生成標題化合物(280 mg，0.516 mmol，90%產率)，其無需進一步純化即用於下一步驟中。MS (ESI$^-$) *m/z* 433 (M-H)$^-$。

實例106N：5-(1,8-二氟-3-羥基-7-甲氧基萘-2-基)-1λ⁶,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮

【0482】 在-70℃下向實例106M (250 mg，0.460 mmol)於二氯甲烷(3 mL)中之溶液中添加三氯化硼(2.302 mL，2.302 mmol，1 M於二氯甲烷中)，且接著該混合物在-70℃下攪拌持續4小時。該反應用甲醇(5 mL)淬滅且在減壓下濃縮。殘餘物藉由製備型HPLC [HuaPu C8 Extreme BDS 150 × 30 mm，5 μm管柱，流動速率25 mL/分鐘，碳酸氫銨水溶液(10 mM)中之20-40%乙腈梯度]純化且經凍乾以生成標題化合物(85 mg，0.237 mmol，51.5%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.77 - 9.92 (m, 1 H), 7.55 (s, 1 H), 7.50 (d, J = 7.95 Hz, 1 H), 7.06 (s, 1 H), 7.01 - 7.10 (m, 1 H), 4.08 (s, 2 H), 3.92 (s, 1 H)；^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ ppm -121.53, 112.68 (1F), 143.3, 143.4 (1 F)；MS (ESI$^-$) m/z 343 $(M-H)^-$。

實例107：5-{7-[1-(環丙烷磺醯基)氮雜環丁烷-3-基]-1-氟-3-羥基萘-2-基}-1λ⁶,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮(化合物206)

【0483】 實例1G (100 mg，0.215 mmol，1.0當量)及SPhos Pd G4 (8.54 mg，10.75 μmol, 0.05當量)組合於*N*,*N*-二甲基乙醯胺(2 mL)中。添加(1-(第三丁氧羰基)氮雜環丁烷-3-基)碘化鋅(II) (74.9 mg，0.215 mmol，1.0當量，0.18 M於四氫呋喃中)，該反應用N_2淨化，蓋帽且加熱至65℃隔夜。

【0484】 該反應混合物在Waters XBridge™ C8 5 μm管柱(75 mm × 30 mm)上藉由逆相製備型HPLC純化。使用甲醇(A)及含25 mM碳酸氫銨緩衝液(pH 10)之水(B)的梯度，在40 mL/分鐘之流動速率下(0-0.5分鐘15% A，0.5-8.0分鐘線性梯度15-100% A，8.0-9.0分鐘100% A，9.0-9.1分鐘線性梯度100-15% A，9.1-10.0分鐘15% A)以生成3-[6-(苯甲氧基)-8-氟-7-(1,1,4-三側氧基-1λ⁶,2,5-噻二唑啶-2-基)萘-2-基]氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯(80 mg，69%產率)。^{1}H NMR (500 MHz,

DMSO-d_6) δ ppm 7.88 - 7.81 (m, 2H), 7.60 - 7.54 (m, 3H), 7.41 - 7.28 (m, 4H), 5.26 (s, 2H), 4.33 - 4.30 (m, 2H), 4.10 (s, 2H), 4.04 - 3.95 (m, 1H), 3.93 - 3.90 (m, 2H), 1.42 (s, 9H)；MS (ESI^-) *m/z* 540.1 $(M-H)^+$。

【0485】 殘餘物溶解於1二氯甲烷(1 mL)中且添加三氟乙酸(100 μL)且攪拌直至完全移除第三丁氧羰基。在氮氣流下移除揮發物以生成5-[7-(氮雜環丁烷-3-基)-3-(苯甲氧基)-1-氟萘-2-基]-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮三氟乙酸鹽，其直接地用於下一步驟。

【0486】 5-[7-(氮雜環丁烷-3-基)-3-(苯甲氧基)-1-氟萘-2-基]-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮三氟乙酸鹽(50 mg，0.11 mmol，1.0當量)溶解於*N,N*-二甲基甲醯胺(1.0 mL)中。添加*N*-乙基-*N*-異丙基丙-2-胺(59 μL，0.34 mmol，3.0當量)，隨後添加環丙烷磺醯氯(14 μL，0.14 mmol，1.3當量)。該反應混合物在環境溫度下攪拌隔夜。過濾該反應且在Waters XBridge™ C8 5 μm管柱(75 mm × 30 mm)上藉由逆相製備型HPLC純化。使用甲醇(A)及含25 mM碳酸氫銨緩衝液(pH 10)之水(B)的梯度，在40 mL/分鐘之流動速率下(0-0.5分鐘5% A，0.5-8.0分鐘線性梯度5-100% A，8.0-9.0分鐘100% A，9.0-9.1分鐘線性梯度100-5% A，9.1-10.0分鐘5% A)以生成5-{3-(苯甲氧基)-7-[1-(環丙烷磺醯基)氮雜環丁烷-3-基]-1-氟萘-2-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮(31.7 mg，51%產率)。

【0487】 5-{3-(苯甲氧基)-7-[1-(環丙烷磺醯基)氮雜環丁烷-3-基]-1-氟萘-2-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮(31.7 mg，0.058 mmol)及四氫呋喃(2 mL)添加至20 mL Barnstead Hast C反應器中之5% Pd/C (濕JM#9) (13.27 mg，0.058 mmol)中且在60 psi氫氣及25℃下攪拌持續60.1小時。過濾該反應混合物，且在氮氣流下移除溶劑。該混合物在Waters XBridge™ C8 5 μm管柱(75 mm × 30 mm)上藉由逆相製備型HPLC純化。使用甲醇(A)及含25 mM碳酸氫銨緩衝液(pH 10)之水(B)

的梯度，在40 mL/分鐘之流動速率下(0-0.5分鐘5% A，0.5-8.0分鐘線性梯度5-100% A，8.0-9.0分鐘100% A，9.0-9.1分鐘線性梯度100-5% A，9.1-10.0分鐘5% A)以生成標題化合物(16.5 mg，62%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.90 - 7.85 (m, 1H), 7.84 - 7.77 (m, 1H), 7.58 (dd, J = 8.7, 1.8 Hz, 1H), 7.13 (s, 1H), 4.38 - 4.29 (m, 2H), 4.18 (s, 2H), 4.12 - 4.07 (m, 3H), 2.92 - 2.81 (m, 1H), 1.22 - 1.08 (m, 2H), 1.08 - 0.99 (m, 2H)；MS (APCI$^+$) m/z 473.2 $(M+H_2O)^+$。

實例108：5-{7-[1-(環丙烷羰基)氮雜環丁烷-3-基]-1-氟-3-羥基萘-2-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮(化合物207)

【0488】 使用實例107中所述之程序，用環丙基羰基氯置換環丙烷磺醯氯來製備實例108，從而生成5-{3-(苯甲氧基)-7-[1-(環丙烷羰基)氮雜環丁烷-3-基]-1-氟萘-2-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮(35.6 mg，62%產率)。

【0489】 5-{3-(苯甲氧基)-7-[1-(環丙烷羰基)氮雜環丁烷-3-基]-1-氟萘-2-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮(35.6 mg，0.070 mmol)及四氫呋喃(2 mL)添加至20 mL Barnstead Hast C反應器中之5% Pd/C (濕JM#9) (15.96 mg，0.070 mmol)中且在50 psi氫氣及25℃下攪拌持續33小時。過濾該反應混合物，且在氮氣流下移除溶劑。殘餘物在Waters XBridge™ C8 5 μm管柱(75 mm × 30 mm)上藉由逆相製備型HPLC純化。使用甲醇(A)及含25 mM碳酸氫銨緩衝液(pH 10)之水(B)的梯度，在40 mL/分鐘之流動速率下(0-0.5分鐘5% A，0.5-8.0分鐘線性梯度5-100% A，8.0-9.0分鐘100% A，9.0-9.1分鐘線性梯度100-5% A，9.1-10.0分鐘5% A)以生成標題化合物(15.9 mg，54%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.85 (s, 1H), 7.84 - 7.76 (m, 1H), 7.57 (dd, J = 8.6, 1.8 Hz, 1H), 7.13 (s, 1H), 4.76 (t, J = 8.7 Hz, 1H), 4.41 - 4.33 (m, 2H), 4.18 (s, 2H), 4.14 - 4.05 (m, 1H), 3.96 (dd, J = 9.6, 6.1 Hz, 1H), 1.73 - 1.60 (m, 1H), 0.87 - 0.74 (m, 4H)；MS (APCI$^+$) m/z 420.2

$(M+H)^+$。

實例109：(2*E*)-3-[8-氟-6-羥基-7-(1,1,4-三側氧基-1λ⁶,2,5-噻二唑啶-2-基)萘-2-基]丙-2-烯腈(化合物208)

實例109A：3-(6-(苯甲氧基)-7-(1,1-二氧離子基-4-側氧基-1,2,5-噻二唑啶-2-基)-8-氟萘-2-基)丙烯腈

【0490】 向實例1G (233 mg，0.5 mmol)、丙烯腈(133 mg，2.500 mmol)、2-二環已基膦基-2′,6′-二甲氧基聯苯 (45.2 mg，0.110 mmol)、碳酸鉀(207 mg，1.500 mmol)及乙酸鈀(II) (12.35 mg，0.055 mmol)於*N*,*N*-二甲基甲醯胺(0.6 mL)中之混合物中饋入N_2且加熱至130℃持續40分鐘。該混合物用乙酸乙酯(50 mL)稀釋，且用0.5 N HCl水溶液(10 mL × 2)及鹽水(10 mL)洗滌。有機相經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。殘餘物藉由急驟管柱層析法在用乙酸乙酯/甲醇(0-10%)溶離之矽膠(80 g)上純化以生成標題化合物(140 mg，0.32 mmol，64%產率)。MS (ESI⁻) *m/z* 436 $(M-H)^-$。

實例109B：(2E)-3-[8-氟-6-羥基-7-(1,1,4-三側氧基-1λ⁶,2,5-噻二唑啶-2-基)萘-2-基]丙-2-烯腈

【0491】 使用實例137B中描述之方法，用實例109A取代實例137A來製備標題化合物。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 11.02 (br s, 1H), 8.36 (d, J = 2 Hz, 1H), 8.02 (dd, J = 8, 2, 1H), 7.89 (br d, J = 8 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 12 Hz, 1H), 7.19 (s, 1H), 5.92 (d, J = 12 Hz, 1H), 4.46 (s, 2H)；MS (ESI⁻) *m/z* 348 $(M-H)^-$。

實例110：5-[7-(2-環丙基乙基)-1-氟-3-羥基萘-2-基]-1λ⁶,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮(化合物209)

【0492】 在20 mL Barnstead Hastelloy C反應器中，實例140之產物(0.048 g，0.132 mmol)及三氟乙醇(2 mL)添加至乾10% Pd/C (0.014 g，0.132 mmol)中。使該混合物在25℃下在氫氣下(158 psi)攪拌持續86小時。過濾該反應混合物，且

濾餅用甲醇洗滌。濃縮濾液以生成粗標題化合物，該粗標題化合物藉由逆相HPLC (Phenomenex® C8(2) Luna® 5 μm AXIA™ 150 × 30 mm管柱，經17分鐘乙腈(A)及含10 mM乙酸銨之水(B)之3-100%梯度，流動速率50 mL/分鐘)純化以生成標題化合物(0.013 g，27%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 6.37 (s, 1H), 3.89 (s, 2H), 2.76 - 2.55 (m, 3H), 2.06 - 1.95 (m, 1H), 1.83 - 1.75 (m, 1H), 1.66 - 1.47 (m, 1H), 1.39 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 1.30 - 1.18 (m, 3H), 0.64 (pd, J = 7.3, 3.7 Hz, 1H), 0.40 - 0.30 (m, 2H), -0.07 (d, J = 4.5 Hz, 2H)；MS (APCI$^-$) m/z 367 [M-H]$^-$。

實例111：5-{7-[(2,2-二氟環丙基)甲氧基]-1-氟-3-羥基萘-2-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮(化合物210)

【0493】 使用關於實例83所述之程序自實例1H及2-(溴甲基)-1,1-二氟丙烷製備標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.65 (dd, J = 9.0, 1.5 Hz, 1H), 7.20 - 7.06 (m, 2H), 7.00 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 4.24 (ddd, J = 10.0, 6.4, 3.2 Hz, 1H), 4.05 (s, 2H), 4.09 - 3.99 (m, 1H), 2.23 (dtt, J = 15.8, 8.2, 5.2 Hz, 1H), 1.77 - 1.63 (m, 1H), 1.49 (dtd, J = 13.6, 7.7, 4.2 Hz, 1H)；MS (APCI$^-$) m/z 401.3 (M-H)$^-$。

實例112：5-[7-(2-環丙基乙氧基)-1-氟-3-羥基萘-2-基]-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮(化合物211) *實例112A：5-[3-(苯甲氧基)-7-(2-環丙基乙氧基)-1-氟萘-2-基]-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮*

【0494】 實例1H之產物(95 mg，0.24 mmol)、2-溴乙基環丙烷(70 mg，0.47 mmol)及碳酸銫(64 mg，0.35 mmol)於*N*,*N*-二甲基甲醯胺(1 mL)中之混合物在環境溫度下攪拌持續14小時。濃縮該反應混合物，且殘餘物在Phenomenex® Luna® C8(2) 5 μm 100Å AXIA™管柱(50 mm × 30 mm)上用乙腈(A)及含0.1%乙酸銨之水(B)的梯度在40 mL/分鐘之流動速率下(0-0.5分鐘5% A，0.5-8.0分鐘線性梯度5-100% A，8.0-9.0分鐘100% A，9.0-9.1分鐘線性梯度100-5% A，9.1-10.0分鐘5% A)藉由逆相製備型HPLC純化以生成標題化合物。MS (APCI$^+$) m/z

488.1 $(M+NH_4)^+$。

實例112B：5-[7-(2-環丙基乙氧基)-1-氟-3-羥基萘-2-基]-1λ⁶,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮

【0495】 向實例112A (93 mg，0.20 mmol)於四氫呋喃(2 mL)中之溶液中添加5% Pd/C (濕JM#9) (29.4 mg，0.129 mmol)。該混合物在具有在150 psi壓力下之氫氣的2 mL壓力小瓶中攪拌持續18小時。濃縮該反應混合物，且殘餘物在Waters XBridge™ C8 5 μm管柱(75 mm × 30 mm)上用甲醇(A)及含25 mM碳酸氫銨緩衝液(pH 10)之水(B)的梯度(0-0.5分鐘15% A，0.5-8.0分鐘線性梯度15-100% A，8.0-9.0分鐘100% A，9.0-9.1分鐘線性梯度100-15% A，9.1-10.0分鐘15% A)在40 mL/分鐘之流動速率下藉由逆相製備型HPLC純化以生成標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.67 - 7.60 (m, 1H), 7.19 - 7.09 (m, 2H), 7.02 (s, 1H), 4.14 - 4.06 (m, 4H), 1.65 (q, J = 6.6 Hz, 2H), 0.90 - 0.79 (m, 1H), 0.47 - 0.37 (m, 2H), 0.21 - 0.06 (m, 2H)；MS (ESI$^-$) m/z 379.0 $(M-H)^-$。

實例113：5-{7-[2-(環丙基甲氧基)乙氧基]-1-氟-3-羥基萘-2-基}-1λ⁶,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮(化合物212)

【0496】 使用關於實例112所述之方法自實例1H及((2-溴乙氧基)甲基)環丙烷製備標題化合物。^{1}H NMR (501 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.65 (dd, J = 9.1, 1.4 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.15 (dd, J = 9.0, 2.6 Hz, 1H), 7.02 (s, 1H), 4.19 - 4.14 (m, 2H), 4.12 (s, 2H), 3.30 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 1.04 - 0.94 (m, 1H), 0.49 - 0.41 (m, 2H), 0.19 - 0.12 (m, 2H)；MS (ESI$^-$) m/z 409.0 $(M-H)^-$。

實例114：5-{1-氟-3-羥基-7-[2-(氧雜環戊烷-2-基)乙氧基]萘-2-基}-1λ⁶,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮(化合物213)

【0497】 使用關於實例112所述之方法自實例1H及2-(2-溴乙基)氧雜環戊烷製

備標題化合物。^{1}H NMR (501 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.70 (dd, J = 9.0, 1.4 Hz, 1H), 7.24 - 7.15 (m, 2H), 7.08 (s, 1H), 4.18 (m, 4H), 4.00 (m, 1H), 3.68 (m, 1H), 2.10 - 1.80 (m, 5H), 1.55 (m, 1H).)；MS (ESI$^+$) m/z 411.3 $(M+H)^+$。

實例115：5-{7-[2-(環丁氧基)乙氧基]-1-氟-3-羥基萘-2-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮(化合物214)

【0498】 使用關於實例112所述之方法自實例1H及(2-溴乙氧基)環丁烷製備標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.65 (dd, J = 9.0, 1.5 Hz, 1H), 7.24 - 7.08 (m, 2H), 7.02 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 4.24 - 4.08 (m, 4H), 4.03 - 3.88 (m, 1H), 3.68 - 3.59 (m, 2H), 2.14 (m, 2H), 1.99 - 1.74 (m, 2H), 1.61 (m, 1H), 1.52 - 1.23 (m, 1H)；MS (ESI$^-$) m/z 408.8 $(M-H)^-$。

實例116：5-(1-氟-3-羥基-7-{2-[(丙-2-基)氧基]乙氧基}萘-2-基)-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮(化合物215)

【0499】 使用關於實例112所述之方法自實例1H及2-(2-溴乙氧基)丙烷製備標題化合物。^{1}H NMR (501 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.70 (dd, J = 9.1, 1.4 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.20 (dd, J = 9.0, 2.6 Hz, 1H), 7.08 (s, 1H), 4.19 (m, 4 H), 3.79 - 3.75 (m, 2H), 3.73 - 3.63 (m, 1H), 1.16 (d, J = 6.1 Hz, 6H)；MS (ESI$^-$) m/z 397.0 $(M-H)^-$。

實例117：5-[7-(3-乙氧基丙氧基)-1-氟-3-羥基萘-2-基]-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮(化合物216)

【0500】 使用關於實例112所述之方法自實例1H及1-溴-3-乙氧基丙烷製備標題化合物。^{1}H NMR (501 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.70 (dd, J = 9.0, 1.4 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.19 (dd, J = 9.0, 2.5 Hz, 1H), 7.08 (s, 1H), 4.22 - 4.09 (m, 4H), 3.58 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 3.48 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 2.03 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 1.15

(t, J = 7.0 Hz, 3H)；MS (ESI$^-$) m/z 396.9 (M-H)$^-$。

實例118：5-[7-(2-第三丁氧基乙氧基)-1-氟-3-羥基萘-2-基]-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮(化合物217)

【0501】 使用關於實例112所述之方法自實例1H及2-(2-溴乙氧基)-2-甲基丙烷製備標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.70 (dd, J = 8.9, 1.4 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.19 (dd, J = 9.0, 2.5 Hz, 1H), 7.08 (s, 1H), 4.17 (m, 4H), 3.76 - 3.65 (m, 2H), 1.21 (s, 9H)；MS (ESI$^-$) m/z 410.9 (M-H)$^-$。**實例119：5-(7-{[外消旋-(1*R*,2*R*)-2-乙基環丙基]甲氧基}-1-氟-3-羥基萘-2-基)-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮(化合物218)**

【0502】 使用關於實例112所述之方法自實例1H及外消旋-(1*R*,2*R*)-1-(溴甲基)-2-乙基環丙烷製備標題化合物。^{1}H NMR (501 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.76 - 7.65 (m, 1H), 7.24 - 7.12 (m, 2H), 7.07 (s, 1H), 4.17 (s, 2H), 3.96 (dd, J = 7.0, 3.5 Hz, 2H), 1.40 - 1.21 (m, 2H), 1.03 (dt, J = 8.2, 4.5 Hz, 1H), 0.96 (t, J = 7.3 Hz, 3H), 0.79 (dt, J = 8.1, 5.0 Hz, 1H), 0.55 (dt, J = 8.8, 4.6 Hz, 1H), 0.43 (dt, J = 8.2, 4.8 Hz, 1H)；MS (ESI$^-$) m/z 410.9 (M-H)$^-$。

實例120：5-[1-氟-3-羥基-7-(4-甲基戊基)萘-2-基]-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮(化合物219)

【0503】 在20 mL Barnstead Hastelloy C反應器中，實例141之產物(0.0506 g，0.134 mmol)及三氟乙醇(2 mL)添加至乾10% Pd/C (0.0145 g，0.134 mmol)中。使該混合物在25℃下在氫氣下(158 psi)攪拌持續86小時。過濾該反應混合物，且濾餅用甲醇洗滌。濃縮濾液以生成粗標題化合物，該粗標題化合物藉由逆相HPLC (Phenomenex® C8(2) Luna® 5 μm AXIA™ 150 × 30 mm管柱，經17分鐘乙腈(A)及含10 mM乙酸銨之水(B)之3-100%梯度，流動速率50 mL/分鐘純化以生

成呈銨鹽之標題化合物(0.0154 g，30%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.64 (s, 1H), 7.69 - 7.60 (m, 2H), 7.34 (dd, J = 8.4, 1.7 Hz, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.09 (s, 1H), 7.03 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 6.96 (s, 1H), 4.10 (s, 2H), 2.70 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 1.69 - 1.59 (m, 2H), 1.55 (dq, J = 13.2, 6.8 Hz, 1H), 1.26 - 1.14 (m, 2H), 0.85 (d, J = 6.6 Hz, 6H)；MS (APCI$^-$) m/z 379 [M-H]$^-$。

實例121：5-{7-[3-(2,2-二甲基丙基)吡咯啶-1-基]-1-氟-3-羥基萘-2-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮(化合物220)

【0504】 在4 mL小瓶中，組合實例1G之產物(0.100 g，0.215 mmol)、碳酸銫(0.210 g，0.645 mmol)、甲烷磺酸(2-二環己基膦基-2′,6′-二異丙氧基-1,1'-聯苯)[2-(2′-胺基-1,1'-聯苯)]鈀(II) (RuPhos Pd G3預催化劑，0.0054 g，0.0065 mmol)及2-二環己基膦基-2′,6′-二異丙氧基聯苯 (RuPhos，0.003 g，0.0065 mmol)。該等固體在環境溫度下置於真空下持續5分鐘，接著小瓶經氮氣填充，隨後經第三戊醇(2 mL)及3-(2,2-二甲基丙基)吡咯啶(0.74 mL，0.43 mmol)填充。所得懸浮液藉由五次真空/氮氣回填經脫氣，在環境溫度下攪拌持續10分鐘且接著加熱至100℃。16小時之後，該反應混合物冷卻至環境溫度，接著用1 M鹽酸(2 mL)淬滅且用乙酸乙酯(2 mL)稀釋。水層用乙酸乙酯(2 × 2 mL)萃取。經組合之有機層用鹽水及1 M鹽酸之4:1混合物(1 mL)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，接著過濾且在減壓下濃縮以生成5-{3-(苯甲氧基)-7-[3-(2,2-二甲基丙基)吡咯啶-1-基]-1-氟萘-2-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮，其無需純化即用於下一反應。MS (APCI$^-$) m/z 524 [M-H]$^-$。

【0505】 在-78℃下沿燒瓶之側面向粗物質5-{3-(苯甲氧基)-7-[3-(2,2-二甲基丙基)吡咯啶-1-基]-1-氟萘-2-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮(0.113 g，0.215 mmol)及五甲基苯(0.064 g，0.430 mmol)於二氯甲烷(2 mL)中之懸浮液中緩慢地

添加三氯化硼於二氯甲烷中之溶液(1.29 mL，1 M，1.29 mmol)，使得內部溫度保持低於-70℃。所得溶液在-78℃下攪拌持續5分鐘，接著移除冷卻浴且使該反應混合物溫至0℃之內部溫度，接著冷卻回-78℃。該反應藉由相繼添加乙酸乙酯(1 mL)、無水乙醇(1 mL)經淬滅。該混合物溫至環境溫度且在減壓下濃縮以生成固體。該粗固體用庚烷(3 × 3 mL)濕磨，接著溶解於二甲亞碸/甲醇混合物中且經由玻璃微纖維粉過濾。所得溶液直接地在Phenomenex® Luna® C8(2) 5 μm 100 Å AXIA™管柱(30 mm × 75 mm)上用乙腈(A)及含10 mM乙酸銨之水(B)的梯度在50 mL/分鐘之流動速率下(0-1.0分鐘5% A，1.0-8.5分鐘線性梯度5-100% A，8.5-11.5分鐘100% A，11.5-12.0分鐘線性梯度95-5% A)藉由製備型HPLC純化以生成呈銨鹽之標題化合物(0.0434 g，0.0.096 mmol，44.6%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.57 (dd, J = 9.1, 1.7 Hz, 1H), 7.00 (dd, J = 9.1, 2.4 Hz, 1H), 6.92 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 6.59 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 4.08 (s, 2H), 3.60 - 3.51 (m, 2H), 3.42 - 3.25 (m, 2H), 2.89 (t, J = 9.1 Hz, 1H), 2.41 - 2.28 (m, 1H), 2.24 - 2.12 (m, 1H), 1.63 (dq, J = 11.6, 9.1 Hz, 1H), 1.43 (d, J = 6.1 Hz, 2H), 0.95 (s, 9H)；MS (ESI$^-$) m/z 434 [M-H]$^-$。

實例122：5-[7-(1-氯-3-羥基丙-2-基)-1-氟-3-羥基萘-2-基]-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮(化合物221) *實例122A：5-[3-(苯甲氧基)-1-氟-7-((4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊環-2-基)萘-2-基]-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮*

【0506】 向實例1G (326 mg，0.7 mmol)、1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯鈀(II)二氯甲烷複合物(28.6 mg，0.035 mmol)、4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-二(1,3,2-二氧硼戊環) (284 mg，1.120 mmol)及乙酸鉀(206 mg，2.100 mmol)於*N*,*N*-二甲基甲醯胺(3.5 mL)中之混合物噴射氮氣持續5分鐘且接著加熱至100℃持續3小時。該混合物冷卻至環境溫度且用二氯甲烷(50 mL)稀釋。有機相用0.1 N HCl水溶液(15 mL)洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。所得殘餘物藉由急驟管

柱層析法在用二氯甲烷/甲醇(0-10%)溶離之矽膠(40 g)上純化以生成標題化合物(250 mg，0.488 mmol，69.7%產率)。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.26 (s, 1H), 7.82 (br d, J = 8 Hz, 1H), 7.74 (m, 1H), 7.57 (m, 2H), 7.37 (m, 3H), 7.32 (m, 1H), 5.28 (s, 2H), 4.10 (s, 2H), 1.34 (s, 12H)；MS (ESI$^-$) *m/z* 511 (M-H)$^-$。

實例122B：5-[3-(苯甲氧基)-1-氟-7-(氧雜環丁烷-3-基)萘-2-基]-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮

【0507】 向實例122A (208 mg，0.405 mmol)、雙(三甲基矽烷基)胺化鈉(89 mg，0.486 mmol)、反-2-胺基環己醇鹽酸鹽(6.14 mg，0.041 mmol)及碘化鎳(II) (12.66 mg，0.041 mmol)於異丙醇(1 mL)中之混合物噴射氮氣持續25分鐘，接著添加含3-碘氧雜環丁烷(49.7 mg，0.27 mmol)之異丙醇(0.5 mL)。該混合物加熱至120℃持續1.5小時，接著冷卻至環境溫度，用二氯甲烷(50 mL)稀釋，且用0.1 N HCl水溶液(15 mL)洗滌。有機相經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。所得殘餘物藉由急驟管柱層析法在用乙酸乙酯/甲醇(0-10%)溶離之矽膠(80 g)上純化以生成標題化合物(30 mg，0.068 mmol，25.1%產率)。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.88 (br s, 1H), 7.86 (br d, J = 8 Hz, 1H), 7.65 (dd, J = 8, 2Hz, 1H), 7.56 (m, 2H), 7.35 (m, 4H), 5.26 (s, 2H), 5.01 (dd, J = 8, 14 Hz, 2H)), 4.77 (dd, J = 8, 14 Hz, 2H)), 4.44 (m,1H), 4.09 (s, 2H)；MS (ESI$^-$) *m/z* 441 (M-H)$^-$。

實例122C：5-[7-(1-氯-3-羥基丙-2-基)-1-氟-3-羥基萘-2-基]-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮

【0508】 在-78℃下向實例122B (20 mg，0.045 mmol)及1,2,3,4,5-五甲基苯(20.10 mg，0.136 mmol)於二氯甲烷(2 mL)中之混合物中添加三氯硼烷(0.678 mL，0.678 mmol，1 M於二氯甲烷中)。該混合物在-78℃下攪拌持續1小時且接著在0℃下攪拌持續30分鐘。該混合物用乙醇(3 mL)淬滅，在0℃下攪拌持續5分鐘，且濃縮。固體用庚烷(4 × 2 mL)及二氯甲烷(4 × 2 mL)洗滌，且濃縮以生成

標題化合物(17 mg，0.044 mmol，97%產率)。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 10.58 (br s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.73 (br d, J = 8, 1H), 7.48 (dd, J = 8, 2, 1H), 7.11 (s, 1H), 4.47 (s, 2H), 4.05 (m, 1H), 3.97(m, 1H), 3.71 (d, J = 8, 2H), 3.23 (m, 1H)；MS (ESI$^-$) *m/z* 387 $(M-H)^-$。

實例123：5-{7-[1-(環丙基甲基)吡咯啶-3-基]-1-氟-3-羥基萘-2-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮(化合物222)

實例123A：3-[6-(苯甲氧基)-8-氟-7-(1,1,4-三側氧基-1λ^6,2,5-噻二唑啶-2-基)萘-2-基]-2,5-二氫-1H-吡咯-1-甲酸第三丁酯

【0509】 向微波管中饋入實例1G (4 g，8.60 mmol)、3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊環-2-基)-2,5-二氫-1*H*-吡咯-1-甲酸第三丁酯(3.05 g，10.32 mmol)、肆(三苯基膦)鈀(0) (497 mg，0.43 mmol)及碳酸鈉(1 M，12.90 mL，25.8 mmol)。隨後添加1,4-二噁烷(4 mL)，且該反應混合物用氮氣沖洗持續5分鐘且接著在90℃下加熱隔夜。在冷卻之後，該混合物分配於水(5 mL)與乙酸乙酯(5 mL)之間，且水層進一步用乙酸乙酯萃取。經組合之有機部分在減壓下濃縮，且使殘餘物經受管柱層析法(SiO_2，具有矽藻土之乾負載，含10%甲醇之二氯甲烷)以提供標題化合物(3.75 g，6.77 mmol，79%產率)。^{1}H NMR (501 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.86 - 7.78 (m, 2H), 7.78 - 7.71 (m, 1H), 7.59 - 7.53 (m, 2H), 7.41 - 7.33 (m, 3H), 7.35 - 7.28 (m, 1H), 6.54 (dt, J = 15.2, 2.1 Hz, 1H), 5.27 (s, 2H), 4.53 (dd, J = 9.3, 4.7 Hz, 2H), 4.26 (d, J = 11.7 Hz, 2H), 4.10 (s, 2H), 1.47 (d, J = 10.7 Hz, 9H)；MS (APCI$^-$) *m/z* 552 $[M-H]^-$。

實例123B：3-[8-氟-6-羥基-7-(1,1,4-三側氧基-1λ^6,2,5-噻二唑啶-2-基)萘-2-基]吡咯啶-1-甲酸第三丁酯

【0510】 實例123A (2.76 g，4.99 mmol)及四氫呋喃(10 mL)添加至20 mL Barnstead Hast C反應器中之5% Pd/C (濕) (2.8 g，12.26 mmol)中且在25℃下在61

psi氫氣下攪拌持續68小時。在矽藻土上過濾之後，在減壓下濃縮濾液，且使殘餘物經受製備型HPLC [Phenomenex® Luna® C18(2) 5 μm 100 Å AXIA™管柱(250 mm × 25 mm)。經15分鐘乙腈(A)及含0.1%三氟乙酸之水(B)之30-100%梯度，流動速率25 mL/分鐘]以提供標題化合物(1.7 g，3.65 mmol，73%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.74 - 7.67 (m, 2H), 7.44 (dd, J = 8.6, 1.7 Hz, 1H), 7.05 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 4.10 (s, 2H), 3.75 (dd, J = 10.4, 7.5 Hz, 1H), 3.55 -3.44 (m, 2H), 3.37 - 3.21 (m, 2H), 2.25 (s, 1H), 2.02 (s, 1H), 1.42 (d, J = 4.3 Hz, 9H)；MS (APCI$^-$) *m/z* 464 [M-H]$^-$。

實例123C：5-{7-[1-(環丙基甲基)吡咯啶-3-基]-1-氟-3-羥基萘-2-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮

【0511】 在環境溫度下向50 mL-圓底燒瓶中添加實例123B之產物(100 mg，0.21 mmol)、二氯甲烷(2 mL)及三氟乙酸(2 mL)。該反應混合物在環境溫度下攪拌持續30分鐘。在減壓下移除揮發物，且殘餘物無需純化即經受下一步驟。MS (APCI$^+$) *m/z* 366 [M+H]$^+$

【0512】 向20 mL微波小瓶中饋入粗物質5-[1-氟-3-羥基-7-(吡咯啶-3-基)萘-2-基]-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮之三氟乙酸鹽及碳酸鈉(58.0 mg，0.547 mmol)。接著添加*N*,*N*-二甲基甲醯胺，且該混合物在環境溫度下攪拌持續5分鐘。隨後，添加環丙烷甲醛(57.5 mg，0.821 mmol)及乙酸(0.078 mL，1.368 mmol)，且該混合物在室溫下攪拌持續5分鐘。接著添加氰基硼氫化鈉(103 mg，1.642 mmol)。該混合物在環境溫度下攪拌持續兩小時。該反應分配於水(5 mL)與乙酸乙酯(5 mL)之間。水層用更多乙酸乙酯(2 × 3 mL)萃取。經組合之有機層用飽和氯化銨水溶液(5 mL)洗滌且經硫酸鈉乾燥。在減壓下移除揮發物，且使殘餘物經受製備型HPLC [Phenomenex® Luna® C18(2) 5 μm 100 Å AXIA™管柱(250 mm × 25 mm)。經15分鐘乙腈(A)及含0.1%三氟乙酸之水(B)之30-100%梯度，流動速率25

mL/分鐘]以提供標題化合物(15 mg，0.036 mmol，經兩個步驟17%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.75 (s, 1H), 7.76 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.43 (dd, J = 8.6, 1.8 Hz, 1H), 7.00 (s, 1H), 4.04 (s, 2H), 3.84 - 3.71 (m, 1H), 3.70 - 3.57 (m, J = 9.4 Hz, 1H), 3.49 (s, 2H), 3.53 - 3.35 (m, 3H), 3.06 (dd, J = 7.3, 2.6 Hz, 2H), 2.42 - 2.35 (m, 1H), 2.12 - 2.01 (m, 1H), 1.10 - 0.99 (m, 1H), 0.61 - 0.50 (m, 2H), 0.37 - 0.25 (m, 2H)；MS (APCI$^-$) m/z 418 [M-H]$^-$。

實例124：5-[7-(環丙氧基)-1-氟-3-羥基萘-2-基]-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮(化合物223)

實例124A：5-[3-(苯甲氧基)-7-(環丙氧基)-1-氟萘-2-基]-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮

【0513】 向*N,N*-二甲基甲醯胺(2 mL)中之實例1H之產物(300 mg，0.746 mmol)中添加碳酸銫(534 mg，1.640 mmol)及溴環丙烷(1.2 mL，14.91 mmol)。該混合物加熱至130℃隔夜。在冷卻之後，過濾該反應混合物，且使殘餘物經受製備型HPLC [Phenomenex® Luna® C18(2) 5 μm 100 Å AXIA™管柱(250 mm × 25 mm)。經15分鐘乙腈(A)及含0.1%三氟乙酸之水(B)之30-100%梯度，流動速率25 mL/分鐘]以提供標題化合物(40 mg，0.090 mmol，12%產率)。MS (APCI$^-$) m/z 441 [M-H]$^-$。

實例124B：5-[7-(環丙氧基)-1-氟-3-羥基萘-2-基]-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮

【0514】 250 mL-圓底燒瓶經氮氣填充，隨後添加5% Pd/C (35 mg，0.329 mmol)及四氫呋喃(10 mL)。接著添加實例124A (40 mg，0.083 mmol)於四氫呋喃(2 mL)中之溶液。插入配備有氫氣球之接頭且使該燒瓶抽真空且用氫氣再填充(3次)。該反應混合物在環境溫度下攪拌隔夜。該混合物在氮氣下經矽藻土墊過濾。在減壓下濃縮濾液，且使殘餘物經受製備型HPLC [Phenomenex® Luna® C18(2) 5 μm 100 Å AXIA™管柱(250 mm × 25 mm)。經15分鐘乙腈(A)及含0.1%

三氟乙酸之水(B)之30-100%梯度，流動速率25 mL/分鐘]以提供標題化合物(12 mg，0.034 mmol，10.36%產率)。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.60 (dd, J = 9.0, 1.4 Hz, 1H), 7.38 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.06 (dd, J = 9.0, 2.5 Hz, 1H), 6.97 (s, 1H), 4.05 (s, 2H), 3.89 (tt, J = 6.0, 2.9 Hz, 1H), 0.78 (dt, J = 7.3, 5.6 Hz, 2H), 0.67 - 0.60 (m, 2H)；MS (APCI$^-$) m/z 351 [M-H]$^-$。

實例125：5-{7-[(2-環丙基乙基)胺基]-1-氟-3-羥基萘-2-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮(化合物224)

【0515】 在4 mL小瓶中，組合實例1G之產物(0.150 g，0.322 mmol)、碳酸銫(0.315 g，0.967 mmol)、甲烷磺酸(2-二環己基膦基-3,6-二甲氧基-2',4',6'-三-異丙基-1,1'-聯苯)(2'- 胺基-1,1'-聯苯-2-基)鈀(II) (BrettPhos Pd G3預催化劑，8.8 mg，9.7 μmol)及2-(二環己基膦基)3,6-二甲氧基-2′,4′,6′-三異丙基-1,1′-聯苯(BrettPhos，5.2 mg，9.7 μmol)。該等固體在環境溫度下置於真空下持續5分鐘，接著小瓶經氮氣填充，隨後經第三戊醇(3 mL)及2-環丙基乙胺(0.061 mL，0.65 mmol)填充。所得懸浮液藉由五次真空/氮氣回填經脫氣，在環境溫度下攪拌持續10分鐘且接著加熱至100℃。16小時之後，該反應混合物冷卻至環境溫度，接著用1 M鹽酸(3 mL)淬滅且用乙酸乙酯(3 mL)稀釋。水層用乙酸乙酯(2 × 3 mL)萃取。經組合之有機層用鹽水及1 M鹽酸之4:1混合物(3 mL)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，接著過濾且在減壓下濃縮以生成5-{3-(苯甲氧基)-7-[(2-環丙基乙基)胺基]-1-氟萘-2-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮，其無需純化即用於下一反應。MS (APCI$^-$) m/z 468 [M-H]$^-$。

【0516】 在-78℃下沿燒瓶之側面向粗物質5-{3-(苯甲氧基)-7-[(2-環丙基乙基)胺基]-1-氟萘-2-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮(0.151 g，0.322 mmol)及五甲基苯(0.064 g，0.430 mmol)於二氯甲烷(2 mL)中之懸浮液中緩慢地添加三氯化硼於

二氯甲烷中之溶液(1.29 mL，1 M，1.29 mmol)，使得內部溫度保持低於-70℃。所得溶液在-78℃下攪拌持續5分鐘，接著移除冷卻浴且使該反應混合物溫至0℃之內部溫度，接著冷卻回-78℃。該反應藉由相繼添加乙酸乙酯(1 mL)、無水乙醇(1 mL)經淬滅。該混合物溫至環境溫度且在減壓下濃縮以生成固體。該粗固體用庚烷(3 × 3 mL)濕磨，接著溶解於二甲亞碸/甲醇混合物中且經由玻璃微纖維粉過濾。所得溶液直接地在Phenomenex® Luna® C8(2) 5 μm 100 Å AXIA™管柱(30 mm × 75 mm)上用乙腈(A)及含10 mM乙酸銨之水(B)的梯度在50 mL/分鐘之流動速率下(0-1.0分鐘5% A，1.0-8.5分鐘線性梯度5-100% A，8.5-11.5分鐘100% A，11.5-12.0分鐘線性梯度95-5% A)藉由製備型HPLC純化以生成呈銨鹽之標題化合物(0.0178 g，0.045 mmol，13.9%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.45 (dd, J = 8.9, 1.6 Hz, 1H), 6.97 (dd, J = 8.9, 2.3 Hz, 1H), 6.88 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 6.61 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 5.82 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 4.07 (s, 2H), 3.14 (td, J = 7.0, 4.2 Hz, 2H), 1.51 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 0.89 - 0.78 (m, 1H), 0.50 - 0.37 (m, 2H), 0.14 - 0.06 (m, 2H)；MS (ESI$^-$) *m/z* 378 [M-H]$^-$。

實例126：5-[1-氟-3-羥基-7-[(4-甲基-1*H*-咪唑-2-基)萘-2-基]-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮(化合物225)

實例126A：5-[3-(苯甲氧基)-1-氟-7-((4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊環-2-基)萘-2-基]-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮

【0517】 向100 mL燒瓶中添加實例1G之產物(2.50 g，5.37 mmol)、[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯鈀(II)與二氯甲烷之複合物(0.219 g，0.269 mmol)、4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-二(1,3,2-二氧硼戊環) (2.18 g，8.60 mmol)及乙酸鉀(1.58 g，16.1 mmol)。對該燒瓶蓋帽，抽真空，且用氮氣再填充。抽真空/再填充循環再重複三次。接著，添加1,4-二噁烷(27 mL)，其已使用上文所述之相同抽真空/再填充過程經脫氣。該燒瓶接著加熱至80℃持續18小時。該混合物冷卻

至環境溫度且藉助於乙酸乙酯經矽藻土過濾。濾餅用乙酸乙酯(2 × 100 mL)洗滌。濾液用0.1 M鹽酸(200 mL)洗滌。水相用乙酸乙酯(2 × 50 mL)萃取。經組合之有機相用鹽水(3 × 100 mL)洗滌，經硫酸鈉乾燥，且在減壓下濃縮。殘餘固體用二氯甲烷濕磨且經由過濾加以收集。經收集材料用二氯甲烷洗滌且接著用第三丁基甲醚洗滌，且最終在真空下乾燥以生成標題化合物(1.93 g，3.77 mmol，70%產率)。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.30 (s, 1H), 7.87 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.79 (dd, J = 8.1, 1.2 Hz, 1H), 7.53 (dd, J = 8.1, 1.7 Hz, 2H), 7.47 (s, 1H), 7.41 - 7.36 (m, 2H), 7.36 - 7.31 (m, 1H), 5.29 (s, 2H), 4.46 (s, 2H), 1.33 (s, 12H)；MS (APCI$^+$) m/z 530.4 $[M+NH_4]^+$。

實例126B：5-[3-(苯甲氧基)-1-氟-7-(4-甲基-1H-咪唑-2-基)萘-2-基]-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮, 鹽酸

【0518】 向微波小瓶中添加實例126A之產物(0.025 g，0.049 mmol)、2-溴-4-甲基-1*H*-咪唑(0.016 g，0.098 mmol)、碳酸鉀(0.020 g，0.15 mmol)及甲烷磺酸[(1,3,5,7-四甲基-6-苯基-2,4,6-三氧雜-6-磷雜金剛烷)-2-(2′-胺基-1,1′-聯苯)]鈀(II) (meCgPPh Pd G3，3.23 mg，4.88 μmol)。對該小瓶蓋帽，抽真空，且用氮氣再填充。抽真空/再填充循環再重複三次。接著，添加1,4-二噁烷(0.20 mL)及水(0.049 mL)之混合物，其已使用上文所述之相同抽真空/再填充過程經脫氣。該小瓶接著加熱至125℃持續5小時。該小瓶冷卻至環境溫度。接著，相繼添加乙腈(2 mL)、1 M鹽酸(6 mL)。所得混合物攪拌持續5分鐘，且接著藉由過濾收集沈澱物。該固體用乙腈(2 mL)及乙酸乙酯(2 mL)洗滌且接著乾燥以生成標題化合物(0.017 g，0.034 mmol，69%產率)。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 14.56 (br s, 2H), 8.68 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.11 - 8.03 (m, 2H), 7.59 - 7.53 (m, 3H), 7.48 (s, 1H), 7.40 - 7.36 (m, 2H), 7.34 - 7.29 (m, 1H), 5.32 (s, 2H), 4.20 (s, 2H), 2.37 (s, 3H)；MS (APCI$^+$) m/z 467.3 $[M+H]^+$。

實例126C：5-[1-氟-3-羥基-7-(4-甲基-1H-咪唑-2-基)萘-2-基]-1λ⁶,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮

【0519】 含有實例126B之產物(0.084 g，0.17 mmol)及1,2,3,4,5-五甲基苯(0.074 g，0.50 mmol)於二氯甲烷(1.7 mL)中之懸浮液的燒瓶在氮氣氛圍下在攪拌下冷卻至-78℃。接著，沿燒瓶之側面緩慢地添加三氯硼烷(1.0 M於二氯甲烷中) (1.34 mL，1.34 mmol)。所得混合物在-78℃下攪拌持續10分鐘，且接著用冰/水浴置換乾冰/丙酮浴。10分鐘之後，該混合物再冷卻至-78℃且相繼用乙酸乙酯(2 mL)、乙醇(2 mL)淬滅。接著使該混合物溫至環境溫度且攪拌持續15分鐘。該混合物在減壓下濃縮，且接著殘餘物用乙醇(2 × 5 mL)處理且再次在減壓下濃縮。接著，添加庚烷(6 mL)，該燒瓶經音波處理，且藉由過濾收集固體。該固體接著用庚烷(2 × 6 mL)、庚烷/乙酸乙酯(1:1 v/v) (2 × 6 mL)、二氯甲烷(2 × 6 mL)及乙腈(2 × 6 mL)洗滌以生成呈固體狀之5-[1-氟-3-羥基-7-(4-甲基-1H-咪唑-2-基)萘-2-基]-1λ⁶,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮, 鹽酸，連同少量雜質。此固體溶解於甲醇中，裝載於矽藻土上，在減壓下濃縮，且使用逆相層析法(30 g Biotage® Sfär C18 Duo 100 Å 30 μm管柱，水[用0.025 M碳酸氫銨水溶液緩衝，用乾冰調整至pH 7]中之10-100%甲醇)純化以生成標題化合物(0.012 g，0.032 mmol，19%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 10.44 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 7.97 (s, 2H), 7.47 (s, 1H), 7.16 (s, 1H), 4.13 (s, 2H), 2.36 (s, 3H)；MS (APCI$^+$) *m/z* 377.4 $[M+H]^+$。

實例127：5-[7-(氮雜環丁烷-3-基)-1-氟-3-羥基萘-2-基]-1λ⁶,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮(化合物226)

實例127A：5-{7-溴-1-氟-3-[(2-甲氧基乙氧基)甲氧基]萘-2-基}-2-[(2-甲氧基乙氧基)甲基]-1λ⁶,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮

【0520】 在氮氣氛圍下向5 5-(7-溴-1-氟-3-羥基萘-2-基)-1λ⁶,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮(實例128A，1.41 g，3.76 mmol)於二氯甲烷(14 mL)中之懸浮液中添加Hunig氏鹼(*N*,*N*-二異丙基乙胺) (1.97 mL，11.3 mmol)，且形成均質溶液。其後，經2分鐘緩慢地添加2-甲氧基乙氧基甲基氯(0.804 mL，7.89 mmol)，且在室溫下攪拌該反應混合物。30分鐘之後，該混合物用二氯甲烷(20 mL)稀釋，用飽和$NaHCO_3$水溶液(10 mL)淬滅，且分離各層。有機層經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。粗固體溶解於乙酸乙酯(50 mL)中，用水(3 × 30 mL)及鹽水(1 × 30 mL)洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾，且濃縮以提供標題化合物(1.76 g，3.19 mmol，85%產率)。MS (APCI$^+$) *m/z* 553 $[M+H]^+$。

實例127B：3-{8-氟-6-[(2-甲氧基乙氧基)甲氧基]-7-(1,1,4-三側氧基-1λ⁶,2,5-噻二唑啶-2-基)萘-2-基}氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯

【0521】 在4 mL小瓶中組合*N*,*N*-二甲基乙醯胺(2 mL)中之5-{7-溴-1-氟-3-[(2-甲氧基乙氧基)甲氧基]萘-2-基}-2-[(2-甲氧基乙氧基)甲基]-1λ⁶,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮(實例127A，120 mg，0.218 mmol，1.0當量)及Pd SPhos G4 (8.64 mg，10.88 μmol, 0.05當量)。添加(1-(第三丁氧羰基)氮雜環丁烷-3-基)碘化鋅(II) (4.35 mL，0.435 mmol，2.0當量，0.11 M於四氫呋喃中)。該小瓶用N_2淨化，蓋帽且加熱至65℃隔夜。該反應混合物在Waters XBridge™ C8 5 μm管柱(75 mm × 30 mm)上藉由逆相製備型HPLC純化。使用甲醇(A)及含25 mM碳酸氫銨緩衝液(pH 10)之水(B)的梯度，在40 mL/分鐘之流動速率下(0-0.5分鐘25% A，0.5-8.0分鐘線性梯度25-100% A，8.0-9.0分鐘100% A，9.0-9.1分鐘線性梯度100-25% A，9.1-10.0分鐘25% A)以生成標題化合物(65 mg，55%產率)。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.87 (dd, *J* = 8.6, 1.5 Hz, 1H), 7.85 - 7.81 (m, 1H), 7.57 (dd, *J* = 8.5, 1.8 Hz, 1H), 7.37 (s, 1H), 5.36 (s, 2H), 4.33 - 4.30 (m, 2H), 4.07 (s, 2H), 3.99 (tt, *J* = 8.5, 5.9 Hz, 1H), 3.91 (s, 2H), 3.83 - 3.77 (m, 2H), 3.50 - 3.45 (m, 2H), 3.23

(s, 3H), 1.42 (s, 9H)；MS (ESI^-) *m/z* 538.1 $(M-H)^+$。

實例127C：5-[7-(氮雜環丁烷-3基)-1-氟-3-羥基萘-2-基]-1λ⁶,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮

【0522】 3-{8-氟-6-[(2-甲氧基乙氧基)甲氧基]-7-(1,1,4-三側氧基-1λ⁶,2,5-噻二唑啶-2-基)萘-2-基}氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯溶解於含4 M HCl之二噁烷(1 mL)中且攪拌直至起始材料之完全消耗。該反應混合物在Waters XBridge™ C8 5 μm管柱(75 mm × 30 mm)上藉由逆相製備型HPLC純化。使用甲醇(A)及含25 mM碳酸氫銨緩衝液(pH 10)之水(B)的梯度，在40 mL/分鐘之流動速率下(0-0.5分鐘5% A，0.5-8.0分鐘線性梯度5-100% A，8.0-9.0分鐘100% A，9.0-9.1分鐘線性梯度100-5% A，9.1-10.0分鐘5% A)以生成標題化合物(7.8 mg，18%產率)。^1H NMR (501 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.90 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.51 (dd, J = 8.6, 1.9 Hz, 1H), 7.09 (s, 1H), 4.31 - 4.25 (m, 2H), 4.15 - 4.11 (m, 3H)；MS (ESI^+) *m/z* 352.2 $(M+H)^+$。

實例128：5-[1-氟-3-羥基-7-(5-甲氧基噻吩-2-基)萘-2-基]-1λ⁶,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮(化合物227)

實例128A：5-(7-溴-1-氟-3-羥基萘-2-基)-1λ⁶,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮

【0523】 向乾燥250 mL圓底燒瓶中饋入5-[3-(苯甲氧基)-7-溴-1-氟萘-2-基]-1λ⁶,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮(2.5 g，5.37 mmol，實例1G)及五甲基苯(1.593 g，10.75 mmol)。該容器經乾燥氮氣淨化持續5分鐘且接著饋入二氯甲烷(50 mL)。該混合物冷卻至-78℃。隨後，經15分鐘逐滴添加BCl_3 (16.12 mL，16.12 mmol)於二氯甲烷中之1 M溶液。在額外30分鐘之後，該反應在-78℃下用乙酸乙酯(20 mL)淬滅，隨後快速添加甲醇(5.22 mL，129 mmol)且接著在氮氣下經20分鐘緩慢地溫至室溫。在減壓下移除揮發物以提供固體。該固體用乙酸乙酯/庚烷

(1:1，20 mL)成漿，攪拌持續5分鐘，接著藉由在燒結漏斗上過濾經分離。產物用額外乙酸乙酯/庚烷(1:1，2 × 5 mL)、接著庚烷(2 × 5 mL)洗滌/成漿且乾燥以提供標題化合物(1.55 g，4.13 mmol，77%產率)。^{1}H NMR (501 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 10.89 (s, 1H), 8.09 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.78 (dd, J = 9.0, 1.3 Hz, 1H), 7.64 (dd, J = 8.8, 2.0 Hz, 1H), 7.15 (s, 1H), 4.50 (s, 2H)；MS (APCI$^-$) *m/z* 372.8 $(M-H)^-$。

實例128B：5-[1-氟-3-羥基-7-(5-甲氧基噻吩-2-基)萘-2-基]-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮

【0524】 向微波管中饋入實例128A (60 mg，0.160 mmol)、(4-甲氧基-噻吩-2-基)硼酸(30.3 mg，0.192 mmol)及K_2CO_3 (66.3 mg，0.480 mmol)。添加二噁烷(1 mL)於水(0.333 mL)中之溶液。該混合物用N_2鼓泡持續5分鐘，接著添加1,1'-雙(二-第三丁基膦基)二茂鐵二氯化鈀(10.42 mg，0.016 mmol)。該混合物接著在60℃下加熱持續30分鐘。該反應混合物冷卻至環境溫度，過濾且在用具有0.1%三氟乙酸之乙腈(A)及具有0.1%三氟乙酸之水(B)的梯度以50 mL/分鐘之流動速率(0-1分鐘10% A，1-20分鐘線性梯度10-100%)溶離的Phenomenex® Luna® 10 µm C18管柱(30 mm × 250 mm)上藉由製備型HPLC純化以提供標題化合物(28 mg，0.069 mmol，42.9%產率)。^{1}H NMR (501 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 10.60 (s, 1H), 8.02 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.84 - 7.71 (m, 2H), 7.35 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 7.09 (s, 1H), 6.60 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 4.40 (s, 2H), 3.77 (s, 3H)；MS (APCI$^+$) *m/z* 308.8 $(M+H)^+$。

實例129：[8-氟-6-羥基-7-(1,1,4-三側氧基-1λ^6,2,5-噻二唑啶-2-基)萘-2-基]乙腈(化合物228)

實例129A：[6-(苯甲氧基)-8-氟-7-(1,1,4-三側氧基-1λ^6,2,5-噻二唑啶-2-基)萘-2-基]乙腈

【0525】 實例1G (168 mg，0.36 mmol)、1,1'-雙(二-第三丁基膦基)二茂鐵]二

氯化鈀(II) (23.46 mg，0.036 mmol)、異噁唑-4-基硼酸(85 mg，0.756 mmol)及碳酸銫(328 mg，1.008 mmol)於四氫呋喃(2.5 mL)及水(0.25 mL)中之混合物經脫氣且用氮氣填充五次。該混合物加熱至115℃持續4小時，冷卻至環境溫度且用二氯甲烷(50 mL)稀釋。有機相用0.1N HCl水溶液(15 mL)洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。所得殘餘物藉由急驟管柱層析法在用二氯甲烷/甲醇(0-10%)溶離之矽膠(12 g)上純化以生成標題化合物(85 mg，0.20 mmol，55.5%產率)。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.92 (s, 1H), 7.88 (br d, J = 8 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 8 Hz, 2H), 7.51 (dd, J = 8, 2 Hz, 1H), 7.35 (m, 4H), 5.27 (s, 2H), 4.22 (s, 2H), 4.09 (s, 2H)；MS (ESI$^-$) m/z 424 (M-H)$^-$。

實例129B：[8-氟-6-羥基-7-(1,1,4-三側氧基-1λ^6,2,5-噻二唑啶-2-基)萘-2-基]乙腈

【0526】 使用實例137B中描述之方法，用實例129A取代實例137A來製備標題化合物。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 10.62 (br s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.79 (br d, J = 8, Hz 1H), 7.48 (dd, J = 8, 2 Hz, 1H), 7.15 (s, 1H), 4.42 (s, 2H), 4.19 (s, 2H)；MS (ESI$^-$) m/z 334 (M-H)$^-$。

實例130：5-[1-氟-3-羥基-7-(甲氧基甲基)萘-2-基]-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮(化合物229)

【0527】 在4 mL小瓶中組合*N*,*N*-二甲基乙醯胺(1.0 mL)中之$NiCl_2$二甲氧基乙烷加合物(3.4 mg，0.015 mmol，0.12當量)及4,4′-二-第三丁基-2,2′-二皮頂級(4.15 mg，0.015 mmol，0.12當量)。添加實例1G (60 mg，0.13 mmol，1.0當量)、三氟(甲氧基甲基)硼酸鉀(58 mg，0.39 mmol，3.0當量)、碳酸銫(105 mg，0.32 mmol，2.5當量)及雙[3,5-二氟-2-[5-(三氟甲基)-2-吡啶基]苯基]銥(1+); 2-(2-吡啶基)吡啶; 六氟磷酸鹽(4.3 mg，0.004 mmol，0.03當量)，隨後添加二噁烷(1.0 mL)。該反應使用450 nm LED光反應器經照射隔夜。

【0528】 過濾該反應且在Waters XBridge™ C8 5 μm管柱(75 mm × 30 mm)上

藉由逆相製備型HPLC純化。使用甲醇(A)及含25 mM碳酸氫銨緩衝液(pH 10)之水(B)的梯度，在40 mL/分鐘之流動速率下(0-0.5分鐘15% A，0.5-8.0分鐘線性梯度15-100% A，8.0-9.0分鐘100% A，9.0-9.1分鐘線性梯度100-15% A，9.1-10.0分鐘15% A)以提供5-[3-(苯甲氧基)-1-氟-7-(甲氧基甲基)萘-2-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮(52.4 mg，94%產率)。

【0529】 5-[3-(苯甲氧基)-1-氟-7-(甲氧基甲基)萘-2-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮(52.4 mg，0.122 mmol)及四氫呋喃(2 mL)添加至20 mL Barnstead Hast C反應器中之5% Pd/C (濕JM#9) (27 mg，0.118 mmol)中且在70 psi氫氣及25℃下攪拌持續41.6小時。添加甲醇及5% Pd/C (濕JM#9) (27.8 mg，0.122 mmol)且該反應混合物經氫化持續3.5小時。過濾該反應混合物且在氮氣流下濃縮。殘餘物溶解於二甲亞碸/甲醇中且在Waters XBridge™ C8 5 μm管柱(75 mm × 30 mm)上藉由逆相製備型HPLC純化。使用甲醇(A)及含25 mM碳酸氫銨緩衝液(pH 10)之水(B)的梯度，在40 mL/分鐘之流動速率下(0-0.5分鐘15% A，0.5-8.0分鐘線性梯度15-100% A，8.0-9.0分鐘100% A，9.0-9.1分鐘線性梯度100-15% A，9.1-10.0分鐘15% A)以提供標題化合物(9 mg，22%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.84 (s, 1H), 7.76 (dd, J = 8.6, 1.5 Hz, 1H), 7.47 (dd, J = 8.6, 1.6 Hz, 1H), 7.12 (s, 1H), 4.57 (s, 2H), 4.18 (s, 2H), 3.34 (s, 3H)。

實例131：5-{1-氟-3-羥基-7-[(3-甲基氧雜環丁烷-3-基)甲氧基]萘-2-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮(化合物230)

實例131A：5-{3-(苯甲氧基)-1-氟-7-[(3-甲基氧雜環丁烷-3-基)甲氧基]萘-2-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮

【0530】 向實例1H之產物(140 mg，0.348 mmol)於*N*,N-二甲基甲醯胺(2 mL)中之溶液中添加4-甲基苯磺酸(3-甲基氧雜環丁烷-3-基)甲酯(196 mg，0.765 mmol)及碳酸銫(249 mg，0.765 mmol)。該反應混合物加熱至40℃隔夜。該混合

物接著冷卻至環境溫度且過濾。在減壓下移除揮發物且使殘餘物經受製備型HPLC [Phenomenex® Luna® C18(2) 5 μm 100 Å AXIA™管柱(250 mm × 25 mm)。經15分鐘乙腈(A)及含0.1%三氟乙酸之水(B)之30-100%梯度，流動速率25 mL/分鐘]以提供標題化合物(120 mg，0.247 mmol，71%產率)。^{1}H NMR (501 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.77 (dd, J = 8.9, 1.4 Hz, 1H), 7.59 - 7.50 (m, 2H), 7.45 - 7.34 (m, 2H), 7.31 (q, J = 2.6 Hz, 3H), 7.24 (dd, J = 9.0, 2.6 Hz, 1H), 5.22 (s, 2H), 4.56 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 4.33 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 4.19 (s, 2H), 4.09 (s, 2H), 1.91 (s, 1H), 1.41 (s, 3H)；MS (APCI$^-$) *m/z* 485 [M-H]$^-$。

實例131B：5-{1-氟-3-羥基-7-[(3-甲基氧雜環丁烷-3-基)甲氧基]萘-2-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮

【0531】 250 mL-圓底燒瓶經氮氣填充，隨後添加5% Pd/C (100 mg，0.940 mmol)及四氫呋喃(10 mL)。接著添加產物131A (40 mg，0.083 mmol)於四氫呋喃(2 mL)中之溶液。插入配備有氫氣球之接頭且使該燒瓶抽真空且用氫氣再填充(3次)。該反應在環境溫度下攪拌隔夜。該混合物在氮氣下經矽藻土墊過濾。在減壓下濃縮濾液，且使殘餘物經受製備型HPLC [Phenomenex® Luna® C18(2) 5 μm 100 Å AXIA™管柱(250 mm × 25 mm)。經15分鐘乙腈(A)及含0.1%三氟乙酸之水(B)之30-100%梯度，流動速率25 mL/分鐘]以提供標題化合物(12 mg，0.030 mmol，15%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.73 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.23 (dd, J = 9.0, 2.5 Hz, 1H), 7.08 (s, 1H), 4.54 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 4.48 (s, 3H), 4.33 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 4.17 (s, 2H), 1.40 (s, 3H)；MS (APCI$^-$) *m/z* 395 [M-H]$^-$。

實例132A及實例132B：5-{4-溴-7-[1-(環丙烷磺醯基)-2,5-二氫-1*H*-吡咯-3-基]-1-氟-3-羥基萘-2-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮(產物A，化合物231A)及5-{4-溴-7-[1-(環丙烷磺醯基)-1*H*-吡咯-3-基]-1-氟-3-羥基萘-2-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-

三酮(產物B，化合物231B)

【0532】 向實例14 (20 mg，0.043 mmol)於*N*,*N*-二甲基甲醯胺(0.5 mL)中之溶液中添加*N*-溴丁二醯亞胺(7.61 mg，0.043 mmol)，且該混合物在環境溫度下攪拌持續1小時。該反應混合物與使用10 mg實例14及3.8 mg *N*-溴丁二醯亞胺之另一相同反應組合，且在用具有0.1%三氟乙酸之乙腈(A)及具有0.1%三氟乙酸之水(B)的梯度以50 mL/分鐘之流動速率(0-1分鐘10% A，1-20分鐘線性梯度10-100%)溶離的Phenomenex® Luna® 10 μm C18管柱(30 mm × 250 mm)上藉由製備型HPLC純化以生成標題化合物5-{4-溴-7-[1-(環丙烷磺醯基)-2,5-二氫-1*H*-吡咯-3-基]-1-氟-3-羥基萘-2-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮(17 mg，0.031 mmol，48.5%產率) (產物A)及5-{4-溴-7-[1-(環丙烷磺醯基)-1*H*-吡咯-3-基]-1-氟-3-羥基萘-2-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮(5 mg，9.18 μmol, 14%產率) (產物B)。

【0533】 產物A：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 10.25 (s, 1H), 8.08 - 8.01 (m, 1H), 7.98 (dd, *J* = 9.0, 1.8 Hz, 1H), 7.85 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 6.65 - 6.59 (m, 1H), 4.71 - 4.64 (m, 2H), 4.38 (q, *J* = 3.7, 3.2 Hz, 2H), 4.25 (s, 2H), 2.87 - 2.79 (m, 1H), 1.05 (m, 2H), 1.03 - 0.93 (m, 2H)；MS (APCI$^+$) *m/z* 545.8 $(M+H)^+$。

【0534】 產物B：^{1}H NMR (501 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.97 (s, 1H), 8.21 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 8.09 - 8.01 (m, 2H), 7.95 (t, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.36 (dd, *J* = 3.3, 2.2 Hz, 1H), 7.05 (dd, *J* = 3.3, 1.7 Hz, 1H), 4.18 (s, 2H), 1.31 (m, 2H), 1.21 - 1.13 (m, 2H)；MS (APCI$^-$) *m/z* 543.7 $(M-H)^-$。

實例133：5-{1-氟-3-羥基-7-[(3*S*)-吡咯啶-3-基]萘-2-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮(化合物232)

實例133A：(3S)-3-[6-(苯甲氧基)-8-氟-7-(1,1,4-三側氧基-1λ^6,2,5-噻二唑啶-2-基)萘-2-基]吡咯啶-1-甲酸第三丁酯

【0535】 在20℃下向實例14A (3 g，4.61 mmol)於甲醇(50 mL)及四氫呋喃(50

mL)中之溶液中添加參(三苯基膦)氯化銠(I) (0.426 g，0.461 mmol)，且該混合物在25℃下在H_2 (50 psi)下攪拌持續24小時。如上文所述設置且運行一個額外3 g標度小瓶。組合所有混合物且在減壓下濃縮。殘餘物藉由逆相MPLC (Agela 20-35 um 100 Å 330 g急驟管柱，流動速率100 mL/分鐘，水中之10-100%乙腈梯度)純化以生成粗標題化合物(4 g)。該粗標題化合物藉由對掌性SFC (Waters prep-SFC 80Q；管柱：CHIRALPAK® IC-H，250 ×30 mm i.d.，5 μm；移動相：A (CO_2)及B (乙醇:乙腈=4:1 (0.1%氫氧化銨)；梯度：B%=50%；流動速率：70 g/分鐘；管柱溫度：40℃；系統背壓：100巴)分離以生成標題化合物(3*S*)-3-[6-(苯甲氧基)-8-氟-7-(1,1,4-三側氧基-1λ^6,2,5-噻二唑啶-2-基)萘-2-基]吡咯啶-1-甲酸第三丁酯(680 mg，產率12.62%，峰1，首先溶離之化合物，立體化學任意地經分配，產物A)及(3*R*)-3-[6-(苯甲氧基)-8-氟-7-(1,1,4-三側氧基-1λ^6,2,5-噻二唑啶-2-基)萘-2-基]吡咯啶-1-甲酸第三丁酯(480 mg，產率8.91%，峰2，第二溶離之化合物，立體化學任意地經分配，產物B)。產物A：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.43 (br d, J = 3.55 Hz, 10H), 2.03-2.11 (m, 1H), 2.19-2.32 (m, 1H), 3.20-3.27 (m, 2H), 3.43-3.59 (m, 2H), 3.77 (dd, J = 10.27, 7.70 Hz, 1H), 4.08 (s, 2H), 5.26 (s, 2H), 6.93-7.24 (m, 4H), 7.27-7.42 (m, 4H), 7.48-7.60 (m, 3H), 7.75-7.83 (m, 2H)；產物B：^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.42 (d, J = 5.14 Hz, 9H), 2.05 (br d, J = 10.03 Hz, 1H), 2.26 (br s, 1H), 3.21-3.31 (m, 2H), 3.44-3.59 (m, 2H), 3.76 (dd, J = 10.27, 7.70 Hz, 1H), 4.07 (s, 2H), 5.25 (s, 2H), 6.92-7.24 (m, 1H), 7.27-7.40 (m, 4H), 7.47-7.60 (m, 3H), 7.74-7.84 (m, 2H)。

實例133B：(3S)-3-[8-氟-6-羥基-7-(1,1,4-三側氧基-1λ^6,2,5-噻二唑啶-2-基)萘-2-基]吡咯啶-1-甲酸第三丁酯

【0536】 在25℃下向10% Pd/C (50 mg，0.470 mmol)於甲醇(10 mL)中之混合物中添加實例133A產物A (50 mg，0.090 mmol)，且該混合物在25℃下在H_2 (15

psi)下攪拌持續2小時。接著，該混合物在減壓下濃縮。殘餘物在用含有10 mM NH_4HCO_3之H_2O中之20-100%乙腈以25 mL/分鐘流動速率溶離之Xtimate™ C18 150×25 mm 5 μm管柱上藉由製備型HPLC純化以生成標題化合物(25 mg，產率56.7%)。MS (ESI$^-$) *m/z* 464 $(M-H)^-$

實例133C：5-{1-氟-3-羥基-7-[(3S)-吡咯啶-3-基]萘-2-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮

【0537】 在25℃下向實例133B (25 mg，0.051 mmol)於乙酸乙酯(1 mL)中之溶液中添加HCl/乙酸乙酯(5 mL，165 mmol)，且該混合物在25℃下攪拌持續2小時。接著，該混合物在減壓下濃縮。殘餘物藉由製備型HPLC (Xtimate™ C18 150×25 mm，5 μm管柱，用含有10 mM NH_4HCO_3之H_2O中之乙腈[0.0-10分鐘，10-40% B；10-10.1分鐘，40% B；10.1-10.2分鐘；40-100% B；10.2-16.2分鐘，100% B；16.2-16.3分鐘，100-10% B；16.3-17.5分鐘，10% B，分鐘]以流動速率25 mL/分鐘溶離，在220及254 nm下監測)純化以生成標題化合物(10 mg，產率53.3%)。^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.93-2.10 (m, 1H), 2.35-2.42 (m, 1H), 3.11-3.24 (m, 2H), 3.45-3.50 (m, 1H), 3.54-3.73 (m, 2H), 4.09 (s, 2H), 7.06 (s, 1H), 7.46 (dd, *J* = 8.68, 1.59 Hz, 1H), 7.75 (d, *J* = 8.44 Hz, 1H), 7.80 (s, 1H), 8.58-9.34 (m, 1H)；MS (ESI$^-$) *m/z* 364 $(M-H)^-$。

實例134：5-{1-氟-3-羥基-7-[(3*R*)-吡咯啶-3-基]萘-2-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮(化合物233)

【0538】 使用關於實例133B及實例133C所述之方法自實例133A產物B製備標題化合物。^{1}HNMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.03 (dq, *J* = 12.73, 9.33 Hz, 1H), 2.35-2.42 (m, 1H), 3.11-3.27 (m, 1H), 3.43-3.50 (m, 1H), 3.54-3.74 (m, 2H), 4.09 (s, 2H), 7.06 (s, 1H), 7.46 (dd, *J* = 8.56, 1.59 Hz, 1H), 7.75 (d, *J* = 8.56 Hz, 1H), 7.80 (s, 1H), 8.34-9.87 (m, 2H)；MS (ESI$^-$) *m/z*364 $(M-H)^-$。

實例135：5-(8-氯-1-氟-3-羥基-7-甲氧基萘-2-基)-1λ⁶,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮(化合物234) *實例135A：3-(苯甲氧基)-8-氯-7-甲氧基萘-2-甲酸苯甲酯*

【0539】 在20℃下向實例25A (3.3 g，7.87 mmol)於二氯甲烷(30 mL)中之溶液中依序添加氯化鋯(IV) (0.275 g，1.180 mmol)及1-氯吡咯啶-2,5-二酮(1.051 g，7.87 mmol)。該混合物在40℃下攪拌持續2小時。該混合物在減壓下濃縮。殘餘物藉由急驟層析法(石油醚:乙酸乙酯= 20:1)純化以生成標題化合物(2.53 g，5.73 mmol，72.8%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.41 (s, 1H), 7.91 (d, J = 9.04 Hz, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.65 (d, J = 9.26 Hz, 1H), 7.45-7.52 (m, 2H), 7.31-7.44 (m, 8H), 5.37 (s, 2H), 5.27 (s, 2H), 3.98 (s, 3H)；MS (ESI$^+$) m/z 433 (M+H)$^+$。

實例135B：3-(苯甲氧基)-8-氯-7-甲氧基萘-2-甲酸

【0540】 在20℃下向實例135A (2.53 g，5.73 mmol) 於甲醇(20 mL)、四氫呋喃(20 mL)及水(10 mL)中之溶液中添加氫氧化鈉(0.229 g，5.73 mmol)於水(2 mL)中之溶液。該混合物在60℃下回流持續3小時。該混合物用乙酸乙酯(30 mL)萃取。水相用鹽酸水溶液(1 M)調整至pH = 3。固體沈澱。接著，該固體藉由過濾加以收集，且該固體在高真空下乾燥以生成標題化合物(1.67 g，4.77 mmol，83%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.31-8.35 (m, 1H), 7.86-7.92 (m, 1H), 7.59-7.66 (m, 2H), 7.52-7.57 (m, 2H), 7.38-7.44 (m, 2H), 7.30-7.36 (m, 1H), 5.28 (s, 2H), 3.98 (s, 3H)；MS (ESI$^+$) m/z 343 (M+H)$^+$。

實例135C：[3-(苯甲氧基)-8-氯-7-甲氧基萘-2-基]胺基甲酸第三丁酯

【0541】 在20℃下向實例135B (1.45 g，4.15 mmol)於甲苯(15 mL)中之溶液中依序添加三乙胺(1.733 mL，12.44 mmol)、第三丁醇(15 mL)及疊氮磷酸二苯酯(2.282 g，8.29 mmol)。該混合物在110℃下在氮氣下攪拌持續3小時。如上文所述設置且運行一個額外100 mg標度小瓶。組合該等混合物且在減壓下濃縮。粗產物藉由急驟層析法(石油醚:乙酸乙酯= 5:1)純化以生成標題化合物(2.2 g，

4.643 mmol，97.2%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.50-8.59 (m, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.72-7.77 (m, 1H), 7.53-7.60 (m, 2H), 7.47-7.53 (m, 1H), 7.34-7.45 (m, 4H), 5.29 (s, 2H), 3.94 (s, 3H), 1.49 (s, 9H)；MS (ESI$^+$) *m/z* 314, 358, 414 (M-99, M-55, M+H)$^+$。

實例135D：3-(苯甲氧基)-8-氯-7-甲氧基萘-2-胺

【0542】 在0℃下向實例135C (996 mg，2.222 mmol)於二氯甲烷(15 mL)中之溶液中逐滴添加三氟乙酸(5 mL，64.9 mmol)。該混合物在20℃下攪拌持續1小時。該混合物在減壓下濃縮。殘餘物用水(20 mL)稀釋且添加飽和碳酸氫鈉水溶液以調整pH至9。該混合物用乙酸乙酯(3 × 30 mL)萃取。經組合之有機相用鹽水(50 mL)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥且在減壓下濃縮以生成標題化合物(996 mg，2.22 mmol，92%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.53-7.60 (m, 4H), 7.39-7.44 (m, 3H), 7.14 (s, 1H), .06-7.10 (m, 1H), 5.50 (s, 2H), 5.23 (s, 2H), 3.88 (s, 3H)；MS (ESI$^+$) *m/z* 313 (M+H)$^+$。

實例135E：{[3-(苯甲氧基)-8-氯-7-甲氧基萘-2-基]胺基}乙酸甲酯

【0543】 在20℃下向實例135D (1.1 g，3.51 mmol)於*N*,*N*-二甲基甲醯胺(10 mL)中之溶液中添加碳酸鉀(0.969 g，7.01 mmol)，且該混合物攪拌持續5分鐘。接著，添加溴乙酸甲酯(0.485 mL，5.26 mmol)。該混合物在70℃下攪拌持續3小時。該溶液用水(50 mL)稀釋，且所得混合物用乙酸乙酯(3 × 30 mL)萃取。經組合之有機層用鹽水(3 × 25 mL)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，且在減壓下濃縮。殘餘物藉由製備型HPLC [Phenomenex® Luna® C18 100 × 30 mm，5 μm管柱，流動速率25 mL/分鐘，水(10 mM三氟乙酸溶液)中之50-80%乙腈梯度]純化且經凍乾以生成標題化合物(610 mg，1.265 mmol，36.1%產率)。MS (ESI$^+$) *m/z* 386 (M+H)$^+$。

實例135F：{[3-(苯甲氧基)-8-氯-1-氟-7-甲氧基萘-2-基]胺基}乙酸甲酯

【0544】 在0℃下向實例135E (500 mg，1.037 mmol)於*N*,*N*-二甲基甲醯胺(6 mL)中之溶液中添加1-(氯甲基)-4-氟-1,4-二氮雜雙環[2.2.2]辛烷雙(四氟硼酸鹽) (Selectfluor®，441 mg，1.244 mmol)，且該混合物攪拌持續5分鐘。接著，該混合物用飽和硫代硫酸鈉水溶液(20 mL)淬滅。該混合物用乙酸乙酯(3 × 30 mL)萃取。經組合之有機層用鹽水(70 mL)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，且在減壓下濃縮。殘餘物藉由急驟管柱(石油醚:乙酸乙酯= 5:1)純化以生成標題化合物(300 mg，0.706 mmol，68.1%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.68 (dd, J = 8.93, 1.43 Hz, 1 H), 7.54 (d, J = 7.28 Hz, 2 H), 7.39 - 7.46 (m, 2 H), 7.33 - 7.39 (m, 1 H), 7.21 - 7.29 (m, 2 H), 5.54 - 5.61 (m, 1 H), 5.25 (s, 2 H), 4.20 (dd, J = 6.50, 3.64 Hz, 2 H), 3.90 (s, 3 H), 3.61 (s, 3 H)；MS (ESI$^+$) *m/z* 404 (M+H)$^+$。

實例135G：{[3-(苯甲氧基)-8-氯-1-氟-7-甲氧基萘-2-基][(第三丁氧羰基)胺磺醯基]胺基}乙酸甲酯

【0545】 在20℃下向氯磺醯異氰酸酯(200 mg，1.411 mmol)於二氯甲烷(6 mL)中之溶液中逐滴添加第三丁醇(0.135 mL，1.411 mmol)於二氯甲烷(6 mL)中之溶液，且該混合物在20℃下攪拌持續30分鐘。接著，該混合物在20℃下逐滴添加至實例135F (300 mg，0.706 mmol)及三乙胺(0.393 mL，2.82 mmol)於二氯甲烷(6 mL)中之溶液中，且所得混合物在20℃下攪拌持續60分鐘。該混合物在減壓下濃縮以生成標題化合物(880 mg，粗物質)，該標題化合物無需進一步純化即用於下一步驟。MS (ESI$^+$) *m/z* 605(M+Na)$^+$。

實例135H：{[3-(苯甲氧基)-8-氯-1-氟-7-甲氧基萘-2-基](胺磺醯基)胺基}乙酸甲酯

【0546】 在0℃下向實例135G (880 mg，粗物質)於二氯甲烷(9 mL)中之溶液

中逐滴添加三氟乙酸(3 mL，38.9 mmol)，且該混合物在20℃下攪拌持續2小時。該反應混合物在減壓下濃縮。該混合物用水(20 mL)稀釋且pH用飽和碳酸氫鈉水溶液調整至pH = 9。該混合物用乙酸乙酯(3 × 30 mL)萃取。經組合之有機相經無水硫酸鈉乾燥且在減壓下濃縮以生成標題化合物(390 mg，0.646 mmol，89%產率)。MS (ESI^+) *m/z* 505$(M+Na)^+$。

實例135I：5-[3-(苯甲氧基)-8-氯-1-氟-7-甲氧基萘-2-基]-1λ⁶,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮

【0547】 在20℃下在氮氣下向實例135H (390 mg，0.646 mmol)於四氫呋喃(3 mL)中之溶液中添加甲醇鈉(175 mg，0.969 mmol，30%於甲醇中)，且該混合物在20℃下攪拌持續2小時。該混合物之pH用鹽酸水溶液(1 M)調整至pH = 4。該混合物用乙酸乙酯(3 × 30 mL)萃取。經組合之有機相經無水硫酸鈉乾燥且在減壓下濃縮以生成標題化合物(200 mg，0.399 mmol，61.8%產率)，其無需進一步純化即用於下一步驟中。MS (ESI^-) *m/z* 449$(M-H)^-$。

實例135J：5-(8-氯-1-氟-3-羥基-7-甲氧基萘-2-基)-1λ⁶,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮

【0548】 在-65℃下向實例135I (120 mg，0.240 mmol)於二氯甲烷(3 mL)中之溶液中添加三氯化硼(1.198 mL，1.198 mmol)，且該混合物在-65℃下攪拌持續1小時。如上文所述設置且運行一個額外10 mg標度小瓶。該反應混合物藉由添加甲醇(3 mL)淬滅。組合反應混合物且在減壓下濃縮。殘餘物藉由製備型HPLC [Xtimate™ C18，150 × 25 mm，5 μm管柱，流動速率25 mL/分鐘，水(10 mM碳酸氫銨溶液)中之15-40%乙腈梯度]純化且經凍乾以生成標題化合物(17 mg，0.043 mmol，16.5%產率)。^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.73 - 7.78 (m, 1 H), 7.48 (d, J = 9.21 Hz, 1 H), 7.09 (s, 2 H), 4.06 (s, 2 H), 3.94 (s, 3 H)；^{19}F NMR (377 MHz, DMSO-d_6) δ ppm -118.23 (s, 1F)；MS (ESI^-) *m/z* 359 $(M-H)^-$。

實例136：5-{7-[(3,3-二氟環丁基)甲氧基]-1-氟-3-羥基萘-2-基}-1λ⁶,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮(化合物235)

【0549】 在20 mL小瓶中組合*N,N*-二甲基甲醯胺(5 mL)中之實例1H (511 mg，1.270 mmol，1.0當量)、3-(溴甲基)-1,1-二氟環丁烷(470 mg，2.54 mmol，2.0當量)及碳酸銫(1241 mg，3.81 mmol，3.0當量)。該反應混合物在50℃下加熱隔夜。該材料用1 M HCl水溶液稀釋且用乙酸乙酯萃取。有機部分用NH_4Cl (2×)及鹽水洗滌。有機層經Na_2SO_4乾燥，過濾，且在真空中濃縮。殘餘物使用矽膠層析法(二氯甲烷中之0-10%甲醇)純化以生成5-{3-(苯甲氧基)-7-[(3,3-二氟環丁基)甲氧基]-1-氟萘-2-基}-1λ⁶,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮(409 mg，64%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.79 (dd, J = 9.0, 1.5 Hz, 1H), 7.55 - 7.45 (m, 2H), 7.43 - 7.19 (m, 6H), 5.20 (s, 2H), 4.47 (s, 2H), 4.14 (d, J = 6.3 Hz, 2H), 2.81 - 2.49 (m, 5H)。

【0550】 在20 mL RS10 Hast C反應器中，四氫呋喃(4.0 mL)中之5-{3-(苯甲氧基)-7-[(3,3-二氟環丁基)甲氧基]-1-氟萘-2-基}-1λ⁶,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮(406 mg，0.802 mmol)添加至5% Pd/C (濕JM#9) (108 mg，0.451 mmol)中。該反應器用氬氣淨化。該混合物在25℃下在65 psi氫氣下在1200 RPM下攪拌。16.3小時之後，該反應器經排氣。該混合物經由具有聚乙烯玻璃料之過濾漏斗過濾，該聚乙烯玻璃料經呈四氫呋喃(4.0 mL)溶液形式之矽藻土填充。該催化劑連續用甲醇(2×)且再次用四氫呋喃洗滌。經組合之濾液及洗滌液藉由旋轉蒸發經濃縮以提供膜。在將該膜置於室內真空下持續10分鐘時，形成泡沫狀物。該材料用二氯甲烷/庚烷濕磨以提供呈固體狀之標題化合物(267 mg，80%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.68 (dd, J = 9.0, 1.5 Hz, 1H), 7.24 - 7.13 (m, 2H), 7.03 (s, 1H), 4.43 (s, 2H), 4.11 (d, J = 6.3 Hz, 2H), 2.80 - 2.48 (m, 5H)；MS (ESI-) *m/z*

414.9 $[M-H]^-$。

實例137：5-(7-環丙基-1-氟-3-羥基萘-2-基)-1λ⁶,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮(化合物236)

實例137A：5-[3-(苯甲氧基)-7-環丙基-1-氟萘-2-基]-1λ⁶,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮

【0551】 實例1G (140 mg，0.3 mmol)、1,1'-雙(二-第三丁基膦基)二茂鐵]二氯化鈀(II) (29.3 mg，0.045 mmol)、2-環丙基-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊環(136 mg，0.810 mmol)及碳酸銫(293 mg，0.900 mmol)於四氫呋喃(2.5 mL)及水(0.23 mL)中之混合物經脫氣且用氮氣填充五次，接著該混合物加熱至115℃持續3小時。該混合物冷卻至環境溫度且用二氯甲烷(50 mL)稀釋。有機相用0.1 N HCl水溶液(15 mL)洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。所得殘餘物藉由急驟管柱層析法在用二氯甲烷/甲醇(0-10%)溶離之矽膠(40 g)上純化以生成標題化合物(85 mg，0.199 mmol，66.4%產率)。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.72 (br d, J = 8 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 2 Hz, 1H), 7.56 (m, 2H), 7.35 (m, 3H), 7.26 (m, 2H), 5.23 (s, 2H), 4.09 (s, 2H), 2.11 (m, 1H), 1.01 (m, 2H), 0.79 (m, 2H)；MS (ESI⁻) *m/z* 425 $(M-H)^-$。

實例137B：5-(7-環丙基-1-氟-3-羥基萘-2-基)-1λ⁶,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮

【0552】 在-78℃下向1,2,3,4,5-五甲基苯(73.0 mg，0.492 mmol)及實例137A (70 mg，0.164 mmol)於二氯甲烷(3 mL)中之混合物中添加三氯硼烷(0.985 mL，0.985 mmol，1 M於二氯甲烷中)。該混合物在-78℃下攪拌持續20分鐘且接著用乙醇(3 mL)淬滅。該混合物在0℃下攪拌持續5分鐘且接著濃縮。所得固體用庚烷(4 × 2 mL)及二氯甲烷(4 × 2 mL)洗滌，且濃縮以生成標題化合物(46 mg，0.137 mmol，83%產率)。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 10.41 (br s, 1H), 7.67 (br d, J = 8 Hz, 1H), 7.58 (d, J = 2 Hz, 1H), 7.23 (dd, J = 8, 2 Hz, 1H), 7.07 (s,

1H), 4.44 (s, 2H), 2.09 (m, 1H), 1.00 (m, 2H), 0.77 (m, 2H)；MS (ESI^-) *m/z* 335 $(M-H)^-$。

實例138：5-{7-[1-(環丙烷羰基)-2,5-二氫-1*H*-吡咯-3-基]-1-氟-3-羥基萘-2-基}-1λ⁶,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮(化合物237) *實例138A：3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊環-2-基)-2,5-二氫-1H-吡咯*

【0553】 向3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊環-2-基)-2,5-二氫-1*H*-吡咯-1-甲酸第三丁酯(250 mg，0.847 mmol)於二氯甲烷(2 mL)中之溶液中添加三氟乙酸(2 mL)。該反應在環境溫度下攪拌持續2小時。接著在減壓下移除揮發物且殘餘物無需純化即用於下一步驟。

實例138B：環丙基(3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊環-2-基)-2,5-二氫-1H-吡咯-1-基)甲酮

【0554】 向粗物質3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊環-2-基)-2,5-二氫-1*H*-吡咯(250 mg，1.282 mmol)及環丙烷羰基氯(147 mg，1.410 mmol)於四氫呋喃(2 mL)中之溶液中添加三乙胺(0.876 mL，6.41 mmol)。使該混合物在環境溫度下攪拌持續14小時。該混合物用水稀釋且接著用乙酸乙酯萃取。經組合之有機部分用水及鹽水洗滌。有機部分經無水硫酸鈉乾燥，過濾且在減壓下濃縮以提供標題化合物，其無需進一步純化即用於下一步驟中。MS ($APCI^+$) *m/z* 264 $[M+H]^+$。

實例138C：5-{7-[1-(環丙烷羰基)-2,5-二氫-1H-吡咯-3-基]-1-氟-3-羥基萘-2-基}-1λ⁶,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮

【0555】 向微波管中饋入實例128A之產物(250 mg，0.666 mmol)、粗物質環丙基(3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊環-2-基)-2,5-二氫-1*H*-吡咯-1-基)甲酮(實例138B，263 mg，1 mmol)、碳酸鉀(276 mg，1.999 mmol)及1,1'-雙(二-第三丁基膦基)二茂鐵二氯化鈀(8.69 mg，0.013 mmol)。隨後添加1,4-二噁烷(2 mL)及水(1

mL)。該反應混合物用N_2沖洗持續5分鐘且接著加熱至70℃。1.5小時之後，該反應冷卻至環境溫度，在減壓下移除揮發物，且使殘餘物經受製備型HPLC [Phenomenex® Luna® C18(2) 5 µm 100 Å AXIA™管柱(250 mm × 25 mm)。經15分鐘乙腈(A)及含0.1%乙酸銨之水(B)之30-100%梯度，流動速率25 mL/分鐘]以生成標題化合物(30 mg，0.070 mmol，經三個步驟11%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.99 (s, 1H), 7.78 - 7.63 (m, 3H), 7.15 (s, 1H, NH_3), 7.03 (s, 1H, NH_3), 7.02 (s, 1H), 6.90 (s, 1H, NH_3), 6.51 (dt, J = 9.6, 2.0 Hz, 1H), 4.89 (td, J = 3.8, 1.8 Hz, 1H), 4.60 (p, J = 2.3 Hz, 1H), 4.51 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 4.23 (q, J = 3.3 Hz, 1H), 4.09 (s, 2H), 1.96 (h, J = 5.9, 5.4 Hz, 1H), 0.79 - 0.67 (m, 4H)；MS (APCI$^-$) m/z 430 [M-H]$^-$。

實例139：5-(4-氯-1-氟-3-羥基-7-甲氧基萘-2-基)-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮(化合物238)

【0556】 向5-(1-氟-3-羥基-7-甲氧基萘-2-基)-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮(30 mg，0.092 mmol，實例25)於*N*,*N*-二甲基甲醯胺() (0.5 mL)中之溶液中添加*N*-氯丁二醯亞胺(12.28 mg，0.092 mmol)，且該混合物在環境溫度下攪拌持續1小時。該反應混合物在用具有0.1%三氟乙酸之乙腈(A)及具有0.1%三氟乙酸之水(B)的梯度以50 mL/分鐘之流動速率(0-1分鐘10% A，1-20分鐘線性梯度10-100%)溶離的Phenomenex® Luna® 10 µm C18管柱(30 mm × 250 mm)上藉由製備型HPLC純化以生成標題化合物(12 mg)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 10.16 (s, 1H), 7.99 (dd, J = 9.2, 1.4 Hz, 1H), 7.38 (dd, J = 9.2, 2.6 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 4.39 (s, 2H), 3.90 (s, 3H)；MS (APCI$^-$) m/z 358.7 (M-H)$^-$。

實例140：5-{7-[(*E*)-2-環丙基乙烯基]-1-氟-3-羥基萘-2-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮(化合物239)

【0557】 向實例128A之產物的溶液(0.134 g，0.36 mmol)中相繼添加二噁烷:水(3:1，4 mL)、(*E*)-2-(2-環丙基乙烯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊環(0.139 g，0.714 mmol)及碳酸鉀(0.166 g，1.199 mmol)。此懸浮液用N_2淨化持續10分鐘，且接著添加1,1'-雙(二-第三丁基膦基)二茂鐵二氯化鈀(0.00261 g，0.004 mmol)。淨化繼續進行5分鐘，且接著該兩相懸浮液在80℃加熱持續12小時。使該混合物冷卻至環境溫度，且在減壓下移除揮發物。所得殘餘物經SiO_2 (乙酸乙酯中之0-25%甲醇)純化以生成標題化合物(0.048 g，0.132 mmol，37%產率)。^{1}H NMR (501 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.76 (s, 1H), 7.69 - 7.62 (m, 2H), 7.58 (dd, *J* = 8.7, 1.7 Hz, 1H), 7.03 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 6.62 (d, *J* = 15.8 Hz, 1H), 5.95 (dd, *J* = 15.8, 9.1 Hz, 1H), 4.10 (s, 2H), 1.66 - 1.56 (m, 1H), 0.86 - 0.76 (m, 2H), 0.58 - 0.52 (m, 2H)；MS (APCI$^-$) *m/z* 361 [M-H]$^-$。

實例141：5-{1-氟-3-羥基-7-[(1*E*)-4-甲基戊-1-烯-1-基]萘-2-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮(化合物240)

【0558】 向實例128A之產物的溶液(0.15 g，0.4 mmol)中相繼添加二噁烷:水(3:1，4 mL，0.1 M)、(*E*)-(4-甲基戊-1-烯-1-基)硼酸(0.102 g，0.8 mmol)及碳酸鉀(0.166 g，1.199 mmol)。此懸浮液用N_2淨化持續10分鐘，且接著添加1,1'-雙(二-第三丁基膦基)二茂鐵二氯化鈀(0.00261 g，0.004 mmol)。淨化繼續進行5分鐘，且接著該兩相懸浮液在80℃加熱持續12小時。使該混合物冷卻至環境溫度，且在減壓下移除揮發物以生成粗標題化合物，該粗標題化合物藉由逆相HPLC (Phenomenex® C8(2) Luna® 5 μm AXIA™ 150 × 30 mm管柱，經17分鐘乙腈(A)及含10 mM乙酸銨之水(B)之3-100%梯度，流動速率50 mL/分鐘純化以生成標題化合物(0.0783 g，0.207 mmol，52%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.68 (s, 1H), 7.62 (d, *J* = 2.1 Hz, 2H), 7.00 (s, 1H), 6.52 (d, *J* = 15.8 Hz, 1H), 6.41 - 6.26 (m, 1H), 4.05 (s, 2H), 2.08 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H), 1.70 (dq, *J* = 13.3, 6.7 Hz, 1H),

0.90 (d, *J* = 6.6 Hz, 6H)；MS (APCI$^-$) *m/z* 377 [M-H]$^-$。

實例142：5-{1-氟-3-羥基-7-[1-(五甲基苯基)乙烯基]萘-2-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮(化合物241)

實例142A：5-{3-(苯甲氧基)-1-氟-7-[(三甲基矽烷基)乙炔基]萘-2-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮

【0559】 實例1G (186 mg，0.4 mmol)、雙(三苯基膦)二氯化鈀(II) (25.3 mg，0.036 mmol)、碘化銅(I) (11.43 mg，0.060 mmol)及乙炔基三甲基矽烷(130 mg，1.320 mmol)於三乙胺(0.7 g)及四氫呋喃(3.5 mL)中之混合物加熱至125℃持續60分鐘。該混合物用乙酸乙酯(70 mL)稀釋。有機相用鹽水(3 × 15 mL)洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮以生成標題化合物(190 mg，0.414 mmol，98%產率)。MS (ESI$^-$) *m/z* 481 (M-H)$^-$。

實例142B：5-[3-(苯甲氧基)-7-乙炔基-1-氟萘-2-基]-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮

【0560】 向甲醇(2.5 mL)中之實例142A (190 mg，0.4 mmol)中添加碳酸鉀(193 mg，1.400 mmol)。該混合物在25℃下攪拌持續1小時。該混合物用二氯甲烷(5 mL)稀釋且過濾。濃縮濾液。所得殘餘物藉由急驟管柱層析法在用乙酸乙酯/甲醇(0-10%)溶離之矽膠(40 g)上純化以生成標題化合物(110 mg，0.268 mmol，67%產率)。MS (ESI$^-$) *m/z* 409 (M-H)$^-$。

實例142C：5-{1-氟-3-羥基-7-[1-(五甲基苯基)乙烯基]萘-2-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮

【0561】 在-78℃下向1,2,3,4,5-五甲基苯(108 mg，0.731 mmol)及實例142B (100 mg，0.244 mmol)於二氯甲烷(5 mL)中之混合物中添加三氯硼烷(0.975 mL，0.975 mmol，1 M於二氯甲烷中)。該混合物在-78℃下攪拌持續30分鐘且接著在0℃下攪拌持續30分鐘。該混合物用乙醇(2 mL)淬滅，在0℃下攪拌持續5分鐘，且接著濃縮。所得殘餘物藉由急驟管柱層析法在用0-100%乙酸乙酯/庚

烷溶離之矽膠(40 g)上純化以生成標題化合物(67 mg，0.143 mmol，58.7%產率)。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 10.54 (br s, 1H), 7.76 (s, 2H), 7.37 (s, 1H), 7.09 (s, 1H), 6.18 (s, 1H), 5.05 (s, 1H), 4.39 (s, 2H), 2.24 (s, 3H), 2.19 (s, 6H), 2.02 (s, 6H)；MS (ESI$^-$) *m/z* 469 $(M+H)^+$。

實例143：5-{7-[1-(環丙基甲基)-2,5-二氫-1*H*-吡咯-3-基]-1-氟-3-羥基萘-2-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮(化合物242)

實例143A：5-[3-(苯甲氧基)-7-(2,5-二氫-1H-吡咯-3-基)-1-氟萘-2-基]-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮

【0562】 向實例123A之產物(800 mg，1.44 mmol)於二氯甲烷(5 mL)中之溶液中添加三氟乙酸(2 mL)。該混合物在環境溫度下攪拌持續30分鐘。在減壓下移除揮發物，且使殘餘物經受製備型HPLC [Phenomenex® Luna® C18(2) 5 µm 100 Å AXIA™管柱(250 mm × 25 mm)。經15分鐘乙腈(A)及含0.1%乙酸銨之水(B)之30-100%梯度，流動速率25 mL/分鐘]以提供標題化合物(474 mg，1.05 mmol，73%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.86 (d, J = 3.7 Hz, 2H), 7.60 - 7.48 (m, 2H), 7.46 - 7.27 (m, 5H), 6.60 (t, J = 2.2 Hz, 1H), 5.28 (s, 2H), 4.50 (q, J = 2.3 Hz, 2H), 4.19 (dt, J = 5.0, 2.5 Hz, 2H), 4.10 (s, 2H)；MS (APCI$^-$) *m/z* 452 $[M-H]^-$。

實例143B：5-{7-[1-(環丙基甲基)-2,5-二氫-1H-吡咯-3-基]-1-氟-3-羥基萘-2-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮

【0563】 向20 mL微波小瓶中饋入實例143A之產物(200 mg，0.441 mmol)及*N,N*-二甲基甲醯胺。隨後，添加環丙烷甲醛(93 mg，1.323 mmol)及乙酸(0.126 mL，2.205 mmol)，且該混合物在環境溫度下攪拌持續5分鐘。接著添加氰基硼氫化鈉(166 mg，2.65 mmol)。該混合物在環境溫度下攪拌隔夜。該反應混合物分配於水(5 mL)與乙酸乙酯(5 mL)之間。水層進一步用乙酸乙酯(2 × 3 mL)萃

取，且經組合之有機層用飽和氯化銨水溶液(5 mL)洗滌且經硫酸鈉乾燥。在減壓下移除揮發物且使殘餘物經受製備型HPLC [Phenomenex® Luna® C18(2) 5 μm 100 Å AXIA™管柱(250 mm × 25 mm)。經15分鐘乙腈(A)及含0.1%三氟乙酸之水(B)之30-100%梯度，流動速率25 mL/分鐘]以提供5-{3-(苯甲氧基)-7-[1-(環丙基甲基)-2,5-二氫-1*H*-吡咯-3-基]-1-氟萘-2-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮(70 mg，0.138 mmol，31%產率)。MS (APCI$^-$) *m/z* 506 [M-H]$^-$。

【0564】 向50 mL圓底燒瓶中饋入5-{3-(苯甲氧基)-7-[1-(環丙基甲基)-2,5-二氫-1*H*-吡咯-3-基]-1-氟萘-2-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮(68 mg，0.134 mmol)、1,2,3,4,5-五甲基苯(59.6 mg，0.402 mmol)及二氯甲烷(3 mL)。該混合物用氮氣沖洗持續5分鐘。該異質懸浮液冷卻至-78℃且平衡持續5分鐘。隨後，經5分鐘逐滴添加三氯硼烷(0.670 mL，0.670 mmol)於二氯甲烷中之1 M溶液。該反應在-78℃下攪拌持續30分鐘。添加乙酸乙酯(1 mL)及甲醇(0.2 mL)且該反應溫至環境溫度。在減壓下移除揮發物且使殘餘物經受製備型HPLC [Phenomenex® Luna® C18(2) 5 μm 100 Å AXIA™管柱(250 mm × 25 mm)。經15分鐘乙腈(A)及含0.1%三氟乙酸之水(B)之30-100%梯度，流動速率25 mL/分鐘]以提供標題化合物(22 mg，0.053 mmol，39%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 10.05 (s, 1H), 7.79 (d, J = 3.6 Hz, 3H), 7.10 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 6.58 (t, J = 2.1 Hz, 1H), 4.63 (s, 2H), 4.30 (s, 2H), 4.10 (s, 2H), 3.26 - 3.19 (m, 2H), 1.21 - 1.14 (m, 1H), 0.71 - 0.60 (m, 2H), 0.48 - 0.40 (m, 2H)；MS (APCI$^-$) 416 *m/z* [M-H]$^-$。

實例144：5-(4-溴-1-氟-3-羥基-7-甲氧基萘-2-基)-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮(化合物243)

【0565】 向5-(1-氟-3-羥基-7-甲氧基萘-2-基)-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮(20

mg，0.061 mmol，實例25)於*N*,*N*-二甲基甲醯胺(0.5 mL)中之溶液中添加*N*-溴丁二醯亞胺(10.91 mg，0.061 mmol)，且該混合物在環境溫度下攪拌持續1小時。該混合物在以具有0.1%三氟乙酸之乙腈(A)及具有0.1%三氟乙酸之水(B)的梯度以50 mL/分鐘之流動速率(0-1分鐘10% A，1-20分鐘線性梯度10-100%)溶離的Phenomenex® Luna® 10 μm C18管柱(30 mm × 250 mm)上藉由製備型HPLC純化以生成標題化合物(22 mg，89%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.97 (s, 1H), 7.99 (dd, *J* = 9.2, 1.4 Hz, 1H), 7.37 (dd, *J* = 9.3, 2.6 Hz, 1H), 7.31 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 4.34 (s, 2H), 3.90 (s, 3H)；MS (APCI$^-$) *m/z* 404.6 (M-H)$^-$。

實例145：5-{7-[1-(2-環丙基乙基)-2,5-二氫-1*H*-吡咯-3-基]-1-氟-3-羥基萘-2-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮(化合物244)

實例145A：5-{3-(苯甲氧基)-7-[1-(2-環丙烷乙基)-2,5-二氫-1H-吡咯-3-基]-1-氟萘-2-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮

【0566】 向20 mL微波小瓶中饋入實例143A之產物(200 mg，0.441 mmol)及*N*,*N*-二甲基甲醯胺(3 mL)。隨後，添加2-環丙基乙醛及乙酸(0.126 mL，2.205 mmol)，且該反應在環境溫度下攪拌持續5分鐘。接著添加氰基硼氫化鈉(166 mg，2.65 mmol)。該混合物在環境溫度下攪拌隔夜。該混合物分配於水(5 mL)與乙酸乙酯(5 mL)之間。水層用乙酸乙酯(2 × 3 mL)萃取。經組合之有機層用飽和氯化銨水溶液(5 mL)洗滌且經硫酸鈉乾燥。在減壓下移除揮發物且使殘餘物經受製備型HPLC [Phenomenex® Luna® C18(2) 5 μm 100 Å AXIA™管柱(250 mm × 25 mm)。經15分鐘乙腈(A)及含0.1%三氟乙酸之水(B)之30-100%梯度，流動速率25 mL/分鐘]以提供標題化合物(23 mg，0.044 mmol，10%產率)。MS (APCI$^-$) *m/z* 520 [M-H]$^-$。

實例145B：5-{7-[1-(2-環丙基乙基)-2,5-二氫-1H-吡咯-3-基]-1-氟-3-羥基萘-2-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮

【0567】 向50 mL圓底燒瓶中饋入實例145A之產物(20 mg，0.038 mmol)、

1,2,3,4,5-五甲基苯(17.05 mg，0.115 mmol)及二氯甲烷(3 mL)。該反應混合物用氮氣沖洗持續5分鐘。該異質懸浮液冷卻至-78℃且平衡持續5分鐘。隨後，經5分鐘逐滴添加三氯硼烷(0.192 mL，0.192 mmol)於二氯甲烷中之1 M溶液。該反應混合物在-78℃下攪拌持續30分鐘。添加乙酸乙酯(1 mL)及甲醇(0.2 mL)且該反應混合物溫至環境溫度。在減壓下移除揮發物且使殘餘物經受製備型HPLC [Phenomenex® Luna® C18(2) 5 μm 100 Å AXIA™管柱(250 mm × 25 mm)。經15分鐘乙腈(A)及含0.1%三氟乙酸之水(B)之30-100%梯度，流動速率25 mL/分鐘]以生成標題化合物(2 mg，0.046 mmol，12%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 10.01 (s, 1H), 7.76 (s, 3H), 7.09 (s, 1H), 6.53 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 4.49 (s, 2H), 4.18 (s, 2H), 4.10 (s, 2H), 3.32 - 3.25 (m, 2H), 1.59 (q, J = 7.7, 7.3 Hz, 2H), 0.77 (dd, J = 8.8, 4.3 Hz, 1H), 0.51 - 0.42 (m, 2H), 0.19 - 0.11 (m, 2H)；MS (APCI$^-$) m/z 430 [M-H]$^-$。

實例146：5-{1-氟-3-羥基-7-[(1*E*)-3-甲氧基丙-1-烯-1-基]萘-2-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮(化合物245)

【0568】 向實例128A之產物的溶液(0.170 g，0.453 mmol)中相繼添加二噁烷:水(3:1，4.5 mL，0.1 M)、(*E*)-2-(3-甲氧基丙-1-烯-1-基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊環(0.179 g，0.906 mmol)及碳酸鉀(0.188 g，1.359 mmol)。此懸浮液用N_2淨化持續10分鐘，且接著添加1,1'-雙(二-第三丁基膦基)二茂鐵二氯化鈀(0.00295 g，0.00453 mmol)。淨化繼續進行5分鐘，且接著該兩相懸浮液在80℃加熱持續12小時。使該混合物冷卻至環境溫度，且在減壓下移除揮發物以生成粗標題化合物，該粗標題化合物藉由逆相HPLC (Phenomenex® C8(2) Luna® 5 μm AXIA™ 150 × 30 mm管柱，經17分鐘乙腈(A)及含10 mM乙酸銨之水(B)之3-100%梯度，流動速率50 mL/分鐘純化以生成標題化合物(0.137 g，0.374 mmol，83%)。^{1}H NMR (501 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.80 (s, 1H), 7.69 (d, J = 1.4 Hz, 2H),

7.05 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 6.77 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 6.44 (dt, *J* = 16.0, 5.8 Hz, 1H), 4.08 (d, *J* = 5.9 Hz, 4H), 3.30 (s, 3H)；MS (APCI$^-$) *m/z* 365 [M-H]$^-$。

實例147：5-[7-(2-乙氧基乙氧基)-1-氟-3-羥基萘-2-基]-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮(化合物246)

【0569】 使用關於實例83所述之方法自實例1H及1-溴-2-乙氧基乙烷製備標題化合物。^{1}H NMR (501 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 10.31 (s, 1H), 7.71 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.24 - 7.17 (m, 2H), 7.07 (s, 1H), 4.48 (s, 2H), 4.22 - 4.17 (m, 2H), 3.78 - 3.72 (m, 2H), 3.52 (q, *J* = 7.0 Hz, 2H), 1.14 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H)；MS (APCI$^-$) *m/z* 382.8 (M-H)$^-$。

實例148：5-[1-氟-3-羥基-7-(3-甲氧基丙氧基)萘-2-基]-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮(化合物247)

【0570】 使用關於實例83所述之方法自實例1H及1-溴-3-甲氧基丙烷製備標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 10.20 (s, 1H), 7.74 - 7.67 (m, 1H), 7.23 - 7.14 (m, 2H), 7.06 (s, 1H), 4.43 (s, 2H), 4.12 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 3.51 (t, *J* = 6.3 Hz, 2H), 3.26 (s, 2H), 2.00 (p, *J* = 6.4 Hz, 2H)；MS (APCI$^-$) *m/z* 382.9 (M-H)$^-$。

實例149：5-[7-(1,1-二側氧基-1λ^6-噻烷-4-基)-1-氟-3-羥基萘-2-基]-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮(化合物248)

實例149A：5-[3-(苯甲氧基)-7-(1,1-二側氧基-1,2,3,6-四氫-1λ^6-噻喃-4-基)-1-氟萘-2-基]-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮

【0571】 向20 mL微波小瓶中之實例1G之產物(180 mg，0.698 mmol)中添加二噁烷(2 mL)、2 M碳酸鈉水溶液(0.806 mL，1.612 mmol)及肆(三苯基膦)鈀(0) (62.1 mg，0.054 mmol)。該混合物用N_2鼓泡持續5分鐘且在100℃下加熱隔夜。該反應混合物冷卻至環境溫度且在減壓下移除揮發物。使殘餘物經受製備型HPLC [Phenomenex® Luna® C18(2) 5 μm 100 Å AXIA™管柱(250 mm × 25

mm)。經15分鐘乙腈(A)及含0.1%三氟乙酸之水(B)之30-100%梯度，流動速率25 mL/分鐘]以生成標題化合物(156 mg，0.302 mmol，56%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.91 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.84 (dd, J = 8.8, 1.6 Hz, 1H), 7.72 (dd, J = 8.7, 2.0 Hz, 1H), 7.52 - 7.45 (m, 2H), 7.42 (s, 1H), 7.39 - 7.30 (m, 2H), 7.34 - 7.25 (m, 1H), 6.20 - 6.13 (m, 1H), 5.24 (s, 2H), 4.44 (s, 2H), 3.90 (d, J = 4.9 Hz, 2H), 3.50- 3.47 (m, 1H), 3.35 (s, 1H), 3.13 (d, J = 6.4 Hz, 2H)；MS (APCI$^-$) *m/z* 515 [M-H]$^-$。

實例149B：5-[7-(1,1-二側氧基-1λ^6-噻烷-4-基)-1-氟-3-羥基萘-2-基]-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮

【0572】 實例149A之產物(55 mg，0.106 mmol)及1,4-二噁烷(2 mL)添加至20 mL Barnstead Hast C反應器中之5% Pd/C (濕，57 mg，0.250 mmol)中且該混合物在25℃下在74 psi氫氣下攪拌持續37小時。在氮氣下過濾該混合物，且在減壓下濃縮濾液。使殘餘物經受製備型HPLC [Phenomenex® Luna® C18(2) 5 µm 100 Å AXIA™管柱(250 mm × 25 mm)。經15分鐘乙腈(A)及含0.1%乙酸銨之水(B)之30-100%梯度，流動速率25 mL/分鐘]以生成標題化合物(14 mg，0.033 mmol，31%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.78 - 7.69 (m, 2H), 7.48 (dd, J = 8.6, 1.7 Hz, 1H), 7.10 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 4.55 (s, 2H), 3.89 (ddd, J = 11.0, 4.1, 1.8 Hz, 2H), 3.48 - 3.36 (m, 2H), 2.94 (tt, J = 10.7, 3.9 Hz, 1H), 2.03 - 1.94 (m, 1H), 1.90 - 1.76 (m, 1H), 1.68 (tq, J = 8.1, 4.0 Hz, 2H)；MS (APCI$^-$) *m/z* 427 [M-H]$^-$。

實例150：5-[1-氟-3-羥基-7-(氧雜環己烷-3-基)萘-2-基]-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮(化合物249) *實例150A：5-[3-(苯甲氧基)-7-(5,6-二氫-2H-哌喃-3-基)-1-氟萘-2-基]-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮*

【0573】 向實例1G之產物(250 mg，0.537 mmol)中添加1,4-二噁烷(2 mL)、2-(5,6-二氫-2*H*-哌喃-3-基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊環(147 mg，0.698 mmol)

及2 M碳酸鈉水溶液(0.806 mL，1.612 mmol)。添加肆(三苯基膦)鈀(0) (62.1 mg，0.054 mmol)且該反應混合物用N_2鼓泡持續5分鐘。該混合物加熱至90℃且攪拌隔夜。該混合物冷卻至環境溫度且在減壓下移除揮發物。使殘餘物經受製備型HPLC [Phenomenex® Luna® C18(2) 5 µm 100 Å AXIA™管柱(250 mm × 25 mm)。經15分鐘乙腈(A)及含0.1%乙酸銨之水(B)之30-100%梯度，流動速率25 mL/分鐘]以生成標題化合物(146 mg，0.312 mmol，58%產率)。MS (APCI$^-$) *m/z* 467 [M-H]$^-$

實例150B：5-[1-氟-3-羥基-7-(氧雜環己烷-3-基)萘-2-基]-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮

【0574】 實例150A之產物(55 mg，0.117 mmol)及四氫呋喃(2 mL)添加至20 mL Barnstead Hast C反應器中之5% Pd/C (濕，54 mg，0.236 mmol)中且該混合物在25℃下在58 psi氫氣下攪拌持續37小時。在N_2下過濾該混合物，且在減壓下濃縮濾液。使殘餘物經受製備型HPLC [Phenomenex® Luna® C18(2) 5 µm 100 Å AXIA™管柱(250 mm × 25 mm)。經15分鐘乙腈(A)及含0.1%乙酸銨之水(B)之30-100%梯度，流動速率25 mL/分鐘]以生成標題化合物(12 mg，0.032 mmol，23%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.79 - 7.70 (m, 2H), 7.47 (dd, J = 8.6, 1.8 Hz, 1H), 7.10 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 4.52 (s, 2H), 3.42 - 3.30 (m, 2H), 3.20 - 3.05 (m, 3H), 2.27 - 2.13 (m, 4H)；MS (APCI$^-$) *m/z* 379 [M-H]$^-$。

實例151：5-[7-(環丙基甲氧基)-1-氟-3-羥基萘-2-基]-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮(化合物250)

【0575】 使用關於實例83所述之方法自實例1H及(溴甲基)環丙烷製備標題化合物。^{1}H NMR (501 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 10.36 (s, 1H), 7.71 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.20 (dd, J = 9.0, 2.6 Hz, 1H), 7.17 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.07 (s, 1H), 4.50 (s, 2H), 3.92 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 1.27 (ddd, J = 12.4, 7.6, 4.8 Hz, 1H), 0.64 - 0.54 (m, 2H),

0.40 - 0.32 (m, 2H)；MS (APCI$^-$) *m/z* 365 $(M-H)^-$。

實例152：5-(1-氟-3-羥基-7-{[1-(2,2,2-三氟乙基)吡咯啶-3-基]甲基}萘-2-基)-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮(化合物251)

【0576】 在4 mL小瓶中組合*N*,*N*-二甲基乙醯胺(2 mL)中之5-{7-溴-1-氟-3-[(2-甲氧基乙氧基)甲氧基]萘-2-基}-2-[(2-甲氧基乙氧基)甲基]-1λ6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮(實例127A，100 mg，0.181 mmol，1.0當量)及Pd SPhos G4 (7.20 mg，9.07 μmol, 0.05當量)。添加((1-(第三丁氧羰基)吡咯啶-3-基)甲基)碘化鋅(II) (3.30 mL，0.363 mmol，2.0當量，0.11 M於四氫呋喃中)。該小瓶用N_2淨化，蓋帽且加熱至65℃隔夜。

【0577】 殘餘物在Waters XBridge™ C8 5 μm管柱(75 mm × 30 mm)上藉由逆相製備型HPLC純化。使用甲醇(A)及含25 mM碳酸氫銨緩衝液(pH 10)之水(B)的梯度，在40 mL/分鐘之流動速率下(0-0.5分鐘25% A，0.5-8.0分鐘線性梯度25-100% A，8.0-9.0分鐘100% A，9.0-9.1分鐘線性梯度100-25% A，9.1-10.0分鐘5% A)以生成3-[(8-氟-6-[(2-甲氧基乙氧基)甲氧基]-7-{5-[(2-甲氧基乙氧基)甲基]-1,1,4-三側氧基-1λ^6,2,5-噻二唑啶-2-基}萘-2-基)甲基]吡咯啶-1-甲酸第三丁酯(42.1 mg，41%產率)。

【0578】 該3-[(8-氟-6-[(2-甲氧基乙氧基)甲氧基]-7-{5-[(2-甲氧基乙氧基)甲基]-1,1,4-三側氧基-1λ^6,2,5-噻二唑啶-2-基}萘-2-基)甲基]吡咯啶-1-甲酸第三丁酯懸浮於含4 M HCl之二噁烷(1 mL)中，攪拌持續10分鐘且在氮氣流下乾燥以生成5-{1-氟-3-羥基-7-[(吡咯啶-3-基)甲基]萘-2-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.79 - 7.56 (m, 2H), 7.38 (dd, *J* = 8.5, 1.7 Hz, 1H), 7.05 (s, 1H), 4.13 (s, 2H), 3.26 - 3.01 (m, 3H), 2.86 - 2.72 (m, 3H), 2.58 - 2.52 (m, 1H), 2.05 - 1.84 (m, 1H), 1.67 - 1.48 (m, 1H)；MS (ESI$^+$) *m/z* 380.3 $(M+H)^+$。

【0579】 5-{1-氟-3-羥基-7-[(吡咯啶-3-基)甲基]萘-2-基}-1λ⁶,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮(25 mg，0.07 mmol，1.0當量)溶解於*N*,*N*-二甲基甲醯胺(1.0 mL)中。添加*N*-乙基-*N*-異丙基丙-2-胺(34 μL，0.20 mmol，3.0當量)，隨後添加三氟甲烷磺酸三氟乙酯(11 μL，0.08 mmol，1.2當量)。該反應混合物在環境溫度下攪拌隔夜。該反應藉由逆相製備型HPLC在Phenomenex® Luna® C8(2) 5 μm 100 Å AXIA™管柱(50 mm × 30 mm)上純化。使用乙腈(A)及含0.1%乙酸銨之水(B)的梯度，在40 mL/分鐘之流動速率下(0-0.5分鐘5% A，0.5-8.0分鐘線性梯度5-100% A，8.0-9.0分鐘100% A，9.0-9.1分鐘線性梯度100-5% A，9.1-10.0分鐘5% A)以提供標題化合物(1.1 mg，4%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.74 - 7.68 (m, 2H), 7.41 (dd, J = 8.6, 1.6 Hz, 1H), 7.09 (s, 1H), 4.18 (s, 2H), 3.56 - 3.33 (m, 2H), 2.87 (dd, J = 31.7, 8.3 Hz, 6H), 1.99 - 1.89 (m, 1H), 1.62 - 1.53 (m, 1H), 1.33 - 1.23 (m, 1H)；MS (APCI$^+$) *m/z* 462.1 $[M+H]^+$。

實例153：5-(1-氟-3-羥基-7-{[1-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-4-基]甲基}萘-2-基)-1λ⁶,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮(化合物252)

【0580】 在4 mL小瓶中組合*N*,*N*-二甲基乙醯胺(2 mL)中之實例1G (91 mg，0.196 mmol，1.0當量)及SPhos Pd G4 (7.7 mg，9.78 μmol, 0.05當量)。添加((1-(第三丁氧羰基)哌啶-4-基)甲基)碘化鋅(II) (2.445 mL，0.391 mmol，2.0當量)(0.16 M於四氫呋喃中)。該小瓶用N_2淨化，蓋帽且加熱至65℃隔夜。

【0581】 濃縮該反應混合物，且殘餘物在Waters XBridge™ C8 5 μm管柱(75 mm × 30 mm)上藉由逆相製備型HPLC純化。使用甲醇(A)及含25 mM碳酸氫銨緩衝液(pH 10)之水(B)的梯度，在40 mL/分鐘之流動速率下(0-0.5分鐘35% A，0.5-8.0分鐘線性梯度35-100% A，8.0-9.0分鐘100% A，9.0-9.1分鐘線性梯度100-35% A，9.1-10.0分鐘35% A)以提供4-{[6-(苯甲氧基)-8-氟-7-(1,1,4-三側氧基-

1λ^6,2,5-噻二唑啶-2-基)萘-2-基]甲基}哌啶-1-甲酸第三丁酯(95.7 mg，84%產率)；MS (APCI$^+$) *m/z* 601.4 [M+H_2O]$^+$。

【0582】 4-{[6-(苯甲氧基)-8-氟-7-(1,1,4-三側氧基-1λ^6,2,5-噻二唑啶-2-基)萘-2-基]甲基}哌啶-1-甲酸第三丁酯溶解於二氯甲烷(1 mL)中且添加三氟乙酸(100 μL)。該反應在環境溫度下攪拌，直至藉由HPLC/MS (管柱：Phenomenex® Luna® 5 μm，C8(2) 100 Å，50 × 2.00 mm。使用乙腈(A)/含0.1%乙酸銨之水(B)的梯度，在2 mL/分鐘之流動速率下(0-2.5分鐘線性梯度0-100% A，2.5-2.9分鐘線性梯度100-0% A，2.9- 3.0分鐘0% A)。滯留時間1.376分鐘。)發現該反應完成。在氮氣流下移除揮發物且在真空中乾燥固體材料以生成5-{3-(苯甲氧基)-1-氟-7-[(哌啶-4-基)甲基]萘-2-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮。

【0583】 5-{3-(苯甲氧基)-1-氟-7-[(哌啶-4-基)甲基]萘-2-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮(50 mg，0.10 mmol，1.0當量)溶解於*N,N*-二甲基甲醯胺(1.0 mL)中。添加*N*-乙基-*N*-異丙基丙-2-胺(54 μL，0.31 mmol，3.0當量)，隨後添加三氟甲烷磺酸2,2,2-三氟乙酯(18 μL，0.12 mmol，1.2當量)。該反應在環境溫度下攪拌隔夜。該反應藉由逆相製備型HPLC在Phenomenex® Luna® C8(2) 5 μm 100 Å AXIA™管柱(50 mm × 30 mm)上純化。使用乙腈(A)及含0.1%乙酸銨之水(B)的梯度，在40 mL/分鐘之流動速率下(0-0.5分鐘15% A，0.5-8.0分鐘線性梯度15-100% A，8.0-9.0分鐘100% A，9.0-9.1分鐘線性梯度100-15% A，9.1-10.0分鐘15% A)以提供5-[3-(苯甲氧基)-1-氟-7-{[1-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-4-基]甲基}萘-2-基]-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮(11.4 mg，20%產率)；MS (APCI$^+$) *m/z* 566.1 [M+H]$^+$。

【0584】 5-[3-(苯甲氧基)-1-氟-7-{[1-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-4-基]甲基}萘-2-基]-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮(11.4 mg，0.020 mmol)及四氫呋喃(2 mL)添加至

20 mL Barnstead Hast C反應器中之5% Pd/C濕JM#9) (6 mg，0.026 mmol)中且該混合物在50 psi氫氣及25℃下攪拌持續1.2小時，持續60小時。過濾該反應且在氮氣流下移除溶劑。殘餘物藉由逆相製備型HPLC在Phenomenex® Luna® C8(2) 5 μm 100 Å AXIA™管柱(50 mm × 30 mm)上純化。使用乙腈(A)及含0.1%乙酸銨之水(B)的梯度，在40 mL/分鐘之流動速率下(0-0.5分鐘5% A，0.5-8.0分鐘線性梯度5-100% A，8.0-9.0分鐘100% A，9.0-9.1分鐘線性梯度100-5% A，9.1-10.0分鐘5% A)以生成標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.69 - 7.55 (m, 2H), 7.32 (dd, J = 8.4, 1.7 Hz, 1H), 7.04 (s, 1H), 4.12 (s, 2H), 3.05 (q, J = 10.2 Hz, 2H), 2.85 (d, J = 11.4 Hz, 2H), 2.63 (d, J = 6.7 Hz, 2H), 2.23 (dd, J = 12.7, 10.4 Hz, 2H), 1.64 - 1.43 (m, 3H), 1.31 - 1.06 (m, 2H)；MS (APCI$^+$) *m/z* 476.1 $[M+H]^+$。

實例154：5-(1-氟-3-羥基-7-{2-[甲基(2-甲基丙基)胺基]乙氧基}萘-2-基)-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮(化合物253)

實例154A：5-[3-(苯甲氧基)-7-(2,2-二甲氧基乙氧基)-1-氟萘-2-基]-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮

【0585】 在20℃下向實例1H (2 g，4.47 mmol)於*N*,*N*-二甲基甲醯胺(40 mL)中之混合物中依序添加碳酸銫(Cs_2CO_3，4.367 g，13.42 mmol)及2-溴-1,1-二甲氧基乙烷(2.268 g，13.42 mmol)。接著，該混合物在50℃下在氮氣下攪拌持續12小時。該反應用水(20 mL)淬滅且用HCl (1 N，水溶液)酸化至pH=4。所得混合物用乙酸乙酯(3 × 200 mL)萃取。有機層用鹽水(700 mL)洗滌，經硫酸鈉乾燥，且在減壓下濃縮。殘餘物用甲基第三丁醚(100 mL)濕磨且過濾。收集濾餅且在高真空下乾燥以生成標題化合物(2.3 g，4.22 mmol，90%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.95 (s, 1 H), 7.82 (d, J=8.80 Hz, 1 H), 7.52 (br d, J=6.85 Hz, 2 H), 7.27 - 7.46 (m, 6 H), 5.24 (s, 1 H), 4.75 (s, 1 H), 4.52 (s, 1 H), 4.13 (d, J=5.01 Hz, 2 H), 3.38 (s, 5 H)；MS (ESI$^-$) *m/z* 489 $(M-H)^-$。

實例154B：5-[7-(2,2-二甲氧基乙氧基)-1-氟-3-羥基萘-2-基]-1λ⁶,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮

【0586】 在25℃下向10% Pd/C (0.859 g，8.07 mmol)於甲醇(100 mL)中之混合物中添加實例154A (2.2 g，4.04 mmol)，且接著該混合物在25℃下在氫氣球下(15 psi)攪拌持續1小時。該混合物經由矽藻土墊過濾，且濾液在減壓下濃縮以生成標題化合物(1.5 g，3.18 mmol，79%產率)，其無需進一步純化即用於下一步驟中。MS (ESI⁻) *m/z* 399 $(M-H)^-$。

實例154C：{[8-氟-6-羥基-7-(1,1,4-三側氧基-1λ⁶,2,5-噻二唑啶-2-基)萘-2-基]氧基}乙醛

【0587】 在20℃下向實例154B (1.5 g，3.18 mmol)於丙酮(10 mL)中之溶液中逐滴添加鹽酸(6 N，水溶液) (10 mL，60.0 mmol)。該反應混合物接著在60℃下加熱持續30分鐘。該反應混合物接著在減壓下濃縮。殘餘物藉由製備型HPLC：Phenomenex® Luna® C18 10 μm管柱，50 × 250 mm，流動速率80 mL/分鐘，水(0.048 M HCl水溶液)中之30-100%乙腈梯度]純化且經凍乾以生成標題化合物(182 mg，0.478 mmol，15%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 10.31 - 10.52 (m, 1 H), 9.73 (s, 1 H), 7.75 (d, J=9.13 Hz, 1 H), 7.16 - 7.30 (m, 2 H), 7.09 (s, 1 H), 5.01 (s, 2 H), 4.51 (s, 1 H)；MS (ESI⁻) *m/z* 353 $(M-H)^-$。

實例154D：5-(1-氟-3-羥基-7-{2-[甲基(2-甲基丙基)胺基]乙氧基}萘-2-基)-1λ⁶,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮

【0588】 實例154C (10 mg，0.028 mmol)溶解於甲醇(0.2 mL)中，接著添加*N*,2-二甲基丙-1-胺(4.92 mg，0.056 mmol)及乙酸(8.47 mg，0.141 mmol)，且所得混合物在室溫下攪拌30分鐘。接著添加$NaBH_3CN$ (3.55 mg，0.056 mmol)。該混合物攪拌持續2小時。該反應混合物在用乙腈(A)及具有0.1%三氟乙酸之水(B)

的梯度以50 mL/分鐘之流動速率(0-1分鐘0% A，1-20分鐘線性梯度20-100%)溶離的Phenomenex® Luna® 10 µm C18管柱(30 mm × 250 mm)上藉由製備型HPLC純化以生成標題化合物(6 mg，34%產率)。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.75 (s, 1H), 9.00 (s, 1H), 7.74 (dd, J = 9.1, 1.4 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.19 (dd, J = 9.0, 2.5 Hz, 1H), 7.07 (s, 1H), 4.48 (t, J = 5.1 Hz, 2H), 4.18 (s, 2H), 3.64 (m, 1H), 3.55 (m, 1H), 3.12 (m, 1H), 2.98 (m, 1H), 2.91 (d, J = 4.7 Hz, 3H), 2.11 (m, 1H), 0.97 (dd, J = 6.6, 4.1 Hz, 6H)；MS (APCI$^+$) *m/z* 426.0 $(M+H)^+$。

實例155：5-{1-氟-3-羥基-7-[(氧雜環戊烷-2-基)甲氧基]萘-2-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮(化合物254)

實例155A：5-{3-(苯甲氧基)-1-氟-7-[(氧雜環戊烷-2-基)甲氧基]萘-2-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮

【0589】 向產物實例1H (100 mg，0.249 mmol)於*N,N*-二甲基甲醯胺(2 mL)中之溶液中添加2-(溴甲基)四氫呋喃(90 mg，0.547 mmol)及碳酸銫(178 mg，0.547 mmol)。該反應混合物加熱至65℃隔夜。該反應混合物接著冷卻至環境溫度且分配於水(5 mL)與乙酸乙酯(5 mL)之間。水層進一步用乙酸乙酯(2 × 3 mL)萃取，且經組合之有機層用飽和氯化銨水溶液(5 mL)洗滌且經硫酸鈉乾燥。在減壓下移除揮發物且使殘餘物經受管柱層析法(SiO_2，二氯甲烷中之10%甲醇)以提供標題化合物(35 mg，0.072 mmol，29%產率)。MS (APCI$^-$) *m/z* 485 $[M-H]^-$。

實例155B：5-{1-氟-3-羥基-7-[(氧雜環戊烷-2-基)甲氧基]萘-2-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮

【0590】 實例155A之產物(55 mg，0.117 mmol)及四氫呋喃(2 mL)添加至20 mL Barnstead Hast C反應器中之5% Pd/C (濕，54 mg，0.236 mmol)中且該混合物在25℃下在58 psi氫氣下攪拌持續37小時。過濾該混合物，且在減壓下濃縮濾液。使殘餘物經受製備型HPLC [Phenomenex® Luna® C18(2) 5 µm 100 Å

AXIA™管柱(250 mm × 25 mm)。經15分鐘乙腈(A)及含0.1%乙酸銨之水(B)之30-100%梯度，流動速率25 mL/分鐘]以提供標題化合物(12 mg，0.032 mmol，23%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.79 - 7.70 (m, 2H), 7.47 (dd, J = 8.6, 1.8 Hz, 1H), 7.10 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 4.52 (s, 2H), 3.42 - 3.30 (m, 2H), 3.20 - 3.05 (m, 3H), 2.27 - 2.13 (m, 4H)；MS (APCI$^-$) m/z 379 [M-H]$^-$。

實例156：5-[1-氟-3-羥基-7-(氧雜環戊烷-3-基)萘-2-基]-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮(化合物255)

實例156A：5-[3-(苯甲氧基)-7-(2,5-二氫呋喃-3-基)-1-氟萘-2-基]-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮

【0591】 向實例1G之產物(120 mg，0.258 mmol)中添加2-(2,5-二氫呋喃-3-基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊環(65.7 mg，0.335 mmol)及2 M碳酸鈉水溶液(0.387 mL，0.774 mmol)。添加肆(三苯基膦)鈀(0) (29.8 mg，0.026 mmol)且該反應混合物用N_2鼓泡持續5分鐘。該混合物加熱至100℃且攪拌隔夜。該反應混合物冷卻至環境溫度且在減壓下移除揮發物。使殘餘物經受管柱層析法(SiO_2，矽藻土上之乾負載，二氯甲烷中之5%甲醇)以提供標題化合物(35 mg，0.077 mmol，30%產率)。MS (APCI$^+$) m/z 455 [M+H]$^+$

實例156B：5-[1-氟-3-羥基-7-(氧雜環戊烷-3-基)萘-2-基]-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮

【0592】 50 mL-圓底燒瓶經氮氣填充，隨後添加5% Pd/C (23.18 mg，0.218 mmol)及四氫呋喃(5 mL)。接著添加產物156A (40 mg，0.083 mmol)於四氫呋喃(2 mL)中之溶液。插入配備有氫氣球之接頭且使該燒瓶抽真空且用氫氣再填充(3次)。該反應在環境溫度下攪拌隔夜。該混合物在氮氣下經矽藻土墊過濾。在減壓下濃縮濾液，且使殘餘物經受製備型HPL [Phenomenex® Luna® C18(2) 5 µm 100 Å AXIA™管柱(250 mm × 25 mm)。經15分鐘乙腈(A)及含0.1%三氟乙酸

之水(B)之30-100%梯度，流動速率25 mL/分鐘]以生成標題化合物(8 mg，0.022 mmol，30 %產率)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.74 (dd, J = 8.5, 1.6 Hz, 2H), 7.47 (dd, J = 8.6, 1.8 Hz, 1H), 7.08 (s, 1H), 4.45 (s, 2H), 4.07 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 3.99 (td, J = 8.3, 4.6 Hz, 1H), 3.83 (q, J = 7.8 Hz, 1H), 3.67 - 3.59 (m, 1H), 3.56 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 2.36 (dtd, J = 12.2, 7.6, 4.5 Hz, 1H), 2.09 - 1.92 (m, 1H)；MS (APCI$^-$) m/z 365 [M-H]$^-$。

實例157：5-(7-{[1-(環丙烷磺醯基)氮雜環丁烷-3-基]甲基}-1-氟-3-羥基萘-2-基)-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮(化合物256)

【0593】 在4 mL小瓶中組合*N*,*N*-二甲基乙醯胺(2 mL)中之實例1G (78 mg，0.16 mmol，1.0當量)及SPhos Pd G4 (6.6 mg，8.38 μmol, 0.05當量)。添加((1-(第三丁氧羰基)氮雜環丁烷-3-基)甲基)碘化鋅(II) (1.86 mL，0.33 mmol，2.0當量) (0.18 M於四氫呋喃中)。該小瓶用N_2淨化，蓋帽且加熱至65℃隔夜。

【0594】 濃縮該反應混合物，且殘餘物在Waters XBridge™ C8 5 μm管柱(75 mm × 30 mm)上藉由逆相製備型HPLC純化。使用甲醇(A)及含25 mM碳酸氫銨緩衝液(pH 10)之水(B)的梯度，在40 mL/分鐘之流動速率下(0-0.5分鐘15% A，0.5-8.0分鐘線性梯度15-100% A，8.0-9.0分鐘100% A，9.0-9.1分鐘線性梯度100-15% A，9.1-10.0分鐘15% A)以提供3-{[6-(苯甲氧基)-8-氟-7-(1,1,4-三側氧基-1λ^6,2,5-噻二唑啶-2-基)萘-2-基]甲基}氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯(61.1 mg，66%產率)。

【0595】 殘餘物溶解於二氯甲烷(1 mL)中且添加三氟乙酸(100 μL)。該反應在環境溫度下攪拌，直至藉由HPLC/MS (管柱：Phenomenex® Luna® 5 μm，C8(2) 100 Å，50 × 2.00 mm。使用乙腈(A)/含0.1%乙酸銨之水(B)的梯度，在2 mL/分鐘之流動速率下(0-2.5分鐘線性梯度0-100% A，2.5-2.9分鐘線性梯度100-0% A，2.9- 3.0分鐘0% A)。滯留時間1.304分鐘。)在氮氣流下移除揮發物且5-

{7-[(氮雜環丁烷-3-基)甲基]-3-(苯甲氧基)-1-氟萘-2-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮在真空中乾燥。

【0596】 5-{7-[(氮雜環丁烷-3-基)甲基]-3-(苯甲氧基)-1-氟萘-2-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮(31.9 mg，0.07 mmol，1.0當量)溶解於*N*,*N*-二甲基甲醯胺(0.5 mL)中。添加*N*-乙基-*N*-異丙基丙-2-胺(34 μL，0.20 mmol，3.0當量)，隨後添加環丙基磺醯氯(8 μL，0.08 mmol，1.2當量)。該反應在環境溫度下攪拌隔夜。該反應藉由逆相製備型HPLC在Phenomenex® Luna® C8(2) 5 μm 100 Å AXIA™管柱(50 mm × 30 mm)上純化。使用乙腈(A)及含0.1%乙酸銨之水(B)的梯度，在40 mL/分鐘之流動速率下(0-0.5分鐘15% A，0.5-8.0分鐘線性梯度15-100% A，8.0-9.0分鐘100% A，9.0-9.1分鐘線性梯度100-15% A，9.1-10.0分鐘15% A)以生成5-[3-(苯甲氧基)-7-{[1-(環丙烷磺醯基)氮雜環丁烷-3-基]甲基}-1-氟萘-2-基]-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮(19.7 mg，50%產率)。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.80 - 7.69 (m, 2H), 7.56 - 7.53 (m, 2H), 7.44 - 7.25 (m, 5H), 5.23 (s, 2H), 4.12 (s, 2H), 3.95 - 3.88 (m, 2H), 3.72 - 3.65 (m, 2H), 3.08 - 3.02 (m, 2H), 3.01 - 2.92 (m, 1H), 2.74 - 2.67 (m, 1H), 1.07 - 0.94 (m, 2H), 0.94 - 0.85 (m, 2H)。

【0597】 5-[3-(苯甲氧基)-7-{[1-(環丙烷磺醯基)氮雜環丁烷-3-基]甲基}-1-氟萘-2-基]-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮(20 mg，0.036 mmol)及四氫呋喃(2 mL)、甲醇(1 mL)及二氯甲烷(0.2 mL)之溶劑混合物添加至20 mL Barnstead Hast C反應器中之濕5% Pd/C (20 mg，0.094 mmol)中且該混合物在50 psi氫氣及25℃下攪拌持續17小時。HPLC分析指示不完全轉化(管柱：Supelco Ascentis® Express C18，2.7 μm熔核矽石，4.6 × 150 mm。使用乙腈(A)/含0.1% $HClO_4$之水(B)的梯度，在1.5 mL/分鐘之流動速率下(0-8分鐘線性梯度10-90% A，8-13分鐘90% A。滯留時間4.1分鐘。)，且該氫化再繼續氫化持續14小時。HPLC指示起始材

料之完全消耗。過濾該反應混合物且在氮氣流下濃縮。殘餘物溶解於二甲亞碸/甲醇中且在Waters XBridge™ C8 5 μm管柱(75 mm × 30 mm)上藉由逆相製備型HPLC純化。使用甲醇(A)及含25 mM碳酸氫銨緩衝液(pH 10)之水(B)的梯度，在40 mL/分鐘之流動速率下(0-0.5分鐘15% A，0.5-8.0分鐘線性梯度15-100% A，8.0-9.0分鐘100% A，9.0-9.1分鐘線性梯度100-15% A，9.1-10.0分鐘15% A)以提供標題化合物(10.4 mg，61%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.74 - 7.60 (m, 2H), 7.36 (dd, J = 8.4, 1.7 Hz, 1H), 7.05 (s, 1H), 4.12 (s, 2H), 3.91 (s, 2H), 3.73 - 3.63 (m, 2H), 3.10 - 2.91 (m, 3H), 2.75 - 2.67 (m, 1H), 1.11 - 0.99 (m, 2H), 0.95 - 0.80 (m, 2H)；MS (ESI$^+$) m/z 470.5 $[M+H]^+$。

實例158：5-(7-{[1-(環丙烷磺醯基)哌啶-4-基]甲基}-1-氟-3-羥基萘-2-基)-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮(化合物257)

【0598】 在4 mL小瓶中組合*N*,*N*-二甲基乙醯胺(2 mL)中之實例1G (91 mg，0.196 mmol，1.0當量)及SPhos Pd G4 (7.7 mg，9.78 μmol, 0.05當量)。添加((1-(第三丁氧羰基)哌啶-4-基)甲基)碘化鋅(II) (2.445 mL，0.391 mmol，2.0當量)(0.16 M於四氫呋喃中)。該小瓶用N_2淨化，蓋帽且加熱至65℃隔夜。

【0599】 濃縮該反應混合物，且殘餘物在Waters XBridge™ C8 5 μm管柱(75 mm × 30 mm)上藉由逆相製備型HPLC純化。使用甲醇(A)及含25 mM碳酸氫銨緩衝液(pH 10)之水(B)的梯度，在40 mL/分鐘之流動速率下(0-0.5分鐘35% A，0.5-8.0分鐘線性梯度35-100% A，8.0-9.0分鐘100% A，9.0-9.1分鐘線性梯度100-35% A，9.1-10.0分鐘35% A)以提供4-{[6-(苯甲氧基)-8-氟-7-(1,1,4-三側氧基-1λ^6,2,5-噻二唑啶-2-基)萘-2-基]甲基}哌啶-1-甲酸第三丁酯(95.7 mg，84%產率)。MS (APCI$^+$) m/z 601.4 $[M+H_2O]^+$。

【0600】 4-{[6-(苯甲氧基)-8-氟-7-(1,1,4-三側氧基-1λ^6,2,5-噻二唑啶-2-基)萘-

2-基]甲基}哌啶-1-甲酸第三丁酯溶解於二氯甲烷(1 mL)中且添加三氟乙酸(100 μL)。該反應在環境溫度下攪拌，直至藉由HPLC/MS (管柱：Phenomenex® Luna® 5 μm，C8(2) 100 Å，50 × 2.00 mm。使用乙腈(A)/含0.1%乙酸銨之水(B)的梯度，在2 mL/分鐘之流動速率下(0-2.5分鐘線性梯度0-100% A，2.5-2.9分鐘線性梯度100-0% A，2.9- 3.0分鐘0% A)。滯留時間1.376分鐘。)發現該反應完成。在氮氣流下移除揮發物且在真空中乾燥5-{3-(苯甲氧基)-1-氟-7-[(哌啶-4-基)甲基]萘-2-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮。

【0601】 5-{3-(苯甲氧基)-1-氟-7-[(哌啶-4-基)甲基]萘-2-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮(31.9 mg，0.07 mmol，1.0當量)溶解於*N*,*N*-二甲基甲醯胺(0.5 mL)中。添加*N*-乙基-*N*-異丙基丙-2-胺(34 μL，0.20 mmol，3.0當量)，隨後添加環丙基磺醯氯(8 μL，0.08 mmol，1.2當量)。該反應在環境溫度下攪拌隔夜。該反應藉由逆相製備型HPLC在Phenomenex® Luna® C8(2) 5 μm 100 Å AXIA™管柱(50 mm × 30 mm)上純化。使用乙腈(A)及含0.1%乙酸銨之水(B)的梯度，在40 mL/分鐘之流動速率下(0-0.5分鐘15% A，0.5-8.0分鐘線性梯度15-100% A，8.0-9.0分鐘100% A，9.0-9.1分鐘線性梯度100-15% A，9.1-10.0分鐘15% A)以提供5-[3-(苯甲氧基)-7-{[1-(環丙烷磺醯基)哌啶-4-基]甲基}-1-氟萘-2-基]-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮(19.2 mg，50%產率)。

【0602】 純五甲基苯(10.1 mg，0.07 mmol，2.0當量)添加至含有5-[3-(苯甲氧基)-7-{[1-(環丙烷磺醯基)哌啶-4-基]甲基}-1-氟萘-2-基]-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮之反應小瓶中。添加二氯甲烷(1 mL)，且對該小瓶蓋帽且冷卻至-78℃。逐滴添加BCl_3 (1 M於二氯甲烷中，100 μL，0.1 mmol，3.0當量)。該反應混合物在-78℃下攪拌持續1小時。添加100 μL 1:1甲醇/二氯甲烷混合物。該混合物在氮氣流下乾燥且在二甲亞碸/甲醇中復原且在Waters XBridge™ C8 5 μm管柱(75

mm × 30 mm)上藉由逆相製備型HPLC純化。使用甲醇(A)及含25 mM碳酸氫銨緩衝液(pH 10)之水(B)的梯度，在40 mL/分鐘之流動速率下(0-0.5分鐘15% A，0.5-8.0分鐘線性梯度15-100% A，8.0-9.0分鐘100% A，9.0-9.1分鐘線性梯度100-15% A，9.1-10.0分鐘15% A)以提供標題化合物(8.8 mg，52%產率)。^{1}H NMR (501 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.73 - 7.68 (m, 2H), 7.39 (dd, J = 8.4, 1.7 Hz, 1H), 7.09 (s, 1H), 4.17 (s, 2H), 3.65 - 3.55 (m, 2H), 2.84 - 2.76 (m, 2H), 2.72 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 1.73 - 1.67 (m, 2H), 1.33 - 1.25 (m, 2H), 1.03 - 0.96 (m, 2H), 0.96 - 0.89 (m, 2H)。

實例159：5-[1-氟-3-羥基-7-(吡咯啶-2-基)萘-2-基]-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮(化合物258)

【0603】 在4 mL小瓶中組合*N*,*N*-二甲基乙醯胺(0.5 mL)中之$NiCl_2$二甲氧基乙烷加合物(1.44 mg，0.006 mmol，0.12當量)及4,4′-二-第三丁基-2,2′-二皮頂級(1.75 mg，0.006 mmol，0.12當量)。添加5-{7-溴-1-氟-3-[(2-甲氧基乙氧基)甲氧基]萘-2-基}-2-[(2-甲氧基乙氧基)甲基]-1λ6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮(實例127A，30 mg，0.05 mmol，1.0當量)、(1-(第三丁氧羰基)吡咯啶-2-基)三氟硼酸鉀(22.6 mg，0.08 mmol，2.0當量)及雙[3,5-二氟-2-[5-(三氟甲基)-2-吡啶基]苯基]銥(1+); 2-(2-吡啶基)吡啶; 六氟磷酸鹽(5.0 mg，0.005 mmol，0.03當量)，隨後添加二噁烷(0.5 mL)。添加2,6-二甲基吡啶(10 μL，0.087 mmol，1.6當量)，且該反應混合物使用450 nm LED光反應器經照射隔夜。

【0604】 過濾該反應且在Waters XBridge™ C8 5 μm管柱(75 mm × 30 mm)上藉由逆相製備型HPLC純化。使用甲醇(A)及含25 mM碳酸氫銨緩衝液(pH 10)之水(B)的梯度，在40 mL/分鐘之流動速率下(0-0.5分鐘35% A，0.5-8.0分鐘線性梯度35-100% A，8.0-9.0分鐘100% A，9.0-9.1分鐘線性梯度100-35% A，9.1-10.0

分鐘35% A)以提供2-{8-氟-6-[(2-甲氧基乙氧基)甲氧基]-7-(1,1,4-三側氧基-1λ⁶,2,5-噻二唑啶-2-基)萘-2-基}吡咯啶-1-甲酸第三丁酯。2-{8-氟-6-[(2-甲氧基乙氧基)甲氧基]-7-(1,1,4-三側氧基-1λ⁶,2,5-噻二唑啶-2-基)萘-2-基}吡咯啶-1-甲酸第三丁酯用1含4 M HCl之二噁烷(1 mL)處理且攪拌，直至藉由HPLC/MS (管柱：Phenomenex® Luna® 5 μm，C8(2) 100 Å，50 × 2.00 mm。使用乙腈(A)/含0.1%乙酸銨之水(B)的梯度，在2 mL/分鐘之流動速率下(0-2.5分鐘線性梯度0-100% A，2.5-2.9分鐘線性梯度100-0% A，2.9- 3.0分鐘0% A)。滯留時間0.93分鐘)發現完成。該反應在Waters XBridge™ C8 5 μm管柱(75 mm × 30 mm)上藉由逆相製備型HPLC純化。使用甲醇(A)及含25 mM碳酸氫銨緩衝液(pH 10)之水(B)的梯度，在40 mL/分鐘之流動速率下(0-0.5分鐘5% A，0.5-8.0分鐘線性梯度5-100% A，8.0-9.0分鐘100% A，9.0-9.1分鐘線性梯度100-5% A，9.1-10.0分鐘5% A)以提供標題化合物(4 mg，20%產率)。^{1}H NMR (501 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.99 - 7.91 (m, 1H), 7.80 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.55 (dd, J = 8.7, 1.8 Hz, 1H), 7.18 - 6.98 (m, 1H), 4.63 - 4.55 (m, 1H), 4.15 (s, 2H), 3.39 - 3.20 (m, 2H), 2.46 - 2.31 (m, 1H), 2.20 - 1.95 (m, 3H)；MS (ESI$^-$) m/z 364.0 $(M-H)^+$。

實例160：5-(7-{[1-(環丙烷磺醯基)哌啶-3-基]甲基}-1-氟-3-羥基萘-2-基)-1λ⁶,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮(化合物259)

【0605】 在4 mL小瓶中組合*N*,*N*-二甲基乙醯胺(1 mL)中之實例1G (98 mg，0.21 mmol，1.0當量)及SPhos Pd G4 (7.2 mg，10.5 μmol, 0.05當量)。添加((1-(第三丁氧羰基)哌啶-3-基)甲基)碘化鋅(II) (2.81 mL，0.42 mmol，2.0當量) (0.15 M於四氫呋喃中)。該小瓶用N_2淨化，蓋帽且加熱至65℃隔夜。濃縮該反應混合物，且殘餘物在Waters XBridge™ C8 5 μm管柱(75 mm × 30 mm)上藉由逆相製備型HPLC純化。使用甲醇(A)及含25 mM碳酸氫銨緩衝液(pH 10)之水(B)的梯

度，在40 mL/分鐘之流動速率下(0-0.5分鐘35% A，0.5-8.0分鐘線性梯度35-100% A，8.0-9.0分鐘100% A，9.0-9.1分鐘線性梯度100-35% A，9.1-10.0分鐘35% A)以提供3-{[6-(苯甲氧基)-8-氟-7-(1,1,4-三側氧基-1λ⁶,2,5-噻二唑啶-2-基)萘-2-基]甲基}哌啶-1-甲酸第三丁酯(62.1 mg，51%產率)。

【0606】 3-{[6-(苯甲氧基)-8-氟-7-(1,1,4-三側氧基-1λ⁶,2,5-噻二唑啶-2-基)萘-2-基]甲基}哌啶-1-甲酸第三丁酯溶解於二氯甲烷(1 mL)中且添加三氟乙酸(100 μL)。該反應混合物在環境溫度下攪拌，直至藉由HPLC/MS（管柱：Phenomenex® Luna® 5 μm，C8(2) 100 Å，50 × 2.00 mm。使用乙腈(A)/含0.1%乙酸銨之水(B)的梯度，在2 mL/分鐘之流動速率下(0-2.5分鐘線性梯度0-100% A，2.5-2.9分鐘線性梯度100-0% A，2.9- 3.0分鐘0% A)。滯留時間1.391分鐘。)發現該反應完成。在氮氣流下移除揮發物且在真空中乾燥5-{3-(苯甲氧基)-1-氟-7-[(哌啶-3-基)甲基]萘-2-基}-1λ⁶,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮。

【0607】 5-{3-(苯甲氧基)-1-氟-7-[(哌啶-3-基)甲基]萘-2-基}-1λ⁶,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮(31.9 mg，0.07 mmol，1.0當量)溶解於*N,N*-二甲基甲醯胺(0.5 mL)中。添加*N*-乙基-*N*-異丙基丙-2-胺(34 μL，0.20 mmol，3.0當量)，隨後添加環丙基磺醯氯(8 μL，0.08 mmol，1.2當量)。該反應在環境溫度下攪拌隔夜。該反應藉由逆相製備型HPLC在Phenomenex® Luna® C8(2) 5 μm 100 Å AXIA™管柱(50 mm × 30 mm)上純化。使用乙腈(A)及含0.1%乙酸銨之水(B)的梯度，在40 mL/分鐘之流動速率下(0-0.5分鐘15% A，0.5-8.0分鐘線性梯度15-100% A，8.0-9.0分鐘100% A，9.0-9.1分鐘線性梯度100-15% A，9.1-10.0分鐘15% A)以提供5-[3-(苯甲氧基)-7-{[1-(環丙烷磺醯基)哌啶-3-基]甲基}-1-氟萘-2-基]-1λ⁶,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮(18.2 mg，47%產率)。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.81 - 7.68 (m, 2H), 7.59 - 7.49 (m, 2H), 7.48 - 7.25 (m, 5H), 5.23 (s, 2H), 4.12 (d, J = 3.4 Hz,

2H), 3.40 (d, J = 11.4 Hz, 2H), 2.86 - 2.55 (m, 5H), 1.90 - 1.81 (m, 1H), 1.75 - 1.60 (m, 2H), 1.46 - 1.37 (m, 1H), 1.26 - 1.05 (m, 1H), 0.99 - 0.92 (m, 2H), 0.87 - 0.77 (m, 2H)。

【0608】 純五甲基苯(10.1 mg，0.07 mmol，2.0當量)添加至含有5-[3-(苯甲氧基)-7-{[1-(環丙烷磺醯基)哌啶-3-基]甲基}-1-氟萘-2-基]-1λ6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮之反應小瓶中。添加二氯甲烷(1 mL)，且對該小瓶蓋帽且冷卻至-78℃。逐滴添加BCl_3 (1 M於二氯甲烷中，100 μL，0.1 mmol，3.0當量)。該反應混合物在-78℃下攪拌持續1小時。添加100 μL 1:1甲醇/二氯甲烷混合物。該混合物在氮氣流下乾燥且在二甲亞碸/甲醇中復原且在Waters XBridge™ C8 5 μm管柱(75 mm × 30 mm)上藉由逆相製備型HPLC純化。使用甲醇(A)及含25 mM碳酸氫銨緩衝液(pH 10)之水(B)的梯度，在40 mL/分鐘之流動速率下(0-0.5分鐘15% A，0.5-8.0分鐘線性梯度15-100% A，8.0-9.0分鐘100% A，9.0-9.1分鐘線性梯度100-15% A，9.1-10.0分鐘15% A)以提供標題化合物(8.8 mg，52%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.75 - 7.68 (m, 2H), 7.41 (dd, J = 8.5, 1.8 Hz, 1H), 7.10 (s, 1H), 4.17 (s, 2H), 3.49 (t, J = 14.0 Hz, 2H), 2.91 - 2.81 (m, 1H), 2.75 - 2.58 (m, 2H), 1.94 - 1.89 (m, 1H), 1.81 - 1.70 (m, 2H), 1.52 - 1.45 (m, 1H), 1.22 - 1.15 (m, 1H), 1.05 - 0.95 (m, 2H), 0.91 - 0.85 (m, 2H)。

實例161：5-[7-(二氟甲氧基)-1-氟-3-羥基萘-2-基]-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮(化合物260)

【0609】 向實例1H (200 mg，0.497 mmol)於乙腈(1.2 mL)中之漿液中添加氫氧化鉀(558 mg，9.94 mmol)於水(1.2 mL)中之溶液。其後，該混合物冷卻至-78℃，且(溴二氟甲基)膦酸二乙酯(177 μL，0.994 mmol)一次性添加至該經冷凍溶液中。在溫至環境溫度之後，該反應攪拌15分鐘，用乙酸乙酯(10 mL)稀釋，

且用1 M HCl (20 mL)淬滅。分離所得層。有機層用鹽水(2 × 10 mL)洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾，且在真空中濃縮(14毫巴，36℃)以提供191 mg 5-[3-(苯甲氧基)-7-(二氟甲氧基)-1-氟萘-2-基]-1λ⁶,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮，其懸浮於含1,2,3,4,5-五甲基苯(188 mg，1.27 mmol)之二氯甲烷(2.1 mL)中且冷卻至-78℃。經5分鐘逐滴添加三氯化硼溶液(844 µL，0.844 mmol，1.0 M於二氯甲烷中)。15分鐘之後，該反應用無水甲醇(205 µL，5.07 mmol)淬滅，且該混合物在氮氣下溫至環境溫度。移除揮發物以提供殘餘物，該殘餘物溶解於二甲亞碸:甲醇(1:1，3 mL)中且藉由逆相HPLC [Phenomenex® Luna® 10 µM C18(2) 100 Å，AX(00G-4253-U0-AX)管柱，250 × 30 mm，50 mL/分鐘，1次注射，經15分鐘5% → 95%乙腈/水(具有0.1%三氟乙酸)，在205 nm下監測/收集]純化以提供標題化合物(51.8 mg，0.143 mmol，34%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 7.73 (dd, J = 9.3, 1.2 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.30 (dd, J = 9.3, 2.5 Hz, 1H), 7.09 (s, 1H), 6.91 (t, J_{H-F} = 74.4 Hz, 1H), 4.55 (s, 2H)；MS (ESI$^-$) m/z 361 [M-H]$^-$。

實例162：5-(7-{[1-(環丙烷磺醯基)吡咯啶-3-基]甲基}-1-氟-3-羥基萘-2-基)-1λ⁶,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮(化合物261)

【0610】 在4 mL小瓶中組合*N*,*N*-二甲基乙醯胺(2 mL)中之5-{7-溴-1-氟-3-[(2-甲氧基乙氧基)甲氧基]萘-2-基}-2-[(2-甲氧基乙氧基)甲基]-1λ6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮(實例127A，100 mg，0.181 mmol，1.0當量)及Pd SPhos G4 (7.20 mg，9.07 µmol, 0.05當量)。添加((1-(第三丁氧羰基)吡咯啶-3-基)甲基)碘化鋅(II) (3.30 mL，0.363 mmol，2.0當量，0.11 M於四氫呋喃中)。該小瓶用N_2淨化，蓋帽且加熱至65℃隔夜。殘餘物在Waters XBridge™ C8 5 µm管柱(75 mm × 30 mm)上藉由逆相製備型HPLC純化。使用甲醇(A)及含25 mM碳酸氫銨緩衝液(pH 10)之水(B)的梯度，在40 mL/分鐘之流動速率下(0-0.5分鐘25% A，0.5-8.0分鐘

線性梯度25-100% A，8.0-9.0分鐘100% A，9.0-9.1分鐘線性梯度100-25% A，9.1-10.0分鐘5% A)以生成3-({8-氟-6-[(2-甲氧基乙氧基)甲氧基]-7-(1,1,4-三側氧基-1λ^6,2,5-噻二唑啶-2-基)萘-2-基}甲基)吡咯啶-1-甲酸第三丁酯(42.1 mg，41%產率)。

【0611】 3-({8-氟-6-[(2-甲氧基乙氧基)甲氧基]-7-(1,1,4-三側氧基-1λ^6,2,5-噻二唑啶-2-基)萘-2-基}甲基)吡咯啶-1-甲酸第三丁酯懸浮於含4 M HCl之二噁烷(1 mL)中，攪拌持續10分鐘且在氮氣流下乾燥以生成5-{1-氟-3-羥基-7-[(吡咯啶-3-基)甲基]萘-2-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.79 - 7.56 (m, 2H), 7.38 (dd, J = 8.5, 1.7 Hz, 1H), 7.05 (s, 1H), 4.13 (s, 2H), 3.26 - 3.01 (m, 3H), 2.86 - 2.72 (m, 3H), 2.58 - 2.52 (m, 1H), 2.05 - 1.84 (m, 1H), 1.67 - 1.48 (m, 1H)；MS (ESI$^+$) m/z 380.3 (M+H)$^+$。

【0612】 5-{1-氟-3-羥基-7-[(吡咯啶-3-基)甲基]萘-2-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮(32 mg，0.08 mmol，1.0當量)溶解於*N*,*N*-二甲基甲醯胺(1.0 mL)中。添加*N*-乙基-*N*-異丙基丙-2-胺(44 μL，0.25 mmol，3.0當量)，隨後添加環丙基磺醯氯(10 μL，0.10 mmol，1.2當量)。該反應在環境溫度下攪拌隔夜。該反應藉由逆相製備型HPLC在Phenomenex® Luna® C8(2) 5 μm 100 Å AXIA™管柱(50 mm × 30 mm)上純化。使用乙腈(A)及含0.1%乙酸銨之水(B)的梯度，在40 mL/分鐘之流動速率下(0-0.5分鐘5% A，0.5-8.0分鐘線性梯度5-100% A，8.0-9.0分鐘100% A，9.0-9.1分鐘線性梯度100-5% A，9.1-10.0分鐘5% A)以提供標題化合物(4.6 mg，11%產率)。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.71 - 7.64 (m, 2H), 7.38 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.04 (s, 1H), 4.12 (s, 2H), 3.49 - 3.19 (m, 4H), 3.02 - 2.95 (m, 1H), 2.87 - 2.78 (m, 1H), 1.67 - 1.55 (m, 1H), 1.16 (d, J = 17.7 Hz, 4H), 0.97 - 0.87 (m, 3H)；MS (ESI$^-$) m/z 483.0 [M-H]$^+$。

實例163：5-{1-氟-3-羥基-7-[(吡咯啶-3-基)甲基]萘-2-基}-1λ⁶,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮(化合物262)

【0613】 在4 mL小瓶中組合*N*,*N*-二甲基乙醯胺(2 mL)中之5-{7-溴-1-氟-3-[(2-甲氧基乙氧基)甲氧基]萘-2-基}-2-[(2-甲氧基乙氧基)甲基]-1λ⁶,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮(實例127A，100 mg，0.181 mmol，1.0當量)及Pd SPhos G4 (7.20 mg，9.07 μmol, 0.05當量)。添加((1-(第三丁氧羰基)吡咯啶-3-基)甲基)碘化鋅(II) (3.30 mL，0.363 mmol，2.0當量，0.11 M於四氫呋喃中)。該小瓶用N_2淨化，蓋帽且加熱至65℃隔夜。殘餘物在Waters XBridge™ C8 5 μm管柱(75 mm × 30 mm)上藉由逆相製備型HPLC純化。使用甲醇(A)及含25 mM碳酸氫銨緩衝液(pH 10)之水(B)的梯度，在40 mL/分鐘之流動速率下(0-0.5分鐘25% A，0.5-8.0分鐘線性梯度25-100% A，8.0-9.0分鐘100% A，9.0-9.1分鐘線性梯度100-25% A，9.1-10.0分鐘5% A)以生成3-[(8-氟-6-[(2-甲氧基乙氧基)甲氧基]-7-{5-[(2-甲氧基乙氧基)甲基]-1,1,4-三側氧基-1λ⁶,2,5-噻二唑啶-2-基}萘-2-基)甲基]吡咯啶-1-甲酸第三丁酯。

【0614】 該3-[(8-氟-6-[(2-甲氧基乙氧基)甲氧基]-7-{5-[(2-甲氧基乙氧基)甲基]-1,1,4-三側氧基-1λ⁶,2,5-噻二唑啶-2-基}萘-2-基)甲基]吡咯啶-1-甲酸第三丁酯之樣品懸浮於含4 M HCl之二噁烷(1 mL)中，攪拌持續10分鐘且在氮氣流下乾燥。殘餘物在Waters XBridge™ C8 5 μm管柱(75 mm × 30 mm)上藉由逆相製備型HPLC純化。使用甲醇(A)及含25 mM碳酸氫銨緩衝液(pH 10)之水(B)的梯度，在40 mL/分鐘之流動速率下(0-0.5分鐘5% A，0.5-8.0分鐘線性梯度5-100% A，8.0-9.0分鐘100% A，9.0-9.1分鐘線性梯度100-5% A，9.1-10.0分鐘5% A)以提供標題化合物(2.1 mg)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.79 - 7.56 (m, 2H), 7.38 (dd, J = 8.5, 1.7 Hz, 1H), 7.05 (s, 1H), 4.13 (s, 2H), 3.26 - 3.01 (m, 3H), 2.86 - 2.72 (m, 3H), 2.58 - 2.52 (m, 1H), 2.05 - 1.84 (m, 1H), 1.67 - 1.48 (m, 1H)；MS

(ESI$^+$) *m/z* 380.3 $(M+H)^+$。

實例164：5-[7-(2,5-二氫呋喃-3-基)-1-氟-3-羥基萘-2-基]-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮(化合物263)

【0615】 向微波管中饋入實例128A之產物(80 mg，0.213 mmol)、2-(2,5-二氫呋喃-3-基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊環(54.3 mg，0.277 mmol)、1,1'-雙(二-第三丁基膦基)二茂鐵二氯化鈀(2.085 mg，3.20 μmol)及碳酸鉀(88 mg，0.640 mmol)隨後添加1,4-二噁烷(2 mL)及水(1 mL)。該反應混合物用N_2沖洗持續5分鐘且在60℃下攪拌隔夜。該反應接著冷卻至環境溫度且分配於水(5 mL)與乙酸乙酯(5 mL)之間。水層用乙酸乙酯(2 × 3 mL)萃取，經組合之有機層用飽和氯化銨水溶液(5 mL)洗滌且經硫酸鈉乾燥。在減壓下移除揮發物，且使殘餘物經受製備型HPLC [Phenomenex® Luna® C18(2) 5 μm 100 Å AXIA™管柱(250 mm × 25 mm)。經15分鐘乙腈(A)及含0.1%三氟乙酸之水(B)之30-100%梯度，流動速率25 mL/分鐘]以提供標題化合物(40 mg，0.110 mmol，52%產率)。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 10.76 (s, 1H), 7.79 (s, 2H), 7.64 (s, 1H), 7.12 (s, 1H), 6.65 (t, J = 2.1 Hz, 1H), 5.01 (td, J = 4.7, 2.0 Hz, 2H), 4.77 (td, J = 4.7, 1.9 Hz, 2H), 4.50 (s, 2H)；MS (APCI$^-$) *m/z* 363 $[M-H]^-$。

實例165：5-[7-(3,6-二氫-2*H*-哌喃-4-基)-1-氟-3-羥基萘-2-基]-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮(化合物264)

【0616】 向微波管中饋入實例128A之產物(80 mg，0.213 mmol)、2-(3,6-二氫-2*H*-哌喃-4-基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊環(58.2 mg，0.277 mmol)、碳酸鉀(88 mg，0.640 mmol)及1,1'-雙(二-第三丁基膦基)二茂鐵二氯化鈀(2.085 mg，3.20 μmol)。隨後添加1,4-二噁烷(2 mL)及水(1 mL)，且該反應混合物用N_2沖洗持續5分鐘且在60℃下攪拌隔夜。該混合物接著冷卻至環境溫度且分配於水(5 mL)與乙酸乙酯(5 mL)之間。水層用乙酸乙酯(2 × 3 mL)萃取。經組合之有機層

用飽和氯化銨水溶液(5 mL)洗滌且經硫酸鈉乾燥。在減壓下移除揮發物且使殘餘物經受製備型HPLC [Phenomenex® Luna® C18(2) 5 μm 100 Å AXIA™管柱(250 mm × 25 mm)。經15分鐘乙腈(A)及含0.1%三氟乙酸之水(B)之30-100%梯度，流動速率25 mL/分鐘]以提供標題化合物(37 mg，0.098 mmol，46%產率)。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 10.65 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.79 - 7.71 (m, 2H), 7.10 (s, 1H), 6.45 (dq, J = 2.9, 1.4 Hz, 1H), 4.49 (s, 2H), 4.27 (q, J = 2.8 Hz, 2H), 3.87 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 2.56 (ddd, J = 8.9, 5.7, 2.9 Hz, 2H)；MS (APCI$^-$) m/z 377 [M-H]$^-$。

實例166：5-[7-(2,5-二氫-1*H*-吡咯-3-基)-1-氟-3-羥基萘-2-基]-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮(化合物265)

【0617】 50 mL圓底燒瓶中之實例123A之產物(75 mg，0.135 mmol)及1,2,3,4,5-五甲基苯(60.3 mg，0.406 mmol)用氮氣沖洗持續5分鐘。接著添加二氯甲烷(2 mL)，且該異質懸浮液冷卻至-78℃且平衡持續5分鐘。隨後，經5分鐘逐滴添加三氯硼烷(0.406 mL，0.406 mmol)於二氯甲烷中之1 M溶液。結果，該反應在-78℃下用乙醇(0.1 mL)及二氯甲烷(0.9 mL)淬滅且接著緩慢地溫至環境溫度。在減壓下移除揮發物，且使殘餘物經受製備型HPLC [Phenomenex® Luna® C18(2) 5 μm 100 Å AXIA™管柱(250 mm × 25 mm)。經15分鐘乙腈(A)及含0.1%乙酸銨之水(B)之30-100%梯度，流動速率25 mL/分鐘]以提供標題化合物(8 mg，0.022 mmol，16%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.78 (broad, 3H), 7.09 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 6.56 (t, J = 2.1 Hz, 1H), 4.49 (q, J = 2.4 Hz, 2H), 4.19 (q, J = 2.4 Hz, 2H), 4.10 (s, 2H)；MS (APCI$^+$) m/z 364 [M+H]$^+$。

實例167：5-[1-氟-3-羥基-7-(吡啶-3-基)萘-2-基]-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮(化合物266)

【0618】 向微波管中饋入實例128A之產物(80 mg，0.213 mmol)、3-(4,4,5,5-

四甲基-1,3,2-二氧硼戊環-2-基)吡啶(56.8 mg，0.277 mmol)、碳酸鉀(88 mg，0.640 mmol)及1,1'-雙(二-第三丁基膦基)二茂鐵二氯化鈀(2.085 mg，3.20 μmol)。隨後添加1,4-二噁烷(2 mL)及水(1 mL)。該反應混合物用N_2沖洗持續5分鐘且在60℃下攪拌隔夜。該反應接著冷卻至環境溫度且分配於水(5 mL)與乙酸乙酯(5 mL)之間。水層用乙酸乙酯(2 × 3 mL)萃取。經組合之有機層用飽和氯化銨水溶液(5 mL)洗滌且經硫酸鈉乾燥。在減壓下移除揮發物且使殘餘物經受製備型HPLC [Phenomenex® Luna® C18(2) 5 μm 100 Å AXIA™管柱(250 mm × 25 mm)。經15分鐘乙腈(A)及含0.1%三氟乙酸之水(B)之30-100%梯度，流動速率25 mL/分鐘]以生成標題化合物(26 mg，0.07 mmol，33%)。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 10.53 (s, 1H), 9.20 (s, 1H), 8.73 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.60 - 8.55 (m, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.97 - 7.92 (m, 1H), 7.80 (dd, J = 8.1, 5.1 Hz, 1H), 7.17 (s, 1H), 4.33 (s, 2H)；MS (APCI$^-$) m/z 372 [M-H]$^-$。

實例168：5-{7-[(氮雜環丁烷-3-基)甲基]-1-氟-3-羥基萘-2-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮(化合物267)

【0619】 在4 mL小瓶中組合*N*,*N*-二甲基乙醯胺(1 mL)中之5-(7-溴-1-氟-3-羥基萘-2-基)-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮(50 mg，0.133 mmol，1.0當量，實例128A)及Pd SPhos G4 (5.29 mg，6.66 μmol, 0.05當量)。添加((1-(第三丁氧羰基)氮雜環丁烷-3-基)甲基)碘化鋅(II) (1.481 mL，0.267 mmol，2.0當量) (0.18 M於四氫呋喃中)。該反應用N_2淨化，蓋帽且加熱至65℃隔夜。殘餘物在Waters XBridge™ C8 5 μm管柱(75 mm × 30 mm)上藉由逆相製備型HPLC純化。使用甲醇(A)及含25 mM碳酸氫銨緩衝液(pH 10)之水(B)的梯度，在40 mL/分鐘之流動速率下(0-0.5分鐘5% A，0.5-8.0分鐘線性梯度5-100% A，8.0-9.0分鐘100% A，9.0-9.1分鐘線性梯度100-5% A，9.1-10.0分鐘5% A)以生成3-{[8-氟-6-羥基-7-(1,1,4-三側氧基-1λ^6,2,5-噻二唑啶-2-基)萘-2-基]甲基}氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯。

【0620】 殘餘物溶解於1 mL二氯甲烷中且添加100 μL三氟乙酸。該反應在環境溫度下攪拌持續10分鐘。在氮氣流下移除揮發物。殘餘物在二甲亞碸/甲醇中復原且在Waters XBridgeTM C8 5 μm管柱(75 mm × 30 mm)上藉由逆相製備型HPLC純化。使用甲醇(A)及含25 mM碳酸氫銨緩衝液(pH 10)之水(B)的梯度，在40 mL/分鐘之流動速率下(0-0.5分鐘5% A，0.5-8.0分鐘線性梯度5-100% A，8.0-9.0分鐘100% A，9.0-9.1分鐘線性梯度100-5% A，9.1-10.0分鐘5% A)以提供標題化合物(7 mg，14%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.73 7.62 (m, 2H), 7.32 (dd, J = 8.5, 1.7 Hz, 1H), 7.08 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 4.14 (s, 2H), 4.02 3.94 (m, 2H), 3.80 3.64 (m, 2H), 3.21 3.14 (m, 1H), 3.06 (d, J = 7.8 Hz, 2H)；MS (ESI$^+$) m/z 366.3 $(M+H)^+$。

實例169：*N*-(2-環丙基乙基)-2-{[8-氟-6-羥基-7-(1,1,4-三側氧基-1λ^6,2,5-噻二唑啶-2-基)萘-2-基]胺基}乙醯胺(化合物268)

【0621】 向實例181之產物(0.033 g，0.089 mmol)及2-環丙基乙胺鹽酸鹽(0.013 g，0.107 mmol)於二甲基甲醯胺(0.6 mL)中之溶液中相繼添加1-[雙(二甲基胺基)亞甲基]-1*H*-1,2,3-三唑并[4,5-*b*]吡啶鎓3-氧化物六氟磷酸鹽(0.048 g，0.125 mmol)、*N*,*N*-二異丙基乙胺(0.062 mL，0.357 mmol)。5分鐘之後，該反應混合物用甲醇(0.5 mL)淬滅且接著經由玻璃微纖維粉過濾。所得溶液直接地藉由製備型HPLC [Waters XBridge™ C18 5 μm OBD管柱，30 × 100 mm，流動速率40 mL/分鐘，緩衝液(0.025 M碳酸氫銨水溶液，用氫氧化銨調整至pH 10)中之3-30%甲醇梯度]純化以生成呈銨鹽之標題化合物(0.028 g，0.062 mmol，69.1%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, -d_6) δ ppm 7.95 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 7.47 (dd, J = 8.9, 1.6 Hz, 1H), 7.00 (dd, J = 8.9, 2.3 Hz, 1H), 6.90 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 6.55 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 4.08 (s, 2H), 3.68 (s, 2H), 3.19 - 3.09 (m, 2H), 1.25 (q, J = 7.0 Hz, 2H),

0.66 - 0.51 (m, 1H), 0.35 - 0.23 (m, 2H), -0.04 - -0.09 (m, 2H)；MS (ESI$^-$) *m/z* 435 [M-H]$^-$。

實例170：4-{[8-氟-6-羥基-7-(1,1,4-三側氧基-1λ^6,2,5-噻二唑啶-2-基)萘-2-基]氧基}-*N*-甲基丁醯胺(化合物269)

【0622】 向實例1H之產物(0.200 g，0.497 mmol)及碳酸銫(0.486 g，1.491 mmol)於二甲基甲醯胺(2 mL)中之懸浮液中添加4-溴丁酸第三丁酯(0.176 mL，0.994 mmol)且所得混合物加熱至60℃。2小時之後，該反應混合物冷卻至環境溫度，用1 M鹽酸(2 mL)淬滅且用乙酸乙酯(2 mL)稀釋。水層用乙酸乙酯(2 × 2 mL)萃取。組合有機層且相繼用飽和氯化銨水溶液(4 × 1 mL)、鹽水及1 M鹽酸之4:1混合物洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，接著過濾且在減壓下濃縮以生成4-{[6-(苯甲氧基)-8-氟-7-(1,1,4-三側氧基-1λ^6,2,5-噻二唑啶-2-基)萘-2-基]氧基}丁酸第三丁酯，其無需純化即用於下一反應。MS (APCI$^-$) *m/z* 543 [M-H]$^-$。

【0623】 在-78℃下沿燒瓶之側面向粗物質4-{[6-(苯甲氧基)-8-氟-7-(1,1,4-三側氧基-1λ^6,2,5-噻二唑啶-2-基)萘-2-基]氧基}丁酸第三丁酯(0.271 g，0.497 mmol)及五甲基苯(0.147 g，0.994 mmol)於二氯甲烷(5.4 mL)中之溶液中緩慢地添加三氯化硼於二氯甲烷中之溶液(2.98 mL，1 M，2.98 mmol)，使得內部溫度保持低於-70℃。所得溶液在-78℃下攪拌持續5分鐘，接著移除冷卻浴且使該反應混合物溫至0℃之內部溫度，接著冷卻回-78℃。該反應藉由相繼添加乙酸乙酯(2 mL)、水(2 mL)經淬滅，溫至環境溫度且在減壓下濃縮以生成固體。該粗固體用庚烷(3 × 3 mL)濕磨。該固體用乙酸乙酯(3 × 3 mL)沖洗，且在減壓下濃縮濾液以生成固體。新固體用乙腈(2 × 2 mL)濕磨，且在減壓下濃縮濾液以生成呈固體狀之4-{[8-氟-6-羥基-7-(1,1,4-三側氧基-1λ^6,2,5-噻二唑啶-2-基)萘-2-基]氧基}丁酸，其無需純化即用於下一反應。MS (APCI$^-$) *m/z* 397 [M-H]$^-$。

【0624】 向粗產物4-{[8-氟-6-羥基-7-(1,1,4-三側氧基-1λ^6,2,5-噻二唑啶-2-基)萘-2-基]氧基}丁酸(1 mL，0.249 mmol)於二甲基甲醯胺(1 mL)中之溶液中相繼添加甲胺於四氫呋喃中之溶液(0.746 mL，2 M，1.49 mmol)、1-[雙(二甲基胺基)亞甲基]-1*H*-1,2,3-三唑并[4,5-*b*]吡啶鎓3-氧化物六氟磷酸鹽(0.132 g，0.348 mmol)。5分鐘之後，該反應混合物用甲醇(0.5 mL)淬滅，接著所得溶液經由玻璃微纖維粉過濾。所得溶液直接地藉由製備型HPLC [Waters XBridge™ C18 5 μm OBD管柱，30 × 100 mm，流動速率40 mL/分鐘，緩衝液(0.025 M碳酸氫銨水溶液，用氫氧化銨調整至pH 10)中之5-35%乙腈梯度]純化以生成呈銨鹽之標題化合物(0.0146 g，0.034 mmol，13.8%產率)。^{1}H NMR (501 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.64 (dd, *J* = 9.1, 1.4 Hz, 1H), 7.15 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 7.15 - 7.08 (m, 1H), 7.01 (s, 1H), 4.11 (s, 2H), 4.06 (t, *J* = 6.3 Hz, 2H), 3.59 (s, 2H), 2.48 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.00 (p, *J* = 6.8 Hz, 2H).；MS (ESI$^-$) *m/z* 410 [M-H]$^-$。

實例171：*N*-乙基-*N'*-(2-{[8-氟-6-羥基-7-(1,1,4-三側氧基-1λ^6,2,5-噻二唑啶-2-基)萘-2-基]氧基}乙基)脲(化合物270)

【0625】 向二甲亞碸(1 mL)中之實例210 (30 mg，0.084 mmol)中添加含異氰酸乙烷(10.80 mg，0.152 mmol)之 *N*,*N*-二甲基甲醯胺(0.2 mL)及碳酸鈉(26.8 mg，0.253 mmol)。該混合物在環境溫度下攪拌持續30分鐘，經由玻璃微纖維粉過濾且藉由製備型HPLC [YMC TriArt™ C18 Hybrid 5 μm管柱，50 × 100 mm，流動速率140 mL/分鐘，緩衝液(0.025 M碳酸氫銨水溶液，用氫氧化銨調整至pH 10)中之5-100%甲醇梯度]純化以生成標題化合物(10 mg，0.023 mmol，27.8%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.74 (br s, 1H), 8.50 (s, 1H), 7.67 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 7.19 (d, *J* = 2 Hz, 1H), 7.14 (dd, *J* = 8, 2 Hz, 1H), 7.04 (s, 1H), 6.12 (t, *J* = 8 Hz, 1H), 5.99 (t, *J* = 8 Hz, 1H), 4.10 (s, 2H), 4.05 (t, *J* = 8 Hz, 2H),

3.43 (m, 2H), 3.02 (q, *J* = 8 Hz, 2H), 0.98 (t, *J* = 8 Hz, 3H)，MS (ESI-) *m/z* 425 (M-H)$^-$。

實例172：5-{1-氟-3-羥基-7-[(氧雜環己烷-3-基)甲氧基]萘-2-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮(化合物271)

實例172A：5-{3-(苯甲氧基)-1-氟-7-[(氧雜環己烷-3-基)甲氧基]萘-2-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮

【0626】 向實例1H之產物(120 mg，0.298 mmol)於*N*,*N*-二甲基甲醯胺(2 mL)中之溶液中添加3-(溴甲基)四氫-2*H*-哌喃(117 mg，0.656 mmol)及碳酸銫(214 mg，0.656 mmol)。該反應加熱至80℃持續3小時。該反應接著冷卻至環境溫度且分配於水(5 mL)與乙酸乙酯(5 mL)之間。水層進一步用乙酸乙酯(2 × 3 mL)萃取。經組合之有機層用飽和氯化銨水溶液(5 mL)洗滌且經硫酸鈉乾燥。在減壓下移除揮發物且使殘餘物經受管柱層析法(SiO_2，二氯甲烷中之10%甲醇)以提供標題化合物(89 mg，0.178 mmol，60%產率)。^{1}H NMR (501 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.75 (dd, *J* = 8.9, 1.4 Hz, 1H), 7.59 - 7.53 (m, 2H), 7.39 - 7.34 (m, 2H), 7.33 - 7.29 (m, 2H), 7.25 - 7.18 (m, 3H), 5.22 (s, 2H), 4.09 (s, 2H), 3.98 (dd, *J* = 6.6, 3.8 Hz, 2H), 3.95 - 3.90 (m, 1H), 3.34 - 3.28 (m, 2H), 3.79 - 3.72 (m, 1H), 3.31 (dd, *J* = 11.1, 9.1 Hz, 1H), 2.09 - 2.01 (m, 1H), 1.89 (dd, *J* = 12.9, 4.3 Hz, 1H), 1.63 (dt, *J* = 13.0, 3.9 Hz, 1H), 1.59 - 1.48 (m, 1H), 1.48 - 1.38 (m, 1H)；MS (APCI$^-$) *m/z 499* [M-H]$^-$。

實例172B：5-{1-氟-3-羥基-7-[(氧雜環己烷-3-基)甲氧基]萘-3-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮

【0627】 250 mL圓底燒瓶中之實例172A之產物(87 mg，0.174 mmol)及五甲基苯(51.5 mg，0.348 mmol)用氮氣沖洗持續5分鐘。接著添加二氯甲烷(50 mL)且該異質懸浮液冷卻至-78℃且平衡持續5分鐘。隨後，經5分鐘逐滴添加三氯化

硼(0.695 mL，0.695 mmol)於二氯甲烷中之1 M溶液。在攪拌持續30分鐘之後，該反應在-78℃下相繼用乙酸乙酯(20 mL)、甲醇(4 mL)淬滅，接著在氮氣下經20分鐘緩慢地溫至環境溫度。在減壓下移除揮發物且使殘餘物經受製備型HPLC [Phenomenex® Luna® C18(2) 5 μm 100 Å AXIA™管柱(250 mm × 25 mm)。經15分鐘乙腈(A)及含0.1%乙酸銨之水(B)之30-100%梯度，流動速率25 mL/分鐘]以提供標題化合物(34 mg，0.083 mmol，47.7%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 10.40 (s, 1H), 7.71 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.23 - 7.17 (m, 2H), 7.07 (s, 1H), 4.52 (s, 2H), 4.02 - 3.88 (m, 3H), 3.75 (dd, J = 9.6, 5.7 Hz, 1H), 3.42 - 3.26 (m, 2H), 2.05 (dqd, J = 9.9, 6.3, 2.9 Hz, 1H), 1.92 - 1.84 (m, 1H), 1.63 (dt, J = 12.3, 3.9 Hz, 1H), 1.62 - 1.36 (m, 2H)；MS (APCI$^-$) m/z 409 [M-H]$^-$。

實例173：5-{7-[(1-氯-3-羥基丙-2-基)氧基]-1-氟-3-羥基萘-2-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮(化合物272)

【0628】 向實例1H之產物(0.100 g，0.249 mmol)及碳酸銫(0.324 g，0.994 mmol)於二甲基甲醯胺(1 mL)中之懸浮液中添加氧雜環丁烷-3-基-4-甲基苯磺酸酯(0.170 g，0.746 mmol)且所得混合物加熱至60℃。2小時之後，該反應混合物冷卻至環境溫度，用1 M鹽酸(2 mL)淬滅且用乙酸乙酯(2 mL)稀釋。水層用乙酸乙酯(2 × 2 mL)萃取。組合有機層且相繼用飽和氯化銨水溶液(4 × 1 mL)、鹽水及1 M鹽酸之4:1混合物洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，接著過濾且在減壓下濃縮以生成5-{3-(苯甲氧基)-1-氟-7-[(氧雜環丁烷-3-基)氧基]萘-2-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮，其無需純化即用於下一反應。MS (ESI$^-$) m/z 457 [M-H]$^-$。

【0629】 在-78℃下沿燒瓶之側面向粗物質5-{3-(苯甲氧基)-1-氟-7-[(氧雜環丁烷-3-基)氧基]萘-2-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮(0.114 g，0.249 mmol)及五甲基苯(0.074 g，0.498 mmol)於二氯甲烷(2.3 mL)中之懸浮液中緩慢地添加三氯化

硼於二氯甲烷中之溶液(1.29 mL，1 M，1.29 mmol)，使得內部溫度保持低於-70℃。所得溶液在-78℃下攪拌持續5分鐘，接著移除冷卻浴且使該反應混合物溫至0℃之內部溫度，接著冷卻回-78℃。該反應藉由相繼添加乙酸乙酯(2 mL)、無水乙醇(2 mL)經淬滅，溫至環境溫度且在減壓下濃縮。該粗產物接著溶解於二甲亞碸/甲醇混合物中且經由玻璃微纖維粉過濾。所得溶液直接地藉由製備型HPLC [Waters XBridge™ C18 5 μm OBD管柱，30 × 100 mm，流動速率40 mL/分鐘，緩衝液(0.025 M碳酸氫銨水溶液，用氫氧化銨調整至pH 10)中之5-40%甲醇梯度]純化以生成呈銨鹽之標題化合物(0.0231 g，0.055 mmol，22%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.69 (dd, J = 9.1, 1.5 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.19 (dd, J = 9.0, 2.5 Hz, 1H), 7.03 (s, 1H), 5.12 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 4.65 (p, J = 5.1 Hz, 1H), 4.09 (s, 2H), 3.95 (dd, J = 11.7, 4.0 Hz, 1H), 3.85 (dd, J = 11.9, 5.5 Hz, 1H), 3.72 - 3.63 (m, 2H)；MS (ESI$^-$) m/z 403 [M-H]$^-$。

實例174：5-{1-氟-3-羥基-7-[(氧雜環己烷-4-基)甲氧基]萘-2-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮(化合物273)

實例174A：5-{3-(苯甲氧基)-1-氟-7-[(氧雜環己烷-4-基)甲氧基]萘-2-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮

【0630】 向實例1H之產物(120 mg，0.298 mmol)於*N*,*N*-二甲基甲醯胺(2 mL)中之溶液中添加4-(溴甲基)四氫-2*H*-哌喃(117 mg，0.656 mmol)及碳酸銫(214 mg，0.656 mmol)。該反應加熱至80℃持續3小時。該反應接著冷卻至環境溫度且分配於水(5 mL)與乙酸乙酯(5 mL)之間。水層進一步用乙酸乙酯(2 × 3 mL)萃取，且經組合之有機層用飽和氯化銨水溶液(5 mL)洗滌且經硫酸鈉乾燥。在減壓下移除揮發物且使殘餘物經受管柱層析法(SiO_2，二氯甲烷中之10%甲醇)以提供標題化合物(60 mg，0.120 mmol，40%產率)。^{1}H NMR (501 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.75 (dd, J = 9.0, 1.3 Hz, 1H), 7.59 - 7.53 (m, 2H), 7.40 - 7.33 (m, 2H), 7.37 -

7.27 (m, 2H), 7.24 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 7.20 (dd, *J* = 8.9, 2.5 Hz, 1H), 5.22 (s, 2H), 4.09 (s, 2H), 3.97 (d, *J* = 6.4 Hz, 2H), 3.89 (ddd, *J* = 11.3, 4.4, 1.9 Hz, 2H), 2.13 - 1.99 (m, 1H), 1.72 (ddd, *J* = 12.7, 4.4, 2.1 Hz, 2H), 1.44 - 1.32 (m, 2H)；MS (APCI$^-$) *m/z* 499 [M-H]$^-$。

實例174B：5-{1-氟-3-羥基-7-[(氧雜環己烷-4-基)甲氧基]萘-2-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮

【0631】 250 mL圓底燒瓶中之實例174A (57 mg，0.114 mmol)及五甲基苯(33.8 mg，0.228 mmol)用氮氣沖洗持續5分鐘。接著添加二氯甲烷(5 mL)且該異質懸浮液冷卻至-78℃且平衡持續5分鐘。隨後，經5分鐘逐滴添加三氯化硼(0.456 mL，0.456 mmol)於二氯甲烷中之1 M溶液。在攪拌持續30分鐘之後，該反應在-78℃下相繼用乙酸乙酯(20 mL)、甲醇(4 mL)淬滅，接著在氮氣下經20分鐘緩慢地溫至環境溫度。在減壓下移除揮發物以生成固體。添加庚烷(5 mL)，該漿液使用燒結漏斗過濾，且經收集固體進一步用庚烷(5 mL)洗滌以提供標題化合物(25 mg，0.061 mmol，54%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 10.15 (s, 1H), 7.70 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.22 - 7.15 (m, 2H), 7.06 (s, 1H), 4.41 (s, 2H), 3.98 - 3.84 (m, 4H), 3.42 - 3.26 (m, 2H), 2.09 - 2.01 (m, 1H), 1.76 - 1.67 (m, 2H), 1.37 (qd, *J* = 12.1, 4.4 Hz, 2H)；MS (APCI$^-$) *m/z* 409 [M-H]$^-$。

實例175：5-{1-氟-3-羥基-7-[(氧雜環丁烷-3-基)氧基]萘-2-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮(化合物274)

【0632】 向實例1H之產物(0.100 g，0.249 mmol)及碳酸銫(0.324 g，746 mmol)於二甲基甲醯胺(1 mL)中之懸浮液中添加氧雜環丁烷-3-基-4-甲基苯磺酸酯(0.113 g，0.497 mmol)且所得混合物加熱至60℃。2小時之後，該反應混合物冷卻至環境溫度，用1 M鹽酸(2 mL)淬滅且用乙酸乙酯(2 mL)稀釋。水層用乙酸

乙酯(2 × 2 mL)萃取。組合有機層且相繼用飽和氯化銨水溶液(4 × 1 mL)、鹽水及1 M鹽酸之4:1混合物洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，接著過濾且在減壓下濃縮以生成5-{3-(苯甲氧基)-1-氟-7-[(氧雜環丁烷-3-基)氧基]萘-2-基}-1λ⁶,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮，其無需純化即用於下一反應。MS (ESI⁻) *m/z* 457 [M-H]⁻。

【0633】 向20 mL Barnstead STEM RS10壓力反應器中之粗物質5-{3-(苯甲氧基)-1-氟-7-[(氧雜環丁烷-3-基)氧基]萘-2-基}-1λ⁶,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮(0.114 g，0.249 mmol)於四氫呋喃(5 mL)中之溶液中添加濕5%鈀/碳(0.2 g，0.044 mmol)。該反應器用氮氣淨化，接著經氫氣(50 psi)填充且在25℃下攪拌持續1.4小時。該反應器經排氣且用氮氣淨化，且過濾粗反應混合物，且用甲醇(3 × 5 mL)洗滌固體。濃縮濾液以生成固體，該固體接著溶解於二甲亞碸/甲醇混合物中且經由玻璃微纖維粉過濾。所得溶液直接地藉由製備型HPLC [Waters XBridge™ C18 5 μm OBD管柱，30 × 100 mm，流動速率40 mL/分鐘，緩衝液(0.025 M碳酸氫銨水溶液，用氫氧化銨調整至pH 10)中之5-45%甲醇梯度]純化以生成呈銨鹽之標題化合物(0.0281 g，0.073 mmol，29.3%產率)。^{1}H NMR (501 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.71 (dd, J = 9.0, 1.4 Hz, 1H), 7.14 (dd, J = 9.0, 2.5 Hz, 1H), 7.04 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 6.86 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 5.46 - 5.38 (m, 1H), 4.99 (br t, J = 7.9 Hz, 2H), 4.59 (br dd, J = 7.7, 4.9 Hz, 2H), 4.08 (s, 2H)；MS (ESI⁻) *m/z* 367 [M-H]⁻。

實例176：5-{1-氟-3-羥基-7-[1-(2,2,2-三氟乙基)-1,2,3,6-四氫吡啶-4-基]萘-2-基}-1λ⁶,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮(化合物275)

實例176A：4-(6-(苯甲氧基)-7-(1,1-二氧離子基-4-側氧基-1,2,5-噻二唑啶-2-基)-8-氟萘-2-基)-3,6-二氫吡啶-1(2H)-甲酸第三丁酯

【0634】 向1,4-二噁烷(5 mL)中之實例1G之產物(400 mg，0.860 mmol)中添加

4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊環-2-基)-5,6-二氫吡啶-1(2*H*)-甲酸第三丁酯(399 mg，1.290 mmol)及碳酸鈉(1.290 mL，2.58 mmol)。添加肆(三苯基膦)鈀(0) (99 mg，0.086 mmol)，且該反應混合物用N_2鼓泡持續5分鐘。該混合物在90℃下加熱隔夜。該反應冷卻至環境溫度且在減壓下移除揮發物。使殘餘物經受管柱層析法(SiO_2，乾負載，二氯甲烷中之5%甲醇)以提供標題化合物(304 mg，0.536 mmol，62%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.88 - 7.70 (m, 3H), 7.59 - 7.55 (m, 2H), 7.40 - 7.28 (m, 4H), 6.36 (s, 1H), 5.26 (s, 2H), 4.11 (s, 2H), 4.08 - 4.03 (m, 2H), 3.59 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 2.63 - 2.54 (m, 2H), 1.44 (s, 9H)；MS (APCI$^-$) *m/z* 566 [M-H]$^-$。

實例176B：5-{1-氟-3-羥基-7-[1-(2,2,2-三氟乙基)-1,2,3,6-四氫吡啶-4-基]萘-2-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮

【0635】 向實例176A之產物(200 mg，0.352 mmol)於二氯甲烷(2 mL)中之溶液中添加三氟乙酸(2 mL)。所得溶液在環境溫度下攪拌持續30分鐘。在減壓下移除揮發物，添加二氯甲烷(5 mL)且在減壓下移除揮發物(兩次)。該殘餘物無需純化即經受下一反應。MS (APCI$^+$) *m/z* 468 [M+H]$^+$。

【0636】 向粗物質5-[3-(苯甲氧基)-1-氟-7-(1,2,3,6-四氫吡啶-4-基)萘-2-基]-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮於二氯甲烷(2 mL)中之溶液中添加三氟甲烷磺酸2,2,2-三氟乙酯(49.6 mg，0.214 mmol)及*N*-乙基-*N*-異丙基丙-2-胺(27.6 mg，0.214 mmol)。該反應在環境溫度下攪拌持續30分鐘。在減壓下移除揮發物，添加二氯甲烷(5 mL)且在減壓下移除揮發物(兩次)。該殘餘物無需純化即經受下一反應。MS (APCI$^-$) *m/z* 548 [M-H]$^-$。

【0637】 50 mL圓底燒瓶中之粗物質5-{3-(苯甲氧基)-1-氟-7-[1-(2,2,2-三氟乙基)-1,2,3,6-四氫吡啶-4-基]萘-2-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮及1,2,3,4,5-五甲

基苯(81 mg，0.546 mmol)用氮氣沖洗持續5分鐘。接著添加二氯甲烷(2 mL)且該異質懸浮液冷卻至-78℃且平衡持續5分鐘。隨後，經5分鐘逐滴添加三氯硼烷(64.0 mg，0.546 mmol)於二氯甲烷中之1 M溶液。結果，該反應在-78℃下用乙酸乙酯(0.9 mL)及乙醇(0.1 mL)淬滅且接著緩慢地溫至環境溫度。在減壓下移除揮發物且使殘餘物經受製備型HPLC [Phenomenex® Luna® C18(2) 5 μm 100 Å AXIA™管柱(250 mm × 25 mm)。經15分鐘乙腈(A)及含0.1%乙酸銨之水(B)之30-100%梯度，流動速率25 mL/分鐘]以提供標題化合物(4 mg，8.71 μmol, 經三個步驟4.78%產率)。^{1}H NMR (501 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 10.22 (s, 1H), 7.80 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.75 - 7.66 (m, 2H), 7.07 (s, 1H), 6.33 (t, J = 3.7 Hz, 1H), 4.28 (s, 2H), 2.96 (s, 1H), 2.62 (s, 2H), 2.54 (s, 4H)；MS (APCI$^-$) *m/z 458* [M-H]$^-$。

實例177：5-(1-氟-3,7-二羥基萘-2-基)-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮(化合物276)

【0638】　經5分鐘向冷卻至-78℃之5-[3-(苯甲氧基)-7-(環丙基甲氧基)-1-氟萘-2-基]-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮(60 mg，0.131 mmol) (來自實例151之製備中的第一步驟之中間物)及五甲基苯(97 mg，0.657 mmol)於二氯甲烷(3 mL)中之混合物中逐滴添加BCl_3 (0.789 mL，0.789 mmol)於二氯甲烷中之溶液。30分鐘之後，該反應用0.5 N HCl (2 mL)淬滅，用乙酸乙酯稀釋，用鹽水洗滌，且經Na_2SO_4乾燥，且濃縮。殘餘物用二氯甲烷濕磨以生成標題化合物(30 mg，0.096 mmol，73.1%產率)。^{1}H NMR (501 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 10.22 (s, 1H), 9.82 (s, 1H), 7.64 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.13 - 7.08 (m, 2H), 7.02 (s, 1H), 4.48 (s, 2H)；MS (APCI$^-$) *m/z* 311.3 (M-H)$^-$。

實例178：5-[1-氟-3-羥基-7-(2-羥基乙氧基)萘-2-基]-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮(化合物277)

實例178A：5-{3-(苯甲氧基)-7-[2-(苯甲氧基)乙氧基]-1-氟萘-2-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮

【0639】 實例1H (121 mg，0.3 mmol)、((2-溴乙氧基)甲基)苯(161 mg，0.750 mmol)及碳酸銫(293 mg，0.900 mmol)於*N*,*N*-二甲基甲醯胺(1 mL)中之混合物在70℃下攪拌持續1小時。該混合物冷卻至環境溫度。過濾該溶液。濾液藉由急驟管柱層析法在用二氯甲烷、接著二氯甲烷/甲醇(7:1)溶離之矽膠(10 g)上純化以生成標題化合物(100 mg 0.186 mmol，62.1%產率)。MS (ESI$^-$) *m/z* 535 (M-H)$^-$。

實例178B：5-[1-氟-3-羥基-7-(2-羥基乙氧基)萘-2-基]-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮

【0640】 在-78℃下向二氯甲烷(3 mL)中之實例178A (91 mg，0.17 mmol)及1,2,3,4,5-五甲基苯(76 mg，0.510 mmol)中添加三氯硼烷(1.36 mL，1.36 mmol，1 M於二氯甲烷中)。該混合物在-78℃下攪拌持續5分鐘且接著在0℃下攪拌持續15分鐘，接著用乙醇(3 mL)淬滅。該混合物在環境溫度下攪拌持續5分鐘且接著濃縮。所得固體用庚烷(3 × 5 mL)、二氯甲烷(4 × 5 mL)、含2%甲醇之二氯甲烷(2 × 5 mL)洗滌，且濃縮以生成標題化合物(45 mg，0.126 mmol，74.3%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 10.31 (br s, 1H), 7.71 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 2 Hz, 1H), 7.18 (dd, J = 8, 2 Hz, 1H), 7.09 (s, 1H), 4.46 (s, 2H), 4.09 (t, J = 8 Hz, 2H), 3.77 (m, 2H)；MS (ESI$^-$) *m/z* 355 (M-H)$^-$。

實例179：5-(1-氟-3-羥基-7-丙氧基萘-2-基)-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮(化合物278)

【0641】 使用關於實例30所述之方法以35.8%總體產率自實例1H及1-溴丙烷製備標題化合物。^{1}H NMR (501 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 10.18 (s, 1H), 7.73 - 7.67 (m, 1H), 7.18 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.06 (s, 1H), 4.43 (s, 2H), 4.03 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 1.78 (h, J = 7.1 Hz, 2H), 1.01 (t, J = 7.4 Hz, 3H)；MS (APCI$^-$) *m/z* 352.8 (M-H)$^-$。

實例180：5-{1-氟-3-羥基-7-[(丙-2-基)氧基]萘-2-基}-1λ⁶,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮(化合物279)

【0642】 使用關於實例30所述之方法自實例1H及2-碘丙烷製備標題化合物。^{1}H NMR (501 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 10.27 (s, 1H), 7.70 (dd, J = 9.0, 1.4 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.16 (dd, J = 9.0, 2.5 Hz, 1H), 7.06 (s, 1H), 4.75 (p, J = 6.0 Hz, 1H), 4.47 (s, 2H), 1.32 (d, J = 6.0 Hz, 6H)；MS (APCI$^-$) m/z 352.9 (M-H)$^-$。

實例181：{[8-氟-6-羥基-7-(1,1,4-三側氧基-1λ⁶,2,5-噻二唑啶-2-基)萘-2-基]胺基}乙酸(化合物280)

【0643】 在20 mL壓力釋放小瓶中，組合甘胺酸第三丁酯鹽酸鹽(0.144 g，0.860 mmol)、實例1G之產物(0.2 g，0.430 mmol)、第三丁醇鈉(0.207 g，2.15 mmol)、甲烷磺酸(2-二環己基膦基-3,6-二甲氧基-2',4',6'-三-異丙基-1,1'-聯苯)(2'-胺基-1,1'-聯苯-2-基)鈀(II) (BrettPhos Pd G3預催化劑，12 mg，13 μmol)及2-(二環己基膦基)3,6-二甲氧基-2′,4′,6′-三異丙基-1,1′-聯苯 (BrettPhos，7 mg，13 μmol)。該等固體在攪拌下置於真空下持續5分鐘，接著小瓶經氮氣填充，隨後經1,4-二噁烷(4 mL)填充。所得懸浮液藉由五次真空/氮氣回填經脫氣，在環境溫度下攪拌持續10分鐘，且接著加熱至100℃。在100℃下30分鐘之後，該反應混合物冷卻至環境溫度，接著用1 M鹽酸(4 mL)淬滅，且用乙酸乙酯(4 mL)稀釋。水層用乙酸乙酯(2 × 2 mL)萃取。經組合之有機層用鹽水及1 M鹽酸之4:1混合物(1 mL)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，接著過濾且在減壓下濃縮以生成{[6-(苯甲氧基)-8-氟-7-(1,1,4-三側氧基-1λ⁶,2,5-噻二唑啶-2-基)萘-2-基]胺基}乙酸第三丁酯，其無需純化即用於下一反應。MS (APCI$^-$) m/z 514 [M-H]$^-$。

【0644】 在-78℃下沿燒瓶之側面向粗物質{[6-(苯甲氧基)-8-氟-7-(1,1,4-三側氧基-1λ⁶,2,5-噻二唑啶-2-基)萘-2-基]胺基}乙酸第三丁酯(0.222 g，0.43 mmol)及

五甲基苯(0.127 g，0.860 mmol)於二氯甲烷(4.4 mL)中之懸浮液中緩慢地添加三氯化硼於二氯甲烷中之溶液(2.58 mL，1 M，2.58 mmol)，使得內部溫度保持低於-70℃。所得溶液在-78℃下攪拌持續5分鐘，接著移除冷卻浴且使該反應混合物溫至0℃之內部溫度，接著冷卻回-78℃。該反應藉由相繼添加乙酸乙酯(2 mL)、水(2 mL)經淬滅，溫至環境溫度且在減壓下濃縮以生成固體。粗固體用庚烷(3 × 4 mL)、乙酸乙酯(2 × 2 mL)及接著水(2 × 2 mL)濕磨以生成標題化合物(0.0388 g，0.105 mmol，24.4%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.98 (br s, 1H), 7.52 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.09 (dd, J = 8.9, 2.3 Hz, 1H), 6.94 (s, 1H), 6.59 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 4.47 (s, 2H), 3.89 (s, 2H)；MS (ESI$^-$) m/z 368 [M-H]$^-$。

實例182：*N*-(2-環丙基乙基)-2-{[8-氟-6-羥基-7-(1,1,4-三側氧基-1λ^6,2,5-噻二唑啶-2-基)萘-2-基]氧基}乙醯胺(化合物281)

【0645】 向實例1H之產物(0.200 g，0.477 mmol)及碳酸銫(0.466 g，1.431 mmol)於二甲基甲醯胺(2 mL)中之懸浮液中添加溴乙酸第三丁酯(0.155 mL，1.05 mmol)且所得混合物加熱至60℃。2小時之後，該反應混合物冷卻至環境溫度，用1 M鹽酸(2 mL)淬滅且用乙酸乙酯(2 mL)稀釋。水層用乙酸乙酯(2 × 2 mL)萃取。組合有機層且相繼用飽和氯化銨水溶液(4 × 1 mL)、鹽水及1 M鹽酸之4:1混合物洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，接著過濾且在減壓下濃縮以生成{[6-(苯甲氧基)-8-氟-7-(1,1,4-三側氧基-1λ^6,2,5-噻二唑啶-2-基)萘-2-基]氧基}乙酸第三丁酯，其無需純化即用於下一反應。MS (ESI$^-$) m/z 515 [M-H]$^-$。

【0646】 在-78℃下沿燒瓶之側面向粗物質{[6-(苯甲氧基)-8-氟-7-(1,1,4-三側氧基-1λ^6,2,5-噻二唑啶-2-基)萘-2-基]氧基}乙酸第三丁酯(0.246 g，0.476 mmol)及五甲基苯(0.141 g，0.952 mmol)於二氯甲烷(5 mL)中之溶液中緩慢地添加三氯化硼於二氯甲烷中之溶液(2.86 mL，1 M，2.86 mmol)，使得內部溫度保持低於-

70℃。所得溶液在-78℃下攪拌持續5分鐘，接著移除冷卻浴且使該反應混合物溫至0℃之內部溫度，接著冷卻回-78℃。該反應藉由相繼添加乙酸乙酯(2 mL)、無水乙醇(2 mL)經淬滅，溫至環境溫度且在減壓下濃縮以生成固體。該粗固體用庚烷(3 × 3 mL)濕磨以生成{[8-氟-6-羥基-7-(1,1,4-三側氧基-1λ^6,2,5-噻二唑啶-2-基)萘-2-基]氧基}乙酸乙酯，其無需純化即用於下一反應。MS (ESI$^-$) *m/z* 397 [M-H]$^-$。

【0647】 向粗物質{[8-氟-6-羥基-7-(1,1,4-三側氧基-1λ^6,2,5-噻二唑啶-2-基)萘-2-基]氧基}乙酸乙酯(0.190 g，0.476 mmol)於四氫呋喃(1.9 mL)及甲醇(1.9 mL)之混合物中之溶液中添加1 M氫氧化鈉水溶液(1.9 mL，1.9 mmol)。5分鐘之後，該反應混合物在減壓下濃縮以生成殘餘物，該殘餘物溶解於二甲基甲醯胺中且用鹽酸於1,4-二噁烷中之溶液(0.476 mL，4 M，1.0 mmol)酸化。該溶液在減壓下部分地濃縮以生成2-[7-(羧基甲氧基)-1-氟-3-羥基萘-2-基]-4-側氧基-1λ^4,2,5-噻二唑啶-1,1-雙(醇酸酯)於二甲基甲醯胺中之儲備溶液，該儲備溶液基於理論100%產物經假定為0.053 M。MS (APCI$^-$) *m/z* 369 [M-H]$^-$。

【0648】 向2-[7-(羧基甲氧基)-1-氟-3-羥基萘-2-基]-4-側氧基-1λ^4,2,5-噻二唑啶-1,1-雙(醇酸酯)於二甲基甲醯胺中之溶液(3 mL，0.053 M，0.159 mmol)中相繼添加(1-[雙(二甲基胺基)亞甲基]-1*H*- 1,2,3-三唑并[4,5-*b*]吡啶鎓3-氧化物六氟磷酸鹽) (0.085 g，0.223 mmol)及二乙胺(0.020 mL，0.191 mmol)、*N*,*N*-二異丙基乙胺(0.111 mL，0.636 mmol)。5分鐘之後，該反應混合物用1 M鹽酸(3 mL)淬滅且用乙酸乙酯(3 mL)稀釋。水層用乙酸乙酯(2 × 2 mL)萃取。組合有機層，用鹽水及1 M鹽酸之4:1混合物(1 mL)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，接著過濾且在減壓下濃縮。該粗產物接著溶解於二甲亞碸/甲醇混合物中且經由玻璃微纖維粉過濾。所得溶液直接地藉由製備型HPLC [Waters XBridge™ C18 5 μm OBD管柱，30 ×

100 mm，流動速率40 mL/分鐘，緩衝液(0.025 M碳酸氫銨水溶液，用氫氧化銨調整至pH 10)中之5-45%乙腈梯度]純化以生成呈銨鹽之標題化合物(0.0224 g，0.049 mmol，31%產率)。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 10.02 (s, 1H), 8.16 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 7.72 (dd, J = 9.2, 1.4 Hz, 1H), 7.25 (dd, J = 9.0, 2.6 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.06 (s, 1H), 4.57 (s, 2H), 4.30 (s, 2H), 3.21 (dt, J = 7.6, 6.0 Hz, 2H), 1.34 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 0.72 - 0.60 (m, 1H), 0.41 - 0.32 (m, 2H), 0.07 - 0.08 (m, 2H)；MS (ESI$^-$) *m/z* 436 [M-H]$^-$。

實例183：*N*,*N*-二乙基-2-{[8-氟-6-羥基-7-(1,1,4-三側氧基-1λ^6,2,5-噻二唑啶-2-基)萘-2-基]氧基}乙醯胺(化合物282)

【0649】 向來自實例182之{[8-氟-6-羥基-7-(1,1,4-三側氧基-1λ^6,2,5-噻二唑啶-2-基)萘-2-基]氧基}乙酸於二甲基甲醯胺中之溶液(3 mL，0.053 M，0.159 mmol)中相繼添加(1-[雙(二甲基胺基)亞甲基]-1*H*- -1,2,3-三唑并[4,5-*b*]吡啶鎓3-氧化物六氟磷酸鹽) (0.085 g，0.223 mmol)及二乙胺(0.020 mL，0.191 mmol)、*N*,*N*-二異丙基乙胺(0.111 mL，0.636 mmol)。5分鐘之後，該反應混合物用1 M鹽酸(3 mL)淬滅且用乙酸乙酯(3 mL)稀釋。水層用乙酸乙酯(2 × 2 mL)萃取。組合有機層，用鹽水及1 M鹽酸之4:1混合物(1 mL)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，接著過濾且濃縮。該粗產物接著溶解於二甲亞碸/甲醇混合物中且經由玻璃微纖維粉過濾。所得溶液直接地藉由製備型HPLC [Waters XBridge™ C18 5 μm OBD管柱，30 × 100 mm，流動速率40 mL/分鐘，緩衝液(0.025 M碳酸氫銨水溶液，用氫氧化銨調整至pH 10)中之5-45%乙腈梯度]純化以生成呈銨鹽之標題化合物(0.0123 g，0.028 mmol，17.5%產率)。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.67 (dd, *J* = 9.1, 1.4 Hz, 1H), 7.16 (dd, *J* = 9.0, 2.6 Hz, 1H), 7.12 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 7.02 (s, 1H), 4.87 (s, 2H), 4.08 (s, 2H), 3.38 (q, *J* = 7.1 Hz, 2 H), 3.30 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 1.18 (t,

J = 7.1 Hz, 3H), 1.04 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H)；MS (ESI⁻) *m/z* 425 [M-H]⁻。

實例184：5-{1-氟-3-羥基-7-[2-側氧基-2-(吡咯啶-1-基)乙氧基]萘-2-基}-1λ⁶,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮(化合物283)

【0650】 向來自實例182之{[8-氟-6-羥基-7-(1,1,4-三側氧基-1λ⁶,2,5-噻二唑啶-2-基)萘-2-基]氧基}乙酸於二甲基甲醯胺中之溶液(3 mL，0.053 M，0.159 mmol)中相繼添加(1-[雙(二甲基胺基)亞甲基]-1*H*- -1,2,3-三唑并[4,5-*b*]吡啶鎓3-氧化物六氟磷酸鹽) (0.085 g，0.223 mmol)及吡咯啶(0.020 mL，0.242 mmol)、*N*,*N*-二異丙基乙胺(0.111 mL，0.636 mmol)。5分鐘之後，該反應混合物用1 M鹽酸(3 mL)淬滅且用乙酸乙酯(3 mL)稀釋。水層用乙酸乙酯(2 × 2 mL)萃取。組合有機層，用鹽水及1 M鹽酸之4:1混合物(1 mL)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，接著過濾且濃縮。該粗產物接著溶解於二甲亞碸/甲醇混合物中且經由玻璃微纖維粉過濾。所得溶液直接地藉由製備型HPLC [Waters XBridge™ C18 5 μm OBD管柱，30 × 100 mm，流動速率40 mL/分鐘，緩衝液(0.025 M碳酸氫銨水溶液，用氫氧化銨調整至pH 10)中之5-45%乙腈梯度]純化以生成呈銨鹽之標題化合物(0.0105 g，0.024 mmol，15.0%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.46 (s, 1H), 7.67 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.19 - 7.14 (m, 2H), 7.03 (s, 1H), 4.82 (s, 2H), 4.08 (s, 2H), 3.51 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 3.36 - 3.32 (m, 2H), 1.91 (p, *J* = 6.8 Hz, 2H), 1.78 (p, *J* = 6.9 Hz, 2H)；MS (ESI⁻) *m/z* 422 [M-H]⁻。

實例185：5-(1-氟-3-羥基-7-{[1-(甲烷磺醯基)哌啶-4-基]氧基}萘-2-基)-1λ⁶,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮(化合物284)

【0651】 在0℃下向實例1H之產物(0.100 g，0.249 mmol)及1-(甲基磺醯基)哌啶-4-醇(0.128 g，0.715 mmol)於四氫呋喃(3 mL)中之溶液中相繼添加三-正丁基膦(0.194 mL，0.787 mmol)、1,1'-(偶氮二羰基)二哌啶(0.186 g，0.739 mmol)，

所得懸浮液攪拌持續30分鐘且接著加熱至60℃。24小時之後，該反應混合物冷卻至環境溫度且添加其他部分之1-(甲基磺醯基)哌啶-4-醇(0.043 g，0.238 mmol)、三-正丁基膦(0.088 mL，0.358 mmol)及1,1'-(偶氮二羰基)二哌啶(0.90 g，0.358 mmol)，隨後恢復加熱。3天之後，該反應混合物冷卻至環境溫度，接著用乙腈及甲醇之1:1混合物(5 mL)稀釋，接著添加矽石(2 g)且在減壓下濃縮該混合物。粗產物經乾式裝載至Teledyne Isco 12 g金管柱上且藉由管柱層析法用二氯甲烷中之0-12%甲醇梯度純化以生成5-[3-(苯甲氧基)-1-氟-7-{[1-(甲烷磺醯基)哌啶-4-基]氧基}萘-2-基]-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮(0.0472 g，0.084 mmol，33.7%產率)。MS (ESI$^-$) *m/z* 562 [M-H]$^-$。

【0652】 在-78℃下沿燒瓶之側面向5-[3-(苯甲氧基)-1-氟-7-{[1-(甲烷磺醯基)哌啶-4-基]氧基}萘-2-基]-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮(0.0472 g，0.084 mmol)及五甲基苯(0.025 g，0.167 mmol)於二氯甲烷(2.3 mL)中之懸浮液中緩慢地添加三氯化硼於二氯甲烷中之溶液(0.840 mL，1 M，0.840 mmol)，使得內部溫度保持低於-70℃。所得溶液在-78℃下攪拌持續5分鐘，接著移除冷卻浴且使該反應混合物溫至0℃之內部溫度，接著冷卻回-78℃。該反應藉由相繼添加乙酸乙酯(1 mL)、無水乙醇(1 mL)經淬滅，溫至環境溫度且在減壓下濃縮以生成固體。該粗固體用庚烷(3 × 3 mL)濕磨，接著溶解於二甲亞碸/甲醇混合物中且經由玻璃微纖維粉過濾。所得溶液直接地藉由製備型HPLC [Waters XBridge™ C18 5 μm OBD管柱，30 × 100 mm，流動速率40 mL/分鐘，緩衝液(0.025 M碳酸氫銨水溶液，用氫氧化銨調整至pH 10)中之5-20%甲醇梯度]純化以生成呈銨鹽之標題化合物(0.0111 g，0.0226 mmol，27.1%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.66 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.26 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.17 (dd, J = 9.0, 2.5 Hz, 1H), 7.02 (s, 1H), 4.68 (p, J = 3.8 Hz, 1H), 4.11 (s, 2H), 3.34 (dd, J = 7.4, 3.9 Hz, 2H),

3.13 (ddd, *J* = 11.9, 8.1, 3.6 Hz, 2H), 2.87 (s, 3H), 2.09 - 1.99 (m, 2H), 1.82 - 1.69 (m, 2H)；MS (ESI^-) *m/z* 472 $[M-H]^-$。

實例186：5-{1-氟-3-羥基-7-[1-(氧雜環戊烷-3-磺醯基)-2,5-二氫-1*H*-吡咯-3-基]萘-2-基}-1λ⁶,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮(化合物285)

【0653】 實例166之產物(44 mg，0.12 mmol，1.0當量)溶解於*N,N*-二甲基甲醯胺(1 mL)中，且添加純二異丙基乙胺(63 uL, 0.36 mmol，3.0當量)。添加四氫呋喃-3-磺醯氯(0.4 M於四氫呋喃中，363 μL，0.15 mmol，1.2當量)且該反應混合物在室溫下攪拌隔夜。濃縮該反應混合物，且殘餘物在Waters XBridge™ C8 5 μm管柱(75 mm × 30 mm)上藉由逆相製備型HPLC純化。使用甲醇(A)及含25 mM碳酸氫銨緩衝液(pH 10)之水(B)的梯度，在40 mL/分鐘之流動速率下(0-0.5分鐘15% A，0.5-8.0分鐘線性梯度15-100% A，8.0-9.0分鐘100% A，9.0-9.1分鐘線性梯度100-15% A，9.1-10.0分鐘15% A)以生成標題化合物(4.2 mg，0.008 mmol，7%產率)。^1H NMR (501 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.75 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.08 (s, 2H), 6.58 - 6.50 (m, 1H), 4.67 (td, *J* = 4.6, 1.9 Hz, 2H), 4.38 (dt, *J* = 6.4, 2.9 Hz, 2H), 4.26 (qd, *J* = 7.8, 5.8 Hz, 1H), 4.09 (s, 2H), 4.02 - 3.92 (m, 2H), 3.85 (dt, *J* = 8.4, 6.6 Hz, 1H), 3.69 (dt, *J* = 8.4, 7.0 Hz, 1H), 2.24 (q, *J* = 7.0 Hz, 2H)；MS (ESI^+) *m/z* 498 $[M+H]^+$。

實例187：5-{1-氟-3-羥基-7-[1-(2-甲氧基乙烷磺醯基)-2,5-二氫-1*H*-吡咯-3-基]萘-2-基}-1λ⁶,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮(化合物286)

【0654】 使用實例186中描述之程序，用2-甲氧基乙烷-1-磺醯氯取代四氫呋喃-3-磺醯氯來製備標題化合物。^1H NMR (501 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.74 (s, 2H), 7.70 (s, 1H), 7.08 (s, 1H), 6.49 (t, *J* = 2.1 Hz, 1H), 4.65 - 4.59 (m, 2H), 4.33 (dd, *J* = 5.3, 2.6 Hz, 2H), 4.09 (s, 2H), 3.71 (t, *J* = 5.9 Hz, 2H), 3.50 (t, *J* = 5.9 Hz, 2H),

3.23 (s, 3H)；MS (ESI$^+$) *m/z* 486 [M+H]$^+$。

實例188：5-{1-氟-3-羥基-7-[1-(3,3,3-三氟丙烷-1-磺醯基)-2,5-二氫-1*H*-吡咯-3-基]萘-2-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮(化合物287)

【0655】 使用實例186中描述之程序，用3,3,3-三氟丙烷-1-磺醯氯取代四氫呋喃-3-磺醯氯來製備標題化合物。^{1}H NMR (501 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.93 (s, 1H), 7.75 (2, 2H), 7.71 (s, 1H), 6.51 (t, *J* = 2.2 Hz, 1H), 4.70 (q, *J* = 3.1, 1.8 Hz, 2H), 4.41 - 4.38 (m, 2H), 4.10 (s, 2H), 3.55 - 3.48 (m, 2H), 2.82 - 2.68 (m, 2H)；MS (ESI$^+$) *m/z* 541 [M+NH$_4$]$^+$。

實例189：5-{1-氟-3-羥基-7-[1-(3,3,3-三氟丙烷-1-磺醯基)-2,5-二氫-1*H*-吡咯-3-基]萘-2-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮(化合物288)

【0656】 使用實例186中描述之程序，用丙烷-1-磺醯氯取代四氫呋喃-3-磺醯氯來製備標題化合物。^{1}H NMR (501 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.93 (s, 1H), 7.75 (s, 2H), 7.71 (s, 1H), 6.51 (t, *J* = 2.1 Hz, 1H), 4.63 (td, *J* = 5.1, 4.6, 1.8 Hz, 2H), 4.33 (q, *J* = 3.9, 3.0 Hz, 2H), 4.10 (s, 2H), 3.22 - 3.16 (m, 2H), 1.79 - 1.68 (m, 2H), 1.00 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H)；MS (ESI$^+$) *m/z* 470 [M+H]$^+$。

實例190：5-(1-氟-3-羥基-7-{1-[(氧雜環己烷-2-基)甲烷磺醯基]-2,5-二氫-1*H*-吡咯-3-基}萘-2-基)-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮(化合物289)

【0657】 使用實例186中描述之程序，用(四氫-2*H*-哌喃-2-基)甲烷磺醯氯取代四氫呋喃-3-磺醯氯來製備標題化合物。^{1}H NMR (501 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.74 (d, *J* = 1.2 Hz, 2H), 7.68 (s, 1H), 7.07 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 6.47 (t, *J* = 2.1 Hz, 1H), 4.63 - 4.57 (m, 2H), 4.30 (q, *J* = 2.9 Hz, 2H), 4.09 (s, 2H), 3.82 - 3.68 (m, 2H), 3.47 (dd, *J* = 14.7, 8.4 Hz, 1H), 3.25 (dd, *J* = 14.7, 3.2 Hz, 1H), 1.74 (d, *J* = 13.1 Hz, 1H), 1.70 - 1.63 (m, 1H), 1.55 - 1.44 (m, 1H), 1.43 - 1.37 (m, 2H), 1.31 - 1.23 (m,

2H)；MS (ESI$^+$) *m/z* 526 [M+H]$^+$。

實例191：5-{1-氟-3-羥基-7-[1-(4,4,4-三氟丁烷-1-磺醯基)-2,5-二氫-1*H*-吡咯-3-基]萘-2-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮(化合物290)

【0658】 使用實例186中描述之程序，用4,4,4-三氟丁烷-1-磺醯氯取代四氫呋喃-3-磺醯氯來製備標題化合物。^{1}H NMR (501 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.93 (s, 1H), 7.75 (s, 2H), 7.71 (s, 1H), 6.52 (t, *J* = 2.1 Hz, 1H), 4.67 - 4.61 (m, 2H), 4.35 (dd, *J* = 4.8, 2.6 Hz, 2H), 4.09 (s, 2H), 2.48 - 2.37 (m, 2H), 1.98 - 1.88 (m, 2H)；MS (ESI$^+$) *m/z* 538 [M+H]$^+$。

實例192：5-{7-[1-(丁烷-1-磺醯基)-2,5-二氫-1*H*-吡咯-3-基]-1-氟-3-羥基萘-2-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮(化合物291)

【0659】 使用實例186中描述之程序，用丁烷-1-磺醯氯取代四氫呋喃-3-磺醯氯來製備標題化合物。^{1}H NMR (501 MHz, DMSO-d_6) δ ppm9.93 (s, 1H), 7.75 (d, J = 1.5 Hz, 2H), 7.71 (s, 1H), 7.08 (s, 1H), 6.51 (t, *J* = 2.1 Hz, 1H), 4.66 - 4.60 (m, 2H), 4.35 - 4.31 (m, 2H), 4.09 (s, 2H), 3.24 - 3.17 (m, 2H), 1.69 (tt, *J* = 7.8, 6.4 Hz, 2H), 1.41 (h, *J* = 7.3 Hz, 2H), 1.25 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 0.90 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H)；MS (ESI$^+$) *m/z* 484 [M+H]$^+$。

實例193：5-(7-{1-[(1,4-二噁烷-2-基)甲烷磺醯基]-2,5-二氫-1*H*-吡咯-3-基}-1-氟-3-羥基萘-2-基)-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮(化合物292)

【0660】 使用實例186中描述之程序，用(1,4-二噁烷-2-基)甲烷磺醯氯取代四氫呋喃-3-磺醯氯來製備標題化合物。^{1}H NMR (501 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.74 (s, 2H), 7.70 (s, 1H), 7.07 (s, 2H), 6.48 (t, *J* = 2.1 Hz, 1H), 4.65 - 4.60 (m, 2H), 4.33 (q, *J* = 5.9, 5.1 Hz, 2H), 4.09 (s, 2H), 3.97 (t, *J* = 8.6 Hz, 1H), 3.76 (dd, *J* = 11.5, 2.7 Hz, 1H), 3.69 - 3.54 (m, 3H), 3.49 - 3.41 (m, 2H), 3.30 - 3.25 (m, 2H)；MS (ESI$^+$)

m/z 528 $[M+H]^+$。

實例194：5-{3-[8-氟-6-羥基-7-(1,1,4-三側氧基-1λ⁶,2,5-噻二唑啶-2-基)萘-2-基]-2,5-二氫-1*H*-吡咯-1-磺醯基}戊腈(化合物293)

【0661】 使用實例186中描述之程序，用4-環丁烷-1-磺醯氯取代四氫呋喃-3-磺醯氯來製備標題化合物。^{1}H NMR (501 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.75 (s, 2H), 7.71 (s, 1H), 7.07 (s, 1H), 6.51 (t, *J* = 2.1 Hz, 1H), 4.63 (s, 2H), 4.33 (s, 2H), 4.09 (d, *J* = 1.8 Hz, 2H), 3.25 - 3.18 (m, 2H), 2.08 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 1.73 - 1.67 (m, 2H), 1.63 - 1.58 (m, 2H)；MS (ESI$^+$) *m/z* 527 $[M+NH_4]^+$。

實例195：5-{1-氟-3-羥基-7-[1-(戊烷-2-磺醯基)-2,5-二氫-1*H*-吡咯-3-基]萘-2-基}-1λ⁶,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮(化合物294)

【0662】 使用實例186中描述之程序，用戊烷-2-磺醯氯取代四氫呋喃-3-磺醯氯來製備標題化合物且藉由逆相製備型HPLC在Waters XBridge™ C8 5 μm管柱(75 mm × 30 mm)上純化。使用甲醇(A)及含25 mM碳酸氫銨緩衝液(pH 10)之水(B)的梯度，在40 mL/分鐘之流動速率下(0-0.5分鐘5% A，0.5-8.0分鐘線性梯度5-100% A，8.0-9.0分鐘100% A，9.0-9.1分鐘線性梯度100-5% A，9.1-10.0分鐘5% A)。^{1}H NMR (501 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.75 (s, 2H), 7.70 (s, 1H), 7.07 (s, 2H), 6.55 - 6.51 (m, 1H), 4.65 (s, 1H), 4.37 (s, 2H), 4.09 (s, 2H), 1.84 - 1.80 (m, 1H), 1.48 (s, 1H), 1.53 - 1.43 (m, 2H), 1.37 - 1.29 (m, 2H), 1.27 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 0.90 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H)；MS (ESI$^+$) *m/z* 498 $[M+H]^+$。

實例196：5-{7-[1-(乙烷磺醯基)-2,5-二氫-1*H*-吡咯-3-基]-1-氟-3-羥基萘-2-基}-1λ⁶,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮(化合物295)

【0663】 使用實例186中描述之程序，用乙烷磺醯氯取代四氫呋喃-3-磺醯氯來製備標題化合物。^{1}H NMR (501 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.75 (d, J = 1.5 Hz,

2H), 7.71 - 7.70 (m, 1H), 7.08 (d, *J* = 1.3 Hz, 1H), 6.51 (t, *J* = 2.1 Hz, 1H), 4.66 - 4.60 (m, 2H), 4.34 (td, *J* = 4.5, 4.1, 2.3 Hz, 2H), 4.09 (s, 2H), 3.23 (q, *J* = 7.4 Hz, 2H), 1.25 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H)；MS (ESI^+) *m/z* 456 $[M+H]^+$。

實例197：5-{1-氟-3-羥基-7-[1-(丙烷-2-磺醯基)-2,5-二氫-1*H*-吡咯-3-基]萘-2-基}-1λ⁶,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮(化合物296)

【0664】 使用實例186中描述之程序，用丙烷-2-磺醯氯取代四氫呋喃-3-磺醯氯來製備標題化合物。^1H NMR (501 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.75 (d, *J* = 1.6 Hz, 2H), 7.70 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.08 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 6.53 (t, *J* = 2.1 Hz, 1H), 4.66 (td, *J* = 5.3, 4.7, 1.9 Hz, 2H), 4.38 (td, *J* = 4.5, 4.0, 2.2 Hz, 2H), 4.09 (s, 2H), 3.61 (七重峰, *J* = 6.8 Hz, 1H), 1.28 (s, 3H), 1.29 (s, 3H)；MS (ESI^+) *m/z* 470 $[M+H]^+$。

實例198：5-{7-[1-(環丙烷磺醯基)-1,2,3,6-四氫吡啶-4-基]-1-氟-3-羥基萘-2-基}-1λ⁶,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮(化合物297)【0665】 向實例176A之產物(200 mg，0.352 mmol)於二氯甲烷(2 mL)中之溶液中添加三氟乙酸(2 mL)。所得反應在環境溫度下攪拌持續30分鐘。在減壓下移除揮發物，添加二氯甲烷(5 mL)且在減壓下移除揮發物(兩次)。該殘餘物無需純化即經受下一反應。MS ($APCI^+$) *m/z* 468 $[M+H]^+$。

【0666】 向粗物質5-[3-(苯甲氧基)-1-氟-7-(1,2,3,6-四氫吡啶-4-基)萘-2-基]-1λ⁶,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮於二氯甲烷(2 mL)中之溶液中添加環丙烷磺醯氯(45.1 mg，0.321 mmol)及Hunig氏鹼(0.187 mL，1.069 mmol)。該反應在環境溫度下攪拌持續30分鐘。在減壓下移除揮發物，添加二氯甲烷(5 mL)且在減壓下移除揮發物(兩次)。該殘餘物無需純化即經受下一反應。MS ($APCI^-$) *m/z* 570 $[M-H]^-$。

【0667】 50 mL圓底燒瓶中之粗物質5-{3-(苯甲氧基)-7-[1-(環丙烷磺醯基)-

1,2,3,6-四氫吡啶-4-基]-1-氟萘-2-基}-1λ⁶,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮(100 mg，0.175 mmol)及1,2,3,4,5-五甲基苯(78 mg，0.525 mmol)用氮氣沖洗持續5分鐘。接著添加二氯甲烷(2 mL)且該異質懸浮液冷卻至-78℃且平衡持續5分鐘。隨後，經5分鐘逐滴添加三氯硼烷(61.5 mg，0.525 mmol)於二氯甲烷中之1 M溶液。結果，該反應在-78℃下用乙酸乙酯(0.9 mL)及乙醇(0.1 mL)淬滅且接著緩慢地溫至環境溫度。在減壓下移除揮發物且使殘餘物經受製備型HPLC [Phenomenex® Luna® C18(2) 5 μm 100 Å AXIA™管柱(250 mm × 25 mm)。經15分鐘乙腈(A)及含0.1%乙酸銨之水(B)之30-100%梯度，流動速率25 mL/分鐘]以提供標題化合物(7 mg，0.015 mmol，經三個步驟8%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.82 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.72 (dd, J = 8.8, 1.5 Hz, 1H), 7.70 - 7.59 (m, 1H), 7.06 (s, 1H), 6.41 - 6.34 (m, 1H), 4.09 (s, 2H), 3.98 (t, J = 3.1 Hz, 2H), 3.50 (m, 2H), 2.72 (t, J = 4.4 Hz, 2H), 2.71 - 2.62 (m, 1H), 1.05 - 0.95 (m, 4H)；MS (APCI$^-$) m/z 480 [M-H]$^-$。

實例199：*N*-(2-{[8-氟-6-羥基-7-(1,1,4-三側氧基-1λ⁶,2,5-噻二唑啶-2-基)萘-2-基]氧基}乙基)氧雜環丁烷-3-磺醯胺(化合物298)

【0668】 向*N*,*N*-二甲基甲醯胺(1 mL)中之實例210 (40 mg，0.113 mmol)及三乙胺(46 mg，0.45 mmol)中添加*N*,*N*-二甲基甲醯胺(0.3 mL)中之氧雜環丁烷-3-磺醯氯(19.4 mg，0.124 mmol)。該混合物在環境溫度下攪拌持續1小時且接著用*N*,*N*-二甲基甲醯胺(1 mL)稀釋。該混合物經由玻璃微纖維粉過濾，且濾液藉由製備型HPLC [YMC TriArt™ C18 Hybrid 5 μm管柱，50 × 100 mm，流動速率140 mL/分鐘，緩衝液(0.025 M碳酸氫銨水溶液，用氫氧化銨調整至pH 10)中之5-100%甲醇梯度]純化以生成標題化合物(15 mg，0.032 mmol，28%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.53 (s, 1H), 7.69 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.20 (d, J =

2 Hz, 1H), 7.18 (dd, *J* = 8, 2 Hz, 1H), 7.11 (br s, 1H), 7.04 (s, 1H), 4.78 (m, 2H), 4.68 (m, 3H), 4.11 (s, 2H), 4.10 (t, *J* = 8 Hz, 2H), 3.41 (m, 2H)；MS (ESI$^-$) *m/z* 474 (M-H)$^-$。

實例200：5-[1-氟-3-羥基-7-(哌啶-4-基)萘-2-基]-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮(化合物299)

【0669】 250 mL-圓底燒瓶經氮氣填充，隨後添加5% Pd/C (50 mg，0.470 mmol)及四氫呋喃(10 mL)。接著添加實例176A之產物(40 mg，0.080 mmol)於四氫呋喃(2 mL)中之溶液。插入配備有氫氣球之接頭且使該燒瓶抽真空且用氫氣再填充(3次)。該反應在環境溫度下攪拌隔夜。該混合物在氮氣下經矽藻土墊過濾。在減壓下濃縮濾液，且殘餘物無需純化即經受下一步驟。MS (APCI$^-$) *m/z* 478 [M-H]$^-$。

【0670】 向粗物質4-[8-氟-6-羥基-7-(1,1,4-三側氧基-1λ^6,2,5-噻二唑啶-2-基)萘-2-基]哌啶-1-甲酸第三丁酯於二氯甲烷(2 mL)中之溶液中添加三氟乙酸(2 mL)。所得混合物在環境溫度下攪拌持續30分鐘。在減壓下移除揮發物，添加二氯甲烷(5 mL)且在減壓下移除揮發物(兩次)。接著使殘餘物經受製備型HPLC [Phenomenex® Luna® C18(2) 5 μm 100 Å AXIA™管柱(250 mm × 25 mm)。經15分鐘乙腈(A)及含0.1%乙酸銨之水(B)之30-100%梯度，流動速率25 mL/分鐘]以提供標題化合物(24 mg，0.063 mmol，經兩個步驟30%產率)。^{1}H NMR (501 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.72 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.66 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 7.38 (dd, *J* = 8.6, 1.8 Hz, 1H), 7.05 (s, 1H), 4.10 (s, 2H), 3.39 - 3.37 (m, 2H), 3.06 - 2.94 (m, 3H), 2.01 (dd, *J* = 14.5, 3.6 Hz, 2H), 1.89 - 1.76 (m, 2H)；MS (APCI$^-$) *m/z* 378 [M-H]$^-$。

實例201：5-{1-氟-3-羥基-7-[1-(2-甲基丙烷-1-磺醯基)-2,5-二氫-1*H*-吡咯-3-基]萘-2-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮(化合物300)

【0671】 5-[7-(2,5-二氫-1*H*-吡咯-3-基)-1-氟-3-羥基萘-2-基]-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮(44 mg，0.12 mmol，1.0當量，實例166)溶解於*N*,*N*-二甲基甲醯胺(1 mL)中，且添加純二異丙基乙胺(63 μL，0.36 mmol，3.0當量)。添加異丁基磺醯氯(0.4 M於四氫呋喃中，363 μL，0.15 mmol，1.2當量)且該反應在環境溫度下攪拌隔夜。該反應藉由逆相製備型HPLC在Phenomenex® Luna® C8(2) 5 μm 100 Å AXIA™管柱(50 mm × 30 mm)上純化。使用乙腈(A)及含0.1%乙酸銨之水(B)的梯度，在40 mL/分鐘之流動速率下(0-0.5分鐘5% A，0.5-8.0分鐘線性梯度5-100% A，8.0-9.0分鐘100% A，9.0-9.1分鐘線性梯度100-5% A，9.1-10.0分鐘5% A)。在純化之後，存在多種雜質且殘餘物再溶解於二甲亞碸/甲醇中且在Waters XBridge™ C8 5 μm管柱(75 mm × 30 mm)上使用逆相製備型HPLC。使用甲醇(A)及含25 mM碳酸氫銨緩衝液(pH 10)之水(B)的梯度，在40 mL/分鐘之流動速率下(0-0.5分鐘5% A，0.5-8.0分鐘線性梯度5-100% A，8.0-9.0分鐘100% A，9.0-9.1分鐘線性梯度100-5% A，9.1-10.0分鐘5% A)以提供標題化合物(4.0 mg，7%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.77 - 7.67 (m, 3H), 7.09 (s, 1H), 6.50 - 6.43 (m, 1H), 4.64 - 4.54 (m, 2H), 4.37 - 4.29 (m, 2H), 4.13 (s, 3H), 3.06 (d, *J* = 6.6 Hz, 2H), 2.19 - 2.05 (m, 1H), 1.04 (d, *J* = 6.7 Hz, 6H)；MS (ESI$^+$) *m/z* 484.3 $(M+H)^+$。

實例202：5-(7-乙氧基-1-氟-3-羥基萘-2-基)-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮(化合物301)

【0672】 使用關於實例12所述之方法自實例1H及溴乙烷以79%產率(組合2個步驟之產率)製備標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 10.26 (s, 1H), 7.70 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.17 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.06 (s, 1H), 4.46 (s, 2H), 4.13 (q, *J* = 6.9 Hz, 2H), 1.38 (t, *J* = 6.9 Hz, 3H)。

實例203：5-[7-(2,2-二氟乙氧基)-1-氟-3-羥基萘-2-基]-1λ⁶,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮(化合物302)

【0673】 使用關於實例12所述之方法自實例1H及2-溴-1,1-二氟乙烷以84%產率(組合2個步驟之產率)製備標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 10.49 (s, 1H), 7.76 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.26 (dd, J = 9.0, 2.6 Hz, 1H), 7.10 (s, 1H), 6.44 (tt, J = 54.5, 3.5 Hz, 1H), 4.52 (s, 2H), 4.45 (td, J = 14.7, 3.5 Hz, 2H)；MS (APCI$^-$) *m/z* 375.2 (M-H)$^-$。

實例204：5-{7-[1-(環丙烷磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基]-1-氟-3-羥基萘-2-基}-1λ⁶,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮(化合物303)

實例204A：5-[3-(苯甲氧基)-1-氟-7-(1H-吡唑-4-基)萘-2-基]-1λ⁶,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮

【0674】 向1,4-二噁烷(5 mL)中之實例1G之產物(120 mg，0.258 mmol)中添加4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊環-2-基)-1*H*-吡唑-1-甲酸第三丁酯(114 mg，0.387 mmol)及碳酸鈉(0.387 mL，0.774 mmol)。添加肆(三苯基膦)鈀(0) (29.8 mg，0.026 mmol)，且該反應混合物用N_2鼓泡持續5分鐘。該混合物在90℃下加熱持續14小時。該反應冷卻至環境溫度且在減壓下移除揮發物。使殘餘物經受管柱層析法(SiO_2，具有矽藻土之乾負載，二氯甲烷中之5%甲醇)以提供標題化合物(63 mg，0.139 mmol，54%產率)。MS (APCI$^-$) *m/z* 451 [M-H]$^-$。

實例204B：5-{7-[1-(環丙烷磺醯基)-1H-吡唑-4-基]-1-氟-3-羥基萘-2-基}-1λ⁶,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮

【0675】 在環境溫度下相繼向實例204A之產物(48 mg，0.106 mmol)於二噁烷(5 mL)中之溶液中添加環丙烷磺醯氯(0.022 mL，0.212 mmol)、*N*-乙基-*N*-異丙基丙-2-胺(0.148 mL，0.849 mmol)。該反應混合物在環境溫度下攪拌隔夜。添加水(5 mL)，且該反應用乙酸乙酯(2 × 3 mL)萃取。混合經組合之有機層且經硫

酸鈉乾燥。在減壓下移除揮發物且殘餘物無需純化即經受下一步驟。MS (APCI$^-$) *m/z* 555 [M-H]$^-$

【0676】 50 mL圓底燒瓶中之粗物質5-{3-(苯甲氧基)-7-[1-(環丙烷磺醯基)-1*H*-吡唑-4-基]-1-氟萘-2-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮(38 mg，0.084 mmol)及1,2,3,4,5-五甲基苯(37.4 mg，0.252 mmol)用氮氣沖洗持續5分鐘。接著添加二氯甲烷(5 mL)且該異質懸浮液冷卻至-78℃且平衡持續5分鐘。隨後，經5分鐘逐滴添加三氯硼烷(0.252 mL，0.252 mmol)於二氯甲烷中之1 M溶液。結果，該反應在-78℃下用乙酸乙酯(0.9 mL)及乙醇(0.1 mL)淬滅且接著緩慢地溫至環境溫度。在減壓下移除溶劑且使殘餘物經受製備型HPLC [Phenomenex® Luna® C18(2) 5 μm 100 Å AXIA™管柱(250 mm × 25 mm)。經15分鐘乙腈(A)及含0.1%乙酸銨之水(B)之30-100%梯度，流動速率25 mL/分鐘]以提供標題化合物(18 mg，0.039 mmol，經兩個步驟37%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.92 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.26 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.89 (dd, *J* = 8.7, 1.8 Hz, 1H), 7.79 (dd, *J* = 8.7, 1.5 Hz, 1H), 7.08 (s, 1H), 4.11 (s, 2H), 3.21 - 3.12 (m, 1H), 1.37 - 1.17 (m, 5H)；MS (APCI$^-$) *m/z* 465 [M-H]$^-$。

實例205：5-(1-氟-3-羥基-7-{[(3*R*)-1-(甲烷磺醯基)吡咯啶-3-基]胺基}萘-2-基)-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮(化合物304)

【0677】 在4 mL小瓶中，組合(3*R*)-1-甲烷磺醯基吡咯啶-3-胺鹽酸鹽(0.086 g，0.430 mmol)、實例1G之產物(0.1 g，0.215 mmol)、第三丁醇鈉(0.124 g，1.29 mmol)、甲烷磺酸(2-二環己基膦基-3,6-二甲氧基-2',4',6'-三-異丙基-1,1'-聯苯)(2'- 胺基-1,1'-聯苯-2-基)鈀(II) (BrettPhos Pd G3預催化劑，5.8 mg，6.5 μmol)及2-(二環己基膦基)3,6-二甲氧基-2′,4′,6′-三異丙基-1,1′-聯苯 (BrettPhos，3.5 mg，6.5 μmol)。該等固體在攪拌下置於真空下持續5分鐘，接著小瓶經氮氣填

充，隨後經1,4-二噁烷(2 mL)填充。所得懸浮液藉由五次真空/氮氣回填經脫氣，在環境溫度下攪拌持續10分鐘，且接著加熱至100℃。在100℃下30分鐘之後，該反應混合物冷卻至環境溫度，接著用1 M鹽酸(2 mL)淬滅，且用乙酸乙酯(2 mL)稀釋。水層用乙酸乙酯(2 × 2 mL)萃取。經組合之有機層用鹽水及1 M鹽酸之4:1混合物(1 mL)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，接著過濾且在減壓下濃縮以生成5-[3-(苯甲氧基)-1-氟-7-{[(3*R*)-1-(甲烷磺醯基)吡咯啶-3-基]胺基}萘-2-基]-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮，其無需純化即用於下一反應。MS (APCI$^-$) *m/z* 547 [M-H]$^-$。

【0678】 在-78℃下沿燒瓶之側面向粗物質5-[3-(苯甲氧基)-1-氟-7-{[(3*R*)-1-(甲烷磺醯基)吡咯啶-3-基]胺基}萘-2-基]-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮(0.118 g，0.215 mmol)及五甲基苯(0.064 g，0.430 mmol)於二氯甲烷(2.4 mL)中之懸浮液中緩慢地添加三氯化硼於二氯甲烷中之溶液(2.15 mL，1 M，2.15 mmol)，使得內部溫度保持低於-70℃。所得溶液在-78℃下攪拌持續5分鐘，接著移除冷卻浴且使該反應混合物溫至0℃之內部溫度，接著冷卻回-78℃。該反應藉由相繼添加乙酸乙酯(1 mL)、無水乙醇(1 mL)經淬滅，溫至環境溫度且在減壓下濃縮以生成固體。該粗固體用庚烷(3 × 3 mL)濕磨以生成黏性固體，該黏性固體溶解於二甲亞碸/甲醇混合物中且經由玻璃微纖維粉過濾。所得溶液直接地藉由製備型HPLC [Waters XBridge™ C18 5 μm OBD管柱，30 × 100 mm，流動速率40 mL/分鐘，緩衝液(0.025 M碳酸氫銨水溶液，用氫氧化銨調整至pH 10)中之4-20%甲醇梯度]純化以生成呈銨鹽之標題化合物(0.0208 g，0.044 mmol，20.4%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.48 (dd, *J* = 9.0, 1.6 Hz, 1H), 6.98 (dd, *J* = 8.9, 2.3 Hz, 1H), 6.90 (s, 1H), 6.67 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 4.21 - 4.05 (m, 1H), 4.10 (s, 2H), 3.55 (dd, *J* = 10.3, 5.7 Hz, 1H), 3.45 - 3.30 (m, 2H), 3.15 (dd, *J* = 10.3, 3.7 Hz,

1H), 2.84 (s, 3H), 2.26 (dq, *J* = 13.9, 7.5 Hz, 1H), 1.96 - 1.84 (m, 1H)；MS (ESI^-) *m/z* 457 $[M-H]^-$。

實例206：5-(1-氟-3-羥基-7-{[1-(甲烷磺醯基)哌啶-4-基]胺基}萘-2-基)-1λ⁶,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮(化合物305)

【0679】 在4 mL小瓶中，組合1-(甲烷磺醯基)哌啶-4-胺(0.077 g，0.430 mmol)、實例1G之產物(0.1 g，0.215 mmol)、第三丁醇鈉(0.062 g，0.645 mmol)、甲烷磺酸(2-二環己基膦基-3,6-二甲氧基-2',4',6'-三-異丙基-1,1'-聯苯)(2'-胺基-1,1'-聯苯-2-基)鈀(II) (BrettPhos Pd G3預催化劑，5.8 mg，6.5 μmol)及2-(二環己基膦基)3,6-二甲氧基-2′,4′,6′-三異丙基-1,1′-聯苯 (BrettPhos，3.5 mg，6.5 μmol)。該等固體在攪拌下置於真空下持續5分鐘，接著小瓶經氮氣填充，隨後經1,4-二噁烷(2 mL)填充。所得懸浮液藉由五次真空/氮氣回填經脫氣，在環境溫度下攪拌持續10分鐘，且接著加熱至100℃。在100℃下30分鐘之後，該反應混合物冷卻至環境溫度，接著添加其他部分之1-(甲烷磺醯基)哌啶-4-胺(0.077 g，0.430 mmol)、第三丁醇鈉(0.062 g，0.645 mmol)、甲烷磺酸(2-二環己基膦基-3,6-二甲氧基-2',4',6'-三-異丙基-1,1'-聯苯)(2'-胺基-1,1'-聯苯-2-基)鈀(II) (BrettPhos Pd G3預催化劑，5.8 mg，6.5 μmol)及2-(二環己基膦基)3,6-二甲氧基-2′,4′,6′-三異丙基-1,1′-聯苯(BrettPhos，3.5 mg，6.5 μmol)，且該反應混合物藉由三次真空/氮氣回填經脫氣，在環境溫度下攪拌持續10分鐘，且接著加熱至100℃。在100℃下30分鐘之後，該反應混合物冷卻至環境溫度，接著用1 M鹽酸(2 mL)淬滅，且用乙酸乙酯(2 mL)稀釋。水層用乙酸乙酯(2 × 2 mL)萃取。經組合之有機層用鹽水及1 M鹽酸之4:1混合物(mL)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，接著過濾且在減壓下濃縮以生成5-[3-(苯甲氧基)-1-氟-7-{[1-(甲烷磺醯基)哌啶-4-基]胺基}萘-2-基]-1λ⁶,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮(0.121 g，0.215 mmol)，其無需純

化即用於下一反應。MS (APCI$^-$) *m/z* 561 [M-H]$^-$。

【0680】 在-78℃下沿燒瓶之側面向粗物質5-[3-(苯甲氧基)-1-氟-7-{[1-(甲烷磺醯基)哌啶-4-基]胺基}萘-2-基]-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮(0.121 g，0.215 mmol)及五甲基苯(0.064 g，0.430 mmol)於二氯甲烷(2.4 mL)中之懸浮液中緩慢地添加三氯化硼於二氯甲烷中之溶液(2.15 mL，1 M，2.15 mmol)，使得內部溫度保持低於-70℃。所得溶液在-78℃下攪拌持續5分鐘，接著移除冷卻浴且使該反應混合物溫至0℃之內部溫度，接著冷卻回-78℃。該反應藉由相繼添加乙酸乙酯(1 mL)、無水乙醇(1 mL)經淬滅，溫至環境溫度且在減壓下濃縮以生成固體。該粗固體用庚烷(3 × 3 mL)濕磨以生成黏性固體，該黏性固體溶解於二甲亞碸/甲醇混合物中且經由玻璃微纖維粉過濾。所得溶液直接地藉由製備型HPLC [Waters XBridge™ C18 5 μm OBD管柱，30 × 100 mm，流動速率40 mL/分鐘，緩衝液(0.025 M碳酸氫銨水溶液，用氫氧化銨調整至pH 10)中之5-20%甲醇梯度]純化以生成呈銨鹽之標題化合物(0.0161 g，0.033 mmol，15.3%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.55 - 7.44 (m, 1H), 6.99 (dd, J = 8.9, 2.3 Hz, 1H), 6.90 (s, 1H), 6.73 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 4.11 (s, 2H), 3.56 - 3.42 (m, 2H), 3.00 - 2.90 (m, 2H), 2.88 - 2.84 (m, 4H), 2.10 - 2.01 (m, 2H), 1.51 - 1.38 (m, 2H)；MS (ESI$^-$) *m/z* 471 [M-H]$^-$。

實例207：5-(7-{[1-(環丙烷磺醯基)吡咯啶-3-基]胺基}-1-氟-3-羥基萘-2-基)-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮(化合物306)

【0681】 在4 mL小瓶中，組合1-(環丙基磺醯基)吡咯啶-3-胺(0.082 g，0.430 mmol)、實例1G之產物(0.1 g，0.215 mmol)、第三丁醇鈉(0.062 g，0.645 mmol)、甲烷磺酸(2-二環己基膦基-3,6-二甲氧基-2',4',6'-三-異丙基-1,1'-聯苯)(2'-胺基-1,1'-聯苯-2-基)鈀(II) (BrettPhos Pd G3預催化劑，5.8 mg，6.5 μmol)及2-(二

環己基膦基)3,6-二甲氧基-2′,4′,6′-三異丙基-1,1′-聯苯 (BrettPhos，3.5 mg，6.5 μmol)。該等固體在攪拌下置於真空下持續5分鐘，接著小瓶經氮氣填充，隨後經1,4-二噁烷(2 mL)填充。所得懸浮液藉由五次真空/氮氣回填經脫氣，在環境溫度下攪拌持續10分鐘，且接著加熱至100℃。在100℃下30分鐘之後，該反應混合物冷卻至環境溫度，接著用1 M鹽酸(2 mL)淬滅，且用乙酸乙酯(2 mL)稀釋。水層用乙酸乙酯(2 × 2 mL)萃取。經組合之有機層用鹽水及1 M鹽酸之4:1混合物(1 mL)洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，接著過濾且在減壓下濃縮以生成5-[3-(苯甲氧基)-7-{[1-(環丙烷磺醯基)吡咯啶-3-基]胺基}-1-氟萘-2-基]-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮，其無需純化即用於下一反應。MS (APCI$^-$) *m/z* 573 [M-H]$^-$。

【0682】 在-78℃下沿燒瓶之側面向粗物質5-[3-(苯甲氧基)-7-{[1-(環丙烷磺醯基)吡咯啶-3-基]胺基}-1-氟萘-2-基]-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮(0.124 g，0.215 mmol)及五甲基苯(0.064 g，0.430 mmol)於二氯甲烷(2.5 mL)中之懸浮液中緩慢地添加三氯化硼於二氯甲烷中之溶液(2.15 mL，1 M，2.15 mmol)，使得內部溫度保持低於-70℃。所得溶液在-78℃下攪拌持續5分鐘，接著移除冷卻浴且使該反應混合物溫至0℃之內部溫度，接著冷卻回-78℃。該反應藉由相繼添加乙酸乙酯(1 mL)、無水乙醇(1 mL)經淬滅，溫至環境溫度且在減壓下濃縮以生成固體。該粗固體用庚烷(3 × 3 mL)濕磨以生成黏性固體，該黏性固體溶解於二甲亞碸/甲醇混合物中且經由玻璃微纖維粉過濾。所得溶液直接地藉由製備型HPLC [Waters XBridge™ C18 5 μm OBD管柱，30 × 100 mm，流動速率40 mL/分鐘，緩衝液(0.025 M碳酸氫銨水溶液，用氫氧化銨調整至pH 10)中之5-25%甲醇梯度]純化以生成呈銨鹽之標題化合物(0.0142 g，0.028 mmol，13.2%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.48 (dd, J = 9.0, 1.6 Hz, 1H), 6.98 (dd, J = 8.9, 2.3 Hz, 1H), 6.90 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 6.66 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 4.14 - 4.09 (m, 1H),

4.10 (s, 2H), 3.63 (dd, *J* = 10.2, 5.8 Hz, 1H), 3.51 - 3.35 (m, 2H), 3.18 (dd, *J* = 10.2, 4.1 Hz, 1H), 2.69 - 2.57 (m, 1H), 2.28 (dt, *J* = 14.0, 7.0 Hz, 1H), 1.96 - 1.84 (m, 1H), 1.03 - 0.79 (m, 4H).；MS (ESI^-) *m/z* 483 $[M-H]^-$。

實例208：5-(1-氟-7-{[3-氟-1-(甲烷磺醯基)吡咯啶-3-基]甲氧基}-3-羥基萘-2-基)-1λ⁶,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮(化合物307)

實例208A：5-[3-(苯甲氧基)-1-氟-7-{[3-氟-1-(甲烷磺醯基)吡咯啶-3-基]甲氧基}萘-2-基]-1λ⁶,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮

【0683】 在0℃下向實例1H之產物(150 mg，0.373 mmol)及(3-氟-1-(甲基磺醯基)吡咯啶-3-基)甲醇(22 mg，0.037 mmol)於四氫呋喃(5 mL)中之溶液中添加(*E*)-二氮烯-1,2-二基雙(哌啶-1-基甲酮) (329 mg，1.305 mmol)。該反應混合物在0℃下用N_2沖洗持續5分鐘，隨後添加三-正丁基膦(0.322 mL，1.305 mmol)。該反應混合物在60℃下攪拌14小時。在冷卻至環境溫度之後，在減壓下移除揮發物，且使殘餘物經受製備型HPLC [Phenomenex® Luna® C18(2) 5 μm 100 Å AXIA™ 管柱(250 mm × 25 mm)。經15分鐘乙腈(A)及含0.1%乙酸銨之水(B)之30-100%梯度，流動速率25 mL/分鐘]以提供標題化合物(34 mg，0.058 mmol，16%產率)。MS ($APCI^-$) *m/z* 580 $[M-H]^-$。

實例208B：5-(1-氟-7-{[3-氟-1-(甲烷磺醯基)吡咯啶-3-基]甲氧基}-3-羥基萘-2-基)-1λ⁶,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮

【0684】 50 mL圓底燒瓶中之實例208A之產物(32 mg，0.055 mmol)及1,2,3,4,5-五甲基苯(24.47 mg，0.165 mmol)用氮氣沖洗持續5分鐘。接著添加二氯甲烷(5 mL)，且該異質懸浮液冷卻至-78℃且平衡持續5分鐘。隨後，經5分鐘逐滴添加三氯硼烷(0.165 mL，0.165 mmol)於二氯甲烷中之1 M溶液。結果，該反應在-78℃下用乙酸乙酯(0.9 mL)及乙醇(0.1 mL)淬滅且接著緩慢地溫至環境溫度。在減壓下移除溶劑且使殘餘物經受製備型HPLC [Phenomenex® Luna®

C18(2) 5 μm 100 Å AXIA™管柱(250 mm × 25 mm)。經15分鐘乙腈(A)及含0.1%乙酸銨之水(B)之30-100%梯度，流動速率25 mL/分鐘]以提供標題化合物(12 mg，0.026 mmol，48%)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.70 (dd, J = 9.0, 1.5 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.19 (dd, J = 9.0, 2.5 Hz, 1H), 7.05 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 4.52 - 4.44 (m, 1H), 4.44 - 4.34 (m, 1H), 4.11 (s, 2H), 3.68 (s, 1H), 3.67 - 3.48 (m, 2H), 3.46 (td, J = 9.8, 7.5 Hz, 1H), 2.96 (s, 3H), 2.36 - 2.15 (m, 2H)；MS (APCI$^-$) m/z 490 [M-H]$^-$。

實例209：5-{1-氟-3-羥基-7-[1-(丙烷-2-磺醯基)吡咯啶-3-基]萘-2-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮(化合物308)

【0685】 在環境溫度下相繼向實例143A (50 mg，0.110 mmol)於二氯甲烷(5 mL)中之溶液中添加丙烷-2-磺醯氯(0.025 mL，0.221 mmol)、*N*-乙基-*N*-異丙基丙-2-胺(0.193 mL，1.103 mmol)。該反應混合物在環境溫度下攪拌持續5小時。添加水(5 mL)，且該混合物用乙酸乙酯(3 × 3 mL)萃取。組合有機層，經Na_2SO_4乾燥，且在減壓下濃縮。該殘餘物無需純化即經受下一反應。MS (APCI$^-$) m/z 558 [M-H]$^-$。

【0686】 250 mL-圓底燒瓶經氮氣填充，隨後添加5% Pd/C (25 mg，0.235 mmol)及四氫呋喃(10 mL)。接著添加粗物質5-{3-(苯甲氧基)-1-氟-7-[1-(丙烷-2-磺醯基)-2,5-二氫-1*H*-吡咯-3-基]萘-2-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮於四氫呋喃(2 mL)中之溶液。插入配備有氫氣球之接頭且使該燒瓶抽真空且用氫氣再填充(3次)。該反應混合物在環境溫度下攪拌隔夜。該混合物在氮氣下經矽藻土墊過濾。在減壓下移除揮發物，且使殘餘物經受製備型HPLC [Phenomenex® Luna® C18(2) 5 μm 100 Å AXIA™管柱(250 mm × 25 mm)。經15分鐘乙腈(A)及含0.1%三氟乙酸之水(B)之30-100%梯度，流動速率25 mL/分鐘]以提供標題化合物(5 mg，0.01 mmol，9.6%)。^{1}H NMR (400 MHz, -d_6) δ ppm 9.78 (s, 1H), 7.77 (d, J =

1.6 Hz, 1H), 7.72 (dd, *J* = 8.6, 1.6 Hz, 1H), 7.46 (dd, *J* = 8.7, 1.8 Hz, 1H), 7.05 (d, *J* = 1.3 Hz, 1H), 4.11 (s, 2H), 3.81 (dd, *J* = 9.2, 7.4 Hz, 1H), 3.65 - 3.42 (m, 5H), 2.41 - 2.29 (m, 1H), 2.11 (dq, *J* = 12.1, 9.0 Hz, 1H), 1.27 (d, *J* = 6.9 Hz, 6H)；MS (APCI$^-$) *m/z* 470 [M-H]$^-$。

實例210：5-[7-(2-胺基乙氧基)-1-氟-3-羥基萘-2-基]-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮(化合物309)

實例210A：甲烷磺酸2-((第三丁氧基羰基)胺基)乙酯

【0687】 在0℃下向(2-羥基乙基)胺基甲酸第三丁酯(572 mg，3.55 mmol)及三乙胺(1078 mg，10.65 mmol)於二氯甲烷(12 mL)中之混合物中添加含甲烷磺醯氯(427 mg，3.73 mmol)之二氯甲烷(3 mL)。該混合物在環境溫度下攪拌持續40分鐘且接著用二氯甲烷(50 mL)稀釋。有機相用水(20 mL)及鹽水(20 mL)洗滌，經硫酸鈉乾燥，且在0℃下濃縮以生成標題化合物(756 mg，3.16 mmol，89%產率)，其無需進一步純化即用於下一步驟中。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 4.92 (m, 1H), 4.29 (t, *J* = 8 Hz, 2H), 3.48 (m, 2H), 3.04 (s, 3H), 1.45 (s, 9H)。

實例210B：(2-{[6-(苯甲氧基)-8-氟-7-(1,1,4-三側氧基-1λ^6,2,5-噻二唑啶-2-基)萘-2-基]氧基}乙基)胺基甲酸第三丁酯

【0688】 實例1H、實例210A (605 mg，2.53 mmol)及碳酸銫(1124 mg，3.45 mmol)於*N*,*N*-二甲基甲醯胺(2 mL)中之混合物在65℃下攪拌持續1小時。該混合物冷卻至環境溫度且用乙酸乙酯(50 mL)稀釋。有機相用水(20 mL)及鹽水(20 mL)洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。所得殘餘物藉由急驟管柱層析法在用二氯甲烷、接著二氯甲烷/甲醇(10:1)溶離之矽膠(40 g)上純化以生成標題化合物(380 mg 0.697 mmol，60.6%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.95 (br s, 1H), 7.77 (br d, *J* = 8 Hz, 1H), 7.56 (br d, *J* = 8 Hz, 2H), 7.29 - 7.39 (m, 4H), 7.25 (d, *J* = 2 Hz, 1H), 7.20 (dd, *J* = 8, 2 Hz, 1H), 7.03 (m, 1H), 5.22 (s, 2H), 4.12 (s, 2H),

4.10 (t, *J* = 8 Hz, 2H), 3.36 (m, 2H), 1.39 (s 9H)；MS (ESI$^-$) *m/z* 544 (M-H)$^-$。

實例210C：5-[7-(2-胺基乙氧基)-3-(苯甲氧基)-1-氟萘-2-基]-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮, 三氟乙酸鹽

【0689】 實例210B (370 mg，0.678 mmol)及三氟乙酸(1.933 g，16.95 mmol)於二氯甲烷(2 mL)中之混合物在室溫下攪拌持續20分鐘。濃縮該混合物以生成標題化合物(611 mg，0.678 mmol，100%產率)。MS (ESI$^+$) *m/z* 446 (M+H)$^+$。

實例210D：5-[7-(2-胺基乙氧基)-1-氟-3-羥基萘-2-基]-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮

【0690】 在-78℃下向二氯甲烷(3 mL)中之實例210C (610 mg，0.677 mmol)及1,2,3,4,5-五甲基苯(301 mg，2.030 mmol)中添加三氯硼烷(8.12 mL，8.12 mmol，1 M於二氯甲烷中)。該混合物在-78℃下攪拌持續10分鐘且接著在0℃下攪拌持續40分鐘。該混合物用乙醇(10 mL)淬滅，在環境溫度下攪拌持續40分鐘，且接著濃縮。所得固體用庚烷(5 × 10 mL)、庚烷/二氯甲烷(1:1，5 × 8 mL)洗滌，且濃縮以生成標題化合物(220 mg，0.619 mmol，92%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 10.37 (br s, 1H), 8.18 (br s, 3H), 7.75 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 7.26 (d, *J* = 2 Hz, 1H), 7.19 (dd, *J* = 8, 2 Hz, 1H), 7.01 (s, 1H), 4.44 (s, 2H), 4.30 (t, *J* = 8 Hz, 2H), 3.27 (m, 2H)；MS (ESI$^-$) *m/z* 354 (M-H)$^-$。

實例211：5-{7-[1-(1,3-二甲基-1*H*-吡唑-4-磺醯基)-2,5-二氫-1*H*-吡咯-3-基]-1-氟-3-羥基萘-2-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮(化合物310)

【0691】 實例166之產物(44 mg，0.12 mmol，1.0當量)溶解於*N,N*-二甲基甲醯胺(1 mL)中，且添加純二異丙基乙胺(63 μL，0.36 mmol，3.0當量)。添加1,3-二甲基-1*H*-吡唑-4-磺醯氯(0.4 M於四氫呋喃中，363 μL，0.15 mmol，1.2當量)且該反應混合物在室溫下攪拌隔夜。濃縮該反應混合物，且殘餘物在

Phenomenex® Luna® C8(2) 5 μm 100 Å AXIA™管柱(50 mm × 30 mm)上藉由逆相製備型HPLC純化。使用乙腈(A)及含0.1%乙酸銨之水(B)的梯度，在40 mL/分鐘之流動速率下(0-0.5分鐘5% A，0.5-8.0分鐘線性梯度5-100% A，8.0-9.0分鐘100% A，9.0-9.1分鐘線性梯度100-5% A，9.1-10.0分鐘5% A)以生成標題化合物(6 mg，0.0115 mmol，10%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.36 (s, 1H), 7.79 - 7.69 (m, 3H), 7.12 (s, 1H), 6.44 (t, J = 2.1 Hz, 1H), 4.53 (s, 2H), 4.25 (s, 2H), 4.18 (s, 2H), 2.40 (s, 3H), 1.88 (s, 3H)；MS (APCI$^+$) m/z 522 $[M+H]^+$。

實例212：*N*-(2-{[8-氟-6-羥基-7-(1,1,4-三側氧基-1λ^6,2,5-噻二唑啶-2-基)萘-2-基]氧基}乙基)乙烷磺醯胺(化合物311)

【0692】 使用實例199中描述之方法，用乙烷磺醯氯取代氧雜環丁烷-3-磺醯氯來製備標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.55 (s, 1H), 7.69 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.35 (t, J = 8 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 2 Hz, 1H), 7.16 (dd, J = 8, 2 Hz, 1H), 7.04 (s, 1H), 4.13 (t, J = 8 Hz, 2H), 4.11 (s, 2H), 3.41 (m, 2H), 3.07 (q, J = 8 Hz, 2H), 1.20 (t, J = 8 Hz, 3H)；MS (ESI-) m/z 446 $(M-H)^-$。

實例213：5-{1-氟-7-[1-(呋喃-3-磺醯基)-2,5-二氫-1*H*-吡咯-3-基]-3-羥基萘-2-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮(化合物312)

【0693】 使用實例211中描述之程序，用呋喃-3-磺醯氯取代1,3-二甲基-1*H*-吡唑-4-磺醯氯來製備標題化合物。^{1}H NMR (501 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.45 - 8.44 (m, 1H), 7.86 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 7.71 - 7.69 (m, 3H), 7.08 (s, 1H), 6.98 (dd, J = 2.0, 0.8 Hz, 1H), 6.40 (t, J = 2.1 Hz, 1H), 4.57 (s, 2H), 4.27 (s, 2H), 4.15 (s, 2H)；MS (APCI$^+$) m/z 494 $[M+H]^+$。

實例214：5-{1-氟-3-羥基-7-[1-(3-甲基丁烷-1-磺醯基)-2,5-二氫-1*H*-吡咯-3-基]萘-2-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮(化合物313)

【0694】 使用實例211中描述之程序，用3-甲基丁烷-1-磺醯氯取代1,3-二甲基-1*H*-吡唑-4-磺醯氯來製備標題化合物。^{1}H NMR (501 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.79 (t, J = 1.5 Hz, 2H), 7.76 - 7.75 (m, 1H), 7.13 (s, 1H), 6.54 (t, J = 2.2 Hz, 1H), 4.67 (d, J = 4.6 Hz, 2H), 4.38 (s, 2H), 4.18 (s, 2H), 3.26 - 3.20 (m, 2H), 1.71 (dt, J = 13.0, 6.6 Hz, 1H), 1.67 - 1.60 (m, 2H), 0.94 (s, 3H), 0.92 (s, 3H)；MS (APCI$^+$) *m/z* 498 [M+H]$^+$。

實例215：5-{1-氟-3-羥基-7-[1-(噻吩-3-磺醯基)-2,5-二氫-1*H*-吡咯-3-基]萘-2-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮(化合物314)

【0695】 使用實例211中描述之程序，用噻吩-3-磺醯氯取代1,3-二甲基-1*H*-吡唑-4-磺醯氯來製備標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.40 (dd, J = 3.0, 1.4 Hz, 1H), 7.80 (dd, J = 5.1, 3.0 Hz, 1H), 7.74 - 7.70 (m, 2H), 7.56 (dd, J = 5.2, 1.4 Hz, 1H), 7.11 (s, 1H), 6.41 - 6.39 (m, 1H), 4.61 (s, 2H), 4.29 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 4.18 (s, 2H), 1.20 (s, 2H)；MS (APCI$^+$) *m/z* 510 [M+H]$^+$。

實例216：5-{7-[1-(苯磺醯基)-2,5-二氫-1*H*-吡咯-3-基]-1-氟-3-羥基萘-2-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮(化合物315)

【0696】 使用實例211中描述之程序，用苯磺醯氯取代1,3-二甲基-1*H*-吡唑-4-磺醯氯來製備標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.96 - 7.87 (m, 2H), 7.73 - 7.56 (m, 6H), 7.05 (s, 1H), 6.37 - 6.32 (m, 1H), 4.55 (d, J = 4.4 Hz, 2H), 4.24 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 4.13 (s, 2H)；MS (APCI$^+$) *m/z* 504 [M+H]$^+$。

實例217：5-{7-[1-(環丁烷磺醯基)-2,5-二氫-1*H*-吡咯-3-基]-1-氟-3-羥基萘-2-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮(化合物316)

【0697】 在4 mL小瓶中組合*N,N*-二甲基甲醯胺(1 mL)中之5-[7-(2,5-二氫-1*H*-吡咯-3-基)-1-氟-3-羥基萘-2-基]-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮(38 mg，0.105

mmol，實例166)。添加純*N*-乙基-*N*-異丙基丙-2-胺(0.055 mL，0.314 mmol)，隨後添加環丁烷磺醯氯(0.288 mL，0.115 mmol，0.4 M於四氫呋喃中)。該反應在環境溫度下攪拌隔夜。該反應藉由逆相製備型HPLC在Phenomenex® Luna® C8(2) 5 μm 100 Å AXIA™管柱(50 mm × 30 mm)上純化。使用乙腈(A)及含0.1%乙酸銨之水(B)的梯度，在40 mL/分鐘之流動速率下(0-0.5分鐘5% A，0.5-8.0分鐘線性梯度5-100% A，8.0-9.0分鐘100% A，9.0-9.1分鐘線性梯度100-5% A，9.1-10.0分鐘5% A)以提供標題化合物(32.5 mg，64%產率)。^{1}H NMR (501 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.74 (s, 2H), 7.70 (s, 1H), 7.10 (s, 1H), 6.50 (t, J = 2.2 Hz, 1H), 4.61 - 4.55 (m, 2H), 4.35 - 4.29 (m, 2H), 4.28 - 4.18 (m, 1H), 4.15 (s, 2H), 2.50 - 2.37 (m, 2H), 2.29 - 2.19 (m, 2H), 2.07 - 1.86 (m, 2H)；MS (ESI$^+$) *m/z* 481.9 $(M+H)^+$。

實例218：(2*S*)-2-胺基-4-{[8-氟-6-羥基-7-(1,1,4-三側氧基-1λ^6,2,5-噻二唑啶-2-基)萘-2-基]氧基}丁酸甲酯(化合物317)

實例218A：(2S)-4-{[6-(苯甲氧基)-8-氟-7-(1,1,4-三側氧基-1λ^6,2,5-噻二唑啶-2-基)萘-2-基]氧基}-2-[(第三丁氧羰基)胺基]丁酸甲酯

【0698】 向實例1H (120 mg，0.298 mmol)於*N*,*N*-二甲基甲醯胺(2 mL)中之溶液中添加碳酸銫(214 mg，0.656 mmol)及(2*S*)-4-溴-2-[(第三丁氧羰基)胺基]丁酸甲酯(177 mg，0.596 mmol)。該混合物加熱至80℃隔夜。在冷卻至環境溫度之後，在減壓下移除揮發物，且使殘餘物經受製備型HPLC [Phenomenex® Luna® C18(2) 5 μm 100 Å AXIA™管柱(250 mm × 25 mm)。經15分鐘乙腈(A)及含0.1%三氟乙酸之水(B)之30-100%梯度，流動速率25 mL/分鐘]以提供標題化合物(120 mg，0.194 mmol，65%產率)。MS (APCI$^-$) *m/z* 616 $[M-H]^-$。

實例218B：(2S)-2-胺基-4-{[8-氟-6-羥基-7-(1,1,4-三側氧基-1λ^6,2,5-噻二唑啶-2-基)萘-2-基]氧基}丁酸甲酯

【0699】 250 mL-圓底燒瓶經氮氣填充，隨後添加5% Pd/C (18 mg，0.166 mmol)及四氫呋喃(8 mL)。接著添加實例218A (100 mg，0.166 mmol)於四氫呋喃(2 mL)中之溶液。插入配備有氫氣球之接頭且使該燒瓶抽真空且用氫氣再填充(3次)。該反應在環境溫度下攪拌隔夜。該混合物在氮氣下經矽藻土墊過濾。在減壓下移除揮發物，且粗材料無需純化即經受下一步驟。MS (APCI$^-$) *m/z* 526 [M-H]$^-$。

【0700】 向粗物質(2*S*)-2-[(第三丁氧羰基)胺基]-4-{[8-氟-6-羥基-7-(1,1,4-三側氧基-1λ^6,2,5-噻二唑啶-2-基)萘-2-基]氧基}丁酸甲酯(50 mg，0.95 mmol)於二氯甲烷(2 mL)中之溶液中添加三氟乙酸(2 mL)。所得反應混合物在環境溫度下攪拌持續30分鐘。在減壓下移除揮發物且使殘餘物經受製備型HPLC [Phenomenex® Luna® C18(2) 5 μm 100 Å AXIA™管柱(250 mm × 25 mm)。經15分鐘乙腈(A)及含0.1%三氟乙酸之水(B)之30-100%梯度，流動速率25 mL/分鐘]以生成標題化合物(31 mg，0.057 mmol，60 %產率)。^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.56 (s, 1H), 8.44 (s, 3H), 7.69 (dd, *J* = 9.2, 1.3 Hz, 1H), 7.19 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 7.11 (dd, *J* = 9.0, 2.6 Hz, 1H), 7.04 (s, 1H), 4.29 (t, *J* = 6.1 Hz, 1H), 4.26 - 4.20 (m, 2H), 4.11 (s, 2H), 3.79 (s, 3H), 2.37 - 2.29 (m, 2H)；MS (APCI$^+$) *m/z* 428 [M+H]$^+$。

實例219：5-{7-[(3,5-二甲基-1*H*-吡唑-4-基)甲氧基]-1-氟-3-羥基萘-2-基}-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮(化合物318)

【0701】 使用實例34中描述之方法，用4-(羥基甲基)-3,5-二甲基-1*H*-吡唑-1-甲酸第三丁酯取代4-(羥基甲基)-1*H*-吡唑-1-甲酸第三丁酯來製備標題化合物。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 10.08 (br s, 1H), 7.66 (dd, J = 8, 2 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 2 Hz, 1H), 7.16 (dd, J = 8, 2 Hz, 1H), 7.10 (m, 1H), 7.06 (s, 1H), 5.10 (s, 2H), 4.39 (s, 2H), 2.22 (s, 6H)；MS (ESI$^-$) *m/z* 419 (M-H)$^-$。

實例220：5-[7-(3,5-二甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1-氟-3-羥基萘-2-基]-1λ⁶,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮(化合物319) *實例220A：5-[3-(苯甲氧基)-7-(3,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)-1-氟萘-2-基]-1λ⁶,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮*

【0702】 向微波小瓶中添加實例1G之產物(0.200 g，0.430 mmol)、[1,1′-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯鈀(II)與二氯甲烷之複合物(0.053 g，0.064 mmol)、3,5-二甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼戊環-2-基)-1*H*-吡唑-1-甲酸第三丁酯(0.277 g，0.860 mmol)及碳酸鉀(0.178 g，1.29 mmol)。對該小瓶蓋帽，抽真空，且用氮氣再填充。抽真空/再填充循環再重複三次。接著，添加二甲基乙醯胺(1.9 mL)及水(0.24 mL)之混合物，其已使用上文所述之相同抽真空/再填充過程經脫氣。該小瓶接著加熱至85℃持續14小時。該混合物冷卻至環境溫度且分配於乙酸乙酯(15 mL)與0.1 M鹽酸(25 mL)之間。分離各層且水相用乙酸乙酯(2 × 10 mL)萃取。組合有機相，用鹽水洗滌，經硫酸鈉乾燥，且在減壓下濃縮。殘餘物裝載於矽藻土上，且使用矽膠層析法(24 g管柱，二氯甲烷中之0-30%甲醇)純化以生成標題化合物(0.077 g，0.16 mmol，37%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.92 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.61 - 7.51 (m, 3H), 7.47 (s, 1H), 7.39 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 7.33 (dd, J = 8.4, 6.0 Hz, 1H), 5.29 (s, 2H), 4.46 (s, 2H), 2.27 (s, 6H)；MS (APCI$^+$) m/z 481.3 $[M+H]^+$。

實例220B：5-[7-(3,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)-1-氟-3-羥基萘-2-基]-1λ⁶,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮, 銨鹽

【0703】 實例220A之產物(0.067 g，0.14 mmol)懸浮於四氫呋喃(4 mL)中且添加至含有10%氫氧化鈀/碳(0.067 g，0.24 mmol)之20 mL Barnstead Hast C反應器中。所得混合物在環境溫度下在氫氣氛圍下(65 psi)攪拌持續24小時。接著藉由過濾移除催化劑且用甲醇洗滌。濾液在減壓下濃縮。殘餘物裝載於矽藻土上，

且使用逆相層析法(30 g Biotage® Sfär C18 Duo 100 Å 30 μm管柱，水[用0.025 M碳酸氫銨水溶液緩衝，用乾冰調整至pH 7]中之10-100%甲醇)純化以生成標題化合物(0.022 g，0.054 mmol，39%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12.33 (br s, 1H), 9.77 (s, 1H), 7.76 (dd, J = 8.6, 1.5 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.43 (dd, J = 8.6, 1.7 Hz, 1H), 7.12 (br s, 3H), 7.08 (s, 1H), 4.11 (s, 2H), 2.23 (s, 6H)；MS (APCI$^+$) *m/z* 391.4 [M+H]$^+$。

實例221：5-[7-(2-環己基乙氧基)-1-氟-3-羥基萘-2-基]-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮(化合物320)

實例221A：5-[3-(苯甲氧基)-7-(2-環己基乙氧基)-1-氟萘-2-基]-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮

【0704】 向小瓶中添加實例1H之產物(0.150 g，0.373 mmol)、(2-溴乙基)環己烷(0.142 g，0.746 mmol)、碳酸銫(0.364 g，1.12 mmol)及*N*,*N*-二甲基甲醯胺(1.5 mL)。所得混合物在環境溫度下攪拌。13小時之後，該反應混合物分配於1 M鹽酸(25 mL)與乙酸乙酯(15 mL)之間。分離各層且水相用乙酸乙酯(2 × 10 mL)萃取。組合有機層且用飽和氯化銨水溶液(3 × 15 mL)洗滌。組合氯化銨洗滌液且用乙酸乙酯(15 mL)反萃取。組合有機層，用鹽水/1 M鹽酸(4:1 v/v) (15 mL)洗滌，經硫酸鈉乾燥，過濾，且在減壓下濃縮以生成標題化合物，其無需進一步純化即用於下一反應中。MS (APCI$^+$) *m/z* 513.4 [M+H]$^+$。

實例221B：5-[7-(2-環己基乙氧基)-1-氟-3-羥基萘-2-基]-1λ^6,2,5-噻二唑啶-1,1,3-三酮, 銨鹽

【0705】 含有實例221A之產物及1,2,3,4,5-五甲基苯(0.111 g，0.746 mmol)於二氯甲烷(3.7 mL)中之懸浮液的小瓶在氮氣氛圍下在攪拌下冷卻至-78℃。接著，沿小瓶之側面緩慢地添加三氯硼烷(1.0 M於二氯甲烷中) (2.24 mL，2.24 mmol)。所得混合物在-78℃下攪拌持續10分鐘，且接著用冰/水浴置換乾冰/丙

酮浴。10分鐘之後，該混合物再冷卻至-78℃且相繼用乙酸乙酯(2 mL)、乙醇(2 mL)淬滅。接著使該混合物溫至環境溫度且攪拌持續15分鐘。該混合物接著在減壓下濃縮，且接著殘餘物用乙醇(2 × 5 mL)處理且濃縮。殘餘物溶解於甲醇中，裝載於矽藻土上，在減壓下濃縮，且使用逆相層析法(30 g Biotage® Sfär C18 Duo 100 Å 30 μm管柱，水[用0.025 M碳酸氫銨水溶液緩衝，用乾冰調整至pH 7]中之10-100%甲醇)純化以生成呈銨鹽之標題化合物(0.055 g，0.13 mmol，經兩個步驟34%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.42 (br s, 1H), 7.65 (dd, J = 9.0, 1.6 Hz, 1H), 7.17 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.11 (dd, J = 9.0, 2.5 Hz, 1H), 7.09 (br s, 3H), 7.02 (s, 1H), 4.11 - 4.08 (m, 2H), 4.10 (s, 2H), 1.81 - 1.72 (m, 2H), 1.71 - 1.57 (m, 5H), 1.57 - 1.43 (m, 1H), 1.29 - 1.11 (m, 3H), 0.97 (qd, J = 12.1, 3.2 Hz, 2H)；MS (APCI$^-$) *m/z* 421.3 [M-H]$^-$。

實例222：2-[8-氟-6-羥基-7-(1,1,4-三側氧基-1λ^6,2,5-噻二唑啶-2-基)萘-2-基]-1*H*-咪唑-4-甲腈(化合物321)

實例222A：2-[6-(苯甲氧基)-8-氟-7-(1,1,4-三側氧基-1λ^6,2,5-噻二唑啶-2-基)萘-2-基]-1-{[2-(三甲基矽烷基)乙氧基]甲基}-1H-咪唑-4-甲腈

【0706】 向微波小瓶中添加實例126A之產物(0.150 g，0.293 mmol)、2-溴-1-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-1*H*-咪唑-4-甲腈(0.177 g，0.586 mmol)、碳酸鉀(0.121 g，0.878 mmol)及甲烷磺酸[(1,3,5,7-四甲基-6-苯基-2,4,6-三氧雜-6-磷雜金剛烷)-2-(2′-胺基-1,1′-聯苯)]鈀(II) (0.019 g，0.029 mmol)。對該小瓶蓋帽，抽真空，且用氮氣再填充。抽真空/再填充循環再重複三次。接著，添加1,4-二噁烷(1.2 mL)及水(0.29 mL)之混合物，其已使用上文所述之相同抽真空/再填充過程經脫氣。該小瓶接著加熱至125℃持續2小時。該小瓶冷卻至環境溫度。接著，相繼添加乙腈(4 mL)、1 M鹽酸(12 mL)。所得混合物攪拌持續5分鐘，且接著藉

由過濾收集沈澱物。該固體用乙腈(4 mL)及乙酸乙酯(4 mL)洗滌且接著在真空下乾燥以生成標題化合物(0.155 g，0.255 mmol，87%產率)。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8.54 (s, 1H), 8.48 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.04 - 7.98 (m, 2H), 7.58 - 7.51 (m, 3H), 7.42 - 7.37 (m, 2H), 7.37 - 7.31 (m, 1H), 5.49 (s, 2H), 5.32 (s, 2H), 4.50 (s, 2H), 3.69 - 3.60 (m, 2H), 1.01 - 0.82 (m, 2H), -0.04 (s, 9H)；MS (APCI$^+$) m/z 608.4 $[M+H]^+$。

實例222B：2-(7-(1,1-二氧離子基-4-側氧基-1,2,5-噻二唑啶-2-基)-8-氟-6-羥基萘-2-基)-1H-咪唑-4-甲腈, 銨鹽

【0707】 含有實例222A之產物(0.144 g，0.237 mmol)及1,2,3,4,5-五甲基苯(0.105 g，0.711 mmol)於二氯甲烷(2.4 mL)中之懸浮液的燒瓶在氮氣氛圍下在攪拌下冷卻至-78℃。接著，沿燒瓶之側面緩慢地添加三氯硼烷(1.0 M於二氯甲烷中) (2.13 mL，2.13 mmol)。所得混合物在-78℃下攪拌持續10分鐘，且接著用冰/水浴置換乾冰/丙酮浴。10分鐘之後，該混合物再冷卻至-78℃且相繼用乙酸乙酯(3 mL)、乙醇(3 mL)淬滅。接著使該混合物溫至環境溫度且攪拌持續15分鐘。該混合物在減壓下濃縮，且接著殘餘物用乙醇(2 × 5 mL)處理且濃縮。殘餘物溶解於甲醇中，裝載於矽藻土上，在減壓下濃縮，且使用逆相層析法(100 g Isco Redi*Sep* Rf Gold C18管柱，水[用0.025 M碳酸氫銨水溶液緩衝，用二氧化碳調整至pH 7]中之5-75%甲醇)純化以生成標題化合物(0.053 g，0.13 mmol，55%產率)。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 13.60 (s, 1H), 10.12 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.06 (dd, J = 8.7, 1.8 Hz, 1H), 7.85 (dd, J = 8.8, 1.5 Hz, 1H), 7.15 (br t, J = 50.3 Hz, 4H), 7.12 (s, 1H), 4.12 (s, 2H)；MS (APCI$^+$) m/z 388.3 $[M+H]^+$。

生物檢定

縮寫

【0708】 BSA表示牛血清白蛋白；DMEM表示杜氏改良伊格爾培養基；DMSO表示二甲亞碸；DTT表示二硫蘇糖醇；D5W表示含5%右旋糖之水；EDTA表示乙二胺四乙酸；EGTA表示乙二醇-雙(2-胺基乙醚)-*N,N,N′,N′*-四乙酸；FBS表示胎牛血清；HEPES表示4-(2-羥基乙基)哌嗪-1-乙烷磺酸；IFNγ表示干擾素γ；PBS表示磷酸鹽緩衝生理食鹽水；PEG-400表示聚乙二醇400；RPMI 1640表示Roswell Park Memorial Institute 1640培養基；S-MEM表示最低必需培養基伊格爾，旋轉器修改；TNFα表示腫瘤壞死因子α ；及Tween® 20表示聚乙二醇山梨醇酐單月桂酸酯。

實例223：用於測定PTPN2抑制劑之效能之遷移率改變檢定

【0709】 使用內部His標記之PTPN2 (TC45)蛋白(SEQ ID NO: 1)在活體外酶反應中測定化合物活性。用於測定活性之酶檢定係使用由Caliper Life Sciences提供之LabChip EZ讀取器的遷移率改變檢定。該酶反應在檢定緩衝液(50 mM HEPES pH 7.5、1 mM EGTA、10 mM EDTA、0.01% Tween® 20及2 mM DTT)中進行。該等化合物以變化濃度(12個點，1:3稀釋)經分配於使用Labcyte Echo之白色384孔ProxiPlate™ (PerkinElmer目錄# 6008289)板上。酶(0.5 nM)在室溫下用化合物培育持續10分鐘。接著，受質(磷酸化胰島素受體探針序列：((OG488)-(NH-CH_2-CH_2-O-CH_2-CH_2-O-CH_2-CO)-T-R-D-I-(PY)-E-T-D-Y-Y-R-K-K-NH_2) (SEQ ID NO: 2)以2 μM添加至該等板中且在室溫下再培育持續10分鐘。最後，淬滅溶液(水及4-溴-3-(2-側氧基-2-丙氧基乙氧基)-5-(3-{[1-(苯基甲烷磺醯基)哌啶-4-基]胺基}苯基)噻吩-2-甲酸)添加至該等板中，該等板接著在EZ讀取器(激發488 nm，發射530 nm)上運行以量測%轉化(藉由PTPN2去磷酸化之磷酸化受質的量)。各板具有100%對照組(抑制劑：4-溴-3-(2-側氧基-2-丙氧基乙氧基)-5-(3-{[1-(苯基甲烷磺醯基)哌啶-4-基]胺基}苯基)噻吩-2-甲酸)及0%對照組

(DMSO)，其用於計算%抑制。%抑制接著用於計算IC_{50}值。

實例224：用於測定PTP1B抑制劑之效能之遷移率改變檢定(MSA)

【0710】 使用內部His標記之全長PTP1B蛋白(SEQ ID NO: 3)在活體外酶反應中測定化合物活性。用於測定活性之酶檢定係使用由Caliper Life Sciences提供之LabChip EZ讀取器的遷移率改變檢定。該酶反應在檢定緩衝液(50 mM HEPES pH 7.5、1 mM EGTA、10 mM EDTA、0.01% Tween® 20及2 mM DTT)中進行。該等化合物以變化濃度(12個點，1:3稀釋)經分配於使用Labcyte Echo®液體處理器之白色384孔ProxiPlate™ (PerkinElmer目錄# 6008289)板上。酶(0.5 nM)在室溫下用化合物培育持續10分鐘。接著，受質(磷酸化胰島素受體探針序列 ：((OG488)-(NH-CH_2-CH_2-O-CH_2-CH_2-O-CH_2-CO)-T-R-D-I-(PY)-E-T-D-Y-Y-R-K-K-NH_2) (SEQ ID NO: 2)以2 μM添加至該等板中且在室溫下再培育持續10分鐘。最後，淬滅溶液(水及4-溴-3-(2-側氧基-2-丙氧基乙氧基)-5-(3-{[1-(苯基甲烷磺醯基)哌啶-4-基]胺基}苯基)噻吩-2-甲酸)添加至該等板中，該等板接著在EZ讀取器(激發488 nm，發射530 nm)上運行以量測%轉化(藉由PTP1B去磷酸化之磷酸化受質的量)。各板具有100%對照組(抑制劑：4-溴-3-(2-側氧基-2-丙氧基乙氧基)-5-(3-{[1-(苯基甲烷磺醯基)哌啶-4-基]胺基}苯基)噻吩-2-甲酸)及0%對照組(DMSO)，其用於計算%抑制。%抑制接著用於計算IC_{50}值。

【0711】 下表2概述了針對例示性本發明化合物使用PTPN2 MSA檢定及PTP1B MSA檢定獲得之IC_{50}數據。在此表中，「A」表示小於1 nM之IC_{50}；「B」表示在1 nM與10 nM之間之IC_{50}；「C」表示大於10 nM至100 nM之IC_{50}；且「D」表示大於100 nM之IC_{50}。

表2：例示性本發明化合物在PTPN2及PTP1B遷移率改變檢定(MSA)中之IC_{50}值。

化合物編號	PTPN2 MSA IC_{50} (nM)	PTP1B MSA IC_{50} (nM)	化合物編號	PTPN2 MSA IC_{50} (nM)	PTP1B MSA IC_{50} (nM)

化合物編號	PTPN2 MSA IC_{50} (nM)	PTP1B MSA IC_{50} (nM)	化合物編號	PTPN2 MSA IC_{50} (nM)	PTP1B MSA IC_{50} (nM)
100	B	C	**212**	B	B
101	A	B	**213**	A	B
102	B	C	**214**	B	B
103	B	C	**215**	B	B
104	B	C	**216**	B	B
105	B	B	**217**	B	B
106	B	B	**218**	B	B
107	C	D	**219**	B	C
108	B	B	**220**	C	D
109	B	C	**221**	C	D
110	B	C	**222**	D	C
111	A	B	**223**	B	B
112	C	C	**224**	B	B
113	A	A	**225**	C	
114	B	B	**226**	B	C
115	A	B	**227**	B	D
116	B	C	**228**	B	C
117	B	B	**229**	C	C
118	B	B	**230**	B	D
119	B	B	**231A**	B	
120	A	A	**231B**	B	B
121	B	B	**232**	B	C
122	C	C	**233**	B	C
123	B	B	**234**	C	C
124	B	B	**235**	B	A
125	B	C	**236**	B	D
126	B	B	**237**	B	A
127	A	B	**238**	C	D
128	B	B	**239**	B	C
129	A	A	**240**	B	B
130	A	B	**241**	D	D
131	B	C	**242**	B	B
132	A	A	**243**	C	D
133	B	B	**244**	C	
134	D		**245**	B	B
135	B	C	**246**	B	D
136	B	C	**247**	B	B
137	B	B	**248**	B	D
138	B	C	**249**	B	D
139	B	C	**250**	B	B
140	B	C	**251**	B	
141	A	B	**252**	B	B
142	B	C	**253**	B	
143	B	C	**254**	B	D
144	B	C	**255**	B	D
145	C	C	**256**	A	B
146	B	B	**257**	B	C
147	A	B	**258**	B	C

化合物編號	PTPN2 MSA IC_{50} (nM)	PTP1B MSA IC_{50} (nM)	化合物編號	PTPN2 MSA IC_{50} (nM)	PTP1B MSA IC_{50} (nM)
148	B	D	**259**	B	B
149	B	B	**260**	B	C
150	B	B	**261**	B	B
151	B	B	**262**	B	C
152	B	B	**263**	A	D
153	B	B	**264**	B	C
154	A	B	**265**	B	B
155	A	B	**266**	B	D
156	A	B	**267**	C	C
157	B	C	**268**	B	C
158	B	B	**269**	B	B
159	A	B	**270**	B	B
160	B	B	**271**	A	D
161	C	C	**272**	B	C
162	B	C	**273**	B	D
163	A	D	**274**	B	B
164	A	D	**275**	B	C
165	B	B	**276**	B	D
166	B	D	**277**	B	D
167	C	D	**278**	B	C
168	A	B	**279**	B	D
169	B	C	**280**	C	D
170	A	B	**281**	B	C
171	A	C	**282**	B	C
172	B	D	**283**	B	C
173	A	C	**284**	B	B
174	B	D	**285**	A	B
175	C	C	**286**	A	A
176	B	B	**287**	A	B
177	B	D	**288**	A	A
178	B	C	**289**	A	A
179	C	D	**290**	A	A
180	B	C	**291**	A	A
181	B	B	**292**	A	A
182	A	A	**293**	A	A
183	B	B	**294**	A	A
184	A	B	**295**	A	A
185	B	C	**296**	A	A
186	B	C	**297**	B	B
187	B	C	**298**	A	A
188	B	B	**299**	B	C
189	B	C	**300**	A	A
190	B		**301**	B	D
191	B		**302**	B	C
192	A	A	**303**	A	B
193	A	C	**304**	B	C
194	A	B	**305**	C	D
195	A	B	**306**	B	C

化合物編號	PTPN2 MSA IC_{50} (nM)	PTP1B MSA IC_{50} (nM)	化合物編號	PTPN2 MSA IC_{50} (nM)	PTP1B MSA IC_{50} (nM)
196	B		**307**	B	B
197	B	D	**308**	A	B
198	B	C	**309**	B	
199	B	D	**310**	A	B
200	B	A	**311**	A	B
201	B	B	**312**	A	A
202	B	C	**313**	A	A
203	B	D	**314**	A	A
204	A	A	**315**	A	A
205	C	C	**316**	A	A
206	B	B	**317**	B	
207	B	B	**318**	B	
208	B	D	**319**	B	
209	B	C	**320**	A	
210	A	B	**321**	B	
211	A	A			

實例225：B16F10 IFNγ誘導之細胞生長抑制檢定

【0712】 B16F10小鼠黑色素瘤細胞(ATCC目錄# CRL-6475, Manassas, VA)在25 μL總體積之DMEM + 10% FBS (Sigma目錄# D6429及Sigma目錄# F4135, St. Louis, MO)中以500個細胞/孔之密度接種於384孔透明底部板(Corning目錄# 3765, Corning, NY)中。使細胞在37℃ + 5% CO_2下黏附隔夜。次日，12.5 μL小鼠IFNγ (RD systems目錄# 485-MI/CF, Minneapolis, MN)以2 ng/mL之濃度添加至該板之一半(欄13-24)中，IFNγ之最終檢定濃度為0.5 ng/mL。僅培養基(12.5 μL DMEM + 10% FBS)添加至該板之剩餘部分(欄1-12)中。接著，以100 mM再懸浮於DMSO (Sigma目錄# D2650)中之化合物以半對數稀釋稀釋於DMSO中，介於100 mM至0.001 mM範圍內，且包括僅DMSO對照組。該等化合物/DMSO稀釋液進一步1:250稀釋於DMEM + 10% FBS中，且12.5 μL此等稀釋液一式三份添加至兩個處理組(具有及不具有IFNγ)之細胞中。最終化合物濃度介於100 μM至0.001 μM範圍內，其中最終DMSO濃度為0.1%。化合物僅在內部240個孔中給藥，避免了該板之外部2-孔周長以使邊緣效應降低最低。最後，該板裝載於維持於37℃ + 5% CO_2培育器中之IncuCyte® S3活細胞分析系統(Essen Bioscience-

Sartorius, Ann Arbor, MI)中，使得平衡持續2小時，且每隔6小時成像，持續5天。量測在IFNγ存在及不存在下化合物稀釋液隨時間之匯合。當「DMSO/無IFNγ」對照組達到>95%匯合時，獲得生長抑制值。在此等時間點，各化合物在所指示之濃度下的百分比生長抑制相對於「DMSO/具有IFNγ」對照組經計算。

【0713】 發現抑制腫瘤生長之新策略係腫瘤學藥物發現中之活躍研究領域。某些癌症類型之生長可受IFNγ抑制，IFNγ為由免疫系統之細胞(如T細胞或NK細胞)產生的細胞介素。IFNγ信號傳導之阻斷會促進腫瘤生長。相比之下，增強IFNγ信號傳導會擴增腫瘤生長抑制。因此，由於PTPN2為IFNγ信號傳導之負性調控因子，有效PTPN2抑制劑應促進在IFNγ存在下之腫瘤生長遏制。

【0714】 本發明化合物擴增了在IFNγ存在下之B16F10黑色素瘤生長抑制。表3中之腫瘤生長抑制經表述為化合物相對於DMSO對照組之%抑制。重要的是，在IFNγ不存在下未觀察到腫瘤生長抑制，指示該等化合物之中靶機制。

【0715】 下表3概述了針對例示性本發明化合物使用具有及不具有IFNγ之B16F10生長抑制檢定獲得之百分比生長抑制數據。在此表中，「A」表示>90%之百分比生長抑制；「B」表示60-90%之百分比生長抑制；「C」表示25-59%之百分比生長抑制；且「D」表示<25%之百分比生長抑制。

表3：例示性本發明化合物在B16F10生長抑制檢定中之百分比生長抑制值。

化合物編號	% B16F10生長抑制(+ 0.5 ng/mL IFNγ) 在33 μm下	% B16F10生長抑制(無IFNγ) 在33 μm下
100	A	D
101	B	D
102	B	D
103	B	D
104	C	D
105	B	D

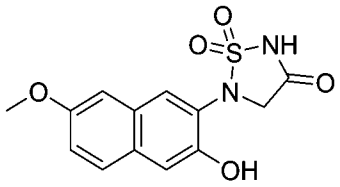
化合物編號	% B16F10生長抑制(+ 0.5 ng/mL IFNγ) 在33 μm下	% B16F10生長抑制(無 IFNγ) 在33 μm下
106	B	D
107	B	D
108	C	D
109	D	D
110	B	D
111	B	D
112	C	D
113	A	D
114	B	D
115	B	D
116	A	D
117	C	D
118	B	D
119	B	D
120	B	D
121	B	D
122	B	D
123	B	D
124	B	D
125	B	D
126	B	D
127	B	D
128	A	D
129	A	D
130	B	D
131	A	D
132	B	D
141	B	D
147	A	D
150	A	D
154	B	D
155	B	B
156	B	D
157	B	D
158	B	D
159	A	D
163	A	D
164	A	D
165	A	D

化合物編號	% B16F10生長抑制(+ 0.5 ng/mL IFNγ) 在33 μm下	% B16F10生長抑制(無 IFNγ) 在33 μm下
166	A	D
167	B	D
168	A	D
169	A	D
170	B	D
174	A	D
176	A	D
177	A	D
178	B	D
179	A	D
180	B	D
181	B	D
182	B	D
184	C	D
192	B	D
193	C	D
195	B	D
198	B	D
200	A	D
201	B	D
203	B	D
204	B	D
205	C	D
206	B	D
207	C	D
208	D	D
209	B	D
210	A	D
211	B	D
212	B	D
213	B	D
214	B	D
215	B	D
216	C	D
217	C	D
218	C	D
223	B	D
224	A	D
226	B	D

化合物編號	% B16F10生長抑制(+ 0.5 ng/mL IFNγ) 在33 μm下	% B16F10生長抑制(無 IFNγ) 在33 μm下
227	B	D
235	B	D
237	A	D
238	D	D
239	B	D
240	C	D
242	B	D
243	C	D
245	B	D
246	B	D
247	B	D
248	B	D
249	B	D
250	B	D
252	C	D
254	B	D
255	B	D
256	C	D
257	C	D
259	D	D
260	C	D
261	C	D
263	B	D
264	B	D
271	B	D
273	B	D
274	B	D
276	C	D
277	B	D
278	B	D
279	B	D
281	C	D
282	C	D
283	C	D
295	A	D
296	A	D
297	C	D
298	A	D
299	A	D

化合物編號	% B16F10生長抑制(+ 0.5 ng/mL IFNγ) 在33 μm下	% B16F10生長抑制(無IFNγ) 在33 μm下
300	B	D
301	B	D
302	B	D
303	B	D
304	A	D
305	B	D
306	B	D
307	C	D
309	B	D
310	A	D
311	B	D
313	B	D

表4：化合物124及化合物X



化合物X

【0716】 在PTPN2遷移率改變檢定(MSA)中之IC_{50}值及例示性本發明化合物在B16F10生長抑制檢定中之百分比生長抑制值的比較。

化合物編號	PTPN2 MSA IC_{50} (nM)	% B16F10生長抑制(+ 0.5 ng/mL IFNγ)，在33 μM下	% B16F10生長抑制(無IFNγ)，在33 μM下
124	B	B	D
X*	C	D	D

*化合物X (Na-鹽) PTP1B活性經報道在5與300 nM之間(國際專利公開案WO2008148744A1)

【0717】 關於使用PTPN2 MSA檢定獲得之IC_{50}數據，「A」表示小於1 nM之IC_{50}；「B」表示在1 nM與10 nM之間之IC_{50}；「C」表示大於10 nM至100 nM之IC_{50}；且「D」表示大於100 nM之IC_{50}。針對例示性本發明化合物使用具有及不

具有IFNγ之B16F10生長抑制檢定獲得之百分比生長抑制數據。在此表中，「A」表示>90%之百分比生長抑制；「B」表示60-90%之百分比生長抑制；「C」表示25-59%之百分比生長抑制；且「D」表示<25%之百分比生長抑制。

【0718】 表4顯示經報道之化合物X及化合物124之比較。化合物X已經報道在PTP1B下展現在5與300 nM之間之生物化學IC_{50}。發現化合物X之PTPN2 IC_{50}為69 nM，而化合物124在PTPN2下展現4.4 nM之IC_{50}。在33 μM下，在上述B16F10 IFNγ誘導之細胞生長抑制檢定中，與DMSO對照組相比，在IFNγ存在下，化合物124展現60-90%生長抑制，而化合物X展現<25%生長抑制。此等數據證明了氟萘基化合物124對相應去氟萘基化合物X之生物化學及細胞活性兩者的顯著增加。化合物124之活性為IFNγ依賴性的，如在IFNγ不存在下未觀察到生長抑制所證明。

實例226：T細胞活化及功能檢定

【0719】 使用MACS Pan T細胞分離套組II (Miltenyi Biotec, Auburn, CA)，根據製造商之說明書自C57BL6脾細胞分離泛T細胞。經分離T細胞(200,000個/細胞，在96孔平底板中)在補充有10% FBS、50 nM 2-巰基乙醇、100 U/mL青黴素及100 μg/mL鏈黴素之RPMI 1640中經培養，且用所指示濃度之化合物或DMSO一式兩份培育。1小時之後，小鼠T細胞活化劑CD3/CD28 Dynabeads (ThermoFisher Scientific, Waltham, MA)以1:5珠粒:細胞比率經添加以刺激T細胞持續2或3天，如下文所概述。作為對照，具有或不具有化合物之T細胞在T細胞活化劑珠粒不存在下(僅培養基)經培育。

【0720】 在刺激2天之後，藉由流式細胞術分析T細胞之活化狀態。T細胞首先經受Zombie Violet™ Fixable Viability染料(BioLegend, San Diego, CA)用於死細胞排除，洗滌且接著用BUV805標記之抗CD8、APC-R700標記之抗CD25 (均

來自BD Biosciences, San Jose, CA)及PE標記之抗CD69 (BioLegend, San Diego, CA)抗體染色。在染色之後，細胞用2%聚甲醛固定且在BD LSRFortessa™ X-20流式細胞儀(BD Biosciences, San Jose, CA)上使用BD FACSDiva™軟體經採集。使用FlowJo V10 (Flow Jo LLC, Ashland, OR)分析數據。排除死細胞且經活化CD8 T細胞之頻率經報道為CD8+群體內的CD25+或CD69+細胞之頻率。CD25及CD69之表現水準指示了以每個細胞為基礎時細胞之活化狀態且藉由CD25及CD69之平均螢光強度(MFI)來評估。

【0721】 在刺激3天之後，收集上清液且使用MSD V-plex檢定(Meso Scale Discovery, Rockville, MD)來分析上清液中之IFNγ及TNFα。

【0722】 T細胞活化且最重要的是T細胞功能之增加係促進腫瘤免疫性之新穎免疫腫瘤學方法的主要策略。使用原代T細胞之活體外檢定通常用於分析化合物對T細胞活化及功能之影響。

【0723】 在T細胞受體(TCR)刺激時CD25 (IL2受體α鏈)及CD69 (極早期抗原)在T細胞上之表現係T細胞活化之指示劑且可藉由例如流式細胞術經分析。預期免疫刺激化合物增加表現CD25及CD69之T細胞的頻率且潛在地提高CD25及CD69之表現水準(以每個細胞為基礎，經表述為MFI)。

【0724】 對於腫瘤免疫性至關重要之T細胞功能的讀出係促發炎、抗腫瘤發生細胞介素(如IFNγ及TNFα)之產生。此可經由偵測活體外經刺激之T細胞之上清液中的細胞介素來分析。預期免疫刺激化合物增加IFNγ及TNFα之產生。

【0725】 代表性化合物(化合物124、化合物113、化合物182及化合物260)增加T細胞活化及T細胞功能兩者(表5)。重要的是，該等化合物在TCR刺激不存在下均未活化T細胞，指示此等化合物可促進經活化T細胞(如腫瘤特異性T細胞)之活性及功能，但不促進T細胞(亦即，原生T細胞)之非特異性活化。

表5-A、5-B、5-C及5-D：來自T細胞活化及功能檢定之流式細胞術數據。(所有值均為一式兩份之平均值。)

表5-A	化合物113 (μM)	無TCR刺激	小鼠T細胞活化劑抗CD3/抗CD28 Dynabead (1:5珠粒:細胞)
CD25 MFI	**0**	48.85	373
	30	51.7	1265
CD69 MFI	**0**	31.75	436
	30	28.8	1891
CD8+內之% CD25	**0**	0.43%	16.20%
	30	0.49%	44.55%
CD8+內之% CD69	**0**	0.25%	24.05%
	30	0.24%	73.95%

表5-B	化合物124 (μM)	無TCR刺激	小鼠T細胞活化劑抗CD3/抗CD28 Dynabead (1:5珠粒:細胞)
CD25 MFI	**0**	54	363
	30	57.05	846.5
CD69 MFI	**0**	32.65	460.5
	30	28.1	1421.5
CD8+內之% CD25	**0**	0.34%	16.00%
	30	0.39%	32.55%
CD8+內之% CD69	**0**	0.22%	25.70%
	30	0.23%	61.90%

表5-C	化合物182 (μM)	無TCR刺激	小鼠T細胞活化劑抗CD3/抗CD28 Dynabead (1:5珠粒:細胞)
CD25 MFI	**0**	46.9	262

	30	72.4	741
CD69 MFI	**0**	16.5	486.5
	30	18.3	1601.5
CD8+內之% CD25	**0**	0.36%	10%
	30	1.17%	29.20%
CD8+內之% CD69	**0**	0.80%	22.90%
	30	0.45%	61.90%

表5-D	**化合物260 (μM)**	**無TCR刺激**	**小鼠T細胞活化劑抗CD3/抗CD28 Dynabead (1:5珠粒:細胞)**
CD25 MFI	**0**	26.6	554
	30	28.3	1085
CD69 MFI	**0**	11.6	204.5
	30	10.2	464.5
CD8+內之% CD25	**0**	0.52%	25.95%
	30	0.29%	39.60%
CD8+內之% CD69	**0**	0.24%	36.40%
	30	0.17%	61.65%

表5-E、5-F、F-G及5-H：來自T細胞活化及功能檢定之細胞介素數據。

表5-E	**化合物113 (μM)**	**無TCR刺激**	**小鼠T細胞活化劑抗CD3/抗CD28 Dynabead (1:5珠粒:細胞)**
IFNγ (ng/mL)	**0**	1.2	70
	30	1.2	356
TNFα (ng/mL)	**0**	1.2	92
	30	1.5	208

表5-F	**化合物124 (μM)**	**無TCR刺激**	**小鼠T細胞活化劑抗CD3/抗CD28 Dynabead (1:5珠粒:細胞)**
IFNγ (ng/mL)	**0**	1.2	118
	30	1.2	435

TNFα (ng/mL)	**0** **30**	1.4 1.4	101 195

表5-G	**化合物182 (μM)**	**無TCR刺激**	**小鼠T細胞活化劑抗CD3/抗CD28 Dynabead (1:5珠粒:細胞)**
IFNγ (ng/mL)	**0** **30**		25 189
TNFα (ng/mL)	**0** **30**		92 135

表5-H	**化合物260 (μM)**	**無TCR刺激**	**小鼠T細胞活化劑抗CD3/抗CD28 Dynabead (1:5珠粒:細胞)**
IFNγ (ng/mL)	**0** **30**	3.8 3.8	139 752
TNFα (ng/mL)	**0** **30**	2.0 2.1	113 207

實例227. PTPN2抑制劑在MC38腫瘤模型中之活體內功效及對藥效學標記物之影響

小鼠。

【0726】 所有實驗均遵照艾伯維之機構動物管理及使用委員會(AbbVie's Institutional Animal Care and Use Committee)及美國國家衛生研究院實驗動物照護及使用指南準則，在由實驗動物管理評估與認證協會(Association for the Assessment and Accreditation of Laboratory Animal Care)認證之設施中進行。C57Bl/6雌性小鼠獲自Charles River (Wilmington, MA)。該等小鼠分組圈養，每籠10隻。隨意取用食物及水。動物在實驗開始之前適應動物設施持續至少一週之時期。動物在12-小時光:12-小時暗時程(0600小時光)之光期中進行測試。

腫瘤細胞接種及治療。

【0727】 細胞活體外生長至第3繼代。總計1 × 10^5個活MC-38細胞在第0天經

皮下接種至雌性C57Bl/6小鼠(7-12週齡)之右側腹中。注射體積為0.1 mL且由S-MEM及Matrigel® (Corning, NY, USA)之1:1混合物構成。腫瘤在第14天進行大小匹配且該等小鼠具有約21 g之平均體重。在大小匹配下之平均腫瘤體積(TV)為大約116 ± 8 mm^3。在大小匹配之後，同一天起始治療。小鼠之給藥經口進行，在7 am及5 pm時一天兩次(BID)，持續21天。小鼠用化合物124、182或媒劑對照給藥(300 mg/kg/劑量) (n = 10-15隻小鼠/組)。化合物124經調配於5% DMSO、5% Tween 80 (聚山梨醇酯80)、20% PEG-400及70% D5W (含5%右旋糖之水)中且以10 mL/kg給藥。化合物182經調配於10%乙醇、30% PEG-400及60% Phosal 50 PG中且以10 mL/kg給藥。腫瘤體積每週三次經計算。腫瘤之長度(L)及寬度(W)之量測經由電子測徑規進行且體積根據以下等式：$V = L \times W^2/2$使用Study Director 3.1.399.22版(Studylog Systems, Inc, CA, USA)計算。當腫瘤體積≤3000 mm^3或發生皮膚潰瘍時，對小鼠實施安樂死。關於量測腫瘤體積之各時間點，腫瘤生長抑制(TGI)經計算為$TGI = 1-(平均TV_{時間點(治療)}/平均TV_{時間點(媒劑)})$。經報道之$TGI_{Max}$為針對彼治療組收集腫瘤體積之任何時間點的最大TGI值。

小鼠全血中之pSTAT5流式細胞術檢定。

【0728】 在用所指示之PTPN2/1B抑制劑給藥的第8天(在第16劑量之後2小時)，藉由心臟穿刺自小鼠抽取全血至EDTA粉末塗佈之管中。在37℃、5%CO_2下，100 μL全血用100 ng/mL鼠科動物IL-2 (R&D Systems, Minneapolis, MN，目錄# 402-ML)刺激持續20分鐘。在刺激之後，在37℃下添加1.8 mL預溫BD Phosflow溶解/固定緩衝液(BD Biosciences, San Jose, CA)持續20分鐘。細胞在FACS緩衝液(具有0.2% BSA之杜氏PBS)中洗滌兩次且在冰上在冷滲透緩衝液III (BD Biosciences, San Jose, CA)中培育持續30分鐘。細胞用FACS緩衝液洗滌且再懸浮於50 μL具有抗體之FACS緩衝液中且在室溫下在輕柔震盪下染色持續3小

時。所添加之抗體為以下之組合：抗CD3- AF647，純系145-2C11 (Biolegend, 目錄# 564279)；抗CD4-FITC，純系GK1.5 (Biolegend, San Diego, CA, 目錄# 100406)；抗pSTAT5 (pY694)-PE，純系47 (BD Biosciences, San Jose, CA, 目錄# 562077)；抗CD45-BUV395，純系30-F11 (BD Biosciences, San Jose, CA, 目錄# 564279)。在染色之後，細胞用FACS緩衝液洗滌兩次，且在BD LSRFortessa™ X20流式細胞儀(BD Biosciences, San Jose, CA)上採集樣品且用FLowJo V10軟體(FlowJo, Ashland, OR)分析。作為CD3+ T細胞群體中之磷酸化STAT5之量的量度之pSTAT5平均螢光強度(MFI)經報道為經化合物治療相比經媒劑治療之動物組的倍數改變。

小鼠脾臟中之CD8 T細胞流式細胞術檢定之顆粒酶B染色。

【0729】 在用所指示之PTPN2/1B抑制劑給藥的第8天(在第16劑量之後2小時)處死小鼠且切除脾臟。脾臟用gentleMACS解離器(Miltenyi Biotec, Bergisch Gladbach, Germany)解離，使紅細胞溶解，且製備單細胞懸浮液。脾細胞在室溫下用稀釋於杜氏PBS中之Zombie UV™ Fixable Viability套組(Biolegend, San Diego, CA)染色持續10分鐘以排除死細胞，隨後在冰上使用稀釋於autoMACS電泳緩衝液(Miltenyi Biotec, Bergisch Gladbach, Germany)中之以下流式細胞術抗體針對表面標記物染色持續45分鐘：Brilliant Violet 510標記之抗CD45、Brilliant Ultraviolet 395標記之抗CD3、Brilliant Violet 786標記之抗CD4、APC/Cy7標記之抗CD8。細胞用autoMACS電泳緩衝液洗滌兩次，用固定/滲透緩衝液(FoxP3/轉錄因子染色緩衝液組；eBioscience)滲透且在冰上用稀釋於滲透緩衝液(FoxP3/轉錄因子染色緩衝液組；eBioscience, San Diego, CA)中之PE標記之抗顆粒酶B抗體細胞內染色持續1小時。在染色之後，細胞用autoMACS電泳緩衝液洗滌兩次，且在BD LSRFortessa™ X20 流式細胞儀(BD Biosciences, San Jose, CA)上採

集樣品且用FLowJo V10軟體(FlowJo, Ashland, OR)分析。報道經化合物治療相比媒劑對照組之顆粒酶B+細胞在CD8+ T細胞群體內之頻率的倍數改變。

小鼠血漿中之細胞介素量測。

【0730】 在用所指示之PTPN2/1B抑制劑給藥的第8天(在第16劑量之後2小時)，藉由心臟穿刺自小鼠抽取全血至肝素鈉中且藉由離心製備血漿。使用Th1/Th2細胞介素及趨化因子20-Plex小鼠ProcartaPlex™ Panel 1 (Invitrogen, Carlsbad, CA)來量測血漿中之細胞介素。IP10水準經表述為相比媒劑對照動物組之倍數改變。

結果

【0731】 磷酸酯酶PTPN2及其高度同源配對物PTP1B在腫瘤細胞內之表現最近經描述為腫瘤導向免疫反應之負性調控因子。PTPN2抑制腫瘤細胞內之外在因素信號傳導級聯、尤其在IFNγ受體下游之STAT分子的去磷酸化之功能活性係定義為腫瘤細胞逃避或抑制抗腫瘤免疫反應之能力的顯著促成因素。為了確認此等主張，創建PTPN2/1B之特異性抑制劑且在活體內同基因小鼠腫瘤模型中測試其抑制腫瘤生長且引發抗腫瘤發炎之能力。小鼠在其後側腹上接種鼠科動物結腸腺癌MC-38。在兩週之腫瘤細胞生長之後，小鼠開始用媒劑或經調配化合物124或化合物182進行經口BID治療，持續21天。化合物124及化合物182均經充分耐受，而無明顯不良健康事件。然而，在7-10天治療內，在用化合物124或化合物182給藥之動物中觀察到明顯腫瘤淤滯及收縮。最終，經化合物124或化合物182治療之小鼠中的50%實現完全治癒，且總體TGI_{Max}分別為75%及94%(表6)。在用化合物124及化合物182觀察到顯著腫瘤功效之後，進一步檢查活體內該等化合物之直接標靶銜接以及其對抗腫瘤免疫反應之影響。

【0732】 T細胞中之IL2信號傳導會促進T細胞穩態及增殖。STAT5為IL2路徑

中之信號傳導分子及充當IL2信號傳導之負性調控因子的PTPN2及PTPN1之直接標靶。預期PTPN2/1B抑制劑在用IL2刺激時增加STAT5之磷酸化。為了證明活體內標靶銜接，吾人量測在用IL2對全血進行活體外刺激之後，來自用PTPN2/1B抑制劑給藥之動物的全血之T細胞中之pSTAT5水準。在經化合物124或化合物182治療之小鼠中，全血T細胞中之pSTAT5相比經媒劑對照治療之小鼠分別增加2.3及2.1倍(表6)。

【0733】 免疫療法之一種可需效應係可改良腫瘤免疫性之功能細胞毒性T細胞之誘導。在經化合物124或化合物182治療之小鼠中，脾臟中細胞毒性CD8+ T群體內之功能性、顆粒酶B (GzB)產生細胞之頻率相比經媒劑對照治療之動物分別增加2.9及1.8倍(表6)。

【0734】 因為PTPN2/1B抑制劑藉由增加JAK及STAT信號傳導分子之磷酸化而促進IFNγ信號傳導且IP10為IFNγ誘導蛋白，故預期PTPN2/1B抑制劑增加IP10之產生。經化合物124或化合物182治療之小鼠之血漿中的IP10水準相比經媒劑對照治療之動物分別增加2.5及1.5倍(表6)。

表6：在MC-38同基因腫瘤模型中，用所指示之化合物進行經口BID給藥對腫瘤生長及PD標記物移動之影響。TGI_{Max}在整個該研究中經測定。PD標記物在給藥之第8天(在第16劑量之後2小時)經評估。數據係表示為經化合物治療相比媒劑對照動物之倍數改變。

化合物	相比媒劑之腫瘤生長抑制(Max) [%]	脾臟CD8+ T細胞內之% GzB+細胞[相比媒劑之倍數改變]	來自經IL2刺激之全血之CD3+ T細胞中的pSTAT5水準[相比媒劑之倍數增加]	血漿中之IP10[相比媒劑之倍數增加]
124	75	2.9	2.3	2.5
182	94	1.8	2.1	1.5

等效物及範圍

【0735】 除非相反指示或在其他方面自本文顯而易見，否則在申請專利範圍中，冠詞諸如「一個(種)」及「該(等)」可意謂一個(種)或超過一個(種)。除非相反指示或在其他方面自本文顯而易見，否則在一組之一或多個成員之間包括「或」的技術方案或描述在該等組成員中之一者、超過一者或全部存在於、用於既定產物或過程中或以其他方式與既定產物或過程相關時被視為滿足條件的。本發明包括如下實施例，其中確切地該組中之一成員存在於、用於既定產物或方法中或以其他方式與既定產物或方法相關。本發明包括如下實施例，其中組成員中之超過一者或全部存在於、用於既定產物或方法中或以其他方式與既定產物或方法相關。

【0736】 另外，本發明涵蓋所有變化、組合及置換，其中將來自一或多個所列申請專利範圍之一或多個限制、要素、條款及描述項引入另一申請專利範圍中。舉例而言，從屬於另一申請專利範圍之任何申請專利範圍可經修改以包括在從屬於相同基礎申請專利範圍之任何其他申請專利範圍中所見之一或多個限制。在要素以清單形式，例如以馬庫什組形式提供時，亦揭示了該等要素之各子組，且任何要素均可自該組中移除。應理解一般而言，在本發明或本發明之多個態樣經提及包含特定要素及/或特徵時，本發明之某些實施例或本發明之態樣由該等要素及/或特徵組成，或基本上由該等要素、特徵等組成。為簡單起見，本文中未特定地陳述關於此態樣之彼等實施例。亦應注意，術語「包含」及「含有」意欲為開放性的且允許包括其他要素或步驟。在給出範圍之情況下，包括終點。此外，除非另外指示或在其他方面自本文及一般技術者之理解顯而易知，否則以範圍表述之值可在本發明的不同實施例中假設所陳述之範圍內的任何特定值或子範圍，除非本文另外清楚地指示，否則達到該範圍之下限之單位的十分之一。

【0737】　本申請案提及各種所頒予之專利、公開之專利申請案、雜誌文章及其他出版物，全部以引用之方式併入本文中。若在併入之任何參考文獻與本說明書之間存在矛盾，則以本說明書為準。此外，在先前技術範圍內的本發明之任何特定實施例可明確地排除在任何一或多個申請專利範圍外。因為該等實施例被認為係普通熟習此項技術者所知的，故可將其排除在外，即使在本文中未明確陳述該排除。本發明之任何特定實施例可出於任何原因而排除在任何申請專利範圍外，無論是否與先前技術之存在性有關。

【0738】　熟習此項技術者將認識到，或能夠僅使用常規實驗確定本文所述具體實施例之許多等效物。本文所描述的本發明實施例之範圍不意圖侷限於以上描述，而是如所附申請專利範圍中所陳述。普通熟習此項技術者應理解，可在不偏離如以下申請專利範圍所界定的本發明之精神或範圍的情況下，對針對此描述進行各種改變及修改。

【序列表】

<110> 美商嘉來克生命科學有限責任公司及美商艾伯維有限公司

<120> 蛋白質酪胺酸磷酸酯酶抑制劑及其使用方法

<130> CLS-014WO

<150> US62/688226
<151> 2018-06-21

<160> 3

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1
<211> 404
<212> PRT
<213> 人工(Artificial)

<220>
<223> 合成肽

<400> 1

```
Met Ala Met Pro Thr Thr Ile Glu Arg Glu Phe Glu Glu Leu Asp Thr
1               5                  10                  15


Gln Arg Arg Trp Gln Pro Leu Tyr Leu Glu Ile Arg Asn Glu Ser His
            20                  25                  30


Asp Tyr Pro His Arg Val Ala Lys Phe Pro Glu Asn Arg Asn Arg Asn
        35                  40                  45


Arg Tyr Arg Asp Val Ser Pro Tyr Asp His Ser Arg Val Lys Leu Gln
    50                  55                  60


Asn Ala Glu Asn Asp Tyr Ile Asn Ala Ser Leu Val Asp Ile Glu Glu
65                  70                  75                  80


Ala Gln Arg Ser Tyr Ile Leu Thr Gln Gly Pro Leu Pro Asn Thr Cys
                85                  90                  95
```

```
Cys His Phe Trp Leu Met Val Trp Gln Gln Lys Thr Lys Ala Val Val
            100                 105                 110

Met Leu Asn Arg Ile Val Glu Lys Glu Ser Val Lys Cys Ala Gln Tyr
        115                 120                 125

Trp Pro Thr Asp Asp Gln Glu Met Leu Phe Lys Glu Thr Gly Phe Ser
    130                 135                 140

Val Lys Leu Leu Ser Glu Asp Val Lys Ser Tyr Tyr Thr Val His Leu
145                 150                 155                 160

Leu Gln Leu Glu Asn Ile Asn Ser Gly Glu Thr Arg Thr Ile Ser His
                165                 170                 175

Phe His Tyr Thr Thr Trp Pro Asp Phe Gly Val Pro Glu Ser Pro Ala
            180                 185                 190

Ser Phe Leu Asn Phe Leu Phe Lys Val Arg Glu Ser Gly Ser Leu Asn
        195                 200                 205

Pro Asp His Gly Pro Ala Val Ile His Cys Ser Ala Gly Ile Gly Arg
    210                 215                 220

Ser Gly Thr Phe Ser Leu Val Asp Thr Cys Leu Val Leu Met Glu Lys
225                 230                 235                 240

Gly Asp Asp Ile Asn Ile Lys Gln Val Leu Leu Asn Met Arg Lys Tyr
                245                 250                 255

Arg Met Gly Leu Ile Gln Thr Pro Asp Gln Leu Arg Phe Ser Tyr Met
            260                 265                 270

Ala Ile Ile Glu Gly Ala Lys Cys Ile Lys Gly Asp Ser Ser Ile Gln
        275                 280                 285

Lys Arg Trp Lys Glu Leu Ser Lys Glu Asp Leu Ser Pro Ala Phe Asp
    290                 295                 300
```

```
His Ser Pro Asn Lys Ile Met Thr Glu Lys Tyr Asn Gly Asn Arg Ile
305                 310                 315                 320

Gly Leu Glu Glu Glu Lys Leu Thr Gly Asp Arg Cys Thr Gly Leu Ser
                325                 330                 335

Ser Lys Met Gln Asp Thr Met Glu Glu Asn Ser Glu Ser Ala Leu Arg
            340                 345                 350

Lys Arg Ile Arg Glu Asp Arg Lys Ala Thr Thr Ala Gln Lys Val Gln
        355                 360                 365

Gln Met Lys Gln Arg Leu Asn Glu Asn Glu Arg Lys Arg Lys Arg Pro
    370                 375                 380

Arg Leu Thr Asp Thr Glu Asn Leu Tyr Phe Gln Ser His His His His
385                 390                 395                 400

His His His His
```

<210> 2
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工(Artificial)

<220>
<223> 合成肽

<220>
<221> X
<222> (1)..(1)
<223> (俄勒岡綠)-(NH-CH2-CH2-O-CH2-CH2-O-CH2-CO)-L-蘇胺酸

<220>
<221> X
<222> (5)..(5)
<223> O-磷酸基-L-酪胺酸

<220>

<221> X
<222> (13)..(13)
<223> L-離胺酸-NH2

<400> 2

Xaa Arg Asp Ile Xaa Glu Thr Asp Tyr Tyr Arg Lys Xaa
1 5 10

<210> 3
<211> 339
<212> PRT
<213> 人工(Artificial)

<220>
<223> 合成肽

<400> 3

Met Ala His His His His His His Ser Ser Gly Leu Val Pro Arg Gly
1 5 10 15

Ser His Met Glu Met Glu Lys Glu Phe Glu Gln Ile Asp Lys Ser Gly
20 25 30

Ser Trp Ala Ala Ile Tyr Gln Asp Ile Arg His Glu Ala Ser Asp Phe
35 40 45

Pro Cys Arg Val Ala Lys Leu Pro Lys Asn Lys Asn Arg Asn Arg Tyr
50 55 60

Arg Asp Val Ser Pro Phe Asp His Ser Arg Ile Lys Leu His Gln Glu
65 70 75 80

Asp Asn Asp Tyr Ile Asn Ala Ser Leu Ile Lys Met Glu Glu Ala Gln
85 90 95

Arg Ser Tyr Ile Leu Thr Gln Gly Pro Leu Pro Asn Thr Cys Gly His
100 105 110

Phe Trp Glu Met Val Trp Glu Gln Lys Ser Arg Gly Val Val Met Leu
115 120 125

```
Asn Arg Val Met Glu Lys Gly Ser Leu Lys Cys Ala Gln Tyr Trp Pro
    130                 135                 140

Gln Lys Glu Glu Lys Glu Met Ile Phe Glu Asp Thr Asn Leu Lys Leu
145                 150                 155                 160

Thr Leu Ile Ser Glu Asp Ile Lys Ser Tyr Tyr Thr Val Arg Gln Leu
                165                 170                 175

Glu Leu Glu Asn Leu Thr Thr Gln Glu Thr Arg Glu Ile Leu His Phe
            180                 185                 190

His Tyr Thr Thr Trp Pro Asp Phe Gly Val Pro Glu Ser Pro Ala Ser
        195                 200                 205

Phe Leu Asn Phe Leu Phe Lys Val Arg Glu Ser Gly Ser Leu Ser Pro
    210                 215                 220

Glu His Gly Pro Val Val Val His Cys Ser Ala Gly Ile Gly Arg Ser
225                 230                 235                 240

Gly Thr Phe Cys Leu Ala Asp Thr Cys Leu Leu Leu Met Asp Lys Arg
                245                 250                 255

Lys Asp Pro Ser Ser Val Asp Ile Lys Lys Val Leu Leu Glu Met Arg
            260                 265                 270

Lys Phe Arg Met Gly Leu Ile Gln Thr Ala Asp Gln Leu Arg Phe Ser
        275                 280                 285

Tyr Leu Ala Val Ile Glu Gly Ala Lys Phe Ile Met Gly Asp Ser Ser
    290                 295                 300

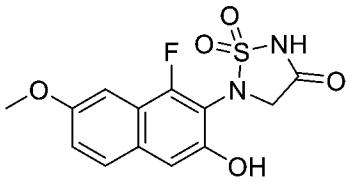
Val Gln Asp Gln Trp Lys Glu Leu Ser His Glu Asp Leu Glu Pro Pro
305                 310                 315                 320
```

Pro Glu His Ile Pro Pro Pro Pro Arg Pro Pro Lys Arg Ile Leu Glu
325 330 335

Pro His Asn

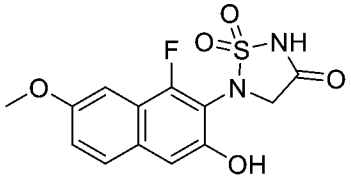
【發明申請專利範圍】

【請求項1】一種化合物，其中該化合物為



。

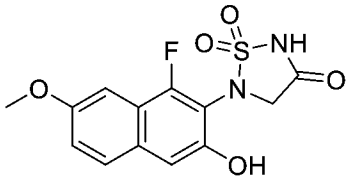
【請求項2】一種化合物，其中該化合物為



，

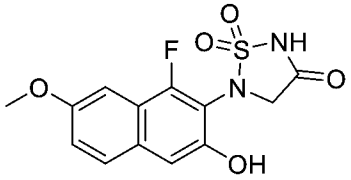
或其醫藥學上可接受之鹽。

【請求項3】如請求項2之化合物，其中該化合物為下式之醫藥學上可接受之鹽



。

【請求項4】如請求項2之化合物，其中該化合物為下式之鈉鹽



。