



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 109689664 B

(45) 授权公告日 2022.04.15

(21) 申请号 201780056459.5

(22) 申请日 2017.07.13

(65) 同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 109689664 A

(43) 申请公布日 2019.04.26

(30) 优先权数据
62/362,121 2016.07.14 US(85) PCT国际申请进入国家阶段日
2019.03.13(86) PCT国际申请的申请数据
PCT/US2017/041880 2017.07.13(87) PCT国际申请的公布数据
W02018/013776 EN 2018.01.18(73) 专利权人 百时美施贵宝公司
地址 美国新泽西州(72) 发明人 张晓军 E·S·普里斯特利
O·S·哈尔彭 蒋文
S·K·列兹尼克 J·M·里希特(74) 专利代理机构 北京坤瑞律师事务所 11494
代理人 封新琴

(51) Int.Cl.

C07D 519/00 (2006.01)

(56) 对比文件

WO 2017019828 A1, 2017.02.02

WO 2015077550 A1, 2015.05.28

EP 0534443 A1, 1993.03.31

WO 8201706 A1, 1982.05.27

WO 2013163241 A1, 2013.10.31

WO 2018013774 A1, 2018.01.18

WO 2018013770 A1, 2018.01.18

HISASHI ISHII et al..Studies on the
Chemical constituents of Rutaceous
Plants.XXXVI.Synthesis of Ethyl
Isodecarine.《Chem. Pharm. Bull.》.1977,Wandong Wen et al..Substituted
indoles as selective protease activated
receptor 4 (PAR-4) antagonists: Discovery
and SAR of ML354.《Bioorganic & Medicinal
Chemistry Letters》.2014,

审查员 吴凤意

权利要求书19页 说明书356页

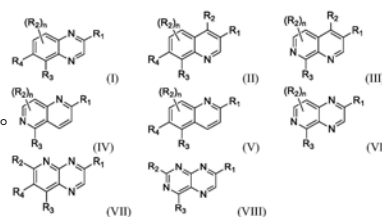
(54) 发明名称

作为PAR4抑制剂的三环杂芳基取代的喹啉
和氮杂喹啉化合物

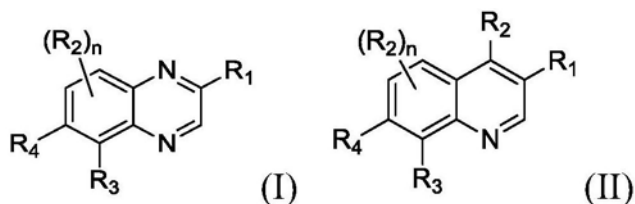
(57) 摘要

本发明公开了式(I)至(VIII)的化合物或其立体异构体、互变异构体、药学上可接受的盐、溶剂化物或前药,其中R₃是取代有R_{3a}和0至2个R_{3b}的三环杂芳基;且R₁、R₂、R_{3a}、R_{3b}、R₄和n在本申请中定义。本发明还公开了使用这些化合物作为PAR4抑制剂以及包含这些化合物的药物组合物的方法。这些化合物可用于抑制或预防血小板聚集,并可用于治疗血栓栓塞性病症或初级预防血

栓栓塞性病症。



1. 式 (I) 至 (II) 化合物或其盐:

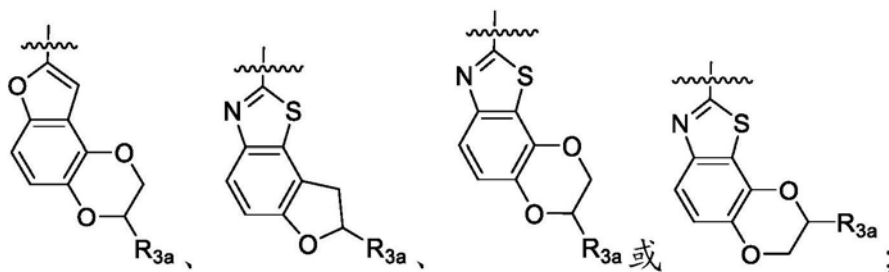


其中:

R_1 为 F、Cl、-OH、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 氟烷基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基、 C_{3-7} 环烷基、 C_{3-7} 氟环烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 氟烷氧基、 C_{2-4} 羟基烷氧基、 C_{3-6} 环烷氧基、 $(C_{1-3}$ 烷氧基) - $(C_{1-3}$ 亚烷基)、 $(C_{1-3}$ 烷氧基) - $(C_{1-3}$ 氟亚烷基)、 $(C_{1-3}$ 氧代烷氧基) - $(C_{1-3}$ 氧代亚烷基)、 $(C_{1-3}$ 氟烷氧基) - $(C_{1-3}$ 亚烷基)、 $(C_{1-3}$ 氟烷氧基) - $(C_{1-3}$ 氟亚烷基)、- $(CH_2)_{1-3}O$ (苯基)、- $(CH_2)_{1-3}NR_aR_a$ 、- $C(O)O(C_{1-6}$ 烷基)、- $C(O)NR_aR_a$ 、- $C(O)NR_bR_b$ 、- NH_2 、- $NH(C_{1-6}$ 烷基)、- $N(C_{1-6}$ 烷基) $_2$ 、氮杂环丁烷基、吡咯烷基、呋喃基、吡喃基、哌啶基、吗啉基、哌嗪基、- $S(O)_2(C_{1-3}$ 烷基)、- $S(O)_2NR_aR_a$ 、 C_{1-3} 烷基硫基或 C_{1-3} 氟烷基硫基;

R_2 , 在每次出现时, 独立地为 H、F、Cl、Br、-OH、-CN、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 氟烷基、 C_{1-4} 羟基烷基、 C_{1-3} 氨基烷基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基、 C_{3-7} 环烷基、 C_{3-7} 氟环烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-3} 氟烷氧基、 C_{1-3} 烷基硫基、 C_{1-3} 氟烷基硫基、 $(C_{1-3}$ 烷氧基) - $(C_{1-3}$ 亚烷基)、 $(C_{1-3}$ 氟烷氧基) - $(C_{1-3}$ 亚烷基)、- $C(O)NH_2$ 、- $C(O)NH(C_{1-6}$ 烷基)、- $C(O)N(C_{1-6}$ 烷基) $_2$ 、- $C(O)NR_bR_b$ 、- $CH(OH)(C_{3-6}$ 环烷基)、- $CH(OH)$ (苯基)、 $CH(OH)$ (吡啶基)、- $S(O)_2(C_{1-3}$ 烷基)、- $S(O)_2NR_aR_a$, 或选自苯基、5-至6-元杂芳基和5-至7-元杂环基的环状基团, 其中所述环状基团取代有0至5个独立选自以下的取代基: F、Cl、羟基、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基、环丙基和 -CN;

R_3 为:



每个 R_3 取代有0至3个 R_{3b} ;

R_{3a} 为:

(i) H、 C_{1-6} 羟基烷基、 C_{1-6} 羟基氟烷基、- $C(O)O(C_{1-6}$ 烷基)、- $CR_aR_aNHC(O)(C_{1-6}$ 烷基)、- $CR_aR_aNHC(O)(C_{1-6}$ 氟烷基)、- $CR_aR_aNHC(O)O(C_{1-6}$ 烷基)、- $CR_aR_aNHC(O)O(CH_2)_{1-3}(C_{1-3}$ 烷氧基)、- $CR_aR_aNHC(O)O(C_{1-4}$ 氟烷基)、- $CR_aR_aNHS(O)_2(C_{1-3}$ 烷基)、 $CR_aR_aNHS(O)_2(C_{1-3}$ 氟烷基)、- $CR_aR_aOP(O)(OH)_2$ 、- $CR_aR_aNHC(O)R_x$ 、- $CR_aR_aNHC(O)OR_x$ 、- $CR_aR_aNHC(O)CH_2R_x$ 、- $CR_aR_aNHC(O)OCH_2R_x$ 、- $CR_aR_aOC(O)NHR_x$ 、- $CR_aR_aNHC(O)NHR_x$ 、- $CR_aR_aOR_x$ 或 - $CR_aR_aOC(O)R_x$;

(ii) - $CH(OH)CR_hR_iR_j$, 其中 R_h 和 R_i 独立地为 H、F、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 氟烷基、 C_{1-3} 烷氧基或 C_{1-3} 氟烷氧基, 或与和它们连接的碳原子一起形成 C_{3-8} 环烷基或4-至7-元杂环基环; 且 R_j 为 H、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-5} 氟烷基、 $(C_{1-3}$ 烷氧基) - $(C_{1-3}$ 烷基)、 C_{3-8} 环烷基、 C_{3-8} 杂环基、芳基或杂芳基;

R_x 为 C_{3-6} 环烷基、苯基、吡啶基、哒嗪基、嘧啶基、吡嗪基、苯并[d]噁唑基、苯并[d]噻唑

基、吡咯并吡啶基、四氢异喹啉基、四氢呋喃基、四氢吡喃基、吗啉基、咪唑并吡啶基或氧代-二氢苯并[d]噻唑基,各自取代有0至2个独立选自以下的取代基:F、Cl、Br、-CN、-OH、-CH₃、-CF₃、C₁₋₃烷氧基、C₁₋₃氟烷基、C₁₋₆羟基烷基、C₁₋₆羟基烷氧基、C₁₋₆羟基-氟烷氧基、苯氧基、-NR_aR_a、-C(O)NR_aR_a、-C(O)NH(C₁₋₆烷基)、-C(O)N(C₁₋₆烷基)₂、-C(O)NR_bR_b、-C(O)NR_a(C₁₋₆羟基烷基)、-C(O)O(C₁₋₆烷基)、-C(O)(吗啉基)、-S(O)₂NR_aR_a、-CH(OH)CH₂OH、-CH=CH₂、-NHC(O)CH₃、-OCH₂CH₂N(CH₃)₂、-OCH₂CH₂OH、-OCH₂CH(Me)OH、异噻唑基、苯氧基、苯基、吡咯烷基、噻吩基和甲基三唑基;

R_{3b},在每次出现时,独立地为H、F、Cl、Br、-CN、C₁₋₃烷基、C₁₋₃氟烷基、C₁₋₃羟基烷基、-OCHF₂、C₃₋₆环烷基、C₃₋₆氟环烷基、C₂₋₄烯基、C₂₋₄炔基、C₁₋₃烷氧基、C₁₋₃烷基硫基或C₁₋₃氟烷氧基;

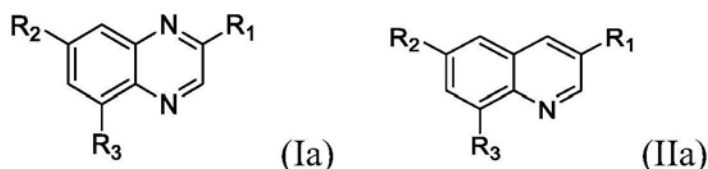
R₄为H、F、Cl或-CH₃;

R_a,在每次出现时,独立地为H、C₁₋₄烷基或C₁₋₄氟烷基;

两个R_b与和它们连接的氮原子一起形成具有1至2个氮原子和0至1个氧或硫原子的4-至7-元杂环;且

n为0、1或2。

2. 权利要求1的化合物或其盐,所述化合物具有式(Ia)或式(IIa)的结构:



其中:

R₁为-CH₃、-OCH₃、-OCH₂CH₃或-OCHF₂;

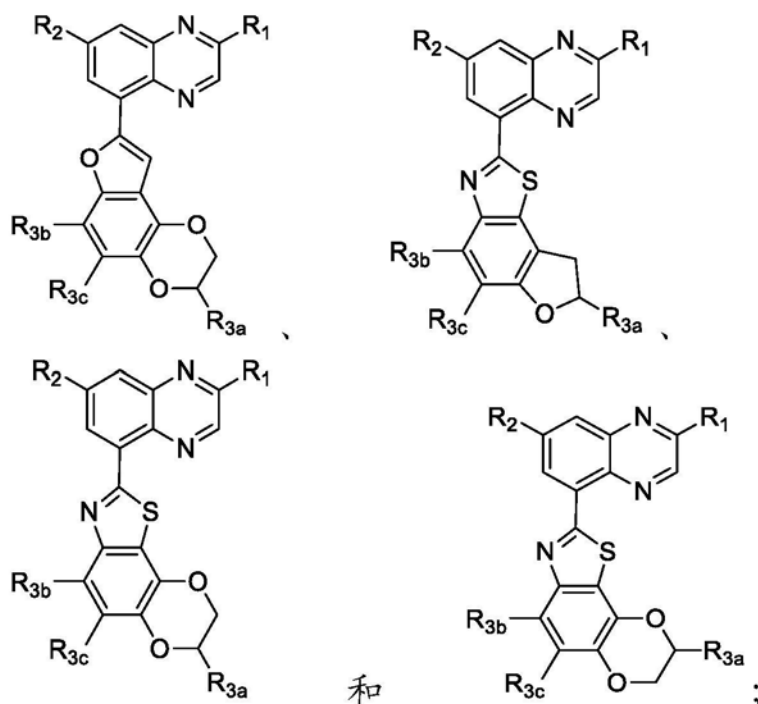
R₂为F、Cl、-CN、-CH₃、-CH₂F、-CHF₂、-CH₂OH、-CH(CH₃)OH或-CH=CH₂;

R_{3a}为H、-CH₂OH、-CH(CH₃)OH、-CH₂CH(CH₃)OH、-CH(OH)C(CH₃)₃、-CH(OH)(三氟甲基环丙基)、-CH(OH)(三氟甲基环丁基)、-CH(OH)(甲基环己基)、-CH₂NHC(O)CH₃、-CH₂NHC(O)CF₃、-CH₂NHC(O)CH₂(苯基)、-CH₂NHC(O)(吗啉基)、-CH₂NHC(O)OCH₃、-CH₂NHC(O)NH(环丙基)、-CH₂NHC(O)NH(苯基)、-CH₂NHC(O)OCH₃、-CH₂NHC(O)OCH₂CH₃、-CH₂NHC(O)OC(CH₃)₃、-CH₂NHC(O)OCH₂CH(CH₃)₂、-CH₂NHC(O)OCH₂C(CH₃)₃、-CH₂NHC(O)OCH₂CH₂F、-CH₂NHC(O)OCH₂CF₃、-CH₂NHC(O)OCH₂CH₂OCH₃、-CH₂NHS(O)₂CH₃、-CH₂O(甲基嘧啶基)、-CH₂OC(O)(二甲基氨基吡啶基)、-CH₂OP(O)(OH)₂、-C(O)OCH₃、-CH₂NHC(O)OR_x、-CH₂NHC(O)OCH₂R_x或-CH₂OC(O)NHR_x;

R_x为苯基、吡啶基、哒嗪基、嘧啶基、苯并[d]噻唑基、苯并[d]噻唑基、氧代二氢异吲哚基、吡咯并吡啶基、四氢异喹啉基、四氢呋喃基、四氢吡喃基、咪唑并吡啶基或氧代-二氢苯并[d]噻唑基,各自取代有0至2个独立选自以下的取代基:F、Cl、Br、-CN、-OH、-CH₃、-CF₃、-CH₂CH₂OH、C₁₋₂烷氧基、苯氧基、-NR_aR_a、-C(O)NR_aR_a、-C(O)OCH₃、-C(O)OC(CH₃)₃、-C(O)(吗啉基)、-CH(OH)CH₂OH、-OCH₂CH₂OH、-OCH₂CF₂OH、-OCH₂CH(CH₃)OH、-CH=CH₂、-NHC(O)CH₃、-OCH₂CH₂N(CH₃)₂、异噻唑基、苯氧基、苯基、吡咯烷基、噻吩基和甲基三唑基;且

R_{3b}为H、F、Cl、-CH₃或-CHF₂。

3. 权利要求2的化合物或其盐,其中所述式(Ia)化合物选自:



其中 R_{3c} 为H或F。

4. 权利要求3的化合物或其盐, 其中 R_x 为:

(i) 哒嗪基、苯并[d]噻唑基、苯并[d]噻唑基、吡咯并吡啶基、四氢异喹啉基、甲基咪唑并吡啶基或氧代-二氢苯并[d]噻唑基;

(ii) 苯基, 其取代有0至1个选自以下的取代基: -CN和-C(=O)(吗啉基);

(iii) 吡啶基, 其取代有0至2个独立选自以下的取代基: F、Cl、Br、-CN、-OH、-CH₃、-CF₃、C₁₋₂烷氧基、苯氧基、-NH₂、-N(CH₃)₂、-C(=O)NH₂、-C(=O)OC(CH₃)₃、-C(=O)OCH₃、-CH(OH)CH₂OH、-CH=CH₂、-NHC(=O)CH₃、-OCH₂CH₂N(CH₃)₂、苯基、吡咯烷基、噻吩基和甲基三唑基; 或

(iv) 嘧啶基, 其取代有Cl或-CH₃。

5. 化合物或其盐, 其中所述化合物选自:

(6-甲氧基吡啶-3-基)氨基甲酸(R)-(4-氯-2-(2-甲氧基-7-甲基喹喔啉-5-基)-7,8-二氢-[1,4]二氧杂环己烯并[2',3':3,4]苯并[1,2-d]噻唑-7-基)甲基酯(1);

(6-甲氧基吡啶-3-基)氨基甲酸(S)-(4-氯-2-(2-甲氧基-7-甲基喹喔啉-5-基)-7,8-二氢-[1,4]二氧杂环己烯并[2',3':3,4]苯并[1,2-d]噻唑-7-基)甲基酯(2);

(2-羟基吡啶-4-基)氨基甲酸(2-(2-甲氧基-7-甲基喹喔啉-5-基)-4-甲基-7,8-二氢-[1,4]二氧杂环己烯并[2',3':3,4]苯并[1,2-d]噻唑-7-基)甲基酯(3);

(6-甲氧基吡啶-3-基)氨基甲酸(R)-(2-(2-甲氧基-7-甲基喹喔啉-5-基)-4-甲基-7,8-二氢-[1,4]二氧杂环己烯并[2',3':3,4]苯并[1,2-d]噻唑-7-基)甲基酯(4);

吡啶-3-基氨基甲酸(R)-(2-(2-甲氧基-7-甲基喹喔啉-5-基)-4-甲基-7,8-二氢-[1,4]二氧杂环己烯并[2',3':3,4]苯并[1,2-d]噻唑-7-基)甲基酯(5);

(6-甲基吡啶-3-基)氨基甲酸(R)-(6-氯-8-(2-甲氧基-7-甲基喹喔啉-5-基)-2,3-二氢-[1,4]二氧杂环己烯并[2,3-e]苯并呋喃-3-基)甲基酯(7);

(2-甲基吡啶-4-基)氨基甲酸(R)-(6-氯-8-(2-甲氧基-7-甲基喹喔啉-5-基)-2,3-二氢-[1,4]二氧杂环己烯并[2,3-e]苯并呋喃-3-基)甲基酯(8);

(6-甲氧基吡啶-3-基)氨基甲酸(R)-(6-氯-8-(2-甲氧基-7-甲基喹喔啉-5-基)-2,3-二氢-[1,4]二氧杂环己烯并[2,3-e]苯并呋喃-3-基)甲基酯(9)；

吡啶-3-基氨基甲酸(R)-(6-氯-8-(2-甲氧基-7-甲基喹喔啉-5-基)-2,3-二氢-[1,4]二氧杂环己烯并[2,3-e]苯并呋喃-3-基)甲基酯(10)；

(6-甲基吡啶-3-基)氨基甲酸(R)-(8-(2-甲氧基-7-甲基喹喔啉-5-基)-2,3-二氢-[1,4]二氧杂环己烯并[2,3-e]苯并呋喃-3-基)甲基酯(11)；

(2-甲基吡啶-4-基)氨基甲酸(R)-(8-(2-甲氧基-7-甲基喹喔啉-5-基)-2,3-二氢-[1,4]二氧杂环己烯并[2,3-e]苯并呋喃-3-基)甲基酯(12)；

(6-甲氧基吡啶-3-基)氨基甲酸(R)-(8-(2-甲氧基-7-甲基喹喔啉-5-基)-2,3-二氢-[1,4]二氧杂环己烯并[2,3-e]苯并呋喃-3-基)甲基酯(13)；

(6-甲基吡啶-3-基)氨基甲酸(R)-(8-(2-甲氧基-7-甲基喹喔啉-5-基)-6-甲基-2,3-二氢-[1,4]二氧杂环己烯并[2,3-e]苯并呋喃-3-基)甲基酯(14)；

(2-甲基吡啶-4-基)氨基甲酸(R)-(8-(2-甲氧基-7-甲基喹喔啉-5-基)-6-甲基-2,3-二氢-[1,4]二氧杂环己烯并[2,3-e]苯并呋喃-3-基)甲基酯(15)；

(6-甲氧基吡啶-3-基)氨基甲酸(R)-(8-(2-甲氧基-7-甲基喹喔啉-5-基)-6-甲基-2,3-二氢-[1,4]二氧杂环己烯并[2,3-e]苯并呋喃-3-基)甲基酯(16)；

(6-甲氧基吡啶-3-基)氨基甲酸(4-氯-2-(2-甲氧基-7-甲基喹喔啉-5-基)-7,8-二氢苯并呋喃并[5,4-d]噻唑-7-基)甲基酯(17)；

吡啶-3-基氨基甲酸(4-氯-2-(2-甲氧基-7-甲基喹喔啉-5-基)-7,8-二氢苯并呋喃并[5,4-d]噻唑-7-基)甲基酯(18)；

(6-甲基吡啶-3-基)氨基甲酸(4-氯-2-(2-甲氧基-7-甲基喹喔啉-5-基)-7,8-二氢苯并呋喃并[5,4-d]噻唑-7-基)甲基酯(19)；

(6-甲基吡啶-3-基)氨基甲酸(R)-(4-氯-2-(2-甲氧基-7-甲基喹喔啉-5-基)-7,8-二氢苯并呋喃并[5,4-d]噻唑-7-基)甲基酯(20)；

((2-(2-(二氟甲氧基)-7-甲基喹喔啉-5-基)-4-氟-7,8-二氢-[1,4]二氧杂环己烯并[2',3':3,4]苯并[1,2-d]噻唑-7-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯(21)；

(2-(2-(二氟甲氧基)-7-甲基喹喔啉-5-基)-4-氟-7,8-二氢-[1,4]二氧杂环己烯并[2',3':3,4]苯并[1,2-d]噻唑-8-基)甲醇(22)；

((2-(2-(二氟甲氧基)-7-甲基喹喔啉-5-基)-4-氟-7,8-二氢-[1,4]二氧杂环己烯并[2',3':3,4]苯并[1,2-d]噻唑-8-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯(23)；

苯基氨基甲酸(4-氟-2-(2-甲氧基-7-甲基喹喔啉-5-基)-7,8-二氢-[1,4]二氧杂环己烯并[2',3':3,4]苯并[1,2-d]噻唑-8-基)甲基酯(24)；

(5-氯吡啶-3-基)氨基甲酸(R)-(4-氯-2-(2-甲氧基-7-甲基喹喔啉-5-基)-7,8-二氢-[1,4]二氧杂环己烯并[2',3':3,4]苯并[1,2-d]噻唑-7-基)甲基酯(25)；

苯基氨基甲酸(R)-(4-氯-2-(2-甲氧基-7-甲基喹喔啉-5-基)-7,8-二氢-[1,4]二氧杂环己烯并[2',3':3,4]苯并[1,2-d]噻唑-7-基)甲基酯(26)；

(3-氰基苯基)氨基甲酸(R)-(4-氯-2-(2-甲氧基-7-甲基喹喔啉-5-基)-7,8-二氢-[1,4]二氧杂环己烯并[2',3':3,4]苯并[1,2-d]噻唑-7-基)甲基酯(27)；

(5-氟吡啶-3-基)氨基甲酸(R)-(4-氯-2-(2-甲氧基-7-甲基喹喔啉-5-基)-7,8-二氢-

[1,4]二氧杂环己烯并[2',3':3,4]苯并[1,2-d]噻唑-7-基)甲基酯(28);

(6-氟吡啶-3-基)氨基甲酸(R)-(4-氯-2-(2-甲氧基-7-甲基喹喔啉-5-基)-7,8-二氢-[1,4]二氧杂环己烯并[2',3':3,4]苯并[1,2-d]噻唑-7-基)甲基酯(29);

吡啶-4-基氨基甲酸(R)-(4-氯-2-(2-甲氧基-7-甲基喹喔啉-5-基)-7,8-二氢-[1,4]二氧杂环己烯并[2',3':3,4]苯并[1,2-d]噻唑-7-基)甲基酯(30);

吡啶-3-基氨基甲酸(R)-(4-氯-2-(2-甲氧基-7-甲基喹喔啉-5-基)-7,8-二氢-[1,4]二氧杂环己烯并[2',3':3,4]苯并[1,2-d]噻唑-7-基)甲基酯(31);

(6-氯吡啶-3-基)氨基甲酸(R)-(4-氯-2-(2-甲氧基-7-甲基喹喔啉-5-基)-7,8-二氢-[1,4]二氧杂环己烯并[2',3':3,4]苯并[1,2-d]噻唑-7-基)甲基酯(32);

(2-甲基吡啶-4-基)氨基甲酸(R)-(4-氯-2-(2-甲氧基-7-甲基喹喔啉-5-基)-7,8-二氢-[1,4]二氧杂环己烯并[2',3':3,4]苯并[1,2-d]噻唑-7-基)甲基酯(33);

哒嗪-4-基氨基甲酸(R)-(4-氯-2-(2-甲氧基-7-甲基喹喔啉-5-基)-7,8-二氢-[1,4]二氧杂环己烯并[2',3':3,4]苯并[1,2-d]噻唑-7-基)甲基酯(34);

(6-氰基吡啶-3-基)氨基甲酸(R)-(4-氯-2-(2-甲氧基-7-甲基喹喔啉-5-基)-7,8-二氢-[1,4]二氧杂环己烯并[2',3':3,4]苯并[1,2-d]噻唑-7-基)甲基酯(35);

(2-甲氧基吡啶-4-基)氨基甲酸(R)-(4-氯-2-(2-甲氧基-7-甲基喹喔啉-5-基)-7,8-二氢-[1,4]二氧杂环己烯并[2',3':3,4]苯并[1,2-d]噻唑-7-基)甲基酯(36);

(5-氰基吡啶-3-基)氨基甲酸(R)-(4-氯-2-(2-甲氧基-7-甲基喹喔啉-5-基)-7,8-二氢-[1,4]二氧杂环己烯并[2',3':3,4]苯并[1,2-d]噻唑-7-基)甲基酯(37);

(6-氰基吡啶-3-基)氨基甲酸(R)-(2-(2-甲氧基-7-甲基喹喔啉-5-基)-4-甲基-7,8-二氢-[1,4]二氧杂环己烯并[2',3':3,4]苯并[1,2-d]噻唑-7-基)甲基酯(38);

苯并[d]噻唑-5-基氨基甲酸(R)-(4-氯-2-(2-甲氧基-7-甲基喹喔啉-5-基)-7,8-二氢-[1,4]二氧杂环己烯并[2',3':3,4]苯并[1,2-d]噻唑-7-基)甲基酯(39);

苯并[d]噻唑-6-基氨基甲酸(R)-(4-氯-2-(2-甲氧基-7-甲基喹喔啉-5-基)-7,8-二氢-[1,4]二氧杂环己烯并[2',3':3,4]苯并[1,2-d]噻唑-7-基)甲基酯(40);

(6-氟吡啶-3-基)氨基甲酸(R)-(2-(2-甲氧基-7-甲基喹喔啉-5-基)-4-甲基-7,8-二氢-[1,4]二氧杂环己烯并[2',3':3,4]苯并[1,2-d]噻唑-7-基)甲基酯(41);

(5-氟吡啶-3-基)氨基甲酸(R)-(2-(2-甲氧基-7-甲基喹喔啉-5-基)-4-甲基-7,8-二氢-[1,4]二氧杂环己烯并[2',3':3,4]苯并[1,2-d]噻唑-7-基)甲基酯(42);

(5-甲氧基吡啶-3-基)氨基甲酸(R)-(2-(2-甲氧基-7-甲基喹喔啉-5-基)-4-甲基-7,8-二氢-[1,4]二氧杂环己烯并[2',3':3,4]苯并[1,2-d]噻唑-7-基)甲基酯(43);

(2-甲基吡啶-4-基)氨基甲酸(R)-(2-(2-甲氧基-7-甲基喹喔啉-5-基)-4-甲基-7,8-二氢-[1,4]二氧杂环己烯并[2',3':3,4]苯并[1,2-d]噻唑-7-基)甲基酯(44);

(2-甲氧基吡啶-4-基)氨基甲酸(R)-(2-(2-甲氧基-7-甲基喹喔啉-5-基)-4-甲基-7,8-二氢-[1,4]二氧杂环己烯并[2',3':3,4]苯并[1,2-d]噻唑-7-基)甲基酯(45);

(3-氰基苯基)氨基甲酸(R)-(2-(2-甲氧基-7-甲基喹喔啉-5-基)-4-甲基-7,8-二氢-[1,4]二氧杂环己烯并[2',3':3,4]苯并[1,2-d]噻唑-7-基)甲基酯(46);

(6-氯吡啶-3-基)氨基甲酸(R)-(2-(2-甲氧基-7-甲基喹喔啉-5-基)-4-甲基-7,8-二氢-[1,4]二氧杂环己烯并[2',3':3,4]苯并[1,2-d]噻唑-7-基)甲基酯(47);

吡啶-4-基氨基甲酸(R)-(2-(2-甲氧基-7-甲基喹喔啉-5-基)-4-甲基-7,8-二氢-[1,4]二氧杂环己烯并[2',3':3,4]苯并[1,2-d]噻唑-7-基)甲基酯(48);

苯并[d]噻唑-5-基氨基甲酸(R)-(2-(2-甲氧基-7-甲基喹喔啉-5-基)-4-甲基-7,8-二氢-[1,4]二氧杂环己烯并[2',3':3,4]苯并[1,2-d]噻唑-7-基)甲基酯(49);

苯并[d]噻唑-6-基氨基甲酸(R)-(2-(2-甲氧基-7-甲基喹喔啉-5-基)-4-甲基-7,8-二氢-[1,4]二氧杂环己烯并[2',3':3,4]苯并[1,2-d]噻唑-7-基)甲基酯(50);

(5-氰基吡啶-3-基)氨基甲酸(R)-(2-(2-甲氧基-7-甲基喹喔啉-5-基)-4-甲基-7,8-二氢-[1,4]二氧杂环己烯并[2',3':3,4]苯并[1,2-d]噻唑-7-基)甲基酯(51);

(6-(二甲基氨基)吡啶-3-基)氨基甲酸(R)-(2-(2,7-二甲基喹喔啉-5-基)-4-甲基-7,8-二氢-[1,4]二氧杂环己烯并[2',3':3,4]苯并[1,2-d]噻唑-7-基)甲基酯(52);

(6-(噻吩-2-基)吡啶-3-基)氨基甲酸(R)-(2-(2-甲氧基-7-甲基喹喔啉-5-基)-4-甲基-7,8-二氢-[1,4]二氧杂环己烯并[2',3':3,4]苯并[1,2-d]噻唑-7-基)甲基酯(53);

(3-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基)氨基甲酸(R)-(2-(2-甲氧基-7-甲基喹喔啉-5-基)-4-甲基-7,8-二氢-[1,4]二氧杂环己烯并[2',3':3,4]苯并[1,2-d]噻唑-7-基)甲基酯(54);

(6-(3-甲基-1H-1,2,4-三唑-1-基)吡啶-3-基)氨基甲酸(R)-(2-(2-甲氧基-7-甲基喹喔啉-5-基)-4-甲基-7,8-二氢-[1,4]二氧杂环己烯并[2',3':3,4]苯并[1,2-d]噻唑-7-基)甲基酯(55);

(6-甲基吡啶-3-基)氨基甲酸(R)-(2-(2-甲氧基-7-甲基喹喔啉-5-基)-4-甲基-7,8-二氢-[1,4]二氧杂环己烯并[2',3':3,4]苯并[1,2-d]噻唑-7-基)甲基酯(56);

(5-甲基吡啶-3-基)氨基甲酸(R)-(2-(2-甲氧基-7-甲基喹喔啉-5-基)-4-甲基-7,8-二氢-[1,4]二氧杂环己烯并[2',3':3,4]苯并[1,2-d]噻唑-7-基)甲基酯(57);

(2-氯嘧啶-5-基)氨基甲酸(R)-(4-氯-2-(2-甲氧基-7-甲基喹喔啉-5-基)-7,8-二氢-[1,4]二氧杂环己烯并[2',3':3,4]苯并[1,2-d]噻唑-7-基)甲基酯(58);

(2-氯嘧啶-5-基)氨基甲酸(R)-(2-(2-甲氧基-7-甲基喹喔啉-5-基)-4-甲基-7,8-二氢-[1,4]二氧杂环己烯并[2',3':3,4]苯并[1,2-d]噻唑-7-基)甲基酯(59);

(5,6-二甲基吡啶-3-基)氨基甲酸(R)-(4-氯-2-(2-甲氧基-7-甲基喹喔啉-5-基)-7,8-二氢-[1,4]二氧杂环己烯并[2',3':3,4]苯并[1,2-d]噻唑-7-基)甲基酯(60);

(6-氟-5-甲基吡啶-3-基)氨基甲酸(R)-(2-(2-甲氧基-7-甲基喹喔啉-5-基)-4-甲基-7,8-二氢-[1,4]二氧杂环己烯并[2',3':3,4]苯并[1,2-d]噻唑-7-基)甲基酯(61);

(6-甲基吡啶-3-基)氨基甲酸(R)-(4-氯-2-(2,7-二甲基喹喔啉-5-基)-7,8-二氢-[1,4]二氧杂环己烯并[2',3':3,4]苯并[1,2-d]噻唑-7-基)甲基酯(62);

(5-甲基吡啶-3-基)氨基甲酸(R)-(4-氯-2-(2,7-二甲基喹喔啉-5-基)-7,8-二氢-[1,4]二氧杂环己烯并[2',3':3,4]苯并[1,2-d]噻唑-7-基)甲基酯(63);

(6-氟-5-甲基吡啶-3-基)氨基甲酸(R)-(4-氯-2-(2-甲氧基-7-甲基喹喔啉-5-基)-7,8-二氢-[1,4]二氧杂环己烯并[2',3':3,4]苯并[1,2-d]噻唑-7-基)甲基酯(64);

(6-(二甲基氨基)吡啶-3-基)氨基甲酸(R)-(4-氯-2-(2-甲氧基-7-甲基喹喔啉-5-基)-7,8-二氢-[1,4]二氧杂环己烯并[2',3':3,4]苯并[1,2-d]噻唑-7-基)甲基酯(65);

(2-氧代-2,3-二氢苯并[d]噻唑-6-基)氨基甲酸(R)-(4-氯-2-(2-甲氧基-7-甲基喹喔

啉-5-基)-7,8-二氢-[1,4]二氧杂环己烯并[2',3':3,4]苯并[1,2-d]噻唑-7-基)甲基酯(66);

(3-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基)氨基甲酸(R)-(4-氟-2-(2-甲氧基-7-甲基喹喔啉-5-基)-7,8-二氢-[1,4]二氧杂环己烯并[2',3':3,4]苯并[1,2-d]噻唑-7-基)甲基酯(67);

(6-甲氧基吡啶-3-基)氨基甲酸(R)-(4-氟-2-(2-甲氧基-7-甲基喹喔啉-5-基)-7,8-二氢-[1,4]二氧杂环己烯并[2',3':3,4]苯并[1,2-d]噻唑-7-基)甲基酯(68);

(6-(3-甲基-1H-1,2,4-三唑-1-基)吡啶-3-基)氨基甲酸(R)-(4-氟-2-(2-甲氧基-7-甲基喹喔啉-5-基)-7,8-二氢-[1,4]二氧杂环己烯并[2',3':3,4]苯并[1,2-d]噻唑-7-基)甲基酯(69);

吡啶-3-基氨基甲酸(R)-(4-氟-2-(2-甲氧基-7-甲基喹喔啉-5-基)-7,8-二氢-[1,4]二氧杂环己烯并[2',3':3,4]苯并[1,2-d]噻唑-7-基)甲基酯(70);

(6-氟吡啶-3-基)氨基甲酸(R)-(4-氟-2-(2-甲氧基-7-甲基喹喔啉-5-基)-7,8-二氢-[1,4]二氧杂环己烯并[2',3':3,4]苯并[1,2-d]噻唑-7-基)甲基酯(71);

(3-氰基苯基)氨基甲酸(R)-(4-氟-2-(2-甲氧基-7-甲基喹喔啉-5-基)-7,8-二氢-[1,4]二氧杂环己烯并[2',3':3,4]苯并[1,2-d]噻唑-7-基)甲基酯(72);

吡啶-4-基氨基甲酸(R)-(4-氟-2-(2-甲氧基-7-甲基喹喔啉-5-基)-7,8-二氢-[1,4]二氧杂环己烯并[2',3':3,4]苯并[1,2-d]噻唑-7-基)甲基酯(73);

(2-甲基吡啶-4-基)氨基甲酸(4-(二氟甲基)-2-(2-甲氧基-7-甲基喹喔啉-5-基)-7,8-二氢-[1,4]二氧杂环己烯并[2',3':3,4]苯并[1,2-d]噻唑-7-基)甲基酯(74);

(2-甲基吡啶-4-基)氨基甲酸(R)-(4-氟-2-(2-甲氧基-7-甲基喹喔啉-5-基)-7,8-二氢-[1,4]二氧杂环己烯并[2',3':3,4]苯并[1,2-d]噻唑-7-基)甲基酯(75);

(6-甲基吡啶-3-基)氨基甲酸(R)-(4-氟-2-(2-甲氧基-7-甲基喹喔啉-5-基)-7,8-二氢-[1,4]二氧杂环己烯并[2',3':3,4]苯并[1,2-d]噻唑-7-基)甲基酯(76);

(5-氨甲酰基吡啶-3-基)氨基甲酸(2-(2-甲氧基-7-甲基喹喔啉-5-基)-4-甲基-7,8-二氢-[1,4]二氧杂环己烯并[2',3':3,4]苯并[1,2-d]噻唑-7-基)甲基酯(77);

(1-氧代-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基)氨基甲酸(2-(2-甲氧基-7-甲基喹喔啉-5-基)-4-甲基-7,8-二氢-[1,4]二氧杂环己烯并[2',3':3,4]苯并[1,2-d]噻唑-7-基)甲基酯(78);

(2-甲基嘧啶-5-基)氨基甲酸(2-(2-甲氧基-7-甲基喹喔啉-5-基)-4-甲基-7,8-二氢-[1,4]二氧杂环己烯并[2',3':3,4]苯并[1,2-d]噻唑-7-基)甲基酯(79);

(6-甲基吡啶-3-基)氨基甲酸(R)-(4-(二氟甲基)-2-(2-甲氧基-7-甲基喹喔啉-5-基)-7,8-二氢-[1,4]二氧杂环己烯并[2',3':3,4]苯并[1,2-d]噻唑-7-基)甲基酯(80);

(6-甲氧基吡啶-3-基)氨基甲酸(R)-(4-(二氟甲基)-2-(2-甲氧基-7-甲基喹喔啉-5-基)-7,8-二氢-[1,4]二氧杂环己烯并[2',3':3,4]苯并[1,2-d]噻唑-7-基)甲基酯(81);

苯并[d]噻唑-5-基氨基甲酸(2-(2-甲氧基-7-甲基喹喔啉-5-基)-4-甲基-7,8-二氢-[1,4]二氧杂环己烯并[2',3':3,4]苯并[1,2-d]噻唑-7-基)甲基酯(82);

吡啶-3-基氨基甲酸(R)-(4-氟-2-(7-(羟基甲基)-2-甲氧基喹喔啉-5-基)-7,8-二氢-[1,4]二氧杂环己烯并[2',3':3,4]苯并[1,2-d]噻唑-7-基)甲基酯(83);

(2-甲基吡啶-4-基)氨基甲酸(R)-(2-(7-(二氟甲基)-2-甲氧基喹喔啉-5-基)-4-甲基-7,8-二氢-[1,4]二氧杂环己烯并[2',3':3,4]苯并[1,2-d]噻唑-7-基)甲基酯(84);

(2-甲基吡啶-4-基)氨基甲酸(R)-(4-氟-2-(7-(羟基甲基)-2-甲氧基喹喔啉-5-基)-7,8-二氢-[1,4]二氧杂环己烯并[2',3':3,4]苯并[1,2-d]噻唑-7-基)甲基酯(85);

(6-甲氧基吡啶-3-基)氨基甲酸(2-(2-甲氧基-7-乙基喹喔啉-5-基)-4-甲基-7,8-二氢-[1,4]二氧杂环己烯并[2',3':3,4]苯并[1,2-d]噻唑-7-基)甲基酯(86);

(6-甲氧基吡啶-3-基)氨基甲酸(2-(7-(羟基甲基)-2-甲氧基喹喔啉-5-基)-4-甲基-7,8-二氢-[1,4]二氧杂环己烯并[2',3':3,4]苯并[1,2-d]噻唑-7-基)甲基酯(87);

(6-甲氧基吡啶-3-基)氨基甲酸(2-(7-(1-羟基乙基)-2-甲氧基喹喔啉-5-基)-4-甲基-7,8-二氢-[1,4]二氧杂环己烯并[2',3':3,4]苯并[1,2-d]噻唑-7-基)甲基酯(88);

吡啶-3-基氨基甲酸(2-(2-甲氧基-7-乙基喹喔啉-5-基)-4-甲基-7,8-二氢-[1,4]二氧杂环己烯并[2',3':3,4]苯并[1,2-d]噻唑-7-基)甲基酯(89);

吡啶-3-基氨基甲酸(2-(7-(羟基甲基)-2-甲氧基喹喔啉-5-基)-4-甲基-7,8-二氢-[1,4]二氧杂环己烯并[2',3':3,4]苯并[1,2-d]噻唑-7-基)甲基酯(90);

(6-甲基吡啶-3-基)氨基甲酸(R)-(2-(7-氟基-2-甲氧基喹喔啉-5-基)-4-甲基-7,8-二氢-[1,4]二氧杂环己烯并[2',3':3,4]苯并[1,2-d]噻唑-7-基)甲基酯(91);

(2-甲基吡啶-4-基)氨基甲酸(R)-(2-(7-氟基-2-甲氧基喹喔啉-5-基)-4-甲基-7,8-二氢-[1,4]二氧杂环己烯并[2',3':3,4]苯并[1,2-d]噻唑-7-基)甲基酯(92);

吡啶-3-基氨基甲酸(R)-(2-(7-氟基-2-甲氧基喹喔啉-5-基)-4-甲基-7,8-二氢-[1,4]二氧杂环己烯并[2',3':3,4]苯并[1,2-d]噻唑-7-基)甲基酯(93);

(6-甲氧基吡啶-3-基)氨基甲酸(R)-(2-(7-氟基-2-甲氧基喹喔啉-5-基)-4-甲基-7,8-二氢-[1,4]二氧杂环己烯并[2',3':3,4]苯并[1,2-d]噻唑-7-基)甲基酯(94);

吡啶-3-基氨基甲酸(2-(7-氯-2-甲氧基喹喔啉-5-基)-4-甲基-7,8-二氢-[1,4]二氧杂环己烯并[2',3':3,4]苯并[1,2-d]噻唑-7-基)甲基酯(95);

(6-氟吡啶-3-基)氨基甲酸(2-(7-氯-2-甲氧基喹喔啉-5-基)-4-甲基-7,8-二氢-[1,4]二氧杂环己烯并[2',3':3,4]苯并[1,2-d]噻唑-7-基)甲基酯(96);

((6-甲基吡啶-3-基)氨基甲酸2-(7-氯-2-甲氧基喹喔啉-5-基)-4-甲基-7,8-二氢-[1,4]二氧杂环己烯并[2',3':3,4]苯并[1,2-d]噻唑-7-基)甲基酯(97);

(6-甲氧基吡啶-3-基)氨基甲酸(R)-(2-(7-(羟基甲基)-2-甲氧基喹喔啉-5-基)-4-甲基-7,8-二氢-[1,4]二氧杂环己烯并[2',3':3,4]苯并[1,2-d]噻唑-7-基)甲基酯(98);

(2-甲基吡啶-4-基)氨基甲酸(R)-(2-(7-(羟基甲基)-2-甲氧基喹喔啉-5-基)-4-甲基-7,8-二氢-[1,4]二氧杂环己烯并[2',3':3,4]苯并[1,2-d]噻唑-7-基)甲基酯(99);

(6-甲基吡啶-3-基)氨基甲酸(R)-(2-(7-(羟基甲基)-2-甲氧基喹喔啉-5-基)-4-甲基-7,8-二氢-[1,4]二氧杂环己烯并[2',3':3,4]苯并[1,2-d]噻唑-7-基)甲基酯(100);

吡啶-3-基氨基甲酸(R)-(2-(7-(羟基甲基)-2-甲氧基喹喔啉-5-基)-4-甲基-7,8-二氢-[1,4]二氧杂环己烯并[2',3':3,4]苯并[1,2-d]噻唑-7-基)甲基酯(101);

(6-甲基吡啶-3-基)氨基甲酸(R)-(2-(2-甲氧基-7-甲基喹喔啉-5-基)-7,8-二氢-[1,4]二氧杂环己烯并[2',3':3,4]苯并[1,2-d]噻唑-7-基)甲基酯(102);

(2-甲基嘧啶-5-基)氨基甲酸(R)-(2-(2-甲氧基-7-甲基喹喔啉-5-基)-7,8-二氢-[1,

4]二氧杂环己烯并[2',3':3,4]苯并[1,2-d]噻唑-7-基)甲基酯(103);

(6-甲氧基吡啶-3-基)氨基甲酸(R)-(2-(2-甲氧基-7-甲基喹喔啉-5-基)-7,8-二氢-[1,4]二氧杂环己烯并[2',3':3,4]苯并[1,2-d]噻唑-7-基)甲基酯(104);

(6-氰基吡啶-3-基)氨基甲酸(R)-(2-(2-甲氧基-7-甲基喹喔啉-5-基)-7,8-二氢-[1,4]二氧杂环己烯并[2',3':3,4]苯并[1,2-d]噻唑-7-基)甲基酯(105);

(2-氧代-2,3-二氢苯并[d]噻唑-6-基)氨基甲酸(R)-(2-(2-甲氧基-7-甲基喹喔啉-5-基)-7,8-二氢-[1,4]二氧杂环己烯并[2',3':3,4]苯并[1,2-d]噻唑-7-基)甲基酯(106);

1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氨基甲酸(R)-(2-(2-甲氧基-7-甲基喹喔啉-5-基)-7,8-二氢-[1,4]二氧杂环己烯并[2',3':3,4]苯并[1,2-d]噻唑-7-基)甲基酯(107);

吡啶-3-基氨基甲酸(R)-(2-(2-甲氧基-7-甲基喹喔啉-5-基)-7,8-二氢-[1,4]二氧杂环己烯并[2',3':3,4]苯并[1,2-d]噻唑-7-基)甲基酯(108);

(6-溴吡啶-3-基)氨基甲酸(R)-(2-(2-甲氧基-7-甲基喹喔啉-5-基)-7,8-二氢-[1,4]二氧杂环己烯并[2',3':3,4]苯并[1,2-d]噻唑-7-基)甲基酯(109);

(6-乙基吡啶-3-基)氨基甲酸(R)-(2-(2-甲氧基-7-甲基喹喔啉-5-基)-7,8-二氢-[1,4]二氧杂环己烯并[2',3':3,4]苯并[1,2-d]噻唑-7-基)甲基酯(110);

(6-((S)-1,2-二羟基乙基)吡啶-3-基)氨基甲酸(R)-(2-(2-甲氧基-7-甲基喹喔啉-5-基)-7,8-二氢-[1,4]二氧杂环己烯并[2',3':3,4]苯并[1,2-d]噻唑-7-基)甲基酯(111);

(6-氟吡啶-3-基)氨基甲酸(R)-(2-(2-甲氧基-7-甲基喹喔啉-5-基)-7,8-二氢-[1,4]二氧杂环己烯并[2',3':3,4]苯并[1,2-d]噻唑-7-基)甲基酯(112);

(5-氰基吡啶-3-基)氨基甲酸(R)-(2-(2-甲氧基-7-甲基喹喔啉-5-基)-7,8-二氢-[1,4]二氧杂环己烯并[2',3':3,4]苯并[1,2-d]噻唑-7-基)甲基酯(113);

(4-(吗啉-4-羰基)苯基)氨基甲酸(R)-(2-(2-甲氧基-7-甲基喹喔啉-5-基)-7,8-二氢-[1,4]二氧杂环己烯并[2',3':3,4]苯并[1,2-d]噻唑-7-基)甲基酯(114);

(6-氯吡啶-3-基)氨基甲酸(2-(2-甲氧基-7-甲基喹喔啉-5-基)-4-甲基-7,8-二氢-[1,4]二氧杂环己烯并[2',3':3,4]苯并[1,2-d]噻唑-7-基)甲基酯(115);

(6-(二甲基氨基)吡啶-3-基)氨基甲酸(2-(2-甲氧基-7-甲基喹喔啉-5-基)-4-甲基-7,8-二氢-[1,4]二氧杂环己烯并[2',3':3,4]苯并[1,2-d]噻唑-7-基)甲基酯(116);

(2-苯基吡啶-4-基)氨基甲酸(2-(2-甲氧基-7-甲基喹喔啉-5-基)-4-甲基-7,8-二氢-[1,4]二氧杂环己烯并[2',3':3,4]苯并[1,2-d]噻唑-7-基)甲基酯(117);

(2-氟吡啶-4-基)氨基甲酸(2-(2-甲氧基-7-甲基喹喔啉-5-基)-4-甲基-7,8-二氢-[1,4]二氧杂环己烯并[2',3':3,4]苯并[1,2-d]噻唑-7-基)甲基酯(118);

(5,6-二甲基吡啶-3-基)氨基甲酸(2-(2-甲氧基-7-甲基喹喔啉-5-基)-4-甲基-7,8-二氢-[1,4]二氧杂环己烯并[2',3':3,4]苯并[1,2-d]噻唑-7-基)甲基酯(119);

(6-甲基吡啶-3-基)氨基甲酸(2-(2-甲氧基-7-甲基喹喔啉-5-基)-4-甲基-7,8-二氢-[1,4]二氧杂环己烯并[2',3':3,4]苯并[1,2-d]噻唑-7-基)甲基酯(120);

(6-苯氧基吡啶-3-基)氨基甲酸(2-(2-甲氧基-7-甲基喹喔啉-5-基)-4-甲基-7,8-二氢-[1,4]二氧杂环己烯并[2',3':3,4]苯并[1,2-d]噻唑-7-基)甲基酯(121);

(6-氟-5-甲基吡啶-3-基)氨基甲酸(2-(2-甲氧基-7-甲基喹喔啉-5-基)-4-甲基-7,8-二氢-[1,4]二氧杂环己烯并[2',3':3,4]苯并[1,2-d]噻唑-7-基)甲基酯(122);

(6-羟基吡啶-3-基)氨基甲酸(2-(2-甲氧基-7-甲基喹喔啉-5-基)-4-甲基-7,8-二氢-[1,4]二氧杂环己烯并[2',3':3,4]苯并[1,2-d]噻唑-7-基)甲基酯(123);

(5-甲基吡啶-3-基)氨基甲酸(2-(2-甲氧基-7-甲基喹喔啉-5-基)-4-甲基-7,8-二氢-[1,4]二氧杂环己烯并[2',3':3,4]苯并[1,2-d]噻唑-7-基)甲基酯(124);

(6-苯基吡啶-3-基)氨基甲酸(2-(2-甲氧基-7-甲基喹喔啉-5-基)-4-甲基-7,8-二氢-[1,4]二氧杂环己烯并[2',3':3,4]苯并[1,2-d]噻唑-7-基)甲基酯(125);

(5-苯基吡啶-3-基)氨基甲酸(2-(2-甲氧基-7-甲基喹喔啉-5-基)-4-甲基-7,8-二氢-[1,4]二氧杂环己烯并[2',3':3,4]苯并[1,2-d]噻唑-7-基)甲基酯(126);

(6-(噻吩-2-基)吡啶-3-基)氨基甲酸(2-(2-甲氧基-7-甲基喹喔啉-5-基)-4-甲基-7,8-二氢-[1,4]二氧杂环己烯并[2',3':3,4]苯并[1,2-d]噻唑-7-基)甲基酯(127);

(6-(2-(二甲基氨基)乙氧基)吡啶-3-基)氨基甲酸(2-(2-甲氧基-7-甲基喹喔啉-5-基)-4-甲基-7,8-二氢-[1,4]二氧杂环己烯并[2',3':3,4]苯并[1,2-d]噻唑-7-基)甲基酯(128);

(3-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基)氨基甲酸(2-(2-甲氧基-7-甲基喹喔啉-5-基)-4-甲基-7,8-二氢-[1,4]二氧杂环己烯并[2',3':3,4]苯并[1,2-d]噻唑-7-基)甲基酯(129);

(6-(3-甲基-1H-1,2,4-三唑-1-基)吡啶-3-基)氨基甲酸(2-(2-甲氧基-7-甲基喹喔啉-5-基)-4-甲基-7,8-二氢-[1,4]二氧杂环己烯并[2',3':3,4]苯并[1,2-d]噻唑-7-基)甲基酯(130);

(6-(三氟甲基)吡啶-3-基)氨基甲酸(2-(2-甲氧基-7-甲基喹喔啉-5-基)-4-甲基-7,8-二氢-[1,4]二氧杂环己烯并[2',3':3,4]苯并[1,2-d]噻唑-7-基)甲基酯(131);

(5-氯吡啶-3-基)氨基甲酸(2-(2-甲氧基-7-甲基喹喔啉-5-基)-4-甲基-7,8-二氢-[1,4]二氧杂环己烯并[2',3':3,4]苯并[1,2-d]噻唑-7-基)甲基酯(132);

(6-乙氧基吡啶-3-基)氨基甲酸(2-(2-甲氧基-7-甲基喹喔啉-5-基)-4-甲基-7,8-二氢-[1,4]二氧杂环己烯并[2',3':3,4]苯并[1,2-d]噻唑-7-基)甲基酯(133);

4-(((2-(2-甲氧基-7-甲基喹喔啉-5-基)-4-甲基-7,8-二氢-[1,4]二氧杂环己烯并[2',3':3,4]苯并[1,2-d]噻唑-7-基)甲氧基)羰基)氨基)吡啶-2-甲酸甲酯(134);

(5-甲基吡啶-3-基)氨基甲酸(2-(2-甲氧基-7-甲基喹喔啉-5-基)-4-甲基-7,8-二氢-[1,4]二氧杂环己烯并[2',3':3,4]苯并[1,2-d]噻唑-7-基)甲基酯(135);

4-(5-(((2-(2-甲氧基-7-甲基喹喔啉-5-基)-4-甲基-7,8-二氢-[1,4]二氧杂环己烯并[2',3':3,4]苯并[1,2-d]噻唑-7-基)甲氧基)羰基)氨基)吡啶-2-基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(136);

(6-(吡咯烷-1-基)吡啶-3-基)氨基甲酸(2-(2-甲氧基-7-甲基喹喔啉-5-基)-4-甲基-7,8-二氢-[1,4]二氧杂环己烯并[2',3':3,4]苯并[1,2-d]噻唑-7-基)甲基酯(137);

5-(((2-(2-甲氧基-7-甲基喹喔啉-5-基)-4-甲基-7,8-二氢-[1,4]二氧杂环己烯并[2',3':3,4]苯并[1,2-d]噻唑-7-基)甲氧基)羰基)氨基)吡啶-3-甲酸甲酯(138);

3-(((2-(2-甲氧基-7-甲基喹喔啉-5-基)-4-甲基-7,8-二氢-[1,4]二氧杂环己烯并[2',3':3,4]苯并[1,2-d]噻唑-7-基)甲氧基)羰基)氨基)-7,8-二氢-1,6-二氮杂萘-6(5H)-甲酸叔丁酯(139);

(6-乙酰胺基吡啶-3-基)氨基甲酸(2-(2-甲氧基-7-甲基喹喔啉-5-基)-4-甲基-7,8-二氢-[1,4]二氧杂环己烯并[2',3':3,4]苯并[1,2-d]噻唑-7-基)甲基酯(140);

(6-氨基吡啶-3-基)氨基甲酸(2-(2-甲氧基-7-甲基喹喔啉-5-基)-4-甲基-7,8-二氢-[1,4]二氧杂环己烯并[2',3':3,4]苯并[1,2-d]噻唑-7-基)甲基酯(141);

1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氨基甲酸(2-(2-甲氧基-7-甲基喹喔啉-5-基)-4-甲基-7,8-二氢-[1,4]二氧杂环己烯并[2',3':3,4]苯并[1,2-d]噻唑-7-基)甲基酯(142);

6-(2-(甲氧基甲基)-7-甲基喹喔啉-5-基)-[1,3]二氧杂环戊烯并[4',5':4,5]苯并[1,2-d]噻唑(143);

(2-甲基嘧啶-5-基)氨基甲酸(R)-(2-(2-甲氧基-7-甲基喹喔啉-5-基)-7,8-二氢苯并呋喃并[5,4-d]噻唑-7-基)甲基酯(144);

(2-甲基嘧啶-5-基)氨基甲酸(R)-(5-氟-2-(2-甲氧基-7-甲基喹喔啉-5-基)-7,8-二氢苯并呋喃并[5,4-d]噻唑-7-基)甲基酯(145);

(S)-(5-氟-2-(2-甲氧基-7-甲基喹喔啉-5-基)-7,8-二氢苯并呋喃并[5,4-d]噻唑-7-基)甲醇(146);

(6-甲基吡啶-3-基)氨基甲酸(S)-(4-氯-2-(2-甲氧基-7-甲基喹喔啉-5-基)-7,8-二氢苯并呋喃并[5,4-d]噻唑-7-基)甲基酯(147);

(6-甲基吡啶-3-基)氨基甲酸(4-氯-2-(7-(羟基甲基)-2-甲氧基喹喔啉-5-基)-7,8-二氢苯并呋喃并[5,4-d]噻唑-7-基)甲基酯(148);

(S)-(2-(2-甲氧基-7-甲基喹喔啉-5-基)-7,8-二氢苯并呋喃并[5,4-d]噻唑-7-基)甲醇(149);

(2-甲基嘧啶-5-基)氨基甲酸(S)-(2-(2-甲氧基-7-甲基喹喔啉-5-基)-7,8-二氢苯并呋喃并[5,4-d]噻唑-7-基)甲基酯(150);

(2-甲基嘧啶-5-基)氨基甲酸(S)-(5-氟-2-(2-甲氧基-7-甲基喹喔啉-5-基)-7,8-二氢苯并呋喃并[5,4-d]噻唑-7-基)甲基酯(151);

(S)-(2-(2-乙氧基-7-甲基喹喔啉-5-基)-5-氟-7,8-二氢苯并呋喃并[5,4-d]噻唑-7-基)甲醇(152);

(2-甲基嘧啶-5-基)氨基甲酸(R)-(2-(2-乙氧基-7-甲基喹喔啉-5-基)-5-氟-7,8-二氢苯并呋喃并[5,4-d]噻唑-7-基)甲基酯(153);

(5-氰基吡啶-3-基)氨基甲酸(R)-(5-氟-2-(2-甲氧基-7-甲基喹喔啉-5-基)-7,8-二氢苯并呋喃并[5,4-d]噻唑-7-基)甲基酯(154);

(2-(2-羟基乙基)嘧啶-5-基)氨基甲酸(R)-(5-氟-2-(2-甲氧基-7-甲基喹喔啉-5-基)-7,8-二氢苯并呋喃并[5,4-d]噻唑-7-基)甲基酯(155);

(S)-2-(2-甲氧基-7-甲基喹喔啉-5-基)-7,8-二氢苯并呋喃并[5,4-d]噻唑-7-甲酸甲酯(156);

吡啶-3-基氨基甲酸(R)-(5-氟-2-(2-甲氧基-7-甲基喹喔啉-5-基)-7,8-二氢苯并呋喃并[5,4-d]噻唑-7-基)甲基酯(157);

哒嗪-4-基氨基甲酸(R)-(5-氟-2-(2-甲氧基-7-甲基喹喔啉-5-基)-7,8-二氢苯并呋喃并[5,4-d]噻唑-7-基)甲基酯(158);

(6-甲基吡啶-3-基)氨基甲酸(R)-(5-氟-2-(2-甲氧基-7-甲基喹喔啉-5-基)-7,8-二

氢苯并呋喃并[5,4-d]噻唑-7-基)甲基酯(159)；

(2-甲基吡啶-4-基)氨基甲酸(R)-(5-氟-2-(2-甲氧基-7-甲基喹喔啉-5-基)-7,8-二氢苯并呋喃并[5,4-d]噻唑-7-基)甲基酯(160)；

(5-氟吡啶-3-基)氨基甲酸(R)-(5-氟-2-(2-甲氧基-7-甲基喹喔啉-5-基)-7,8-二氢苯并呋喃并[5,4-d]噻唑-7-基)甲基酯(161)；

(3-氰基苯基)氨基甲酸(R)-(5-氟-2-(2-甲氧基-7-甲基喹喔啉-5-基)-7,8-二氢苯并呋喃并[5,4-d]噻唑-7-基)甲基酯(162)；

(2-甲氧基吡啶-4-基)氨基甲酸(R)-(5-氟-2-(2-甲氧基-7-甲基喹喔啉-5-基)-7,8-二氢苯并呋喃并[5,4-d]噻唑-7-基)甲基酯(163)；

(6-甲氧基吡啶-3-基)氨基甲酸(R)-(5-氟-2-(2-甲氧基-7-甲基喹喔啉-5-基)-7,8-二氢苯并呋喃并[5,4-d]噻唑-7-基)甲基酯(164)；

(6-(2-羟基乙氧基)吡啶-3-基)氨基甲酸(R)-(5-氟-2-(2-甲氧基-7-甲基喹喔啉-5-基)-7,8-二氢苯并呋喃并[5,4-d]噻唑-7-基)甲基酯(165)；

(6-(2,2-二氟-3-羟基丙氧基)吡啶-3-基)氨基甲酸(R)-(5-氟-2-(2-甲氧基-7-甲基喹喔啉-5-基)-7,8-二氢苯并呋喃并[5,4-d]噻唑-7-基)甲基酯(166)；

(5-氟-2-(2-甲氧基-7-甲基喹喔啉-5-基)-7-甲基-7,8-二氢苯并呋喃并[5,4-d]噻唑-7-基)甲醇(167)；

(5-甲氧基吡啶-3-基)氨基甲酸(R)-(5-氟-2-(2-甲氧基-7-甲基喹喔啉-5-基)-7,8-二氢苯并呋喃并[5,4-d]噻唑-7-基)甲基酯(168)；

(4-(吗啉-4-羰基)苯基)氨基甲酸(R)-(5-氟-2-(2-甲氧基-7-甲基喹喔啉-5-基)-7,8-二氢苯并呋喃并[5,4-d]噻唑-7-基)甲基酯(169)；

(6-氟吡啶-3-基)氨基甲酸(R)-(5-氟-2-(2-甲氧基-7-甲基喹喔啉-5-基)-7,8-二氢苯并呋喃并[5,4-d]噻唑-7-基)甲基酯(170)；

(2-(2-甲氧基-7-甲基喹喔啉-5-基)-7-甲基-7,8-二氢苯并呋喃并[5,4-d]噻唑-7-基)甲醇(171)；

(S)-(5-氟-2-(2-甲氧基-7-甲基喹喔啉-5-基)-7-甲基-7,8-二氢苯并呋喃并[5,4-d]噻唑-7-基)甲醇(172)；

(2-(2-羟基乙氧基)嘧啶-5-基)氨基甲酸(R)-(5-氟-2-(2-甲氧基-7-甲基喹喔啉-5-基)-7,8-二氢苯并呋喃并[5,4-d]噻唑-7-基)甲基酯(173)；

(2-甲基嘧啶-5-基)氨基甲酸(S)-(5-氟-2-(2-甲氧基-7-甲基喹喔啉-5-基)-7-甲基-7,8-二氢苯并呋喃并[5,4-d]噻唑-7-基)甲基酯(174)；

吡啶-3-基氨基甲酸(S)-(5-氟-2-(2-甲氧基-7-甲基喹喔啉-5-基)-7-甲基-7,8-二氢苯并呋喃并[5,4-d]噻唑-7-基)甲基酯(175)；

(3-氰基苯基)氨基甲酸(S)-(5-氟-2-(2-甲氧基-7-甲基喹喔啉-5-基)-7-甲基-7,8-二氢苯并呋喃并[5,4-d]噻唑-7-基)甲基酯(176)；

(2-甲氧基嘧啶-5-基)氨基甲酸(R)-(5-氟-2-(2-甲氧基-7-甲基喹喔啉-5-基)-7,8-二氢苯并呋喃并[5,4-d]噻唑-7-基)甲基酯(177)；

(3-氰基-5-氟苯基)氨基甲酸(R)-(5-氟-2-(2-甲氧基-7-甲基喹喔啉-5-基)-7,8-二氢苯并呋喃并[5,4-d]噻唑-7-基)甲基酯(179)；

(3-氨基酰基苯基)氨基甲酸(R)-(5-氟-2-(2-甲氧基-7-甲基喹喔啉-5-基)-7,8-二氢苯并呋喃并[5,4-d]噻唑-7-基)甲基酯(180);

(R)-(5-氟-2-(2-甲氧基-7-甲基喹喔啉-5-基)-7-甲基-7,8-二氢苯并呋喃并[5,4-d]噻唑-7-基)甲醇(181);

(2-甲基嘧啶-5-基)氨基甲酸(R)-(5-氟-2-(2-甲氧基-7-甲基喹喔啉-5-基)-7-甲基-7,8-二氢苯并呋喃并[5,4-d]噻唑-7-基)甲基酯(182);

吡啶-3-基氨基甲酸(R)-(5-氟-2-(2-甲氧基-7-甲基喹喔啉-5-基)-7-甲基-7,8-二氢苯并呋喃并[5,4-d]噻唑-7-基)甲基酯(183);

(3-氰基苯基)氨基甲酸(R)-(5-氟-2-(2-甲氧基-7-甲基喹喔啉-5-基)-7-甲基-7,8-二氢苯并呋喃并[5,4-d]噻唑-7-基)甲基酯(184);

嘧啶-5-基氨基甲酸(R)-(5-氟-2-(2-甲氧基-7-甲基喹喔啉-5-基)-7,8-二氢苯并呋喃并[5,4-d]噻唑-7-基)甲基酯(185);

2-(2-甲氧基-7-甲基喹喔啉-5-基)-7,7-二甲基-7,8-二氢苯并呋喃并[5,4-d]噻唑(186);

(S)-(2-(2-甲氧基-7-甲基喹喔啉-5-基)-7-甲基-7,8-二氢苯并呋喃并[5,4-d]噻唑-7-基)甲醇(187);

(R)-(2-(2-甲氧基-7-甲基喹喔啉-5-基)-7-甲基-7,8-二氢苯并呋喃并[5,4-d]噻唑-7-基)甲醇(188);

(2-(2-甲氧基-7-甲基喹喔啉-5-基)-8-甲基-7,8-二氢苯并呋喃并[5,4-d]噻唑-7-基)甲醇(189);

(S)-2-(2-甲氧基-7-甲基喹喔啉-5-基)-7,8-二氢苯并呋喃并[5,4-d]噻唑-7-基)乙醇(190);

((2-(2-甲氧基-7-甲基喹喔啉-5-基)-7,8-二氢苯并呋喃并[5,4-d]噻唑-7-基)甲基)氨基甲酸甲酯(191);

((2-(2-甲氧基-7-甲基喹喔啉-5-基)-7,8-二氢苯并呋喃并[5,4-d]噻唑-7-基)甲基)氨基甲酸苯酯(192);

((2-(2-甲氧基-7-甲基喹喔啉-5-基)-7,8-二氢苯并呋喃并[5,4-d]噻唑-7-基)甲基)氨基甲酸苄酯(193);

(2-甲基嘧啶-5-基)氨基甲酸(R)-(2-(2-甲氧基-7-甲基喹喔啉-5-基)-7-甲基-7,8-二氢苯并呋喃并[5,4-d]噻唑-7-基)甲基酯(194);

吡啶-3-基氨基甲酸(R)-(2-(2-甲氧基-7-甲基喹喔啉-5-基)-7-甲基-7,8-二氢苯并呋喃并[5,4-d]噻唑-7-基)甲基酯(195);

(3-氰基苯基)氨基甲酸(R)-(2-(2-甲氧基-7-甲基喹喔啉-5-基)-7-甲基-7,8-二氢苯并呋喃并[5,4-d]噻唑-7-基)甲基酯(196);

((2-(2-甲氧基-7-甲基喹喔啉-5-基)-7,8-二氢苯并呋喃并[5,4-d]噻唑-7-基)甲基)氨基甲酸乙酯(197);

((2-(2-甲氧基-7-甲基喹喔啉-5-基)-7,8-二氢苯并呋喃并[5,4-d]噻唑-7-基)甲基)氨基甲酸异丁酯(198);

顺式-5-氟-2-(2-甲氧基-7-甲基喹喔啉-5-基)-8-甲基-7,8-二氢苯并呋喃并[5,4-d]

噻唑-7-基) 甲醇 (199) ;

5-氟-2-(2-甲氧基-7-甲基喹喔啉-5-基)-7,7-二甲基-7,8-二氢苯并呋喃并[5,4-d]噻唑 (200) ;

反式-5-氟-2-(2-甲氧基-7-甲基喹喔啉-5-基)-8-甲基-7,8-二氢苯并呋喃并[5,4-d]噻唑-7-基) 甲醇 (201) ;

(S) - ((5-氟-2-(2-甲氧基-7-甲基喹喔啉-5-基)-7,8-二氢苯并呋喃并[5,4-d]噻唑-7-基) 甲基) 氨基甲酸叔丁酯 (202) ;

(3-(二甲基氨甲酰基) 苯基) 氨基甲酸(R) - (5-氟-2-(2-甲氧基-7-甲基喹喔啉-5-基)-7,8-二氢苯并呋喃并[5,4-d]噻唑-7-基) 甲基酯 (203) ;

(4-(二甲基氨甲酰基) 苯基) 氨基甲酸(R) - (5-氟-2-(2-甲氧基-7-甲基喹喔啉-5-基)-7,8-二氢苯并呋喃并[5,4-d]噻唑-7-基) 甲基酯 (204) ;

(5-氨甲酰基吡啶-3-基) 氨基甲酸(R) - (5-氟-2-(2-甲氧基-7-甲基喹喔啉-5-基)-7,8-二氢苯并呋喃并[5,4-d]噻唑-7-基) 甲基酯 (205) ;

(R) - (5-氟-2-(2-甲氧基-7-甲基喹喔啉-5-基)-8,8-二甲基-7,8-二氢苯并呋喃并[5,4-d]噻唑-7-基) 甲醇 (206) ;

(4-(甲基氨甲酰基) 苯基) 氨基甲酸(R) - (5-氟-2-(2-甲氧基-7-甲基喹喔啉-5-基)-7,8-二氢苯并呋喃并[5,4-d]噻唑-7-基) 甲基酯 (208) ;

(S) -N-((5-氟-2-(2-甲氧基-7-甲基喹喔啉-5-基)-7,8-二氢苯并呋喃并[5,4-d]噻唑-7-基) 甲基) 乙酰胺 (209) ;

(S) - ((5-氟-2-(2-甲氧基-7-甲基喹喔啉-5-基)-7,8-二氢苯并呋喃并[5,4-d]噻唑-7-基) 甲基) 氨基甲酸甲酯 (210) ;

(S) - ((5-氟-2-(2-甲氧基-7-甲基喹喔啉-5-基)-7,8-二氢苯并呋喃并[5,4-d]噻唑-7-基) 甲基) 氨基甲酸苄酯 (211) ;

(S) - ((5-氟-2-(2-甲氧基-7-甲基喹喔啉-5-基)-7,8-二氢苯并呋喃并[5,4-d]噻唑-7-基) 甲基) 氨基甲酸苯酯 (212) ;

(S) - ((5-氟-2-(2-甲氧基-7-甲基喹喔啉-5-基)-7,8-二氢苯并呋喃并[5,4-d]噻唑-7-基) 甲基) 氨基甲酸对甲苯酯 (213) ;

(S) - ((5-氟-2-(2-甲氧基-7-甲基喹喔啉-5-基)-7,8-二氢苯并呋喃并[5,4-d]噻唑-7-基) 甲基) 氨基甲酸4-氯苯酯 (214) ;

(S) -2,2,2-三氟-N-((5-氟-2-(2-甲氧基-7-甲基喹喔啉-5-基)-7,8-二氢苯并呋喃并[5,4-d]噻唑-7-基) 甲基) 乙酰胺 (215) ;

(S) - ((5-氟-2-(2-甲氧基-7-甲基喹喔啉-5-基)-7,8-二氢苯并呋喃并[5,4-d]噻唑-7-基) 甲基) 氨基甲酸4-甲氧基苯酯 (216) ;

(R) -N-((5-氟-2-(2-甲氧基-7-甲基喹喔啉-5-基)-7,8-二氢苯并呋喃并[5,4-d]噻唑-7-基) 甲基) -2-苯基乙酰胺 (217) ;

(R) - ((5-氟-2-(2-甲氧基-7-甲基喹喔啉-5-基)-7,8-二氢苯并呋喃并[5,4-d]噻唑-7-基) 甲基) 氨基甲酸甲酯 (218) ;

(R) -N-((5-氟-2-(2-甲氧基-7-甲基喹喔啉-5-基)-7,8-二氢苯并呋喃并[5,4-d]噻唑-7-基) 甲基) 乙酰胺 (219) ;

(R) - ((5-氟-2-(2-甲氧基-7-甲基喹喔啉-5-基)-7,8-二氢苯并呋喃并[5,4-d]噻唑-7-基)甲基)氨基甲酸苄酯(220) ;

(R) - ((5-氟-2-(2-甲氧基-7-甲基喹喔啉-5-基)-7,8-二氢苯并呋喃并[5,4-d]噻唑-7-基)甲基)氨基甲酸苄酯(221) ;

(R) - 2,2,2-三氟-N-((5-氟-2-(2-甲氧基-7-甲基喹喔啉-5-基)-7,8-二氢苯并呋喃并[5,4-d]噻唑-7-基)甲基)乙酰胺(222) ;

(R) - ((5-氟-2-(2-甲氧基-7-甲基喹喔啉-5-基)-7,8-二氢苯并呋喃并[5,4-d]噻唑-7-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯(223) ;

(S) - ((2-(2-甲氧基-7-甲基喹喔啉-5-基)-7,8-二氢苯并呋喃并[5,4-d]噻唑-7-基)甲基)氨基甲酸异丁酯(224) ;

(S) - ((2-(2-甲氧基-7-甲基喹喔啉-5-基)-7,8-二氢苯并呋喃并[5,4-d]噻唑-7-基)甲基)氨基甲酸苄酯(225) ;

(S) - ((2-(2-甲氧基-7-甲基喹喔啉-5-基)-7,8-二氢苯并呋喃并[5,4-d]噻唑-7-基)甲基)氨基甲酸甲酯(226) ;

(S) - ((2-(2-甲氧基-7-甲基喹喔啉-5-基)-7,8-二氢苯并呋喃并[5,4-d]噻唑-7-基)甲基)氨基甲酸四氢-2H-吡喃-4-基酯(227) ;

(S) - N-((2-(2-甲氧基-7-甲基喹喔啉-5-基)-7,8-二氢苯并呋喃并[5,4-d]噻唑-7-基)甲基)甲磺酰胺(228) ;

((S) - 2-(2-甲氧基-7-甲基喹喔啉-5-基)-7,8-二氢苯并呋喃并[5,4-d]噻唑-7-基)甲基)氨基甲酸(四氢呋喃-3-基)甲基酯(229) ;

((S) - 2-(2-甲氧基-7-甲基喹喔啉-5-基)-7,8-二氢苯并呋喃并[5,4-d]噻唑-7-基)甲基)氨基甲酸(R) - 四氢呋喃-3-基酯(230) ;

(S) - ((2-(2-甲氧基-7-甲基喹喔啉-5-基)-7,8-二氢苯并呋喃并[5,4-d]噻唑-7-基)甲基)氨基甲酸3-氰基苄基酯(231) ;

(S) - ((2-(2-甲氧基-7-甲基喹喔啉-5-基)-7,8-二氢苯并呋喃并[5,4-d]噻唑-7-基)甲基)氨基甲酸吡啶-3-基甲基酯(232) ;

(S) - ((2-(2-甲氧基-7-甲基喹喔啉-5-基)-7,8-二氢苯并呋喃并[5,4-d]噻唑-7-基)甲基)氨基甲酸吡啶-4-基甲基酯(233) ;

((S) - 2-(2-甲氧基-7-甲基喹喔啉-5-基)-7,8-二氢苯并呋喃并[5,4-d]噻唑-7-基)甲基)氨基甲酸四氢-2H-吡喃-3-基酯(234) ;

((S) - 2-(2-甲氧基-7-甲基喹喔啉-5-基)-7,8-二氢苯并呋喃并[5,4-d]噻唑-7-基)甲基)氨基甲酸(四氢-2H-吡喃-2-基)甲基酯(235) ;

((S) - 2-(2-甲氧基-7-甲基喹喔啉-5-基)-7,8-二氢苯并呋喃并[5,4-d]噻唑-7-基)甲基)氨基甲酸(S) - 四氢呋喃-3-基酯(236) ;

磷酸二氢(S) - (5-氟-2-(2-甲氧基-7-甲基喹喔啉-5-基)-7-甲基-7,8-二氢苯并呋喃并[5,4-d]噻唑-7-基)甲基酯(237) ;

((7S,8S) - 5-氟-2-(2-甲氧基-7-甲基喹喔啉-5-基)-8-甲基-7,8-二氢苯并呋喃并[5,4-d]噻唑-7-基)甲醇(238) ;

((7R,8R) - 5-氟-2-(2-甲氧基-7-甲基喹喔啉-5-基)-8-甲基-7,8-二氢苯并呋喃并[5,

4-d]噻唑-7-基) 甲醇 (239) ;

(S) - ((5-氟-2-(2-甲氧基-7-甲基喹喔啉-5-基)-7-甲基-7,8-二氢苯并呋喃并[5,4-d]噻唑-7-基) 甲基) 氨基甲酸甲酯 (240) ;

(S) - ((5-氟-2-(2-甲氧基-7-甲基喹喔啉-5-基)-7-甲基-7,8-二氢苯并呋喃并[5,4-d]噻唑-7-基) 甲基) 氨基甲酸异丁酯 (241) ;

(S) - ((5-氟-2-(2-甲氧基-7-甲基喹喔啉-5-基)-7-甲基-7,8-二氢苯并呋喃并[5,4-d]噻唑-7-基) 甲基) 氨基甲酸叔丁酯 (242) ;

(R) - 1-((S) - 2-(2-甲氧基-7-甲基喹喔啉-5-基)-7,8-二氢苯并呋喃并[5,4-d]噻唑-7-基) 乙醇 (243) ;

(S) - ((2-(2-甲氧基-7-甲基喹喔啉-5-基)-7,8-二氢苯并呋喃并[5,4-d]噻唑-7-基) 甲基) 氨基甲酸叔丁酯 (244) ;

(S) - ((5-氟-2-(2-甲氧基-7-甲基喹喔啉-5-基)-7,8-二氢苯并呋喃并[5,4-d]噻唑-7-基) 甲基) 氨基甲酸四氢-2H-吡喃-4-基酯 (245) ;

(S) - ((5-氟-2-(2-甲氧基-7-甲基喹喔啉-5-基)-7,8-二氢苯并呋喃并[5,4-d]噻唑-7-基) 甲基) 氨基甲酸异丁酯 (246) ;

(S) - ((5-氟-2-(2-甲氧基-7-甲基喹喔啉-5-基)-7,8-二氢苯并呋喃并[5,4-d]噻唑-7-基) 甲基) 氨基甲酸2-氟乙基酯 (247) ;

(S) - 1-((5-氟-2-(2-甲氧基-7-甲基喹喔啉-5-基)-7,8-二氢苯并呋喃并[5,4-d]噻唑-7-基) 甲基) -3-苯基脲 (248) ;

(S) - ((5-氟-2-(2-甲氧基-7-甲基喹喔啉-5-基)-7,8-二氢苯并呋喃并[5,4-d]噻唑-7-基) 甲基) 氨基甲酸2,2,2-三氟乙基酯 (249) ;

(S) - ((5-氟-2-(2-甲氧基-7-甲基喹喔啉-5-基)-7,8-二氢苯并呋喃并[5,4-d]噻唑-7-基) 甲基) 氨基甲酸2-甲氧基乙基酯 (250) ;

(2-(2-羟基乙氧基) 嘧啶-5-基) 氨基甲酸 (R) - (5-氟-2-(2-甲氧基-7-甲基喹喔啉-5-基)-7-甲基-7,8-二氢苯并呋喃并[5,4-d]噻唑-7-基) 甲基酯 (251) ;

(2-(2-羟基乙氧基) 嘧啶-5-基) 氨基甲酸 ((7R,8R) - 5-氟-2-(2-甲氧基-7-甲基喹喔啉-5-基)-8-甲基-7,8-二氢苯并呋喃并[5,4-d]噻唑-7-基) 甲基酯 (252) ;

((7S,8S) - 2-(7-氯-2-甲氧基喹喔啉-5-基)-5-氟-8-甲基-7,8-二氢苯并呋喃并[5,4-d]噻唑-7-基) 甲醇 (253) ;

8-((7S,8S) - 5-氟-7-(羟基甲基)-8-甲基-7,8-二氢苯并呋喃并[5,4-d]噻唑-2-基)-3-甲氧基喹喔啉-6-甲腈 (254) ;

((7S,8S) - 5-氟-2-(2-甲氧基-7-甲基喹喔啉-5-基)-8-甲基-7,8-二氢苯并呋喃并[5,4-d]噻唑-7-基) 甲基) 氨基甲酸甲酯 (255) ;

((7S,8S) - 5-氟-2-(2-甲氧基-7-甲基喹喔啉-5-基)-8-甲基-7,8-二氢苯并呋喃并[5,4-d]噻唑-7-基) 甲基) 氨基甲酸异丁酯 (256) ;

(S) - 1-环丙基-3-((5-氟-2-(2-甲氧基-7-甲基喹喔啉-5-基)-7,8-二氢苯并呋喃并[5,4-d]噻唑-7-基) 甲基) 脲 (257) ;

(S) - N-((5-氟-2-(2-甲氧基-7-甲基喹喔啉-5-基)-7,8-二氢苯并呋喃并[5,4-d]噻唑-7-基) 甲基) 吗啉-4-甲酰胺 (258) ;

((7S,8S)-2-(2-乙氧基-7-甲基喹喔啉-5-基)-5-氟-8-甲基-7,8-二氢苯并呋喃并[5,4-d]噻唑-7-基) 甲醇 (259) ;

(S)-((5-氟-2-(2-甲氧基-7-甲基喹喔啉-5-基)-7,8-二氢苯并呋喃并[5,4-d]噻唑-7-基) 甲基) 氨基甲酸乙酯 (260) ;

(S)-((5-氟-2-(2-甲氧基-7-甲基喹喔啉-5-基)-7,8-二氢苯并呋喃并[5,4-d]噻唑-7-基) 甲基) 氨基甲酸新戊酯 (261) ;

1-(2-(2-甲氧基-7-甲基喹喔啉-5-基)-7,8-二氢-[1,4]二氧杂环己烯并[2',3':3,4]苯并[1,2-d]噻唑-4-基)-2,2-二甲基丙-1-醇 (262) ;

1-(7-(2-甲氧基-7-甲基喹喔啉-5-基)-[1,3]二氧杂环戊烯并[4',5':3,4]苯并[1,2-d]噻唑-5-基)-2,2-二甲基丙-1-醇 (263) ;

1-(2-(2-甲氧基-7-甲基喹喔啉-5-基)-8,9-二氢-7H-[1,4]二氧杂~~草~~并[2',3':3,4]苯并[1,2-d]噻唑-4-基)-2,2-二甲基丙-1-醇 (264) ;

(2-(2-甲氧基-7-甲基喹喔啉-5-基)-7,8-二氢-[1,4]二氧杂环己烯并[2',3':3,4]苯并[1,2-d]噻唑-4-基) (1-(三氟甲基) 环丁基) 甲醇 (265) ;

(2-甲基嘧啶-5-基) 氨基甲酸(R)-(2-(6-氯-3-甲氧基喹啉-8-基)-7,8-二氢-[1,4]二氧杂环己烯并[2',3':3,4]苯并[1,2-d]噻唑-7-基) 甲基酯 (266) ;

(2-甲基嘧啶-5-基) 氨基甲酸(R)-(2-(6-氯-3-甲氧基喹啉-8-基)-5-氟-7,8-二氢苯并呋喃并[5,4-d]噻唑-7-基) 甲基酯 (267) ;

(2-甲基嘧啶-5-基) 氨基甲酸(R)-(2-(3-甲氧基-6-甲基喹啉-8-基)-7,8-二氢-[1,4]二氧杂环己烯并[2',3':3,4]苯并[1,2-d]噻唑-7-基) 甲基酯 (268) ;

(2-甲基嘧啶-5-基) 氨基甲酸(R)-(5-氟-2-(3-甲氧基-6-甲基喹啉-8-基)-7,8-二氢苯并呋喃并[5,4-d]噻唑-7-基) 甲基酯 (269) ;

(2-甲基嘧啶-5-基) 氨基甲酸(R)-(2-(6-氯-3-乙氧基喹啉-8-基)-5-氟-7,8-二氢苯并呋喃并[5,4-d]噻唑-7-基) 甲基酯 (270) ;

(2-甲基嘧啶-5-基) 氨基甲酸(R)-(2-(6-氯-3-乙氧基喹啉-8-基)-7,8-二氢-[1,4]二氧杂环己烯并[2',3':3,4]苯并[1,2-d]噻唑-7-基) 甲基酯 (271) ;

(2-甲基嘧啶-5-基) 氨基甲酸(R)-(2-(6-氯-3-(二氟甲氧基) 喹啉-8-基)-7,8-二氢-[1,4]二氧杂环己烯并[2',3':3,4]苯并[1,2-d]噻唑-7-基) 甲基酯 (272) ;

(2-甲基嘧啶-5-基) 氨基甲酸(R)-(2-(6-氯-3-(二氟甲氧基) 喹啉-8-基)-5-氟-7,8-二氢苯并呋喃并[5,4-d]噻唑-7-基) 甲基酯 (273) ;

1-(2-(6-氯-3-甲氧基喹啉-8-基)-7,8-二氢-[1,4]二氧杂环己烯并[2',3':3,4]苯并[1,2-d]噻唑-4-基)-2,2-二甲基丙-1-醇 (274) ;

(2-甲基嘧啶-5-基) 氨基甲酸(R)-(2-(6-(二氟甲基)-3-甲氧基喹啉-8-基)-7,8-二氢-[1,4]二氧杂环己烯并[2',3':3,4]苯并[1,2-d]噻唑-7-基) 甲基酯 (275) ;

(2-甲基嘧啶-5-基) 氨基甲酸(R)-(2-(6-(氟甲基)-3-甲氧基喹啉-8-基)-7,8-二氢-[1,4]二氧杂环己烯并[2',3':3,4]苯并[1,2-d]噻唑-7-基) 甲基酯 (276) ;

(2-(2-甲氧基-7-甲基喹喔啉-5-基)-7,8-二氢-[1,4]二氧杂环己烯并[2',3':3,4]苯并[1,2-d]噻唑-4-基) (1-甲基环己基) 甲醇 (278) ;

(2-(2-甲氧基-7-甲基喹喔啉-5-基)-7,8-二氢-[1,4]二氧杂环己烯并[2',3':3,4]苯

并[1,2-d]噻唑-4-基)(1-(三氟甲基)环丙基)甲醇(279)；

(2-甲基嘧啶-5-基)氨基甲酸(R)-(5-氟-2-(6-氟-3-甲氧基喹啉-8-基)-7,8-二氢苯并呋喃并[5,4-d]噻唑-7-基)甲基酯(280)；

(2-甲基嘧啶-5-基)氨基甲酸(R)-(2-(6-氟-3-甲氧基喹啉-8-基)-7,8-二氢-[1,4]二氧杂环己烯并[2',3':3,4]苯并[1,2-d]噻唑-7-基)甲基酯(281)；

(R)-(2-(6-氯-3-甲氧基喹啉-8-基)-5-氟-7,8-二氢苯并呋喃并[5,4-d]噻唑-7-基)甲醇(282)；

吡啶-3-基氨基甲酸(R)-(2-(6-氯-3-甲氧基喹啉-8-基)-5-氟-7,8-二氢苯并呋喃并[5,4-d]噻唑-7-基)甲基酯(283)；

(3-氨甲酰基苯基)氨基甲酸(R)-(2-(6-氯-3-甲氧基喹啉-8-基)-5-氟-7,8-二氢苯并呋喃并[5,4-d]噻唑-7-基)甲基酯(284)；

(S)-(2-(6-氯-3-甲氧基喹啉-8-基)-5-氟-7-甲基-7,8-二氢苯并呋喃并[5,4-d]噻唑-7-基)甲醇(285)；

(2-(2-羟基乙氧基)嘧啶-5-基)氨基甲酸(R)-(2-(6-氯-3-甲氧基喹啉-8-基)-5-氟-7-甲基-7,8-二氢苯并呋喃并[5,4-d]噻唑-7-基)甲基酯(286)；

(2-(2-羟基乙氧基)嘧啶-5-基)氨基甲酸(R)-(2-(6-氯-3-甲氧基喹啉-8-基)-7,8-二氢-[1,4]二氧杂环己烯并[2',3':3,4]苯并[1,2-d]噻唑-7-基)甲基酯(287)；

(2-((S)-2-羟基丙氧基)嘧啶-5-基)氨基甲酸((R)-2-(6-氯-3-甲氧基喹啉-8-基)-7,8-二氢-[1,4]二氧杂环己烯并[2',3':3,4]苯并[1,2-d]噻唑-7-基)甲基酯(288)；

(2-((R)-2-羟基丙氧基)嘧啶-5-基)氨基甲酸((R)-2-(6-氯-3-甲氧基喹啉-8-基)-7,8-二氢-[1,4]二氧杂环己烯并[2',3':3,4]苯并[1,2-d]噻唑-7-基)甲基酯(289)；

((7S,8S)-2-(6-氯-3-甲氧基喹啉-8-基)-5-氟-8-甲基-7,8-二氢苯并呋喃并[5,4-d]噻唑-7-基)甲醇(290)；

(S)-(5-氟-2-(2-甲氧基-7-甲基喹啉-5-基)-7,8-二氢-[1,4]二氧杂环己烯并[2',3':3,4]苯并[1,2-d]噻唑-7-基)甲醇(291)；和

(S)-5-氟-2-(2-甲氧基-7-甲基喹啉-5-基)-7-(((2-甲基嘧啶-5-基)氧基)甲基)-7,8-二氢-[1,4]二氧杂环己烯并[2',3':3,4]苯并[1,2-d]噻唑(292)。

6. 一种药物组合物，其包含药学上可接受的载体和权利要求1-5中任一项的化合物或其药学上可接受的盐，单独或与另一种治疗剂组合。

7. 权利要求1-5中任一项的化合物或其药学上可接受的盐在制备用于治疗血栓栓塞性疾病或初级预防血栓栓塞性疾病的药物中的用途，其中所述血栓栓塞性疾病选自动脉心血管血栓栓塞性疾病、静脉心血管血栓栓塞性疾病和心脏腔室或外周循环中的血栓栓塞性疾病。

8. 权利要求7的用途，其中所述血栓栓塞性疾病选自不稳定型心绞痛、急性冠状动脉综合征、心房纤颤、心肌梗塞、短暂性缺血发作、中风、动脉粥样硬化、外周动脉闭塞性疾病、静脉血栓形成、深静脉血栓形成、血栓性静脉炎、动脉栓塞、冠状动脉血栓形成、脑动脉血栓形成、脑栓塞、肾栓塞、肺栓塞和由其中血液暴露于促进血栓形成的人工表面的医疗植入物、装置或手术而造成的血栓形成。

9. 权利要求1-5中任一项的化合物或其药学上可接受的盐在制备用于抑制或预防血小

板聚集的药物中的用途。

作为PAR4抑制剂的三环杂芳基取代的喹啉和氮杂喹啉化合物

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请有权依照35 U.S.C. §119 (e) 要求2016年7月14日提交的美国临时专利申请62/362,121的优先权,将其整体并入本申请。

技术领域

[0003] 本发明大体涉及可用作血小板聚集的抑制剂的三环杂芳基取代的化合物。本申请提供三环杂芳基取代的化合物、包含所述化合物的组合物及其使用方法。本发明进一步涉及含有至少一种本发明化合物的药物组合物,其可用于预防或治疗血栓栓塞性疾病(thromboembolic disorders)。

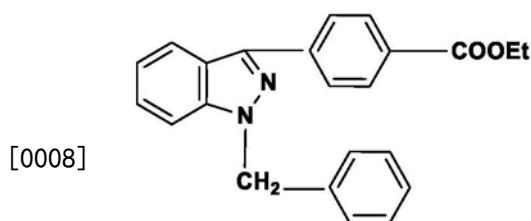
背景技术

[0004] 尽管可利用抗凝血剂(诸如华法林(warfarin) (COUMADIN®)、肝素、低分子量肝素(LMWH)和合成五糖)和抗血小板剂(诸如阿斯匹林(aspirin)和氯吡格雷(clopidogrel) (PLAVIX®)),但血栓栓塞性疾病仍然是发达国家的主要死因。

[0005] 目前的抗血小板疗法具有局限性,包括出血风险增加以及部分疗效(相对心血管风险降低20%至30%)。因此,发现和开发安全有效的用于预防和治疗各种血栓栓塞性疾病的口服或肠胃外抗血栓药仍然是重要目标。

[0006] α -凝血酶是最有效的已知的血小板聚集和脱粒激活剂。血小板的活化导致动脉粥样硬化血栓性血管闭塞。凝血酶通过切割称为蛋白酶活化受体(PAR)的G蛋白偶联受体来活化血小板。PAR提供了它们自己的N末端细胞外结构域中的隐藏配体,其未被蛋白水解切割所暴露,随后与受体进行分子内结合以诱导信号传导(束缚配体机制;Coughlin, S.R., Nature, 407:258-264 (2000))。在蛋白水解活化后模拟新形成的N-末端序列的合成肽可诱导独立于受体切割的信号传导。血小板是动脉粥样硬化血栓性事件的关键因素。人血小板表达至少两种凝血酶受体,通常称为PAR1和PAR4。PAR1的抑制剂已被广泛研究,包括沃拉帕沙(vorapaxar)和atopaxar在内的几种化合物已进入晚期临床试验阶段。最近,在ACS患者的TRACER III期临床试验中,沃拉帕沙未显著降低心血管事件,但显著增加了大出血的风险(Tricoci, P. et al., N.Eng. J. Med., 366 (1):20-33 (2012))。因此,仍然需要发现具有增加的疗效和降低的出血副作用的新型抗血小板药物。

[0007] 对PAR4抑制剂的临床前研究存在一些早期报道。Lee, F-Y.等, "Synthesis of 1-Benzyl-3-(5'-hydroxymethyl-2'-furyl) indazole Analogues as Novel Antiplatelet Agents", J. Med. Chem., 44 (22):3746-3749 (2001) 在摘要中公开了化合物



58

[0009] “该化合物被发现是一种选择性和有效的抑制剂或蛋白酶激活受体4型 (PAR4) 依赖性血小板活化”。在Wu,C-C.等,“Selective Inhibition of Protease-activated Receptor 4-dependent Platelet Activation by YD-3”,Thromb.Haemost.,87:1026-1033 (2002) 中,化合物58也被称为YD-3。另见Chen,H.S.等,“Synthesis and antiplatelet activity of ethyl 4-(1-benzyl-1H-indazol-3-yl) benzoate (YD-3) derivatives”,Bioorg.Med.Chem.,16:1262-1278 (2008)。

[0010] EP1166785A1和EP0667345公开了可用作血小板聚集的抑制剂的各种吡唑衍生物。

[0011] PCT公开W02013/163279、W02013/163244和W02013/163241公开了可用作血小板聚集的抑制剂的各种PAR4拮抗剂。

[0012] 仍然需要可用作血小板聚集的抑制剂的化合物。

[0013] 申请人发现了具有作为PAR4抑制剂活性的强效 (potent) 化合物。这些化合物可用作具有理想效力、稳定性、生物利用度、治疗指数和毒性值的药物,这对其可药用性而言是重要的。

发明内容

[0014] 已经发现,本发明的三环杂芳基取代的化合物是在 γ -凝血酶诱导的血小板聚集测定中抑制血小板聚集的PAR4拮抗剂。

[0015] 因此,本发明提供三环杂芳基取代的化合物,其为PAR4拮抗剂并且可用作血小板聚集的选择性抑制剂,包括其立体异构体、互变异构体、药学上可接受的盐、溶剂化物或前药。

[0016] 本发明还提供用于制备本发明化合物或其立体异构体、互变异构体、药学上可接受的盐、溶剂化物或前药的方法和中间体。

[0017] 本发明还提供药物组合物,其包含药学上可接受的载体和至少一种本发明化合物或其立体异构体、互变异构体、药学上可接受的盐、溶剂化物或前药。

[0018] 本发明还提供一种治疗或预防血栓栓塞性病症的方法,包括向需要所述治疗或预防的患者施用治疗有效量的至少一种本发明化合物或其立体异构体、互变异构体、药学上可接受的盐、溶剂化物或前药。

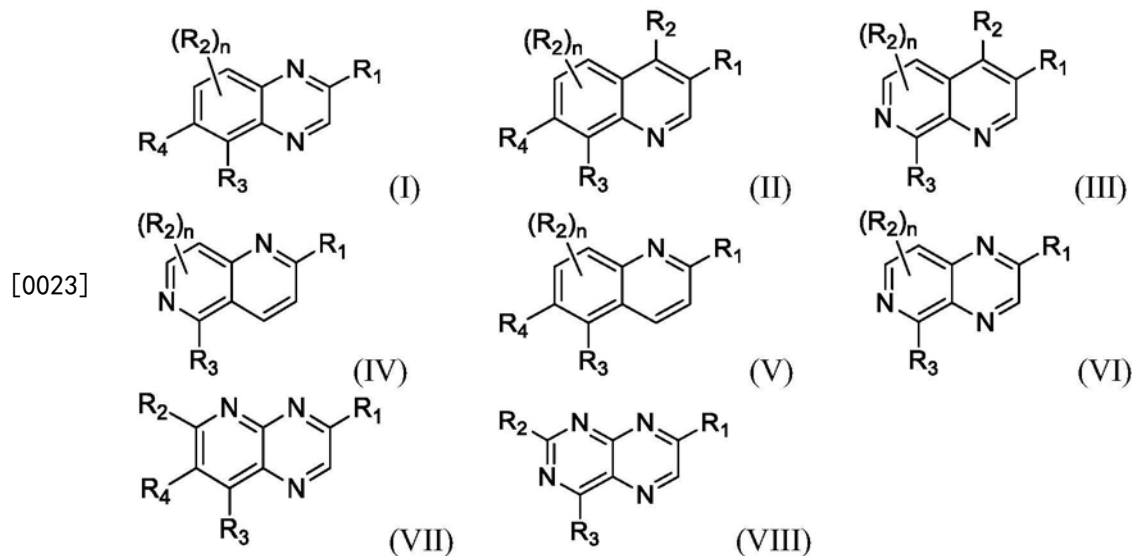
[0019] 本发明还提供本发明化合物或其立体异构体、互变异构体、药学上可接受的盐、溶剂化物或前药,其用于疗法。

[0020] 本发明还提供本发明化合物或其立体异构体、互变异构体、药学上可接受的盐、溶剂化物或前药在制备用于治疗或预防血栓栓塞性病症的药物中的用途。

[0021] 从以下详细描述和权利要求中,本发明的其它特征和优点将显而易见。

具体实施方式

[0022] 本发明的第一方面提供至少一种式(I)、式(II)、式(III)、式(IV)、式(V)、式(VI)、式(VII)或式(VIII)化合物:



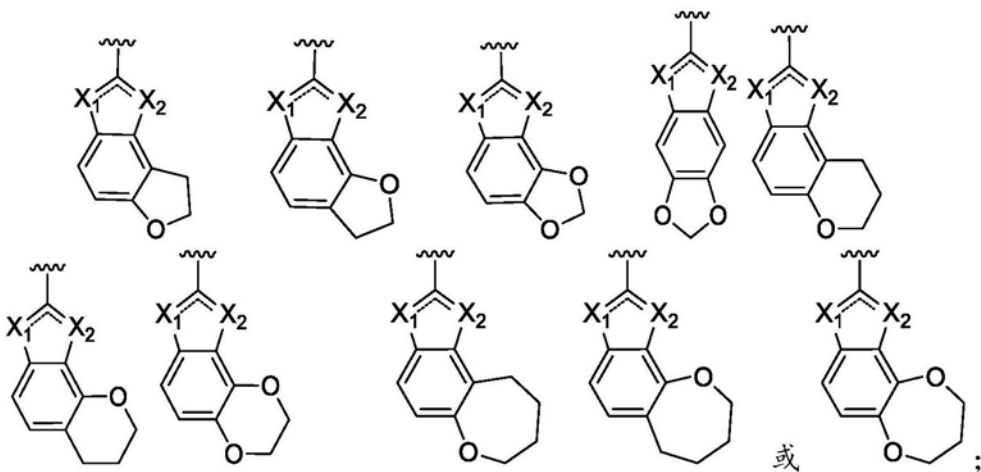
[0024] 或其立体异构体、互变异构体、药学上可接受的盐、溶剂化物或前药,其中:

[0025] R_1 为F、Cl、-OH、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 氟烷基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基、 C_{3-7} 环烷基、 C_{3-7} 氟环烷基、 C_{1-4} 烷氧基、 C_{1-4} 氟烷氧基、 C_{2-4} 羟基烷氧基、 C_{3-6} 环烷氧基、(C_{1-3} 烷氧基) - (C_{1-3} 亚烷基)、(C_{1-3} 烷氧基) - (C_{1-3} 氟亚烷基)、(C_{1-3} 氧代烷氧基) - (C_{1-3} 氧代亚烷基)、(C_{1-3} 氟烷氧基) - (C_{1-3} 亚烷基)、(C_{1-3} 氟烷氧基) - (C_{1-3} 氟亚烷基)、- (CH_2) $_{1-3}$ O(苯基)、- (CH_2) $_{1-3}$ NR_aR_a、-C(O)O(C_{1-6} 烷基)、-C(O)NR_aR_a、-C(O)NR_bR_b、-NH₂、-NH(C_{1-6} 烷基)、-N(C_{1-6} 烷基)₂、氮杂环丁烷基、吡咯烷基、呋喃基、吡喃基、哌啶基、吗啉基、哌嗪基、-S(O)₂(C_{1-3} 烷基)、-S(O)₂NR_aR_a、 C_{1-3} 烷基硫基或 C_{1-3} 氟烷基硫基;

[0026] R_2 ,在每次出现时,独立地为H、F、Cl、Br、-OH、-CN、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 氟烷基、 C_{1-4} 羟基烷基、 C_{1-3} 氨基烷基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基、 C_{3-7} 环烷基、 C_{3-7} 氟环烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-3} 氟烷氧基、 C_{1-3} 烷基硫基、 C_{1-3} 氟烷基硫基、(C_{1-3} 烷氧基) - (C_{1-3} 亚烷基)、(C_{1-3} 氟烷氧基) - (C_{1-3} 亚烷基)、-C(O)NH₂、-C(O)NH(C_{1-6} 烷基)、-C(O)N(C_{1-6} 烷基)₂、-C(O)NR_bR_b、-CH(OH)(C_{3-6} 环烷基)、-CH(OH)(苯基)、-CH(OH)(吡啶基)、-S(O)₂(C_{1-3} 烷基)、-S(O)₂NR_aR_a,或选自苯基、5-至6-元杂芳基和5-至7-元杂环基的环状基团,其中所述环状基团取代有0至5个独立选自以下的取代基:F、Cl、羟基、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基、环丙基和-CN;

[0027] R_3 为:

[0028]

[0029] (i) X₁为N且X₂为S、O或NH;[0030] (ii) X₁为O且X₂为CH或N;[0031] (iii) X₁为NH且X₂为CH;或[0032] (iv) X₁为CH且X₂为S或NH;

[0033] 并且虚线表示双键的可变位置以保持芳香性,

[0034] 每个R₃取代有R_{3a}和0至3个R_{3b};[0035] R_{3a}为:

[0036] (i) H、C₁₋₆羟基烷基、C₁₋₆羟基氟烷基、-C(O)O(C₁₋₆烷基)、-CR_aR_aNHC(O)(C₁₋₆烷基)、-CR_aR_aNHC(O)(C₁₋₆氟烷基)、-CR_aR_aNHC(O)O(C₁₋₆烷基)、-CR_aR_aNHC(O)O(CH₂)₁₋₃(C₁₋₃烷氧基)、-CR_aR_aNHC(O)O(C₁₋₄氟烷基)、-CR_aR_aN_aS(O)₂(C₁₋₃烷基)、CR_aR_aN_aS(O)₂(C₁₋₃氟烷基)、-CR_aR_aOP(O)(OH)₂、-CR_aR_aNHC(O)R_x、-CR_aR_aNHC(O)OR_x、-CR_aR_aNHC(O)CH₂R_x、-CR_aR_aNHC(O)OCH₂R_x、-CR_aR_aOC(O)NHR_x、-CR_aR_aNHC(O)NHR_x、-CR_aR_aOR_x或-CR_aR_aOC(O)R_x;

[0037] (ii) -CH(OH)CR_hR_iR_j, 其中R_h和R_i独立地为H、F、C₁₋₄烷基、C₁₋₄氟烷基、C₁₋₃烷氧基或C₁₋₃氟烷氧基, 或与和它们连接的碳原子一起形成C₃₋₈环烷基或4-至7-元杂环基环; 且R_j为H、C₁₋₆烷基、C₁₋₅氟烷基、(C₁₋₃烷氧基)-(C₁₋₃烷基)、C₃₋₈环烷基、C₃₋₈杂环基、芳基或杂芳基;

[0038] R_x为C₃₋₆环烷基、苯基、吡啶基、哒嗪基、嘧啶基、吡嗪基、苯并[d]噁唑基、苯并[d]噻唑基、吡咯并吡啶基、四氢异喹啉基、四氢呋喃基、四氢吡喃基、咪唑并吡啶基或氧代-二氢苯并[d]噁唑基, 各自取代有0至2个独立选自以下的取代基: F、Cl、Br、-CN、-OH、-CH₃、-CF₃、C₁₋₃烷氧基、C₁₋₃氟烷基、C₁₋₆羟基烷基、C₁₋₆羟基烷氧基、C₁₋₆羟基-氟烷氧基、苯氧基、-NR_aR_a、-C(O)NR_aR_a、-C(O)NH(C₁₋₆烷基)、-C(O)N(C₁₋₆烷基)₂、-C(O)NR_bR_b、-C(O)NR_a(C₁₋₆羟基烷基)、-C(O)O(C₁₋₆烷基)、-C(O)OC₁₋₄烷基、-C(O)(吗啉基)、-S(O)₂NR_aR_a、-CH(OH)CH₂OH、-CH=CH₂、-NHC(O)CH₃、-OCH₂CH₂N(CH₃)₂、-OCH₂CH₂OH、-OCH₂CH(Me)OH、异噁唑基、苯氧基、苯基、吡咯烷基、噻吩基和甲基三唑基;

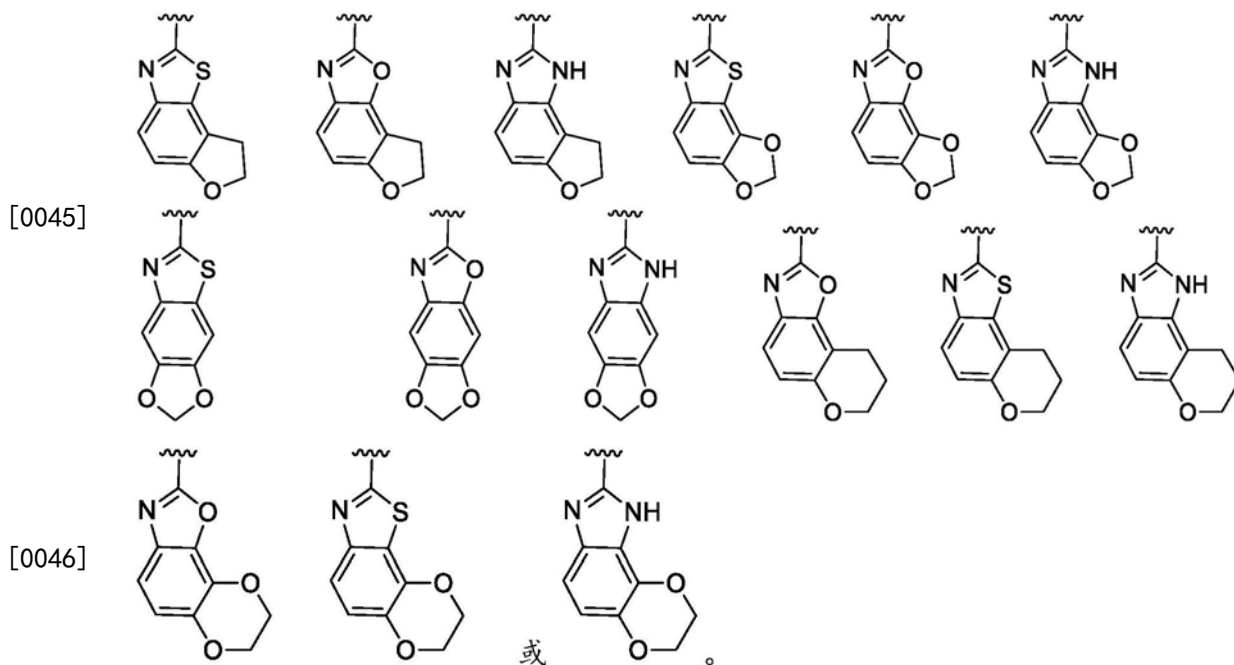
[0039] R_{3b}, 在每次出现时, 独立地为H、F、Cl、Br、-CN、C₁₋₃烷基、C₁₋₃氟烷基、C₁₋₃羟基烷基、-OCHF₂、C₃₋₆环烷基、C₃₋₆氟环烷基、C₂₋₄烯基、C₂₋₄炔基、C₁₋₃烷氧基、C₁₋₃烷基硫基或C₁₋₃氟烷氧基;

[0040] R₄为H、F、Cl或-CH₃;[0041] R_a, 在每次出现时, 独立地为H、C₁₋₄烷基或C₁₋₄氟烷基;[0042] 两个R_b与和它们连接的氮原子一起形成具有1至2个氮原子和0至1个氧或硫原子

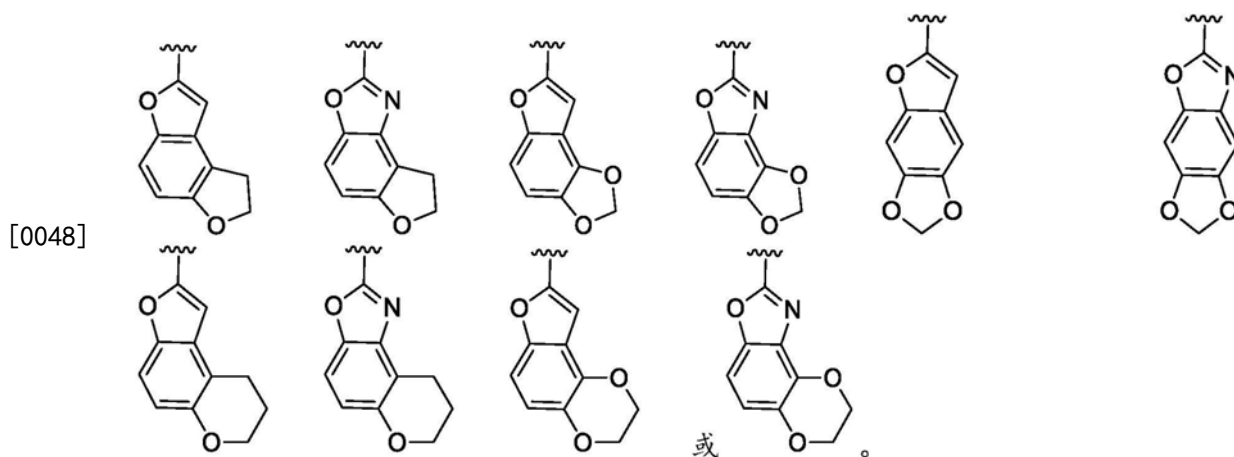
的4-至7-元杂环;且

[0043] n为0、1或2。

[0044] 一个实施方案提供式(I)至(VIII)化合物或其盐,其中 X_1 为N且 X_2 为S、O或NH; R_3 取代有 R_{3a} 和0至3个 R_{3b} ;且 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_{3a} 、 R_{3b} 、 R_4 和n在第一方面中定义。该实施方案包括化合物,其中 R_3 为:

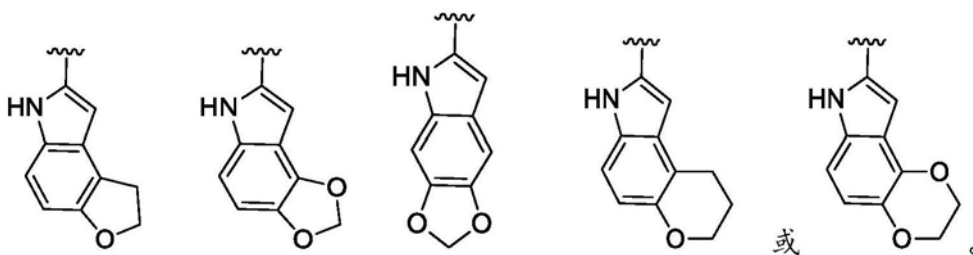


[0047] 一个实施方案提供式(I)至(VIII)化合物或其盐,其中 X_1 为O且 X_2 为CH或N; R_3 取代有 R_{3a} 和0至3个 R_{3b} ;且 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_{3a} 、 R_{3b} 、 R_4 和n在第一方面中定义。该实施方案包括化合物,其中 R_3 为:



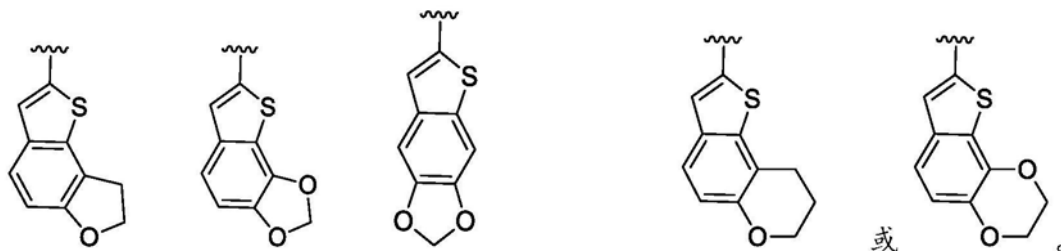
[0049] 一个实施方案提供式(I)至(VIII)化合物或其盐,其中 X_1 为NH且 X_2 为CH; R_3 取代有 R_{3a} 和0至3个 R_{3b} ;且 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_{3a} 、 R_{3b} 、 R_4 和n在第一方面中定义。该实施方案包括化合物,其中 R_3 为:

[0050]



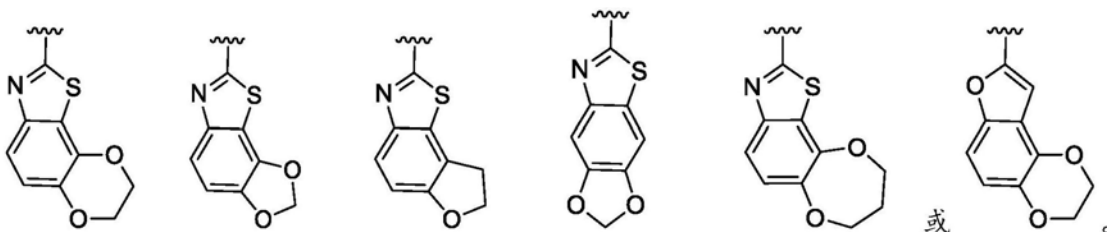
[0051] 一个实施方案提供式 (I) 至 (VIII) 化合物或其盐, 其中 X_1 为 CH 且 X_2 为 S; 且 R_3 取代有 R_{3a} 和 0 至 3 个 R_{3b} ; 且 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_{3a} 、 R_{3b} 、 R_4 和 n 在第一方面中定义。该实施方案包括化合物, 其中 R_3 为:

[0052]



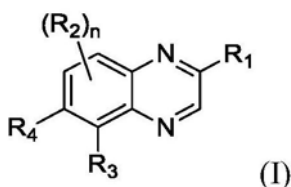
[0053] 一个实施方案提供式 (I) 至 (VIII) 化合物或其盐, 其中 X_1 为 N 且 X_2 为 S; 或 X_1 为 O 且 X_2 为 CH; 且 R_3 取代有 R_{3a} 和 0 至 3 个 R_{3b} ; 且 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_{3a} 、 R_{3b} 、 R_4 和 n 在第一方面中定义。该实施方案包括化合物, 其中 R_3 为:

[0054]



[0055] 一个实施方案提供式 (I) 化合物:

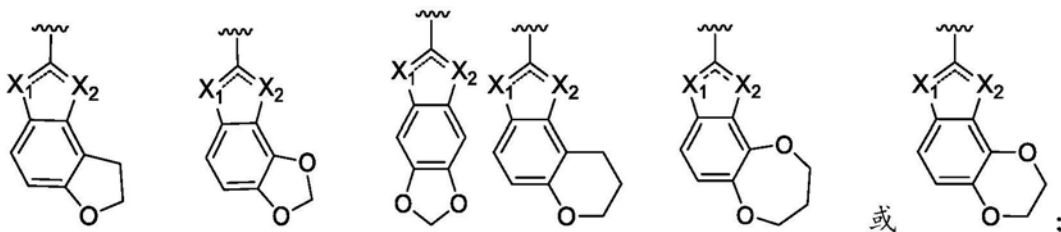
[0056]



[0057] 或其盐, 其中:

[0058] R_3 为:

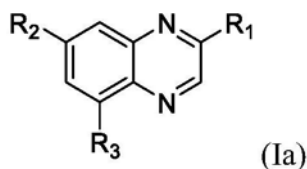
[0059]



[0060] (i) X_1 为 N 且 X_2 为 S 或 O; 或 (ii) X_1 为 O 且 X_2 为 CH; 且虚线表示双键的可变位置以保持芳香性; 每个 R_3 取代有 R_{3a} 和 0 至 3 个 R_{3b} ; 且 R_1 、 R_2 、 R_{3a} 、 R_{3b} 、 R_4 和 n 在第一方面中定义。

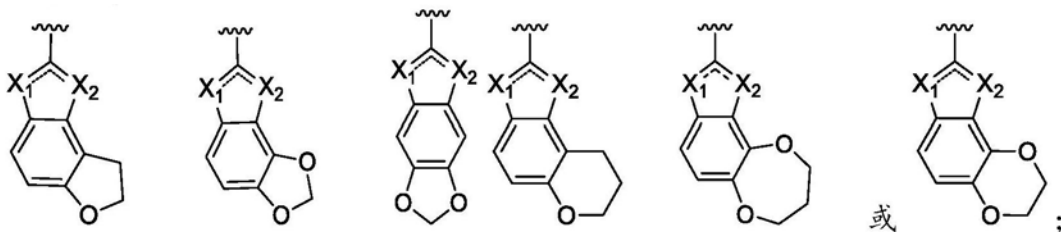
[0061] 一个实施方案提供具有式 (Ia) 结构的化合物:

[0062]



[0063] 或其盐,其中: R_1 为 $-CH_3$ 、 $-OCH_3$ 或 $-OCHF_2$; R_2 为Cl、 $-CN$ 、 $-CH_3$ 、 $-CH_2OH$ 、 $-CH(CH_3)OH$ 或 $-CH=CH_2$; R_3 为:

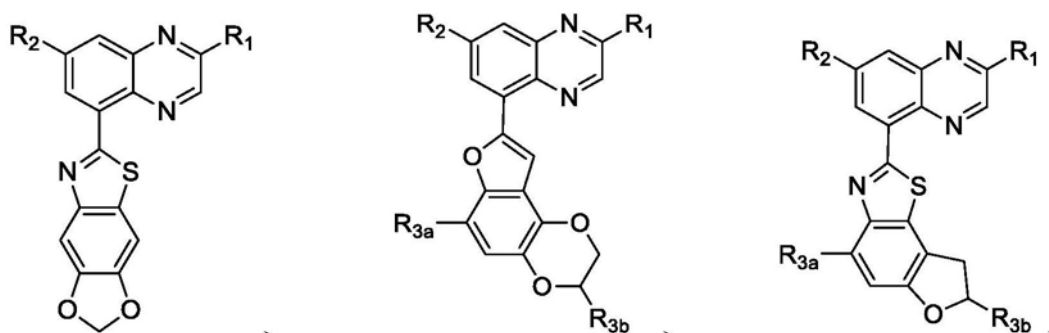
[0064]

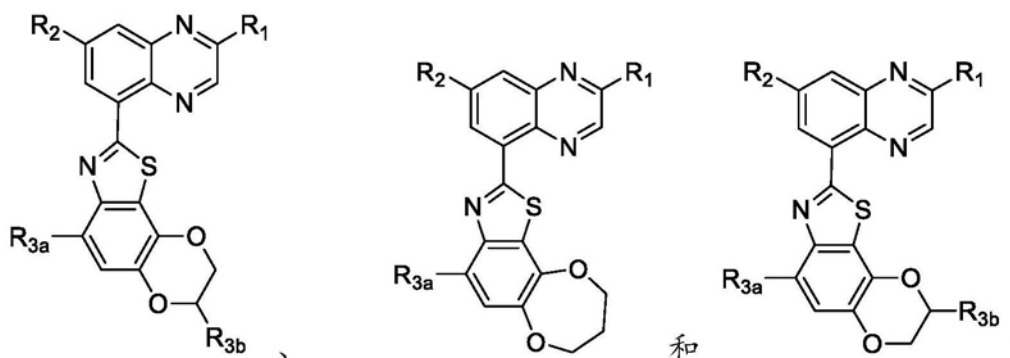


[0065] (i) X_1 为N且 X_2 为S、O或NH; (ii) X_1 为O且 X_2 为CH或N; (iii) X_1 为NH且 X_2 为CH; 或(iv) X_1 为CH且 X_2 为S; 且虚线表示双键的可变位置以保持芳香性; 每个 R_3 取代有 R_{3a} 和0至3个 R_{3b} ; R_{3a} 为H、 $-CH_2OH$ 、 $-CH(CH_3)OH$ 、 $-CH_2CH(CH_3)OH$ 、 $-CH(OH)C(CH_3)_3$ 、 $-CH(OH)$ (三氟甲基环丙基)、 $-CH(OH)$ (三氟甲基环丁基)、 $-CH(OH)$ (甲基环己基)、 $-CH_2NHC(O)CH_3$ 、 $-CH_2NHC(O)CF_3$ 、 $-CH_2NHC(O)CH_2$ (苯基)、 $-CH_2NHC(O)$ (吗啉基)、 $-CH_2NHC(O)OCH_3$ 、 $-CH_2NHC(O)NH$ (环丙基)、 $-CH_2NHC(O)NH$ (苯基)、 $-CH_2NHC(O)OCH_3$ 、 $-CH_2NHC(O)OCH_2CH_3$ 、 $-CH_2NHC(O)OC(CH_3)_3$ 、 $-CH_2NHC(O)OCH_2CH(CH_3)_2$ 、 $-CH_2NHC(O)OCH_2C(CH_3)_3$ 、 $-CH_2NHC(O)OCH_2CH_2F$ 、 $-CH_2NHC(O)OCH_2CF_3$ 、 $-CH_2NHC(O)OCH_2CH_2OCH_3$ 、 $-CH_2NHS(O)_2CH_3$ 、 $-CH_2O$ (甲基嘧啶基)、 $-CH_2OC(O)$ (二甲基氨基吡啶基)、 $-CH_2OP(O)(OH)_2$ 、 $-C(O)OCH_3$ 、 $-CH_2NHC(O)OR_x$ 或 $-CH_2OC(O)NHR_x$; R_x 为苯基、吡啶基、哒嗪基、嘧啶基、苯并[d]噁唑基、苯并[d]噻唑基、氧代二氢异喹啉基、吡咯并吡啶基、四氢异喹啉基、四氢呋喃基、四氢吡喃基、咪唑并吡啶基或氧代-二氢苯并[d]噁唑基,各自取代有0至2个独立选自以下的取代基:F、Cl、Br、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-CH_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-CH_2CH_2OH$ 、 C_{1-2} 烷基、苯氧基、 $-NR_aR_a$ 、 $-C(O)NR_aR_a$ 、 $-C(O)OCH_3$ 、 $-C(O)OC(CH_3)_3$ 、 $-C(O)$ (吗啉基)、 $-CH(OH)CH_2OH$ 、 $-OCH_2CH_2OH$ 、 $-OCH_2CF_2OH$ 、 $-OCH_2CH(CH_3)OH$ 、 $-CH=CH_2$ 、 $-NHC(O)CH_3$ 、 $-OCH_2CH_2N(CH_3)_2$ 、异噁唑基、苯氧基、苯基、吡咯烷基、噻吩基和甲基三唑基; 且 R_a ,在每次出现时,独立地为H或 $-CH_3$ 。

[0066] 一个实施方案提供具有式(Ia)结构的化合物或其盐,其中所述化合物选自:

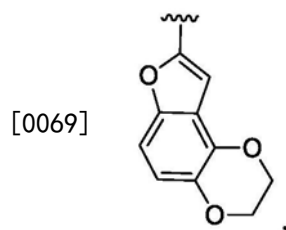
[0067]





且 R_1 、 R_2 、 R_{3a} 和 R_{3b} 在第一方面中定义。

[0068] 一个实施方案提供具有式(Ia)结构的化合物或其盐,其中: R_1 为 C_{1-3} 烷基或 C_{1-3} 烷氧基; R_2 为 C_{1-2} 烷基或 C_{1-2} 羟基烷基; R_3 为:

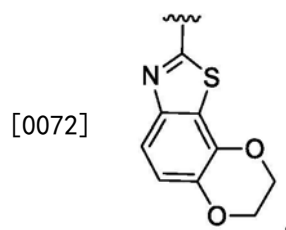


[0069] 其中 R_3 取代有 R_{3a} 和0至3个 R_{3b} ; R_{3a} 为 C_{1-3} 羟基烷基或 $-CH_2OC(O)NHR_x$; R_x

为苯基、吡啶基或嘧啶基,各自取代有0至2个独立选自以下的取代基: F 、 Cl 、 $-CN$ 、 C_{1-2} 烷基或 C_{1-2} 烷氧基;且每个 R_{3b} 独立地为 Cl 、 $-CN$ 、 $-CH_3$ 、 $-OCH_3$ 或 $-OCHF_2$ 。

[0070] 该实施方案包括化合物,其中 R_1 为 $-OCH_3$; R_2 为 $-CH_3$; R_{3a} 为 $-CH_2OH$ 或 $-CH_2OC(O)NHR_x$; R_x 为吡啶基,其取代有0至1个选自 $-CH_3$ 或 $-OCH_3$ 的取代基;且 R_{3b} 为 Cl 或 $-CH_3$ 。

[0071] 一个实施方案提供具有式(Ia)结构的化合物或其盐,其中: R_1 为 C_{1-3} 烷基或 C_{1-3} 烷氧基; R_2 为 C_{1-2} 烷基或 C_{1-2} 羟基烷基; R_3 为:

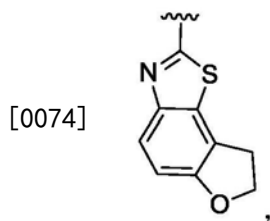


[0072] 其中 R_3 取代有 R_{3a} 和0至2个 R_{3b} ; R_1 为 C_{1-3} 烷基、 C_{1-2} 氟烷基或 C_{1-3} 烷氧基;

R_2 为 H 、 F 、 Cl 、 $-CN$ 、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-4} 羟基烷基或 $-CH=CH_2$; R_{3a} 为 H 、 C_{1-6} 羟基烷基、 $-CH(OH)CHR_i$ (C_{3-6} 环烷基)、 $-CH_2NHC(O)O$ (C_{1-4} 烷基)、 $-CH_2OR_x$ 、 $-CH_2OC(O)R_x$ 或 $-CH_2OC(O)NHR_x$; R_i 为 $-CH_3$ 或 $-CF_3$; R_x 为苯并[d]噁唑基、咪唑并吡啶基、氧代二氢苯并[d]噁唑基、苯基、哒嗪基、吡啶基、嘧啶基、吡咯并吡啶基或四氢异喹啉基,各自取代有0至2个独立选自以下的取代基: F 、 Cl 、 Br 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-CH_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-CH(OH)CH_2OH$ 、 $-CH=CH_2$ 、 $-O$ (C_{1-3} 烷基)、 $-OCH_2CH_2NR_aR_a$ 、 $-C(O)O$ (C_{1-4} 烷基)、 $-C(O)NR_aR_a$ 、 $-C(O)$ (吗啉基)、 $-NR_aR_a$ 、 $-NHC(O)$ (C_{1-3} 烷基)、甲基三唑基、噻吩基、吡咯烷基、苯基和苯氧基;每个 R_{3b} 独立地为 F 、 Cl 、 $-CH_3$ 或 $-CHF_2$;且每个 R_a 独立地为 H 或 $-CH_3$ 。该实施方案包括化合物,其中 R_1 为 $-CH_3$ 、 $-OCH_3$ 或 $-OCHF_2$; R_2 为 Cl 、 $-CN$ 、 $-CH_3$ 、 $-CH_2OH$ 、 $-CH(CH_3)OH$ 或 $-CH=CH_2$; R_{3a} 为 H 、 $-CH_2OH$ 、 $-CH(OH)C(CH_3)_3$ 、 $-CH(OH)CH$ (环丙基) (CF_3)、 $-CH(OH)CH$ (环丁基) (CF_3)、 $-CH(OH)CH$ (环己基) (CH_3)、 $-CH_2NHC(O)OC(CH_3)_3$ 、 $-CH_2O$ (甲基嘧啶基)、 $-CH_2OC(O)$ (二甲基氨基吡啶基)或 $-CH_2OC(O)NHR_x$; R_x 为苯并[d]噁唑基、咪唑并吡啶基、氧代二氢苯并[d]噁唑基、苯基、哒嗪基、吡啶基、嘧啶基、吡咯并吡啶基或四氢异喹啉基,各自取代有0至2个独立选自以下

的取代基: F、Cl、Br、-CN、-OH、-CH₃、-CF₃、-CH(OH)CH₂OH、-CH=CH₂、-OCH₃、-OCH₂CH₃、OCH₂CH₂N(CH₃)₂、-C(O)OCH₃、-C(O)OC(CH₃)₃、-C(O)NH₂、-C(O)(吗啉基)、-NH₂、-N(CH₃)₂、-NHC(O)CH₃、甲基三唑基、噻吩基、吡咯烷基、苯基和苯氧基; 且每个R_{3b}独立地为F、Cl、-CH₃或-CHF₂。

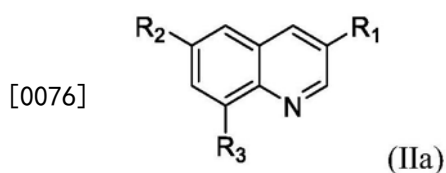
[0073] 一个实施方案提供具有式(Ia)结构的化合物或其盐, 其中: R₁为C₁₋₃烷基或C₁₋₃烷氧基; R₂为Cl、-CN、C₁₋₂烷基或C₁₋₂羟基烷基; R₃为:



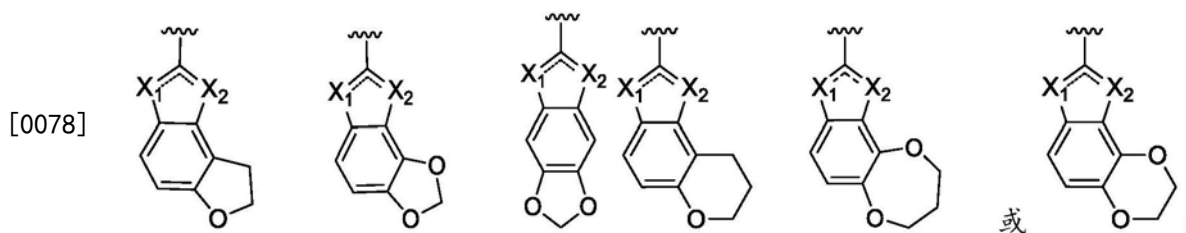
其中R₃取代有R_{3a}和0至3个R_{3b}; R_{3a}为H、C₁₋₃羟基烷基、-C(O)O(C₁₋₃烷

基)、-CH₂NHC(O)(C₁₋₃烷基)、-CH₂NHC(O)(C₁₋₂氟烷基)、-CH₂NHC(O)O(C₁₋₅烷基)、-CH₂NHC(O)(C₁₋₃氟烷基)、-CH₂NHC(O)OCH₂CH₂OCH₃、-CH₂NHC(O)R_x、-CH₂NHC(O)CH₂R_x、-CH₂NHC(O)NHR_x、-CH₂NHC(O)OR_x、-CH₂NHC(O)OCH₂R_x、-CH₂OP(O)(OH)₂、-CH₂NHS(O)₂(C₁₋₃烷基)或-CH₂OC(O)NHR_x; R_x为C₃₋₆环烷基、吗啉基、氧代二氢异吲哚基、苯基、吡啶基、嘧啶基、哒嗪基、四氢呋喃基、四氢吡喃基, 各自取代有0至2个独立选自以下的取代基: F、Cl、-CN、C₁₋₃烷基、C₁₋₃羟基烷基、C₁₋₃烷氧基、-OCH₂CH₂OH、-OCH₂CF₂OH、-C(O)NR_aR_a、-C(O)(吗啉基)或异噁唑基; 每个R_{3b}独立地为F或-CH₃; 且每个R_a独立地为H或-CH₃。该实施方案包括化合物, 其中R₁为-OCH₃或-OCH₂CH₃; R₂为Cl、-CN、-CH₃或-CH₂OH; R_{3a}为H、-CH₂OH、-CH(CH₃)OH、-CH₂CH(CH₃)OH、-C(O)OCH₃、-CH₂NHC(O)CH₃、-CH₂NHC(O)CF₃、-CH₂NHC(O)(吗啉基)、-CH₂NHC(O)CH₂(苯基)、-CH₂NHC(O)NH(环丙基)、-CH₂NHC(O)NH(苯基)、-CH₂NHC(O)O(C₁₋₅烷基)、-CH₂NHC(O)OCH₂CH₂F、-CH₂NHC(O)OCH₂CF₃、-CH₂NHC(O)OCH₂CH₂OCH₃、-CH₂NHC(O)OR_x、-CH₂NHC(O)OCH₂R_x、-CH₂OP(O)(OH)₂、-CH₂NHS(O)₂CH₃或-CH₂OC(O)NHR_x; R_x为氧代二氢异吲哚基、苯基、吡啶基、嘧啶基、哒嗪基、四氢呋喃基、四氢吡喃基, 各自取代有0至2个独立选自以下的取代基: F、Cl、-CN、-CH₃、-CH₂CH₂OH、-OCH₃、-OCH₂CH₂OH、-OCH₂CF₂OH、-C(O)NR_aR_a、-C(O)(吗啉基)或异噁唑基; 每个R_{3b}独立地为F或-CH₃; 且每个R_a独立地为H或-CH₃。

[0075] 一个实施方案提供具有式(IIa)结构的化合物:



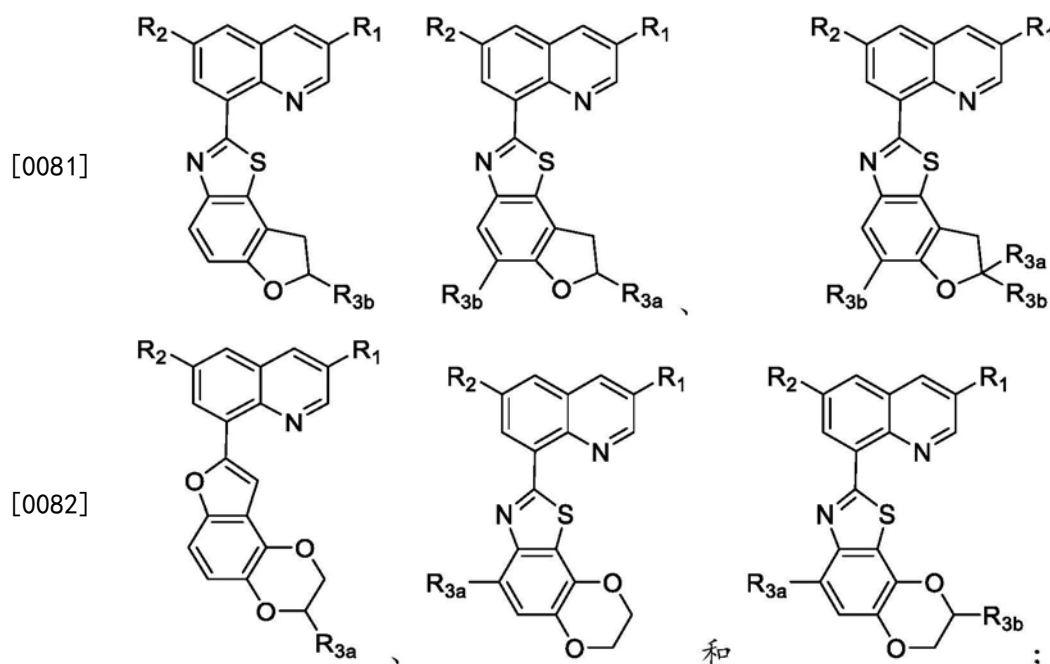
[0077] 或其盐, 其中: R₁为-CH₃、-OCH₃、-OCH₂CH₃或-CHF₂; R₂为F、Cl、-CH₃、-CH₂F或-CHF₂; R₃为:



[0079] (i) X₁为N且X₂为S、O或NH; (ii) X₁为O且X₂为CH或N; (iii) X₁为NH且X₂为CH; 或(iv) X₁为CH且X₂为S; 且虚线表示双键的可变位置以保持芳香性; 每个R₃取代有R_{3a}和0至2个R_{3b}; R_{3a}

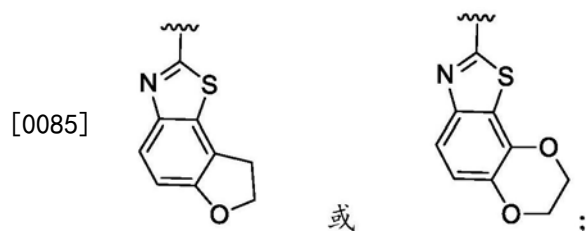
为H、 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OH}$ 、 $-\text{CH}(\text{OH})\text{C}(\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{CH}(\text{OH})$ (三氟甲基环丙基)、 $-\text{CH}(\text{OH})$ (三氟甲基环丁基)、 $-\text{CH}(\text{OH})$ (甲基环己基)、 $-\text{CH}_2\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{NHC}(\text{O})\text{CF}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_2$ (苯基)、 $-\text{CH}_2\text{NHC}(\text{O})$ (吗啉基)、 $-\text{CH}_2\text{NHC}(\text{O})\text{OCH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{NHC}(\text{O})\text{NH}$ (环丙基)、 $-\text{CH}_2\text{NHC}(\text{O})\text{NH}$ (苯基)、 $-\text{CH}_2\text{NHC}(\text{O})\text{OCH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{NHC}(\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{NHC}(\text{O})\text{OC}(\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{NHC}(\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{NHC}(\text{O})\text{OCH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{NHC}(\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{CH}_2\text{NHC}(\text{O})\text{OCH}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{NHC}(\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{NHS}(\text{O})_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{O}$ (甲基嘧啶基)、 $-\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})$ (二甲基氨基吡啶基)、 $-\text{CH}_2\text{OP}(\text{O})(\text{OH})_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OCH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{NHC}(\text{O})\text{OR}_x$ 、 $-\text{CH}_2\text{NHC}(\text{O})\text{OCH}_2\text{R}_x$ 或 $-\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})\text{NHR}_x$; R_x 为苯基、吡啶基、哒嗪基、嘧啶基、苯并[d]噁唑基、苯并[d]噻唑基、氧代二氢异吲哚基、吡咯并吡啶基、四氢异喹啉基、四氢呋喃基、四氢吡喃基、咪唑并吡啶基或氧代-二氢苯并[d]噁唑基,各自取代有0至2个独立选自以下的取代基: F 、 Cl 、 Br 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 、 C_{1-2} 烷氧基、苯氧基、 $-\text{NR}_a\text{R}_a$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_a\text{R}_a$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OCH}_3$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OC}(\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{C}(\text{O})$ (吗啉基)、 $-\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CF}_2\text{OH}$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OH}$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}_2$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、异噁唑基、苯氧基、苯基、吡咯烷基、噻吩基和甲基三唑基; R_{3b} 为 F 、 $-\text{CH}_3$ 或 $-\text{CH}(\text{OH})\text{C}(\text{CH}_3)_3$;且 R_a ,在每次出现时,独立地为H或 $-\text{CH}_3$ 。

[0080] 一个实施方案提供具有式(IIa)结构的化合物,其中所述化合物选自:



[0083] 且 R_1 、 R_2 、 R_{3a} 和 R_{3b} 在第一方面中定义。

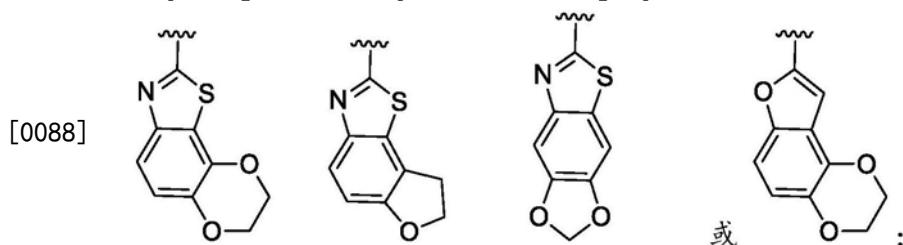
[0084] 一个实施方案提供具有式(IIa)结构的化合物或其盐,其中: R_1 为 C_{1-3} 烷氧基或 C_{1-3} 氟烷氧基; R_2 为 F 、 Cl 、 $-\text{CN}$ 、 C_{1-3} 烷基或 C_{1-3} 氟烷基; R_3 为:



[0086] 每个 R_3 取代有 R_{3a} 和0至2个 R_{3b} ; R_{3a} 为 C_{1-6} 羟基烷基或 $-\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})\text{NHR}_x$; R_x 为苯基、吡啶基或嘧啶基,各自取代有0或1个独立选自以下的取代基: C_{1-3} 烷基、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_a\text{R}_a$ 和 C_{1-4} 烷氧基;

每个 R_{3b} 独立地为H、F、Cl、 $-CH_3$ 或 $-CF_3$;且每个 R_a 独立地为H或 $-CH_3$ 。该实施方案包括化合物,其中 R_1 为 $-OCH_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 或 $-OCHF_2$; R_2 为F、Cl、 $-CH_3$ 、 $-CH_2F$ 或 $-CHF_2$;每个 R_3 取代有 R_{3a} 和0至2个 R_{3b} ; R_{3a} 为 $-CH_2OH$ 、 $-CH(OH)C(CH_3)_3$ 或 $-CH_2OC(O)NHR_x$; R_x 为苯基、吡啶基或嘧啶基,各自取代有0或1个独立选自以下的取代基: $-CH_3$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-OCH_2CH_2OH$ 和 $-OCH_2CH(CH_3)OH$;且每个 R_{3b} 独立地为F或 $-CH_3$ 。

[0087] 一个实施方案提供具有式(Ia)结构的化合物,其中: R_1 为 $-CH_3$ 、 $-OCH_3$ 或 $-OCHF_2$; R_2 为Cl、 $-CN$ 、 $-CH_3$ 、 $-CH_2OH$ 、 $-CH(CH_3)OH$ 或 $-CH=CH_2$; R_3 为:



[0089] 每个 R_3 取代有 R_{3a} 和0至2个 R_{3b} ; R_{3a} 为H、 C_{1-6} 烷基、 $-C(O)O(C_{1-6}烷基)$ 、 $-CR_aR_aNHC(O)(C_{1-6}烷基)$ 、 $-CR_aR_aNHC(O)(C_{1-6}氟烷基)$ 、 $-CR_aR_aNHC(O)O(C_{1-6}烷基)$ 、 $-CR_aR_aNHC(O)O(CH_2)_{1-3}(C_{1-3}烷氧基)$ 、 $-CR_aR_aNHC(O)O(C_{1-4}氟烷基)$ 、 $-CR_aR_aNHS(O)_2(C_{1-3}烷基)$ 、 $-CR_aR_aOP(O)(OH)_2$ 、 $-CR_aR_aNHC(O)R_x$ 、 $-CR_aR_aNHC(O)OR_x$ 、 $-CR_aR_aNHC(O)CH_2R_x$ 、 $-CR_aR_aNHC(O)OCH_2R_x$ 、 $-CR_aR_aOC(O)NHR_x$ 、 $-CR_aR_aNHC(O)NHR_x$ 、 $-CR_aR_aOR_x$ 或 $-CR_aR_aOC(O)R_x$; R_x 为 C_{3-6} 环烷基、苯基、吡啶基、哒嗪基、嘧啶基、吡嗪基、苯并[d]噁唑基、苯并[d]噻唑基、吡咯并吡啶基、四氢异喹啉基、四氢呋喃基、四氢吡喃基、咪唑并吡啶基或氧代-二氢苯并[d]噁唑基,各自取代有0至2个独立选自以下的取代基:F、Cl、Br、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-CH_3$ 、 $-CF_3$ 、 C_{1-3} 烷氧基、 C_{1-3} 氟烷基、 C_{1-6} 羟基烷基、 C_{1-6} 羟基烷氧基、 C_{1-6} 羟基-氟烷氧基、苯氧基、 $-NR_aR_a$ 、 $-C(O)NR_aR_a$ 、 $-C(O)NH(C_{1-6}烷基)$ 、 $-C(O)N(C_{1-6}烷基)_2$ 、 $-C(O)NR_bR_b$ 、 $-C(O)NR_a(C_{1-6}羟基烷基)$ 、 $-C(O)O(C_{1-6}烷基)$ 、 $-C(O)OC_{1-4}烷基$ 、 $-C(O)$ (吗啉基)、 $-CH(OH)CH_2OH$ 、 $-CH=CH_2$ 、 $-NHC(O)CH_3$ 、 $-OCH_2CH_2N(CH_3)_2$ 、 $-OCH_2CH_2OH$ 、 $-OCH_2CH(Me)OH$ 、异噁唑基、苯氧基、苯基、吡咯烷基、噻吩基和甲基三唑基;且 R_1 和 R_2 在第一方面中定义。

[0090] 一个实施方案提供式(Ia)化合物或其盐,其中 R_{3a} 为 $-CR_aR_aOC(O)NHR_x$ 且 R_x 为苯基、吡啶基、哒嗪基、嘧啶基、苯并[d]噁唑基、苯并[d]噻唑基、吡咯并吡啶基、四氢异喹啉基、咪唑并吡啶基或氧代-二氢苯并[d]噁唑基,各自取代有0至2个独立选自以下的取代基:F、Cl、Br、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-CH_3$ 、 $-CF_3$ 、 C_{1-2} 烷氧基、苯氧基、 $-NR_aR_a$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)NH(C_{1-6}烷基)$ 、 $-C(O)N(C_{1-6}烷基)_2$ 、 $-C(O)NR_bR_b$ 、 $-C(O)OC(CH_3)_3$ 、 $-C(O)OCH_3$ 、 $-C(O)$ (吗啉基)、 $-CH(OH)CH_2OH$ 、 $-CH=CH_2$ 、 $-NHC(O)CH_3$ 、 $-OCH_2CH_2N(CH_3)_2$ 、苯基、吡咯烷基、噻吩基和甲基三唑基。该实施方案包括化合物,其中 R_x 为: (i) 哒嗪基、苯并[d]噁唑基、苯并[d]噻唑基、吡咯并吡啶基、四氢异喹啉基、甲基咪唑并吡啶基或氧代-二氢苯并[d]噁唑基; (ii) 苯基,其取代有0至1个选自以下的取代基: $-CN$ 和 $-C(O)$ (吗啉基); (iii) 吡啶基,其取代有0至2个独立选自以下的取代基:F、Cl、Br、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-CH_3$ 、 $-CF_3$ 、 C_{1-2} 烷氧基、苯氧基、 $-NH_2$ 、 $-N(CH_3)_2$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)OC(CH_3)_3$ 、 $-C$

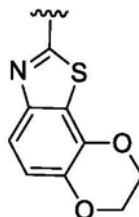
(O) OCH₃、-CH(OH)CH₂OH、-CH=CH₂、-NHC(O)CH₃、-OCH₂CH₂N(CH₃)₂、苯基、吡咯烷基、噻吩基和甲基三唑基；或(iv) 嘧啶基，其取代有Cl或-CH₃；且R₁、R₂、R₃、R_a和R_b在第一方面中定义。

[0091] 一个实施方案提供式(I)至(VIII)化合物或其盐，其中R₁为-OCHF₂或-OCH₃；且R₂、R₃、R_{3a}、R_{3b}、R₄和n在第一方面中定义。该实施方案包括化合物，其中R₁为-OCH₃。还包括化合物，其中R₁为-OCH₃和R₂为-CH₃。

[0092] 一个实施方案提供式(Ia)化合物或其盐，其中R₁为-OCHF₂或-OCH₃；且R₂、R₃、R_{3a}和R_{3b}在第一方面中定义。该实施方案包括化合物，其中R₁为-OCH₃。还包括化合物，其中R₁为-OCH₃和R₂为-CH₃。

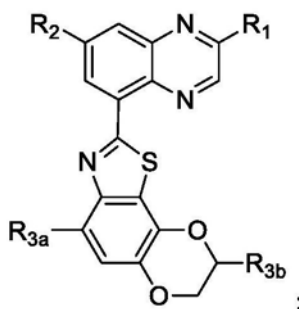
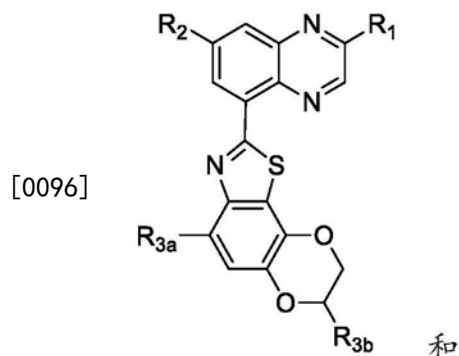
[0093] 一个实施方案提供具有式(Ia)结构的化合物，其中：R₁为-CH₃、-OCH₃或-OCHF₂；R₂为

Cl、-CN、-CH₃、-CH₂OH、-CH(CH₃)OH或-CH=CH₂；R₃为：



[0094] ；每个R₃取代有R_{3a}和0至2个R_{3b}；R_{3a}为H、-CH₂OH、-CH₂NHC(O)OC(CH₃)₃、-CH₂OC(O)(二甲基氨基吡啶基)或-CH₂OC(O)NHR_x；R_x为：(i) 哒嗪基、苯并[d]噁唑基、苯并[d]噻唑基、吡咯并吡啶基、四氢异喹啉基、甲基咪唑并吡啶基或氧代-二氢苯并[d]噁唑基；(ii) 苯基，其取代有0至1个选自以下的取代基：-CN和-C(O)(吗啉基)；(iii) 吡啶基，其取代有0至2个独立选自以下的取代基：F、Cl、Br、-CN、-OH、-CH₃、-CF₃、C₁₋₂烷氧基、苯氧基、-NH₂、-N(CH₃)₂、-C(O)NH₂、-C(O)OC(CH₃)₃、-C(O)OCH₃、-CH(OH)CH₂OH、-CH=CH₂、-NHC(O)CH₃、-OCH₂CH₂N(CH₃)₂、苯基、吡咯烷基、噻吩基和甲基三唑基；或(iv) 嘧啶基，其取代有Cl或-CH₃；且R_{3b}，在每次出现时，独立地为H、F、Cl、Br、-CN、C₁₋₃烷基、C₁₋₃氟烷基、-OCHF₂、C₃₋₆环烷基、C₃₋₆氟环烷基、C₂₋₄烯基、C₂₋₄炔基、C₁₋₃烷氧基或C₁₋₃氟烷氧基。

[0095] 一个实施方案提供具有式(Ia)结构的化合物，其中所述化合物选自：



且R₁、R₂、R_{3a}和R_{3b}在第一方面中

定义。该实施方案包括化合物，其中R₁为-CH₃、-OCH₃或-OCHF₂；R₂为Cl、-CN、-CH₃、-CH₂OH、-CH(CH₃)OH或-CH=CH₂；R_{3a}为H、-CH₂OH、-CH₂NHC(O)OC(CH₃)₃、-CH₂OC(O)(二甲基氨基吡啶基)或-CH₂OC(O)NHR_x；R_x为：(i) 哒嗪基、苯并[d]噁唑基、苯并[d]噻唑基、吡咯并吡啶基、四氢异喹啉基、甲基咪唑并吡啶基或氧代-二氢苯并[d]噁唑基；(ii) 苯基，其取代有0至1个选自以下的取代基：-CN和-C(O)(吗啉基)；(iii) 吡啶基，其取代有0至2个独立选自以下的取代基：F、Cl、Br、-CN、-OH、-CH₃、-CF₃、C₁₋₂烷氧基、苯氧基、-NH₂、-N(CH₃)₂、-C(O)NH₂、-C(O)OC(CH₃)₃、-C(O)OCH₃、-CH(OH)CH₂OH、-CH=CH₂、-NHC(O)CH₃、-OCH₂CH₂N(CH₃)₂、苯基、吡咯烷基、

噻吩基和甲基三唑基;或(iv)嘧啶基,其取代有Cl或-CH₃;且R_{3b},在每次出现时,独立地为H、F、Cl、Br、-CN、C₁₋₃烷基、C₁₋₃氟烷基、-OCHF₂、C₃₋₆环烷基、C₃₋₆氟环烷基、C₂₋₄烯基、C₂₋₄炔基、C₁₋₃烷氧基或C₁₋₃氟烷氧基。

[0097] 一个实施方案提供化合物或其盐,所述化合物选自(6-甲氧基吡啶-3-基)氨基甲酸(4-氯-2-(2-甲氧基-7-甲基喹喔啉-5-基)-7,8-二氢苯并呋喃并[5,4-d]噻唑-7-基)甲基酯(17);

[0098] 吡啶-3-基氨基甲酸(4-氯-2-(2-甲氧基-7-甲基喹喔啉-5-基)-7,8-二氢苯并呋喃并[5,4-d]噻唑-7-基)甲基酯(18);

[0099] (6-甲基吡啶-3-基)氨基甲酸(4-氯-2-(2-甲氧基-7-甲基喹喔啉-5-基)-7,8-二氢苯并呋喃并[5,4-d]噻唑-7-基)甲基酯(19);

[0100] (6-甲基吡啶-3-基)氨基甲酸(R)-(4-氯-2-(2-甲氧基-7-甲基喹喔啉-5-基)-7,8-二氢苯并呋喃并[5,4-d]噻唑-7-基)甲基酯(20);

[0101] (2-甲基嘧啶-5-基)氨基甲酸(R)-(2-(2-甲氧基-7-甲基喹喔啉-5-基)-7,8-二氢苯并呋喃并[5,4-d]噻唑-7-基)甲基酯(144);

[0102] (2-甲基嘧啶-5-基)氨基甲酸(R)-(5-氟-2-(2-甲氧基-7-甲基喹喔啉-5-基)-7,8-二氢苯并呋喃并[5,4-d]噻唑-7-基)甲基酯(145);

[0103] (S)-(5-氟-2-(2-甲氧基-7-甲基喹喔啉-5-基)-7,8-二氢苯并呋喃并[5,4-d]噻唑-7-基)甲醇(146);

[0104] (6-甲基吡啶-3-基)氨基甲酸(S)-(4-氯-2-(2-甲氧基-7-甲基喹喔啉-5-基)-7,8-二氢苯并呋喃并[5,4-d]噻唑-7-基)甲基酯(147);

[0105] (6-甲基吡啶-3-基)氨基甲酸(4-氯-2-(7-(羟基甲基)-2-甲氧基喹喔啉-5-基)-7,8-二氢苯并呋喃并[5,4-d]噻唑-7-基)甲基酯(148);

[0106] (S)-(2-(2-甲氧基-7-甲基喹喔啉-5-基)-7,8-二氢苯并呋喃并[5,4-d]噻唑-7-基)甲醇(149);

[0107] (2-甲基嘧啶-5-基)氨基甲酸(S)-(2-(2-甲氧基-7-甲基喹喔啉-5-基)-7,8-二氢苯并呋喃并[5,4-d]噻唑-7-基)甲基酯(150);

[0108] (2-甲基嘧啶-5-基)氨基甲酸(S)-(5-氟-2-(2-甲氧基-7-甲基喹喔啉-5-基)-7,8-二氢苯并呋喃并[5,4-d]噻唑-7-基)甲基酯(151);

[0109] (S)-(2-(2-乙氧基-7-甲基喹喔啉-5-基)-5-氟-7,8-二氢苯并呋喃并[5,4-d]噻唑-7-基)甲醇(152);

[0110] (2-甲基嘧啶-5-基)氨基甲酸(R)-(2-(2-乙氧基-7-甲基喹喔啉-5-基)-5-氟-7,8-二氢苯并呋喃并[5,4-d]噻唑-7-基)甲基酯(153);

[0111] (5-氰基吡啶-3-基)氨基甲酸(R)-(5-氟-2-(2-甲氧基-7-甲基喹喔啉-5-基)-7,8-二氢苯并呋喃并[5,4-d]噻唑-7-基)甲基酯(154);

[0112] (2-(2-羟基乙基)嘧啶-5-基)氨基甲酸(R)-(5-氟-2-(2-甲氧基-7-甲基喹喔啉-5-基)-7,8-二氢苯并呋喃并[5,4-d]噻唑-7-基)甲基酯(155);

[0113] (S)-2-(2-甲氧基-7-甲基喹喔啉-5-基)-7,8-二氢苯并呋喃并[5,4-d]噻唑-7-甲酸甲酯(156);

[0114] 吡啶-3-基氨基甲酸(R)-(5-氟-2-(2-甲氧基-7-甲基喹喔啉-5-基)-7,8-二氢苯

并呋喃并[5,4-d]噻唑-7-基)甲基酯(157) ;

[0115] 哒嗪-4-基氨基甲酸(R)-(5-氟-2-(2-甲氧基-7-甲基喹喔啉-5-基)-7,8-二氢苯并呋喃并[5,4-d]噻唑-7-基)甲基酯(158) ;

[0116] (6-甲基吡啶-3-基)氨基甲酸(R)-(5-氟-2-(2-甲氧基-7-甲基喹喔啉-5-基)-7,8-二氢苯并呋喃并[5,4-d]噻唑-7-基)甲基酯(159) ;

[0117] (2-甲基吡啶-4-基)氨基甲酸(R)-(5-氟-2-(2-甲氧基-7-甲基喹喔啉-5-基)-7,8-二氢苯并呋喃并[5,4-d]噻唑-7-基)甲基酯(160) ;

[0118] (5-氟吡啶-3-基)氨基甲酸(R)-(5-氟-2-(2-甲氧基-7-甲基喹喔啉-5-基)-7,8-二氢苯并呋喃并[5,4-d]噻唑-7-基)甲基酯(161) ;

[0119] (3-氰基苯基)氨基甲酸(R)-(5-氟-2-(2-甲氧基-7-甲基喹喔啉-5-基)-7,8-二氢苯并呋喃并[5,4-d]噻唑-7-基)甲基酯(162) ;

[0120] (2-甲氧基吡啶-4-基)氨基甲酸(R)-(5-氟-2-(2-甲氧基-7-甲基喹喔啉-5-基)-7,8-二氢苯并呋喃并[5,4-d]噻唑-7-基)甲基酯(163) ;

[0121] (6-甲氧基吡啶-3-基)氨基甲酸(R)-(5-氟-2-(2-甲氧基-7-甲基喹喔啉-5-基)-7,8-二氢苯并呋喃并[5,4-d]噻唑-7-基)甲基酯(164) ;

[0122] (6-(2-羟基乙氧基)吡啶-3-基)氨基甲酸(R)-(5-氟-2-(2-甲氧基-7-甲基喹喔啉-5-基)-7,8-二氢苯并呋喃并[5,4-d]噻唑-7-基)甲基酯(165) ;

[0123] (6-(2,2-二氟-3-羟基丙氧基)吡啶-3-基)氨基甲酸(R)-(5-氟-2-(2-甲氧基-7-甲基喹喔啉-5-基)-7,8-二氢苯并呋喃并[5,4-d]噻唑-7-基)甲基酯(166) ;

[0124] (5-氟-2-(2-甲氧基-7-甲基喹喔啉-5-基)-7-甲基-7,8-二氢苯并呋喃并[5,4-d]噻唑-7-基)甲醇(167) ;

[0125] (5-甲氧基吡啶-3-基)氨基甲酸(R)-(5-氟-2-(2-甲氧基-7-甲基喹喔啉-5-基)-7,8-二氢苯并呋喃并[5,4-d]噻唑-7-基)甲基酯(168) ;

[0126] (4-(吗啉-4-羰基)苯基)氨基甲酸(R)-(5-氟-2-(2-甲氧基-7-甲基喹喔啉-5-基)-7,8-二氢苯并呋喃并[5,4-d]噻唑-7-基)甲基酯(169) ;

[0127] (6-氟吡啶-3-基)氨基甲酸(R)-(5-氟-2-(2-甲氧基-7-甲基喹喔啉-5-基)-7,8-二氢苯并呋喃并[5,4-d]噻唑-7-基)甲基酯(170) ;

[0128] (2-(2-甲氧基-7-甲基喹喔啉-5-基)-7-甲基-7,8-二氢苯并呋喃并[5,4-d]噻唑-7-基)甲醇(171) ;

[0129] (S)-(5-氟-2-(2-甲氧基-7-甲基喹喔啉-5-基)-7-甲基-7,8-二氢苯并呋喃并[5,4-d]噻唑-7-基)甲醇(172) ;

[0130] (2-(2-羟基乙氧基)嘧啶-5-基)氨基甲酸(R)-(5-氟-2-(2-甲氧基-7-甲基喹喔啉-5-基)-7,8-二氢苯并呋喃并[5,4-d]噻唑-7-基)甲基酯(173) ;

[0131] (2-甲基嘧啶-5-基)氨基甲酸(S)-(5-氟-2-(2-甲氧基-7-甲基喹喔啉-5-基)-7-甲基-7,8-二氢苯并呋喃并[5,4-d]噻唑-7-基)甲基酯(174) ;

[0132] 吡啶-3-基氨基甲酸(S)-(5-氟-2-(2-甲氧基-7-甲基喹喔啉-5-基)-7-甲基-7,8-二氢苯并呋喃并[5,4-d]噻唑-7-基)甲基酯(175) ;

[0133] (3-氰基苯基)氨基甲酸(S)-(5-氟-2-(2-甲氧基-7-甲基喹喔啉-5-基)-7-甲基-7,8-二氢苯并呋喃并[5,4-d]噻唑-7-基)甲基酯(176) ;

- [0134] (2-甲氧基嘧啶-5-基)氨基甲酸(R)-(5-氟-2-(2-甲氧基-7-甲基喹喔啉-5-基)-7,8-二氢苯并呋喃并[5,4-d]噻唑-7-基)甲基酯(177)；
- [0135] (3-氧代二氢异吲哚-5-基)氨基甲酸(R)-(5-氟-2-(2-甲氧基-7-甲基喹喔啉-5-基)-7,8-二氢苯并呋喃并[5,4-d]噻唑-7-基)甲基酯(178)；
- [0136] (3-氰基-5-氟苯基)氨基甲酸(R)-(5-氟-2-(2-甲氧基-7-甲基喹喔啉-5-基)-7,8-二氢苯并呋喃并[5,4-d]噻唑-7-基)甲基酯(179)；
- [0137] (3-氨甲酰基苯基)氨基甲酸(R)-(5-氟-2-(2-甲氧基-7-甲基喹喔啉-5-基)-7,8-二氢苯并呋喃并[5,4-d]噻唑-7-基)甲基酯(180)；
- [0138] (R)-(5-氟-2-(2-甲氧基-7-甲基喹喔啉-5-基)-7-甲基-7,8-二氢苯并呋喃并[5,4-d]噻唑-7-基)甲醇(181)；
- [0139] (2-甲基嘧啶-5-基)氨基甲酸(R)-(5-氟-2-(2-甲氧基-7-甲基喹喔啉-5-基)-7-甲基-7,8-二氢苯并呋喃并[5,4-d]噻唑-7-基)甲基酯(182)；
- [0140] 吡啶-3-基氨基甲酸(R)-(5-氟-2-(2-甲氧基-7-甲基喹喔啉-5-基)-7-甲基-7,8-二氢苯并呋喃并[5,4-d]噻唑-7-基)甲基酯(183)；
- [0141] (3-氰基苯基)氨基甲酸(R)-(5-氟-2-(2-甲氧基-7-甲基喹喔啉-5-基)-7-甲基-7,8-二氢苯并呋喃并[5,4-d]噻唑-7-基)甲基酯(184)；
- [0142] 嘧啶-5-基氨基甲酸(R)-(5-氟-2-(2-甲氧基-7-甲基喹喔啉-5-基)-7,8-二氢苯并呋喃并[5,4-d]噻唑-7-基)甲基酯(185)；
- [0143] 2-(2-甲氧基-7-甲基喹喔啉-5-基)-7,7-二甲基-7,8-二氢苯并呋喃并[5,4-d]噻唑(186)；
- [0144] (S)-(2-(2-甲氧基-7-甲基喹喔啉-5-基)-7-甲基-7,8-二氢苯并呋喃并[5,4-d]噻唑-7-基)甲醇(187)；
- [0145] (R)-(2-(2-甲氧基-7-甲基喹喔啉-5-基)-7-甲基-7,8-二氢苯并呋喃并[5,4-d]噻唑-7-基)甲醇(188)；
- [0146] (2-(2-甲氧基-7-甲基喹喔啉-5-基)-8-甲基-7,8-二氢苯并呋喃并[5,4-d]噻唑-7-基)甲醇(189)；
- [0147] (S)-2-(2-甲氧基-7-甲基喹喔啉-5-基)-7,8-二氢苯并呋喃并[5,4-d]噻唑-7-基)乙醇(190)；
- [0148] ((2-(2-甲氧基-7-甲基喹喔啉-5-基)-7,8-二氢苯并呋喃并[5,4-d]噻唑-7-基)甲基)氨基甲酸甲酯(191)；
- [0149] ((2-(2-甲氧基-7-甲基喹喔啉-5-基)-7,8-二氢苯并呋喃并[5,4-d]噻唑-7-基)甲基)氨基甲酸苯酯(192)；
- [0150] ((2-(2-甲氧基-7-甲基喹喔啉-5-基)-7,8-二氢苯并呋喃并[5,4-d]噻唑-7-基)甲基)氨基甲酸苄酯(193)；
- [0151] (2-甲基嘧啶-5-基)氨基甲酸(R)-(2-(2-甲氧基-7-甲基喹喔啉-5-基)-7-甲基-7,8-二氢苯并呋喃并[5,4-d]噻唑-7-基)甲基酯(194)；
- [0152] 吡啶-3-基氨基甲酸(R)-(2-(2-甲氧基-7-甲基喹喔啉-5-基)-7-甲基-7,8-二氢苯并呋喃并[5,4-d]噻唑-7-基)甲基酯(195)；
- [0153] (3-氰基苯基)氨基甲酸(R)-(2-(2-甲氧基-7-甲基喹喔啉-5-基)-7-甲基-7,8-二

氢苯并呋喃并[5,4-d]噻唑-7-基)甲基酯(196)；

[0154] ((2-(2-甲氧基-7-甲基喹喔啉-5-基)-7,8-二氢苯并呋喃并[5,4-d]噻唑-7-基)甲基)氨基甲酸乙酯(197)；

[0155] ((2-(2-甲氧基-7-甲基喹喔啉-5-基)-7,8-二氢苯并呋喃并[5,4-d]噻唑-7-基)甲基)氨基甲酸异丁酯(198)；

[0156] 顺式-5-氟-2-(2-甲氧基-7-甲基喹喔啉-5-基)-8-甲基-7,8-二氢苯并呋喃并[5,4-d]噻唑-7-基)甲醇(199)；

[0157] 5-氟-2-(2-甲氧基-7-甲基喹喔啉-5-基)-7,7-二甲基-7,8-二氢苯并呋喃并[5,4-d]噻唑(200)；

[0158] 反式-5-氟-2-(2-甲氧基-7-甲基喹喔啉-5-基)-8-甲基-7,8-二氢苯并呋喃并[5,4-d]噻唑-7-基)甲醇(201)；

[0159] (S)-((5-氟-2-(2-甲氧基-7-甲基喹喔啉-5-基)-7,8-二氢苯并呋喃并[5,4-d]噻唑-7-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯(202)；

[0160] (3-(二甲基氨甲酰基)苯基)氨基甲酸(R)-(5-氟-2-(2-甲氧基-7-甲基喹喔啉-5-基)-7,8-二氢苯并呋喃并[5,4-d]噻唑-7-基)甲基酯(203)；

[0161] (4-(二甲基氨甲酰基)苯基)氨基甲酸(R)-(5-氟-2-(2-甲氧基-7-甲基喹喔啉-5-基)-7,8-二氢苯并呋喃并[5,4-d]噻唑-7-基)甲基酯(204)；

[0162] (5-氨甲酰基吡啶-3-基)氨基甲酸(R)-(5-氟-2-(2-甲氧基-7-甲基喹喔啉-5-基)-7,8-二氢苯并呋喃并[5,4-d]噻唑-7-基)甲基酯(205)；

[0163] (R)-(5-氟-2-(2-甲氧基-7-甲基喹喔啉-5-基)-8,8-二甲基-7,8-二氢苯并呋喃并[5,4-d]噻唑-7-基)甲醇(206)；

[0164] (4-(噁唑-2-基)苯基)氨基甲酸(R)-(5-氟-2-(2-甲氧基-7-甲基喹喔啉-5-基)-7,8-二氢苯并呋喃并[5,4-d]噻唑-7-基)甲基酯(207)；

[0165] (4-(甲基氨甲酰基)苯基)氨基甲酸(R)-(5-氟-2-(2-甲氧基-7-甲基喹喔啉-5-基)-7,8-二氢苯并呋喃并[5,4-d]噻唑-7-基)甲基酯(208)；

[0166] (S)-N-((5-氟-2-(2-甲氧基-7-甲基喹喔啉-5-基)-7,8-二氢苯并呋喃并[5,4-d]噻唑-7-基)甲基)乙酰胺(209)；

[0167] (S)-((5-氟-2-(2-甲氧基-7-甲基喹喔啉-5-基)-7,8-二氢苯并呋喃并[5,4-d]噻唑-7-基)甲基)氨基甲酸甲酯(210)；

[0168] (S)-((5-氟-2-(2-甲氧基-7-甲基喹喔啉-5-基)-7,8-二氢苯并呋喃并[5,4-d]噻唑-7-基)甲基)氨基甲酸苄酯(211)；

[0169] (S)-((5-氟-2-(2-甲氧基-7-甲基喹喔啉-5-基)-7,8-二氢苯并呋喃并[5,4-d]噻唑-7-基)甲基)氨基甲酸苯酯(212)；

[0170] (S)-((5-氟-2-(2-甲氧基-7-甲基喹喔啉-5-基)-7,8-二氢苯并呋喃并[5,4-d]噻唑-7-基)甲基)氨基甲酸对甲苯酯(213)；

[0171] (S)-((5-氟-2-(2-甲氧基-7-甲基喹喔啉-5-基)-7,8-二氢苯并呋喃并[5,4-d]噻唑-7-基)甲基)氨基甲酸4-氯苯酯(214)；

[0172] (S)-2,2,2-三氟-N-((5-氟-2-(2-甲氧基-7-甲基喹喔啉-5-基)-7,8-二氢苯并呋喃并[5,4-d]噻唑-7-基)甲基)乙酰胺(215)；

- [0173] (S) - ((5-氟-2-(2-甲氧基-7-甲基喹喔啉-5-基)-7,8-二氢苯并呋喃并[5,4-d]噻唑-7-基)甲基)氨基甲酸4-甲氧基苯酯(216) ;
- [0174] (R) -N-((5-氟-2-(2-甲氧基-7-甲基喹喔啉-5-基)-7,8-二氢苯并呋喃并[5,4-d]噻唑-7-基)甲基)-2-苯基乙酰胺(217) ;
- [0175] (R) -((5-氟-2-(2-甲氧基-7-甲基喹喔啉-5-基)-7,8-二氢苯并呋喃并[5,4-d]噻唑-7-基)甲基)氨基甲酸甲酯(218) ;
- [0176] (R) -N-((5-氟-2-(2-甲氧基-7-甲基喹喔啉-5-基)-7,8-二氢苯并呋喃并[5,4-d]噻唑-7-基)甲基)乙酰胺(219) ;
- [0177] (R) -((5-氟-2-(2-甲氧基-7-甲基喹喔啉-5-基)-7,8-二氢苯并呋喃并[5,4-d]噻唑-7-基)甲基)氨基甲酸苯酯(220) ;
- [0178] (R) -((5-氟-2-(2-甲氧基-7-甲基喹喔啉-5-基)-7,8-二氢苯并呋喃并[5,4-d]噻唑-7-基)甲基)氨基甲酸苄酯(221) ;
- [0179] (R) -2,2,2-三氟-N-((5-氟-2-(2-甲氧基-7-甲基喹喔啉-5-基)-7,8-二氢苯并呋喃并[5,4-d]噻唑-7-基)甲基)乙酰胺(222) ;
- [0180] (R) -((5-氟-2-(2-甲氧基-7-甲基喹喔啉-5-基)-7,8-二氢苯并呋喃并[5,4-d]噻唑-7-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯(223) ;
- [0181] (S) -((2-(2-甲氧基-7-甲基喹喔啉-5-基)-7,8-二氢苯并呋喃并[5,4-d]噻唑-7-基)甲基)氨基甲酸异丁酯(224) ;
- [0182] (S) -((2-(2-甲氧基-7-甲基喹喔啉-5-基)-7,8-二氢苯并呋喃并[5,4-d]噻唑-7-基)甲基)氨基甲酸苄酯(225) ;
- [0183] (S) -((2-(2-甲氧基-7-甲基喹喔啉-5-基)-7,8-二氢苯并呋喃并[5,4-d]噻唑-7-基)甲基)氨基甲酸甲酯(226) ;
- [0184] (S) -((2-(2-甲氧基-7-甲基喹喔啉-5-基)-7,8-二氢苯并呋喃并[5,4-d]噻唑-7-基)甲基)氨基甲酸四氢-2H-吡喃-4-基酯(227) ;
- [0185] (S) -N-((2-(2-甲氧基-7-甲基喹喔啉-5-基)-7,8-二氢苯并呋喃并[5,4-d]噻唑-7-基)甲基)甲磺酰胺(228) ;
- [0186] (((S)-2-(2-甲氧基-7-甲基喹喔啉-5-基)-7,8-二氢苯并呋喃并[5,4-d]噻唑-7-基)甲基)氨基甲酸(四氢呋喃-3-基)甲基酯(229) ;
- [0187] (((S)-2-(2-甲氧基-7-甲基喹喔啉-5-基)-7,8-二氢苯并呋喃并[5,4-d]噻唑-7-基)甲基)氨基甲酸(R)-四氢呋喃-3-基酯(230) ;
- [0188] (S) -((2-(2-甲氧基-7-甲基喹喔啉-5-基)-7,8-二氢苯并呋喃并[5,4-d]噻唑-7-基)甲基)氨基甲酸3-氰基苄基酯(231) ;
- [0189] (S) -((2-(2-甲氧基-7-甲基喹喔啉-5-基)-7,8-二氢苯并呋喃并[5,4-d]噻唑-7-基)甲基)氨基甲酸吡啶-3-基甲基酯(232) ;
- [0190] (S) -((2-(2-甲氧基-7-甲基喹喔啉-5-基)-7,8-二氢苯并呋喃并[5,4-d]噻唑-7-基)甲基)氨基甲酸吡啶-4-基甲基酯(233) ;
- [0191] (((S)-2-(2-甲氧基-7-甲基喹喔啉-5-基)-7,8-二氢苯并呋喃并[5,4-d]噻唑-7-基)甲基)氨基甲酸四氢-2H-吡喃-3-基酯(234) ;
- [0192] (((S)-2-(2-甲氧基-7-甲基喹喔啉-5-基)-7,8-二氢苯并呋喃并[5,4-d]噻唑-7-

基) 甲基) 氨基甲酸(四氢-2H-吡喃-2-基) 甲基酯(235);

[0193] ((S)-2-(2-甲氧基-7-甲基喹喔啉-5-基)-7,8-二氢苯并呋喃并[5,4-d]噻唑-7-基) 甲基) 氨基甲酸(S)-四氢呋喃-3-基酯(236);

[0194] 磷酸二氢(S)-(5-氟-2-(2-甲氧基-7-甲基喹喔啉-5-基)-7-甲基-7,8-二氢苯并呋喃并[5,4-d]噻唑-7-基) 甲基酯(237);

[0195] ((7S,8S)-5-氟-2-(2-甲氧基-7-甲基喹喔啉-5-基)-8-甲基-7,8-二氢苯并呋喃并[5,4-d]噻唑-7-基) 甲醇(238);

[0196] ((7R,8R)-5-氟-2-(2-甲氧基-7-甲基喹喔啉-5-基)-8-甲基-7,8-二氢苯并呋喃并[5,4-d]噻唑-7-基) 甲醇(239);

[0197] (S)-((5-氟-2-(2-甲氧基-7-甲基喹喔啉-5-基)-7-甲基-7,8-二氢苯并呋喃并[5,4-d]噻唑-7-基) 甲基) 氨基甲酸甲酯(240);

[0198] (S)-((5-氟-2-(2-甲氧基-7-甲基喹喔啉-5-基)-7-甲基-7,8-二氢苯并呋喃并[5,4-d]噻唑-7-基) 甲基) 氨基甲酸异丁酯(241);

[0199] (S)-((5-氟-2-(2-甲氧基-7-甲基喹喔啉-5-基)-7-甲基-7,8-二氢苯并呋喃并[5,4-d]噻唑-7-基) 甲基) 氨基甲酸叔丁酯(242);

[0200] (R)-1-((S)-2-(2-甲氧基-7-甲基喹喔啉-5-基)-7,8-二氢苯并呋喃并[5,4-d]噻唑-7-基) 乙醇(243);

[0201] (S)-((2-(2-甲氧基-7-甲基喹喔啉-5-基)-7,8-二氢苯并呋喃并[5,4-d]噻唑-7-基) 甲基) 氨基甲酸叔丁酯(244);

[0202] (S)-((5-氟-2-(2-甲氧基-7-甲基喹喔啉-5-基)-7,8-二氢苯并呋喃并[5,4-d]噻唑-7-基) 甲基) 氨基甲酸四氢-2H-吡喃-4-基酯(245);

[0203] (S)-((5-氟-2-(2-甲氧基-7-甲基喹喔啉-5-基)-7,8-二氢苯并呋喃并[5,4-d]噻唑-7-基) 甲基) 氨基甲酸异丁酯(246);

[0204] (S)-((5-氟-2-(2-甲氧基-7-甲基喹喔啉-5-基)-7,8-二氢苯并呋喃并[5,4-d]噻唑-7-基) 甲基) 氨基甲酸2-氟乙基酯(247);

[0205] (S)-1-((5-氟-2-(2-甲氧基-7-甲基喹喔啉-5-基)-7,8-二氢苯并呋喃并[5,4-d]噻唑-7-基) 甲基)-3-苯基脲(248);

[0206] (S)-((5-氟-2-(2-甲氧基-7-甲基喹喔啉-5-基)-7,8-二氢苯并呋喃并[5,4-d]噻唑-7-基) 甲基) 氨基甲酸2,2,2-三氟乙基酯(249);

[0207] (S)-((5-氟-2-(2-甲氧基-7-甲基喹喔啉-5-基)-7,8-二氢苯并呋喃并[5,4-d]噻唑-7-基) 甲基) 氨基甲酸2-甲氧基乙基酯(250);

[0208] (2-(2-羟基乙氧基) 嘧啶-5-基) 氨基甲酸(R)-(5-氟-2-(2-甲氧基-7-甲基喹喔啉-5-基)-7-甲基-7,8-二氢苯并呋喃并[5,4-d]噻唑-7-基) 甲基酯(251);

[0209] (2-(2-羟基乙氧基) 嘧啶-5-基) 氨基甲酸((7R,8R)-5-氟-2-(2-甲氧基-7-甲基喹喔啉-5-基)-8-甲基-7,8-二氢苯并呋喃并[5,4-d]噻唑-7-基) 甲基酯(252);

[0210] ((7S,8S)-2-(7-氯-2-甲氧基喹喔啉-5-基)-5-氟-8-甲基-7,8-二氢苯并呋喃并[5,4-d]噻唑-7-基) 甲醇(253);

[0211] 8-((7S,8S)-5-氟-7-(羟基甲基)-8-甲基-7,8-二氢苯并呋喃并[5,4-d]噻唑-2-基)-3-甲氧基喹喔啉-6-甲腈(254);

- [0212] (((7S,8S) -5-氟-2-(2-甲氧基-7-甲基喹喔啉-5-基) -8-甲基-7,8-二氢苯并呋喃并[5,4-d]噻唑-7-基) 甲基) 氨基甲酸甲酯 (255) ;
- [0213] (((7S,8S) -5-氟-2-(2-甲氧基-7-甲基喹喔啉-5-基) -8-甲基-7,8-二氢苯并呋喃并[5,4-d]噻唑-7-基) 甲基) 氨基甲酸异丁酯 (256) ;
- [0214] (S) -1-环丙基-3-((5-氟-2-(2-甲氧基-7-甲基喹喔啉-5-基) -7,8-二氢苯并呋喃并[5,4-d]噻唑-7-基) 甲基) 脲 (257) ;
- [0215] (S) -N-((5-氟-2-(2-甲氧基-7-甲基喹喔啉-5-基) -7,8-二氢苯并呋喃并[5,4-d]噻唑-7-基) 甲基) 吗啉-4-甲酰胺 (258) ;
- [0216] (((7S,8S) -2-(2-乙氧基-7-甲基喹喔啉-5-基) -5-氟-8-甲基-7,8-二氢苯并呋喃并[5,4-d]噻唑-7-基) 甲基) 甲醇 (259) ;
- [0217] (S) -((5-氟-2-(2-甲氧基-7-甲基喹喔啉-5-基) -7,8-二氢苯并呋喃并[5,4-d]噻唑-7-基) 甲基) 氨基甲酸乙酯 (260) ;
- [0218] (S) -((5-氟-2-(2-甲氧基-7-甲基喹喔啉-5-基) -7,8-二氢苯并呋喃并[5,4-d]噻唑-7-基) 甲基) 氨基甲酸新戊酯 (261) ;
- [0219] (2-甲基嘧啶-5-基) 氨基甲酸(R) - (2-(6-氯-3-甲氧基喹啉-8-基) -5-氟-7,8-二氢苯并呋喃并[5,4-d]噻唑-7-基) 甲基酯 (267) ;
- [0220] (2-甲基嘧啶-5-基) 氨基甲酸(R) - (5-氟-2-(3-甲氧基-6-甲基喹啉-8-基) -7,8-二氢苯并呋喃并[5,4-d]噻唑-7-基) 甲基酯 (269) ;
- [0221] (2-甲基嘧啶-5-基) 氨基甲酸(R) - (2-(6-氯-3-乙氧基喹啉-8-基) -5-氟-7,8-二氢苯并呋喃并[5,4-d]噻唑-7-基) 甲基酯 (270) ;
- [0222] (2-甲基嘧啶-5-基) 氨基甲酸(R) - (2-(6-氯-3-(二氟甲氧基) 喹啉-8-基) -5-氟-7,8-二氢苯并呋喃并[5,4-d]噻唑-7-基) 甲基酯 (273) ;
- [0223] (2-甲基嘧啶-5-基) 氨基甲酸(R) - (5-氟-2-(6-氟-3-甲氧基喹啉-8-基) -7,8-二氢苯并呋喃并[5,4-d]噻唑-7-基) 甲基酯 (280) ;
- [0224] (R) - (2-(6-氯-3-甲氧基喹啉-8-基) -5-氟-7,8-二氢苯并呋喃并[5,4-d]噻唑-7-基) 甲基酯 (282) ;
- [0225] 吡啶-3-基氨基甲酸(R) - (2-(6-氯-3-甲氧基喹啉-8-基) -5-氟-7,8-二氢苯并呋喃并[5,4-d]噻唑-7-基) 甲基酯 (283) ;
- [0226] (3-氨基酰基苯基) 氨基甲酸(R) - (2-(6-氯-3-甲氧基喹啉-8-基) -5-氟-7,8-二氢苯并呋喃并[5,4-d]噻唑-7-基) 甲基酯 (284) ;
- [0227] (S) - (2-(6-氯-3-甲氧基喹啉-8-基) -5-氟-7-甲基-7,8-二氢苯并呋喃并[5,4-d]噻唑-7-基) 甲基酯 (285) ;
- [0228] (2-(2-羟基乙氧基) 嘧啶-5-基) 氨基甲酸(R) - (2-(6-氯-3-甲氧基喹啉-8-基) -5-氟-7-甲基-7,8-二氢苯并呋喃并[5,4-d]噻唑-7-基) 甲基酯 (286) ;
- [0229] 和((7S,8S) -2-(6-氯-3-甲氧基喹啉-8-基) -5-氟-8-甲基-7,8-二氢苯并呋喃并[5,4-d]噻唑-7-基) 甲基酯 (290) 。
- [0230] 一个实施方案提供1-(2-(2-甲氧基-7-甲基喹喔啉-5-基) -8,9-二氢-7H-[1,4]二氧杂草并[2',3':3,4]苯并[1,2-d]噻唑-4-基) -2,2-二甲基丙-1-醇 (264) 。
- [0231] 一个实施方案提供化合物或其盐,所述化合物选自(6-甲氧基吡啶-3-基) 氨基甲

酸(R)-(4-氯-2-(2-甲氧基-7-甲基喹喔啉-5-基)-7,8-二氢-[1,4]二氧杂环己烯并[2',3':3,4]苯并[1,2-d]噻唑-7-基)甲基酯(1);

[0232] (6-甲氧基吡啶-3-基)氨基甲酸(S)-(4-氯-2-(2-甲氧基-7-甲基喹喔啉-5-基)-7,8-二氢-[1,4]二氧杂环己烯并[2',3':3,4]苯并[1,2-d]噻唑-7-基)甲基酯(2);

[0233] (2-羟基吡啶-4-基)氨基甲酸(2-(2-甲氧基-7-甲基喹喔啉-5-基)-4-甲基-7,8-二氢-[1,4]二氧杂环己烯并[2',3':3,4]苯并[1,2-d]噻唑-7-基)甲基酯(3);

[0234] (6-甲氧基吡啶-3-基)氨基甲酸(R)-(2-(2-甲氧基-7-甲基喹喔啉-5-基)-4-甲基-7,8-二氢-[1,4]二氧杂环己烯并[2',3':3,4]苯并[1,2-d]噻唑-7-基)甲基酯(4);

[0235] 吡啶-3-基氨基甲酸(R)-(2-(2-甲氧基-7-甲基喹喔啉-5-基)-4-甲基-7,8-二氢-[1,4]二氧杂环己烯并[2',3':3,4]苯并[1,2-d]噻唑-7-基)甲基酯(5);

[0236] 碳酸(2-(2-甲氧基-7-甲基喹喔啉-5-基)-4-甲基-7,8-二氢-[1,4]二氧杂环己烯并[2',3':3,4]苯并[1,2-d]噻唑-7-基)甲基酯·吡啶-3-基酯(6);

[0237] ((2-(2-(二氟甲氧基)-7-甲基喹喔啉-5-基)-4-氟-7,8-二氢-[1,4]二氧杂环己烯并[2',3':3,4]苯并[1,2-d]噻唑-7-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯(21);

[0238] (2-(2-(二氟甲氧基)-7-甲基喹喔啉-5-基)-4-氟-7,8-二氢-[1,4]二氧杂环己烯并[2',3':3,4]苯并[1,2-d]噻唑-8-基)甲醇(22);

[0239] ((2-(2-(二氟甲氧基)-7-甲基喹喔啉-5-基)-4-氟-7,8-二氢-[1,4]二氧杂环己烯并[2',3':3,4]苯并[1,2-d]噻唑-8-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯(23);

[0240] 苯基氨基甲酸(4-氟-2-(2-甲氧基-7-甲基喹喔啉-5-基)-7,8-二氢-[1,4]二氧杂环己烯并[2',3':3,4]苯并[1,2-d]噻唑-8-基)甲基酯(24);

[0241] (5-氯吡啶-3-基)氨基甲酸(R)-(4-氯-2-(2-甲氧基-7-甲基喹喔啉-5-基)-7,8-二氢-[1,4]二氧杂环己烯并[2',3':3,4]苯并[1,2-d]噻唑-7-基)甲基酯(25);

[0242] 苯基氨基甲酸(R)-(4-氯-2-(2-甲氧基-7-甲基喹喔啉-5-基)-7,8-二氢-[1,4]二氧杂环己烯并[2',3':3,4]苯并[1,2-d]噻唑-7-基)甲基酯(26);

[0243] (3-氰基苯基)氨基甲酸(R)-(4-氯-2-(2-甲氧基-7-甲基喹喔啉-5-基)-7,8-二氢-[1,4]二氧杂环己烯并[2',3':3,4]苯并[1,2-d]噻唑-7-基)甲基酯(27);

[0244] (5-氟吡啶-3-基)氨基甲酸(R)-(4-氯-2-(2-甲氧基-7-甲基喹喔啉-5-基)-7,8-二氢-[1,4]二氧杂环己烯并[2',3':3,4]苯并[1,2-d]噻唑-7-基)甲基酯(28);

[0245] (6-氟吡啶-3-基)氨基甲酸(R)-(4-氯-2-(2-甲氧基-7-甲基喹喔啉-5-基)-7,8-二氢-[1,4]二氧杂环己烯并[2',3':3,4]苯并[1,2-d]噻唑-7-基)甲基酯(29);

[0246] 吡啶-4-基氨基甲酸(R)-(4-氯-2-(2-甲氧基-7-甲基喹喔啉-5-基)-7,8-二氢-[1,4]二氧杂环己烯并[2',3':3,4]苯并[1,2-d]噻唑-7-基)甲基酯(30);

[0247] 吡啶-3-基氨基甲酸(R)-(4-氯-2-(2-甲氧基-7-甲基喹喔啉-5-基)-7,8-二氢-[1,4]二氧杂环己烯并[2',3':3,4]苯并[1,2-d]噻唑-7-基)甲基酯(31);

[0248] (6-氯吡啶-3-基)氨基甲酸(R)-(4-氯-2-(2-甲氧基-7-甲基喹喔啉-5-基)-7,8-二氢-[1,4]二氧杂环己烯并[2',3':3,4]苯并[1,2-d]噻唑-7-基)甲基酯(32);

[0249] (2-甲基吡啶-4-基)氨基甲酸(R)-(4-氯-2-(2-甲氧基-7-甲基喹喔啉-5-基)-7,8-二氢-[1,4]二氧杂环己烯并[2',3':3,4]苯并[1,2-d]噻唑-7-基)甲基酯(33);

[0250] 哒嗪-4-基氨基甲酸(R)-(4-氯-2-(2-甲氧基-7-甲基喹喔啉-5-基)-7,8-二氢-

- [1,4]二氧杂环己烯并[2',3':3,4]苯并[1,2-d]噻唑-7-基)甲基酯(34);
- [0251] (6-氰基吡啶-3-基)氨基甲酸(R)-(4-氯-2-(2-甲氧基-7-甲基喹喔啉-5-基)-7,8-二氢-[1,4]二氧杂环己烯并[2',3':3,4]苯并[1,2-d]噻唑-7-基)甲基酯(35);
- [0252] (2-甲氧基吡啶-4-基)氨基甲酸(R)-(4-氯-2-(2-甲氧基-7-甲基喹喔啉-5-基)-7,8-二氢-[1,4]二氧杂环己烯并[2',3':3,4]苯并[1,2-d]噻唑-7-基)甲基酯(36);
- [0253] (5-氰基吡啶-3-基)氨基甲酸(R)-(4-氯-2-(2-甲氧基-7-甲基喹喔啉-5-基)-7,8-二氢-[1,4]二氧杂环己烯并[2',3':3,4]苯并[1,2-d]噻唑-7-基)甲基酯(37);
- [0254] (6-氰基吡啶-3-基)氨基甲酸(R)-(2-(2-甲氧基-7-甲基喹喔啉-5-基)-4-甲基-7,8-二氢-[1,4]二氧杂环己烯并[2',3':3,4]苯并[1,2-d]噻唑-7-基)甲基酯(38);
- [0255] 苯并[d]噻唑-5-基氨基甲酸(R)-(4-氯-2-(2-甲氧基-7-甲基喹喔啉-5-基)-7,8-二氢-[1,4]二氧杂环己烯并[2',3':3,4]苯并[1,2-d]噻唑-7-基)甲基酯(39);
- [0256] 苯并[d]噻唑-6-基氨基甲酸(R)-(4-氯-2-(2-甲氧基-7-甲基喹喔啉-5-基)-7,8-二氢-[1,4]二氧杂环己烯并[2',3':3,4]苯并[1,2-d]噻唑-7-基)甲基酯(40);
- [0257] (6-氟吡啶-3-基)氨基甲酸(R)-(2-(2-甲氧基-7-甲基喹喔啉-5-基)-4-甲基-7,8-二氢-[1,4]二氧杂环己烯并[2',3':3,4]苯并[1,2-d]噻唑-7-基)甲基酯(41);
- [0258] (5-氟吡啶-3-基)氨基甲酸(R)-(2-(2-甲氧基-7-甲基喹喔啉-5-基)-4-甲基-7,8-二氢-[1,4]二氧杂环己烯并[2',3':3,4]苯并[1,2-d]噻唑-7-基)甲基酯(42);
- [0259] (5-甲氧基吡啶-3-基)氨基甲酸(R)-(2-(2-甲氧基-7-甲基喹喔啉-5-基)-4-甲基-7,8-二氢-[1,4]二氧杂环己烯并[2',3':3,4]苯并[1,2-d]噻唑-7-基)甲基酯(43);
- [0260] (2-甲基吡啶-4-基)氨基甲酸(R)-(2-(2-甲氧基-7-甲基喹喔啉-5-基)-4-甲基-7,8-二氢-[1,4]二氧杂环己烯并[2',3':3,4]苯并[1,2-d]噻唑-7-基)甲基酯(44);
- [0261] (2-甲氧基吡啶-4-基)氨基甲酸(R)-(2-(2-甲氧基-7-甲基喹喔啉-5-基)-4-甲基-7,8-二氢-[1,4]二氧杂环己烯并[2',3':3,4]苯并[1,2-d]噻唑-7-基)甲基酯(45);
- [0262] (3-氰基苯基)氨基甲酸(R)-(2-(2-甲氧基-7-甲基喹喔啉-5-基)-4-甲基-7,8-二氢-[1,4]二氧杂环己烯并[2',3':3,4]苯并[1,2-d]噻唑-7-基)甲基酯(46);
- [0263] (6-氯吡啶-3-基)氨基甲酸(R)-(2-(2-甲氧基-7-甲基喹喔啉-5-基)-4-甲基-7,8-二氢-[1,4]二氧杂环己烯并[2',3':3,4]苯并[1,2-d]噻唑-7-基)甲基酯(47);
- [0264] 吡啶-4-基氨基甲酸(R)-(2-(2-甲氧基-7-甲基喹喔啉-5-基)-4-甲基-7,8-二氢-[1,4]二氧杂环己烯并[2',3':3,4]苯并[1,2-d]噻唑-7-基)甲基酯(48);
- [0265] 苯并[d]噻唑-5-基氨基甲酸(R)-(2-(2-甲氧基-7-甲基喹喔啉-5-基)-4-甲基-7,8-二氢-[1,4]二氧杂环己烯并[2',3':3,4]苯并[1,2-d]噻唑-7-基)甲基酯(49);
- [0266] 苯并[d]噻唑-6-基氨基甲酸(R)-(2-(2-甲氧基-7-甲基喹喔啉-5-基)-4-甲基-7,8-二氢-[1,4]二氧杂环己烯并[2',3':3,4]苯并[1,2-d]噻唑-7-基)甲基酯(50);
- [0267] (5-氰基吡啶-3-基)氨基甲酸(R)-(2-(2-甲氧基-7-甲基喹喔啉-5-基)-4-甲基-7,8-二氢-[1,4]二氧杂环己烯并[2',3':3,4]苯并[1,2-d]噻唑-7-基)甲基酯(51);
- [0268] (6-(二甲基氨基)吡啶-3-基)氨基甲酸(R)-(2-(2,7-二甲基喹喔啉-5-基)-4-甲基-7,8-二氢-[1,4]二氧杂环己烯并[2',3':3,4]苯并[1,2-d]噻唑-7-基)甲基酯(52);
- [0269] (6-(噻吩-2-基)吡啶-3-基)氨基甲酸(R)-(2-(2-甲氧基-7-甲基喹喔啉-5-基)-4-甲基-7,8-二氢-[1,4]二氧杂环己烯并[2',3':3,4]苯并[1,2-d]噻唑-7-基)甲基酯

(53) ;

[0270] (3-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基)氨基甲酸(R)-(2-(2-甲氧基-7-甲基喹喔啉-5-基)-4-甲基-7,8-二氢-[1,4]二氧杂环己烯并[2',3':3,4]苯并[1,2-d]噻唑-7-基)甲基酯(54) ;

[0271] (6-(3-甲基-1H-1,2,4-三唑-1-基)吡啶-3-基)氨基甲酸(R)-(2-(2-甲氧基-7-甲基喹喔啉-5-基)-4-甲基-7,8-二氢-[1,4]二氧杂环己烯并[2',3':3,4]苯并[1,2-d]噻唑-7-基)甲基酯(55) ;

[0272] (6-甲基吡啶-3-基)氨基甲酸(R)-(2-(2-甲氧基-7-甲基喹喔啉-5-基)-4-甲基-7,8-二氢-[1,4]二氧杂环己烯并[2',3':3,4]苯并[1,2-d]噻唑-7-基)甲基酯(56) ;

[0273] (5-甲基吡啶-3-基)氨基甲酸(R)-(2-(2-甲氧基-7-甲基喹喔啉-5-基)-4-甲基-7,8-二氢-[1,4]二氧杂环己烯并[2',3':3,4]苯并[1,2-d]噻唑-7-基)甲基酯(57) ;

[0274] (2-氯嘧啶-5-基)氨基甲酸(R)-(4-氯-2-(2-甲氧基-7-甲基喹喔啉-5-基)-7,8-二氢-[1,4]二氧杂环己烯并[2',3':3,4]苯并[1,2-d]噻唑-7-基)甲基酯(58) ;

[0275] (2-氯嘧啶-5-基)氨基甲酸(R)-(2-(2-甲氧基-7-甲基喹喔啉-5-基)-4-甲基-7,8-二氢-[1,4]二氧杂环己烯并[2',3':3,4]苯并[1,2-d]噻唑-7-基)甲基酯(59) ;

[0276] (5,6-二甲基吡啶-3-基)氨基甲酸(R)-(4-氯-2-(2-甲氧基-7-甲基喹喔啉-5-基)-7,8-二氢-[1,4]二氧杂环己烯并[2',3':3,4]苯并[1,2-d]噻唑-7-基)甲基酯(60) ;

[0277] (6-氟-5-甲基吡啶-3-基)氨基甲酸(R)-(2-(2-甲氧基-7-甲基喹喔啉-5-基)-4-甲基-7,8-二氢-[1,4]二氧杂环己烯并[2',3':3,4]苯并[1,2-d]噻唑-7-基)甲基酯(61) ;

[0278] (6-甲基吡啶-3-基)氨基甲酸(R)-(4-氯-2-(2,7-二甲基喹喔啉-5-基)-7,8-二氢-[1,4]二氧杂环己烯并[2',3':3,4]苯并[1,2-d]噻唑-7-基)甲基酯(62) ;

[0279] (5-甲基吡啶-3-基)氨基甲酸(R)-(4-氯-2-(2,7-二甲基喹喔啉-5-基)-7,8-二氢-[1,4]二氧杂环己烯并[2',3':3,4]苯并[1,2-d]噻唑-7-基)甲基酯(63) ;

[0280] (6-氟-5-甲基吡啶-3-基)氨基甲酸(R)-(4-氯-2-(2-甲氧基-7-甲基喹喔啉-5-基)-7,8-二氢-[1,4]二氧杂环己烯并[2',3':3,4]苯并[1,2-d]噻唑-7-基)甲基酯(64) ;

[0281] (6-(二甲基氨基)吡啶-3-基)氨基甲酸(R)-(4-氯-2-(2-甲氧基-7-甲基喹喔啉-5-基)-7,8-二氢-[1,4]二氧杂环己烯并[2',3':3,4]苯并[1,2-d]噻唑-7-基)甲基酯(65) ;

[0282] (2-氧代-2,3-二氢苯并[d]噻唑-6-基)氨基甲酸(R)-(4-氯-2-(2-甲氧基-7-甲基喹喔啉-5-基)-7,8-二氢-[1,4]二氧杂环己烯并[2',3':3,4]苯并[1,2-d]噻唑-7-基)甲基酯(66) ;

[0283] (3-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基)氨基甲酸(R)-(4-氯-2-(2-甲氧基-7-甲基喹喔啉-5-基)-7,8-二氢-[1,4]二氧杂环己烯并[2',3':3,4]苯并[1,2-d]噻唑-7-基)甲基酯(67) ;

[0284] (6-甲氧基吡啶-3-基)氨基甲酸(R)-(4-氟-2-(2-甲氧基-7-甲基喹喔啉-5-基)-7,8-二氢-[1,4]二氧杂环己烯并[2',3':3,4]苯并[1,2-d]噻唑-7-基)甲基酯(68) ;

[0285] (6-(3-甲基-1H-1,2,4-三唑-1-基)吡啶-3-基)氨基甲酸(R)-(4-氯-2-(2-甲氧基-7-甲基喹喔啉-5-基)-7,8-二氢-[1,4]二氧杂环己烯并[2',3':3,4]苯并[1,2-d]噻唑-7-基)甲基酯(69) ;

[0286] 吡啶-3-基氨基甲酸(R)-(4-氟-2-(2-甲氧基-7-甲基喹喔啉-5-基)-7,8-二氢-

- [1,4]二氧杂环己烯并[2',3':3,4]苯并[1,2-d]噻唑-7-基)甲基酯(70);
- [0287] (6-氟吡啶-3-基)氨基甲酸(R)-(4-氟-2-(2-甲氧基-7-甲基喹喔啉-5-基)-7,8-二氢-[1,4]二氧杂环己烯并[2',3':3,4]苯并[1,2-d]噻唑-7-基)甲基酯(71);
- [0288] (3-氰基苯基)氨基甲酸(R)-(4-氟-2-(2-甲氧基-7-甲基喹喔啉-5-基)-7,8-二氢-[1,4]二氧杂环己烯并[2',3':3,4]苯并[1,2-d]噻唑-7-基)甲基酯(72);
- [0289] 吡啶-4-基氨基甲酸(R)-(4-氟-2-(2-甲氧基-7-甲基喹喔啉-5-基)-7,8-二氢-[1,4]二氧杂环己烯并[2',3':3,4]苯并[1,2-d]噻唑-7-基)甲基酯(73);
- [0290] (2-甲基吡啶-4-基)氨基甲酸(4-(二氟甲基)-2-(2-甲氧基-7-甲基喹喔啉-5-基)-7,8-二氢-[1,4]二氧杂环己烯并[2',3':3,4]苯并[1,2-d]噻唑-7-基)甲基酯(74);
- [0291] (2-甲基吡啶-4-基)氨基甲酸(R)-(4-氟-2-(2-甲氧基-7-甲基喹喔啉-5-基)-7,8-二氢-[1,4]二氧杂环己烯并[2',3':3,4]苯并[1,2-d]噻唑-7-基)甲基酯(75);
- [0292] (6-甲基吡啶-3-基)氨基甲酸(R)-(4-氟-2-(2-甲氧基-7-甲基喹喔啉-5-基)-7,8-二氢-[1,4]二氧杂环己烯并[2',3':3,4]苯并[1,2-d]噻唑-7-基)甲基酯(76);
- [0293] (5-氨甲酰基吡啶-3-基)氨基甲酸(2-(2-甲氧基-7-甲基喹喔啉-5-基)-4-甲基-7,8-二氢-[1,4]二氧杂环己烯并[2',3':3,4]苯并[1,2-d]噻唑-7-基)甲基酯(77);
- [0294] (1-氧代-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基)氨基甲酸(2-(2-甲氧基-7-甲基喹喔啉-5-基)-4-甲基-7,8-二氢-[1,4]二氧杂环己烯并[2',3':3,4]苯并[1,2-d]噻唑-7-基)甲基酯(78);
- [0295] (2-甲基嘧啶-5-基)氨基甲酸(2-(2-甲氧基-7-甲基喹喔啉-5-基)-4-甲基-7,8-二氢-[1,4]二氧杂环己烯并[2',3':3,4]苯并[1,2-d]噻唑-7-基)甲基酯(79);
- [0296] (6-甲基吡啶-3-基)氨基甲酸(R)-(4-(二氟甲基)-2-(2-甲氧基-7-甲基喹喔啉-5-基)-7,8-二氢-[1,4]二氧杂环己烯并[2',3':3,4]苯并[1,2-d]噻唑-7-基)甲基酯(80);
- [0297] (6-甲氧基吡啶-3-基)氨基甲酸(R)-(4-(二氟甲基)-2-(2-甲氧基-7-甲基喹喔啉-5-基)-7,8-二氢-[1,4]二氧杂环己烯并[2',3':3,4]苯并[1,2-d]噻唑-7-基)甲基酯(81);
- [0298] 苯并[d]噻唑-5-基氨基甲酸(2-(2-甲氧基-7-甲基喹喔啉-5-基)-4-甲基-7,8-二氢-[1,4]二氧杂环己烯并[2',3':3,4]苯并[1,2-d]噻唑-7-基)甲基酯(82);
- [0299] 吡啶-3-基氨基甲酸(R)-(4-氟-2-(7-(羟基甲基)-2-甲氧基喹喔啉-5-基)-7,8-二氢-[1,4]二氧杂环己烯并[2',3':3,4]苯并[1,2-d]噻唑-7-基)甲基酯(83);
- [0300] (2-甲基吡啶-4-基)氨基甲酸(R)-(2-(7-(二氟甲基)-2-甲氧基喹喔啉-5-基)-4-甲基-7,8-二氢-[1,4]二氧杂环己烯并[2',3':3,4]苯并[1,2-d]噻唑-7-基)甲基酯(84);
- [0301] (2-甲基吡啶-4-基)氨基甲酸(R)-(4-氟-2-(7-(羟基甲基)-2-甲氧基喹喔啉-5-基)-7,8-二氢-[1,4]二氧杂环己烯并[2',3':3,4]苯并[1,2-d]噻唑-7-基)甲基酯(85);
- [0302] (6-甲氧基吡啶-3-基)氨基甲酸(2-(2-甲氧基-7-乙基喹喔啉-5-基)-4-甲基-7,8-二氢-[1,4]二氧杂环己烯并[2',3':3,4]苯并[1,2-d]噻唑-7-基)甲基酯(86);
- [0303] (6-甲氧基吡啶-3-基)氨基甲酸(2-(7-(羟基甲基)-2-甲氧基喹喔啉-5-基)-4-甲基-7,8-二氢-[1,4]二氧杂环己烯并[2',3':3,4]苯并[1,2-d]噻唑-7-基)甲基酯(87);
- [0304] (6-甲氧基吡啶-3-基)氨基甲酸(2-(7-(1-羟基乙基)-2-甲氧基喹喔啉-5-基)-4-甲基-7,8-二氢-[1,4]二氧杂环己烯并[2',3':3,4]苯并[1,2-d]噻唑-7-基)甲基酯(88);

- [0305] 吡啶-3-基氨基甲酸(2-(2-甲氧基-7-乙基喹啉-5-基)-4-甲基-7,8-二氢-[1,4]二氧杂环己烯并[2',3':3,4]苯并[1,2-d]噻唑-7-基)甲基酯(89)；
- [0306] 吡啶-3-基氨基甲酸(2-(7-(羟基甲基)-2-甲氧基喹啉-5-基)-4-甲基-7,8-二氢-[1,4]二氧杂环己烯并[2',3':3,4]苯并[1,2-d]噻唑-7-基)甲基酯(90)；
- [0307] (6-甲基吡啶-3-基)氨基甲酸(R)-(2-(7-氰基-2-甲氧基喹啉-5-基)-4-甲基-7,8-二氢-[1,4]二氧杂环己烯并[2',3':3,4]苯并[1,2-d]噻唑-7-基)甲基酯(91)；
- [0308] (2-甲基吡啶-4-基)氨基甲酸(R)-(2-(7-氰基-2-甲氧基喹啉-5-基)-4-甲基-7,8-二氢-[1,4]二氧杂环己烯并[2',3':3,4]苯并[1,2-d]噻唑-7-基)甲基酯(92)；
- [0309] 吡啶-3-基氨基甲酸(R)-(2-(7-氰基-2-甲氧基喹啉-5-基)-4-甲基-7,8-二氢-[1,4]二氧杂环己烯并[2',3':3,4]苯并[1,2-d]噻唑-7-基)甲基酯(93)；
- [0310] (6-甲氧基吡啶-3-基)氨基甲酸(R)-(2-(7-氰基-2-甲氧基喹啉-5-基)-4-甲基-7,8-二氢-[1,4]二氧杂环己烯并[2',3':3,4]苯并[1,2-d]噻唑-7-基)甲基酯(94)；
- [0311] 吡啶-3-基氨基甲酸(2-(7-氯-2-甲氧基喹啉-5-基)-4-甲基-7,8-二氢-[1,4]二氧杂环己烯并[2',3':3,4]苯并[1,2-d]噻唑-7-基)甲基酯(95)；
- [0312] (6-氟吡啶-3-基)氨基甲酸(2-(7-氯-2-甲氧基喹啉-5-基)-4-甲基-7,8-二氢-[1,4]二氧杂环己烯并[2',3':3,4]苯并[1,2-d]噻唑-7-基)甲基酯(96)；
- [0313] (6-甲基吡啶-3-基)氨基甲酸(2-(7-氯-2-甲氧基喹啉-5-基)-4-甲基-7,8-二氢-[1,4]二氧杂环己烯并[2',3':3,4]苯并[1,2-d]噻唑-7-基)甲基酯(97)；
- [0314] (6-甲氧基吡啶-3-基)氨基甲酸(R)-(2-(7-(羟基甲基)-2-甲氧基喹啉-5-基)-4-甲基-7,8-二氢-[1,4]二氧杂环己烯并[2',3':3,4]苯并[1,2-d]噻唑-7-基)甲基酯(98)；
- [0315] (2-甲基吡啶-4-基)氨基甲酸(R)-(2-(7-(羟基甲基)-2-甲氧基喹啉-5-基)-4-甲基-7,8-二氢-[1,4]二氧杂环己烯并[2',3':3,4]苯并[1,2-d]噻唑-7-基)甲基酯(99)；
- [0316] (6-甲基吡啶-3-基)氨基甲酸(R)-(2-(7-(羟基甲基)-2-甲氧基喹啉-5-基)-4-甲基-7,8-二氢-[1,4]二氧杂环己烯并[2',3':3,4]苯并[1,2-d]噻唑-7-基)甲基酯(100)；
- [0317] 吡啶-3-基氨基甲酸(R)-(2-(7-(羟基甲基)-2-甲氧基喹啉-5-基)-4-甲基-7,8-二氢-[1,4]二氧杂环己烯并[2',3':3,4]苯并[1,2-d]噻唑-7-基)甲基酯(101)；
- [0318] (6-甲基吡啶-3-基)氨基甲酸(R)-(2-(2-甲氧基-7-甲基喹啉-5-基)-7,8-二氢-[1,4]二氧杂环己烯并[2',3':3,4]苯并[1,2-d]噻唑-7-基)甲基酯(102)；
- [0319] (2-甲基吡啶-5-基)氨基甲酸(R)-(2-(2-甲氧基-7-甲基喹啉-5-基)-7,8-二氢-[1,4]二氧杂环己烯并[2',3':3,4]苯并[1,2-d]噻唑-7-基)甲基酯(103)；
- [0320] (6-甲氧基吡啶-3-基)氨基甲酸(R)-(2-(2-甲氧基-7-甲基喹啉-5-基)-7,8-二氢-[1,4]二氧杂环己烯并[2',3':3,4]苯并[1,2-d]噻唑-7-基)甲基酯(104)；
- [0321] (6-氰基吡啶-3-基)氨基甲酸(R)-(2-(2-甲氧基-7-甲基喹啉-5-基)-7,8-二氢-[1,4]二氧杂环己烯并[2',3':3,4]苯并[1,2-d]噻唑-7-基)甲基酯(105)；
- [0322] (2-氧代-2,3-二氢苯并[d]噻唑-6-基)氨基甲酸(R)-(2-(2-甲氧基-7-甲基喹啉-5-基)-7,8-二氢-[1,4]二氧杂环己烯并[2',3':3,4]苯并[1,2-d]噻唑-7-基)甲基酯(106)；
- [0323] 1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氨基甲酸(R)-(2-(2-甲氧基-7-甲基喹啉-5-基)-

- 7,8-二氢-[1,4]二氧杂环己烯并[2',3':3,4]苯并[1,2-d]噻唑-7-基)甲基酯(107);
- [0324] 吡啶-3-基氨基甲酸(R)-(2-(2-甲氧基-7-甲基喹喔啉-5-基)-7,8-二氢-[1,4]二氧杂环己烯并[2',3':3,4]苯并[1,2-d]噻唑-7-基)甲基酯(108);
- [0325] (6-溴吡啶-3-基)氨基甲酸(R)-(2-(2-甲氧基-7-甲基喹喔啉-5-基)-7,8-二氢-[1,4]二氧杂环己烯并[2',3':3,4]苯并[1,2-d]噻唑-7-基)甲基酯(109);
- [0326] (6-乙基吡啶-3-基)氨基甲酸(R)-(2-(2-甲氧基-7-甲基喹喔啉-5-基)-7,8-二氢-[1,4]二氧杂环己烯并[2',3':3,4]苯并[1,2-d]噻唑-7-基)甲基酯(110);
- [0327] (6-((S)-1,2-二羟基乙基)吡啶-3-基)氨基甲酸(R)-(2-(2-甲氧基-7-甲基喹喔啉-5-基)-7,8-二氢-[1,4]二氧杂环己烯并[2',3':3,4]苯并[1,2-d]噻唑-7-基)甲基酯(111);
- [0328] (6-氟吡啶-3-基)氨基甲酸(R)-(2-(2-甲氧基-7-甲基喹喔啉-5-基)-7,8-二氢-[1,4]二氧杂环己烯并[2',3':3,4]苯并[1,2-d]噻唑-7-基)甲基酯(112);
- [0329] (5-氰基吡啶-3-基)氨基甲酸(R)-(2-(2-甲氧基-7-甲基喹喔啉-5-基)-7,8-二氢-[1,4]二氧杂环己烯并[2',3':3,4]苯并[1,2-d]噻唑-7-基)甲基酯(113);
- [0330] (4-(吗啉-4-羰基)苯基)氨基甲酸(R)-(2-(2-甲氧基-7-甲基喹喔啉-5-基)-7,8-二氢-[1,4]二氧杂环己烯并[2',3':3,4]苯并[1,2-d]噻唑-7-基)甲基酯(114);
- [0331] (6-氯吡啶-3-基)氨基甲酸(2-(2-甲氧基-7-甲基喹喔啉-5-基)-4-甲基-7,8-二氢-[1,4]二氧杂环己烯并[2',3':3,4]苯并[1,2-d]噻唑-7-基)甲基酯(115);
- [0332] (6-(二甲基氨基)吡啶-3-基)氨基甲酸(2-(2-甲氧基-7-甲基喹喔啉-5-基)-4-甲基-7,8-二氢-[1,4]二氧杂环己烯并[2',3':3,4]苯并[1,2-d]噻唑-7-基)甲基酯(116);
- [0333] (2-苯基吡啶-4-基)氨基甲酸(2-(2-甲氧基-7-甲基喹喔啉-5-基)-4-甲基-7,8-二氢-[1,4]二氧杂环己烯并[2',3':3,4]苯并[1,2-d]噻唑-7-基)甲基酯(117);
- [0334] (2-氟吡啶-4-基)氨基甲酸(2-(2-甲氧基-7-甲基喹喔啉-5-基)-4-甲基-7,8-二氢-[1,4]二氧杂环己烯并[2',3':3,4]苯并[1,2-d]噻唑-7-基)甲基酯(118);
- [0335] (5,6-二甲基吡啶-3-基)氨基甲酸(2-(2-甲氧基-7-甲基喹喔啉-5-基)-4-甲基-7,8-二氢-[1,4]二氧杂环己烯并[2',3':3,4]苯并[1,2-d]噻唑-7-基)甲基酯(119);
- [0336] (6-甲基吡啶-3-基)氨基甲酸(2-(2-甲氧基-7-甲基喹喔啉-5-基)-4-甲基-7,8-二氢-[1,4]二氧杂环己烯并[2',3':3,4]苯并[1,2-d]噻唑-7-基)甲基酯(120);
- [0337] (6-苯氧基吡啶-3-基)氨基甲酸(2-(2-甲氧基-7-甲基喹喔啉-5-基)-4-甲基-7,8-二氢-[1,4]二氧杂环己烯并[2',3':3,4]苯并[1,2-d]噻唑-7-基)甲基酯(121);
- [0338] (6-氟-5-甲基吡啶-3-基)氨基甲酸(2-(2-甲氧基-7-甲基喹喔啉-5-基)-4-甲基-7,8-二氢-[1,4]二氧杂环己烯并[2',3':3,4]苯并[1,2-d]噻唑-7-基)甲基酯(122);
- [0339] (6-羟基吡啶-3-基)氨基甲酸(2-(2-甲氧基-7-甲基喹喔啉-5-基)-4-甲基-7,8-二氢-[1,4]二氧杂环己烯并[2',3':3,4]苯并[1,2-d]噻唑-7-基)甲基酯(123);
- [0340] (5-甲基吡啶-3-基)氨基甲酸(2-(2-甲氧基-7-甲基喹喔啉-5-基)-4-甲基-7,8-二氢-[1,4]二氧杂环己烯并[2',3':3,4]苯并[1,2-d]噻唑-7-基)甲基酯(124);
- [0341] (6-苯基吡啶-3-基)氨基甲酸(2-(2-甲氧基-7-甲基喹喔啉-5-基)-4-甲基-7,8-二氢-[1,4]二氧杂环己烯并[2',3':3,4]苯并[1,2-d]噻唑-7-基)甲基酯(125);
- [0342] (5-苯基吡啶-3-基)氨基甲酸(2-(2-甲氧基-7-甲基喹喔啉-5-基)-4-甲基-7,8-

二氢-[1,4]二氧杂环己烯并[2',3':3,4]苯并[1,2-d]噻唑-7-基)甲基酯(126);

[0343] (6-(噻吩-2-基)吡啶-3-基)氨基甲酸(2-(2-甲氧基-7-甲基喹喔啉-5-基)-4-甲基-7,8-二氢-[1,4]二氧杂环己烯并[2',3':3,4]苯并[1,2-d]噻唑-7-基)甲基酯(127);

[0344] (6-(2-(二甲基氨基)乙氧基)吡啶-3-基)氨基甲酸(2-(2-甲氧基-7-甲基喹喔啉-5-基)-4-甲基-7,8-二氢-[1,4]二氧杂环己烯并[2',3':3,4]苯并[1,2-d]噻唑-7-基)甲基酯(128);

[0345] (3-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基)氨基甲酸(2-(2-甲氧基-7-甲基喹喔啉-5-基)-4-甲基-7,8-二氢-[1,4]二氧杂环己烯并[2',3':3,4]苯并[1,2-d]噻唑-7-基)甲基酯(129);

[0346] (6-(3-甲基-1H-1,2,4-三唑-1-基)吡啶-3-基)氨基甲酸(2-(2-甲氧基-7-甲基喹喔啉-5-基)-4-甲基-7,8-二氢-[1,4]二氧杂环己烯并[2',3':3,4]苯并[1,2-d]噻唑-7-基)甲基酯(130);

[0347] (6-(三氟甲基)吡啶-3-基)氨基甲酸(2-(2-甲氧基-7-甲基喹喔啉-5-基)-4-甲基-7,8-二氢-[1,4]二氧杂环己烯并[2',3':3,4]苯并[1,2-d]噻唑-7-基)甲基酯(131);

[0348] (5-氯吡啶-3-基)氨基甲酸(2-(2-甲氧基-7-甲基喹喔啉-5-基)-4-甲基-7,8-二氢-[1,4]二氧杂环己烯并[2',3':3,4]苯并[1,2-d]噻唑-7-基)甲基酯(132);

[0349] (6-乙氧基吡啶-3-基)氨基甲酸(2-(2-甲氧基-7-甲基喹喔啉-5-基)-4-甲基-7,8-二氢-[1,4]二氧杂环己烯并[2',3':3,4]苯并[1,2-d]噻唑-7-基)甲基酯(133);

[0350] 4-(((2-(2-甲氧基-7-甲基喹喔啉-5-基)-4-甲基-7,8-二氢-[1,4]二氧杂环己烯并[2',3':3,4]苯并[1,2-d]噻唑-7-基)甲氧基)羰基)氨基)吡啶-2-甲酸甲酯(134);

[0351] (5-甲基吡啶-3-基)氨基甲酸(2-(2-甲氧基-7-甲基喹喔啉-5-基)-4-甲基-7,8-二氢-[1,4]二氧杂环己烯并[2',3':3,4]苯并[1,2-d]噻唑-7-基)甲基酯(135);

[0352] 4-(5-(((2-(2-甲氧基-7-甲基喹喔啉-5-基)-4-甲基-7,8-二氢-[1,4]二氧杂环己烯并[2',3':3,4]苯并[1,2-d]噻唑-7-基)甲氧基)羰基)氨基)吡啶-2-基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(136);

[0353] (6-(吡咯烷-1-基)吡啶-3-基)氨基甲酸(2-(2-甲氧基-7-甲基喹喔啉-5-基)-4-甲基-7,8-二氢-[1,4]二氧杂环己烯并[2',3':3,4]苯并[1,2-d]噻唑-7-基)甲基酯(137);

[0354] 5-(((2-(2-甲氧基-7-甲基喹喔啉-5-基)-4-甲基-7,8-二氢-[1,4]二氧杂环己烯并[2',3':3,4]苯并[1,2-d]噻唑-7-基)甲氧基)羰基)氨基)吡啶-3-甲酸甲酯(138);

[0355] 3-(((2-(2-甲氧基-7-甲基喹喔啉-5-基)-4-甲基-7,8-二氢-[1,4]二氧杂环己烯并[2',3':3,4]苯并[1,2-d]噻唑-7-基)甲氧基)羰基)氨基)-7,8-二氢-1,6-二氮杂萘-6(5H)-甲酸叔丁酯(139);

[0356] (6-乙酰胺基吡啶-3-基)氨基甲酸(2-(2-甲氧基-7-甲基喹喔啉-5-基)-4-甲基-7,8-二氢-[1,4]二氧杂环己烯并[2',3':3,4]苯并[1,2-d]噻唑-7-基)甲基酯(140);

[0357] (6-氨基吡啶-3-基)氨基甲酸(2-(2-甲氧基-7-甲基喹喔啉-5-基)-4-甲基-7,8-二氢-[1,4]二氧杂环己烯并[2',3':3,4]苯并[1,2-d]噻唑-7-基)甲基酯(141);

[0358] 和1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氨基甲酸(2-(2-甲氧基-7-甲基喹喔啉-5-基)-4-甲基-7,8-二氢-[1,4]二氧杂环己烯并[2',3':3,4]苯并[1,2-d]噻唑-7-基)甲基酯(142)。

[0359] 一个实施方案提供化合物或其盐,所述化合物选自(6-甲基吡啶-3-基)氨基甲酸

(R) - (6-氯-8-(2-甲氧基-7-甲基喹喔啉-5-基)-2,3-二氢-[1,4]二氧杂环己烯并[2,3-e]苯并呋喃-3-基) 甲基酯 (7) ;

[0360] (2-甲基吡啶-4-基) 氨基甲酸 (R) - (6-氯-8-(2-甲氧基-7-甲基喹喔啉-5-基)-2,3-二氢-[1,4]二氧杂环己烯并[2,3-e]苯并呋喃-3-基) 甲基酯 (8) ;

[0361] (6-甲氧基吡啶-3-基) 氨基甲酸 (R) - (6-氯-8-(2-甲氧基-7-甲基喹喔啉-5-基)-2,3-二氢-[1,4]二氧杂环己烯并[2,3-e]苯并呋喃-3-基) 甲基酯 (9) ;

[0362] 吡啶-3-基氨基甲酸 (R) - (6-氯-8-(2-甲氧基-7-甲基喹喔啉-5-基)-2,3-二氢-[1,4]二氧杂环己烯并[2,3-e]苯并呋喃-3-基) 甲基酯 (10) ;

[0363] (6-甲基吡啶-3-基) 氨基甲酸 (R) - (8-(2-甲氧基-7-甲基喹喔啉-5-基)-2,3-二氢-[1,4]二氧杂环己烯并[2,3-e]苯并呋喃-3-基) 甲基酯 (11) ;

[0364] (2-甲基吡啶-4-基) 氨基甲酸 (R) - (8-(2-甲氧基-7-甲基喹喔啉-5-基)-2,3-二氢-[1,4]二氧杂环己烯并[2,3-e]苯并呋喃-3-基) 甲基酯 (12) ;

[0365] (6-甲氧基吡啶-3-基) 氨基甲酸 (R) - (8-(2-甲氧基-7-甲基喹喔啉-5-基)-2,3-二氢-[1,4]二氧杂环己烯并[2,3-e]苯并呋喃-3-基) 甲基酯 (13) ;

[0366] (6-甲基吡啶-3-基) 氨基甲酸 (R) - (8-(2-甲氧基-7-甲基喹喔啉-5-基)-6-甲基-2,3-二氢-[1,4]二氧杂环己烯并[2,3-e]苯并呋喃-3-基) 甲基酯 (14) ;

[0367] (2-甲基吡啶-4-基) 氨基甲酸 (R) - (8-(2-甲氧基-7-甲基喹喔啉-5-基)-6-甲基-2,3-二氢-[1,4]二氧杂环己烯并[2,3-e]苯并呋喃-3-基) 甲基酯 (15) ;

[0368] 和 (6-甲氧基吡啶-3-基) 氨基甲酸 (R) - (8-(2-甲氧基-7-甲基喹喔啉-5-基)-6-甲基-2,3-二氢-[1,4]二氧杂环己烯并[2,3-e]苯并呋喃-3-基) 甲基酯 (16) 。

[0369] 一个实施方案提供 6-(2-(甲氧基甲基)-7-甲基喹喔啉-5-基)-[1,3]二氧杂环戊烯并[4',5':4,5]苯并[1,2-d]噻唑 (143) 。

[0370] 一个实施方案提供 1-(7-(2-甲氧基-7-甲基喹喔啉-5-基)-[1,3]二氧杂环戊烯并[4',5':3,4]苯并[1,2-d]噻唑-5-基)-2,2-二甲基丙-1-醇 (263) 。

[0371] 在不脱离本发明的精神或基本属性的情况下,本发明可以以其他特定形式实施。本发明包括本申请提到的发明的方面和/或实施方案的所有组合。应当理解,本发明的任何和所有实施方案可以结合任何其他一个或多个实施方案来描述另外的实施方案。还应理解,实施方案的每个单独组成(element)旨在与来自任何实施方案的任何和所有其他组成组合以描述另外的实施方案。

[0372] 定义

[0373] 本领域普通技术人员在阅读以下详细描述后可更容易地理解本发明的特征和优点。应当理解,为了清楚起见,在分开的实施方案的上下文中描述的本发明的某些特征也可被组合以形成单个实施方案。相反,为了简洁起见,在单个实施方案的上下文中描述的本发明的各种特征也可被组合以便形成其子组合。本申请中鉴定为示例性或优选的实施方案意在是说明性的而非限制性的。

[0374] 除非在本申请中特别指出,否则以单数形式提及的内容也可包括复数。例如,“一”和“一个”可指一个或者一个或多个。

[0375] 本申请使用的短语“化合物”是指至少一种化合物。例如,式(I)化合物包括式(I)化合物和两种或更多种式(I)化合物。

[0376] 除非另外指明,否则假定具有不饱和化合价的任何杂原子具有足以满足化合价的氢原子。

[0377] 本申请中阐述的定义优先于任何专利、专利申请和/或专利申请公开中提出的定义,其通过引用并入本申请。

[0378] 下文列出的是用于描述本发明的各种术语的定义。这些定义可单独或作为较大组的一部分适用于整个说明书中使用的术语(除非它们在特定情况下另有限制)。

[0379] 在整个说明书中,本领域技术人员可选择其基团和取代基以提供稳定的部分和化合物。

[0380] 根据本领域中使用的惯例,本申请的结构式中使用的 $\text{---}\text{---}\text{---}$ 用于描述作为部分或取代基与核心或骨架结构的连接点的键。

[0381] 本申请使用的术语“卤代”和“卤素”是指F、Cl、Br和I。

[0382] 术语“氰基”是指基团-CN。

[0383] 术语“氨基”是指基团-NH₂。

[0384] 本申请使用的术语“烷基”是指含有例如1至12个碳原子,1至6个碳原子和1至4个碳原子的支链和直链饱和脂族烃基。烷基的实例包括但不限于甲基(Me)、乙基(Et)、丙基(例如正丙基和异丙基)、丁基(例如正丁基、异丁基、仲丁基和叔丁基)和戊基(例如正戊基、异戊基、新戊基),正己基、2-甲基戊基、2-乙基丁基、3-甲基戊基和4-甲基戊基。当数字以符号“C”后的下标出现时,下标更具体地定义特定基团可能含有的碳原子数。例如,“C₁₋₄烷基”表示具有1至4个碳原子的直链和支链烷基。

[0385] 本申请使用的术语“氟烷基”意在包括取代有一个或多个氟原子的支链和直链饱和脂族烃基。例如,“C₁₋₄-氟烷基”意在包括取代有一个或多个氟原子的C₁、C₂、C₃和C₄烷基。氟烷基的代表性实例包括但不限于-CF₃和-CH₂CF₃。

[0386] 本申请使用的术语“氨基烷基”意在包括取代有一个或多个氨基的支链和直链饱和脂族烃基。例如,“C₁₋₄-氨基烷基”意在包括取代有一个或多个氨基取代的C₁、C₂、C₃和C₄烷基。氨基烷基的代表性实例包括但不限于-CH₂NH₂、-CH₂CH₂NH₂和-CH₂CH(NH₂)CH₃。

[0387] 术语“羟基烷基”包括取代有一个或多个羟基的支链和直链饱和烷基。例如,“羟基烷基”包括-CH₂OH、-CH₂CH₂OH和C₁₋₄羟基烷基。

[0388] 术语“羟基-氘代烷基”包括取代有一个或多个羟基和一个或多个氘原子的支链和直链饱和烷基。羟基-氘代烷基的代表性实例包括但不限于-CD₂OH和-CH(CD₃)₂OH。

[0389] 术语“羟基-氟烷基”包括取代有一个或多个羟基和一个或多个氟原子的支链和直链饱和烷基。羟基-氟烷基的代表性实例包括但不限于-CF₂OH和-CF₂CH₂OH。

[0390] 本申请使用的“亚烷基”是指具有通式-(CH₂)_n-的二价烷基,其中n为1至10。非限制性实例包括亚甲基、二亚甲基、三亚甲基、四亚甲基、五亚甲基和六亚甲基。例如,“C₁₋₆亚烷基”表示具有1至6个碳原子的直链和支链亚烷基。此外,例如,“C₀₋₄亚烷基”表示键和具有1至4个碳原子的直链和支链亚烷基。

[0391] 本申请使用的“氘代亚烷基”是指其中一个或多个氢原子已被氘原子取代的亚烷基。例如,“C₁₋₆氘代亚烷基”表示具有1至6个碳原子的直链和支链氘代亚烷基。

[0392] 本申请使用的“氟亚烷基”是指取代有一个或多个氟原子的亚烷基。例如,“C₁₋₆氟

代亚烷基”表示具有1至6个碳原子的直链和支链氟亚烷基。

[0393] 术语“烯基”是指含有2至12个碳原子和至少一个碳-碳双键的直链或支链烃基。示例性的这种基团包括乙烯基或烯丙基。例如，“C₂₋₆烯基”表示具有2至6个碳原子的直链和支链烯基。

[0394] 术语“炔基”是指含有2至12个碳原子和至少一个碳-碳三键的直链或支链烃基。示例性的这种基团包括乙炔基。例如，“C₂₋₆炔基”表示具有2至6个碳原子的直链和支链炔基。

[0395] 本申请使用的术语“环烷基”是指通过从饱和环碳原子除去一个氢原子而衍生自非芳族单环或多环烃分子的基团。环烷基的代表性实例包括但不限于环丙基、环戊基和环己基。当数字以符号“C”后的下标出现时，下标更具体地定义特定环烷基可能含有的碳原子数。例如，C₃₋₆环烷基”表示具有3至6个碳原子的环烷基。

[0396] 术语“氟环烷基”是指其中一个或多个氢原子被一个或多个氟基团取代的环烷基。

[0397] 本申请使用的术语“环烷基亚烷基”是指通过亚烷基与母体分子部分连接的环烷基。例如，“(C₃₋₆环烷基)-(C₀₋₂亚烷基)”表示通过C₁₋₂亚烷基与母体分子部分连接的C₃₋₆环烷基。

[0398] 本申请使用的术语“烷氧基”是指经过氧原子与母体分子部分连接的烷基，例如甲氧基(-OCH₃)。例如，“C₁₋₃烷氧基”是指具有1至3个碳原子的烷氧基。

[0399] 术语“氟烷氧基”和“-O(氟烷基)”表示通过氧键(-O-)连接的如上定义的氟烷基。例如，“C₁₋₄氟烷氧基”意在包括C₁、C₂、C₃和C₄氟烷氧基。

[0400] 术语“羟基烷氧基”表示通过氧键(-O-)连接的如上定义的羟基烷基。例如，“C₁₋₄羟基烷氧基”意在包括C₁、C₂、C₃和C₄羟基烷氧基。

[0401] 本申请使用的术语“环烷氧基”是指通过氧原子与母体分子部分连接的环烷基，例如环丙氧基(-O(环丙基))。

[0402] 本申请使用的术语“烷氧基烷氧基”是指通过烷氧基与母体分子部分连接的烷氧基。例如，“(C₁₋₃烷氧基)-(C₁₋₆烷氧基)”表示通过C₁₋₆烷氧基与母体分子部分连接的C₁₋₃烷氧基。

[0403] 本申请使用的术语“烷氧基亚烷基”是指通过亚烷基与母体分子部分连接的烷氧基。例如，“(C₁₋₃烷氧基)-(C₁₋₃亚烷基)”表示通过C₁₋₃亚烷基与母体分子部分连接的C₁₋₃烷氧基。

[0404] 本申请使用的术语“氟烷氧基亚烷基”是指通过亚烷基连接的氟烷氧基。例如，“(C₁₋₂氟烷氧基)-(C₁₋₂亚烷基)”表示通过C₁₋₂亚烷基与母体分子部分连接的C₁₋₂氟烷氧基。

[0405] 本申请使用的术语“烷氧基-氟亚烷基”是指通过氟亚烷基与母体分子部分连接的烷氧基。例如，“(C₁₋₃烷氧基)-(C₁₋₃氟亚烷基)”表示通过C₁₋₃氟亚烷基与母体分子部分连接的C₁₋₃烷氧基。

[0406] 本申请使用的术语“氘代烷氧基-氘代亚烷基”是指通过氘亚烷基与母体分子部分连接的氘代烷氧基。例如，“(C₁₋₃氘代烷氧基)-(C₁₋₃氘代亚烷基)”表示通过C₁₋₃氘代亚烷基与母体分子部分连接的C₁₋₃氘代烷氧基。

[0407] 本申请使用的术语“烷基硫基”是指通过硫原子与母体分子部分连接的烷基，例如甲基硫基(-SCH₃)。例如，“C₁₋₃烷基硫基”表示具有1至3个碳原子的烷基硫基。

[0408] 本申请使用的术语“芳基”是指通过除去与芳环键合的一个氢原子衍生自含有芳

环的分子的一组原子。芳基的代表性实例包括但不限于苯基、萘基、茚满基、茚基和1,2,3,4-四氢萘基-5-基。芳基环可为未取代的或可含有一个或多个取代基,只要化合价允许。

[0409] 本申请使用的术语“苄基”是指其中一个氢原子被苯基取代的甲基。苯基环可为未取代的或可含有一个或多个取代基,只要化合价允许。

[0410] 本申请使用的术语“芳基氧基”是指通过氧基连接的芳基。

[0411] 本申请使用的术语“苯氧基”是指通过氧基连接的苯基(-O-苯基)。苯基环可为未取代的或可含有一个或多个取代基,只要化合价允许。

[0412] 术语“杂原子”是指氧(O)、硫(S)和氮(N)。

[0413] 术语“杂环”或“杂环基”可互换使用,并且是指非芳族3至7元单环基团和6至11元二环基团,其中至少一个环具有至少一个杂原子(O、S或N),所述含杂原子的环优选具有1至3个独立地选自O、S和/或N的杂原子。含有杂原子的这种基团的每个环可含有一个或两个氧原子或硫原子和/或1至4个氮原子,条件是每个环中杂原子的总数为4或更少,并且进一步条件是环含有至少一个碳原子。氮和硫原子可任选地被氧化并且氮原子可以任选地被季铵化。完成二环基团的稠环可仅含有碳原子并且可为饱和的、部分饱和的或不饱和的。杂环基团可连接在任何可用的氮或碳原子上。杂环可为未取代的或可含有一个或多个取代基,只要化合价允许。

[0414] 示例性的单环杂环基包括氧杂环丁烷基、氮杂环丁烷基、吡咯烷基、咪唑啉基、噁唑烷基、异噁唑啉基、噻唑烷基、异噻唑烷基、四氢呋喃基、哌啶基、哌嗪基、2-氧代哌嗪基、2-氧代哌啶基、2-氧代吡咯烷基、2-氧代氮杂茛基、氮杂茛基、4-哌啶酮基、四氢吡喃基、吗啉基、硫吗啉基、硫吗啉基亚砷、硫吗啉基砷(二氧化硫吗啉基)、1,3-二氧杂环戊烷和四氢-1,1-二氧代噻吩基。示例性二环杂环基团包括奎宁环基。

[0415] 术语“杂芳基”是指取代和未取代的芳族5-或6-元单环基团和9-或10-元二环基团,其在至少一个环中具有至少一个杂原子(O、S或N),所述含有杂原子的环优选具有1、2或3个独立地选自O、S和/或N的杂原子。含有杂原子的杂芳基的每个环可含有一个或两个氧原子或硫原子和/或1至4个氮原子,条件是每个环中杂原子的总数为4或更少,并且每个环具有至少一个碳原子。完成二环基团的稠环可仅含有碳原子并且可为饱和的、部分饱和的或不饱和的。氮和硫原子可任选地被氧化并且氮原子可任选地被季铵化。作为二环或三环的杂芳基必须包括至少一个完全芳族环,但其它稠合的一个或多个环可为芳族或非芳族的。杂芳基可连接在任何环的任何可用的氮或碳原子。杂芳基环系可为未取代的或可含有一个或多个取代基。

[0416] 示例性的单环杂芳基包括吡咯基、吡唑基、吡唑啉基、咪唑基、噁唑基、异噁唑基、噻唑基、噻二唑基、异噻唑基、呋喃基、噻吩基、噁二唑基、吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、哒嗪基和三嗪基。

[0417] 示例性的二环杂芳基包括吲哚基、苯并噻唑基、苯并二氧杂环戊烯基、苯并噁唑基、苯并噻吩基、喹啉基、四氢异喹啉基、异喹啉基、苯并咪唑基、苯并吡喃基、吲哚基、苯并呋喃基、色酮基(chromonyl)、香豆素基、苯并吡喃基、噌啉基、喹喔啉基、吲唑基、吡咯并吡啶基、呋喃并吡啶基、二氢异吲哚基和四氢喹啉基。

[0418] 本申请使用的术语“杂芳基氧基”是指通过氧基与母体分子部分连接的杂芳基。

[0419] 术语“芳基亚烷基”是指通过亚烷基与母体分子部分连接的芳基。例如,“芳基(C₁₋₂

亚烷基)”是指通过C₁₋₂亚烷基与母体分子部分连接的芳基。

[0420] 术语“杂芳基亚烷基”是指通过亚烷基与母体分子部分连接的杂芳基。例如，“杂芳基(C₁₋₂亚烷基)”是指通过C₁₋₂亚烷基与母体分子部分连接的杂芳基。

[0421] 术语“芳基氧基亚烷基”是指通过亚烷基与母体分子部分连接的芳基氧基。例如，“芳基氧基-(C₁₋₂亚烷基)”是指通过C₁₋₂亚烷基与母体分子部分连接的芳基氧基。

[0422] 术语“杂芳氧基亚烷基”是指通过亚烷基与母体分子部分连接的杂芳基氧基。例如，“杂芳基氧基-(C₁₋₂亚烷基)”是指通过C₁₋₂亚烷基与母体分子部分连接的杂芳基氧基。

[0423] 本发明化合物可作为无定形固体或结晶固体提供。冻干可用来提供作为无定形固体的化合物。

[0424] 应进一步理解,式(I)至(VIII)化合物化合物的溶剂化物(例如水合物)也在本发明的范围内。术语“溶剂化物”意指本发明化合物与一种或多种溶剂分子(无论是有机还是无机的)的物理缔合。这种物理缔合包括氢键。在某些情况下,例如当一种或多种溶剂分子掺入结晶固体的晶格中时,能够分离溶剂化物。“溶剂化物”涵盖溶液相和可分离的溶剂化物。示例性的溶剂化物包括水合物、乙醇化物、甲醇化物、异丙醇化物、乙腈溶剂化物和乙酸乙酯溶剂化物。溶剂化的方法是本领域已知的。

[0425] 另外,式(I)至(VIII)化合物在其制备之后可被分离和纯化以获得含有等于或大于99%的式(I)至(VIII)化合物(“基本上纯的”)的量的组合物,然后将其如本申请所述使用或配制。所述“基本上纯的”式(I)至(VIII)化合物在本申请中也被视作本发明的一部分。

[0426] “稳定的化合物”和“稳定的结构”意在表示对于经受从反应混合物中分离至有用的纯度并配制成有效的治疗剂足够稳定的化合物。本发明意在具体实施稳定的化合物。

[0427] 本发明化合物意在包括本发明化合物中存在的原子的所有同位素。同位素包括具有相同原子序数但具有不同质量数的那些原子。通过一般实例而非限制的方式,氢的同位素包括氘(D)和氚(T)。碳的同位素包括¹³C和¹⁴C。同位素标记的本发明化合物通常可通过本领域技术人员已知的常规技术或通过本申请所述那些类似的方法使用适当的同位素标记的试剂代替另外使用的未标记的试剂来制备。例如,甲基(-CH₃)也包括氘代甲基,诸如-CD₃。

[0428] 生物学

[0429] 术语“PAR4拮抗剂”表示血小板聚集的抑制剂,其结合PAR4并抑制PAR4切割和/或信号传导。通常,与对照细胞中的这种活性相比,PAR4活性以剂量依赖性方式降低至少10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%或100%。对照细胞是尚未用该化合物处理的细胞。PAR4活性通过本领域的任何标准方法确定,包括本申请描述的那些(例如PAR4表达细胞中的钙动员、血小板聚集,测量例如钙动员、P-选择素或CD40L释放的血小板活化测定,或血栓形成和止血模型)。在某些实施方案中,血小板活化通过血小板细胞质的变化、血小板膜的变化、血小板释放的分析物水平的变化、血小板形态的变化,流动或搅拌的全血中血小板形成血栓或血小板聚集的能力、血小板粘附到静态表面(静态表面用相关配体(例如,血管性血友病因子(Willebrand Factor)、胶原、纤维蛋白原、其他细胞外基质蛋白、任何蛋白质的合成片段或其任何组合)衍生化)的能力,血小板形状的变化或其任何组合来测量。在一个实施方案中,血小板活化通过血小板释放的一种或多种分析物的水平变化来测量。例如,血小板释放的一种或多种分析物可以是P-选择蛋白(CD62p)、CD63、ATP或其任何

组合。在一个具体实施方案中,血小板活化通过纤维蛋白原或GPIIb/IIIa抗体与血小板的结合水平来测量。在其他实施方案中,血小板活化通过血小板活化后血管扩张剂刺激的磷酸蛋白(VASP)的磷酸化程度来测量。在其他实施方案中,血小板活化通过血小板-白细胞聚集体的水平来测量。在某些实施方案中,血小板活化通过蛋白质组学分析(proteomics profiling)来测量。术语“PAR4拮抗剂”还包括抑制PAR1和PAR4两者的化合物。

[0430] 优选地,本发明化合物在PAR4FLIPR测定(在下文中描述)中具有约10 μ M,优选1 μ M或更低,更优选100nM或更低,甚至更优选10nM或更低的IC₅₀值。表中示出了本发明化合物的PAR4FLIPR测定数据。

[0431] 在一些实施方案中,本发明提供药物组合物,其包含药学上可接受的载体和治疗有效量的式(I)、(II)、(III)、(IV)、(V)、(VI)、(VII)或(VIII)化合物,优选选自实施例之一的化合物,更优选实施例1至292,或其立体异构体、互变异构体、药学上可接受的盐或溶剂化物,单独或与另一种治疗剂组合。

[0432] 在一些实施方案中,本发明提供药物组合物,其进一步包含另外一种或多种治疗剂。在优选的实施方案中,本发明提供药物组合物,其中另外的治疗剂是抗血小板药或其组合。优选地,抗血小板药是P2Y₁₂拮抗剂和/或阿司匹林。优选地,P2Y₁₂拮抗剂是氯吡格雷(clopidogrel)、替格瑞洛(ticagrelor)或普拉格雷(prasugrel)。在另一个优选的实施方案中,本发明提供药物组合物,其中另外的治疗剂是抗凝血剂或其组合。优选地,抗凝血剂是FXa抑制剂、凝血酶抑制剂或FXIa抑制剂。优选地,FXa抑制剂是阿哌沙班(apixaban)、利伐沙班(rivaroxaban)、依多沙班(edoxaban)或贝曲西班(betrixaban)。优选地,凝血酶抑制剂是达比加群(dabigatran)。

[0433] 理想的是找到与已知抗血小板药相比具有有利和改善特性的化合物,其具有作为实例给出的一个或多个以下类别,并且不意在进行限制:(a) 药物动力学性质,包括口服生物利用度、半衰期和清除;(b) 药物性质;(c) 剂量要求;(d) 降低血液浓度峰-谷特性的因素;(e) 增加受体处活性药物浓度的因素;(f) 减少临床药物相互作用的责任(liability)的因素;(g) 减少不良副作用的可能性(potential)的因素,包括对其他生物靶标的选择性;(h) 具有降低出血倾向(propensity)的改善的治疗指数;和(h) 改善制造成本或可行性的因素。

[0434] 本申请使用的术语“患者”涵盖所有哺乳动物物种。

[0435] 本申请使用的术语“受试者”是指任何可能受益于PAR4拮抗剂治疗的人或非人生物体。示例性受试者包括具有心血管疾病危险因素的任何年龄的人,或已经经历过一次心血管疾病发作的患者。常见的危险因素包括但不限于年龄、男性、高血压、吸烟或吸烟史、甘油三酯升高、总胆固醇或LDL胆固醇升高。

[0436] 在一些实施方案中,受试者为具有双重PAR1/PAR4血小板受体库的物种。本申请使用的术语“双重PAR1/PAR4血小板受体库”意指受试者在血小板或其前体中表达PAR1和PAR4。具有双重PAR1/PAR4血小板受体库的示例性受试者包括人、非人灵长类动物和豚鼠。

[0437] 在其它实施方案中,受试者为具有双重PAR3/PAR4血小板受体库的物种。本申请使用的术语“双重PAR3/PAR4血小板受体库”意指受试者在血小板或其前体中表达PAR3和PAR4。具有双重PAR3/PAR4血小板受体库的示例性受试者包括啮齿动物和兔。

[0438] 本申请使用的“治疗(treating或treatment)”包括治疗哺乳动物,特别是人的疾病状态,并且包括:(a) 抑制疾病状态,即阻止其发展;和/或(b) 缓解疾病状态,即导致疾病

状态的消退。

[0439] 本申请使用的“预防 (prophylaxis)”或“防治 (prevention)”涵盖旨在降低临床疾病状态发生的可能性的哺乳动物,特别是人的亚临床疾病状态的预防性治疗。基于已知与一般人群相比增加遭受临床疾病状态风险的因素选择患者进行预防性治疗。“预防”治疗可分为(a)初级预防和(b)二级预防。初级预防定义为对尚未呈现临床疾病状态的受试者进行治疗,而将二级预防定义为防止第二次出现相同或类似的临床疾病状态。

[0440] 本申请使用的“降低风险”涵盖降低临床疾病状态发生率的疗法。因此,初级和二级预防疗法为减少风险的实例。

[0441] “治疗有效量”意在包括当单独或组合施用抑制和/或拮抗PAR4和/或预防或治疗本申请所列病症的有效量的本发明化合物的量。当应用于组合时,该术语是指导致预防性或治疗性效果的活性成分的组合量,无论是组合、连续或同时施用。

[0442] 本申请使用的术语“血栓形成 (thrombosis)”是指在血管内形成或存在血栓(血栓(pl. thrombi)),可能导致由血管供应的组织的缺血或梗塞。本申请使用的术语“栓塞 (embolism)”是指由血液流入其贮存部位的凝块或异物突然阻塞动脉。本申请使用的术语“血栓栓塞 (thromboembolism)”是指由从起源部位塞住另一血管的血流携带的血栓形成物质阻塞血管。术语“血栓栓塞性疾病 (thromboembolic disorder)”包含“血栓性”和“栓塞性”病症(定义如上)。

[0443] 本申请使用的术语“血栓栓塞性病症”包括动脉心血管血栓栓塞性病症、静脉心血管或脑血管血栓栓塞性病症和心脏腔室或外周循环中的血栓栓塞性病症。本申请使用的术语“血栓栓塞性病症”还包括具体病症,其选自但不限于不稳定型心绞痛或其它急性冠状动脉综合征、心房纤颤、首次或复发性心肌梗塞、缺血性猝死、短暂性缺血发作、中风、动脉粥样硬化、外周动脉闭塞性疾病、静脉血栓形成、深静脉血栓形成、血栓性静脉炎、动脉栓塞、冠状动脉血栓形成、脑动脉血栓形成、脑栓塞、肾栓塞、肺栓塞和由其中血液暴露于促进血栓形成的人工表面的医疗植入物、装置或手术而造成的血栓形成。医疗植入物或装置包括但不限于:假体瓣膜、人工瓣膜、留置导管、支架、血液氧合器、分流器、血管进入端口、心室辅助装置和人工心脏或心脏腔室以及血管移植物。手术包括但不限于:心肺转流术、经皮冠状动脉介入治疗和血液透析。在另一实施方案中,术语“血栓栓塞性病症”包括急性冠状动脉综合征、中风、深静脉血栓形成和肺栓塞。

[0444] 在另一实施方案中,本发明提供一种治疗血栓栓塞性病症的方法,其中所述血栓栓塞性病症选自不稳定型心绞痛、急性冠状动脉综合征、心房纤颤、心肌梗塞、短暂性缺血发作、中风、动脉粥样硬化、外周动脉闭塞性疾病、静脉血栓形成、深静脉血栓形成、血栓性静脉炎、动脉栓塞、冠状动脉血栓形成、脑动脉血栓形成、脑栓塞、肾栓塞、肺栓塞和由其中血液暴露于促进血栓形成的人工表面的医疗植入物、装置或手术而造成的血栓形成。在另一实施方案中,本发明提供一种治疗血栓栓塞性病症的方法,其中所述血栓栓塞性病症选自急性冠状动脉综合征、中风、静脉血栓形成、心房纤颤和由医疗植入物和装置而造成的血栓形成。

[0445] 在另一实施方案中,本发明提供一种初级预防血栓栓塞性病症的方法,其中所述血栓栓塞性病症选自不稳定型心绞痛、急性冠状动脉综合征、心房纤颤、心肌梗塞、缺血性猝死、短暂性缺血发作、中风、动脉粥样硬化、外周动脉闭塞性疾病、静脉血栓形成、深静脉

血栓形成、血栓性静脉炎、动脉栓塞、冠状动脉血栓形成、脑动脉血栓形成、脑栓塞、肾栓塞、肺栓塞和由其中血液暴露于促进血栓形成的人工表面的医疗植入物、装置或手术而造成的血栓形成。在另一实施方案中,本发明提供一种初级预防血栓栓塞性病症的方法,其中所述血栓栓塞性病症选自急性冠状动脉综合征、中风、静脉血栓形成和由医疗植入物和装置而造成的血栓形成。

[0446] 在另一实施方案中,本发明提供一种二级预防血栓栓塞性病症的方法,其中所述血栓栓塞性病症选自不稳定型心绞痛、急性冠状动脉综合征、心房纤颤、复发性心肌梗塞、短暂性缺血发作、中风、动脉粥样硬化、外周动脉闭塞性疾病、静脉血栓形成、深静脉血栓形成、血栓性静脉炎、动脉栓塞、冠状动脉血栓形成、脑动脉血栓形成、脑栓塞、肾栓塞、肺栓塞和由其中血液暴露于促进血栓形成的人工表面的医疗植入物、装置或手术而造成的血栓形成。在另一实施方案中,本发明提供一种二级预防血栓栓塞性病症的方法,其中所述血栓栓塞性病症选自急性冠状动脉综合征、中风、心房纤颤和静脉血栓形成。

[0447] 本申请使用的术语“中风”是指由颈总动脉(carotid communis)、颈内动脉(carotid interna)或脑内动脉闭塞性血栓形成引起的栓塞性中风或动脉血栓性中风。

[0448] 值得注意的是,血栓形成包括血管闭塞(例如,旁路后)和再闭塞(例如,在经皮腔内冠状动脉血管成形术期间或之后)。血栓栓塞性病症可由以下条件引起,包括但不限于:动脉粥样硬化、手术或手术并发症、长期卧床、心房纤颤、先天性血栓形成倾向、癌症、糖尿病,药物或激素的作用和妊娠并发症。

[0449] 血栓栓塞性病症常与具有动脉粥样硬化患者有关。动脉粥样硬化的风险因素包括但不限于男性、年龄、高血压、血脂异常和糖尿病。动脉粥样硬化的风险因素同时也是动脉粥样硬化并发症(即血栓栓塞性病症)的风险因素。

[0450] 同样,心房纤颤常与血栓栓塞性病症相关。心房纤颤和随后的血栓栓塞性病症的风险因素包括心血管疾病、风湿性心脏病、非风湿性二尖瓣疾病、高血压性心血管疾病、慢性肺病和各种各样的心脏异常以及甲状腺毒症。

[0451] 糖尿病常与动脉粥样硬化和血栓栓塞性病症相关。更常见的2型的风险因素包括但不限于家族史、肥胖、身体活动不足、种族/种族划分、先前空腹血糖或葡萄糖耐量测试受损、妊娠糖尿病史或“大婴儿”分娩史、高血压、低HDL胆固醇和多囊卵巢综合征。

[0452] 血栓形成与多种肿瘤类型相关,例如胰腺癌、乳腺癌、脑肿瘤、肺癌、卵巢癌、前列腺癌、胃肠道恶性肿瘤和霍奇金或非霍奇金淋巴瘤。最近的研究表明,具有血栓形成的患者中的癌症频率反映了一般人群中具体癌症类型的频率。(Levitan,N.等人,Medicine (Baltimore),78(5):285-291(1999);Levine M.等人,N.Engl.J.Med.,334(11):677-681(1996);Blom,J.W.等人,JAMA,293(6):715-722(2005))。因此,与男性血栓形成有关的最常见的癌症为前列腺癌、结肠直肠癌、脑癌和肺癌,与女性血栓形成有关的最常见的癌症为乳腺癌、卵巢癌和肺癌。观察到的癌症患者静脉血栓栓塞(VTE)发生率是显著的。不同肿瘤类型之间VTE的变化率最可能与患者群体的选择有关。处于血栓形成风险的癌症患者可能具有以下任何或全部风险因素:(i)癌症的阶段(即转移的存在),(ii)中央静脉导管的存在,(iii)手术和抗癌疗法包括化疗,和(iv)激素和抗血管生成药物。因此,常见的临床实践是给予具有晚期肿瘤的患者肝素或低分子肝素以预防血栓栓塞性病症。FDA已批准了许多低分子量肝素制剂用于这些适应症。

[0453] 本申请使用的术语“药物组合物”意指任何组合物,其含有至少一种治疗或生物活性剂并且适于向患者施用。这些制剂中的任何一种都可通过本领域公知和公认的方法来制备。参见例如Gennaro,A.R.,ed.,Remington:The Science and Practice of Pharmacy, 20th Edition,Mack Publishing Co.,Easton,Pa. (2000)。

[0454] 本发明包括向受试者施用药物组合物,所述药物组合物包含结合PAR4并抑制PAR4切割和/或信号传导的化合物(在本申请中称为“PAR4拮抗剂”或“治疗性化合物”)。

[0455] 药物组合物使用本领域已知的方法施用。优选地,所述化合物通过口服、经直肠、鼻内、通过吸入、局部或胃肠外,例如皮下、腹膜内、肌肉内和静脉内施用。任选将所述化合物作为治疗药物的混合物(cocktail)的组分配制以治疗血栓栓塞性病症。在一个实施方案中,药物组合物经口服施用。

[0456] 利用常规方法将本申请所述的治疗性化合物配制成药物组合物。例如,将PAR4拮抗剂配制成用于口服施用的胶囊或片剂。胶囊可含有任何标准的药学上可接受的材料,诸如明胶或纤维素。片剂可根据常规操作通过压缩治疗化合物与固体载体和润滑剂的混合物来配制。固体载体的实例包括淀粉和糖膨润土。所述化合物以含有粘合剂(例如乳糖或甘露醇)、常规填充剂和压片剂的硬壳片剂或胶囊的形式施用。其它制剂包括软膏剂、栓剂、糊剂、喷雾剂、贴剂、乳膏剂、凝胶剂、可吸收海绵或泡沫剂。这样的制剂使用本领域公知的方法生产。本发明的组合物也可用于肠胃外施用,诸如静脉内、皮下、肌肉内和腹膜内施用。适用于肠胃外施用的制剂的实例包括活性剂与等渗盐水溶液、5%葡萄糖溶液或另一种标准药学上可接受的赋形剂中的水溶液。标准增溶剂诸如PVP或环糊精也用作递送治疗性化合物的药物赋形剂。

[0457] PAR4拮抗剂的优选剂量是生物活性剂量。生物活性剂量是将抑制PAR4的切割和/或信号传导并具有抗血栓形成作用的剂量。期望地,PAR4拮抗剂具有将PAR4的活性比未处理的对照水平降低至少5%、10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、100%或100%以上。血小板中PAR4的水平通过本领域已知的任何方法测量,包括例如受体结合测定、血小板聚集、血小板活化测定(例如通过FACS的p-选择素表达)、蛋白质印迹或使用PAR4切割敏感性抗体的ELISA分析。或者,通过评估由PAR4引发的细胞信号传导(例如钙动员或其它第二信使测定)来测量PAR4的生物学活性。

[0458] 在一些实施方案中,治疗有效量的PAR4化合物优选为约小于100mg/kg、50

[0459] mg/kg、10mg/kg、5mg/kg、1mg/kg或小于1mg/kg。在更优选的实施方案中,PAR4化合物的治疗有效量小于5mg/kg。在最优选的实施方案中,PAR4化合物的治疗有效量小于1mg/kg。正如本领域技术人员所认识的,有效剂量取决于施用途径和赋形剂的使用而变化。

[0460] 本发明的PAR4拮抗剂的活性可在多种体外测定中测量。示例性测定如下所示。

[0461] FLIPR测定是用于测量本发明的PAR4拮抗剂活性的示例性体外测定。在该测定中,通过PAR4激动剂在PAR4表达细胞中诱导细胞内钙动员,并监测钙动员。

[0462] AYPGKF为一种已知的PAR4激动剂。另一种PAR4激动剂为H-Ala-Phe(4-F)-Pro-Gly-Trp-Leu-Val-Lys-Asn-Gly-NH₂。如WO2013/163279的实施例B中所示,在FLIPR测定中验证了H-Ala-Phe(4-F)-Pro-Gly-Trp-Leu-Val-Lys-Asn-Gly-NH₂作为PAR4激动剂。使用AYPGKF对H-Ala-Phe(4-F)-Pro-Gly-Trp-Leu-Val-Lys-Asn-Gly-NH₂进行约180个化合物的IC₅₀值的并排比较。结果表明两种测定之间的强相关。此外,与AYPGKF相比,H-Ala-Phe(4-

F)-Pro-Gly-Trp-Leu-Val-Lys-Asn-Gly-NH₂具有改善的激动剂活性,其具有在FLIPR测定中比AYPGKF的EC₅₀值低10倍的EC₅₀值。可使用本领域技术人员公知的方法合成H-Ala-Phe(4-F)-Pro-Gly-Trp-Leu-Val-Lys-Asn-Gly-NH₂。

[0463] FLIPR测定也可用作反向筛选(counterscreen)来测试表达PAR1和PAR4两者的细胞系中的激动剂活性或PAR1拮抗剂活性。可通过化合物抑制由PAR1激动剂肽SFLLRN或其它PAR1激动剂肽诱导的钙动员的能力来测试PAR1拮抗剂活性。

[0464] 如下文所示,本发明化合物可在体外测试它们抑制由 γ -凝血酶诱导的血小板聚集的能力。 γ -凝血酶为不再与PAR1相互作用的 α -凝血酶的蛋白水解产物,选择性切割并激活PAR4(Soslau,G.et al., "Unique pathway of thrombin-induced platelet aggregation mediated by glycoprotein Ib", J.Biol.Chem., 276:21173-21183 (2001))。可在96孔微孔板聚集测定格式中或使用标准血小板凝集计监测血小板聚集。聚集测定也可用于测试化合物抑制由PAR4激动剂肽、PAR1激动剂肽、ADP或血栓烷类似物U46619诱导的血小板聚集的选择性。

[0465] 本发明化合物可以在体外测试其抑制由 α -凝血酶诱导的血小板聚集的能力,如下所示。 α -凝血酶激活PAR1和PAR4。可以使用标准光学聚集度计(aggregometer)测量本发明的选择性PAR4拮抗剂抑制血小板聚集的能力。

[0466] 本发明化合物可以在体外测试其抑制组织因子诱导的血小板聚集的能力,如下所示。该测定中的条件模拟血栓形成期间的生理学事件。在该测定中,通过添加组织因子和CaCl₂引发人PRP中的血小板聚集。组织因子是外源性凝血级联的起始因子,在人动脉粥样硬化斑块中高度升高。血液暴露于动脉粥样硬化部位的组织因子引发凝血酶的强烈产生并诱导阻塞性血栓的形成。

[0467] 本发明的PAR4拮抗剂的活性也可在多种体内测定中测量。可提供血栓形成和止血的模型以测试本发明的PAR4拮抗剂作为抗血栓形成剂的效力的示例性哺乳动物包括但不限于豚鼠和灵长类。相关的功效模型包括但不限于电诱导颈动脉血栓形成、FeCl₃诱导的颈动脉血栓形成和动静脉分流血栓形成。肾出血时间、肾脏出血时间和其它出血时间测量的模型可用于评估本发明所述的抗血栓剂的出血风险。

[0468] 测定

[0469] 材料

[0470] 1) PAR1和PAR4激动剂肽

[0471] SFLLRR是已知的高亲和力PAR1选择性激动剂肽。(参考文献:Seiler,S.M., "Thrombin receptor antagonists", Seminars in Thrombosis and Hemostasis, 22(3): 223-232 (1996).) 合成PAR4激动剂肽AYPGKF和H-Ala-Phe(4-F)-Pro-Gly-Trp-Leu-Val-Lys-Asn-Gly-NH₂。在FLIPR测定(对于H-Ala-Phe(4-F)-Pro-Gly-Trp-Leu-Val-Lys-Asn-Gly-NH₂而言EC₅₀值为8 μ M且对于AYPGKF而言EC₅₀值为60 μ M)和洗涤的血小板聚集测定(对于H-Ala-Phe(4-F)-Pro-Gly-Trp-Leu-Val-Lys-Asn-Gly-NH₂而言EC₅₀值为0.9 μ M且对于AYPGKF而言EC₅₀值为12 μ M)中,H-Ala-Phe(4-F)-Pro-Gly-Trp-Leu-Val-Lys-Asn-Gly-NH₂显示比AYPGKF改善的PAR4激动剂活性。

[0472] 2) 表达PAR4的细胞

[0473] 通过转染人PAR4(F2R23) cDNA表达载体的标准方法产生稳定表达PAR4的HEK293细

胞,并基于PAR4蛋白表达或mRNA表达进行选择。这些细胞使用FLIPR®(荧光成像板读取器;Molecular Devices Corp.)展示对PAR4激动剂肽诱导的细胞内钙升高的功能性响应。这些细胞也表达内源性PAR1并且可在用PAR1激动剂肽刺激时引发钙信号。因此,相同的细胞也用于确定针对PAR1的选择性和两种受体的激动剂活性。繁殖来自HEK293PAR4克隆1.2A(BMS Arctic ID 383940)的细胞并用于钙动员研究。

[0474] 3) 制备富血小板血浆 (PRP)

[0475] 将人血液以每9ml血液1ml的比例收集在3.8%柠檬酸钠中,并在Sorvall® RT6000B离心机中以900转/分钟(rpm)在室温(RT)离心15分钟。收集PRP并用于聚集测定。将最终浓度为1单位/mL的Refludan(Berlex Labs,Wayne,NJ)(一种重组水蛭素)添加到样品中以选择性地防止由残余 α -凝血酶污染诱导的PAR1活化。将剩余的血液样品在室温以2500rpm离心5分钟以收集贫血小板血浆 (PPP)。

[0476] 4) 洗涤血小板 (WP) 的制备

[0477] 以每10ml血液1.4ml的比例在ACD(85mM柠檬酸三钠、78mM柠檬酸、110mM D-葡萄糖,pH 4.4)中收集人血。通过在170g离心14分钟分离PRP,并通过在1300g离心6分钟使血小板进一步沉淀。用含有1mg/ml牛血清白蛋白的10ml ACD洗涤血小板一次。在Tyrode缓冲液(137mM NaCl、2mM KCl、1.0mM MgCl₂、1mM CaCl₂、5mM葡萄糖、20mM HEPES pH 7.4)中以约 2.5×10^8 /ml重悬血小板。

[0478] 在表达PAR4的HEK293细胞中的FLIPR测定

[0479] 使用HEK293细胞中基于FLIPR的钙动员测定来测量对PAR1的PAR4拮抗作用、激动作用和选择性。通过监测H-Ala-Phe(4-F)-Pro-Gly-Trp-Leu-Val-Lys-Asn-Gly-NH₂诱导的细胞内钙动员,在表达PAR4的细胞中测试本发明的PAR4拮抗剂的活性。还进行了激动剂活性和PAR1拮抗剂活性的反向筛选。简而言之,将表达PAR1/PAR4的HEK293细胞在含有10%热灭活FBS、1%青霉素-链霉素、10 μ g/mL杀稻瘟菌素和100 μ g/mL Zeocin的DMEM(Life Technology,Grand Island,NY)中在37°C和5%CO₂生长。在实验前将细胞在黑色384孔Purecoat胺透明底板(Becton Dickinson Biosciences,San Jose,CA)中以10,000个细胞/孔在30 μ L生长培养基中铺板过夜,并在37°C的潮湿室中与5%CO₂过夜。在添加化合物之前,将细胞培养基替换为40 μ L含1X钙和镁的Hank平衡盐水溶液(HBSS)(含有20mM HEPES)和1:1000稀释荧光钙指示剂(CodexBiosolutions,Gaithersburg,MD)。在37°C30分钟温育期和在室温另外30分钟温育和平衡期后,以0.17%二甲基亚砜(DMSO)最终浓度以不同浓度添加20 μ L测试化合物(稀释于1X HBSS缓冲液中)。使用功能性药物筛选系统(FDSS,Hamamatsu,Japan)测量荧光强度的变化以确定激动剂活性。然后将细胞在室温温育30分钟,随后添加20 μ L激动剂肽用于拮抗剂活性测量。常规测试PAR4激动剂肽(H-Ala-Phe(4-F)-Pro-Gly-Trp-Leu-Val-Lys-Asn-Gly-NH₂)和PAR1激动剂肽(SFFLRR)以确保在测定中的EC₅₀值(对于PAR4激动剂肽为约5 μ M和对于PAR1激动剂肽为约2 μ M)的合适响应。化合物效能来源于11点浓度-响应曲线。

[0480] γ 凝血酶诱导的血小板聚集测定

[0481] 本发明化合物抑制由 γ -凝血酶诱导的血小板聚集的能力在96孔微孔板聚集测定形式中进行测试。简而言之,将90 μ L的PRP或经洗涤的血小板在37°C用3倍系列稀释的测试化合物(被制备为于二甲基亚砜(DMSO)中的100倍储备溶液)预温育5分钟。通过添加终浓度

为50-100nM的10 μ L的 γ -凝血酶 (Haematologic Technologies, Inc. Essex Junction, VT) 引发聚集, 其每天滴定以实现80%的血小板聚集。然后将板置于37 $^{\circ}$ C的 **SpectraMax[®] Plus** Plate Reader (Molecular Devices) 中。使用动力学分析模式在405nm的波长处监测血小板聚集。在第一个数据采集时间点之前, 将板摇动10秒钟以使混合充分。随后每10秒钟收集一次数据, 总计达7分钟。使用 **SoftMax[®] 5.4.1** 软件收集数据并导出到Microsoft Excel进行分析。使用通过激动剂单独实现75%血小板活化的时间点的光密度 (OD) 值用于分析。未经任何处理的PRP样品的OD值作为OD最大值, 并且来自不含血小板的PPP样品的OD值用作OD最小值。基于下式计算血小板聚集抑制 (IPA) : %IPA = (100-100*[OD化合物-OD最小值]/[OD最大值-OD最小值])。使用32位 **Excel[®] Version 2 Build 30** 的XLfit (ID Business Solutions Limited), 通过将%IPA值与单点浓度响应方程拟合来计算测试化合物的IC₅₀值: $Y = A + (B - A) / \{1 + (C/X)^D\}$,。

[0482] 通过使用用于PAR1的SFFLRR、用于胶原蛋白受体的胶原蛋白 (Chrono-Log, Havertown, PA)、用于P2Y1和P2Y12的ADP及用于血栓素受体的U46619 (Cayman Chemical, Ann Arbor, MI), 还采用聚集测定来测试化合物针对其它血小板受体的选择性。

[0483] α -凝血酶诱导的血小板聚集测定

[0484] 可使用人经洗涤的血小板测试PAR4拮抗剂抑制由 α -凝血酶诱导的血小板聚集的能力。将拮抗剂与经洗涤的血小板预温育20分钟。通过将1.5nM α -凝血酶 (Haematologic Technologies, Essex Junction, VT) 以1000rpm的搅拌速度添加至300 μ l经洗涤的血小板来引发聚集。使用光学聚集计 (Chrono-Log, Havertown, PA) 监测血小板聚集并测量6分钟时的曲线下面积 (AUC)。使用媒介物对照计算IC₅₀值为0%抑制。

[0485] 组织因子诱导的血小板聚集测定

[0486] 可在组织因子驱动的聚集测定中测试PAR1或PAR4拮抗剂抑制由内源性凝血酶诱导的血小板聚集的能力。通过添加CaCl₂和重组人组织因子引发聚集, 其通过激活血浆中的凝血途径导致凝血酶的产生。还向样品中添加抗凝剂, 诸如50 μ g/ml的玉米胰蛋白酶抑制剂 (Haematologic Technologies, Essex Junction, VT) 和 **PEFABLOC[®] FG** (Centerchem, Norwalk, CT), 以防止研究期间纤维蛋白凝块形成。使用标准仪器 (包括光学聚集仪或阻抗聚集仪) 监测血小板聚集。

[0487] 表

[0488] 下表列出了采用在FLIPR测定中测试的各种本发明化合物获得的结果。ND表示“未测定”。报道该值最多有两位有效数字。

[0489]

实施 例编 号	PAR4 FLIPR 测定 (IC ₅₀ , nM)	实施 例编 号	PAR4 FLIPR 测定 (IC ₅₀ , nM)
1	1.6	147	14
2	130	148	0.7
3	12	149	1.5

[0490]

4	0.8		150	5.4
5	1.8		151	3.9
6	10		152	11
7	1.0		153	2.4
8	1.4		154	6.3
9	1.8		155	13
10	8.5		156	28
11	1.3		157	0.8
12	3.8		158	ND
13	1.2		159	0.6
14	2.9		160	0.6
15	3.2		161	1.1
16	3.0		162	0.7
17	3.1		163	160
18	5.7		164	1.6
19	2.6		165	1.0
20	3.2		166	1.1
21	10		167	3.1
22	8.8		168	5.0
23	9.4		169	6.6
24	9.0		170	5.7
25	25		171	45
26	10		172	1.1
27	2.2		173	1.3
28	480		174	30
29	2.9		175	19
30	3.6		176	6.1
31	0.9		177	2.8
32	1.8		178	2.3
33	2.8		179	2.4
34	3.3		180	1.6

[0491]

35	1.4		181	52
36	1.7		182	2.6
37	1.5		183	2.3
38	1.3		184	1.8
39	18		185	6.9
40	97		186	8.8
41	1.6		187	1.7
42	50		188	130
43	7.9		189	11
44	0.8		190	24
45	1.1		191	7.1
46	1.0		192	8.3
47	1.2		193	5.3
48	25		194	2.5
49	49		195	3.5
50	140		196	1.6
51	16		197	22
52	2.7		198	3.1
53	54		199	71
54	1.6		200	7.9
55	21		201	7.8
56	1.0		202	6.5
57	9.7		203	2.3
58	8.8		204	2.3
59	8.3		205	1.3
60	6.9		206	370
61	23		207	2.2
62	1.0		208	1.1
63	4.3		209	26
64	2.5		210	2.9
65	16		211	1.3

[0492]

66	1.5		212	2.1
67	0.6		213	3.6
68	1.0		214	26
69	1.7		215	2.3
70	25		216	2.1
71	2.9		217	120
72	7.7		218	15
73	12		219	180
74	8.6		220	38
75	4.9		221	5.9
76	2.7		222	> 500
77	15		223	5.8
78	8.6		224	4.0
79	29		225	0.6
80	33		226	1.4
81	39		227	1.3
82	55		228	190
83	29		229	20
84	33		230	6.4
85	15		231	5.8
86	6.3		232	3.3
87	2.0		233	6.6
88	4.4		234	4.3
89	20		235	4.1
90	2.7		236	2.7
91	1.1		237	40
92	1.4		238	1.3
93	20		239	49.0
94	29		240	32
95	140		241	8.6
96	12		242	9.3

[0493]

97	64		243	9.7
98	1.4		244	100
99	2.0		245	24
100	1.8		246	5.0
101	2.8		247	0.7
102	2.3		248	7.0
103	2.8		249	1.0
104	1.9		250	2.3
105	1.6		251	0.9
106	2.0		252	88
107	1.7		253	2.7
108	1.8		254	0.6
109	2.6		255	1.4
110	1.6		256	0.7
111	2.3		257	50
112	7.1		258	8.1
113	1.9		259	1.1
114	1.0		260	1.0
115	1.4		261	1.1
116	3.4		262	2.3
117	1.1		263	5.7
118	16		264	15
119	2.1		265	1.9
120	0.9		266	2.1
121	8.2		267	1.8
122	2.5		268	4.4
123	18		269	2.7
124	3.2		270	2.2
125	35		271	4.9
126	67.0		272	3.3
127	130		273	6.4

[0494]

128	4.0		274	5.0
129	1.6		275	12
130	1.5		276	140
131	2.0		277	2.3
132	3.9		278	19
133	150		279	9.1
134	3.3		280	2.4
135	1.4		281	9.0
136	210		282	36
137	6.1		283	2.2
138	3.4		284	2.8
139	2.1		285	1.5
140	230		286	1.0
141	170		287	1.6
142	2.9		288	2.2
143	5.5		289	1.8
144	1.2		290	0.8
145	1.8		291	59
146	1.1		292	1.1

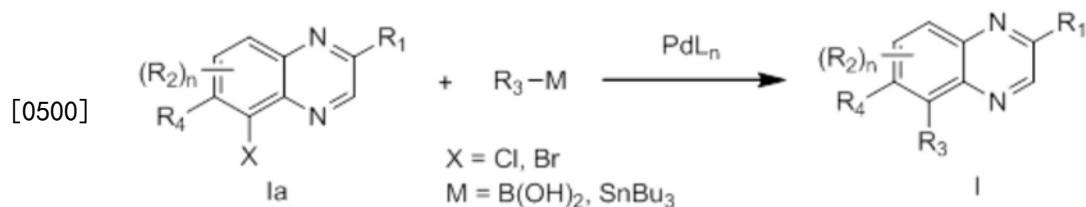
[0495] 制备方法

[0496] 本发明化合物可以有机合成领域技术人员已知的许多方式制备。本发明化合物可使用下文描述的方法,以及合成有机化学领域已知的合成方法,或者通过本领域技术人员所理解的其变型来合成。优选的方法包括但不限于下文描述的那些方法。反应在适用于所用试剂和材料并适于进行转化的溶剂或溶剂混合物中进行。有机合成领域的技术人员将理解,分子上存在的官能团应当与所提出的转化一致。这有时需要判断来修改合成步骤的顺序或者选择一个特定的工艺方案而不是另一个,以获得期望的本发明化合物。

[0497] 还将认识到,在本领域中规划任何合成路线的另一主要考虑因素是明智选择用于保护存在于本发明所述化合物中的反应性官能团的保护基。描述受过训练的从业者的多种替代方案的权威性解释是Wuts et al. (Greene's Protective Groups In Organic Synthesis, 4th Edition, Wiley-Interscience (2006))。

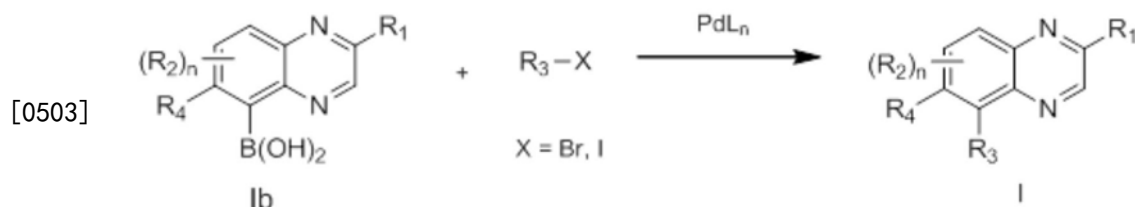
[0498] 如方案1所示,本发明式I化合物可通过式Ia的芳基卤化物与有机金属物质 R_3-M 的钯催化交叉偶联来获得。

[0499] 方案1



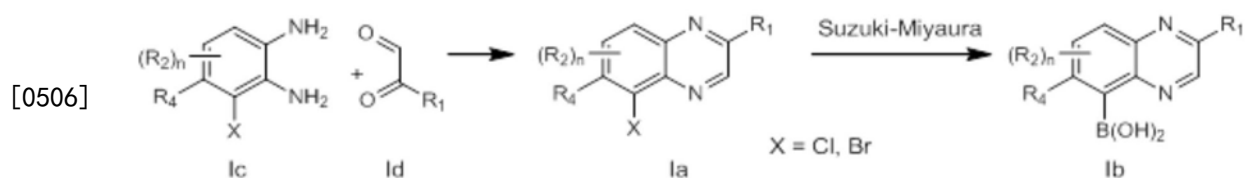
[0501] 可替换地,式I化合物也可由式Ib的芳基硼酸与方案2中所示的卤化物 $\text{R}_3\text{-X}$ 的钯催化交叉偶联制备。

[0502] 方案2



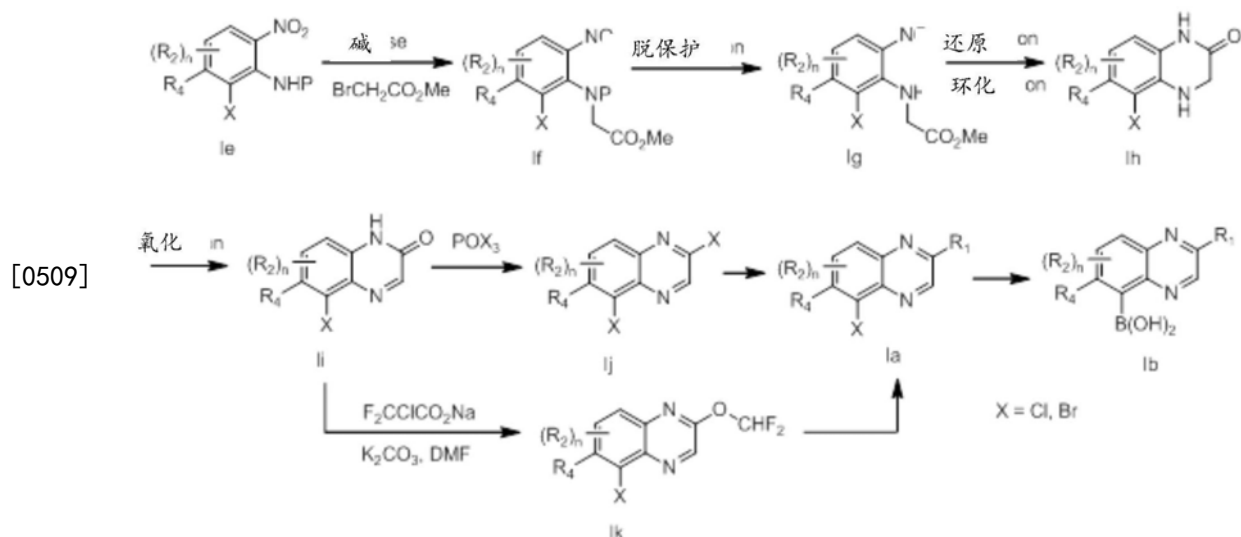
[0504] 制备式Ia和Ib的喹喔啉的一种方法是通过二胺Ic与酮醛Id的缩合反应,如方案3中所示。通常,缩合将产生两种可通过色谱分离的区域异构体。式Ia的结构可以通过Suzuki-Miyaura反应转化为硼酸Ib。

[0505] 方案3



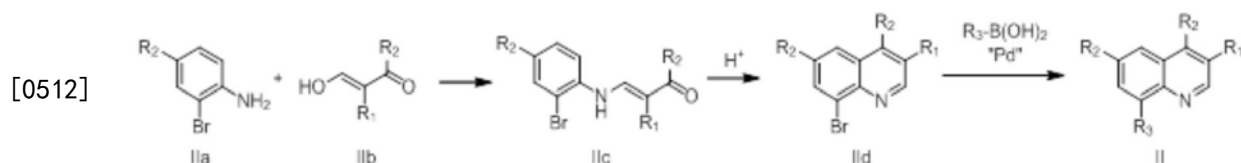
[0507] 式Ia和Ib的喹喔啉的区域特异性合成示于方案4中。将适当保护的邻硝基苯胺Ie用溴乙酸甲酯烷基化,得到化合物If。化合物If的脱保护和化合物Ig的还原将会引发环化,产生化合物Ih。化合物Ih可以被氧化成式Ii的喹喔啉-2-酮,其可以用磷酰卤(oxophosphorus halide)转化为中间体Ij。化合物Ij中的卤化物可以用含有 R_1 基团的亲核试剂替换为化合物Ia,并且式Ia化合物可以经由Suzuki-Miyaura反应转化为式Ib的相应硼酸。中间体Ii也可以通过在碱诸如 K_2CO_3 存在下与氯二氟乙酸钠的缩合反应转化为Ik。二氟烷氧基可以用含有 R_1 基团的亲核试剂替换为化合物Ia。

[0508] 方案4



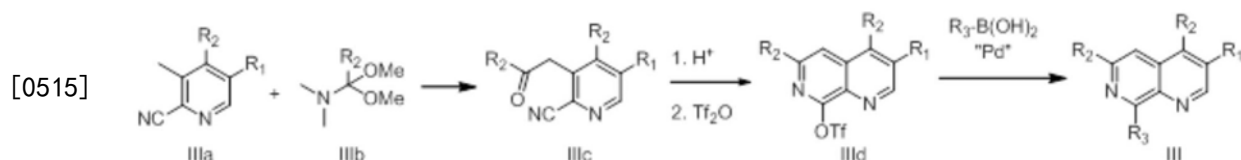
[0510] 如方案5中所示,可以获得本发明的式II化合物。化合物IIa可与二羰基IIb缩合,得到化合物IIc。酸催化环化提供关键的溴化物IId。与适当的硼酸的钯催化交叉偶联反应得到化合物II。

[0511] 方案5



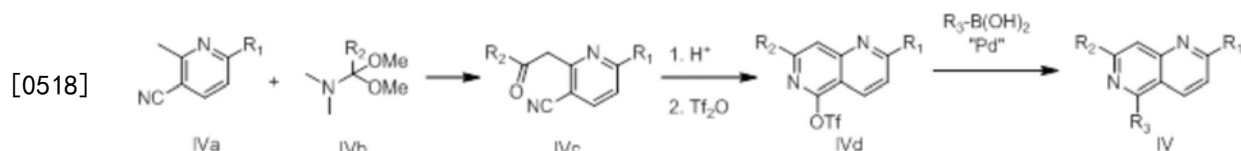
[0513] 如方案6中所示,可以获得本发明的式III化合物。化合物IIIa可以与二甲基缩醛IIIb缩合,得到化合物IIIc。酸催化的环化和三氟甲磺酸酯的形成提供关键的偶联配偶体IIId。与适当的硼酸的钯催化交叉偶联反应得到式III化合物。

[0514] 方案6



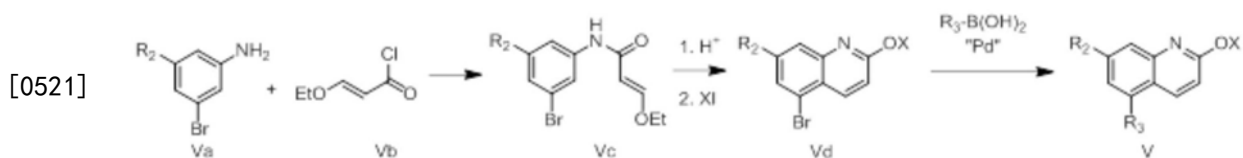
[0516] 如方案7中所示,可以获得本发明的式IV化合物。化合物IVa可以与二甲基缩醛IVb缩合,得到化合物IVc。酸催化的环化和三氟甲磺酸酯的形成提供关键的偶联配偶体IVd。与适当的硼酸的钯催化交叉偶联反应得到式IV化合物。

[0517] 方案7



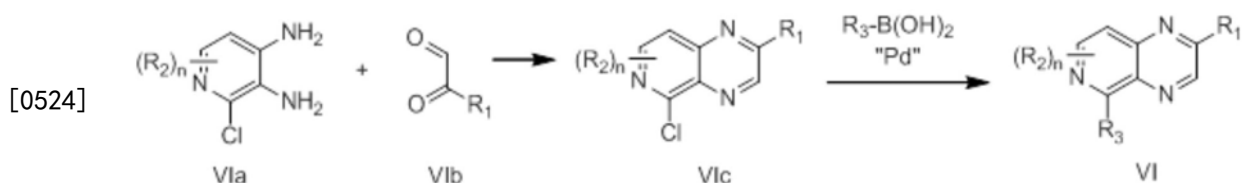
[0519] 如方案8中所示,可以获得本发明的式V化合物。化合物Va可以与酰氯Vb缩合,得到化合物Vc。酸催化的环化和羰基烷基化提供关键的溴化物Vd。与适当的硼酸的钯催化交叉偶联反应得到式V化合物。

[0520] 方案8



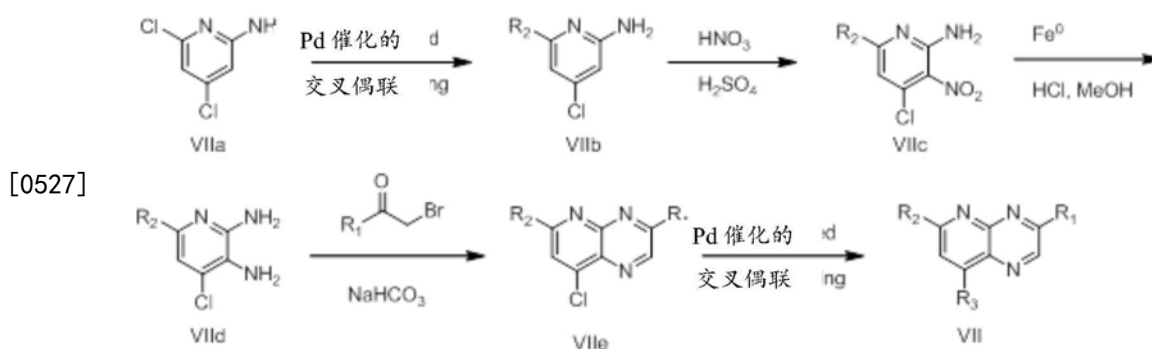
[0522] 如方案9中所示,可以获得本发明的式VI化合物。化合物VIa可以与二羰基化合物VIb缩合,得到化合物VIc。与适当的硼酸的钯催化交叉偶联反应得到式VI化合物。

[0523] 方案9



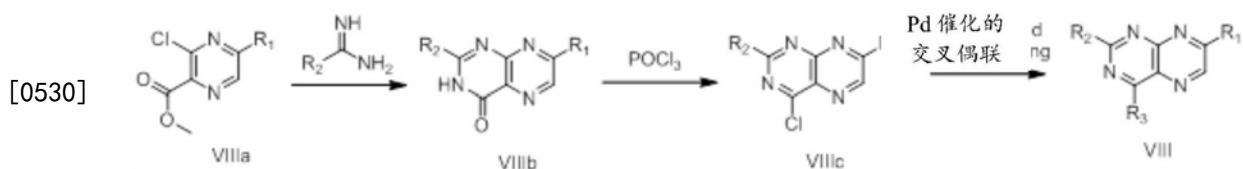
[0525] 在本发明中,式VII化合物可通过方案10中所示的合成路线获得。从芳基氯VIIa开始,各种硼酸或锡烷的钯催化交叉偶联产生具有结构VIIb的经取代苯胺。化合物VIIb的硝化和化合物VIIc的还原允许获得式VIId化合物。碱介导的二苯胺VIIc与经取代的溴酮的缩合提供式VIIe的杂环。然后,与芳基硼酸或锡烷的最终钯催化交叉偶联得到式VII化合物。

[0526] 方案10



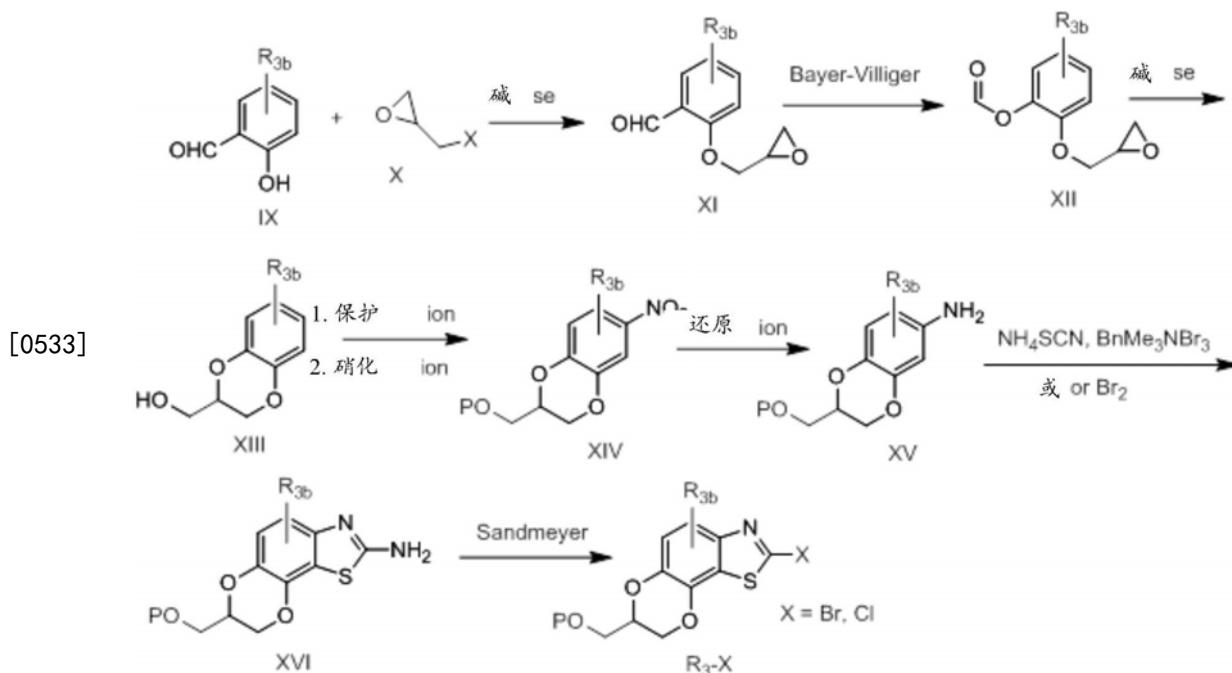
[0528] 如方案11中所示,本发明的式VIII化合物可通过芳基硼酸或锡烷与芳基氯VIIIc的钯催化交叉偶联获得。化合物VIIIa可与脒缩合,得到化合物VIIIb。化合物VIIIb进行磷酰氯转化为芳基氯VIIIc,接着通过与芳基硼酸或锡烷的钯催化交叉偶联,得到式VIII化合物。

[0529] 方案11



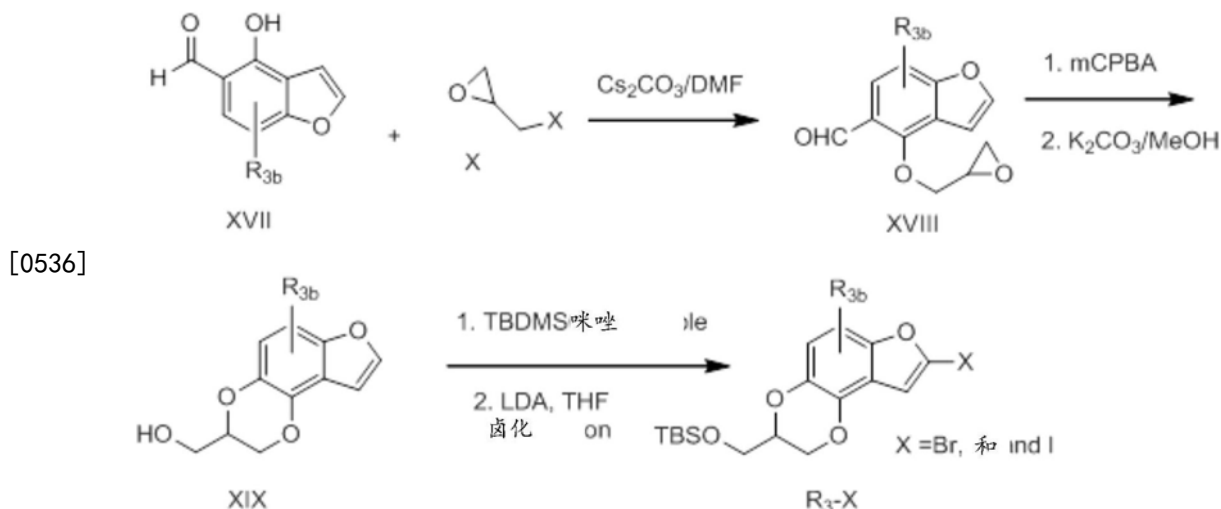
[0531] R_3-X , 其中 R_3 为7,8-二氢-[1,4]二氧杂环己烯并[2',3':3,4]苯并[1,2-d]噻唑,可以使用方案12中所述的合成路线制备。用式X的环氧化物将式IX的苯酚醛烷基化,得到式XI的环氧化物。化合物XI的Bayer-Villiger氧化产生甲酸酯XII,其可以转化为式XIII的(2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烯-2-基)甲醇。化合物XIII中的醇的保护和硝化产生式XIV的硝基苯,其可以还原成苯胺XV。使用溴源(诸如三甲基苄基三溴化铵)氧化环化化合物XV应产生式XVI的苯并噻唑。Sandmeyer反应将化合物XVI中的胺转化为式 R_3-X 的卤化物。使用式X的手性纯环氧化物将构成 R_3-X 的手性合成。

[0532] 方案12



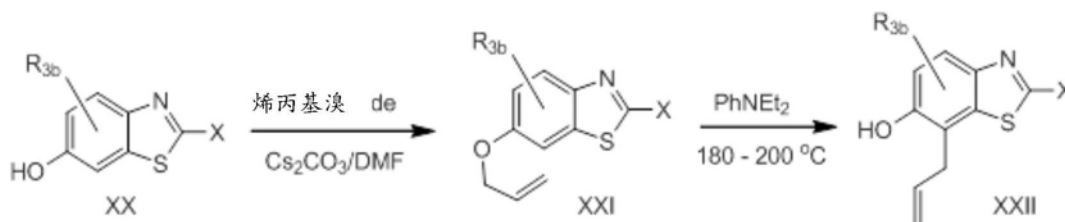
[0534] R₃-X, 其中R₃为2,3-二氢-[1,4]二氧杂环己烯并[2,3-e]苯并呋喃, 可以使用方案13中的合成路线制备。化合物XVII与式X的环氧化物的烷基化产生式XVIII的环氧化物。用mCPBA的化合物XVIII的Bayer-Villiger氧化, 然后在碱 (诸如K₂CO₃) 存在下水解甲酸酯和分子内环化, 得到式XIX的 (2,3-二氢-[1,4]二氧杂环己烯并[2,3-e]苯并呋喃-3-基) 甲醇。化合物XIX中的醇的保护和C-2去质子化后的卤化产生R₃-X, 其中R₃为环状苯并呋喃。使用式X的手性纯环氧化物将构成R₃-X的手性合成。

[0535] 方案13

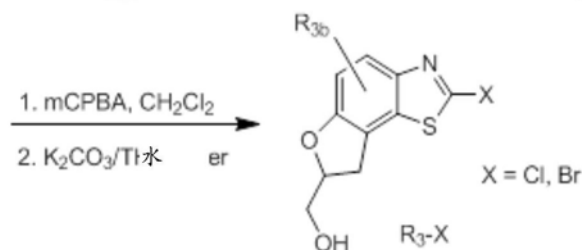


[0537] R₃-X, 其中R₃是7,8-二氢并呋喃并[5,4-d]噻唑, 可以使用方案14中的合成路线制备。化合物XX可与烯丙基溴在碱 (诸如K₂CO₃) 存在下烷基化, 得到化合物XXI。XXI在溶剂 (诸如N,N-二乙基苯胺) 中在加热下进行Claisen重排, 得到邻烯丙基苯酚XXII。化合物XXII与mCPBA的环氧化, 接着进行苯酚的分子内环化成环氧化物, 得到式R₃-X的化合物, 其中R₃为7,8-二氢并呋喃并[5,4-d]噻唑。

[0538] 方案14



[0539]



[0540] 通用方法

[0541] 除非另有说明,否则以下方法用于示例性实施例中。

[0542] 使用以下方法之一,通过在运行Discovery VP软件的Shimadzu分析型HPLC系统上进行的反相分析型HPLC分析产物:

[0543] 方法A: PHENOMENEX® Luna C18柱(4.6x 50mm或4.6x 75mm),用100%A至100%B(A:10%甲醇、89.9%水、0.1%TFA;B:10%水、89.9%甲醇、0.1%TFA,UV 220nm)的2、4或8min梯度以4mL/min洗脱。

[0544] 方法B: PHENOMENEX® Luna C18柱(4.6x 50mm),用100%A至100%B(A:10%乙腈、89.9%水、0.1%TFA;B:10%水、89.9%乙腈、0.1%TFA,UV 220nm)的4min梯度以4mL/min洗脱。

[0545] 方法C: PHENOMENEX® Luna C18柱(4.6x 50mm或4.6x 75mm),用100%A至100%B(A:10%甲醇、89.9%水、0.1%H₃PO₄;B:10%水、89.9%甲醇、0.1%H₃PO₄,UV 220nm)的2、4或8min梯度以4mL/min洗脱。

[0546] 方法D: PHENOMENEX® Luna C18柱(4.6x 50mm或4.6x 75mm),用100%A至100%B(A:10%甲醇、89.9%水、0.1%NH₄OAc;B:10%水、89.9%甲醇、0.1%NH₄OAc,UV 220nm)的2、4或8min梯度以4mL/min洗脱。

[0547] 方法E: BEH C18 2.1x50mm;A:水+0.05%TFA;B:乙腈+0.05%TFA;波长220nm;流速0.8mL/min;0%B至100%B,1分钟,梯度时间1.5min。

[0548] 方法F: BEH C18 2.1x50mm;A:水+0.05%TFA;B:乙腈+0.05%TFA;波长220nm;流速0.8mL/min;0%B至50%B,1分钟,梯度时间1.5min。

[0549] 方法G: BEH C18 2.1x50mm;A:水+0.05%TFA;B:乙腈+0.05%TFA;波长220nm;流速0.8mL/min;50%B至100%B,1分钟,梯度时间1.5min。

[0550] 使用以下方法之一,使用运行Discovery VP软件的Shimadzu制备型HPLC系统,进行反相制备型HPLC。

[0551] 方法A: PHENOMENEX® Axia Luna 5μM C18 30x 75mm柱,用100%A至100%B(A:10%乙腈、89.9%水、0.1%TFA;B:10%水、89.9%乙腈、0.1%TFA,UV 220nm)的10min梯度以40mL/min洗脱。

[0552] 方法B: YMC Sunfire 5 μ M C18 30x 100mm柱, 用100%A至100%B (A: 10% 甲醇、89.9% 水、0.1% TFA; B: 10% 水、89.9% 甲醇、0.1% TFA, UV 220nm) 的10min梯度以40mL/min洗脱。

[0553] 方法C: XBridge C18, 19x 200mm column, 5- μ m颗粒; 流动相A: 5:95乙腈:水 (含0.1% 三氟乙酸); 流动相B: 95:5乙腈:水 (含0.1% 三氟乙酸); 流速: 20mL/min。

[0554] 方法D: Waters XBridge C18, 19x 100mm column, 5- μ m颗粒; 流动相A: 5:95乙腈:水 (含10-mM乙酸铵); 流动相B: 95:5乙腈:水 (含10-mM乙酸铵); 流速: 20mL/min。

[0555] 方法E: PHENOMENEX® Luna 5 μ M C18 30x 100mm柱, 10min梯度, 40mL/min, 100%A至100%B (A: 10% 乙腈, 89.9% 水、0.1% TFA; B: 10% 水、89.9% 乙腈、0.1% TFA, UV 220nm)。

[0556] 方法F: PHENOMENEX® Luna 5 μ M C18 30x 100mm柱, 10min梯度, 40mL/min, 100%A至100%B (A: 10% 甲醇、89.9% 水、0.1% TFA; B: 10% 水、89.9% 甲醇、0.1% TFA, UV 220nm)。

[0557] 方法G: Waters XBridge C18, 19x 200mm, 5- μ m颗粒; 流动相A: 5:95乙腈:水 (含0.1% 甲酸); 流动相B: 95:5乙腈:水 (含0.1% 甲酸); 流速: 20mL/min。

[0558] 使用以下条件, 在与运行MassLynx 3.5版软件的Waters ZQ质谱仪相结合的运行Discovery VP软件的Shimadzu HPLC系统上获得LCMS色谱图:

[0559] 方法A: 使用溶剂A (10% 乙腈、90% 水、0.1% TFA) 和溶剂B (90% 乙腈、10% 水、0.1% TFA) 的线性梯度; 2min内0-100%的溶剂B, 然后1min内100%的溶剂B。柱: PHENOMENEX® Luna 3u C18 (2) (2.0x 30mm)。流速为5ml/min。将UV检测设定为220nm。LC柱保持在室温。

[0560] 方法B: 使用溶剂A (10% 甲醇、90% 水、0.1% TFA) 和溶剂B (90% 甲醇、10% 水、0.1% TFA) 的线性梯度; 4min内0-100%的溶剂B, 然后1min内100%的溶剂B。柱: PHENOMENEX® Luna 5u C18 (4.5x 30mm)。流速为4ml/min。将UV检测设定为220nm。LC柱保持在室温。

[0561] 方法C: 使用溶剂A (10% 甲醇、90% 水、0.1% TFA) 和溶剂B (90% 甲醇、10% 水、0.1% TFA) 的线性梯度; 2min内0-100%的溶剂B, 然后1min内100%的溶剂B。柱: PHENOMENEX® Luna 3u C18 (2) (2.0x 30mm)。流速为1ml/min。将UV检测设定为220nm。LC柱保持在室温。

[0562] 方法D: 使用溶剂A (10% 甲醇、90% 水、0.1% TFA) 和溶剂B (90% 甲醇、10% 水、0.1% TFA) 的线性梯度; 2min内0-100%的溶剂B, 然后1min内100%的溶剂B。柱: PHENOMENEX® Luna 3u C18 (2) (4.5x 30mm)。流速为5ml/min。将UV检测设定为220nm。LC柱保持在室温。

[0563] 方法E: 30-95% 乙腈/水 (含0.1% TFA), 运行8min, Waters Xbridge 4.6x50mm 5 μ m C18, 流速为1.2mL/min且将UV检测设定为220nm。LC柱保持在室温。

[0564] 方法F: 10-95% 甲醇/水 (含0.1% TFA), 运行10min, PHENOMENEX® Onyx Monolithic 4.6x100mm 5 μ m C18, 流速为2.0mL/min且将UV检测设定为220nm。LC柱保持在室温。

[0565] 方法G: 5-95% 乙腈/水, 10mM改性剂, 运行6min, Waters Xbridge 2.1x50mm 5 μ m C18, 流速为1.0mL/min且将UV检测设定为220nm。LC柱保持在室温。

[0566] 方法H: BEH C18 2.1x50mm; A: 水+0.05% TFA; B: 乙腈+0.05% TFA; 波长220nm; 流速0.8mL/min; 梯度时间1.5min; 2至98%B。

[0567] 方法I: BEH C18 2.1x50mm; A: 水+0.05% TFA; B: 乙腈+0.05% TFA; 波长220nm; 流速0.8mL/min; 梯度时间1.5min; 2至52%B。

[0568] 方法J: BEH C18 2.1x50mm; A: 水+0.05% TFA; B: 乙腈+0.05% TFA; 波长220nm; 流速0.8mL/min; 梯度时间1.5min; 48至98%B。

[0569] 方法K: 柱: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2.1x 50mm, 1.7- μ m颗粒; 流动相A: 5:95乙腈:水(含10mM乙酸铵); 流动相B: 95:5乙腈:水(含10mM乙酸铵); 温度: 50°C; 梯度: 0-100%B, 3分钟, 然后在100%B保持0.75分钟; 流速: 1.11mL/min; 检测: UV, 220nm。

[0570] 方法L: 柱: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2.1x 50mm, 1.7- μ m颗粒; 流动相A: 5:95乙腈:水(含0.1%三氟乙酸); 流动相B: 95:5乙腈:水(含0.1%三氟乙酸); 温度: 50°C; 梯度: 0-100%B, 3分钟, 然后在100%B保持0.75分钟; 流速: 1.11mL/min; 检测: UV, 220nm。

[0571] 另外, 使用以下正交HPLC条件来检查化合物的纯度:

[0572] 方法A: 两次分析型LC/MS注射被用于确定最终纯度。注射1条件: 使用溶剂A(5%乙腈、95%水、0.05% TFA)和溶剂B(95%乙腈、5%水、0.05% TFA)的线性梯度; 10分钟内10-100%的溶剂B, 然后在5分钟内100%的溶剂B。柱: Sunfire C18 3.5 μ m(4.6x 150mm)。流速为2ml/min。将UV检测设定为220nm。LC柱保持在室温。注射2条件: 使用溶剂A(5%乙腈、95%水、0.05% TFA)和溶剂B(95%乙腈、5%水、0.05% TFA)的线性梯度; 10分钟内10-100%的溶剂B, 然后在5分钟内100%的溶剂B。柱: Xbridge Phenyl 3.5 μ m(4.6x 150mm)。流速为2ml/min。将UV检测设定为220nm。LC柱保持在室温。

[0573] 方法B: 两次分析型LC/MS注射被用于确定最终纯度。注射1条件: 柱: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2.1x 50mm, 1.7- μ m颗粒; 流动相A: 5:95乙腈:水(含10mM乙酸铵); 流动相B: 95:5乙腈:水(含10mM乙酸铵); 温度: 50°C; 梯度: 0-100%B, 3分钟, 然后在100%B保持0.75分钟; 流速: 1.11mL/min; 检测: UV, 220nm。注射2条件: 柱: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2.1x 50mm, 1.7- μ m颗粒; 流动相A: 5:95乙腈:水(含0.1%三氟乙酸); 流动相B: 95:5乙腈:水(含0.1%三氟乙酸); 温度: 50°C; 梯度: 0-100%B, 3分钟, 然后在100%B保持0.75分钟; 流速: 1.11mL/min; 检测: UV, 220nm。

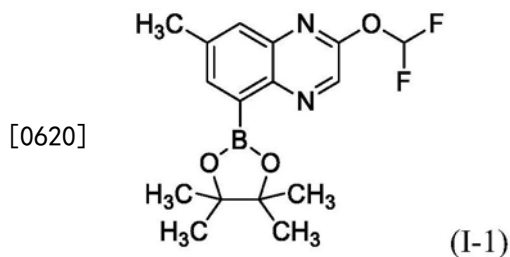
[0574] 实施例

[0575] 在以下实施例中进一步限定了本发明。应当理解, 这些实施例仅以说明性方式给出。根据以上讨论和实施例, 本领域技术人员可确定本发明的基本特征, 并且在不脱离其精神和范围的情况下, 可进行各种改变和修改以使本发明适应各种用途和条件。结果是, 本发明不受下文阐述的说明性实施例的限制, 而是由所附权利要求限定。

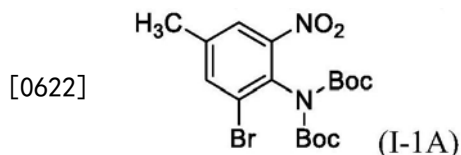
[0576] 缩写

[0577]	AcO	乙酰基 (-OC(O)CH ₃)
[0578]	AcOH	乙酸
[0579]	Boc	叔丁氧基羰基
[0580]	Boc ₂ O	二(叔丁氧基羰基)醚
[0581]	DAST	(二乙基氨基)三氟化硫
[0582]	DCM	二氯甲烷
[0583]	DIAD	偶氮二甲酸二异丙酯
[0584]	DIEA	二异丙基乙胺

[0585]	DMAP	二甲基氨基吡啶
[0586]	DMF	二甲基甲酰胺
[0587]	DMSO	二甲基亚砷
[0588]	EtOAc	乙酸乙酯
[0589]	EtOH	乙醇
[0590]	IPA	异丙醇
[0591]	mCPBA	3-氯过苯甲酸
[0592]	MeCN	乙腈
[0593]	MeOH	甲醇
[0594]	n-BuLi	正丁基锂
[0595]	NH ₄ OAc	乙酸铵
[0596]	NBS	N-溴琥珀酰亚胺
[0597]	NCS	N-氯琥珀酰亚胺
[0598]	NMP	N-甲基吡咯烷酮
[0599]	Pd/C	钯/碳
[0600]	PdCl ₂ (dppf)·CH ₂ Cl ₂ 加合物	[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯(II),二氯甲烷
[0601]	Pd(Ph ₃ P) ₄	四(三苯基膦)钯
[0602]	Pd(OAc) ₂	乙酸钯
[0603]	TBAF	四丁基氟化铵
[0604]	TBDMSCl	叔丁基二甲基氯硅烷
[0605]	TCL	薄层色谱
[0606]	TEA	三乙胺
[0607]	TFA	三氟乙酸盐
[0608]	THF	四氢呋喃
[0609]	HPLC	高压液相色谱
[0610]	LCMS	液相色谱-质谱
[0611]	MS	质谱
[0612]	g	克
[0613]	h或hr	小时
[0614]	min.	分钟
[0615]	mL	毫升
[0616]	mmol	毫摩尔
[0617]	RT	保留时间
[0618]	中间体I-1	
[0619]	2-(二氟甲氧基)-7-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)喹 啉	

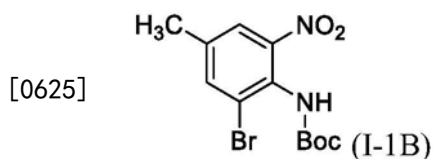


[0621] 中间体I-1A: N-(2-溴-4-甲基-6-硝基苯基)-N-[(叔丁氧基)羰基]氨基甲酸叔丁酯



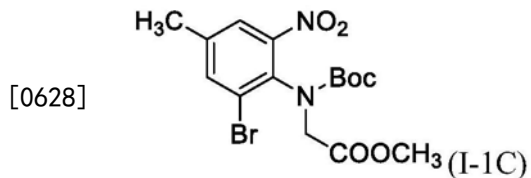
[0623] 向2-溴-4-甲基-6-硝基苯胺(9.6g, 41.6mmol)于THF(60mL)中的溶液中添加DMAP(0.508g, 4.16mmol),接着添加作为固体的BOC₂O(22.67g, 104mmol)。将混合物在室温搅拌过夜。真空除去溶剂。产物溶于少量氯仿并装载至120g硅胶管柱(2根单独的柱),将其用5% EtOAc/己烷洗脱4分钟,然后用5%至30%EtOAc/己烷的梯度洗脱12分钟。合并期望的级分并浓缩,得到中间体I-1A(17.12g, 39.7mmol, 96%产率),其为白色固体。¹H NMR(500MHz, 氯仿-d) δ7.80-7.79(m, 1H), 7.73(dd, J=1.9, 0.8Hz, 1H), 2.48(s, 3H), 1.42(s, 18H); LC-MS: 方法A, RT=1.90min, MS(ESI) m/z: 230.0和232.0 (M-2Boc)⁺。

[0624] 中间体I-1B: (2-溴-4-甲基-6-硝基苯基)氨基甲酸叔丁酯



[0626] 向中间体I-1A(17.1g, 39.6mmol)于二氯甲烷(60mL)中的溶液中添加TFA(6.11mL, 79mmol)并将混合物在室温搅拌1.0小时。通过添加饱和碳酸氢钠淬灭反应,用二氯甲烷(3X)萃取,经硫酸钠干燥。蒸发溶剂后,获得中间体I-1B,其为黄色固体(12.88g, 88%产率): ¹H NMR(500MHz, 氯仿-d) δ7.71(d, J=1.1Hz, 1H), 7.68(dd, J=1.9, 0.8Hz, 1H), 2.42(s, 3H), 1.51(s, 9H); LC-MS: 方法A, RT=1.53min, MS(ESI) m/z: 231.0和233.0 (M-Boc)⁺。

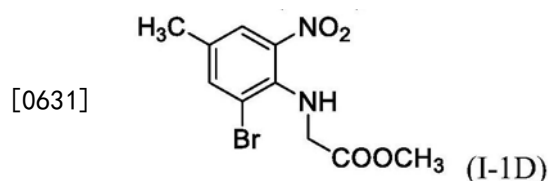
[0627] 中间体I-1C: 2-((2-溴-4-甲基-6-硝基苯基)(叔丁氧基羰基)氨基)乙酸甲酯



[0629] 将中间体I-1B(12g, 26.3mmol)溶于DMF(80mL),用水浴冷却。添加Cs₂CO₃(25.8g, 79mmol)。将深棕色溶液在室温搅拌10分钟,然后逐滴添加2-溴乙酸甲酯(4.37mL, 47.6mmol)。添加溴乙酸甲酯后,棕色褪色成黄色。将混合物在室温搅拌1.0小时,用EtOAc稀释,用水淬灭。收集有机层,用盐水洗涤,经硫酸钠干燥。蒸发溶剂后,产物溶于少量氯仿并装载至330g硅胶管柱将其用5%EtOAc/己烷洗脱5分钟,然后用5%至50%EtOAc/己烷的梯度洗脱12分钟。合并期望的级分并浓缩,得到中间体I-1C(15.2g, 37.7mmol, 95%产率),其

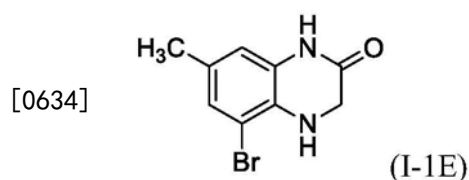
为黄色油状物。¹H NMR (500MHz, 氯仿-d) 指示为旋转异构体的混合物: δ 7.75-7.67 (m, 2H), 4.61-3.97 (m, 2H), 3.76和3.69 (s, 3H), 2.48和2.43 (s, 3H), 1.55和1.37 (s, 9H); LC-MS: 方法A, RT=1.70min, MS (ESI) m/z: 303.0和305.0 (M-Boc)⁺。

[0630] 中间体I-1D: 2-((2-溴-4-甲基-6-硝基苯基)氨基)乙酸甲酯



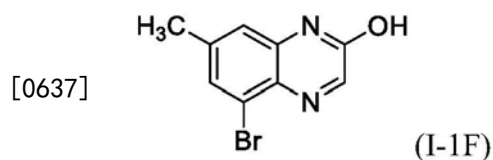
[0632] 向中间体I-1C (15.2g, 37.7mmol) 中添加4.0N HCl/二噁烷 (47.1ml, 188mmol) 并将混合物在室温搅拌过夜。在真空下除去溶剂, 用EtOAc (2X) 提取, 得到中间体I-1D (13.6g, 40.1mmol, 106% 产率), 其为黄色固体。¹H NMR (500MHz, 甲醇-d₄) δ 7.88 (dd, J=1.9, 0.6Hz, 1H), 7.80 (dd, J=1.9, 0.6Hz, 1H), 4.47 (d, J=17.3Hz, 1H), 4.08 (d, J=17.1Hz, 1H), 3.69 (s, 3H), 2.46 (s, 3H); LC-MS: 方法A, RT=1.94min, MS (ESI) m/z: 303.1和305.1 (M+H)⁺。

[0633] 中间体I-1E: 5-溴-7-甲基-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮



[0635] 在用水浴冷却的1L烧瓶中, 向中间体I-1D (13.6g, 40.1mmol) 于MeOH (100mL) 中的溶液中添加浓HCl (13.35mL, 160mmol), 接着添加二水合氯化亚锡(II) (36.1g, 160mmol)。将混合物在68℃搅拌2.5小时。真空除去MeOH。将粗品在水 (100mL) /EtOAc (200mL) 中分配, 并用4.0N NaOH (约90mL) 将调节至中性。所形成的白色析出物是非常细小的颗粒, 难于通过过滤除去。将混合物转移至分液漏斗中。收集有机层。进一步用EtOAc (2X 200mL) 萃取水层。合并的有机层用水 (2X) 和盐水 (2X) 洗涤, 经硫酸钠干燥。蒸发溶剂后, 获得中间体I-1E (8.36g, 34.7mmol, 87% 产率), 其为淡黄色固体。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 10.37 (s, 1H), 6.87 (dd, J=1.8, 0.7Hz, 1H), 6.56 (dd, J=1.1, 0.6Hz, 1H), 5.46 (s, 1H), 3.76 (d, J=2.2Hz, 2H), 2.14 (s, 3H); LC-MS: 方法A, RT=1.66min, MS (ESI) m/z: 241.0和243.0 (M+H)⁺。

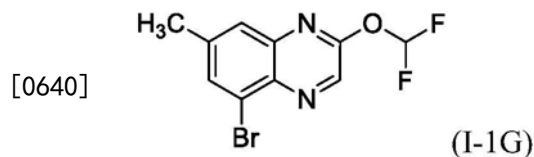
[0636] 中间体I-1F: 5-溴-7-甲基喹啉-2-醇



[0638] 在1L烧瓶中, 向中间体I-1E (6.7g, 27.8mmol) 于MeOH (50mL) 的混悬液中添加30%过氧化氢 (28.4mL, 278mmol), 接着添加4.0N NaOH (20.84mL, 83mmol)。将混合物在室温搅拌5分钟, 然后在60℃加热。加热15分钟后, 反应变为强烈放热, 表明反应开始。移除加热浴并继续搅拌30分钟直至混合物变成完全澄清。用水浴冷却至室温后, 真空除去MeOH。然后在冰冷却下用2.0N HCl (至pH 2-3) 中和混合物。通过过滤收集形成的析出物, 用水洗涤, 在空气中真空干燥1.0小时, 然后在60℃真空干燥2.0小时, 并在高真空下干燥, 得到中间体I-1F (6.55g, 27.4mmol, 99% 产率), 其为类白色固体。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 12.52 (br. s.,

1H), 8.17 (s, 1H), 7.49 (d, $J=1.1\text{Hz}$, 1H), 7.08 (s, 1H), 2.40 (s, 3H; LC-MS: 方法A, $RT=1.62\text{min}$, MS (ESI) m/z : 239.0 和 241.0 ($M+H$)⁺。

[0639] 中间体I-1G: 5-溴-2-(二氟甲氧基)-7-甲基喹啉



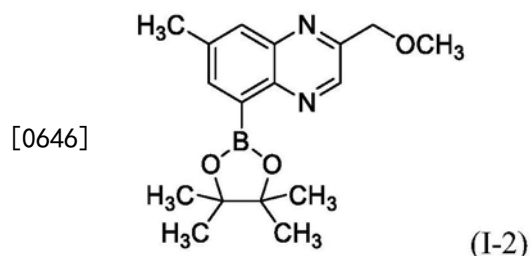
[0641] 将中间体I-1F (7.4g, 26.9mmol) 和碳酸钾 (18.56g, 134mmol) 于DMF (120mL) 中的混合物在100℃加热5分钟。按一份添加2-氯-2,2-二氟乙酸钠 (16.40g, 107.6mmol), 并将混合物在100℃搅拌10分钟。混合物从黄色浆液变成棕色。将混合物冷却至室温, 用EtOAc和水稀释, 用EtOAc (3X) 萃取。合并的有机层用盐水洗涤, 经硫酸钠干燥。蒸发溶剂后, 粗产物溶于少量氯仿/甲苯并用330g ISC0柱纯化, 该柱用5%二氯甲烷/己烷洗脱3分钟, 然后5-70% DCM/己烷洗脱40分钟 (12分钟梯度时间)。合并期望的级分, 浓缩, 得到中间体I-1G (6.0g, 20.76mmol, 77%产率), 其为微黄色固体。¹H NMR (500MHz, 氯仿-d) δ 8.64 (s, 1H), 7.89 (d, $J=1.7\text{Hz}$, 1H), 7.68 (dd, $J=1.8, 1.0\text{Hz}$, 1H), 7.63 (t, $J_{\text{HF}}=71.80\text{Hz}$, 1H), 2.59 (s, 3H); ¹⁹F NMR (471MHz, 氯仿-d) δ -89.82 (s, 2F); LC-MS: 方法A, $RT=2.09\text{min}$, MS (ESI) m/z : 289.0 和 291.0 ($M+H$)⁺。

[0642] 中间体I-1:

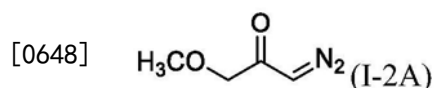
[0643] 将中间体I-1G (1.04g, 3.60mmol)、二(频哪醇合)二硼 (1.370g, 5.40mmol)、乙酸钾 (0.883g, 8.99mmol) 和PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂加合物 (0.147g, 0.180mmol) 于二噁烷 (14mL) 中的混合物通过氩气鼓泡脱气10分钟。将反应小瓶密封并在微波反应器中在135℃加热30分钟。混合物用EtOAc/水稀释, 通过过滤除去不溶性物质。滤液用EtOAc萃取, 用盐水洗涤并经硫酸钠干燥。蒸发溶剂后, 粗产物溶于少量甲苯并装载至40g硅胶管柱, 将其用5%EtOAc/己烷洗脱2分钟, 然后用5%至75%EtOAc/己烷的梯度洗脱18分钟。将期望的级分浓缩并冻干, 得到中间体I-1 (0.93g, 72%产率), 其为灰白色固体。¹H NMR由于存在两组信号而变得复杂。¹⁹F NMR指示单一化合物。¹⁹F NMR (471MHz, 氯仿-d) δ -89.64 (s, 2F)。LC-MS: 方法A, $RT=2.01\text{min}$, MS (ESI) m/z : 225.0 (硼酸)⁺。

[0644] 中间体I-2

[0645] 2-(甲氧基甲基)-7-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)喹啉

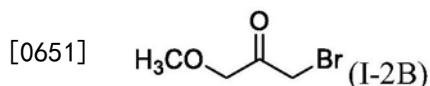


[0647] 中间体I-2A: 1-重氮基-3-甲氧基丙-2-酮



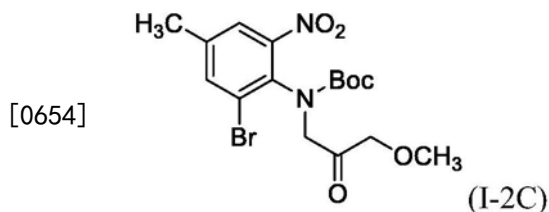
[0649] 向用冰浴冷却的2-甲氧基乙酰氯(2.4g, 22.12mmol)于MeCN(40mL)中的溶液中添加2.0M(重氮甲基)三甲基硅烷/乙醚(19.35mL, 38.7mmol)。将混合物在室温搅拌过夜。减压除去溶剂。通过快速色谱纯化粗产物(负载于氯仿中, 0%至50%EtOAc/己烷, 18分钟, 使用40g硅胶管柱)。合并期望的级分并浓缩(浴温低于35℃), 得到中间体I-2A(1.82g, 15.95mmol, 72.1%产率), 其为黄色液体。¹H NMR(500MHz, 氯仿-d) δ5.73(br.s., 1H), 3.97(br.s., 2H), 3.43(s, 3H); LC-MS: 方法A, RT=0.43min, MS(ESI) m/z: 137.0 (M+Na)⁺。

[0650] 中间体I-2B: 1-溴-3-甲氧基丙-2-酮



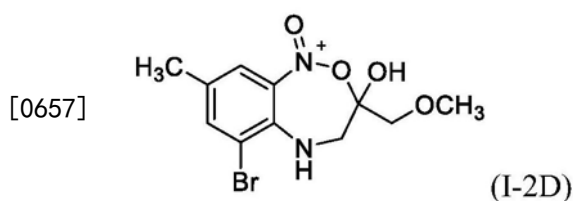
[0652] 在0℃, 向中间体I-2A(1.6g, 14.02mmol)于乙醚(20mL)中的溶液逐滴添加48% HBr水溶液(2.4mL, 21.03mmol)。在0℃搅拌5分钟并在室温搅拌10分钟后, 将反应混合物用EtOAc稀释, 用水、饱和碳酸氢钠(2X)和盐水洗涤。有机层经硫酸钠干燥, 浓缩(保持浴温低于30℃), 得到中间体I-2B(1.5g, 8.98mmol, 64.1%产率), 其为微黄色液体。¹H NMR指示>92%纯度。化合物未经进一步纯化即用于下一步。¹H NMR(500MHz, 氯仿-d) δ4.24(s, 2H), 4.03(s, 2H), 3.45(s, 3H), 与文献报道(J. Org. Chem. 1981, 217)一致。

[0653] 中间体I-2C: (2-溴-4-甲基-6-硝基苯基)(3-甲氧基-2-氧代丙基)氨基甲酸叔丁酯



[0655] 在0℃, 向中间体I-1B(1.98g, 5.98mmol)于DMF(20mL)中的溶液中添加Cs₂CO₃(3.41g, 10.46mmol)。将棕色溶液在0℃搅拌10分钟, 接着添加中间体I-2B(1.498g, 8.97mmol)于乙腈(5.0mL)中的溶液。棕色溶液变成黄色。将混合物在0℃搅拌15分钟, 用EtOAc稀释, 用水、盐水洗涤, 经硫酸钠干燥并浓缩。通过快速色谱纯化粗产物(负载于氯仿中, 0%至60%EtOAc/己烷, 18分钟, 使用80g硅胶管柱)。合并期望的级分并浓缩, 得到中间体I-2C(2.4g, 5.75mmol, 96%产率), 其为黄色油状物。¹NMR指示存在两种旋转异构体。¹H NMR(500MHz, 氯仿-d) δ7.70-7.65(m, 2H), 4.55(d, J=17.9Hz, 1H), 4.18(d, J=17.9Hz, 1H), 4.32和4.14(d, J=1.4Hz, 2H), 3.44和3.40(s, 3H), 2.45和2.40(s, 3H), 1.49和1.35(s, 9H); LC-MS: 方法A, RT=1.89min, MS(ESI) m/z: 317和319 (M-Boc)⁺。

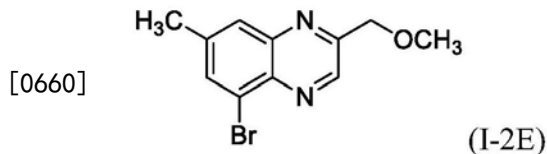
[0656] 中间体I-2D: 6-溴-3-羟基-3-(甲氧基甲基)-8-甲基-1-氧代-1,3,4,5-四氢苯并[c][1,2,5]氧杂二氮杂草-1-鎓



[0658] 向中间体I-2C(1.67g, 4.00mmol)于乙酸乙酯(10mL)中的溶液中添加4.0N HCl/二

噁烷(10.01mL, 40.0mmol)并将混合物在室温搅拌20分钟。在真空下除去溶剂,用EtOAc提取一次,得到中间体I-2D(1.25g, 99%),其为黄色油状物。¹H NMR(400MHz, 氯仿-d) δ 7.75-7.66(m, 2H), 4.13-3.98(m, 1H), 3.78-3.56(m, 3H), 3.50和3.44(m, 3H), 2.39(s, 3H); LC-MS: 方法A, RT=1.47min, MS(ESI) m/z: 317.0和319.0 (M+H)⁺。

[0659] 中间体I-2E: 5-溴-2-(甲氧基甲基)-7-甲基喹啉



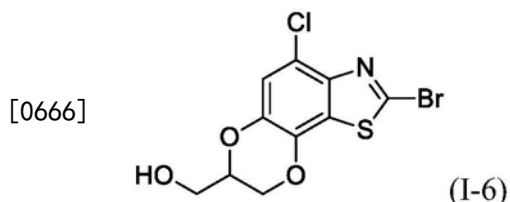
[0661] 将中间体I-2D(1.25g, 3.9mmol)溶于THF(30mL)。添加浓HCl(0.986mL, 12.01mmol),接着添加二水合氯化亚锡(II)(3.61g, 16.01mmol)。将混合物置于在40℃预热的油浴中并在其中搅拌4.0小时。反应混合物用EtOAc/水稀释,有机相用饱和碳酸氢钠中和并在室温搅拌15分钟,通过用湿硅藻土垫过滤除去析出物。收集滤液。有机层用盐水洗涤,经硫酸钠干燥并浓缩。通过快速色谱(负载于氯仿中,0%至60%EtOAc/己烷,20分钟,使用120g硅胶管柱)纯化粗产物。合并期望的级分并浓缩,得到中间体I-2E(0.57g, 1.920mmol, 48.0%产率),其为棕色固体:¹H NMR(400MHz, 氯仿-d) δ 9.03(s, 1H), 7.95(d, J=1.5Hz, 1H), 7.84(dd, J=1.8, 1.1Hz, 1H), 4.84(s, 2H), 3.56(s, 3H), 2.60(s, 3H); 中间体I-2E掺杂有约10%的副产物5-溴-2,7-二甲基喹啉。

[0662] 中间体I-2:

[0663] 将中间体I-2E(900mg, 3.37mmol)、二(频哪醇合)二硼(1369mg, 5.39mmol)、乙酸钾(661mg, 6.74mmol)和PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂加合物(110mg, 0.135mmol)于二噁烷(15mL)中的化合物通过氩气鼓泡脱气10分钟。将反应小瓶密封并在微波反应器中在130℃加热30分钟。混合物用EtOAc/水稀释,通过过滤除去不溶性物质。滤液用EtOAc萃取,用盐水洗涤并经硫酸钠干燥,浓缩。通过快速色谱(负载于氯仿中,0%至20%二氯甲烷/MeOH,15分钟,使用40g硅胶管柱)纯化粗产物。合并期望的级分并浓缩并通过制备型HPLC(方法A, 10-80%B, 8分钟;流速40mL/min)进一步纯化。将期望级分置于SpeedVac中过夜,以除去溶剂。将该物质溶于EtOAc,用稀饱和碳酸氢钠(以除去TFA)、盐水洗涤,经硫酸钠干燥,浓缩并冻干,得到中间体I-2(360mg, 1.550mmol, 46%产率),其为略带颜色的固体。LC-MS: 方法A, RT=1.73min, MS(ESI) m/z: 233.1 硼酸 (M+H)⁺。

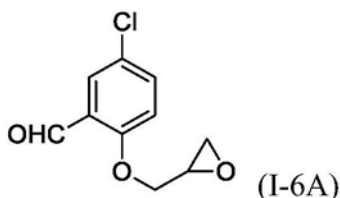
[0664] 中间体I-6

[0665] (2-溴-4-氯-7,8-二氢-[1,4]二氧杂环己烯并[2',3':3,4]苯并[1,2-d]噻唑-7-基) 甲醇



[0667] 中间体I-6A: 5-氯-2-(氧杂环丙-2-基甲氧基)苯甲醛

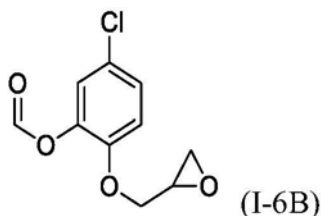
[0668]



[0669] 5-氯-2-羟基苯甲醛 (1.1g, 7.03mmol) 于 DMF (15mL) 中的溶液中添加 Cs_2CO_3 (5.04g, 15.46mmol), 接着添加 2-(溴甲基)氧杂环丙烷 (1.083mL, 12.65mmol)。将混合物在室温搅拌 10 分钟, 然后在 50℃ 搅拌 1.5 小时。HPLC 和 TLC 指示反应干净 (a clean reaction)。冷却至室温后, 将反应混合物用 EtOAc/水稀释。收集有机层, 用盐水洗涤并经硫酸钠干燥。蒸发溶剂后, 粗产物溶于少量氯仿并装载至 40g 硅胶管柱, 将其用己烷洗脱 2 分钟, 然后用 0% 至 50% EtOAc/己烷的梯度洗脱 15 分钟。合并期望的级分并浓缩, 得到中间体 I-6A (1.30g, 6.11mmol, 87% 产率), 其为无色油状物。 ^1H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 10.46 (s, 1H), 7.80 (d, $J=2.6\text{Hz}$, 1H), 7.49 (dd, $J=8.8, 2.6\text{Hz}$, 1H), 6.97 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 1H), 4.41 (dd, $J=11.2, 2.6\text{Hz}$, 1H), 4.04 (dd, $J=11.2, 5.7\text{Hz}$, 1H), 3.41 (ddt, $J=5.8, 4.2, 2.7\text{Hz}$, 1H), 2.96 (t, $J=4.4\text{Hz}$, 1H), 2.79 (dd, $J=4.7, 2.5\text{Hz}$, 1H); LC-MS: 方法 A, RT=1.64min, MS (ESI) m/z : 无 $(\text{M}+\text{H})^+$ 。

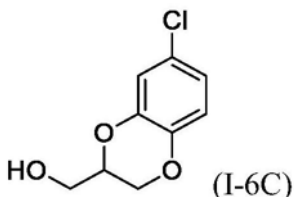
[0670] 中间体 I-6B: 甲酸 5-氯-2-(氧杂环丙-2-基甲氧基) 苯基酯

[0671]



[0672] 向用水浴冷却的中间体 I-6A (1.3g, 6.11mmol) 于二氯甲烷 (20mL) 中的经搅拌溶液中添加 mCPBA (2.075g, 9.02mmol)。逐滴添加三氟乙酸 (0.471mL, 6.11mmol) / 二氯甲烷 (6mL)。将混合物在室温搅拌 2.0 小时。TLC 指示反应完成。通过先后添加饱和碳酸氢钠和 10% 硫代硫酸钠 (sodium thiosulfite) (20.0mL) 将反应淬灭, 用二氯甲烷萃取。收集有机层, 用饱和碳酸氢钠、盐水洗涤并经硫酸钠干燥。蒸发溶剂后, 粗产物溶于少量氯仿并装载至 40g 硅胶管柱将其用己烷洗脱 2 分钟, 然后用 0% 至 40% EtOAc/己烷的梯度洗脱 18 分钟。合并期望的级分并浓缩, 得到中间体 I-6B (1.02g, 4.46mmol, 73.0% 产率), 其为无色油状物 (纯度约 90%)。 ^1H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 8.27 (s, 1H), 7.22 (dd, $J=8.8, 2.6\text{Hz}$, 1H), 7.15 (d, $J=2.4\text{Hz}$, 1H), 6.99 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 1H), 4.29 (dd, $J=11.2, 2.9\text{Hz}$, 1H), 4.00 (dd, $J=11.2, 5.7\text{Hz}$, 1H), 3.33 (ddt, $J=5.7, 4.2, 2.8\text{Hz}$, 1H), 2.93-2.89 (m, 1H), 2.74 (dd, $J=4.8, 2.6\text{Hz}$, 1H); LC-MS: 方法 A, RT=1.58min, MS (ESI) m/z : 251.0 和 253.0 $(\text{M}+\text{Na})^+$ 。中间体 I-6C: (7-氯-2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烯-2-基) 甲醇

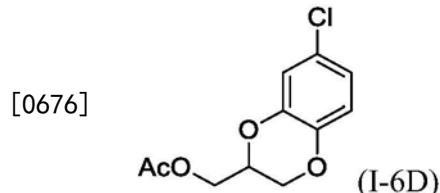
[0673]



[0674] 向中间体 I-6B (1.02g, 4.46mmol) 于 MeOH (20mL) 中的溶液中添加碳酸钾 (1.850g, 13.38mmol)。将混合物在室温搅拌过夜。HPLC 和 TLC 指示反应完成。将混合物用 1.0N HCl

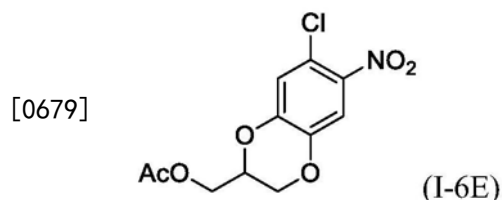
(14mL) 处理。真空除去甲醇。将残余物在EtOAc/水之间分配。有机层用盐水洗涤,经硫酸钠干燥。蒸发溶剂后,获得中间体I-6C (0.90g, 4.49mmol, 101% 产率), 其为无色油状物。其未经进一步纯化即用于下一步。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 6.93 (dd, $J=1.8, 1.1$ Hz, 1H), 6.84-6.82 (m, 2H), 4.34-4.29 (m, 1H), 4.29-4.25 (m, 1H), 4.15-4.11 (m, 1H), 3.95-3.84 (m, 2H); LC-MS: 方法A, RT=1.69min, MS (ESI) m/z : 无 (M+H)⁺。

[0675] 中间体I-6D: 乙酸 (7-氯-2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烯-2-基) 甲基酯



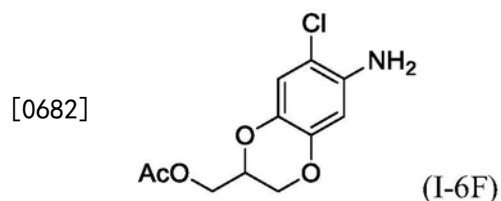
[0677] 在0℃, 向中间体I-6C (0.95g, 4.74mmol) 于THF (15mL) 中的溶液中添加TEA (1.650mL, 11.84mmol), 接着逐滴添加乙酰氯 (0.421mL, 5.92mmol) /THF (3.0mL)。将混合物在0℃搅拌10分钟,并在室温搅拌1.0小时。HPLC指示反应干净。将混合物用EtOAc稀释,用水洗涤。有机层用0.5N HCl、饱和碳酸氢钠、盐水洗涤并经硫酸钠干燥。蒸发溶剂后,获得中间体I-6D (1.15g, 4.27mmol, 90% 产率), 其为油状物。其未经进一步纯化即用于下一步。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 6.92 (dd, $J=1.9, 0.8$ Hz, 1H), 6.83-6.80 (m, 2H), 4.42-4.37 (m, 1H), 4.33-4.26 (m, 3H), 4.04 (dd, $J=11.6, 6.9$ Hz, 1H), 2.12 (s, 3H); LC-MS: 方法A, RT=1.94min, MS (ESI) m/z : 265.0和267.0 (M+Na)⁺。

[0678] 中间体I-6E: 乙酸 (7-氯-6-硝基-2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烯-2-基) 甲基酯



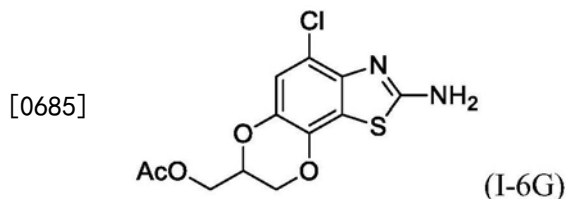
[0680] 向用冰浴在0℃冷却的中间体I-6D (1.1g, 4.53mmol) 于乙酸 (3.0mL) 中的溶液中逐滴添加发烟硝酸 (1.058mL, 22.67mmol)。将混合物在0℃搅拌2.0小时,然后在室温搅拌1.0小时。LCMS和TLC指示反应干净。将其用冰水淬灭。除去水层,用饱和碳酸氢钠 (3X)、盐水洗涤有机层并经硫酸钠干燥。蒸发溶剂后,获得中间体I-6E (1.2g, 3.84mmol, 85% 产率), 其为微黄色固体,未经进一步纯化即用于下一步。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 7.64 (s, 1H), 7.09 (s, 1H), 4.53-4.48 (m, 1H), 4.41-4.34 (m, 3H), 4.12 (dd, $J=11.8, 7.2$ Hz, 1H), 2.15 (s, 3H); LC-MS: 方法A, RT=1.87min, MS (ESI) m/z : 246.0和248.0 (M-Ac)⁺。

[0681] 中间体I-6F: 乙酸 (6-氨基-7-氯-2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烯-2-基) 甲基酯



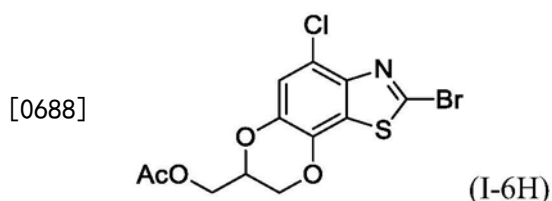
[0683] 向用水浴冷却的中间体I-6E (1.2g, 4.17mmol) 于MeOH (15mL) 和THF (15mL) 中的溶液中添加氯化铵 (3.57g, 66.7mmol) 和锌粉 (2.182g, 33.4mmol)。将混合物在室温搅拌1.0小时。HPLC和LCMS指示反应干净。真空除去MeOH。将残余物用EtOAc/饱和碳酸氢钠稀释并在室温搅拌3分钟。将混合物经湿硅藻土垫过滤,以除去不溶性物质。收集滤液,将有机层用盐水洗涤,经硫酸钠干燥,浓缩,得到中间体I-6F (1.0g, 3.88mmol, 93%产率),其为黄色固体。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 6.87 (s, 1H), 6.36 (s, 1H), 4.34-4.24 (m, 4H), 4.04 (dd, J=11.6, 6.5Hz, 1H), 2.14 (s, 3H); LC-MS: 方法A, RT=1.21min, MS (ESI) m/z: 258.0 (M+H)⁺。

[0684] 中间体I-6G: 乙酸(2-氨基-4-氯-7,8-二氢-[1,4]二氧杂环己烯并[2',3':3,4]苯并[1,2-d]噻唑-7-基)甲基酯



[0686] 向溶于乙腈 (20mL) 的中间体I-6F (1.25g, 4.85mmol) 中添加硫氰酸铵 (0.554g, 7.28mmol)。将混合物在室温搅拌10分钟。逐滴添加苄基三甲基三溴化铵 (1.986g, 5.09mmol) 于乙腈 (8mL) 中的溶液 (5min)。将混合物在室温搅拌过夜。HPLC和LCMS指示反应干净。将混合物用EtOAc/THF/饱和碳酸氢钠稀释。通过过滤除去不溶性物质。收集滤液的有机层,用盐水洗涤,经硫酸钠干燥。蒸发溶剂后,获得中间体I-6G (1.5g, 4.05mmol, 84%产率),其为黄色固体。¹H NMR和HPLC指示约90%纯度。其未经进一步纯化即用于下一步。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 6.98 (s, 1H), 5.71 (br. s., 2H), 4.41-4.34 (m, 4H), 4.21-4.16 (m, 1H), 2.14 (s, 3H); LC-MS: 方法A, RT=1.50min, MS (ESI) m/z: 315.0和317.0 (M+H)⁺。

[0687] 中间体I-6H: 乙酸(2-溴-4-氯-7,8-二氢-[1,4]二氧杂环己烯并[2',3':3,4]苯并[1,2-d]噻唑-7-基)甲基酯

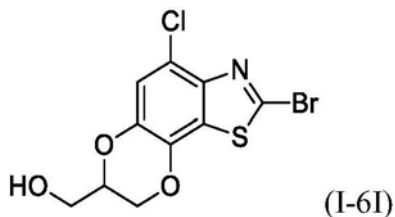


[0689] 在氩气下,将叔丁腈 (1.102mL, 8.34mmol) 添加至溴化铜(II) (1.810g, 8.10mmol) 于无水乙腈 (16mL) 中的溶液。将混合物在室温搅拌10分钟。逐滴添加中间体I-6G (1.5g, 4.77mmol) 于无水乙腈 (20mL) 中的混悬液。将反应混合物在室温搅拌2.5小时。HPLC和LCMS指示反应干净。真空除去乙腈,将反应混合物用EtOAc稀释,用1.0N HCl淬灭。收集有机层,用0.5N HCl (2X)、饱和碳酸氢钠、盐水洗涤并经硫酸钠干燥。蒸发溶剂后,通过快速色谱(负载于氯仿中,0%至40%EtOAc/己烷,历时12分钟,使用40g硅胶管柱)纯化粗产物。合并期望级分并浓缩,得到中间体I-6H (1.45g, 3.83mmol, 80%产率),其为橙色固体。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 7.16 (s, 1H), 4.53-4.44 (m, 3H), 4.40-4.36 (m, 1H), 4.21 (dd, J=11.4, 7.0Hz, 1H), 2.15 (s, 3H); LC-MS: 方法A, RT=2.11min, MS (ESI) m/z: 378.0, 380.0和382.0 (M+H)⁺。

[0690] 中间体I-6I: (2-溴-4-氯-7,8-二氢-[1,4]二氧杂环己烯并[2',3':3,4]苯并[1,

2-d]噻唑-7-基) 甲醇

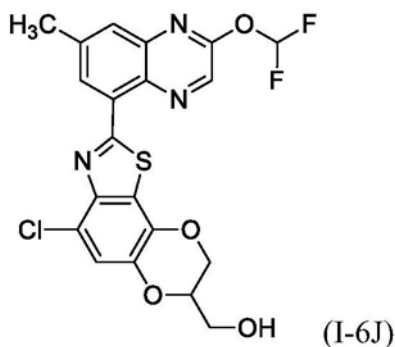
[0691]



[0692] 向溶于THF (15mL) 并用冰浴冷却的中间体I-6H (1.45g, 3.83mmol) 中添加1.0N NaOH (4.60mL, 4.60mmol)。搅拌2分钟后, 添加MeOH (3.0mL)。在0℃再搅拌20分钟后, HPLC指示反应干净。添加1.0N HCl (5.0mL)。混合物用EtOAc/THF/水稀释。收集有机层, 用饱和碳酸氢钠、盐水洗涤并经硫酸钠干燥。蒸发溶剂后, 获得中间体I-6I (1.30g, 3.86mmol, 101%产率), 其为微黄色固体。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ7.03 (s, 1H), 4.39-4.33 (m, 1H), 4.21-4.06 (m, 2H), 3.77-3.67 (m, 2H); LC-MS: 方法A, RT=1.90min, MS (ESI) m/z: 338.0和340.0 (M+H)⁺。

[0693] 中间体I-6J: (4-氯-2-(2-(二氟甲氧基)-7-甲基喹啉-5-基)-7,8-二氢-[1,4]二氧杂环己烯并[2',3':3,4]苯并[1,2-d]噻唑-7-基) 甲醇

[0694]



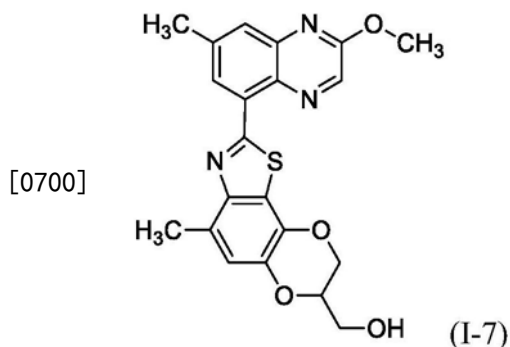
[0695] 向中间体I-1 (297mg, 1.168mmol)、中间体I-6I (393mg, 1.168mmol) 和PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂加合物 (38.1mg, 0.047mmol) 中添加甲苯 (7.50mL) 和EtOH (2.5mL)。将混合物超声处理1分钟, 用氩气冲洗。向其中添加2M碳酸钠 (1.022mL, 2.043mmol)。将反应混合物在微波反应器中在130℃加热30分钟。HPLC和LCMS指示反应干净。将粗反应混合物直接负载于ISC0柱上进行纯化。通过快速色谱 (5%至60% EtOAc/己烷, 历时12分钟, 使用40g硅胶管柱) 纯化粗产物。合并期望级分并浓缩, 得到中间体I-6J (494mg, 1.060mmol, 91%产率), 其为黄色固体。LC-MS: 方法A, RT=2.45min, MS (ESI) m/z: 466.0和468.0 (M+H)⁺。

[0696] 中间体I-6:

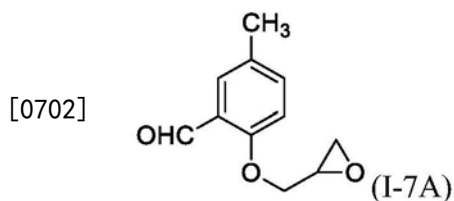
[0697] 在室温, 向溶于THF (8mL) 和MeOH (6.0mL) 的中间体I-6J (494mg, 1.060mmol) 中添加4.3M甲醇钠/MeOH (1.973mL, 8.48mmol)。将反应混合物在室温搅拌2.0小时。LCMS指示反应干净。真空除去甲醇。反应混合物用EtOAc稀释, 用0.5N HCl (10.0mL) 淬灭。有机层用饱和碳酸氢钠、盐水洗涤, 干燥并浓缩, 得到中间体I-6 (430mg, 1.000mmol, 94%产率), 其为黄色固体。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ8.78 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.30 (s, 1H), 5.19 (t, J=5.4Hz, 1H), 4.59 (d, J=11.3Hz, 1H), 4.35 (d, J=5.5Hz, 1H), 4.25 (dd, J=11.3, 7.7Hz, 1H), 4.09 (s, 3H), 3.77-3.68 (m, 2H), 2.66 (s, 3H); LC-MS: 方法A, RT=2.42min, MS (ESI) m/z: 430.1 (M+H)⁺。

[0698] 中间体I-7

[0699] (2-(2-甲氧基-7-甲基喹啉-5-基)-4-甲基-7,8-二氢-[1,4]二氧杂环己烯并[2',3':3,4]苯并[1,2-d]噻唑-7-基) 甲醇

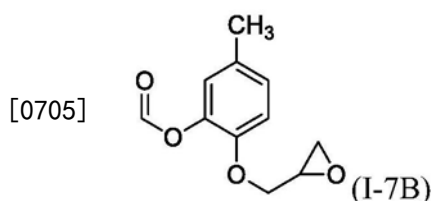


[0701] 中间体I-7A:5-甲基-2-(氧杂环丙-2-基甲氧基) 苯甲醛



[0703] 向2-羟基-5-甲基苯甲醛(1.96g, 14.40mmol)于DMF(30mL)中的溶液中添加 Cs_2CO_3 (10.32g, 31.7mmol),接着添加2-(溴甲基)氧杂环丙烷(2.218mL, 25.9mmol)。将混合物在室温搅拌10分钟,然后在50℃搅拌1.5小时。HPLC和TLC指示反应干净(aclean reaction)。冷却至室温后,将反应混合物用EtOAc/水稀释。收集有机层,用盐水洗涤并经硫酸钠干燥。蒸发溶剂后,粗产物溶于少量氯仿并装载至40g硅胶管柱,将其用己烷洗脱2分钟,然后用0%至50%EtOAc/己烷的梯度洗脱15分钟。合并期望的级分并浓缩,得到中间体I-7A(2.69g, 14.00mmol, 97%产率)as a white solid。 ^1H NMR(400MHz, 氯仿-d) δ 10.52(s, 1H), 7.67(d, $J=2.2\text{Hz}$, 1H), 7.39-7.34(m, 1H), 6.91(d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 4.37(dd, $J=11.1, 3.0\text{Hz}$, 1H), 4.07(dd, $J=11.2, 5.7\text{Hz}$, 1H), 3.42(ddt, $J=5.7, 4.1, 2.7\text{Hz}$, 1H), 2.98-2.94(m, 1H), 2.81(dd, $J=4.8, 2.6\text{Hz}$, 1H), 2.34(s, 3H); LC-MS: 方法A, RT=1.53min, MS (ESI) m/z : 215.0 ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$ 。

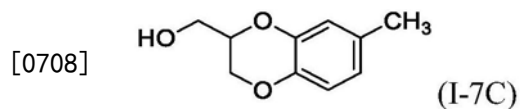
[0704] 中间体I-7B: 甲酸5-甲基-2-(氧杂环丙-2-基甲氧基) 苯基酯



[0706] 向用水浴冷却的中间体I-7A(2.66g, 13.84mmol)于二氯甲烷(40mL)中的经搅拌溶液中添加mCPBA(4.70g, 20.41mmol)。逐滴添加三氟乙酸(1.066mL, 13.84mmol)/二氯甲烷(10mL)。将混合物在室温搅拌2.0小时。TLC指示反应完成。通过先后添加饱和碳酸氢钠和10%硫代硫酸钠(20.0mL)淬灭反应,用二氯甲烷萃取。收集有机层,用饱和碳酸氢钠、盐水洗涤并经硫酸钠干燥。蒸发溶剂后,粗产物溶于少量氯仿并装载至80g硅胶管柱,将其用己烷洗脱2分钟,然后用0%至35%EtOAc/己烷的梯度洗脱18分钟。合并期望的级分并浓缩,得到中间体I-7B(2.6g, 12.49mmol, 90%产率),其为无色油状物(纯度约90%)。 ^1H NMR

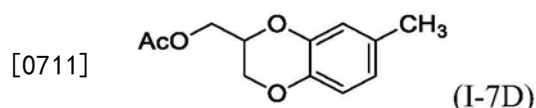
(400MHz, 氯仿-d) δ 8.31 (s, 1H), 7.06-7.01 (m, 1H), 6.96-6.92 (m, 2H), 4.24 (dd, $J=11.2$, 3.1Hz, 1H), 4.01 (dd, $J=11.2$, 5.5Hz, 1H), 3.35-3.30 (m, 1H), 2.90 (dd, $J=4.8$, 4.2Hz, 1H), 2.74 (dd, $J=5.1$, 2.6Hz, 1H), 2.32 (s, 3H); LC-MS: 方法A, RT=1.48min, MS (ESI) m/z : 231.0 (M+Na)⁺。

[0707] 中间体I-7C: (7-甲基-2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烯-2-基) 甲醇



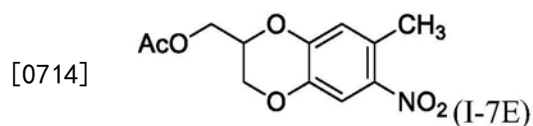
[0709] 向中间体I-7B (2.6g, 12.49mmol) 于MeOH (60mL) 中的溶液中添加碳酸钾 (5.18g, 37.5mmol)。将混合物在室温搅拌过夜。HPLC和TLC指示反应完成。将混合物用1.0NHCl (35mL) 处理。真空除去甲醇。将残余物在EtOAc/水之间分配。有机层用盐水洗涤, 经硫酸钠干燥。蒸发溶剂后, 获得中间体I-7C (2.3g, 12.76mmol, 102% 产率), 其为无色油状物。其未经进一步纯化即用于下一步。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 6.78 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 6.72 (d, $J=1.5$ Hz, 1H), 6.68-6.64 (m, 1H), 4.30-4.23 (m, 2H), 4.12-4.08 (m, 1H), 3.93-3.80 (m, 2H), 2.26 (s, 3H); LC-MS: 方法A, RT=1.56min, MS (ESI) m/z : 203.0 (M+Na)⁺。

[0710] 中间体I-7D: 乙酸 (7-甲基-2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烯-2-基) 甲基酯



[0712] 在0℃, 向中间体I-7C (2.4g, 13.32mmol) 于THF (40mL) 中的溶液中添加TEA (4.64mL, 33.3mmol), 接着逐滴添加乙酰氯 (1.184mL, 16.65mmol)/THF (3.0mL)。将混合物在0℃搅拌10分钟, 并在室温搅拌1.0小时。HPLC指示反应干净。将混合物用EtOAc稀释, 用水洗涤。有机层用0.5N HCl、饱和碳酸氢钠、盐水洗涤并经硫酸钠干燥。蒸发溶剂后, 获得中间体I-7D (2.8g, 12.60mmol, 95% 产率), 其为油状物。其未经进一步纯化即用于下一步。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 6.77 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 6.73 (d, $J=1.3$ Hz, 1H), 6.68-6.64 (m, 1H), 4.42-4.35 (m, 1H), 4.31 (dd, $J=5.3$, 4.4Hz, 2H), 4.29-4.24 (m, 1H), 4.04 (dd, $J=11.4$, 6.8Hz, 1H), 2.26 (s, 3H), 2.12 (s, 3H); LC-MS: 方法A, RT=1.85min, MS (ESI) m/z : 245.0 (M+Na)⁺。

[0713] 中间体I-7E: 乙酸 (7-甲基-6-硝基-2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烯-2-基) 甲基酯

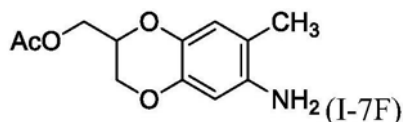


[0715] 向用冰浴在0℃冷却的中间体I-7D (2.8g, 12.60mmol) 于乙酸 (6.0mL) 中的溶液中逐滴添加发烟硝酸 (2.058mL, 44.1mmol)。将混合物在0℃搅拌1.0小时。LCMS和TLC指示反应干净。将其用冰水淬灭。除去水层, 用饱和碳酸氢钠 (3X)、盐水洗涤有机层并经硫酸钠干燥。蒸发溶剂后, 获得中间体I-7E (3.1g, 11.60mmol, 92% 产率), 其为黄色固体, 未经进一步纯化即用于下一步。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 7.70 (s, 1H), 6.83 (s, 1H), 4.48 (dd, $J=7.0$, 2.4Hz, 1H), 4.39-4.30 (m, 3H), 4.09 (dd, $J=11.7$, 7.0Hz, 1H), 2.55 (s, 3H), 2.13 (s, 3H); LC-MS: 方法A, RT=1.86min, MS (ESI) m/z : 268.0 (M+H)⁺。

[0716] 中间体I-7F: 乙酸 (6-氨基-7-甲基-2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烯-2-基)

甲基酯

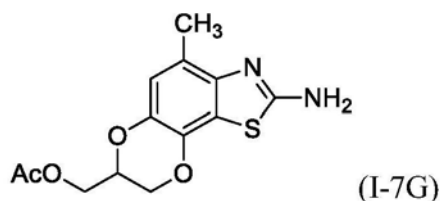
[0717]



[0718] 向中间体I-7E (0.36g, 1.347mmol) 于MeOH (4.0mL) 和THF (4.0mL) 中的溶液中添加氯化铵 (1.153g, 21.55mmol) 和锌粉 (0.705g, 10.78mmol)。将混合物在室温搅拌1.0小时。HPLC、TLC和LCMS指示反应干净。真空除去MeOH。将残余物用EtOAc/饱和碳酸氢钠稀释并在室温搅拌10分钟。过滤混合物以除去不溶性物质。收集滤液, 将有机层用盐水洗涤, 经硫酸钠干燥, 浓缩, 得到中间体I-7F (0.32g, 1.349mmol, 100% 产率), 其为黄色固体。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 6.63 (s, 1H), 6.25 (s, 1H), 4.33-4.27 (m, 3H), 4.23 (dd, J=11.3, 1.9Hz, 1H), 4.04-3.98 (m, 1H), 2.11 (s, 3H), 2.08 (s, 3H); LC-MS: 方法A, RT=1.02min, MS (ESI) m/z: 238.0 (M+H)⁺。

[0719] 中间体I-7G: 乙酸(2-氨基-4-甲基-7,8-二氢-[1,4]二氧杂环己烯并[2',3':3,4]苯并[1,2-d]噻唑-7-基)甲基酯

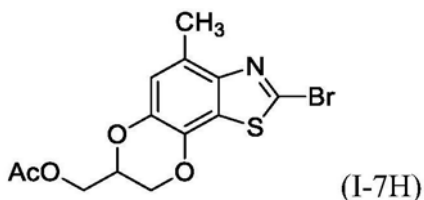
[0720]



[0721] 向溶于乙腈 (40mL) 的中间体I-7F (2.47g, 10.41mmol) 中添加硫氰酸铵 (1.189g, 15.62mmol)。将混合物在室温搅拌10分钟。逐滴添加苄基三甲基三溴化铵 (4.26g, 10.93mmol)/乙腈 (15mL) (5min)。将混合物在室温搅拌过夜。HPLC和LCMS指示反应干净。将混合物用EtOAc/THF/饱和碳酸氢钠稀释。通过过滤除去不溶性物质。收集滤液的有机层, 用盐水洗涤, 经硫酸钠干燥。蒸发溶剂后, 获得中间体I-7G (2.76g, 9.38mmol, 90% 产率), 其为黄色固体。¹H NMR和HPLC指示约90% 纯度。其未经进一步纯化即用于下一步。¹H NMR (400MHz, methanol-d₄) δ 6.65 (s, 1H), 4.38-4.32 (m, 2H), 4.31-4.27 (m, 2H), 4.13-4.06 (m, 1H), 2.36 (s, 3H), 2.07 (s, 3H); LC-MS: 方法A, RT=1.37min, MS (ESI) m/z: 295.0 (M+H)⁺。

[0722] 中间体I-7H: 乙酸(2-溴-4-甲基-7,8-二氢-[1,4]二氧杂环己烯并[2',3':3,4]苯并[1,2-d]噻唑-7-基)甲基酯

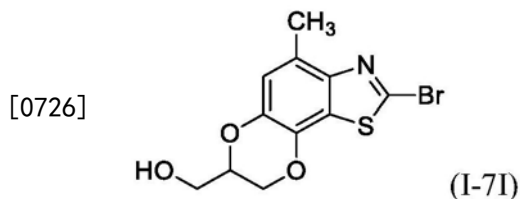
[0723]



[0724] 在氩气下, 将叔丁腈 (0.424mL, 3.21mmol) 添加至溴化铜 (II) (0.697g, 3.12mmol) 于无水乙腈 (8mL) 中的溶液中。将混合物在室温搅拌10分钟。逐滴添加中间体I-7G (0.54g, 1.835mmol) 于无水乙腈 (8mL) 中的混悬液。将反应混合物在室温搅拌1.5小时。HPLC和LCMS指示反应干净。真空除去乙腈, 将反应混合物用EtOAc稀释, 用1.0NHCl淬灭。收集有机层, 用0.5N HCl (2X)、饱和碳酸氢钠、盐水洗涤并经硫酸钠干燥。蒸发溶剂后, 中间体I-7H (0.64g, 1.787mmol, 97% 产率) 获得, 其为棕色固体。其未经进一步纯化即用于下一步。¹H NMR

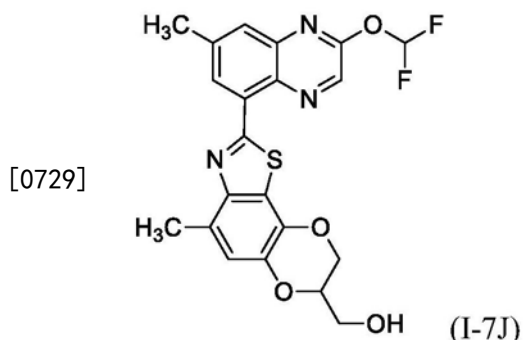
(400MHz, 氯仿-d) δ 6.90 (d, $J=0.9$ Hz, 1H), 4.50-4.32 (m, 4H), 4.19 (dd, $J=11.3, 6.9$ Hz, 1H), 2.61 (d, $J=0.9$ Hz, 3H), 2.16-2.13 (s, 3H); LC-MS: 方法A, RT=2.15min, MS (ESI) m/z : 358.0和360.0 (M+H)⁺。

[0725] 中间体I-7I: (2-溴-4-甲基-7,8-二氢-[1,4]二氧杂环己烯并[2',3':3,4]苯并[1,2-d]噻唑-7-基) 甲醇



[0727] 向溶于THF (10mL) 并用冰浴冷却的中间体I-7H (0.64g, 1.787mmol) 中添加1.0N NaOH (2.144mL, 2.144mmol)。搅拌10分钟后, 添加MeOH (1.2mL)。在0℃再搅拌20分钟后, HPLC指示反应干净。添加1.0N HCl (2.5mL)。混合物用EtOAc/THF/水稀释。收集有机层, 用饱和碳酸氢钠、盐水洗涤并经硫酸钠干燥。蒸发溶剂后, 获得中间体I-7I (0.55g, 1.740mmol, 97%产率), 其为棕色固体。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 6.89 (s, 1H), 4.44 (d, $J=11.2$ Hz, 1H), 4.33 (br. s., 1H), 4.29-4.21 (m, 1H), 4.03-3.87 (m, 2H), 2.61 (s, 3H), 1.95 (br. s., 1H); LC-MS: 方法A, RT=1.95min, MS (ESI) m/z : 316.0和318.0 (M+H)⁺。

[0728] 中间体I-7J: (2-(2-(二氟甲氧基)-7-甲基喹啉-5-基)-4-甲基-7,8-二氢-[1,4]二氧杂环己烯并[2',3':3,4]苯并[1,2-d]噻唑-7-基) 甲醇



[0730] 向中间体I-1 (348mg, 1.370mmol)、中间体I-7I (433mg, 1.370mmol) 和PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂加合物 (44.7mg, 0.055mmol) 中添加甲苯 (6mL) 和EtOH (2.000mL)。将混合物超声处理1分钟, 并用氩气冲洗。向其中添加2M碳酸钠 (1.370mL, 2.74mmol)。将反应混合物在微波反应器中在130℃加热30分钟。HPLC和LCMS指示反应干净。将反应混合物直接负载于ISCO柱上进行纯化。通过快速色谱 (10%至75% EtOAc/己烷, 历时15分钟, 使用80g硅胶管柱) 纯化粗产物。合并期望级分并浓缩, 得到中间体I-7J (520mg, 1.167mmol, 85%产率), 其为黄色固体。LC-MS: 方法A, RT=2.40min, MS (ESI) m/z : 446.0 (M+H)⁺。

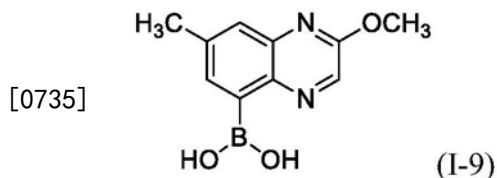
[0731] 中间体I-7:

[0732] 在室温, 向溶于THF (8.0mL) 和MeOH (10mL) 的中间体I-7J (520mg, 1.167mmol) 中添加甲醇钠 (378mg, 7.00mmol)。将混浊的反应混合物在室温搅拌2.0小时。LCMS指示存在约40%起始物质。然后添加DMF (6.0mL), 反应变为澄清溶液。将反应混合物在55℃加热4.0小时。真空除去甲醇。反应混合物用EtOAc稀释, 用0.5N HCl (10mL) 淬灭。有机层用饱和碳酸氢钠、盐水洗涤, 干燥并浓缩, 得到中间体I-7 (470mg, 1.148mmol, 98%产率), 其为黄色固体。

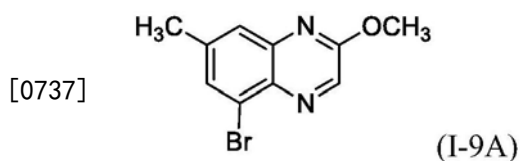
^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 8.73 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 7.80 (br.s., 1H), 6.95 (s, 1H), 5.13 (br.s., 1H), 4.53 (d, $J=11.3\text{Hz}$, 1H), 4.29 (br.s., 1H), 4.23-4.16 (m, 1H), 4.08 (s, 3H), 3.77-3.65 (m, 2H), 2.64 (s, 3H); LC-MS: 方法A, RT=2.45min, MS (ESI) m/z : 410.1 ($M+H$) $^+$ 。

[0733] 中间体I-9

[0734] (2-甲氧基-7-甲基喹啉-5-基) 硼酸



[0736] 中间体I-9A: 5-溴-2-甲氧基-7-甲基喹啉



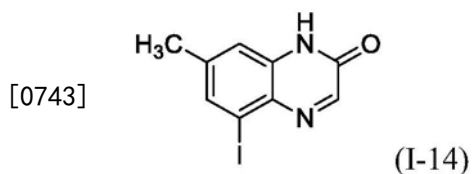
[0738] 在室温, 向溶于THF (20mL) 和MeOH (15mL) 的中间体I-1G (3.13g, 10.83mmol) 中添加4.3M甲醇钠/MeOH (7.55mL, 32.5mmol)。将反应混合物在室温搅拌过夜。在真空下除去甲醇。将反应混合物用EtOAc稀释, 用0.5N HCl (30.0mL) 淬灭。有机层用饱和碳酸氢钠、盐水洗涤, 干燥并浓缩, 得到中间体I-9A (2.7g, 10.67mmol, 99%产率), 其为微黄色固体。 ^1H NMR (500MHz, 氯仿- d) δ 8.48 (s, 1H), 7.72 (d, $J=1.7\text{Hz}$, 1H), 7.60 (dd, $J=1.8, 1.0\text{Hz}$, 1H), 4.10 (s, 3H), 2.53 (s, 3H); LC-MS: 方法A, 30至100%B。RT=1.71min, MS (ESI) m/z : 253.0和255.0 ($M+H$) $^+$ 。

[0739] 中间体I-9:

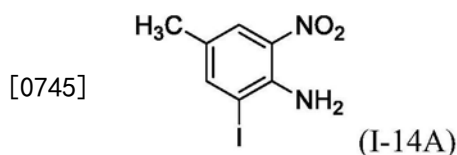
[0740] 将中间体I-9A (700mg, 2.77mmol)、二(频哪醇合)二硼 (1053mg, 4.15mmol)、乙酸钾 (679mg, 6.91mmol) 和PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂加合物 (113mg, 0.138mmol) 于二噁烷 (14mL) 中的混合物通过氩气鼓泡脱气5分钟。然后将其在130℃加热40分钟。将反应混合物与EtOAc/水混合并在室温搅拌15分钟。经湿硅藻土垫通过过滤除去不溶性物质。有机层用盐水洗涤, 经硫酸钠干燥并浓缩。通过快速色谱纯化粗产物 (负载于氯仿中, 5%至100%EtOAc/己烷, 15分钟, 使用80g硅胶管柱)。合并期望的级分, 浓缩并冻干, 得到中间体I-9 (362mg, 1.659mmol, 60%产率), 其为固体。 ^1H NMR (500MHz, 甲醇- d_4) δ 8.41 (s, 1H), 7.69 (br.s., 1H), 7.49 (br.s., 1H), 4.10 (s, 3H), 2.56 (s, 3H)。LC-MS: 方法H, RT=0.83min, MS (ESI) m/z : 219.1 ($M+H$) $^+$ 。

[0741] 中间体I-14

[0742] 5-碘-7-甲基喹啉-2(1H)-酮

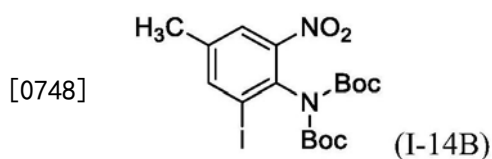


[0744] 中间体I-14A: 2-碘-4-甲基-6-硝基苯胺



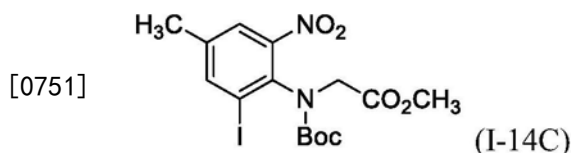
[0746] 将碘(4.59g, 18.07mmol)溶于EtOH(65.7mL)。先后添加4-甲基-2-硝基苯胺(2.5g, 16.43mmol)和硫酸银(5.64g, 18.07mmol)并将反应混合物搅拌18小时。将反应混合物用EtOAc稀释,经垂熔玻璃漏斗过滤,并真空浓缩。将粗物质再溶于EtOAc并用饱和 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 、饱和 NaHCO_3 、盐水洗涤,干燥(Na_2SO_4),过滤,并真空浓缩,得到中间体I-14A(4.65g, 16.72mmol, 100%),其为橙色固体: ^1H NMR(400MHz, 氯仿-d) δ 7.97(d, $J=1.0\text{Hz}$, 1H), 7.78(d, $J=2.0\text{Hz}$, 1H), 6.49(br. s., 2H), 2.26(s, 3H); LC-MS: 方法H, RT=0.98min, MS(ESI) m/z : 279.0 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

[0747] 中间体I-14B: (2-碘-4-甲基-6-硝基苯胺)双氨基甲酸双叔丁酯



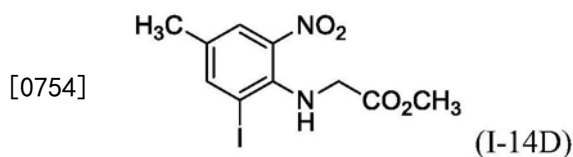
[0749] 将中间体I-14A(4.65g, 16.72mmol)、DMAP(0.204g, 1.672mmol)和 Boc_2O (9.71mL, 41.8mmol)溶于THF(27.9mL)并搅拌18小时。将反应混合物用水稀释并用EtOAc萃取。有机层用盐水洗涤,干燥(Na_2SO_4),过滤,并真空浓缩。通过柱色谱纯化粗物质(ISCO, 220g硅胶柱, 50分钟, 0至100%EtOAc/己烷的梯度),得到中间体I-14B(5.4g, 11.29mmol, 67.5%),其为浅黄色固体: ^1H NMR(400MHz, 氯仿-d) δ 7.94(s, 1H), 7.78(s, 1H), 2.43(s, 3H), 1.40(s, 18H); LC-MS: 方法H, RT=1.10min, MS(ESI) m/z : (实测到脱双boc的质量) 278.9 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

[0750] 中间体I-14C: 2-((叔丁氧基羰基)(2-碘-4-甲基-6-硝基苯基)氨基)乙酸甲酯



[0752] 将中间体I-14B(5.4g, 11.29mmol)溶于DCM(18.82mL)和TFA(1.740mL, 22.58mmol)并搅拌30分钟。将反应混合物用DCM稀释,用饱和 NaHCO_3 淬灭,用盐水洗涤,干燥(Na_2SO_4),过滤,并真空浓缩。将粗物质溶于DMF(18.82mL)。添加 Cs_2CO_3 (9.20g, 28.2mmol)并搅拌15分钟。反应变成深红色。添加溴乙酸甲酯(1.249mL, 13.55mmol)并将反应混合物搅拌24小时。反应从深红色变成黄色。将反应混合物用EtOAc稀释,先后用水、盐水洗涤,干燥(Na_2SO_4),过滤,并真空浓缩。通过柱色谱纯化粗物质(ISCO, 220g硅胶柱, 50分钟, 0至100%EtOAc/己烷的梯度),得到中间体I-14C(3.51g, 7.80mmol, 69.1%),其为橙色固体: LC-MS: 方法H, RT=1.00min, MS(ESI) m/z : (实测到脱boc质量) 350.9 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

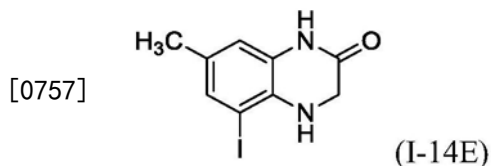
[0753] 中间体I-14D: 2-((2-碘-4-甲基-6-硝基苯基)氨基)乙酸甲酯



[0755] 将中间体I-14C(3.51g, 7.80mmol)溶于HCl/二噁烷(4M, 9.75mL, 39.0mmol)并搅拌

1小时。真空浓缩反应混合物,得到中间体I-14D,其未经纯化直接用于随后步骤:LC-MS:方法H,RT=0.79min,MS (ESI) m/z:350.9 (M+H)⁺。

[0756] 中间体I-14E:5-碘-7-甲基-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮



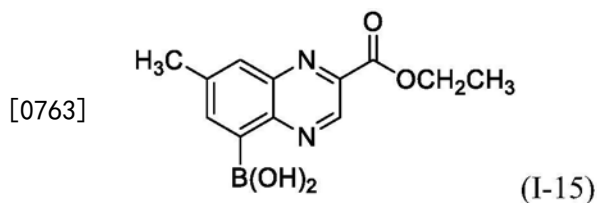
[0758] 将中间体I-14D (2.73g, 7.80mmol) 溶于MeOH (28.4mL)。先后添加HCl (2.60mL, 31.2mmol) 和二水合氯化亚锡(II) (7.04g, 31.2mmol) 并将反应混合物加热至65℃且保持3.5小时。将反应混合物冷却至环境温度,用10N NaOH中和并先后用盐水和EtOAc稀释。剧烈搅拌15分钟。将混合物经硅藻土过滤并真空浓缩,得到中间体I-14E (1.77g, 6.14mmol, 79.0%),其为橙色固体:¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ7.57 (br.s., 1H), 7.17 (s, 1H), 6.48 (s, 1H), 4.17 (br.s., 1H), 4.02 (d, J=1.8Hz, 2H), 2.21 (s, 3H); LC-MS: 方法H, RT=0.82min, MS (ESI) m/z:289.0 (M+H)⁺。

[0759] 中间体I-14:

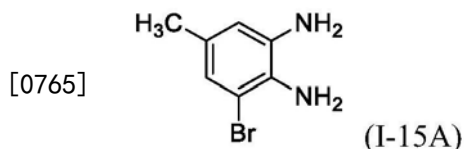
[0760] 将中间体I-14E (1.7696g, 6.14mmol) 混悬于MeOH (17.86mL)。先后添加NaOH (18.43mL, 18.43mmol) 和H₂O₂ (3.23mL, 36.9mmol) 并将反应混合物搅拌24小时。添加更多H₂O₂ (3.23mL, 36.9mmol) 并将反应混合物搅拌24小时。添加更多H₂O₂ (3.23mL, 36.9mmol) 并将反应混合物搅拌24小时。先后用约50mL水和约50mL盐水稀释反应混合物。在氮气气流下蒸发混合物,以除去MeOH。将含水物质用EtOAc萃取三次。萃取过程中,析出类白色固体。通过抽滤收集该析出物,得到中间体I-14 (1.35g, 4.72mmol, 77.0%):¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ12.44 (br.s., 1H), 8.11 (s, 1H), 7.72 (d, J=1.5Hz, 1H), 7.09 (s, 1H), 2.37 (s, 3H); LC-MS: 方法H, RT=0.80min, MS (ESI) m/z:287.0 (M+H)⁺。

[0761] 中间体I-15

[0762] (2-(乙氧基羰基)-7-甲基喹啉-5-基)硼酸



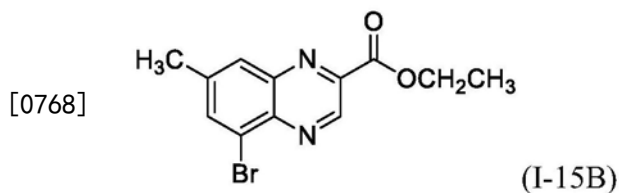
[0764] 中间体I-15A:3-溴-5-甲基苯-1,2-二胺



[0766] 将2-溴-4-甲基-6-硝基苯胺 (5.00g, 21.64mmol) 溶于MeOH (148mL) 和THF (18.50mL)。先后添加氯化铵 (23.15g, 433mmol) 和锌 (14.15g, 216mmol) 并将反应混合物加热至40℃且保持1小时。将反应混合物冷却至环境温度,真空浓缩,再溶于EtOAc和饱和Na₂CO₃,并剧烈搅拌10分钟。混合物经垂熔玻璃漏斗过滤并用更多EtOAc洗涤。有机层再用水洗涤两次,用盐水洗涤,用硫酸钠干燥,过滤,并真空浓缩,得到中间体I-15A (4.35g,

21.63mmol, 100%产率)。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 6.81 (s, 1H), 6.48 (s, 1H), 3.66 (br.s., 2H), 3.46 (br.s., 2H), 2.19 (s, 3H)。LC-MS: 方法H, RT=0.93min, MS (ESI) m/z: 201.0 (M+H)⁺。

[0767] 中间体I-15B: 5-溴-7-甲基喹啉-2-甲酸乙酯



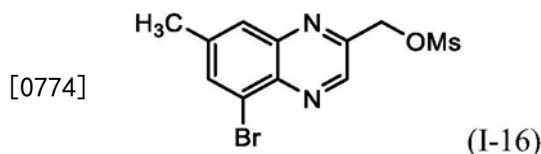
[0769] 将中间体I-15A (4.35g, 21.63mmol) 和3-溴-2-氧代丙酸乙酯 (3.63mL, 26.0mmol) 溶于NMP (72.1mL) 并在室温露天 (open to air) 搅拌18小时。将反应混合物用水和EtOAc稀释。分开两层并用EtOAc (x3) 回萃水层。合并的有机层用盐水洗涤, 用硫酸钠干燥, 并减压浓缩。通过在220g柱上使用0-40% EtOAc/己烷的ISCO柱纯化反应混合物, 得到区域异构体的混合物。通过SFC (在Chiralcel OD-H, 30x 250mm, 5微米柱上, 使用20% IPA/80% CO₂, 85mL/min, 100巴, 40℃) 纯化反应混合物, 得到中间体I-15B (0.936g, 3.17mmol, 14.66%产率), 其为黄色固体。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 9.48 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 4.53 (q, J=7.0Hz, 2H), 2.55 (s, 3H), 1.44 (t, J=7.2Hz, 3H)。LC-MS: 方法H, RT=1.15min, MS (ESI) m/z: 295.1 (M+H)⁺。

[0770] 中间体I-15:

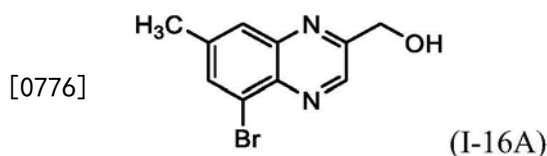
[0771] 将中间体I-15B (0.100g, 0.339mmol)、二(频哪醇合)二硼 (0.129g, 0.508mmol)、乙酸钾 (0.083g, 0.847mmol) 于二噁烷 (3.39mL) 中的混合物通过氩气鼓泡脱气5分钟。添加PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂加合物 (0.014g, 0.017mmol), 将混合物密封并在微波中在130℃加热30分钟。将反应混合物用水和EtOAc稀释。分开两层, 将有机层用盐水洗涤, 用硫酸钠干燥, 并减压浓缩, 得到棕色油状物。在使用方法A的制备型HPLC上纯化反应混合物, 得到中间体I-15 (0.027g, 0.104mmol, 30.6%产率), 其为类白色固体。LC-MS: 方法H, RT=1.15min, MS (ESI) m/z: 261.2 (M+H)⁺。

[0772] 中间体I-16

[0773] 甲磺酸(5-溴-7-甲基喹啉-2-基)甲基酯



[0775] 中间体I-16A: (5-溴-7-甲基喹啉-2-基) 甲醇



[0777] 将NaBH₄ (25.6mg, 0.678mmol) 和CaCl₂ (37.6mg, 0.339mmol) 溶于THF (2mL) 并将混合物在室温搅拌30分钟。添加I-15B (100mg, 0.34mmol) 于THF (1mL) 中的溶液。将混合物在室温搅拌过夜。反应混合物用EtOAc稀释, 先后用水和盐水洗涤, 干燥 (Na₂SO₄), 过滤, 并真空浓缩。通过柱色谱纯化粗物质 (ISCO, 12g硅胶柱, 19分钟, 0至100% EtOAc/己烷的梯度), 得到

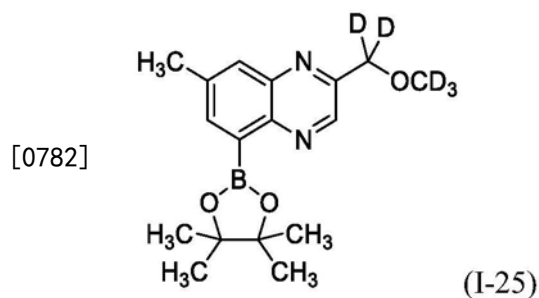
中间体I-16A (63mg, 0.249mmol, 73.5%产率), 其为黄色固体。¹H NMR (500MHz, 氯仿-d) δ 8.85 (s, 1H), 7.92 (d, J=1.7Hz, 1H), 7.79 (dd, J=1.7, 1.1Hz, 1H), 5.04 (s, 2H), 3.73 (br.s., 1H), 2.58 (s, 3H)。

[0778] 中间体I-16:

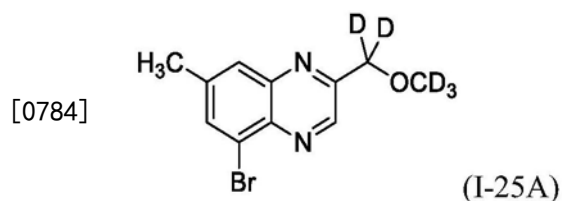
[0779] 将I-16A (0.050g, 0.198mmol) 溶于DCM (3ml) 并用TEA (0.083ml, 0.593mmol) 处理。向该溶液中添加甲磺酸酐 (0.041g, 0.237mmol) 并将反应混合物在室温搅拌1小时。反应混合物用EtOAc和饱和碳酸氢钠稀释。分开两层, 有机层用盐水洗涤, 用硫酸钠干燥并减压浓缩。未经进一步纯化即用于下一步。MS (ESI) m/z: 331.0 (M+H)⁺。

[0780] 中间体I-25

[0781] 2-(甲氧基甲基)-7-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基) 喹啉, D₅



[0783] 中间体I-25A: 5-溴-2-(甲氧基甲基)-7-甲基喹啉, d₅



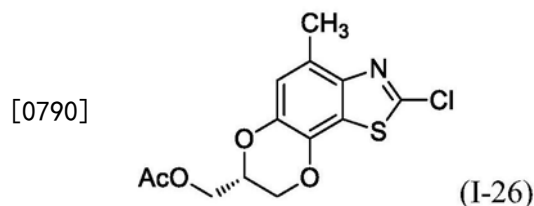
[0785] 通过将金属钠 (60mg, 2.500mmol) 溶于CD₃OD (0.405mL, 10mmol) 且保持30分钟制备CD₃ONa。将中间体I-16 (207mg, 0.625mmol) 溶于THF (12mL)。添加CD₃ONa (71.3mg, 1.250mmol), 并将反应混合物在室温搅拌18小时。在真空中部分浓缩反应混合物, 以除去THF, 用EtOAc稀释并用水洗涤, 用盐水洗涤, 用硫酸钠干燥, 过滤, 并真空浓缩, 得到中间体I-25A (0.118g, 0.432mmol, 69%产率)。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 9.01 (s, 1H), 7.93 (d, J=1.5Hz, 1H), 7.82 (dd, J=1.8, 0.9Hz, 1H), 2.58 (s, 3H)。LC-MS: 方法H, RT=0.90min, MS (ESI) m/z: 272.1 (M+H)⁺。

[0786] 中间体I-25:

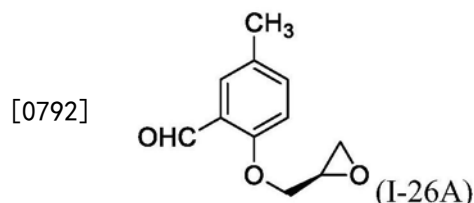
[0787] 将中间体I-25A (117.6mg, 0.432mmol)、双(频哪醇合)二硼 (165mg, 0.648mmol) 和乙酸钾 (106mg, 1.080mmol) 溶于二噁烷 (4321 μ l) 并通过用氩气鼓泡脱气5分钟。添加PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂加合物 (28.2mg, 0.035mmol) 并将反应混合物再脱气10分钟。将反应混合物在微波中加热至130℃且保持45分钟。将反应混合物用EtOAc和水稀释并过滤。将反应混合物再用EtOAc洗涤两次。合并的有机层用盐水洗涤, 用硫酸钠干燥, 过滤, 并真空浓缩, 得到中间体I-25 (0.097g, 0.302mmol, 70%产率)。LC-MS: 方法H, RT=0.75min, MS (ESI) m/z: 238.2 (M+H)⁺。在LC/MS中实测到硼酸的质量。

[0788] 中间体I-26

[0789] 乙酸(R)-(2-氯-4-甲基-7,8-二氢-[1,4]二氧杂环己烯并[2',3':3,4]苯并[1,2-d]噻唑-7-基)甲基酯

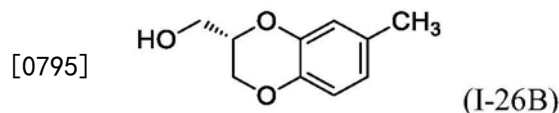


[0791] 中间体I-26A: (R)-5-甲基-2-(氧杂环丙烷-2-基甲氧基)苯甲醛



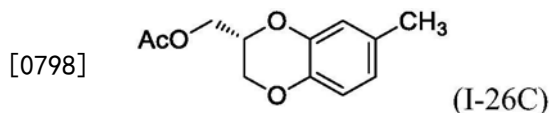
[0793] 向2-羟基-5-甲基苯甲醛(5g, 36.7mmol)于DMF(80mL)中的溶液中添加3-硝基苯磺酸(R)-氧杂环丙烷-2-基甲基酯(10.47g, 40.4mmol)和 Cs_2CO_3 (35.9g, 110mmol)。将混合物在室温搅拌过夜。LCMS指示反应完成。将混合物用EtOAc和水稀释,用EtOAc萃取。合并的有机层用盐水洗涤,经 MgSO_4 干燥并浓缩。用120g ISCO柱(用0-100%EtOAc/己烷洗脱40分钟)纯化粗样品。收集期望级分并浓缩,得到中间体I-26A(7g, 36.4mmol, 99%产率),其为物色油状物。 ^1H NMR(400MHz, 氯仿-d) δ 10.50(s, 1H), 7.65(d, $J=2.2\text{Hz}$, 1H), 7.35(ddd, $J=8.6, 2.4, 0.7\text{Hz}$, 1H), 6.90(d, $J=8.6\text{Hz}$, 1H), 4.36(dd, $J=11.1, 3.0\text{Hz}$, 1H), 4.05(dd, $J=11.1, 5.6\text{Hz}$, 1H), 3.40(ddt, $J=5.6, 4.1, 2.8\text{Hz}$, 1H), 2.94(dd, $J=4.7, 4.1\text{Hz}$, 1H), 2.80(dd, $J=4.8, 2.6\text{Hz}$, 1H), 2.32(s, 3H); LC-MS: 方法C, $\text{RT}=1.59\text{min}$, MS (ESI) m/z : 193.0 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

[0794] 中间体I-26B: (S)-(7-甲基-2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烯-2-基)甲醇



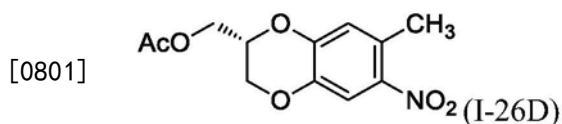
[0796] 向中间体I-26A(7g, 36.4mmol)于二氯甲烷(100mL)中的用冰浴冷却的经搅拌溶液中添加mCPBA(12.36g, 53.7mmol)。逐滴添加三氟乙酸(2.81mL, 36.4mmol)于二氯甲烷(10mL)。移除冰浴并将混合物在室温搅拌1.0小时。TLC和LCMS指示没有起始物质剩余。通过先后添加饱和碳酸氢钠和10%硫代硫酸钠(20.0mL)淬灭反应混合物,用二氯甲烷萃取。收集有机层,用饱和碳酸氢钠、盐水洗涤并经硫酸钠干燥。蒸发溶剂后,将粗产物溶于MeOH(100mL),并添加 K_2CO_3 (15.10g, 109mmol)。将混合物在室温搅拌过夜。将反应混合物用EtOAc和水稀释,用EtOAc萃取,合并的有机层用盐水洗涤,经 MgSO_4 干燥并浓缩。用120g ISCO柱(用0-100%EtOAc/己烷洗脱40分钟)纯化粗样品。合并期望的级分并浓缩,得到中间体I-26B(4.65g, 25.8mmol, 70.9%产率)。 ^1H NMR(400MHz, 氯仿-d) δ 6.78(d, $J=8.1\text{Hz}$, 1H), 6.73(d, $J=1.3\text{Hz}$, 1H), 6.69-6.63(m, 1H), 4.33-4.21(m, 2H), 4.15-4.05(m, 1H), 3.96-3.76(m, 2H), 2.26(s, 3H)。LC-MS: 方法C, $\text{RT}=1.55\text{min}$, MS (ESI) m/z : 209.0 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

[0797] 中间体I-26C: 乙酸(R)-(7-甲基-2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烯-2-基)甲基酯



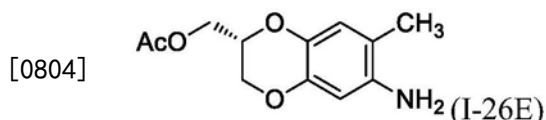
[0799] 在0℃,向中间体I-26B(4.6g,25.5mmol)于THF(100mL)中的溶液中添加TEA(8.89mL,63.8mmol),接着逐滴添加乙酰氯/DCM(31.9mL,31.9mmol)。将混合物在0℃搅拌10分钟,并在室温搅拌1.0小时。将混合物用EtOAc稀释,用水洗涤。有机层用0.5N HCl、饱和碳酸氢钠、盐水洗涤并经硫酸钠干燥。蒸发溶剂后,获得中间体I-26C(5.3g,23.85mmol,93%产率),其为黄色油状物。其未经进一步纯化用于下一步。¹H NMR(400MHz,氯仿-d) δ6.76(d,J=8.1Hz,1H),6.72(d,J=1.3Hz,1H),6.68-6.61(m,1H),4.40-4.33(m,1H),4.30(dd,J=5.1,4.4Hz,2H),4.25(dd,J=11.3,2.3Hz,1H),4.03(dd,J=11.4,6.8Hz,1H),2.25(s,3H),2.11(s,3H)。LC-MS:方法C,RT=1.92min,MS(ESI)m/z:245.0(M+H)⁺。

[0800] 中间体I-26D:乙酸(R)-(7-甲基-6-硝基-2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烯-2-基)甲基酯



[0802] 在0℃,向用冰浴冷却的中间体I-26C(4.15g,18.67mmol)于乙酸(40mL)中的溶液中逐滴添加发烟硝酸(4.36mL,93mmol)。将混合物在0℃搅拌1小时,然后在室温搅拌30分钟。TLC(PMA染色)指示反应完成。用冰水将其淬灭。除去水层,将有机层用饱和碳酸氢钠(3X)、盐水洗涤并经硫酸钠干燥。蒸发溶剂后,获得中间体I-26D(4.6g,17.21mmol,92%产率),其为类白色固体,未经进一步纯化用于下一步。¹H NMR(400MHz,氯仿-d) δ7.71(s,1H),6.83(s,1H),4.54-4.45(m,1H),4.39-4.28(m,3H),4.09(dd,J=11.9,7.0Hz,1H),2.55(d,J=0.4Hz,3H),2.13(s,3H)。LC-MS:方法C,RT=1.90min,MS(ESI)m/z:290.0(M+H)⁺。

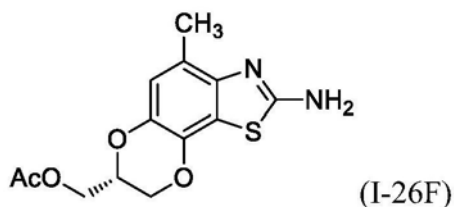
[0803] 中间体I-26E:乙酸(R)-(6-氨基-7-甲基-2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烯-2-基)甲基酯



[0805] 向用冰浴冷却的中间体I-26D(5.3g,19.83mmol)于MeOH(80mL)和THF(80mL)中的溶液中添加氯化铵(16.97g,317mmol)和锌粉(10.37g,159mmol)。将混合物在0℃搅拌30分钟,并在室温搅拌1.0小时。在真空下除去MeOH和THF。将残余物用EtOAc/饱和碳酸氢钠稀释并在室温搅拌3分钟。将混合物经湿硅藻土垫过滤,以除去不溶性物质。收集滤液,将有机层用盐水洗涤,经硫酸钠干燥,浓缩,得到中间体I-26E(4.7g,19.81mmol,100%产率),其为类白色固体。¹H NMR(400MHz,氯仿-d) δ6.63(s,1H),6.25(s,1H),4.38-4.20(m,4H),4.06-3.95(m,1H),3.35(br.s.,2H),2.11(s,3H),2.09(s,3H)。LC-MS:方法C,RT=1.14min,MS(ESI)m/z:238.0(M+H)⁺。

[0806] 中间体I-26F:乙酸(R)-(2-氨基-4-甲基-7,8-二氢-[1,4]二氧杂环己烯并[2',3':3,4]苯并[1,2-d]噻唑-7-基)甲基酯

[0807]



[0808] 向溶于乙腈(120mL)的中间体I-26E(4.7g, 19.81mmol)中硫氰酸铵(2.262g, 29.7mmol)。将混合物在室温搅拌10分钟。逐滴添加苄基三甲基三溴化铵(8.11g, 20.80mmol)于乙腈(20mL)中的溶液(5min)。将反应混合物在室温搅拌过夜,用EtOAc/THF/饱和碳酸氢钠稀释。通过过滤除去不溶性物质。收集滤液的有机层,用盐水洗涤,经硫酸钠干燥。蒸发溶剂后,获得中间体I-26F(5.8g, 19.71mmol, 99%产率),其为黄色固体。¹H NMR(400MHz, 氯仿-d) δ6.73(d, J=0.7Hz, 1H), 5.10(s, 2H), 4.47-4.28(m, 4H), 4.14(dd, J=11.3, 6.9Hz, 1H), 2.45(d, J=0.7Hz, 3H), 2.12(s, 3H)。LC-MS: 方法C, RT=1.46min, MS(ESI) m/z: 295.0 (M+H)⁺。

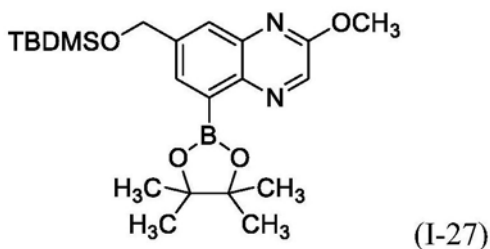
[0809] 中间体I-26:

[0810] 向中间体I-26F(5.8g, 19.71mmol)于无水乙腈(80mL)的混悬液中添加氯化铜(II)(4.5g, 33.5mmol),接着逐滴添加叔丁腈(4.56mL, 34.5mmol)。将反应混合物在室温搅拌2小时。LCMS指示反应完成。真空除去乙腈,将反应混合物用EtOAc稀释,用1.0NHCl淬灭。收集有机层,用0.5N HCl(2X)、饱和碳酸氢钠、盐水洗涤并经硫酸钠干燥。蒸发溶剂后,用220g ISCO柱(用0%至70%EtOAc/己烷洗脱60分钟)纯化粗产物。收集期望级分并浓缩,得到中间体I-26(3.9g, 12.43mmol, 63.1%产率),其为类白色固体。¹H NMR(400MHz, 氯仿-d) δ6.89(d, J=0.7Hz, 1H), 4.55-4.28(m, 4H), 4.18(dd, J=11.4, 7.0Hz, 1H), 2.59(s, 3H), 2.13(s, 3H)。LC-MS: 方法C, RT=2.18min, MS(ESI) m/z: 314.0 (M+H)⁺。

[0811] 中间体I-27

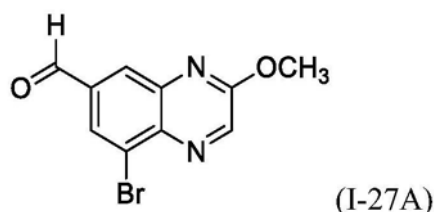
[0812] 7-((叔丁基二甲基甲硅烷基氧基)甲基)-2-甲氧基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)喹啉

[0813]



[0814] 中间体I-27A: 8-溴-3-甲氧基喹啉-6-甲醛

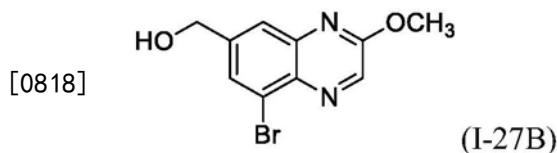
[0815]



[0816] 向中间体I-9A(1g, 3.95mmol)于CCl₄(20mL)中的溶液中添加NBS(1.547g, 8.69mmol)和过氧化苯甲酰(benzoic peroxide)(0.115g, 0.474mmol)。将混合物在回流加热(95℃油浴)3小时。TLC和LCMS指示反应完成。将混合物冷却至室温并过滤。浓缩滤液得到

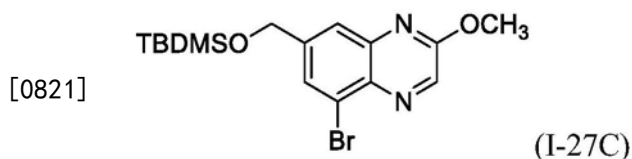
黄色固体。将粗样品溶于THF (10ml) 并添加硝酸银 (6.71g, 39.5mmol) 于水 (10ml) 中的溶液。将混合物在95℃搅拌1小时。LCMS指示反应完成。将混合物冷却至室温并倒入60ml水。过滤混合物并用CHCl₃洗涤滤饼3次。合并的滤液用CHCl₃萃取, 将有机层合并, 用NaHCO₃和盐水洗涤, 经MgSO₄干燥并浓缩, 得到中间体I-27A (1g, 3.74mmol, 95%产率)。粗样品未经纯化即用于下一步。LC-MS: 方法C, RT=1.84min, MS (ESI) m/z: 267和269 (M+H)⁺。

[0817] 中间体I-27B: (8-溴-3-甲氧基喹啉-6-基) 甲醇



[0819] 在室温, 将混悬于THF (10mL) 和MeOH (10mL) 中的中间体I-27A (1.055g, 3.95mmol) 用NaBH₄ (0.149g, 3.95mmol) 处理15分钟。反应混合物变成透明溶液。LCMS指示反应完成。添加饱和NH₄Cl以淬灭反应。在室温搅拌10分钟后, 将其用EtOAc和水稀释。有机层用盐水洗涤, 经MgSO₄干燥并浓缩。用120g ISCO柱 (用0-100% EtOAc/己烷洗脱) 纯化粗产物。收集期望级分并浓缩, 得到中间体I-27B (380mg, 1.412mmol, 35.7%产率)。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ8.54 (s, 1H), 8.01-7.77 (m, 2H), 4.90 (s, 2H), 4.13 (s, 3H)。LC-MS: 方法C, RT=1.64min, MS (ESI) (m/z) 269和271 (M+H)⁺。

[0820] 中间体I-27C: 5-溴-7-((叔丁基二甲基甲硅烷基氧基) 甲基)-2-甲氧基喹啉



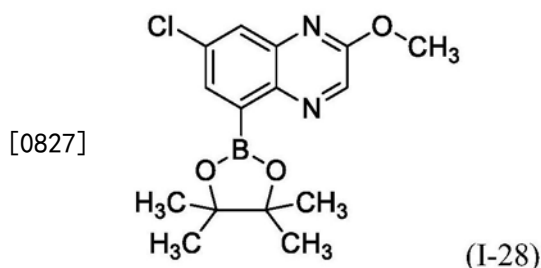
[0822] 向中间体I-27B (380mg, 1.412mmol) 于DMF (5mL) 中的经搅拌溶液中添加TBDMS-Cl (319mg, 2.118mmol) 和咪唑 (173mg, 2.54mmol)。将反应混合物在室温搅拌1.0小时。TLC和LCMS指示反应干净。将混合物在EtOAc/水之间分配。有机层用水、盐水洗涤, 经硫酸钠干燥。蒸发溶剂后, 产物溶于少量氯仿并装载至40g硅胶管柱, 将其用己烷洗脱3分钟, 然后用0%至15% EtOAc/己烷的梯度洗脱20分钟。合并期望的级分并浓缩, 得到中间体I-27C (480mg, 1.252mmol, 89%产率), 其为白色固体。LC-MS: 方法C, RT=2.74min, MS (ESI) (m/z) 383和385 (M+H)⁺。

[0823] 中间体I-27:

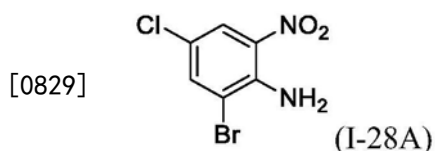
[0824] 将中间体I-27C (100mg, 0.261mmol)、二(频哪醇合)二硼 (99mg, 0.391mmol)、乙酸钾 (64.0mg, 0.652mmol) 于二噁烷 (2mL) 用氩气脱气5分钟, 然后添加PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂加合物 (10.65mg, 0.013mmol)。将混合物密封并在微波反应器中在130℃加热30分钟。LCMS指示反应干净。混合物用EtOAc/水稀释, 通过过滤除去不溶性物质。滤液用EtOAc萃取, 用盐水洗涤, 经硫酸钠干燥。蒸发溶剂后, 粗产物溶于少量甲苯并装载至40g硅胶管柱, 将其用5% EtOAc/己烷洗脱2分钟, 然后用5%至75% EtOAc/己烷的梯度洗脱18分钟。合并期望的级分, 浓缩并冻干, 得到中间体I-27 (105mg, 0.244mmol, 94%产率), 其为灰白色固体。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ8.39 (s, 1H), 8.12 (d, J=2.0Hz, 1H), 7.96 (dt, J=2.0, 1.0Hz, 1H), 4.96 (s, 2H), 4.13 (s, 3H), 1.45 (s, 12H), 1.00 (s, 9H), 0.16 (s, 6H)。LC-MS: 方法C, RT=2.73min, MS (ESI) (m/z) 349 (M+H)⁺ (硼酸)。

[0825] 中间体I-28

[0826] 7-氯-2-甲氧基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)喹啉



[0828] 中间体I-28A:2-溴-4-氯-6-硝基苯胺



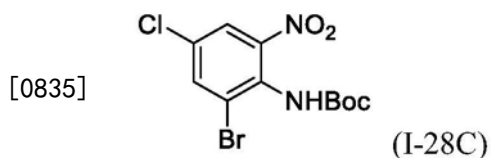
[0830] 将4-氯-2-硝基苯胺(10g, 57.9mmol)于乙酸(50mL)中的溶液用冰浴冷却至0℃。逐滴添加溴(3.28mL, 63.7mmol), 并将混合物在室温搅拌1小时, 然后倒入冰水中。将析出的固体过滤并用水洗涤数次。将滤饼再溶于EtOAc, 经硫酸钠干燥, 过滤并真空浓缩, 得到标题化合物, 其为黄色固体(14.66g, 100%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ8.08 (d, J=2.4Hz, 1H), 8.02 (d, J=2.6Hz, 1H), 7.27 (br s, 2H); LC-MS: 方法H, RT=1.15min, MS (ESI) m/z: 250.9和252.9 (M+H)⁺。

[0831] 中间体I-28B:N-(2-溴-4-氯-6-硝基苯基)-N-[(叔丁氧基)羰基]氨基甲酸叔丁酯



[0833] 在装有搅拌棒的圆底烧瓶中, 中间体I-28A(5g, 19.88mmol)溶于THF(30mL)。添加DMAP(0.243g, 1.988mmol), 接着添加一缩二碳酸二叔丁酯(11.54mL, 49.7mmol)。将反应混合物在室温搅拌1小时, 然后在旋转蒸发仪上除去溶剂。通过快速色谱(120g硅胶柱, 用0-100%EtOAc/己烷洗脱)纯化残余物, 得到标题化合物, 其为白色固体(8.2g, 18.1mmol, 91%)。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ7.97 (d, J=2.4Hz, 1H), 7.90 (d, J=2.4Hz, 1H), 1.42 (s, 18H); LC-MS: 方法H, RT=1.04min, MS (ESI) m/z: 250.9和252.9 (M+H-2Boc)⁺。

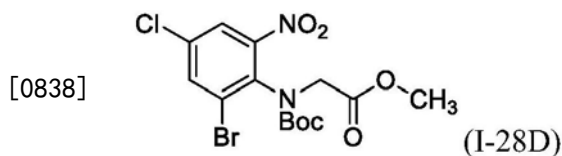
[0834] 中间体I-28C:(2-溴-4-氯-6-硝基苯基)氨基甲酸叔丁酯



[0836] 向中间体I-28B(8.2g, 18.15mmol)于DCM(50mL)的溶液中添加TFA(2.80mL, 36.3mmol)并将混合物在室温搅拌1小时。向混合物中添加饱和NaHCO₃(30mL水溶液)。在室温搅拌10分钟后, 分开两层并用DCM(30mL x 2)萃取水层。将合并的有机溶液用盐水洗涤, 经Na₂SO₄干燥并浓缩, 得到标题化合物, 其为黄色固体(6.32g, 18.0mmol, 99%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ9.45 (br s, 1H), 8.24 (d, J=2.4Hz, 1H), 8.12 (d, J=2.4Hz, 1H), 1.43

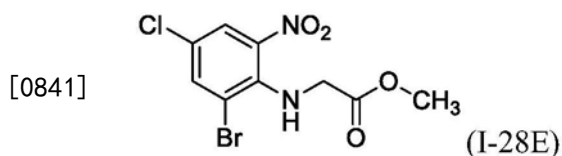
(br s, 9H); LC-MS: 方法H, RT=0.82min, MS (ESI) m/z: 250.9和252.9 (M+H-Boc)⁺。

[0837] 中间体I-28D: 2-((2-溴-4-甲基-6-硝基苯基)氨基)乙酸甲酯



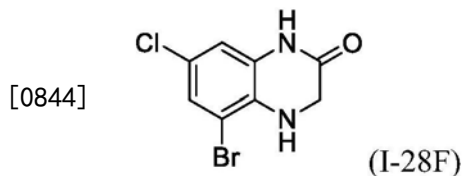
[0839] 向中间体I-28C (6.32g, 18.0mmol) 于DMF (30mL) 中的溶液中添加Cs₂CO₃ (14.64g, 44.9mmol)。逐滴添加2-溴乙酸甲酯 (5.50g, 36.0mmol) 并将混合物在室温搅拌30分钟。将反应混合物用100mL EtOAc和50mL水稀释。分开后, 水层用EtOAc (50mL) 萃取, 将合并的有机层用盐水洗涤并浓缩。通过快速色谱 (120g硅胶柱, 用0-50% EtOAc/己烷洗脱) 纯化残余物, 得到标题化合物 (7.55g, 17.8mmol, 99%), 其为黄色油状物。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 7.92-7.81 (m, 2H), 4.58 (d, J=17.6Hz, 1H), 3.99 (d, J=17.4Hz, 1H), 3.69 (s, 3H), 1.38 (s, 9H); LC-MS: 方法H, RT=1.23min, MS (ESI) m/z: 366.9和368.9 (M+H-56)⁺。

[0840] 中间体I-28E: 2-((2-溴-4-氯-6-硝基苯基)氨基)乙酸甲酯, TFA盐



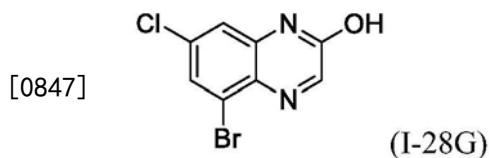
[0842] 在室温, 将中间体I-28D (5.6g, 13.22mmol) 溶于DCM (30mL) 并用TFA (10.18mL, 132mmol) 处理过夜。翌日, 除去溶剂并且粗产物未经纯化即用于下一步。LC-MS: 方法H, RT=1.22min, MS (ESI) m/z: 323.0和324.9 (M+H)⁺。

[0843] 中间体I-28F: 5-溴-7-氯-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮



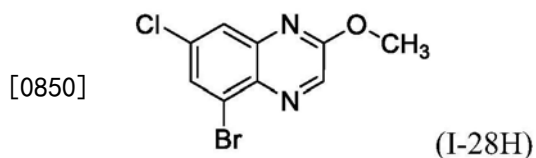
[0845] 在装有搅拌棒的圆底烧瓶中, 将中间体I-28E (6.0g, 18.55mmol) 溶于MeOH (60mL), 并添加浓HCl (4.64mL, 55.6mmol), 接着添加SnCl₂ (14.07g, 74.2mmol)。将反应混合物在60℃搅拌过夜。翌日, 冷却至室温后, 向反应混合物中添加另外2当量的SnCl₂。在60℃2小时后, 将反应混合物冷却至室温; 将析出物过滤, 用少量MeOH洗涤, 并干燥, 得到作为期望产物的白色固体。在旋转蒸发仪上浓缩滤液, 然后在150mL EtOAc和30mL水之间分配。添加4M NaOH (水溶液) 调节pH至12。将固体在硅藻土上过滤并用EtOAc洗涤滤饼。分开两层并用EtOAc萃取水相两次。将合并的有机相用饱和NaHCO₃ (水溶液)、盐水洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 过滤, 并真空浓缩, 得到另外的产物。合并物质, 得到中间体28-F (3.55g, 13.58mmol, 73.2%产率), 其为白色固体。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 10.53 (s, 1H), 7.12 (d, J=2.2Hz, 1H), 6.85-6.66 (m, 1H), 5.83 (s, 1H), 3.82 (d, J=2.0Hz, 2H); LC-MS: 方法H, RT=1.02min, MS (ESI) m/z: 261.0和263.0 (M+H)⁺。

[0846] 中间体I-28G: 5-溴-7-氯喹啉-2-醇



[0848] 在装有搅拌棒1L圆底烧瓶,添加混悬于MeOH (50mL) 的中间体I-28F (3.84g, 14.7mmol) 和H₂O₂ (15.00mL, 147mmol, 30%于水中), 接着添加4N NaOH (11.01mL, 44.1mmol)。将混合物在室温搅拌5分钟,然后在60℃加热15分钟。移除加热并将反应混合物在室温搅拌整个周末。添加另外5mL H₂O₂并将混合物在室温搅拌2小时。在旋转蒸发仪上浓缩反应混合物。将残余物混合物在冰浴中冷却,添加6N HCl调节pH值至2-3,接着添加200mL EtOAc。振摇并分开后,水层用EtOAc (50mL x2) 萃取。将合并的有机相合并,经Na₂SO₄干燥。真空除去溶剂,得到标题化合物,其为棕色固体。(2.51g, 9.70mmol, 66%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 12.63 (br s, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.73 (d, J=2.0Hz, 1H), 7.31 (d, J=2.0Hz, 1H); LC-MS: 方法H, RT=1.01min, MS (ESI) m/z: 258.9和260.9 (M+H)⁺。

[0849] 中间体I-28H: 5-溴-7-氯-2-甲氧基喹啉



[0851] 在装有搅拌棒的圆底烧瓶中,将中间体I-28G (1.60g, 6.17mmol) 混悬于POCl₃ (10mL, 107mmol) 中,并将混合物回流2小时。在旋转蒸发仪上除去过量POCl₃并将残余物真空干燥30分钟,得到棕色固体。将该棕色固体混悬于MeOH (30mL), 并添加无水K₂CO₃ (1.704g, 12.33mmol)。将混合物在室温搅拌10分钟,然后回流2小时。冷却至室温后,在旋转蒸发仪上除去溶剂。将残余物溶于100mL EtOAc,用水、盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤,并浓缩,得到粗产物。通过快速色谱纯化粗产物 (80g硅胶柱, 0-50% EtOAc/己烷), 得到中间体I-28H (1.02g, 3.73mmol, 60.5%产率), 其为黄色固体。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 8.53 (s, 1H), 7.87-7.83 (m, 2H), 4.12 (s, 3H); LC-MS: 方法J, RT=0.96min, MS (ESI) m/z: 273.0和275.0 (M+H)⁺。

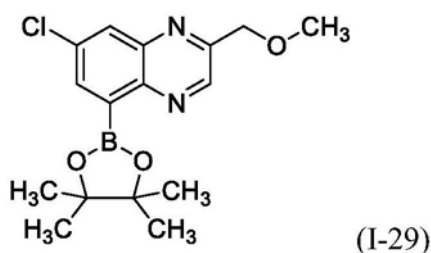
[0852] 中间体I-28:

[0853] 在装有搅拌棒的微波小瓶中,将中间体I-28H (330mg, 1.207mmol)、二(频哪醇合)二硼 (460mg, 1.810mmol)、乙酸钾 (296mg, 3.02mmol) 与1,4-二噁烷 (10mL) 混合。用鼓泡N₂脱气10分钟后,添加PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂加合物 (49.3mg, 0.060mmol)。将小瓶密封并在微波反应器中在120℃加热60分钟。冷却至室温后,通过添加40mL EtOAc和30mL水稀释反应混合物。分开后,水层用EtOAc (20mL x 2) 萃取。合并的有机层经Na₂SO₄干燥并在旋转蒸发仪上浓缩。通过快速色谱 (40g硅胶柱, 0-100% EtOAc/己烷梯度, 10分钟, 100% EtOAc, 10分钟) 纯化残余物,得到中间体I-28, 其为黄色固体。(293mg, 76%)。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 8.53 (s, 1H), 7.92-7.85 (m, 2H), 4.08 (s, 3H), 1.45 (s, 12H); LC-MS: 方法H, RT=1.09min, MS (ESI) m/z: 239.1 (M+H-82)⁺。

[0854] 中间体I-29

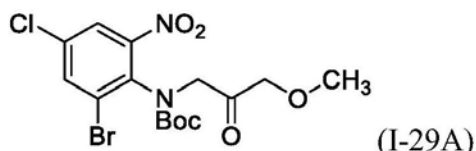
[0855] 7-氯-2-(甲氧基甲基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)喹啉

[0856]



[0857] 中间体I-29A: (2-溴-4-氯-6-硝基苯基) (3-甲氧基-2-氧代丙基) 氨基甲酸叔丁酯

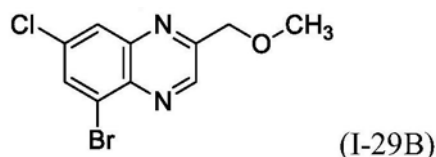
[0858]



[0859] 在0℃,向中间体I-28C (2.0g, 5.69mmol) 于DMF (20mL) 中的溶液中添加碳酸铯 (3.24g, 9.96mmol)。将棕色溶液在0℃搅拌10分钟,接着添加中间体I-2B (1.140g, 6.83mmol) 于DMF (5.0mL) 中的溶液。棕色溶液变成黄色。将混合物在0℃搅拌15分钟。将混合物用EtOAc稀释,用水、盐水洗涤,经硫酸钠干燥并浓缩。通过快速色谱 (80g硅胶柱, 0%至60% EtOAc/己烷, 18分钟) 纯化粗产物,得到中间体I-29A (2.01g, 81%), 其为黄色油状物。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ7.95-7.80 (m, 2H), 4.65 (d, J=18.3Hz, 1H), 4.22 (d, J=18.0Hz, 1H), 4.09 (s, 2H), 3.42 (s, 3H), 1.37 (s, 9H); LC-MS: 方法H, RT=1.20min, MS (ESI) m/z: 383.0 (M+H-54)⁺。

[0860] 中间体I-29B: 5-溴-7-氯-2-(甲氧基甲基)喹啉

[0861]



[0862] 向中间体I-29A (2.0g, 4.57mmol) 于乙酸乙酯 (10mL) 中的溶液中添加HCl/1,4-二噁烷 (11.42mL, 45.7mmol) 并将混合物在室温搅拌20分钟。LCMS指示反应干净。在真空下除去溶剂,并用EtOAc提取一次得到脱保护的中间体,其为黄色油状物。将脱保护的中间体溶于THF (40mL)。添加浓HCl (水溶液) (1.142mL, 13.71mmol), 接着添加SnCl₂ (3.47g, 18.28mmol)。将混合物在油浴中在40℃搅拌4.0小时。冷却至室温后,将反应混合物用EtOAc (100mL)/水 (50mL) 稀释。将有机相用饱和碳酸氢钠中和,在室温搅拌15分钟,并通过用湿硅藻土垫过滤除去析出物。将有机溶液用盐水洗涤,经硫酸钠干燥并浓缩。通过快速色谱 (负载于氯仿中, 0%至40% EtOAc/己烷, 20分钟, 使用80g硅胶管柱) 纯化粗产物,得到中间体I-29B, 其为棕色固体 (0.48g, 36.5%)。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ9.07 (s, 1H), 8.06 (s, 2H), 4.83 (s, 2H), 3.56 (s, 3H); LC-MS: 方法J, RT=1.20min, MS (ESI) m/z: 287.1, 289.0 (M+H)⁺。

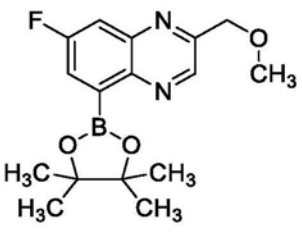
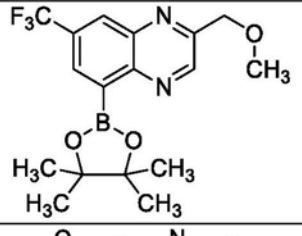
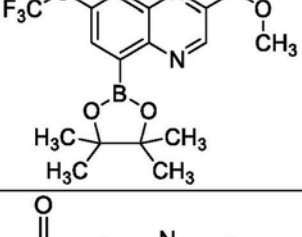
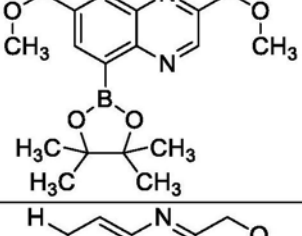
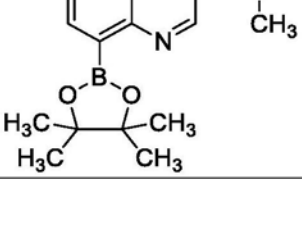
[0863] 中间体I-29:

[0864] 在装有搅拌棒的微波小瓶中,将中间体I-29B (475mg, 1.652mmol)、二(频哪醇合)二硼 (629mg, 2.478mmol) 和乙酸钾 (405mg, 4.13mmol) 混合于1,4-二噁烷 (10mL) 中用鼓泡N₂脱气10分钟后,添加Pd(dppf)₂Cl₂·CH₂Cl₂ (67.5mg, 0.083mmol)。将小瓶密封并在微波中在120℃辐照60分钟。除去溶剂并通过快速色谱 (24g硅胶柱, 0-100% EtOAc/己烷) 纯化残余物,得到中间体I-29 (432mg, 76%), 其为类白色固体。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ9.07 (s,

1H), 8.12 (d, J=2.4Hz, 1H), 8.08 (d, J=2.2Hz, 1H), 4.78 (s, 2H), 3.51 (s, 3H), 1.24 (s, 12H); LC-MS: 方法J, RT=1.20min, MS (ESI) m/z: 253.0 (M+H-82)⁺。

[0865] 遵循中间体I-29中所述的通用操作合成中间体I-30至中间体I-34。

[0866]

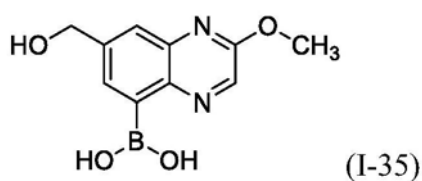
中间体	结构	LCMS [M+H] ⁺ m/z	LCMS RT(Min) / 方法
I-30		237.1*	1.00/H
I-31		287.2*	0.61/J
I-32		303.2*	0.73/J
I-33		277.1*	0.92/J
I-34		219.1*	0.86/H

[0867] *硼酸的 (M+H)⁺

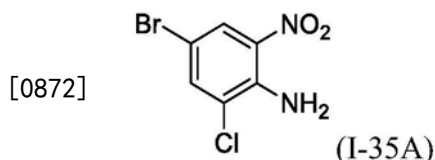
[0868] 中间体I-35

[0869] (7-(羟基甲基)-2-甲氧基喹啉-5-基)硼酸

[0870]

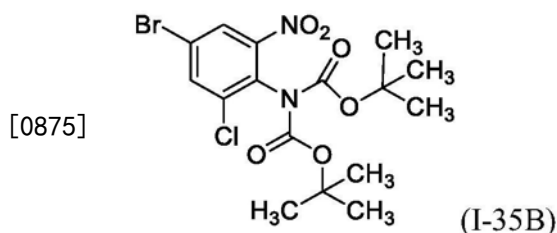


[0871] 中间体I-35A:4-溴-2-氯-6-硝基苯胺



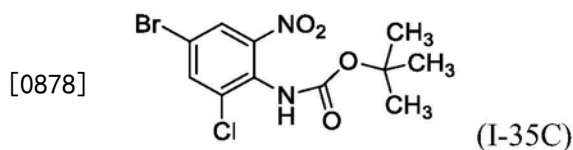
[0873] 将4-溴-2-硝基苯胺(10.82g, 49.9mmol)和NCS(8.32g, 62.3mmol)于DMF(100mL)中的化合物加热至100℃且保持1小时。冷却至室温后,将溶液倒入冰水中。通过过滤收集黄色析出物并用水洗涤。将固体溶于二氯甲烷(100mL),将有机相用水和盐水洗涤,干燥(Na_2SO_4),过滤,并浓缩,得到标题化合物(11.54g, 45.9mmol, 92%产率),其为黄色固体。 ^1H NMR(400MHz, 氯仿-d) δ 8.26(d, $J=2.2\text{Hz}$, 1H), 7.67(d, $J=2.2\text{Hz}$, 1H), 6.57(br s, 2H)。

[0874] 中间体I-35B:N-(4-溴-2-氯-6-硝基苯基)-N-[(叔丁氧基)羰基]氨基甲酸叔丁酯



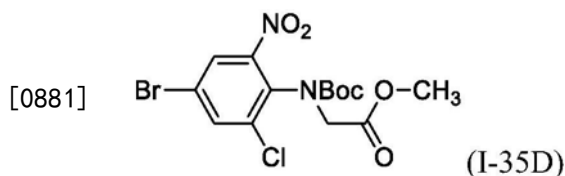
[0876] 经由与中间体I-28B相同的操作,自中间体I-35A(7.52g, 29.9mmol)制备中间体I-35B(11.75g, 87%),其为黄色固体。 ^1H NMR(400MHz, 氯仿-d) δ 8.08(d, $J=2.2\text{Hz}$, 1H), 7.89(d, $J=2.2\text{Hz}$, 1H), 1.42(s, 18H)。

[0877] 中间体I-35C:(4-溴-2-氯-6-硝基苯基)氨基甲酸叔丁酯



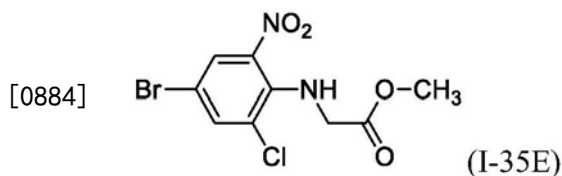
[0879] 经由与中间体I-28C相同的操作,自中间体I-35B(6.8g, 15.0mmol)制备中间体I-35C(5.2g, 14.8mmol, 98%),其为棕色蜡状固体。 ^1H NMR(400MHz, 氯仿-d) δ 8.00(d, $J=2.2\text{Hz}$, 1H), 7.81(d, $J=2.2\text{Hz}$, 1H), 6.92(br s, 1H), 1.50(s, 9H)。

[0880] 中间体I-35D:2-((4-溴-2-氯-6-硝基苯基)(叔丁氧基羰基)氨基)乙酸甲酯



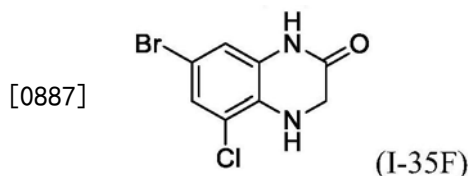
[0882] 经由与中间体I-28D相同的操作,自中间体I-35C(5.2g, 14.8mmol)制备中间体I-35D(5.4g, 12.8mmol, 87%),其为黄色油状物。 ^1H NMR(400MHz, 氯仿-d) δ 7.99(d, $J=2.2\text{Hz}$, 1H), 7.88-7.85(m, 1H), 4.49(d, $J=17.4\text{Hz}$, 1H), 4.07(d, $J=17.4\text{Hz}$, 1H), 3.71-3.67(m, 3H), 1.37(s, 9H); LC-MS: 方法H, RT=1.04min, MS (ESI) m/z : 323.0和325.0 ($\text{M}+\text{H}-100$) $^+$ 。

[0883] 中间体I-35E:2-((4-溴-2-氯-6-硝基苯基)氨基)乙酸甲酯



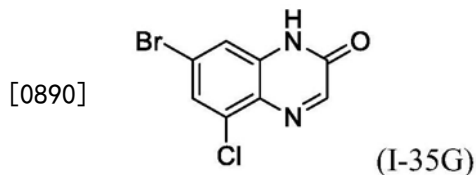
[0885] 经由与中间体I-28E相同的操作,自中间体I-35D (5.44g, 12.8mmol) 制备中间体I-35E (4.15g, 12.8mmol, 100%), 其为棕色油状物。LC-MS: 方法H, RT=1.0min, MS (ESI) m/z: 323.1和325.0 (M+H)⁺。

[0886] 中间体I-35F: 7-溴-5-氯-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮



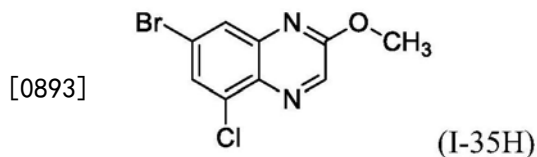
[0888] 经由与中间体I-28F相同的操作,自中间体I-35E (5.1g, 15.8mmol) 制备中间体I-35F (3.02g, 11.55mmol, 73%), 其为白色固体。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 10.54 (s, 1H), 7.10 (d, J=2.0Hz, 1H), 6.83 (d, J=2.2Hz, 1H), 6.02 (s, 1H), 3.82 (d, J=1.8Hz, 2H); LC-MS: 方法H, RT=0.84min, MS (ESI) m/z: 261.0和263.0 (M+H)⁺。

[0889] 中间体I-35G: 7-溴-5-氯喹啉-2(1H)-酮



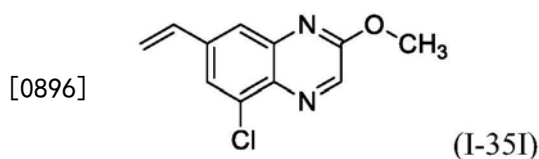
[0891] 经由与中间体I-28G相同的操作,自中间体I-35F (4.85g, 18.5mmol) 制备中间体I-35G (3.40g, 13.10mmol, 70%), 其为类白色固体。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 7.76 (s, 1H), 7.21 (d, J=2.2Hz, 1H), 7.11 (d, J=2.2Hz, 1H); LC-MS: 方法H, RT=1.08min, MS (ESI) m/z: 259.1和261.1 (M+H)⁺。

[0892] 中间体I-35H: 7-溴-5-氯-2-甲氧基喹啉



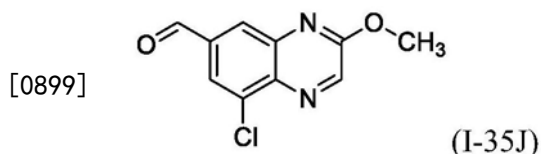
[0894] 经由与中间体I-28H相同的操作,自中间体I-35G (2.34g, 9.02mmol) 制备中间体I-35H (2.13g, 7.79mmol, 86%), 其为黄色固体。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 8.55 (s, 1H), 7.98 (d, J=2.2Hz, 1H), 7.80 (d, J=2.0Hz, 1H), 4.12 (s, 3H); LC-MS: 方法H, RT=1.07min, MS (ESI) m/z: 273.1和275.1 (M+H)⁺。

[0895] 中间体I-35I: 5-氯-2-甲氧基-7-乙烯基喹啉



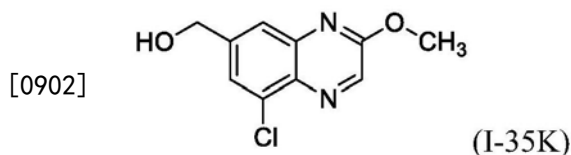
[0897] 向装有搅拌棒的小瓶中添加中间体I-35H (0.7g, 2.56mmol)、乙烯基三氟硼酸钾 (0.377g, 2.82mmol)、碳酸铯 (1.668g, 5.12mmol)、(s)-2,2'-双(二苯基膦基)-1,1'-联萘 (0.159g, 0.256mmol) 和二乙酰氧基钯 (0.029g, 0.128mmol)。施加真空并用N₂回填3次后, 添加DMF (10mL) 并使N₂鼓泡经过该溶液10分钟。将小瓶密封, 在室温搅拌10分钟, 然后在80℃加热3小时。冷却至室温后, 将反应混合物用60mL EtOAc稀释, 用水和盐水洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 过滤并浓缩。通过快速色谱纯化粗产物 (0-50% EtOAc/己烷, 12分钟, 50-100% EtOAc/己烷, 6分钟, 40g硅胶柱), 得到标题化合物 (470mg, 2.130mmol, 83%产率), 其为类白色固体。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 8.51 (s, 1H), 7.79 (d, J=2.0Hz, 1H), 7.73 (d, J=1.8Hz, 1H), 6.83 (dd, J=17.5, 10.9Hz, 1H), 5.96 (d, J=17.4Hz, 1H), 5.48 (d, J=11.0Hz, 1H), 4.12 (s, 3H); LC-MS: 方法H, RT=1.02min, MS (ESI) m/z: 221.1。

[0898] 中间体I-35J: 8-氯-3-甲氧基喹啉-6-甲醛



[0900] 在装有搅拌棒的圆底烧瓶中, 将中间体I-35I (470mg, 2.130mmol) 溶于THF (20mL) / 水 (6mL), 并用高碘酸钠 (1367mg, 6.39mmol) 和四氧化钨 (0.271mL, 0.043mmol) 处理。将混合物在室温搅拌4小时, 然后通过添加40mL EtOAc和20mL水稀释反应混合物。将有机相用饱和Na₂S₂O₃水溶液 (3x) 和盐水洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 并过滤。在旋转蒸发仪上浓缩滤液, 得到标题化合物 (457mg, 2.053mmol, 96%产率), 其为黄色固体。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 10.17 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.27 (d, J=1.8Hz, 1H), 8.16 (d, J=1.8Hz, 1H), 4.17 (s, 3H); LC-MS: 方法H, RT=0.88min, MS (ESI) m/z: 223.2。

[0901] 中间体I-35K: (8-氯-3-甲氧基喹啉-6-基) 甲醇



[0903] 在装有搅拌棒的圆底烧瓶中, 将中间体I-35J (421mg, 1.89mmol) 溶于甲苯 (10

[0904] mL) 并与三乙酰氧基硼氢化钠 (882mg, 4.16mmol) 混合。将混合物在60℃搅拌4小时。冷却至室温后, 在旋转蒸发仪上除去溶剂。将残余物溶于30mL EtOAc和20mL水。将有机相用盐水洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 过滤并在旋转蒸发仪上浓缩, 得到标题化合物 (0.415g, 1.847mmol, 98%产率), 其为类白色固体。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 8.55 (s, 1H), 7.79-7.75 (m, 1H), 7.70 (d, J=1.8Hz, 1H), 4.89 (s, 2H), 4.12 (s, 3H), 1.94 (br s, 1H); LC-MS: 方法H, RT=0.75min, MS (ESI) m/z: 225.2。

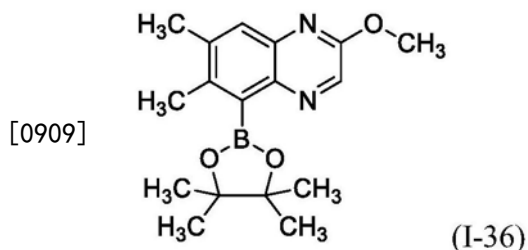
[0905] 中间体I-35:

[0906] 微波管装有Pd₂(dba)₃ (48.9mg, 0.053mmol)、X-Phos (102mg, 0.214mmol)、二(频哪醇合)二硼 (814mg, 3.21mmol) 和乙酸钾 (315mg, 3.21mmol)。将管盖上, 然后抽真空并用延期回填3次。经由注射器添加中间体I-35K (240mg, 1.068mmol) 于1,4-二噁烷 (10mL) 中的溶液, 接着用N₂冲洗反应混合物10分钟。将反应混合物在110℃在微波反应器中加热30分钟。冷却至室温后, 真空浓缩反应混合物并通过快速色谱 (40g硅胶, 0-100% EtOAc, 然后0-10%

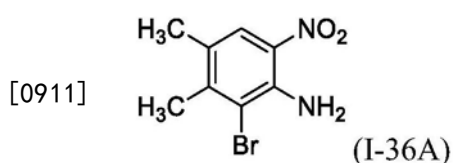
MeOH/DCM) 纯化残余物, 得到中间体 I-35 (121mg, 0.517mmol, 48.4% 产率), 其为灰色固体。
LC-MS: 方法 H, RT=0.75min, MS (ESI) m/z: 235.2。

[0907] 中间体 I-36

[0908] 2-甲氧基-6,7-二甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基) 喹啉

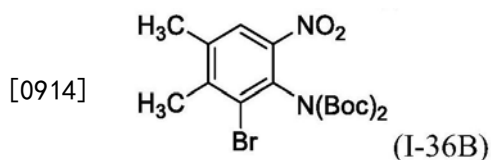


[0910] 中间体 I-36A: 2-溴-3,4-二甲基-6-硝基苯胺



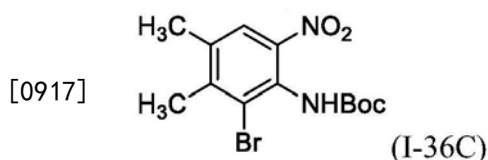
[0912] 经由与中间体 I-28A 相同的操作, 自市售 4,5-二甲基-2-硝基苯胺 (5.76g, 34.7mmol) 制备中间体 I-36A, 其为黄色固体 (7.78g, 31.7g, 114%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 7.90 (s, 1H), 7.11 (br s, 2H), 2.38 (s, 3H), 2.26 (s, 3H); LC-MS: 方法 H, RT=1.22min, MS (ESI) m/z: 245.1 和 247.0 (M+H)⁺。

[0913] 中间体 I-36B: N-(2-溴-3,4-二甲基-6-硝基苯基)-N-[(叔丁氧基)羰基]氨基甲酸叔丁酯



[0915] 经由与中间体 I-28B 相同的操作, 自中间体 I-36A (7.78g, 20.66mmol) 制备中间体 I-36B (9.2g, 19.2mmol, 65.1%), 其为黄色固体。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 7.83 (s, 1H), 2.51 (s, 3H), 2.46 (s, 3H), 1.41 (s, 18H); LC-MS: 方法 J, RT=1.03min, MS (ESI) m/z: 445.1 和 447.0 (M+H)⁺。

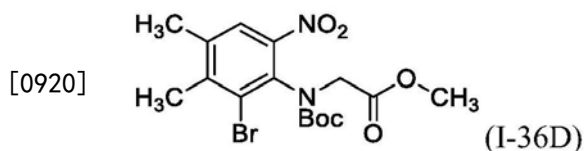
[0916] 中间体 I-36C: (2-溴-3,4-二甲基-6-硝基苯基) 氨基甲酸叔丁酯



[0918] 经由与中间体 I-28C 相同的操作, 自中间体 I-36B (9.2g, 1.30mmol) 制备中间体 I-36C (6.6g, 19.1mmol, 93%), 其为黄色固体。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 9.18 (br s, 1H), 7.80 (s, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.39 (s, 3H), 1.50-1.22 (m, 9H); LC-MS: 方法 J, RT=0.88min, MS (ESI) m/z: 245.0 和 247.0 (M+H-100)⁺。

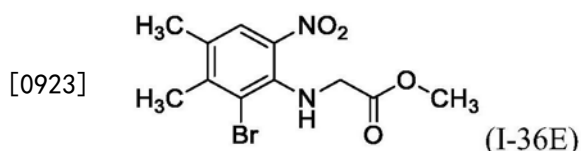
[0919] 中间体 I-36D: 2-((2-溴-3,4-二甲基-6-硝基苯基) (叔丁氧基羰基) 氨基) 乙酸甲

酯



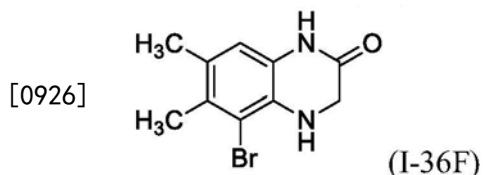
[0921] 经由与中间体I-28D相同的操作,自中间体I-36C (3.05g, 8.84mmol) 制备中间体I-36D (3.21g, 7.69mmol, 87%), 其为橙色油状物。LC-MS: 方法H, RT=1.27min, MS (ESI) m/z: 317.0和319.1 (M+H-100)⁺。

[0922] 中间体I-36E: 2-((2-溴-3,4-二甲基-6-硝基苯基)氨基)乙酸甲酯



[0924] 经由与中间体I-28E相同的操作,自中间体I-36D (3.2g, 7.67mmol) 制备中间体I-36E (2.43g, 7.67mmol, 100%), 其为棕色固体。LC-MS: 方法H, RT=1.22min, MS (ESI) m/z: 317.0和319.0 (M+H)⁺。

[0925] 中间体I-36F: 5-溴-6,7-二甲基-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮



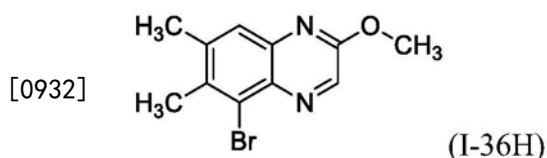
[0927] 经由与中间体I-28F相同的操作,自中间体I-36E (2.43g, 7.67mmol) 制备中间体I-36F (1.69g, 6.62mmol, 86%), 其为白色固体。LC-MS: 方法H, RT=1.04min, MS (ESI) m/z: 255.1和257.0 (M+H)⁺。

[0928] 中间体I-36G: 5-溴-6,7-二甲基喹啉-2(1H)-酮



[0930] 经由与中间体I-28G相同的操作,自中间体I-36F (1.26g, 4.94mmol) 制备中间体I-36G (1.12g, 4.43mmol, 86%), 其为白色固体。LC-MS: 方法H, RT=1.03min, MS (ESI) m/z: 253.0和255.1 (M+H)⁺。

[0931] 中间体I-36H: 5-溴-2-甲氧基-6,7-二甲基喹啉



[0933] 经由与中间体I-28H相同的操作,自中间体I-36G (1.12g, 4.43mmol) 制备中间体I-36H (0.79g, 2.97mmol, 67.2%), 其为白色固体。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ8.48 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 4.10 (s, 3H), 2.61 (s, 3H), 2.53 (s, 3H); LC-MS: 方法H, RT=1.19min, MS (ESI) m/z:

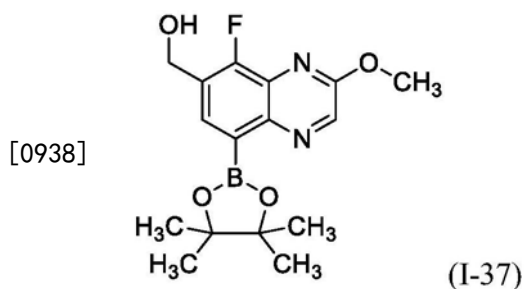
267.0和268.8 (M+H)⁺。

[0934] 中间体I-36

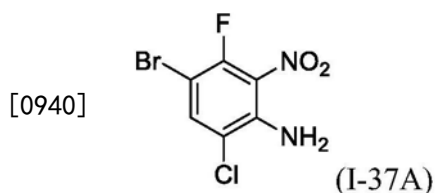
[0935] 经由与中间体I-28I相同的操作,自中间体I-36H(0.79g,2.96mmol)制备中间体I-36(0.50g,2.14mmol,72.5%),其为棕色固体。LC-MS:方法H,RT=0.96min,MS (ESI) m/z: 232.9 (M+H-82)⁺。

[0936] 中间体I-37

[0937] 2(5-氟-3-甲氧基-8-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)喹啉-6-基)甲醇

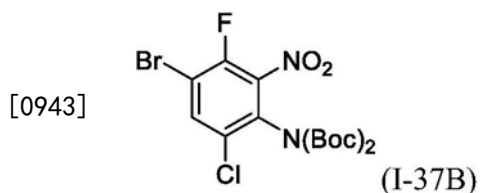


[0939] 中间体I-37A:4-溴-6-氯-3-氟-2-硝基苯胺



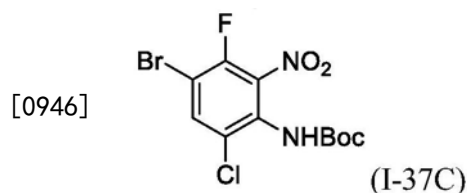
[0941] 将4-溴-3-氟-2-硝基苯胺(1.0g,4.26mmol)、NCS(0.710g,5.32mmol)于DMF(10mL)中的化合物加热至100℃且保持1小时。冷却至室温后,通过添加40mL DCM和30mL水稀释反应混合物。振摇并分开后,用DCM(20mL x2)萃取水层。然后合并有机相并用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤,在旋转蒸发仪上浓缩,在高真空泵上干燥,得到4-溴-6-氯-3-氟-2-硝基苯胺(1.22g,4.53mmol,106%产率),其为棕色油状物。¹H NMR(400MHz,氯仿-d) δ7.64(d,J=6.4Hz,1H),6.02(br s,2H);¹⁹F NMR(376MHz,氯仿-d) δ-109.56(s,1F)。

[0942] 中间体I-37B:N-(4-溴-6-氯-3-氟-2-硝基苯基)-N-[(叔丁氧基)羰基]氨基甲酸叔丁酯



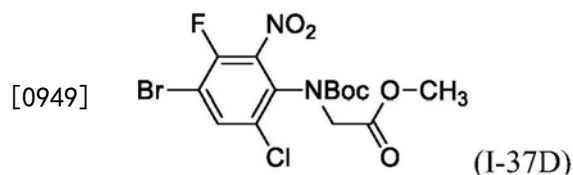
[0944] 在室温,将中间体I-37A(1.22g,4.53mmol)溶于THF(10mL)并与一缩二碳酸二叔丁酯(1.976g,9.06mmol)混合,添加DMAP(0.055g,0.453mmol)。将混合物在室温搅拌过夜。翌日,在旋转蒸发仪上除去溶剂并通过用于纯化的快速色谱(40g硅胶柱,0-50%EtOAc/己烷梯度)纯化残余物,得到标题化合物(1.141g,2.429mmol,53.7%产率),其为白色固体。¹H NMR(400MHz,氯仿-d) δ7.86(d,J=6.4Hz,1H),1.43(s,18H);¹⁹F NMR(376MHz,氯仿-d) δ-114.28(s,1F)。

[0945] 中间体I-37C:(4-溴-6-氯-3-氟-2-硝基苯基)氨基甲酸叔丁酯



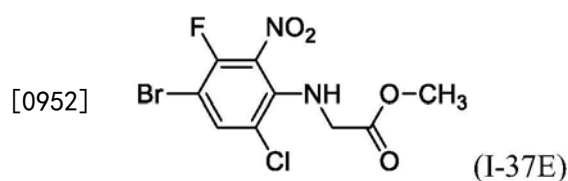
[0947] 经由与中间体I-28C相同的操作,自中间体I-37B (9.2g, 1.30mmol) 制备中间体I-37C (0.85g, 2.3mmol, 95%), 其为黄色固体。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 7.82 (d, J=6.4Hz, 1H), 6.61 (br s, 1H), 1.50 (s, 9H); ¹⁹F NMR (376MHz, 氯仿-d) δ -112.58 (br s, 1F)。

[0948] 中间体I-37D: 2-((4-溴-6-氯-3-氟-2-硝基苯基)(叔丁氧基羰基)氨基)乙酸甲酯



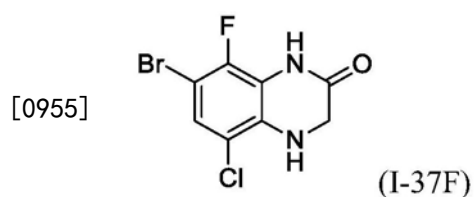
[0950] 经由与中间体I-28D相同的操作,自中间体I-37C (0.85g, 2.30mmol) 制备中间体I-37D (0.68g, 1.55mmol, 68%)。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 7.85 (d, J=6.4Hz, 1H), 4.44 (d, J=17.4Hz, 1H), 3.96-3.89 (m, 1H), 3.74 (s, 3H), 1.40 (s, 9H); ¹⁹F NMR (376MHz, 氯仿-d) δ -114.08 (s, 1F); LC-MS: 方法H, RT=1.05min, MS (ESI) m/z: 341.1和343.0 (M+H-100)⁺。

[0951] 中间体I-37E: 2-((4-溴-6-氯-3-氟-2-硝基苯基)氨基)乙酸甲酯



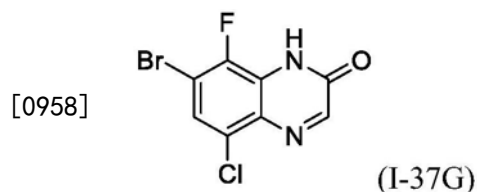
[0953] 经由与中间体I-28E相同的操作,自中间体I-37D (0.68g, 1.55mmol) 制备中间体I-37E (0.53g, 1.55mmol, 100%), 其为棕色油状物。LC-MS: 方法H, RT=1.01min, MS (ESI) m/z: 341.1和343.0 (M+H)⁺。

[0954] 中间体I-37F: 7-溴-5-氯-8-氟-3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮



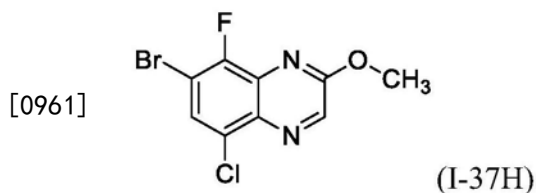
[0956] 经由与中间体I-28F相同的操作,自中间体I-37E (0.53g, 1.55mmol) 制备中间体I-37F (0.34g, 1.22mmol, 79%), 其为黄色油状物。¹H NMR (400MHz, 丙酮) δ 9.51 (br s, 1H), 7.17 (d, J=6.4Hz, 1H), 5.72 (br s, 1H), 4.05-3.97 (m, 2H); ¹⁹F NMR (376MHz, 丙酮) δ 47.90 (br s, 1F); LC-MS: 方法I, RT=1.17min, MS (ESI) m/z: 279.0和281.1 (M+H)⁺。

[0957] 中间体I-37G: 7-溴-5-氯-8-氟喹啉-2(1H)-酮



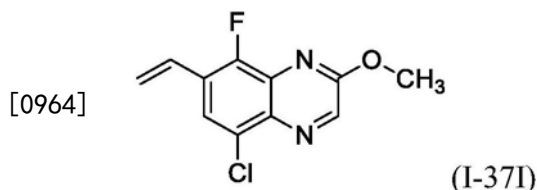
[0959] 经由与中间体I-28G相同的操作,自中间体I-37F (0.34g, 1.22mmol) 制备中间体I-37G (0.31g, 1.10mmol, 90%), 其为黄色固体。LC-MS: 方法H, RT=0.77min, MS (ESI) m/z: 277.0和279.0 (M+H)⁺。

[0960] 中间体I-37H: 7-溴-5-氯-8-氟-2-甲氧基喹啉



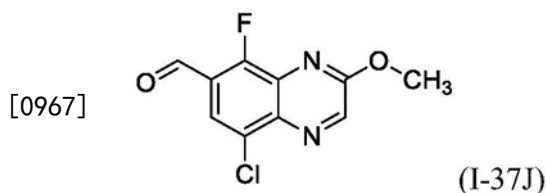
[0962] 将中间体I-37G (306mg, 1.103mmol) 用POCl₃ (3mL, 32.2mmol) 处理并加热至回流且保持1小时。冷却至室温后,在旋转蒸发仪上除去额外的POCl₃并将残余物在HVAC上干燥1小时。然后将其溶于无水MeOH (10mL) 并添加K₂CO₃ (517mg, 3.74mmol)。在室温搅拌10分钟后,使混合物回流2小时。然后将反应混合物冷却至室温。在旋转蒸发仪上除去大部分MeOH并将残余物溶于30mL EtOAc和15mL H₂O。分开后,将有机相用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并在旋转蒸发仪上浓缩。通过快速色谱 (40g硅胶, 0-100% EtOAc/己烷梯度) 纯化残余物柱。除去溶剂,得到中间体I-37H (85mg, 0.292mmol, 26.4% 产率), 其为黄色固体。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 8.60 (s, 1H), 7.82 (d, J=6.2Hz, 1H), 4.18 (s, 3H); ¹⁹F NMR (376MHz, 氯仿-d) δ -119.01 (s, 1F); LC-MS: 方法H, RT=1.05min, MS (ESI) m/z: 291.0和293.1 (M+H)⁺。

[0963] 中间体I-37I: 5-氯-8-氟-2-甲氧基-7-乙烯基喹啉



[0965] 向装有搅拌棒的小瓶中添加中间体I-37H (83mg, 0.285mmol)、三氟(乙烯基)硼酸钾 (36.2mg, 0.270mmol)、碳酸铯 (186mg, 0.569mmol)、(s)-2,2'-双(二苯基膦基)-1,1'-联萘 (35.5mg, 0.057mmol) 和Pd(OAc)₂ (6.39mg, 0.028mmol)。在施加真空并用N₂回填3次后,添加DMF (1.0mL) 并将混合物用鼓泡N₂脱气10分钟。将小瓶密封并在室温搅拌10分钟,然后在120℃加热2小时。冷却至室温后,通过添加20mL EtOAc稀释反应混合物并用水和盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥并过滤。除去溶剂,得到粗产物,将其通过快速色谱 (24g硅胶柱, 0-100% EtOAc/己烷梯度, 10分钟) 纯化。除去溶剂,得到中间体I-37I (43mg, 0.180mmol, 63.3% 产率), 其为黄色固体。; LC-MS: 方法H, RT=1.05min, MS (ESI) m/z: 239.0 (M+H)⁺。

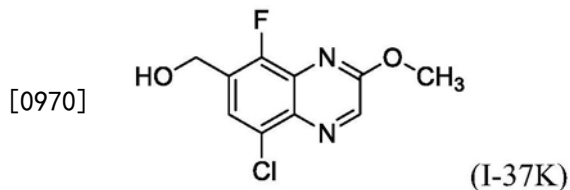
[0966] 中间体I-37J: 8-氯-5-氟-3-甲氧基喹啉-6-甲醛



[0968] 将中间体I-37I (43mg, 0.180mmol) 溶于THF (3mL) / 水 (1mL)。添加高碘酸钠 (116mg, 0.541mmol), 接着添加四氧化锇 (0.023mL, 3.60μmol)。将混合物在室温搅拌6小时。然后通过添加30mL EtOAc和20mL水稀释反应混合物。分开后,将有机相用饱和Na₂S₂O₃水溶

液(3次)、盐水洗涤,经 Na_2SO_4 干燥并过滤。在旋转蒸发仪上浓缩,得到中间体I-37J(32mg, 0.133mmol, 73.8%产率),其为浅黄色固体。 ^1H NMR(400MHz, 氯仿-d) δ 10.58(s, 1H), 8.70(s, 1H), 8.07(d, $J=5.9\text{Hz}$, 1H), 4.22(s, 3H); LC-MS: 方法H, $\text{RT}=0.90\text{min}$, MS (ESI) m/z : 241.0 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

[0969] 中间体I-37K: (8-氯-5-氟-3-甲氧基喹啉-6-基) 甲醇



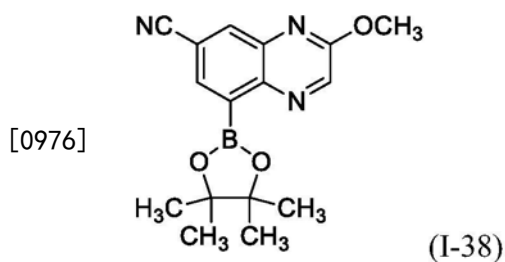
[0971] 将中间体I-37J(32mg, 0.133mmol)溶于甲苯(1mL)并与三乙酰氧基硼氢化钠(62.0mg, 0.293mmol)混合。将混合物在60℃搅拌4小时。然后将反应混合物冷却至室温,在旋转蒸发仪上除去溶剂。将残余物溶于20mL EtOAc和10mL水。分开后,有机相用盐水洗涤,经 Na_2SO_4 干燥,在旋转蒸发仪上浓缩,得到中间体I-37K(26mg, 0.107mmol, 81%产率),其为固体。 ^1H NMR(400MHz, 氯仿-d) δ 8.58(s, 1H), 7.80(d, $J=6.2\text{Hz}$, 1H), 4.97(d, $J=4.4\text{Hz}$, 2H), 4.17(s, 3H), 2.10-2.03(m, 1H); LC-MS: 方法H, $\text{RT}=0.75\text{min}$, MS (ESI) m/z : 243.0 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

[0972] 中间体I-37:

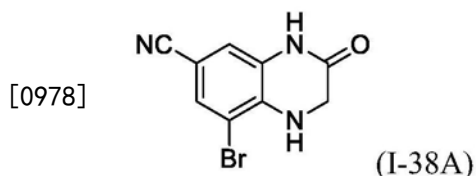
[0973] 将 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (4.91mg, 5.36 μmol), XPhos(10.22mg, 0.021mmol)、二(频哪醇合)二硼(82mg, 0.321mmol)和乙酸钾(31.5mg, 0.321mmol)装入微波管中。将微波管盖上,抽真空并用氩气回填(该序列进行两次)。经由注射器添加中间体I-37J(26mg, 0.107mmol)/1,4-二噁烷(1mL),接着用 N_2 冲洗反应混合物10分钟。将微波管密封并将反应混合物在130℃于微波反应器中加热30分钟。冷却至室温后,取出反应混合物(the reaction mixture was removed)。中间体I-37未经纯化用于下一步。LC-MS: 方法H, $\text{RT}=0.65\text{min}$, MS (ESI) m/z : 253.1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

[0974] 中间体I-38

[0975] 3-甲氧基-8-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)喹啉-6-甲腈

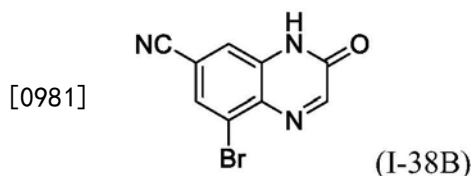


[0977] 中间体I-38A: 8-溴-3-氧代-1,2,3,4-四氢喹啉-6-甲腈



[0979] 经由中间体I-28所述的路线,自4-氨基-3-硝基苯甲腈合成中间体I-38A。LC-MS: 方法I, $\text{RT}=0.94\text{min}$, MS (ESI) m/z : 252.0和253.9 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

[0980] 中间体I-38B: 8-溴-3-氧代-3,4-二氢喹啉-6-甲腈



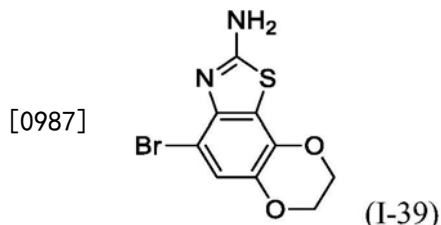
[0982] 在装有搅拌棒的圆底烧瓶中,将中间体I-38A (394mg, 1.563mmol) 混悬于DMF (10mL),并添加二氧化锰 (1359mg, 15.63mmol)。将混合物在室温搅拌60分钟。LCMS显示起始物质剩余。添加另外10当量二氧化锰 (1359mg, 15.63mmol),并将混合物在室温搅拌过夜。翌日,滤出固体,在旋转蒸发仪上除去溶剂并在HVAC上干燥,得到标题化合物 (100mg, 0.400mmol, 25.6%产率),其为黄色固体。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ8.32 (s, 1H), 7.95 (d, J = 2.6Hz, 1H), 7.65 (s, 1H); LC-MS: 方法A, RT=2.42min, MS (ESI) m/z: 248.0和250.0 (M+H)⁺。

[0983] 中间体I-38:

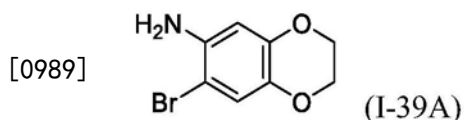
[0984] 经由中间体I-28所述的路线,自中间体I-38B以两步合成中间体I-38。LC-MS: 方法A, RT=0.97min, MS (ESI) m/z: 230.1硼酸的 (M+H)⁺。

[0985] 中间体I-39

[0986] 4-溴-7,8-二氢-[1,4]二氧杂环己烯并[2',3':3,4]苯并[1,2-d]噻唑-2-胺



[0988] 中间体I-39A: 7-溴-2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烯-6-胺



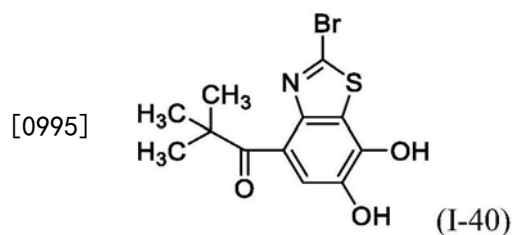
[0990] 将6-溴-7-硝基-2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烯 (0.9g, 3.46mmol) 溶于MeOH (23.6mL) 和THF (2.96mL)。添加氯化铵 (3.70g, 69.2mmol) 和锌粉 (2.26g, 34.6mmol) 并将反应混合物加热至40℃。2小时后,真空浓缩反应混合物。将粗物质再溶于EtOAc/饱和Na₂CO₃并剧烈搅拌15分钟。通过垂熔玻璃漏斗过滤混合物以除去析出物。有机层先后用水和盐水洗涤,干燥 (Na₂SO₄), 过滤,并真空浓缩。通过柱色谱 (ISCO, 40g硅胶柱, 19分钟, 梯度0至100% EtOAc/己烷) 纯化粗物质,得到中间体I-39A (594mg, 2.58mmol, 75%), 其为橙色固体:¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ6.95 (s, 1H), 6.33 (s, 1H), 4.23-4.19 (m, 2H), 4.18-4.14 (m, 2H); LC-MS: 方法H, RT=0.66min, MS (ESI) m/z: 230/232 (M+H)⁺

[0991] 中间体I-39:

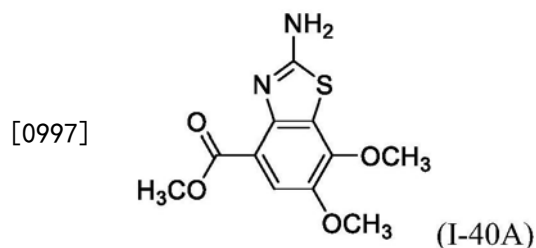
[0992] 将中间体I-39A (0.594g, 2.58mmol) 溶于MeCN (12.9mL)。添加硫氰酸铵 (0.295g, 3.87mmol),接着添加苄基三甲基三溴化铵 (1.01g, 2.58mmol)。搅拌过夜后,将反应混合物用饱和NaHCO₃稀释,通过抽滤收集固体并用水洗涤。通过柱色谱 (ISCO, 40g硅胶柱, 19分钟, 0至100% EtOAc/DCM梯度) 纯化粗物质,得到中间体I-39 (195mg, 0.679mmol, 26%), 其为类白色固体:¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ7.08 (s, 1H), 5.30 (s, 2H), 4.38-4.33 (m, 2H), 4.30-4.25 (m, 2H); LC-MS: 方法H, RT=0.75min, MS (ESI) m/z: 287/289 (M+H)⁺

[0993] 中间体I-40

[0994] 1-(2-溴-6,7-二羟基苯并[d]噻唑-4-基)-2,2-二甲基丙-1-酮

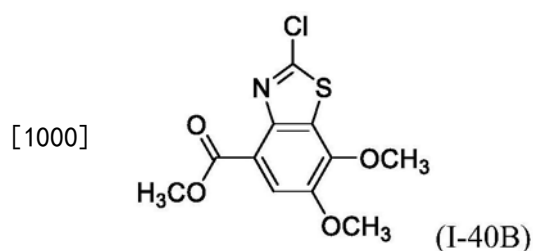


[0996] 中间体I-40A:2-氨基-6,7-二甲氧基苯并[d]噻唑-4-甲酸甲酯



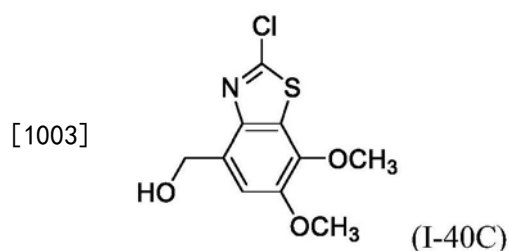
[0998] 将2-氨基-4,5-二甲氧基苯甲酸甲酯(5g, 23.7mmol)溶于MeCN(47.3mL)。添加硫氰酸铵(2.70g, 35.5mmol),接着添加苄基三甲基三溴化铵(9.23g, 23.7mmol)搅拌4天后,将反应混合物用饱和NaHCO₃稀释。通过抽滤收集固体析出物并用水洗涤,得到中间体I-40A(4.59g, 17.1mmol, 72%),其为橙色固体:¹H NMR(400MHz, METHANOL-d₄) δ7.57(s, 1H), 4.01(s, 3H), 3.91(s, 3H), 3.89(s, 3H); LC-MS: 方法H, RT=0.66min, MS(ESI) m/z: 269.0 (M+H)⁺

[0999] 中间体I-40B:2-氯-6,7-二甲氧基苯并[d]噻唑-4-甲酸甲酯



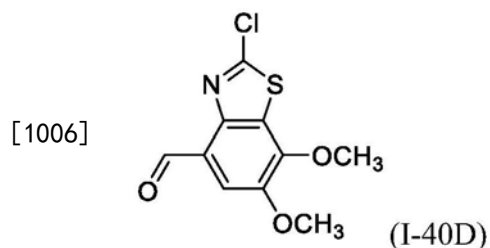
[1001] 将氯化铜(II)(3.22g, 24mmol)和叔丁腈(3.05mL, 25.7mmol)溶于MeCN(68.4mL)并搅拌10分钟。添加中间体I-40A(4.59g, 17.1mmol)并将反应混合物加热至60℃。2小时后,将反应混合物真空浓缩,用EtOAc稀释,先后用1N HCl、饱和NaHCO₃合盐水洗涤,干燥(Na₂SO₄),过滤,并真空浓缩。通过柱色谱(ISCO, 120g硅胶柱, 32分钟, 梯度0至100%EtOAc/己烷)纯化粗物质,得到中间体I-40B(2.88g, 10mmol, 58%),其为浅粉色固体:¹H NMR(400MHz, 氯仿-d) δ7.82(s, 1H), 4.13(s, 3H), 4.04(s, 3H), 4.01(s, 3H); LC-MS: 方法H, RT=0.99min, MS(ESI) m/z: 288.1 (M+H)⁺

[1002] 中间体I-40C:(2-氯-6,7-二甲氧基苯并[d]噻唑-4-基)甲醇



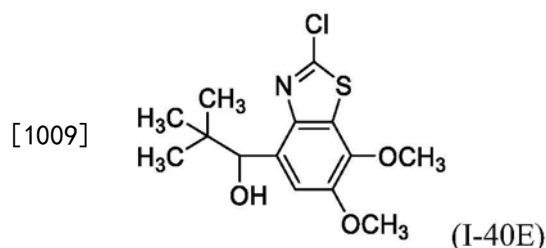
[1004] 将中间体I-40B (2.88g, 10.01mmol) 溶于甲苯 (66.7mL) 和THF (33.4mL) 并冷却至-78℃。添加DIBAL-H (1M于甲苯中, 22mL, 22mmol) 并将反应混合物缓慢温热至环境温度。搅拌过夜后, 将反应用饱和RocheIIe盐淬灭。搅拌过夜后, 将反应混合物用EtOAc萃取, 先后用水和盐水洗涤, 干燥 (Na_2SO_4), 过滤并真空浓缩, 得到中间体I-40C (2.5g, 9.63mmol, 96%), 其为白色固体: ^1H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 7.16 (s, 1H), 5.06 (d, $J=6.4\text{Hz}$, 2H), 4.02 (s, 3H), 3.98 (s, 3H); LC-MS: 方法H, RT=0.90min, MS (ESI) m/z : 260.0 (M+H)⁺

[1005] 中间体I-40D: 2-氯-6,7-二甲氧基苯并[d]噻唑-4-甲醛



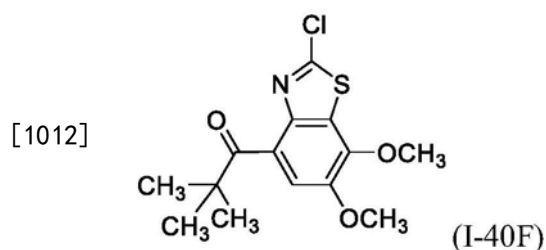
[1007] 将中间体I-40C (2.5g, 9.63mmol) 溶于 CHCl_3 (64.2mL)。添加二氧化锰 (5.02g, 57.8mmol) 并将反应混合物加热至40℃。2天后, 将反应混合物经硅藻土过滤并真空浓缩, 得到中间体I-40D (2.28g, 8.84mmol, 92%), 其为橙色固体: ^1H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 10.78 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.29 (s, 1H), 4.17 (s, 3H), 4.02 (s, 3H); LC-MS: 方法H, RT=0.99min, MS (ESI) m/z : 257.9 (M+H)⁺

[1008] 中间体I-40E: 1-(2-氯-6,7-二甲氧基苯并[d]噻唑-4-基)-2,2-二甲基丙-1-醇



[1010] 将中间体I-40D (0.5g, 1.940mmol) 溶于THF (9.70mL) 并冷却至-78℃。添加叔丁基氯化镁 (1M in THF, 5.82mL, 5.82mmol) 并将反应混合物温热至0℃。2小时后, 将反应混合物用饱和 NH_4Cl 淬灭并用EtOAc萃取。有机层先后用水和盐水洗涤, 干燥 (Na_2SO_4), 过滤, 并真空浓缩。通过柱色谱 (ISCO, 40g硅胶柱, 19分钟, 梯度0至100% EtOAc/己烷) 纯化粗物质。通过柱色谱 (ISCO, 40g硅胶柱, 19分钟, 梯度0至40% EtOAc/DCM) 再纯化分离物, 得到中间体I-40E (263mg, 0.836mmol, 43%), 其为黄色固体: ^1H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 7.07 (s, 1H), 4.92 (d, $J=7.5\text{Hz}$, 1H), 4.02 (s, 3H), 3.96 (s, 3H), 3.66 (d, $J=7.5\text{Hz}$, 1H), 0.99 (s, 9H); LC-MS: 方法H, RT=1.13min, MS (ESI) m/z : 316.0 (M+H)⁺

[1011] 中间体I-40F: 1-(2-氯-6,7-二甲氧基苯并[d]噻唑-4-基)-2,2-二甲基丙-1-酮



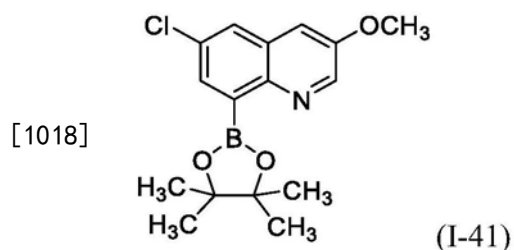
[1013] 将中间体I-40E (240mg, 0.76mmol) 溶于甲苯 (7.6mL)。添加二氧化锰 (396mg, 4.56mmol) 并将反应混合物加热至100℃。加热过夜后, 将反应混合物经硅藻土过滤并真空浓缩, 得到中间体I-40F (216mg, 0.687mmol, 90%), 其为透明油状物: ^1H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 6.97 (s, 1H), 4.04 (s, 3H), 3.96 (s, 3H), 1.34 (s, 9H); LC-MS: 方法H, RT=1.21min, MS (ESI) m/z: 314.0 (M+H)⁺

[1014] 中间体I-40:

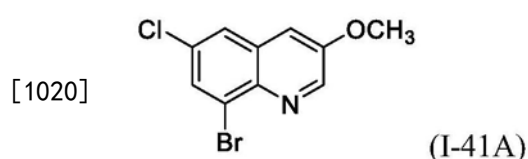
[1015] 将中间体I-40F (215mg, 0.685mmol) 和三溴化硼 (1M于THF中, 2.06mL, 2.06mmol) 溶于DCM (6.85mL)。2小时后, 将反应混合物用1N HCl稀释并用DCM萃取三次。合并的有机层用盐水洗涤, 干燥 (Na_2SO_4), 过滤并真空浓缩, 得到中间体I-40 (225mg, 0.683mmol, 100%), 其为白色固体: ^1H NMR (400MHz, METHANOL- d_4) δ 6.92 (s, 1H), 1.27 (s, 9H); LC-MS: 方法H, RT=0.94min, MS (ESI) m/z: 330/332 (M+H)⁺。

[1016] 中间体I-41

[1017] 6-氯-3-甲氧基-8-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)喹啉



[1019] 中间体I-41A: 8-溴-6-氯-3-甲氧基喹啉



[1021] 将中间体I-43 (2g, 6.78mmol)、碳酸钾 (2.81g, 20.3mmol) 和碘甲烷 (0.848mL, 13.6mmol) 溶于丙酮 (67.8mL) 并在密封管中加热至50℃。加热过夜后, 反应混合物用EtOAc稀释, 先后用水和盐水洗涤, 干燥 (Na_2SO_4), 过滤并真空浓缩, 得到中间体I-41A (2.04g, 7.48mmol), 其为黄色固体: ^1H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 8.76 (d, J=2.6Hz, 1H), 7.86 (d, J=2.2Hz, 1H), 7.70 (d, J=2.2Hz, 1H), 7.29 (d, J=2.9Hz, 1H), 3.97 (s, 3H); LC-MS: 方法H, RT=1.07min, MS (ESI) m/z: 272/274 (M+H)⁺

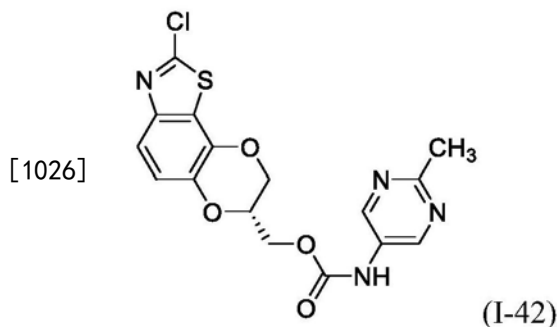
[1022] 中间体I-41:

[1023] 将中间体I-41A (1g, 3.67mmol)、二频哪醇合二硼 (1.86g, 7.34mmol)、乙酸钾 (0.900g, 9.17mmol) 和 $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\cdot\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 加合物 (0.240g, 0.294mmol) 储存在HIVAC上15分钟, 然后溶于无水1,4-二噁烷 (18.4mL) 并通过用氩气鼓泡脱气15分钟。将反应混合物在微波中加热至130℃且保持40分钟。将反应混合物用EtOAc稀释并先后用水和盐水洗涤, 干燥 (Na_2SO_4), 过滤, 并真空浓缩。通过柱色谱纯化粗物质 (ISCO, 80g硅胶柱, 29分钟, 梯度0至100% EtOAc/DCM, 接着0至20% MeOH/DCM), 得到中间体I-41 (368mg, 1.15mmol, 31.4%), 其为棕色固体: LC-MS: 方法H, RT=0.81min, MS (ESI) m/z: 237.9 (实测的硼酸质量, M+H)⁺。

[1024] 中间体I-42

[1025] (2-甲基嘧啶-5-基)氨基甲酸(R)-(2-氯-7,8-二氢-[1,4]二氧杂环己烯并[2',

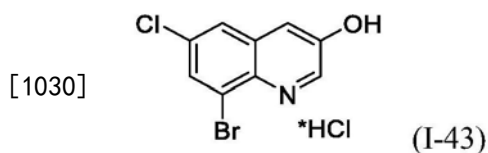
3':3,4]苯并[1,2-d]噻唑-7-基)甲基酯



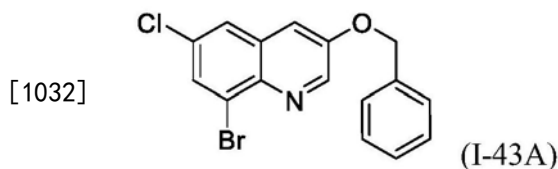
[1027] 将中间体287D (0.292g, 1.133mmol) 溶于THF (22.7mL)。然后添加光气溶液 (15%于甲苯中, 8.64mL, 11.33mmol)。2天后, 将反应混合物真空浓缩并储存在HIVAC上3小时。将反应混合物溶于THF (22.7mL)。添加2-甲基嘧啶-5-胺 (0.148g, 1.36mmol) 和吡啶 (0.916mL, 11.3mmol)。搅拌过夜后, 真空浓缩反应混合物。通过柱色谱 (ISCO, 40g硅胶柱, 19分钟, 梯度0至100% EtOAc/己烷) 纯化粗物质, 得到中间体I-42 (260mg, 0.66mmol, 58%), 其为白色固体: ^1H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 8.75 (br. s., 2H), 7.49 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 1H), 7.08 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 1H), 6.71 (br. s., 1H), 4.58-4.45 (m, 4H), 4.24 (dd, $J=11.3, 6.7\text{Hz}$, 1H), 2.72 (s, 3H); LC-MS: 方法H, RT=0.97min, MS (ESI) m/z : 393.1 (M+H) $^+$ 。

[1028] 中间体I-43

[1029] 8-溴-6-氯喹啉-3-醇, HCl



[1031] 中间体I-43A: 3-(苄基氧基)-8-溴-6-氯喹啉



[1033] 将中间体I-44 (5g, 21.32mmol)、2-(苄基氧基)乙醛 (3.20g, 21.3mmol) 和甲醇钠溶液 (0.5M于MeOH中, 46.9mL, 23.5mmol) 溶于MeOH (42.6mL) 并加热至回流。加热过夜后, 将反应混合物用饱和 NH_4Cl 稀释, 在真空中部分浓缩并用EtOAc稀释。分开两层, 有机层用盐水洗涤, 干燥 (Na_2SO_4), 过滤, 并真空浓缩。通过柱色谱 (ISCO, 330g硅胶柱, 30分钟, 梯度0至17% EtOAc/己烷) 纯化粗物质, 得到中间体I-43A (4.97g, 14.3mmol, 67%), 其为黄色固体: ^1H NMR (500MHz, 氯仿-d) δ 8.85 (d, $J=2.8\text{Hz}$, 1H), 7.89 (d, $J=1.9\text{Hz}$, 1H), 7.69 (d, $J=2.2\text{Hz}$, 1H), 7.52-7.48 (m, 2H), 7.48-7.43 (m, 2H), 7.43-7.38 (m, 1H), 7.37 (d, $J=2.8\text{Hz}$, 1H), 5.24 (s, 2H); LC-MS: 方法H, RT=1.46min, MS (ESI) m/z : 348/350 (M+H) $^+$ 。

[1034] 中间体I-43:

[1035] 将中间体I-43A (4.87g, 14mmol) 和五甲基苯 (14.5g, 98mmol) 溶于DCM (279mL) 并冷却至-78 $^\circ\text{C}$ 。然后添加四氟化硼 (1M于庚烷中, 36.3mL, 36.3mmol) 并将反应混合物缓慢温热至环境温度。搅拌过夜后, 将反应混合物用己烷和1N HCl稀释并搅拌1小时。通过抽滤收集

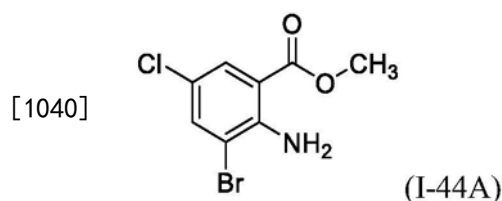
所得固体,用水和己烷淋洗,得到中间体I-43 (3.39g, 11.5mmol, 82%), 其为类白色固体: ^1H NMR (400MHz, $\text{METHANOL}-d_4$) δ 8.59 (d, $J=2.6\text{Hz}$, 1H), 7.84 (d, $J=2.2\text{Hz}$, 1H), 7.80 (d, $J=2.0\text{Hz}$, 1H), 7.47 (d, $J=2.6\text{Hz}$, 1H); LC-MS: 方法H, $\text{RT}=0.92\text{min}$, MS (ESI) m/z : 258/260 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

[1036] 中间体I-44

[1037] 2-氨基-3-溴-5-氯苯甲醛

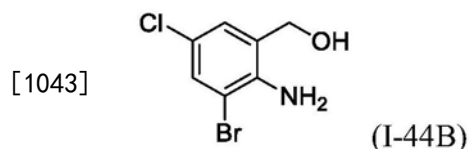


[1039] 中间体I-44A: 2-氨基-3-溴-5-氯苯甲酸甲酯



[1041] 将2-氨基-5-氯苯甲酸甲酯 (18.1g, 97mmol) 和NBS (17.3g, 97mmol) 溶于AcOH (195mL) 并加热至120℃。1.5小时后, 将反应混合物冷却至环境温度并用EtOAc稀释。然后将反应伴随剧烈搅拌用饱和 NaHCO_3 淬灭。分开两层, 水层进一步用盐水洗涤, 干燥 (Na_2SO_4), 过滤并真空浓缩, 得到中间体I-44A (25.7g, 97mmol, 100%), 其为黄色固体: ^1H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 7.87 (d, $J=2.4\text{Hz}$, 1H), 7.59 (d, $J=2.4\text{Hz}$, 1H), 6.36 (br. s., 2H), 3.92 (s, 3H); LC-MS: 方法H, $\text{RT}=1.20\text{min}$, MS (ESI) m/z : 264/266 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

[1042] 中间体I-44B: (2-氨基-3-溴-5-氯苯基) 甲醇



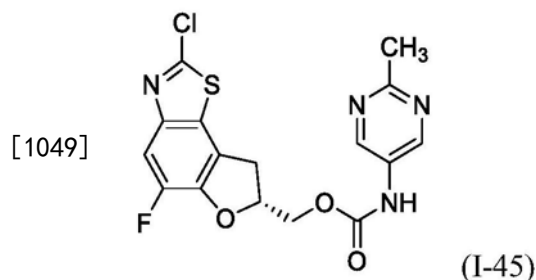
[1044] 将中间体I-44A (25.7g, 97mmol) 溶于THF (324mL)。添加硼氢化锂 (4.23g, 194mmol) 并将反应混合物加热至50℃。2小时后, 将反应混合物用水稀释并搅拌30分钟。不是所有硼氢化锂都溶解, 所以小心地添加浓HCl, 以加速淬灭过程。然后用EtOAc萃取反应混合物三次。合并的有机层用盐水洗涤, 干燥 (Na_2SO_4), 过滤并真空浓缩, 得到中间体I-44B (23.9g, 101mmol, 100%), 其为白色固体: ^1H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 7.43 (d, $J=2.4\text{Hz}$, 1H), 7.05 (d, $J=2.4\text{Hz}$, 1H), 4.72 (br. s., 2H), 4.68 (d, $J=5.9\text{Hz}$, 2H), 1.63 (t, $J=5.8\text{Hz}$, 1H); LC-MS: 方法H, $\text{RT}=1.11\text{min}$, MS (ESI) m/z : 236/238 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

[1045] 中间体I-44:

[1046] 将中间体I-44B (23.9g, 101mmol) 溶于 CHCl_3 (674mL)。添加二氧化锰 (17.6g, 202mmol) 并将反应混合物加热至40℃。加热2天后, 添加更多二氧化锰 (17.6g, 202mmol) 并继续加热。加热过夜后, 将反应混合物经硅藻土过滤并真空浓缩, 得到中间体I-44 (22g, 94mmol, 93%), 其为黄色固体: ^1H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 9.79 (s, 1H), 7.64 (d, $J=2.4\text{Hz}$, 1H), 7.49 (d, $J=2.4\text{Hz}$, 1H), 6.70 (br. s., 2H); LC-MS: 方法H, $\text{RT}=1.27\text{min}$, 化合物未离子化。

[1047] 中间体I-45

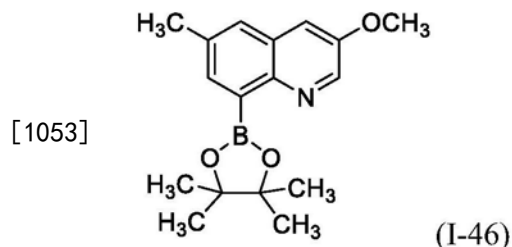
[1048] (2-甲基嘧啶-5-基)氨基甲酸(R)-(2-氯-5-氟-7,8-二氢苯并呋喃并[5,4-d]噻唑-7-基)甲基酯



[1050] 将中间体145D (0.2g, 0.658mmol) 溶于THF (13.15mL)。然后添加光气溶液 (15%于甲苯中, 5.01mL, 6.58mmol)。搅拌2天后, 将反应混合物真空浓缩并储存在HIVAC上3小时。将反应混合物溶于THF (13.2mL)。然后添加2-甲基嘧啶-5-胺 (0.086g, 0.789mmol) 和吡啶 (0.532mL, 6.58mmol)。搅拌过夜后, 真空浓缩反应混合物。通过柱色谱 (ISCO, 40g硅胶柱, 19分钟, 梯度0至100%EtOAc/己烷) 纯化粗物质, 得到中间体I-45 (213mg, 0.541mmol, 82%), 其为白色固体: ^1H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 8.74 (br. s., 2H), 7.57 (d, $J=10.3\text{Hz}$, 1H), 6.70 (br. s., 1H), 5.38-5.31 (m, 1H), 4.57 (dd, $J=12.1, 3.1\text{Hz}$, 1H), 4.44 (dd, $J=12.0, 6.3\text{Hz}$, 1H), 3.52 (dd, $J=15.7, 9.8\text{Hz}$, 1H), 3.21 (dd, $J=16.0, 7.2\text{Hz}$, 1H), 2.70 (s, 3H); LC-MS: 方法H, RT=0.96min, MS (ESI) m/z : 395.0 (M+H) $^+$ 。

[1051] 中间体I-46

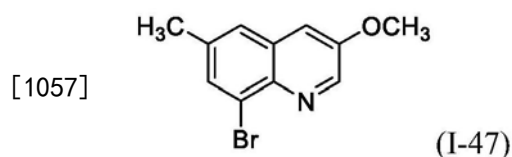
[1052] 3-甲氧基-6-甲基-8-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)喹啉



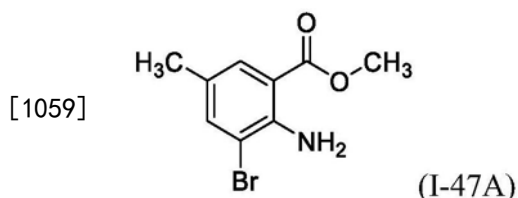
[1054] 将中间体I-47 (183mg, 0.726mmol)、二频哪醇合二硼 (369mg, 1.45mmol)、乙酸钾 (178mg, 1.82mmol) 和PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂加合物 (47.4mg, 0.058mmol) 储存在HIVAC上15分钟, 然后溶于无水1,4-二噁烷 (7.26mL) 并通过用氩气鼓泡脱气15分钟。将反应混合物在微波中加热至130℃且保持40分钟。将反应混合物用EtOAc稀释并先后用水和盐水洗涤, 干燥 (Na₂SO₄), 过滤, 并真空浓缩。通过柱色谱 (ISCO, 24g硅胶柱, 19分钟, 梯度0至100%EtOAc/DCM, 然后0至20%MeOH/DCM) 纯化粗物质, 得到中间体I-46 (108mg, 0.36mmol, 50%), 其为棕色固体: LC-MS: 方法H, RT=0.80min, MS (ESI) m/z : 218.0 (实测的硼酸, M+H) $^+$ 。

[1055] 中间体I-47

[1056] 8-溴-3-甲氧基-6-甲基喹啉

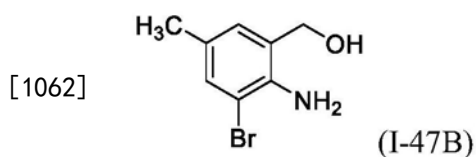


[1058] 中间体I-47A: 2-氨基-3-溴-5-甲基苯甲酸甲酯



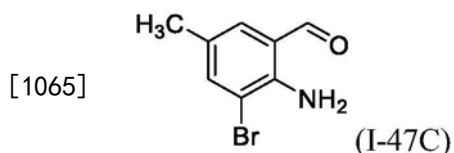
[1060] 2-氨基-3-溴-5-甲基苯甲酸 (3.8g, 16.5mmol) 溶于 MeOH (33.0mL)。小心地逐滴添加亚硫酸氯 (3.62mL, 49.6mmol) 并将反应混合物加热至 65℃。搅拌 8 天后, 真空浓缩反应混合物。将粗物质再溶于 EtOAc, 先后用 1N NaOH、水和盐水洗涤, 干燥 (Na₂SO₄), 过滤并真空浓缩, 得到中间体 I-47A (3.38g, 13.9mmol, 84%), 其为橙色油状物: ¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 7.66 (d, J=1.1Hz, 1H), 7.43 (d, J=1.8Hz, 1H), 6.14 (br. s., 2H), 3.88 (s, 3H), 2.22 (s, 3H); LC-MS: 方法 H, RT=1.18min, MS (ESI) m/z: 244/246 (M+H)⁺。

[1061] 中间体 I-47B: (2-氨基-3-溴-5-甲基苯基) 甲醇



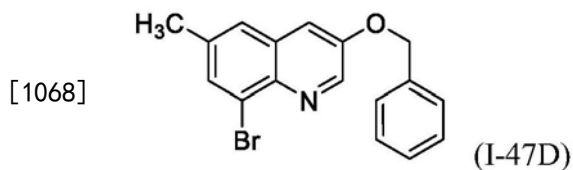
[1063] 将中间体 I-47A (3.38g, 13.8mmol) 溶于 THF (46.2mL)。添加硼氢化锂 (0.603g, 27.7mmol) 并将反应混合物加热至 50℃。1 小时后, 将反应混合物用水稀释并搅拌 30 分钟。不是所有硼氢化锂都溶解, 所以小心地添加浓 HCl, 以加速淬灭过程。然后用 EtOAc 萃取反应混合物三次。合并的有机层用盐水洗涤, 干燥 (Na₂SO₄), 过滤并真空浓缩, 得到中间体 I-47B (2.85g, 13.2mmol, 95%), 其为白色固体: ¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 7.23 (d, J=1.1Hz, 1H), 6.84 (d, J=1.3Hz, 1H), 4.65 (s, 2H), 4.53 (br. s., 2H), 2.22 (s, 3H); LC-MS: 方法 H, RT=1.00min, MS (ESI) m/z: 216/218 (M+H)⁺。

[1064] 中间体 I-47C: 2-氨基-3-溴-5-甲基苯甲醛



[1066] 将中间体 I-47B (2.85g, 13.2mmol) 溶于 CHCl₃ (88mL)。添加二氧化锰 (6.88g, 79mmol) 并将反应混合物加热至 40℃。加热过夜后, 将反应混合物经硅藻土过滤并真空浓缩, 得到中间体 I-47C (2.72g, 12.7mmol, 96%), 其为黄色固体: ¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 9.78 (s, 1H), 7.47 (d, J=1.5Hz, 1H), 7.28-7.26 (m, 1H), 6.49 (br. s., 2H), 2.28 (s, 3H); LC-MS: 方法 H, RT=1.26min, MS (ESI) m/z: 214/216 (M+H)⁺。

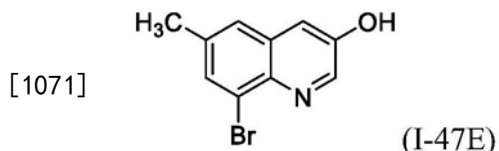
[1067] 中间体 I-47D: 3-(苄基氧基)-8-溴-6-甲基喹啉



[1069] 将中间体 I-47C (2.72g, 12.7mmol)、2-(苄基氧基)乙醛 (1.91g, 12.7mmol) 和甲醇钠 (0.5M 于 MeOH 中, 28.0mL, 13.98mmol) 溶于 MeOH (50.8mL) 并加热至回流。加热过夜后, 将反

应混合物用饱和 NH_4Cl 稀释,在真空中部分浓缩并用 EtOAc 稀释。分开两层,有机层用盐水洗涤,干燥(Na_2SO_4),过滤,并真空浓缩。通过柱色谱(ISCO , 220g硅胶柱, 41分钟,梯度0至40% EtOAc /己烷)纯化粗物质,得到中间体I-47D (1.86g, 5.67mmol, 45%), 其为黄色固体: ^1H NMR (400MHz, 氯仿- d) δ 8.79 (d, $J=2.9\text{Hz}$, 1H), 7.74 (d, $J=1.5\text{Hz}$, 1H), 7.51-7.46 (m, 2H), 7.45-7.40 (m, 3H), 7.39-7.33 (m, 2H), 5.20 (s, 2H), 2.49 (s, 3H); LC-MS: 方法H, RT=1.22min, MS (ESI) m/z : 328/330 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

[1070] 中间体I-47E: 8-溴-6-甲基喹啉-3-醇



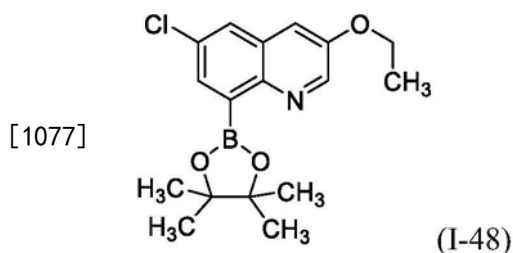
[1072] 将中间体I-47D (1.86g, 5.67mmol) 和五甲基苯 (5.88g, 39.7mmol) 溶于DCM (113mL) 并冷却至 -78°C 。添加四氟化硼 (1M于庚烷中, 14.7mL, 14.7mmol) 并将反应混合物缓慢温热至环境温度。搅拌过夜后,将反应混合物用己烷和1N HCl 稀释并搅拌1小时。通过LCMS显示,水层仍含有产物。将水层用 NaOH 中和至约pH 7并形成大量析出物。通过抽滤收集析出物,得到中间体I-47E (829mg, 3.48mmol, 62%), 其为类白色固体: ^1H NMR (400MHz, $\text{METHANOL}-d_4$) δ 8.50 (d, $J=2.6\text{Hz}$, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.43 (d, $J=1.8\text{Hz}$, 1H), 2.47 (s, 3H); LC-MS: 方法H, RT=0.82min, MS (ESI) m/z : 238/240 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

[1073] 中间体I-47:

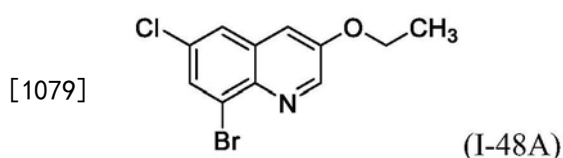
[1074] 将中间体I-47E (200mg, 0.728mmol)、 K_2CO_3 (302mg, 2.18mmol) 和碘甲烷 (91 μL , 1.46mmol) 溶于丙酮 (7.29mL) 并在密封管中加热至 50°C 。加热过夜后,反应混合物用 EtOAc 稀释,先后用水和盐水洗涤,干燥(Na_2SO_4),过滤并真空浓缩,得到中间体I-47 (207mg, 0.82mmol, 100%), 其为黄色固体: ^1H NMR (400MHz, 氯仿- d) δ 8.71 (d, $J=2.9\text{Hz}$, 1H), 7.74 (d, $J=1.8\text{Hz}$, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.29 (d, $J=2.9\text{Hz}$, 1H), 3.95 (s, 3H), 2.50 (s, 3H); LC-MS: 方法H, RT=1.06min, MS (ESI) m/z : 252/254 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

[1075] 中间体I-48

[1076] 6-氯-3-乙氧基-8-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)喹啉



[1078] 中间体I-48A: 8-溴-6-氯-3-乙氧基喹啉



[1080] 将中间体I-43 (300mg, 1.02mmol)、 K_2CO_3 (422mg, 3.05mmol) 和碘乙烷 (163 μL , 2.03mmol) 溶于丙酮 (10mL) 并在密封管中加热至 50°C 。加热过夜后,反应混合物用 EtOAc 稀

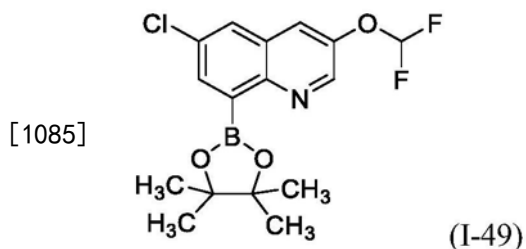
释,先后用水和盐水洗涤,干燥(Na_2SO_4),过滤并真空浓缩,得到中间体I-48A(319mg, 1.11mmol, 100%),其为浅黄色固体: ^1H NMR(400MHz, 氯仿- d) δ 8.74(d, $J=2.6\text{Hz}$, 1H), 7.85(d, $J=2.2\text{Hz}$, 1H), 7.67(d, $J=2.2\text{Hz}$, 1H), 7.28-7.24(m, 1H), 4.17(q, $J=6.9\text{Hz}$, 2H), 1.52(t, $J=7.0\text{Hz}$, 3H); LC-MS: 方法H, RT=1.22min, MS (ESI) m/z : 286/288 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

[1081] 中间体I-48:

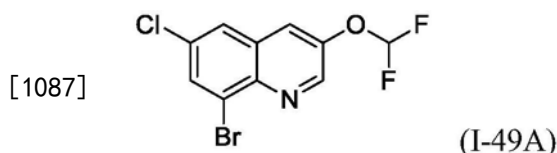
[1082] 将中间体I-48A(319mg, 1.11mmol)、二频哪醇合二硼(565mg, 2.23mmol)、乙酸钾(273mg, 2.78mmol)和 $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\cdot\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 加合物(72.7mg, 0.089mmol)储存在HIVAC上15分钟,然后溶于无水1,4-二噁烷(5.67mL)并通过用氩气鼓泡脱气15分钟。将反应混合物在微波中加热至130℃且保持40分钟。将反应混合物用EtOAc稀释并先后用水和盐水洗涤,干燥(Na_2SO_4),过滤,并真空浓缩。通过柱色谱(ISCO, 80g硅胶柱, 29分钟, 梯度0至100%EtOAc/DCM, 接着0至20%MeOH/DCM)纯化粗物质,得到中间体I-48(114mg, 0.343mmol, 31%),其为棕色固体: LC-MS: 方法H, RT=0.88min, MS (ESI) m/z : 251.9 (实测的硼酸质量, $\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

[1083] 中间体I-49

[1084] 6-氯-3-(二氟甲氧基)-8-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)喹啉



[1086] 中间体I-49A: 8-溴-6-氯-3-(二氟甲氧基)喹啉



[1088] 将中间体I-43(0.5g, 1.7mmol)和 K_2CO_3 (1.17g, 8.48mmol)混悬于DMF(17mL)并加热至100℃。然后添加2-氯-2,2-二氟乙酸钠(1.03g, 6.78mmol)。加热1小时后,将反应混合物冷却至环境温度,用水稀释,并用EtOAc萃取三次。合并的有机萃取物用盐水洗涤,干燥(Na_2SO_4),过滤,并真空浓缩。通过柱色谱(ISCO, 12g硅胶柱, 17分钟, 梯度0至50%EtOAc/己烷)纯化粗物质,得到中间体I-49A(342mg, 1.11mmol, 66%),其为浅黄色固体: ^1H NMR(400MHz, 氯仿- d) δ 8.87(d, $J=2.6\text{Hz}$, 1H), 8.02(d, $J=2.0\text{Hz}$, 1H), 7.80(d, $J=2.4\text{Hz}$, 1H), 7.78(d, $J=2.0\text{Hz}$, 1H), 6.88-6.49(m, 1H); LC-MS: 方法H, RT=1.09min, MS (ESI) m/z : 308/310 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

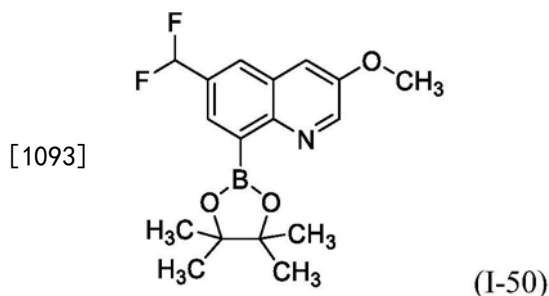
[1089] 中间体I-49:

[1090] 将中间体I-49A(340mg, 1.1mmol)、二频哪醇合二硼(560mg, 2.2mmol)、乙酸钾(270mg, 2.76mmol)和 $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\cdot\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 加合物(72.0mg, 0.088mmol)储存在HIVAC上15分钟,然后溶于无水1,4-二噁烷(5.51mL)并通过用氩气鼓泡脱气15分钟。将反应混合物在微波中加热至130℃且保持40分钟。将反应混合物用EtOAc稀释并先后用水和盐水洗涤,干燥(Na_2SO_4),过滤,并真空浓缩。通过柱色谱(ISCO, 80g硅胶柱, 29分钟, 梯度0至100%EtOAc/DCM, 接着0至20%MeOH/DCM)纯化粗物质,得到中间体I-49(175mg, 0.492mmol, 45%),其为

棕色固体:LC-MS:方法H,RT=0.93min,MS (ESI) m/z:274.1 (实测的硼酸质量,M+H)⁺。

[1091] 中间体I-50

[1092] 6-(二氟甲基)-3-甲氧基-8-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)喹啉



[1094] 中间体I-50A:8-溴-3-甲氧基喹啉-6-甲醛



[1096] 将中间体I-47 (152mg, 0.602mmol) 和二氧化硒 (401mg, 3.61mmol) 混悬于1,4-二噁烷 (3.01mL) 并在微波中加热至180℃且保持8小时。将反应混合物过滤并真空浓缩。然后将固体混悬于DCM并通过抽滤除去不溶性物质,得到中间体I-50A (170mg, 0.639mmol, 100%), 其为白色固体:¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ10.15 (s, 1H), 8.93 (d, J=2.9Hz, 1H), 8.39 (d, J=1.8Hz, 1H), 8.25 (d, J=1.5Hz, 1H), 7.56 (d, J=2.9Hz, 1H), 4.04 (s, 3H); LC-MS:方法H,RT=0.89min,MS (ESI) m/z:266/268 (M+H)⁺。

[1097] 中间体I-50B:8-溴-6-(二氟甲基)-3-甲氧基喹啉



[1099] 将中间体I-50A (50mg, 0.188mmol) 和Deoxofluor (104μl, 0.564mmol) 溶于DCM (940 μL)。搅拌过夜后,将反应混合物小心地用水稀释,然后用DCM萃取。合并的有机层先后用饱和NaHCO₃和盐水洗涤,干燥(Na₂SO₄),过滤,并真空浓缩。通过柱色谱 (ISCO, 12g硅胶柱, 17分钟, 梯度0至100% EtOAc/己烷) 纯化粗物质,得到中间体I-50B (37mg, 0.129mmol, 68%), 其为白色固体:¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ8.88 (d, J=2.9Hz, 1H), 8.03 (d, J=1.5Hz, 1H), 7.89 (d, J=1.3Hz, 1H), 7.46 (d, J=2.9Hz, 1H), 6.96-6.64 (t, J=56Hz, 1H), 4.02 (s, 1H); LC-MS:方法H,RT=0.98min,MS (ESI) m/z:288/290 (M+H)⁺。

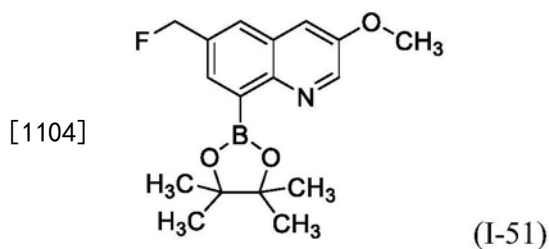
[1100] 中间体I-50:

[1101] 将中间体I-50B (37mg, 0.128mmol)、二频哪醇合二硼 (65.2mg, 0.257mmol)、乙酸钾 (31.5mg, 0.321mmol) 和PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂加合物 (8.39mg, 10.3μmol) 储存在HIVAC上15分钟,然后溶于无水1,4-二噁烷 (642μL) 并通过用氩气鼓泡脱气15分钟。将反应混合物在微波中加热至130℃且保持40分钟。将反应混合物用EtOAc稀释并先后用水和盐水洗涤,干燥(Na₂SO₄),过滤并真空浓缩,得到中间体I-50。粗物质直接用于后续步骤:LC-MS:方法H,RT=

0.80min, MS (ESI) m/z : 254.1 (实测的硼酸质量, $M+H$)⁺。

[1102] 中间体I-51

[1103] 6-(氟甲基)-3-甲氧基-8-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)喹啉

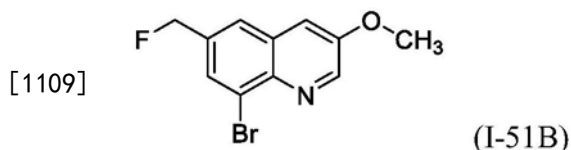


[1105] 中间体I-51A: (8-溴-3-甲氧基喹啉-6-基) 甲醇



[1107] 将中间体I-50A (50mg, 0.188mmol) 溶于MeOH (1.88mL) 并冷却至0℃。然后添加硼氢化钠 (14.2mg, 0.376mmol)。1小时后, 反应混合物用EtOAc稀释, 先后用水和盐水洗涤, 干燥 (Na_2SO_4), 过滤并真空浓缩, 得到中间体I-51A (38.6mg, 0.144mmol, 77%), 其为白色固体: ¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 8.79 (d, $J=2.9$ Hz, 1H), 7.92 (d, $J=1.8$ Hz, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.40 (d, $J=2.9$ Hz, 1H), 4.89 (d, $J=5.1$ Hz, 2H), 4.00 (s, 3H), 1.89 (t, $J=5.6$ Hz, 1H); LC-MS: 方法H, RT=0.73min, MS (ESI) m/z : 268/270 ($M+H$)⁺。

[1108] 中间体I-51B: 8-溴-6-(氟甲基)-3-甲氧基喹啉



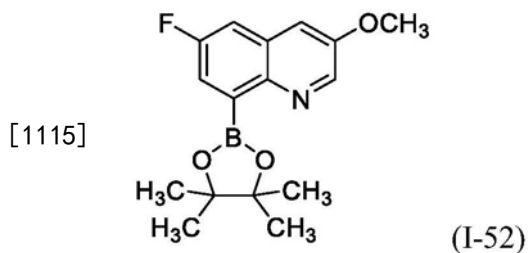
[1110] 将中间体I-51A (38mg, 0.142mmol) 和Deoxofluor (78 μ L, 0.425mmol) 溶于DCM (709 μ L)。搅拌过夜后, 将反应混合物小心地用水稀释, 然后用DCM萃取。合并的有机层先后用饱和 $NaHCO_3$ 和盐水洗涤, 干燥 (Na_2SO_4), 过滤, 并真空浓缩。通过柱色谱 (ISCO, 12g 硅胶柱, 17分钟, 梯度0至100% EtOAc/己烷) 纯化粗物质, 得到中间体I-51B (29mg, 0.109mmol, 77%), 其为白色固体: ¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 8.83 (d, $J=2.9$ Hz, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.41 (d, $J=2.6$ Hz, 1H), 5.62-5.48 (t, $J=48$ Hz, 2H), 4.00 (s, 3H); LC-MS: 方法H, RT=0.94min, MS (ESI) m/z : 270/272 ($M+H$)⁺。

[1111] 中间体I-51:

[1112] 将中间体I-51B (29mg, 0.107mmol)、二频哪醇合二硼 (54.5mg, 0.215mmol)、乙酸钾 (26.3mg, 0.268mmol) 和 $PdCl_2(dppf) \cdot CH_2Cl_2$ 加合物 (7.01mg, 8.59 μ mol) 储存在HIVAC上15分钟, 然后溶于无水1,4-二噁烷 (537 μ L) 并通过用氩气鼓泡脱气15分钟。将反应混合物在微波中加热至130℃且保持40分钟。将反应混合物用EtOAc稀释并先后用水和盐水洗涤, 干燥 (Na_2SO_4), 过滤并真空浓缩, 得到中间体I-51, 其直接用于后续步骤: LC-MS: 方法H, RT=0.68min, MS (ESI) m/z : 236.1 (实测的硼酸质量, $M+H$)⁺。

[1113] 中间体I-52

[1114] 6-氟-3-甲氧基-8-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)喹啉

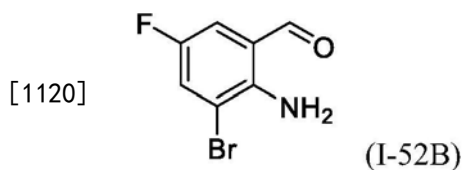


[1116] 中间体I-52A: (2-氨基-3-溴-5-氟苯基) 甲醇



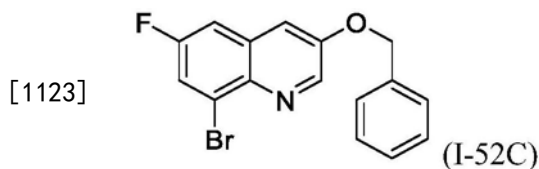
[1118] 将2-氨基-3-溴-5-氟苯甲酸甲酯(0.910g, 3.67mmol)溶于THF(12.23ml)。添加 LiBH_4 (0.160g, 7.34mmol)并将反应混合物加热至50℃且保持2小时。将反应混合物用水稀释并搅拌30分钟。然后用EtOAc萃取反应混合物三次。合并的有机层用盐水洗涤,干燥(Na_2SO_4),过滤,并真空浓缩,得到中间体I-52A(0.799g, 3.63mmol, 99%产率),其为白色固体。 ^1H NMR(400MHz, 氯仿-d) δ 7.20(dd, $J=7.7, 2.9\text{Hz}$, 1H), 6.86(dd, $J=8.4, 2.9\text{Hz}$, 1H), 4.68(s, 2H), 4.52(d, $J=12.8\text{Hz}$, 2H), 1.89-1.69(m, 1H)。LC-MS: 方法H, RT=0.94min, MS(ESI) m/z : 219.9 (M+H) $^+$ 。

[1119] 中间体I-52B: 2-氨基-3-溴-5-氟苯甲醛



[1121] 将中间体I-52A(0.799g, 3.63mmol)溶于 CHCl_3 (24.21ml)。添加二氧化锰(1.263g, 14.52mmol)并将反应混合物加热至40℃过滤。反应混合物经硅藻土过滤并真空浓缩,得到中间体I-52B(0.750g, 3.44mmol, 95%)。 ^1H NMR(400MHz, 氯仿-d) δ 9.80(s, 1H), 7.48(dd, $J=7.5, 2.9\text{Hz}$, 1H), 7.25(dd, $J=7.9, 2.9\text{Hz}$, 1H), 6.55(br. s., 2H)。

[1122] 中间体I-52C: 3-(苄基氧基)-8-溴-6-氟喹啉



[1124] 将中间体I-52B(0.800g, 3.67mmol)、2-(苄基氧基)乙醛(0.551g, 3.67mmol)和甲醇钠(8.07ml, 4.04mmol)溶于MeOH(7.34ml)并加热至回流过夜。将反应混合物用饱和 NH_4Cl 稀释,在真空中部分浓缩并用EtOAc稀释。分开两层,有机层用盐水洗涤,干燥(Na_2SO_4),过滤,并真空浓缩。在ISCO(使用80g柱,用EtOA/己烷的0-60%梯度洗脱)上纯化,得到中间体I-52C(0.363g, 1.093mmol, 30%)。 ^1H NMR(500MHz, 氯仿-d) δ 8.83(d, $J=2.5\text{Hz}$, 1H), 7.72(dd, $J=8.1, 2.6\text{Hz}$, 1H), 7.52-7.49(m, 2H), 7.45(t, $J=7.3\text{Hz}$, 2H), 7.41(d, $J=2.8\text{Hz}$, 2H), 7.34(dd, $J=8.7, 2.6\text{Hz}$, 1H), 5.24(s, 2H)。LC-MS: 方法H, RT=1.38min, MS(ESI) m/z : 331.9

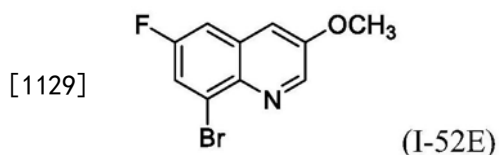
(M+H)⁺。

[1125] 中间体I-52D:8-溴-6-氟喹啉-3-醇



[1127] 中间体I-52C (0.363g, 1.093mmol) 和五甲基苯 (1.134g, 7.65mmol) 溶于DCM (21.86ml) 并冷却至-78℃。添加四氟化硼 (1M于庚烷中) (2.84ml, 2.84mmol) 并将反应混合物温热至室温过夜。将反应混合物用己烷和1N HCl稀释并搅拌1小时。通过抽滤收集所得固体,用水和己烷洗涤,得到中间体I-52D (0.176g, 0.727mmol, 66.5%产率): ¹H NMR (400MHz, METHANOL-d₄) δ8.53 (d, J=2.9Hz, 1H), 7.68 (dd, J=8.4, 2.6Hz, 1H), 7.49-7.37 (m, 2H)。LC-MS: 方法H, RT=1.12min, MS (ESI) m/z: 241.9 (M+H)⁺。

[1128] 中间体I-52E:8-溴-6-氟-3-甲氧基喹啉



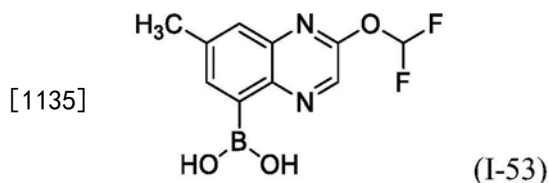
[1130] 中间体I-52D (0.095g, 0.341mmol)、K₂CO₃ (0.141g, 1.023mmol) 和碘甲烷 (0.043ml, 0.682mmol) 溶于丙酮 (3.41ml) 并在密封管中加热至50℃过夜。反应混合物用EtOAc稀释,先后用水和盐水洗涤,干燥 (Na₂SO₄), 过滤,并真空浓缩,得到中间体I-52E (0.060g, 0.234mmol, 68.7%产率): ¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ8.76 (dd, J=2.8, 0.6Hz, 1H), 7.72 (dd, J=8.0, 2.8Hz, 1H), 7.37 (dd, J=8.8, 2.6Hz, 1H), 7.35 (d, J=2.6Hz, 1H), 4.00 (s, 3H)。LC-MS: 方法H, RT=1.31min, MS (ESI) m/z: 255.8 (M+H)⁺。

[1131] 中间体I-52:

[1132] 将中间体I-52E (0.087g, 0.340mmol)、Bispin (0.173g, 0.679mmol)、乙酸钾 (0.083g, 0.849mmol) 和PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂加合物 (0.022g, 0.027mmol) 储存在HIVAC上15分钟,然后溶于1,4-二噁烷 (3ml) 并通过用氩气鼓泡脱气15分钟。将反应混合物在微波中加热至130℃且保持40分钟。将反应混合物用EtOAc稀释并先后用水和盐水洗涤,干燥 (Na₂SO₄), 过滤,并真空浓缩,得到中间体I-52 (0.103g, 0.170mmol, 50%)。将该物质溶于DMF以制备10mg/mL的储备溶液并且未经进一步纯化即使用。LC-MS: 方法H, RT=1.10min, MS (ESI) m/z: 221.9 (M+H)⁺。在LC/MS中观察到硼酸的质量。

[1133] 中间体I-53

[1134] (2-(二氟甲氧基)-7-甲基喹啉-5-基) 硼酸

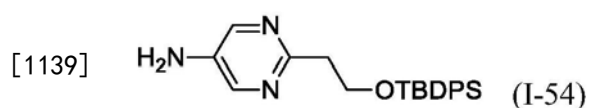


[1136] 将中间体I-1G (3.85g, 13.32mmol)、双(频哪醇合)二硼 (5.07g, 19.98mmol)、乙酸钾 (3.27g, 33.3mmol) 和PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂加合物 (0.435g, 0.533mmol) 于二噁烷 (60mL) 中

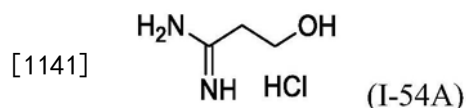
的混合物通过鼓泡氩气脱气10分钟。将反应小瓶密封并在90℃加热过夜,此时HPLC和LCMS指示反应干净。在室温静置一周后,将反应倒入水中,用EtOAc稀释,在室温搅拌10分钟。混合物经湿硅藻土垫过滤。有机层用盐水洗涤,经硫酸钠干燥并浓缩。通过快速色谱(负载于甲苯,5%至100%EtOAc(含1%MeOH)/己烷,历经20分钟,使用120g硅胶管柱)纯化粗产物。合并期望级分并浓缩,得到2.5g粗产物。将粗产物用乙腈研磨。通过过滤收集析出物,得到1.0g中间体I-53。将滤液浓缩并通过制备型HPLC(方法A,30-100%B,8分钟,然后100%B,4分钟)进一步纯化。将期望级分置于SpeedVac中过夜,以除去溶剂,然后冻干,得到另外1.0g中间体I-53。¹H NMR(500MHz,DMSO-d₆) δ8.88(s,2H),8.81(s,1H),8.04(d,J=1.9Hz,1H),7.86(t,J_{HF}=71.6Hz,1H),7.83-7.79(m,1H),2.57(s,3H);LC-MS:方法H,2至98%B。RT=0.798min,MS(ESI)m/z:255.00(M+H)⁺。

[1137] 中间体I-54

[1138] 2-(2-((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)乙基)嘧啶-5-胺

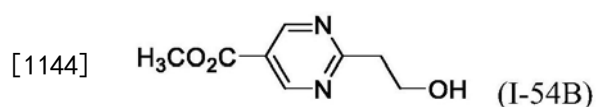


[1140] 中间体I-54A:3-羟基丙脒,HCl



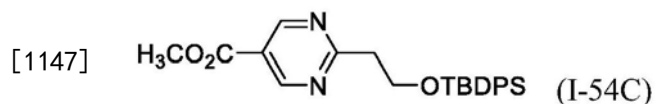
[1142] 在0℃,历经10分钟,向MeOH(5mL,124mmol)/甲苯(30.1mL)中的混合物中缓慢添加乙酰氯(3.00mL,42.2mmol)。将反应混合物在0℃搅拌10分钟,然后在室温搅拌10分钟。将反应混合物冷却至0℃并添加溶于5mL甲苯的3-羟基丙脒(1.5g,21.10mmol)并将反应混合物在室温搅拌18小时。将反应混合物冷却至0℃并历经5分钟小心地添加7N氨/MeOH(15.07mL,106mmol)。然后将反应混合物温热至室温并在室温搅拌18小时。然后将混合物经硅藻土过滤并将滤饼用2:1甲苯/MeOH洗涤。浓缩滤液,以定量产率得到中间体I-54A。产物未经进一步纯化而继续使用。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ3.70(t,J=5.9Hz,2H),2.77(t,J=5.9Hz,2H)。

[1143] 中间体I-54B:2-(2-羟基乙基)嘧啶-5-甲酸甲酯



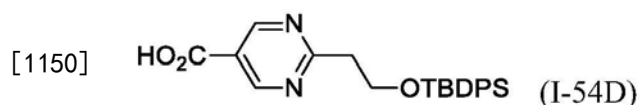
[1145] 将中间体I-54A(8.9g,71.4mmol)溶于DMF(200mL)。当在室温搅拌溶液时,逐份添加(Z)-2-(二甲氧基甲基)-3-甲氧基-3-氧代丙-1-烯-1-醇钠(16.5g,83mmol)并将反应混合物在室温搅拌18小时。然后将反应混合物减压浓缩并加热。然后将所得残余物混悬于10:1DCM:MeOH并运行经过硅胶/硅藻土垫,将其用500mL 10:1DCM/MeOH混合物洗涤。浓缩滤液,得到中间体I-54B(10.5g,57.6mmol,81%产率),其为红色油状物。产物未经进一步纯化而继续使用。LC-MS:方法H,MS(ESI)m/z:183.0(M+H)⁺。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ9.16(s,2H),4.69(t,J=5.4Hz,1H),4.03-3.79(m,5H),3.12(t,J=6.6Hz,2H)。

[1146] 中间体I-54C:2-(2-((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)乙基)嘧啶-5-甲酸甲酯



[1148] 向中间体I-54B (4g, 21.96mmol) 于THF (80mL) 中的溶液中添加DMAP (0.134g, 1.098mmol)、TEA (7.65mL, 54.9mmol) 和TBBDPS-Cl (8.46mL, 32.9mmol)。将反应混合物在室温搅拌18小时。接着, 添加5mL甲醇并将反应混合物在室温搅拌10分钟, 接着减压蒸发。通过硅胶色谱 (在120g硅胶柱上, 使用石油醚、氯仿和EtOAc作为洗脱剂) 纯化粗产物。首先使用0-100%氯仿/石油醚的洗脱剂, 接着使用0-100%EtOAc/氯仿的洗脱剂。收集含有期望产物的级分并浓缩, 得到中间体I-54C (7.5g, 17.9mmol, 82%产率), 其为无色油状物。LC-MS: 方法H, MS (ESI) m/z : 421.2 (M+H)⁺。 ¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 9.16 (s, 2H), 7.73-7.28 (m, 10H), 4.22 (t, J=6.4Hz, 2H), 3.97 (s, 4H), 3.30 (t, J=6.4Hz, 2H), 0.98-0.94 (m, 9H)。

[1149] 中间体I-54D: 2-(2-((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)乙基)吡啶-5-甲酸



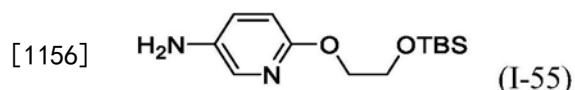
[1151] 将中间体I-54C (2.14g, 5.09mmol) 溶于THF (60mL)。添加1M LiOH水溶液 (15.26mL, 15.26mmol) 并将反应混合物在室温搅拌1小时。减压浓缩大部分THF并将反应混合物用10%柠檬酸酸化至pH 4-5, 然后用EtOAc萃取3次。合并的有机层用盐水洗涤, 用硫酸钠干燥, 过滤并浓缩, 得到中间体I-54D (2.07g, 5.09mmol, 100%产率), 其为透明玻璃状物。LC-MS: 方法H, MS (ESI) m/z : 407.2 (M+H)⁺。 ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 9.13 (s, 2H), 7.76-7.23 (m, 10H), 4.19 (t, J=6.3Hz, 2H), 3.25 (t, J=6.3Hz, 2H), 0.90 (s, 9H)。

[1152] 中间体I-54:

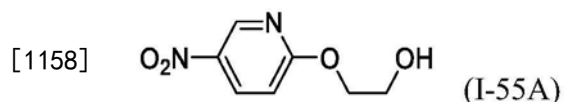
[1153] 将中间体I-54D (5.5g, 13.53mmol) 溶于THF (350mL)。在室温先后向混合物中添加TEA (9.43mL, 67.6mmol) 和叠氮磷酸二苯酯 (9.31g, 33.8mmol)。将反应混合物在回流冷凝器下加热至65℃且保持22小时。然后将反应混合物冷却至室温并添加水 (175mL)。将混合物在室温搅拌2小时15分钟。减压蒸除大部分THF, 然后将混合物用水和少量盐水稀释并用总计约500mL EtOAc萃取3次。将有机层用盐水洗涤, 用硫酸钠干燥, 过滤并浓缩。将所得残余物溶于二氯甲烷, 然后装载至330g柱, 将其用0-20%MeOH/DCM的梯度洗脱。收集含有期望产物的级分并浓缩, 得到中间体I-54, (1.135g, 3.01mmol, 22%产率), 其为橙色油状物。LC-MS: 方法H, MS (ESI) m/z : 378.2. (M+H)⁺。 ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 8.04 (s, 2H), 7.59-7.53 (m, 4H), 7.47-7.31 (m, 6H), 5.76 (s, 2H), 4.02 (t, J=6.7Hz, 2H), 2.97 (t, J=6.7Hz, 2H), 0.92 (s, 9H)。

[1154] 中间体I-55

[1155] 6-(2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)乙氧基)吡啶-3-胺

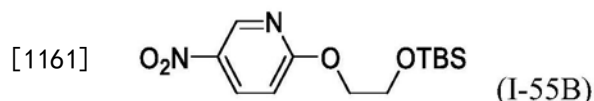


[1157] 中间体I-55A: 2-((5-硝基吡啶-2-基)氧基)乙醇



[1159] 在0℃,将乙二醇(0.883mL,15.84mmol)溶于DMF(10mL)。将氢化钠(253mg,6.33mmol,60%于矿物油中)逐份添加至反应混合物中并将反应混合物在0℃搅拌10分钟。接着,将溶于1mL DMF的2-氟-5-硝基吡啶(450mg,3.17mmol)添加至反应混合物中,将其在室温搅拌15分钟。然后将混合物用饱和氯化铵淬灭并用EtOAc(1x)萃取。然后有机层用10% LiCl水溶液(3x)、盐水(1x)洗涤,用硫酸钠干燥,过滤并浓缩,得到中间体I-55A,(530mg,2.88mmol,91%产率),其为透明油状物,未经进一步纯化而继续使用。LC-MS:方法H,MS (ESI) m/z :185.1 (M+H)⁺。¹H NMR (400MHz,氯仿-d) δ 9.09 (d, J=2.9Hz, 1H), 8.41 (dd, J=9.0, 2.9Hz, 1H), 6.92 (dd, J=9.2, 0.4Hz, 1H), 4.65-4.54 (m, 2H), 4.09-3.96 (m, 2H), 2.32 (t, J=5.9Hz, 1H)。

[1160] 中间体I-55B:2-(2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)乙氧基)-5-硝基吡啶



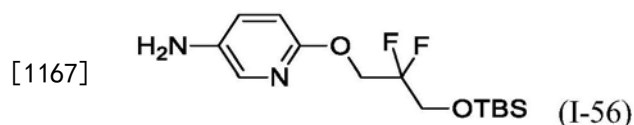
[1162] 将中间体I-55A(530mg,2.88mmol)与TEA(0.521mL,3.74mmol)和DMAP(70.3mg,0.576mmol)一起溶于二氯甲烷(20mL)。将TBS-Cl(521mg,3.45mmol)添加至反应混合物中,将其在室温搅拌18小时。然后将反应混合物用饱和碳酸氢钠水溶液淬灭并用DCM(2x)萃取。有机层用盐水(1x)洗涤,用硫酸钠干燥,过滤并浓缩。将所得残余物溶于二氯甲烷,然后装载至40g硅胶管柱,将其用0-100%EtOAc/己烷的15分钟梯度洗脱。收集期望级分并浓缩,得到中间体I-55B,(700mg,2.346mmol,82%产率),其为透明油状物。LC-MS:方法H,RT=1.25min,MS (ESI) m/z :299.2 (M+H)⁺。¹H NMR (400MHz,氯仿-d) δ 8.98 (d, J=2.4Hz, 1H), 8.27 (dd, J=9.0, 2.9Hz, 1H), 6.80-6.72 (m, 1H), 4.47-4.35 (m, 2H), 3.90 (dd, J=5.6, 4.5Hz, 2H), 0.84-0.73 (m, 9H), 0.03--0.01 (m, 6H)。

[1163] 中间体I-55:

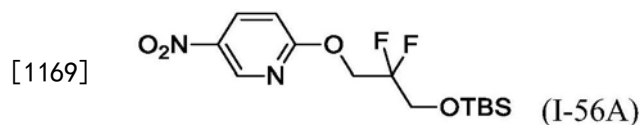
[1164] 将中间体I-55B(700mg,2.346mmol)溶于乙酸乙酯(10mL)。将Pd-C(125mg,0.117mmol)添加至反应混合物中,将其抽真空并用1atm氢气回填3次并在1atm氢气下在室温搅拌3小时。然后反应混合物经硅藻土垫过滤并浓缩滤液,得到中间体I-55,(561mg,2.090mmol,89%产率),其为黄色油状物。产物未经进一步纯化而继续使用。LC-MS:方法H,MS (ESI) m/z :289.2 (M+H)⁺。¹H NMR (400MHz,氯仿-d) δ 7.59-7.53 (m, 1H), 7.01-6.86 (m, 1H), 6.58-6.47 (m, 1H), 4.27-4.14 (m, 2H), 3.96-3.80 (m, 2H), 3.37-3.11 (m, 2H), 0.86-0.77 (m, 10H), 0.00 (s, 6H)。

[1165] 中间体I-56

[1166] 6-(3-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-2,2-二氟丙氧基)吡啶-3-胺



[1168] 中间体I-56A:2,2-二氟-3-((5-硝基吡啶-2-基)氧基)丙-1-醇



[1170] 将2,2-二氟丙-1,3-二醇(394mg,3.52mmol)溶于DMF(10mL)。在0℃,将氢化钠

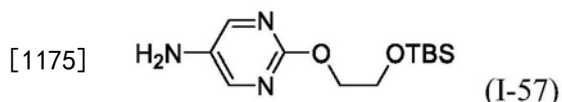
(77mg, 1.934mmol) 添加至混合物中并将反应混合物在0℃搅拌10分钟。然后将溶于1mL DMF的2-氟-5-硝基吡啶 (250mg, 1.758mmol) 添加至反应混合物, 将其在室温搅拌1小时。然后将混合物用饱和氯化铵淬灭并用EtOAc稀释。有机层用10%LiCl水溶液 (3x) 和盐水 (1x) 洗涤, 用硫酸钠干燥, 过滤并浓缩, 得到2,2-二氟-3-((5-硝基吡啶-2-基) 氧基) 丙烷, 其为黄色油状物。向溶于DCM (9mL) 的粗中间体中添加TEA (1137 μ l, 8.16mmol) 和DMAP (39.9mg, 0.326mmol), 接着添加TBS-Cl (738mg, 4.89mmol)。将反应混合物在室温搅拌18小时。然后将5mL MeOH添加至反应混合物中, 将其在室温搅拌10分钟。然后将反应混合物用饱和碳酸氢钠淬灭并用DCM (3x) 萃取。有机层用盐水 (1x) 洗涤, 用硫酸钠干燥, 过滤并浓缩。将所得残余物溶于少量二氯甲烷中并装载至40g硅胶管柱, 将其用0-100%EtOAc/己烷的15分钟梯度洗脱。将含有期望产物的级分浓缩, 得到中间体I-56A (204mg, 0.586mmol, 36%产率), 其为透明油状物。LC-MS: 方法H, MS (ESI) m/z : 349.2 (M+H)⁺。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 9.01 (dd, J = 2.9, 0.4Hz, 1H), 8.34 (dd, J = 9.1, 2.8Hz, 1H), 6.86 (dd, J = 9.0, 0.4Hz, 1H), 4.66 (t, J = 12.4Hz, 2H), 3.85 (t, J = 12.2Hz, 2H), 0.81-0.78 (m, 9H), 0.00 (s, 6H)。

[1171] 中间体I-56:

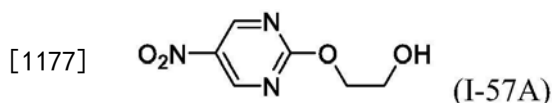
[1172] 将中间体I-56A (204mg, 0.586mmol) 溶于EtOAc (10mL)。将Pd-C (18.69mg, 0.176mmol) 添加至溶液中, 将烧瓶抽真空并用1atm氢气回填3次。将反应混合物在1atm氢气下搅拌18小时, 然后通过硅藻土过滤并用过量EtOAc洗涤硅藻土垫。浓缩滤液, 以定量收率得到中间体I-56, 其为绿色油状物。产物未经进一步纯化而继续使用。LC-MS: 方法H, MS (ESI) m/z : 319. (M+H)⁺。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 7.60-7.54 (m, 1H), 7.02-6.95 (m, 1H), 6.63-6.50 (m, 1H), 4.45 (t, J = 12.5Hz, 2H), 3.86 (t, J = 12.4Hz, 2H), 0.81 (s, 9H), 0.00 (s, 6H)。

[1173] 中间体I-57

[1174] 2-(2-((叔丁基二甲基甲硅烷基) 氧基) 乙氧基) 嘧啶-5-胺

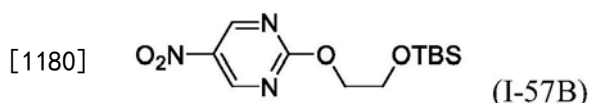


[1176] 中间体I-57A: 2-((5-硝基嘧啶-2-基) 氧基) 乙醇



[1178] 将2-氯-5-硝基嘧啶 (1g, 6.27mmol) 与乙二醇 (8mL, 143mmol) 混合并添加DIEA (3.28mL, 18.81mmol)。将混合物在80℃搅拌20分钟, 然后倒入30mL冰水中。向混合物中添加40mL EtOAc, 接着添加20mL 1N盐酸水溶液。使用EtOAc (30mL x 3) 萃取水层。合并的有机层用盐水洗涤, 用硫酸钠干燥, 过滤并浓缩, 以定量产率得到中间体I-57A, 其为黄色油状物。产物未经进一步纯化而继续使用。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 9.33 (s, 2H), 4.73-4.51 (m, 2H), 4.08-3.96 (m, 2H), 2.41 (br. s., 1H)。

[1179] 中间体I-57B: 2-(2-((叔丁基二甲基甲硅烷基) 氧基) 乙氧基) -5-硝基嘧啶



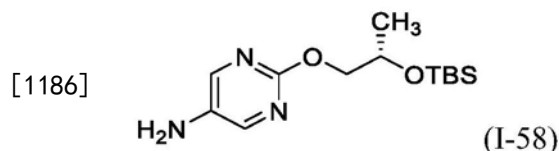
[1181] 将中间体I-57A (1.23g, 6.64mmol) 与叔丁基二甲基氯硅烷 (2.003g, 13.29mmol) 于DCM (20ml) 中混合物。将咪唑 (0.905g, 13.29mmol) 添加至反应混合物中并将反应混合物在室温搅拌30分钟。滤出固体, 滤饼用少量DCM洗涤。将滤液与30g硅胶混合, 蒸发至干并负载到CombiFlash (80g柱, 0-50% EtOAc/己烷) 上进行纯化。收集含有期望产物的级分并浓缩, 得到中间体I-57B, (1.73g, 5.78mmol, 87% 产率), 其为浅黄色固体。LC-MS: 方法H, MS (ESI) m/z : 300.0 (M+H)⁺。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ ppm 9.30 (2H, s), 4.61 (2H, dd, J=5.50, 4.62Hz), 4.02 (2H, dd, J=5.61, 4.73Hz), 0.88 (9H, s), 0.09 (6H, s)。

[1182] 中间体I-57:

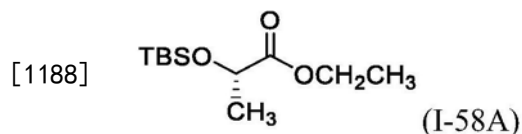
[1183] 将中间体I-57B (1.73g, 5.78mmol) 溶于THF (40ml)。然后将湿Pd-C (0.307g, 0.289mmol) 添加至溶液中。然后将混合物抽真空并用氢气回填3次, 并将混合物在1atm H₂下在室温搅拌7小时。经硅藻土垫滤除催化剂, 用少量EtOAc洗涤。浓缩滤液, 得到中间体I-57, (1.53g, 5.68mmol, 98% 产率), 其为灰色油状物。LC-MS: 方法H, MS (ESI) m/z : 270.1 (M+H)⁺。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ ppm 8.05 (2H, s), 4.35 (2H, t, J=5.50Hz), 3.97 (2H, t, J=5.61Hz), 1.69 (2H, d, J=5.06Hz), 0.89 (9H, s), 0.08 (6H, s)。

[1184] 中间体I-58

[1185] (S)-2-(2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)丙氧基)嘧啶-5-胺

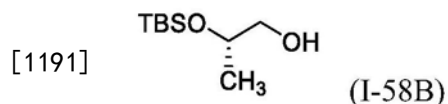


[1187] 中间体I-58A: (S)-2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)丙酸乙酯



[1189] 将(S)-2-羟基丙酸乙酯 (1.50g, 12.70mmol)、咪唑 (1.73g, 2.2当量) 和TBS-Cl (3.83g, 2.0当量) 溶于DCM (0.1M)。将反应混合物在室温搅拌18小时。然后将反应混合物用1.5M磷酸氢二钾(dipotassium phosphate)溶液稀释, 并用EtOAc (3x) 萃取。合并的有机层用盐水 (1x) 洗涤, 用硫酸钠干燥, 过滤并浓缩。将所得残余物溶于少量二氯甲烷中并通过硅胶色谱纯化, 得到中间体I-58A (2.3g, 9.90mmol, 78% 产率), 其为透明油状物。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 4.35-4.28 (m, 1H), 4.18 (t, J=7.5Hz, 2H), 1.40 (d, J=6.8Hz, 3H), 1.28 (t, J=7.2Hz, 3H), 0.91 (s, 9H), 0.10 (s, 3H), 0.07 (s, 3H)。

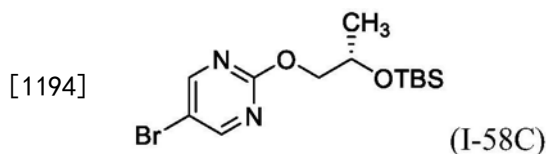
[1190] 中间体I-58B: (S)-2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)丙-1-醇



[1192] 将中间体I-58A (2.2g, 9.47mmol) 溶于THF (100ml) 并将溶液冷却至-78℃。向反应混合物中添加DIBAL-H (23.67ml, 23.67mmol), 将反应混合物温热至室温并在室温搅拌3小时, 然后用饱和Rochele salt淬灭。将淬灭后的反应混合物在室温搅拌18小时, 然后用EtOAc (3x) 萃取。合并的有机层用盐水洗涤, 用硫酸钠干燥, 过滤并减压浓缩, 以定量收率得到中间体I-58B。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 3.87-3.77 (m, J=2.6Hz, 1H), 3.46-3.37 (m, 1H),

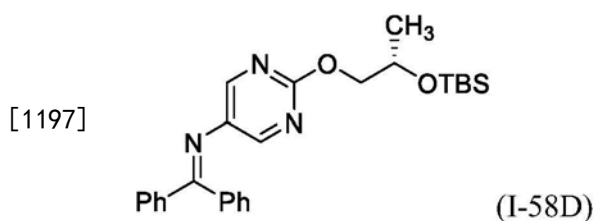
3.32-3.21 (m, 1H), 1.03 (d, $J=6.4\text{Hz}$, 3H), 0.82 (s, 9H), 0.00 (s, 6H)。

[1193] 中间体I-58C: (S)-5-溴-2-(2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)丙氧基)嘧啶



[1195] 将三苯基膦 (2.88g, 10.98mmol) 溶于THF (143ml) 并将溶液冷却至0℃。添加DIAD (1.941ml, 9.98mmol) 并将反应混合物在0℃搅拌5分钟。将(S)-2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)丙-1-醇 (1.9g, 9.98mmol) 添加至反应混合物中并将反应混合物在0℃搅拌10分钟。然后将5-溴嘧啶-2-醇 (1.5g, 8.57mmol) 添加到反应混合物中,使其缓慢温热至室温并在室温搅拌72小时。然后将反应混合物用水稀释并用EtOAc (3x) 萃取。合并的有机层用盐水 (1x) 洗涤,用硫酸钠干燥,过滤并浓缩。将所得残余物溶于少量二氯甲烷中,然后装载至80g硅胶管柱,将其用0-100%EtOAc/己烷的30分钟梯度洗脱。收集含有期望产物的级分并浓缩,得到中间体I-58C (1.9g, 5.47mmol, 55%产率)。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 8.52 (s, 2H), 4.34-4.26 (m, 1H), 4.18 (s, 1H), 4.15-4.05 (m, 1H), 1.24 (d, $J=6.2\text{Hz}$, 3H), 0.87 (s, 9H), 0.07 (d, $J=8.1\text{Hz}$, 5H)。LC-MS: 方法H, MS (ESI) m/z : 349.1 (M+H)⁺。

[1196] 中间体I-58D: (S)-2-(2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)丙氧基)-N-(二苯基亚甲基)嘧啶-5-胺



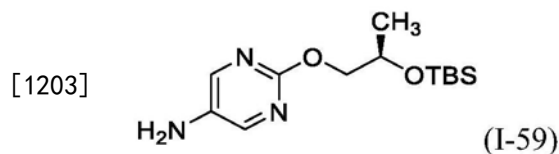
[1198] 向含有中间体I-58C (1.9g, 5.47mmol)、Pd(OAc)₂ (0.123g, 0.547mmol)、BINAP (0.681g, 1.094mmol) 和Cs₂CO₃ (2.139g, 6.56mmol) 的小瓶中添加甲苯 (10.94ml), 然后添加二苯基甲亚胺 (diphenylmethanimine) (1.010ml, 6.02mmol)。将小瓶密封,抽真空并用Ar (3x) 回填,然后将反应混合物加热至105℃并搅拌过夜。将反应混合物用EtOAc稀释,用1M NaOH水溶液 (1x) 和盐水 (1x) 洗涤。有机层用硫酸钠干燥,过滤并浓缩。将所得残余物溶于二氯甲烷,然后通过硅胶色谱纯化,得到中间体I-58D (1.9g, 78%产率)。LC-MS: 方法H, MS (ESI) m/z : 448.2 (M+H)⁺。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 7.95 (s, 2H), 7.78-7.71 (m, 2H), 7.53-7.30 (m, 6H), 7.16-7.06 (m, 2H), 4.31-4.11 (m, 2H), 4.08-4.01 (m, 1H), 1.22 (d, $J=5.9\text{Hz}$, 3H), 0.87 (s, 9H), 0.05 (d, $J=9.9\text{Hz}$, 6H)。

[1199] 中间体I-58:

[1200] 将中间体I-58D (1.9g, 4.24mmol) 溶于90:10:0.1MeOH/水/TFA (14ml) 并将溶液在室温搅拌15分钟,然后用1.5M磷酸氢二钾溶液碱化并用EtOAc (3x) 萃取。合并的有机层用盐水 (1x) 洗涤,用硫酸钠干燥,过滤并浓缩。将所得残余物溶于二氯甲烷并装载至80g硅胶管,将其用0-15%MeOH/二氯甲烷的30分钟梯度洗脱。将含有期望产物的级分浓缩,得到中间体I-58 (210mg, 0.741mmol, 17%产率)。LC-MS: RT=1.01min, 方法H, MS (ESI) m/z : 284.2 (M+H)⁺。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 7.92 (s, 2H), 4.93 (s, 2H), 4.16-3.83 (m, $J=7.4, 5.6\text{Hz}$, 3H), 1.12 (d, $J=6.2\text{Hz}$, 3H)。

[1201] 中间体I-59

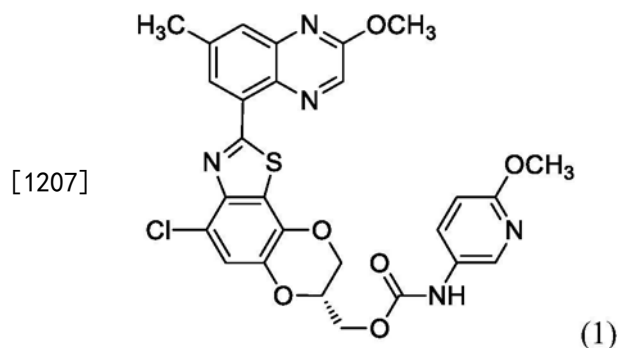
[1202] (R)-2-(2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)丙氧基)嘧啶-5-胺



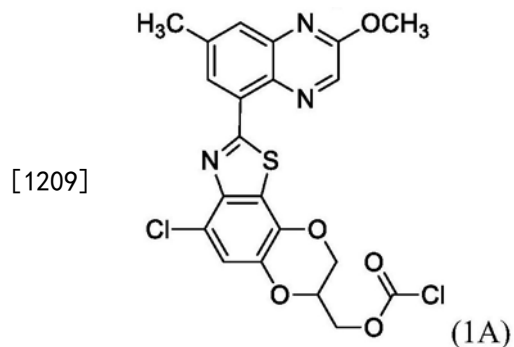
[1204] 该中间体以与针对中间体I-58所述相同的方式自(R)-2-羟基丙酸乙酯制备。LC-MS:方法H,MS (ESI) m/z : 284.2 (M+H)⁺。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 7.97 (s, 2H), 4.20-4.06 (m, 2H), 4.01-3.93 (m, 1H), 3.29 (br. s., 2H), 1.17 (d, J=6.2Hz, 3H), 0.81 (s, 9H), 0.01 (d, J=6.2Hz, 6H)。MS (ESI) m/z : 284.2 (M+H)⁺。

[1205] 实施例1

[1206] (6-甲氧基吡啶-3-基)氨基甲酸(R)-(4-氯-2-(2-甲氧基-7-甲基喹喔啉-5-基)-7,8-二氢-[1,4]二氧杂环己烯并[2',3':3,4]苯并[1,2-d]噻唑-7-基)甲基酯

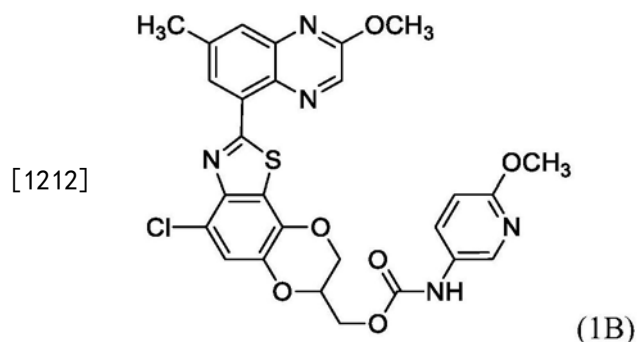


[1208] 中间体1A:氯甲酸[7-氯-4-(2-甲氧基-7-甲基喹喔啉-5-基)-10,13-二氧杂-3-硫杂-5-氮杂三环[7.4.0.0^{2,6}]-十三-1(9),2(6),4,7-四烯-11-基]甲基酯



[1210] 在室温,向中间体I-6 (77mg, 0.179mmol) 于THF (2.0mL) 中的溶液中添加15%光气/甲苯 (0.632mL, 0.896mmol) 并将混合物在室温搅拌过夜。HPLC指示反应完成。真空除去溶剂,得到中间体1A (87mg)。其未经任何纯化用于下一步。

[1211] 中间体1B: (6-甲氧基吡啶-3-基)氨基甲酸(4-氯-2-(2-甲氧基-7-甲基喹喔啉-5-基)-7,8-二氢-[1,4]二氧杂环己烯并[2',3':3,4]苯并[1,2-d]噻唑-7-基)甲基酯



[1213] 向6-甲氧基吡啶-3-胺(78mg, 0.626mmol)于DCM(1.5mL)中的溶液中添加DIEA(0.250mL, 1.430mmol),接着添加中间体1A(88mg, 0.179mmol)/THF(2.0mL)。将混合物在室温搅拌1.0小时。HPLC和LCMS指示反应完成。反应混合物用EtOAc稀释,用0.5N HCl、饱和碳酸氢钠、盐水洗涤并经硫酸钠干燥。蒸发溶剂后,将粗产物溶于8.0mL DMSO/MeOH的混合物(2:1)。使用制备型HPLC(方法A, 80-100%B, 10分钟;然后100%B, 2分钟;RT=6.5min)纯化粗残余物。将期望级分置于SpeedVac中过夜,以除去溶剂,然后转移至烧瓶(以EtOAc作为溶剂)中,浓缩,得到中间体1B(70mg, 0.115mmol, 64.1%产率),其为黄色固体。¹H NMR(500MHz, DMSO-d₆) δ9.87(br.s., 1H), 8.74(br.s., 1H), 8.55(br.s., 1H), 8.25(br.s., 1H), 7.85-7.76(m, 2H), 7.32(br.s., 1H), 6.81(d, J=8.5Hz, 1H), 4.73-4.63(m, 2H), 4.51-4.41(m, 2H), 4.32(t, J=8.4Hz, 1H), 4.08(br.s., 3H), 3.81(br.s., 3H), 2.65(br.s., 3H); LC-MS: 方法A, RT=2.65min, MS(ESI) m/z: 580.1和582.1 (M+H)⁺。分析型HPLC纯度(方法A): 95%。

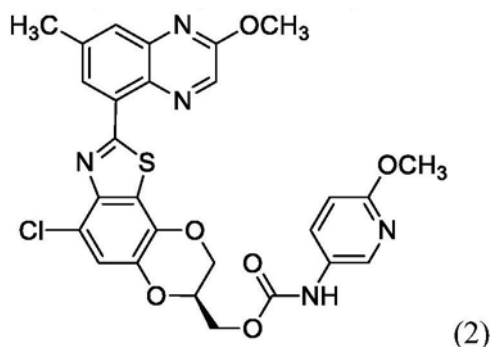
[1214] 实施例1:

[1215] 使用以下条件对中间体1B(70mg, 0.121mmol)进行手性SFC分离: 仪器: BergerMultigram II Prep SFC柱: Chiralpak AS-H, 30x 250mm, 5微米; 流动相: 30%MeOH/70%CO₂; 流动条件: 85mL/min, 150巴, 40℃; 检测器波长: 234nm。获得对应于两种对映异构体的两个峰。将快速洗脱级分(RT=18.5min)合并, 浓缩, 冻干, 得到实施例1(26mg, 0.043mmol, 35.3%产率), 其为微黄色固体。¹H NMR(400MHz, THF) δ8.80(br.s., 1H), 8.67(d, J=1.5Hz, 1H), 8.47(s, 1H), 8.06(br.s., 1H), 7.73(d, J=7.3Hz, 1H), 7.68(d, J=0.9Hz, 1H), 7.05(s, 1H), 6.55(d, J=8.8Hz, 1H), 4.51-4.44(m, 2H), 4.35(d, J=4.6Hz, 2H), 4.18(dd, J=11.9, 7.7Hz, 1H), 4.00(s, 3H), 3.72(s, 3H), 2.55(s, 3H); LC-MS: BEH C18 2.1x50mm; A: 水+0.05%TFA; B: 乙腈+0.05%TFA; 波长220nm; 流速0.8mL/min; 梯度时间1.5min; 2至98%B。RT=1.27min, MS(ESI) m/z: 580.1 (M+H)⁺。分析型HPLC纯度(方法A): 95%。

[1216] 实施例2

[1217] (6-甲氧基吡啶-3-基)氨基甲酸(S)-(4-氯-2-(2-甲氧基-7-甲基喹喔啉-5-基)-7,8-二氢-[1,4]二氧杂环己烯并[2',3':3,4]苯并[1,2-d]噻唑-7-基)甲基酯

[1218]



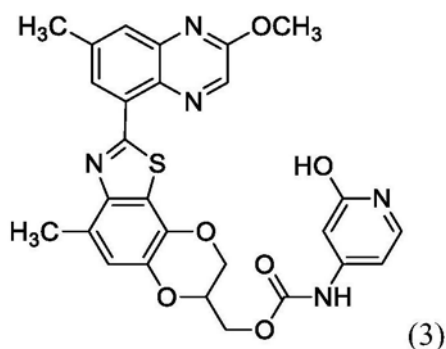
[1219] 从分离中间体1B中第二个峰(慢洗脱的级分,RT=22.7min)得到实施例2(27.6mg, 0.045mmol, 37.5%产率): ^1H NMR (400MHz, THF) δ 8.91 (br. s., 1H), 8.78 (d, $J=2.0\text{Hz}$, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.16 (br. s., 1H), 7.84 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 7.80-7.76 (m, 1H), 7.15 (s, 1H), 6.66 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 1H), 4.62-4.54 (m, 2H), 4.45 (d, $J=4.8\text{Hz}$, 2H), 4.29 (dd, $J=11.8, 7.8\text{Hz}$, 1H), 4.11 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 2.66 (s, 3H); LC-MS: BEH C18 2.1x50mm; A: 水+0.05%

[1220] TFA; B: 乙腈+0.05% TFA; 波长220nm; 流速0.8mL/min; 梯度时间1.5min; 2至98%B. RT=1.27min, MS (ESI) m/z : 580.1 (M+H) $^+$. 分析型HPLC (方法A): RT=12.36min, 95%纯度。

[1221] 实施例3

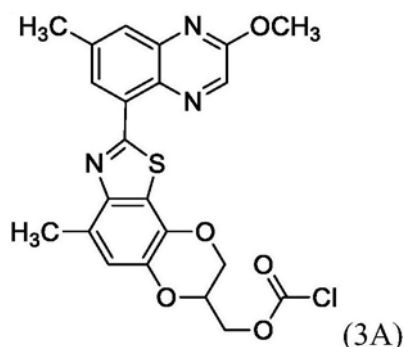
[1222] (2-羟基吡啶-4-基)氨基甲酸(2-(2-甲氧基-7-甲基喹喔啉-5-基)-4-甲基-7,8-二氢-[1,4]二氧杂环己烯并[2',3':3,4]苯并[1,2-d]噻唑-7-基)甲基酯

[1223]



[1224] 中间体3A: 氯甲酸[4-(2-甲氧基-7-甲基喹喔啉-5-基)-7-甲基-10,13-二氧杂-3-硫杂-5-氮杂三环[7.4.0.0[^]{2,6}]十三-1(9),2(6),4,7-四烯-11-基]甲基酯

[1225]



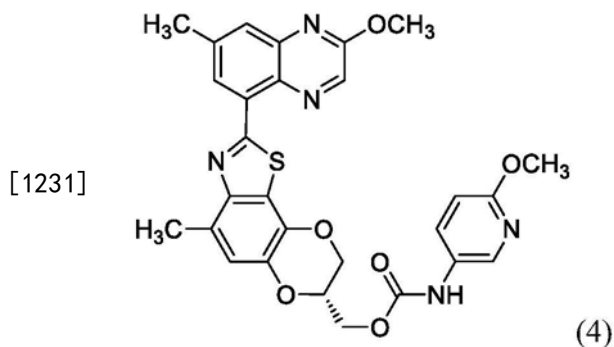
[1226] 在室温,向中间体I-7(87mg,0.212mmol)于THF(3.0mL)中混悬液中添加15%光气/甲苯(0.749mL,1.062mmol)。在室温搅拌2.0小时后,混浊的混合物逐渐变成透明溶液。将反应混合物在室温搅拌过夜。在高真空下完全除去溶剂,得到中间体3A(90mg)。其无需纯化即可用于下一步。

[1227] 实施例3:

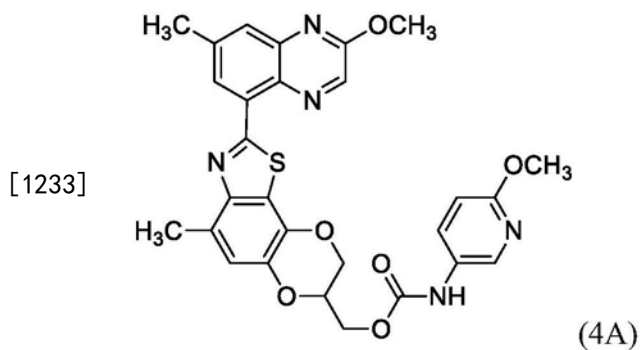
[1228] 向4-氨基吡啶-2-醇(18.67mg, 0.170mmol)于DCM(0.8mL)中的溶液中添加DIEA(0.074mL, 0.424mmol),接着添加中间体3A(20mg, 0.042mmol)/THF(0.8mL)。将反应混合物在室温搅拌1.0小时。HPLC和LCMS指示反应完成。通过添加少量MeOH/水/0.1%TFA淬灭反应。真空除去溶剂。将粗品溶于DMSO并经由制备型LC/MS(方法D, 70-100%B, 历经10分钟, 然后在100%B保持5分钟)纯化。合并含有期望产物的级分并经由真空蒸发进行干燥, 得到实施例3(12.0mg)。¹H NMR(500MHz, DMSO-d₆) δ10.63(br. s., 1H), 8.75(s, 1H), 8.59(s, 1H), 8.24(d, J=5.5Hz, 1H), 7.83(s, 1H), 7.58(s, 1H), 7.43(d, J=5.8Hz, 1H), 6.99(s, 1H), 4.67(br. s., 1H), 4.61(d, J=11.6Hz, 1H), 4.56-4.43(m, 2H), 4.33-4.26(m, 1H), 4.09(s, 3H), 2.69(s, 3H), 2.65(s, 3H); LC-MS: 方法H, RT=2.75min, MS(ESI) m/z: 564.3 (M+H₂O)⁺。分析型HPLC纯度(方法B): 97%。

[1229] 实施例4

[1230] (6-甲氧基吡啶-3-基)氨基甲酸(R)-(2-(2-甲氧基-7-甲基喹喔啉-5-基)-4-甲基-7,8-二氢-[1,4]二氧杂环己烯并[2',3':3,4]苯并[1,2-d]噻唑-7-基)甲基酯



[1232] 中间体4A: (6-甲氧基吡啶-3-基)氨基甲酸(2-(2-甲氧基-7-甲基喹喔啉-5-基)-4-甲基-7,8-二氢-[1,4]二氧杂环己烯并[2',3':3,4]苯并[1,2-d]噻唑-7-基)甲基酯



[1234] 向6-甲氧基吡啶-3-胺(101mg, 0.816mmol)于DCM(2.0mL)中的溶液中添加DIEA(0.326mL, 1.865mmol),接着添加中间体3A(110mg, 0.233mmol)/THF(2.0mL)。将反应混合物在室温搅拌1.0小时。HPLC和LCMS指示反应完成。反应混合物用EtOAc稀释, 用0.5N HCl淬灭。收集有机层, 用饱和碳酸氢钠、盐水洗涤, 经硫酸钠干燥并浓缩。将粗产物溶于DMSO/MeOH的混合物(2:1, 10mL)并通过制备型HPLC(方法A, 80-100%B, 10分钟; 然后100%B, 2分钟; RT=6.5min)纯化。将期望级分置于SpeedVac中过夜, 以除去溶剂, 然后用EtOAc转移至烧瓶中。除去溶剂, 得到中间体4A(96mg, 0.163mmol, 69.9%产率), 其为黄色固体。¹H NMR(400MHz, THF) δ8.91(br. s., 1H), 8.74(d, J=1.8Hz, 1H), 8.57(s, 1H), 8.17(br. s., 1H),

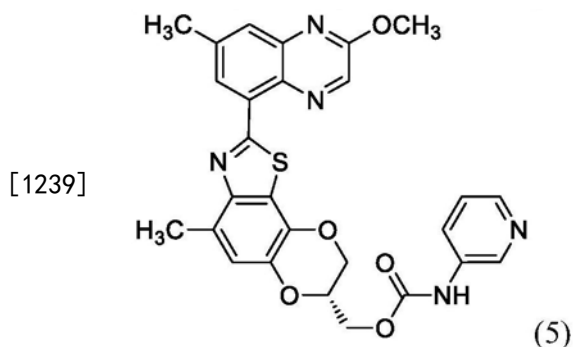
7.85 (d, $J=7.5\text{Hz}$, 1H), 7.75 (dd, $J=1.8, 0.9\text{Hz}$, 1H), 6.88 (d, $J=0.9\text{Hz}$, 1H), 6.66 (d, $J=9.0\text{Hz}$, 1H), 4.58-4.49 (m, 2H), 4.43 (d, $J=4.8\text{Hz}$, 2H), 4.25 (dd, $J=11.6, 7.6\text{Hz}$, 1H), 4.10 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 2.71 (d, $J=0.4\text{Hz}$, 3H), 2.64 (s, 3H); LC-MS: 方法A, $RT=2.24\text{min}$, MS (ESI) $m/z: 560.2 (M+H)^+$.

[1235] 实施例4:

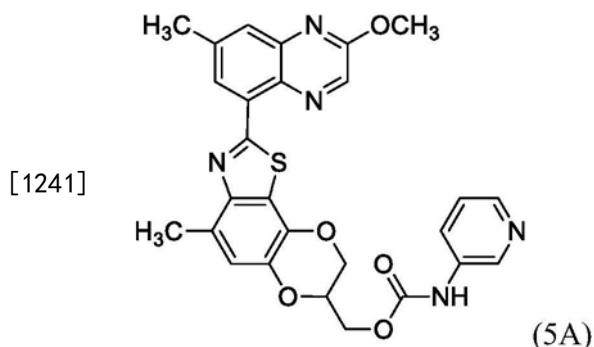
[1236] 使用以下条件对中间体4A (90mg, 0.161mmol) 进行手性SFC分离: 仪器: BergerMultigram II Prep; 柱: Chiralpak AS-H, 30x 250mm, 5微米; 流动相: 40% MeOH/60% CO_2 ; 流动条件: 85mL/min, 100巴, 35℃; 检测器波长: 220nm。将第一峰 (快洗脱的级分, $RT=10.7\text{min}$) 合并, 浓缩并冻干, 得到实施例4 (35mg, 0.059mmol, 36.9% 产率)。 ^1H NMR (400MHz, THF) δ 8.91 (br. s., 1H), 8.74 (d, $J=1.8\text{Hz}$, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.17 (br. s., 1H), 7.85 (d, $J=7.5\text{Hz}$, 1H), 7.75 (dd, $J=1.8, 0.9\text{Hz}$, 1H), 6.88 (d, $J=0.9\text{Hz}$, 1H), 6.66 (d, $J=9.0\text{Hz}$, 1H), 4.58-4.49 (m, 2H), 4.43 (d, $J=4.8\text{Hz}$, 2H), 4.25 (dd, $J=11.6, 7.6\text{Hz}$, 1H), 4.10 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 2.71 (d, $J=0.4\text{Hz}$, 3H), 2.64 (s, 3H); LC-MS: 方法A, $RT=2.24\text{min}$, MS (ESI) $m/z: 560.2 (M+H)^+$ 。分析型HPLC纯度 (方法A): 95%。

[1237] 实施例5

[1238] 吡啶-3-基氨基甲酸(R)-(2-(2-甲氧基-7-甲基喹喔啉-5-基)-4-甲基-7,8-二氢-[1,4]二氧杂环己烯并[2',3':3,4]苯并[1,2-d]噻唑-7-基)甲基酯



[1240] 中间体5A: 吡啶-3-基氨基甲酸(2-(2-甲氧基-7-甲基喹喔啉-5-基)-4-甲基-7,8-二氢-[1,4]二氧杂环己烯并[2',3':3,4]苯并[1,2-d]噻唑-7-基)甲基酯



[1242] 向吡啶-3-胺 (77mg, 0.816mmol) 于DCM (0.5mL) 中的溶液中添加DIEA (0.326mL, 1.865mmol), 接着添加中间体3A (110mg, 0.233mmol)/THF (0.5mL)。将反应混合物在室温搅拌1.0小时。HPLC和LCMS指示反应完成。反应混合物用EtOAc稀释, 用水淬灭。收集有机层, 用饱和碳酸氢钠、盐水洗涤, 经硫酸钠干燥并浓缩。将粗产物溶于DMSO/MeOH的混合物 (2:1, 14mL) 并通过制备型HPLC (方法A, 50-100%B, 10分钟; 然后100%B, 2分钟; $RT=3.8\text{min}$) 纯

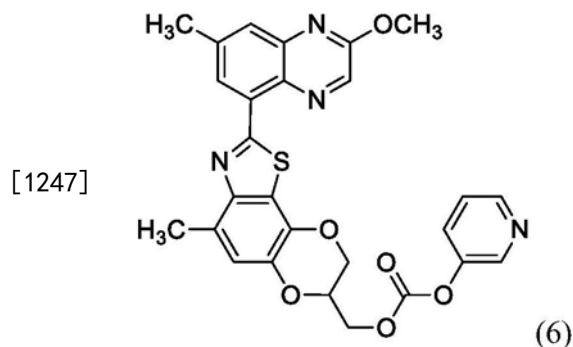
化。将期望级分置于SpeedVac中过夜,以除去溶剂,然后用EtOAc转移至烧瓶中。除去溶剂,得到中间体5A (65mg, 0.117mmol, 50.0%产率), 其为黄色固体。 ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 10.25 (br. s., 1H), 8.76 (s, 1H), 8.73 (br. s., 1H), 8.60 (s, 1H), 8.31 (d, $J=4.1\text{Hz}$, 1H), 8.01 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.48 (dd, $J=8.1, 4.8\text{Hz}$, 1H), 7.00 (s, 1H), 4.67 (d, $J=3.3\text{Hz}$, 1H), 4.64-4.59 (m, 1H), 4.53-4.43 (m, 2H), 4.30 (dd, $J=11.4, 7.3\text{Hz}$, 1H), 4.10 (s, 3H), 2.69 (s, 3H), 2.65 (s, 3H); LC-MS: 方法A, RT=2.10min, MS (ESI) m/z : 530.2 (M+H) $^+$ 。分析型HPLC纯度(方法B): 100%。

[1243] 实施例5:

[1244] 使用以下条件对中间体5A (62mg, 0.117mmol) 进行手性SFC分离: 仪器: Berger Multigram II Prep; 柱: Chiralpak AS-H, 30x 250mm, 5微米; 流动相: 40% MeOH/60% CO_2 ; 流动条件: 85mL/min, 100巴, 35 $^\circ\text{C}$; 检测器波长: 220nm。将第一峰(快洗脱的级分, RT=9.2min) 合并, 浓缩并冻干, 得到实施例5 (25mg)。 ^1H NMR (500MHz, THF) δ 9.18 (br. s., 1H), 8.74 (d, $J=1.7\text{Hz}$, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.03 (br. s., 1H), 7.75 (s, 1H), 6.88 (s, 1H), 4.59-4.51 (m, 2H), 4.46 (d, $J=5.0\text{Hz}$, 2H), 4.26 (dd, $J=11.3, 7.2\text{Hz}$, 1H), 4.10 (s, 3H), 2.71 (s, 3H), 2.65 (s, 3H); LC-MS: 方法H, 2至98%B。RT=0.99min, MS (ESI) m/z : 530.0 (M+H) $^+$ 。分析型HPLC纯度(方法A): 97%。

[1245] 实施例6

[1246] 碳酸(2-(2-甲氧基-7-甲基喹喔啉-5-基)-4-甲基-7,8-二氢-[1,4]二氧杂环己烯并[2',3':3,4]苯并[1,2-d]噻唑-7-基)甲基酯·吡啶-3-基酯

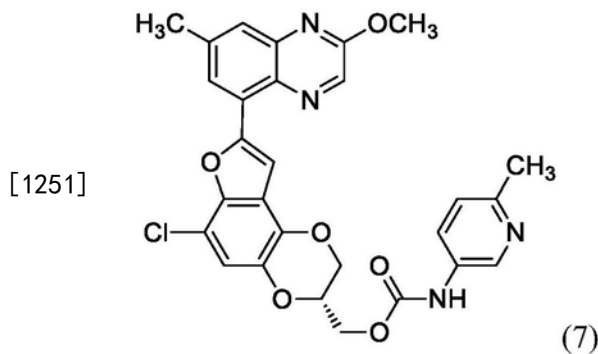


[1248] 向吡啶-3-醇 (13.70mg, 0.144mmol) 于DCM (0.8mL) 中的溶液中添加DIEA (0.063mL, 0.360mmol), 接着添加中间体3A (17mg, 0.036mmol) /THF (0.8mL)。将反应混合物在室温搅拌1.0小时。HPLC和LCMS指示反应完成。通过添加少量MeOH/水/0.1% TFA (HPLC溶剂) 淬灭反应。真空除去溶剂。经由制备型LC/MS (方法D, 65-95%B, 历经15分钟, 然后在100%B保持5分钟) 纯化粗物质。合并含有期望产物的级分并经由真空蒸发进行干燥, 得到实施例6 (10.1mg)。 ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 8.77 (s, 1H), 8.60 (dd, $J=5.4, 2.3\text{Hz}$, 2H), 8.54 (dd, $J=4.7, 1.1\text{Hz}$, 1H), 7.85-7.80 (m, 2H), 7.54 (dd, $J=8.3, 4.7\text{Hz}$, 1H), 7.04 (d, $J=0.8\text{Hz}$, 1H), 4.77-4.71 (m, 1H), 4.67-4.55 (m, 3H), 4.32 (dd, $J=11.4, 7.0\text{Hz}$, 1H), 4.10 (s, 3H), 2.70 (s, 3H), 2.66 (s, 3H); LC-MS: 方法H, RT=2.31min, MS (ESI) m/z : 531.2 (M+H) $^+$ 。分析型HPLC纯度(方法B): 93%。

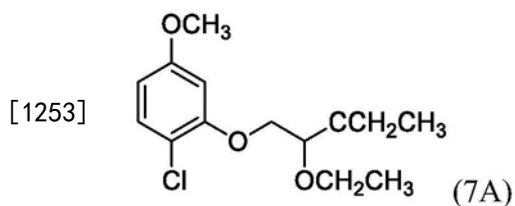
[1249] 实施例7

[1250] (6-甲基吡啶-3-基)氨基甲酸(R)-(6-氯-8-(2-甲氧基-7-甲基喹喔啉-5-基)-2,

3-二氢-[1,4]二氧杂环己烯并[2,3-e]苯并呋喃-3-基)甲基酯

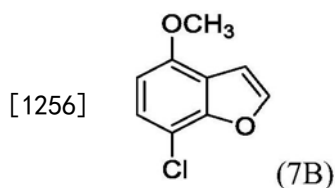


[1252] 中间体7A:1-氯-2-(2,2-二乙氧基乙氧基)-4-甲氧基苯



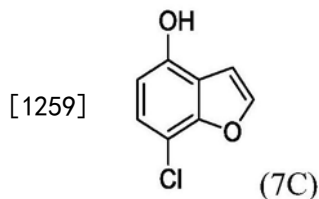
[1254] 在室温,向氢化钠(60%)(0.371g,9.27mmol)于DMF(8.0mL)中的混悬液中添加2-氯-5-甲氧基苯酚(0.98g,6.18mmol)于DMF(3.0mL)。氢气逸出停止(在60℃油浴20分钟)后,添加2-溴-1,1-二乙氧基乙烷(1.162mL,7.72mmol)。将反应混合物在160℃加热4.0小时。HPLC指示反应完成。将其冷却至室温后,将反应混合物用EtOAc/水稀释。有机层用饱和碳酸氢钠、盐水洗涤,经硫酸钠干燥并浓缩,得到中间体7A(1.8g,6.55mmol,106%产率),其为浅黄色油状物。其未经进一步纯化即用于下一步。¹H NMR(400MHz,氯仿-d) δ7.23(d,J=8.6Hz,1H),6.52(d,J=2.9Hz,1H),6.44(dd,J=8.7,2.8Hz,1H),4.87(t,J=5.2Hz,1H),4.03(d,J=5.3Hz,2H),3.85-3.78(m,2H),3.77(s,3H),3.73-3.66(m,2H),1.25(t,J=7.0Hz,9H);LC-MS:方法H,2至98%B.RT=1.02min,MS(ESI)m/z:229.0和231.0(M-OEt)⁺。

[1255] 中间体7B:7-氯-4-甲氧基苯并呋喃



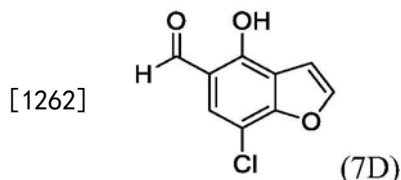
[1257] 将Amberlyst-15(2.3g,6.37mmol)于氯苯(100mL)中的混合物在回流(油浴温度165℃)加热,以通过共沸蒸馏除去水。除去馏出物直至烧瓶中剩余的体积为约80mL。历经1.0小时向该混合物中逐滴添加中间体7A(1.75g,6.37mmol)于氯苯(9.0mL)中的溶液。将反应混合物在回流搅拌,同时再恒定除水1.0小时。HPLC和TLC指示起始物质完全转化。冷却至室温后,通过过滤除去Amberlyst-15。将滤液真空浓缩并直接负载至ISCO柱中进行纯化。通过快速色谱(负载于氯仿中,0%至30%EtOAc/己烷,历时15分钟,使用40g硅胶管柱)纯化粗产物。合并期望级分并浓缩,得到中间体7B(0.84g,4.60mmol,72.2%产率),其为无色油状物,过夜即固化。¹H NMR(500MHz,氯仿-d) δ7.59(d,J=2.2Hz,1H),7.20(d,J=8.3Hz,1H),6.90(d,J=2.2Hz,1H),6.59(d,J=8.5Hz,1H),3.92(s,3H);LC-MS:方法A,RT=1.98min,MS(ESI)m/z:无MS(M+H)⁺。

[1258] 中间体7C:7-氯苯并呋喃-4-醇



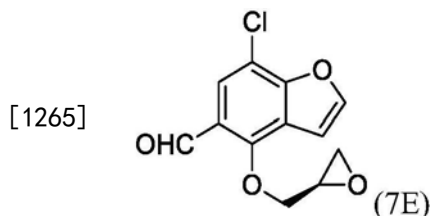
[1260] 在-78℃,向中间体7B(675mg,3.70mmol)和四丁基碘化铵(1434mg,3.88mmol)于二氯甲烷(12mL)中的溶液中逐滴添加1.0M三氯化硼/庚烷(8.69mL,8.69mmol)。将反应混合物在-78℃搅拌30分钟。移开冷浴并将反应混合物在室温搅拌1.0小时。HPLC和TLC指示反应完成。将混合物倒入饱和碳酸氢钠和冰中,搅拌20分钟,用EtOAc萃取。收集有机层,用10% Na₂S₂O₃、水和盐水洗涤并经硫酸钠干燥。蒸发溶剂后,粗产物溶于少量氯仿并装载至12g硅胶管柱,将其用己烷洗脱1分钟,然后用5%至30%EtOAc/己烷的梯度洗脱15分钟。合并期望的级分并浓缩,得到中间体7C(600mg,3.56mmol,96%产率),其为白色固体。¹H NMR(400MHz,氯仿-d) δ7.61(d,J=2.2Hz,1H),7.13(d,J=8.4Hz,1H),6.88(d,J=2.4Hz,1H),6.59(d,J=8.4Hz,1H),5.31(s,1H);LC-MS:方法A,RT=1.69min,MS(ESI)m/z:无MS(M+H)⁺。

[1261] 中间体7D:7-氯-4-羟基苯并呋喃-5-甲醛



[1263] 向中间体7C(307mg,1.821mmol)的溶液中添加氯化镁(337mg,3.64mmol)、三乙胺(1.269mL,9.11mmol)和多聚甲醛(273mg,9.11mmol)。将反应混合物在80℃(油浴)在氩气下加热至回流3.5小时。HPLC和TLC指示起始物质完全转化。将反应混合物冷却至室温,用EtOAc稀释,用1.0N HCl(8.0mL)/水萃取并在室温搅拌15分钟,直至混浊溶液变成透明。混合物经过湿硅藻土垫。收集有机层,用盐水洗涤,经硫酸钠干燥并浓缩。通过快速色谱(负载于氯仿中,0%至30%EtOAc/己烷,历时15分钟,使用12g硅胶管柱)纯化粗产物。合并期望级分并浓缩,得到中间体7D(322mg,1.639mmol,90%产率),其为白色固体。¹H NMR(400MHz,氯仿-d) δ11.88(s,1H),9.87(s,1H),7.68(d,J=2.2Hz,1H),7.46(s,1H),7.06(d,J=2.2Hz,1H);LC-MS:方法H,2至98%B。RT=0.89min,MS(ESI)m/z:无MS(M+H)⁺。

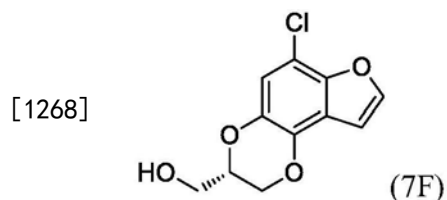
[1264] 中间体7E:(R)-7-氯-4-(氧杂环丙-2-基甲氧基)苯并呋喃-5-甲醛



[1266] 向中间体7D(545mg,2.77mmol)于DMF(10mL)中的溶液中添加3-硝基苯磺酸(R)-氧杂环丙-2-基甲基酯(791mg,3.05mmol)和Cs₂CO₃(2258mg,6.93mmol)。将反应混合物在50℃加热过夜。TLC指示反应完成。混合物用EtOAc和水稀释,用EtOAc萃取,合并的有机层用盐水洗涤,用硫酸钠干燥并浓缩。粗产物用EtOAc/己烷(1:3)研磨。收集析出物,得到中间体7E

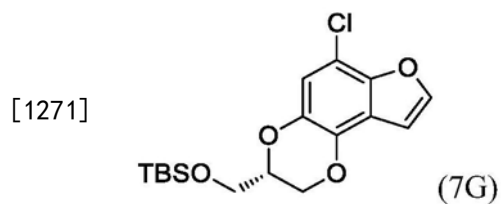
(610mg)。将滤液浓缩并用ISCO进一步纯化,得到另外的产物(70mg),其为白色固体: ^1H NMR (400MHz, 甲醇- d_4) δ 10.44 (s, 1H), 7.86 (d, $J=2.2\text{Hz}$, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.22 (d, $J=2.4\text{Hz}$, 1H), 4.79 (dd, $J=11.2, 2.4\text{Hz}$, 1H), 4.31 (dd, $J=11.2, 6.4\text{Hz}$, 1H), 3.51-3.44 (m, 1H), 2.98-2.94 (m, 1H), 2.83 (dd, $J=4.8, 2.6\text{Hz}$, 1H); LC-MS: 方法H, 2至98%B。RT=0.85min, MS (ESI) m/z : 253.0和255.0 ($M+H$) $^+$ 。

[1267] 中间体7F: (S) - (6-氯-2,3-二氢-[1,4]二氧杂环己烯并[2,3-e]苯并呋喃-3-基) 甲醇



[1269] 向用冰浴冷却的中间体7E (609mg, 2.410mmol) 于二氯甲烷 (16mL) 中的经搅拌溶液中添加mCPBA (818mg, 3.56mmol)。逐滴添加三氟乙酸 (0.186mL, 2.410mmol) / 二氯甲烷 (2.0mL)。移开冰浴并将反应混合物在室温搅拌1.0小时。TLC指示反应完成。通过先后添加饱和碳酸氢钠和10%硫代硫酸钠 (12.0mL) 淬灭反应, 用二氯甲烷萃取。收集有机层, 用饱和碳酸氢钠、盐水洗涤并经硫酸钠干燥。蒸发溶剂后, 获得中间体甲酸酯, 其为微棕色固体 (700mg)。将中间体甲酸酯溶于MeOH (14mL) 和THF (3.0mL)。添加 K_2CO_3 (999mg, 7.23mmol), 并将反应混合物在室温搅拌25分钟。HPLC和TLC指示反应完成。将反应混合物用EtOAc和水稀释, 用EtOAc萃取, 合并的有机层用盐水洗涤, 用硫酸钠干燥并浓缩。通过快速色谱 (负载于氯仿中, 10%至50%EtOAc/己烷, 历时10分钟, 使用12g硅胶管柱) 纯化粗产物。合并期望级分并浓缩, 得到中间体7F (522mg, 2.169mmol, 90%产率), 其为透明油状物。 ^1H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 7.57 (d, $J=2.0\text{Hz}$, 1H), 6.91 (s, 1H), 6.82 (d, $J=2.2\text{Hz}$, 1H), 4.40 (dd, $J=11.0, 2.0\text{Hz}$, 1H), 4.30-4.24 (m, 1H), 4.23-4.17 (m, 1H), 3.97-3.83 (m, 2H); LC-MS: 方法H, 2至98%B。RT=0.81min, MS (ESI) m/z : 240.9和242.9 ($M+H$) $^+$ 。

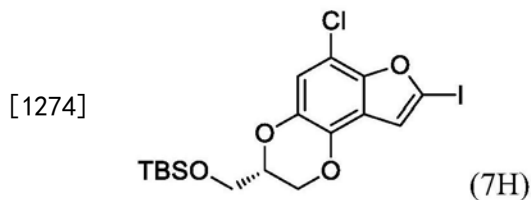
[1270] 中间体7G: (R) - 叔丁基 ((6-氯-2,3-二氢-[1,4]二氧杂环己烯并[2,3-e]苯并呋喃-3-基) 甲氧基) 二甲基硅烷



[1272] 向中间体7F (590mg, 2.452mmol) 于DMF (8mL) 中的经搅拌溶液中添加TBDMS-Cl (554mg, 3.68mmol) 和咪唑 (300mg, 4.41mmol)。将反应混合物在室温搅拌1.5小时。HPLC和TLC指示反应完成。将混合物在EtOAc/水之间分配。有机层用水、盐水洗涤并经硫酸钠干燥。蒸发溶剂后, 粗产物溶于少量氯仿并装载至12g硅胶管柱, 将其用己烷洗脱3分钟, 然后用0%至20%EtOAc/己烷洗脱10分钟。合并期望的级分并浓缩, 得到中间体7G (795mg, 2.240mmol, 91%产率), 其为透明油状物。 ^1H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 7.58 (d, $J=2.2\text{Hz}$, 1H), 6.89 (s, 1H), 6.83 (d, $J=2.2\text{Hz}$, 1H), 4.43 (dd, $J=10.8, 1.8\text{Hz}$, 1H), 4.26-4.19 (m, 1H), 4.19-4.13 (m, 1H), 3.96-3.90 (m, 1H), 3.84-3.78 (m, 1H), 0.93-0.91 (s, 9H), 0.11和0.10 (s,

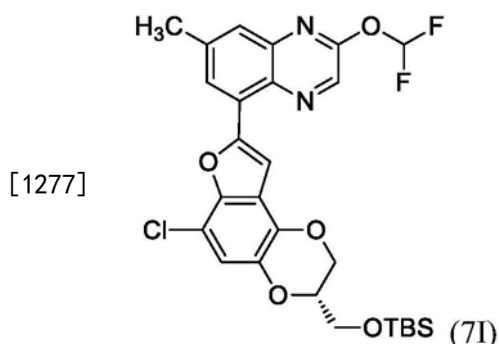
6H); LC-MS: 方法H, 2至98%B。RT=1.32min, MS (ESI) m/z: 355.0和357.0 (M+H)⁺。

[1273] 中间体7H: (R)-叔丁基((6-氯-8-碘-2,3-二氢-[1,4]二氧杂环己烯并[2,3-e]苯并呋喃-3-基)甲氧基)二甲基硅烷



[1275] 在-78℃,向二异丙胺(0.163mL,1.141mmol)/THF(3.0mL)中添加1.6N n-BuLi/己烷(0.713mL,1.141mmol)。将反应混合物在-78℃搅拌20分钟。逐滴添加中间体7G(270mg,0.761mmol)/THF(1.0mL)。将反应混合物在-78℃搅拌0.5小时。逐滴添加碘(290mg,1.141mmol)/THF(1.0mL)直至棕色持续存在(约1.2当量)。将反应混合物在-78℃搅拌0.5小时,然后在室温搅拌15分钟。反应混合物用EtOAc稀释,用饱和氯化铵(3.0mL)和10%Na₂S₂O₃(4.0mL)淬灭。在室温搅拌10分钟后,有机层用盐水洗涤,经硫酸钠干燥。蒸发溶剂后,获得中间体7H(330mg,0.686mmol,90%产率),其为微棕色油状物。其未经进一步纯化即用于下一步。¹H NMR(400MHz,氯仿-d) δ7.00(s,1H),6.81(s,1H),4.40(dd,J=11.0,2.0Hz,1H),4.24-4.18(m,1H),4.17-4.10(m,1H),3.94-3.89(m,1H),3.82-3.76(m,1H),0.92-0.91(m,9H),0.10和0.09(s,6H); LC-MS: 方法H, 2至98%B。RT=1.38min, MS (ESI) m/z: 480.9 (M+H)⁺。

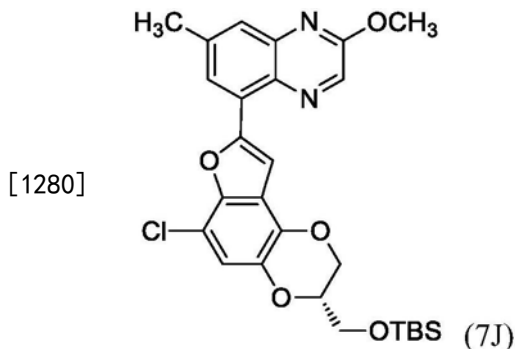
[1276] 中间体7I: (R)-5-(3-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)-6-氯-2,3-二氢-[1,4]二氧杂环己烯并[2,3-e]苯并呋喃-8-基)-2-(二氟甲氧基)-7-甲基喹啉



[1278] 向中间体I-1(174mg,0.686mmol)、中间体7H(330mg,0.686mmol)和PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂加合物(22.42mg,0.027mmol)中添加甲苯(4.5mL)和EtOH(1.5mL)。将混合物超声处理1分钟,并用氩气冲洗。向其中添加碳酸钠(2M,0.601mL,1.201mmol)。将反应混合物于微波反应器中在120℃加热30分钟。HPLC和LCMS指示反应完成。将粗反应混合物直接负载在ISCO柱上进行纯化。通过快速色谱(负载于氯仿中,0%至20%EtOAc/己烷,历时15分钟,使用24g硅胶管柱)纯化粗产物。合并期望级分并浓缩,得到中间体7I(210mg,0.373mmol,54.3%产率),其为黄色固体。¹H NMR(400MHz,氯仿-d) δ8.62(s,1H),8.26(d,J=1.8Hz,1H),8.15(s,1H),7.67-7.65(m,1H),7.65(t,JHF=71.65Hz,1H),6.92(s,1H),4.47(dd,J=10.6,1.5Hz,1H),4.29-4.24(m,1H),4.22-4.18(m,1H),3.98-3.92(m,1H),3.83(dd,J=10.8,6.4Hz,1H),2.65(s,3H),0.92(s,9H),0.11(s,3H),0.11(s,3H); ¹⁹F NMR(376MHz,氯仿-d) δ-89.71(s,1F); LC-MS: 方法H, 2至98%B。RT=1.50min, MS (ESI) m/z: 563.2 (M+H)⁺。

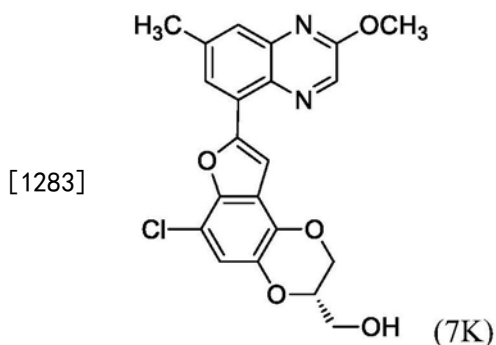
[1279] 中间体7J: (R)-5-(3-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)-6-氯-2,3-二氢-

[1,4]二氧杂环己烯并[2,3-e]苯并呋喃-8-基)-2-甲氧基-7-甲基喹喔啉



[1281] 在室温,向中间体7I (210mg,0.373mmol)于THF (6mL)和MeOH (3.0mL)中的溶液中添加4.3M甲醇钠/MeOH (0.390mL,1.678mmol)。将反应混合物在室温搅拌过夜。LCMS指示反应完成。将反应混合物用1.0N HCl (1.492mL,1.492mmol)淬灭,用EtOAc稀释。将有机层用盐水洗涤,干燥并浓缩,得到中间体7J (200mg,0.379mmol,102%产率),其为黄色膜状物。其未经进一步纯化即用于下一步。LC-MS:方法H,2至98%B。RT=1.61min,MS (ESI) m/z:527.2 (M+H)⁺。

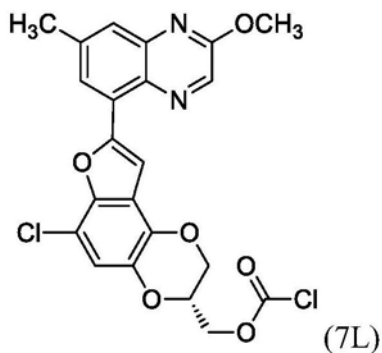
[1282] 中间体7K: (S) - (6-氯-8- (2-甲氧基-7-甲基喹喔啉-5-基) -2,3-二氢-[1,4]二氧杂环己烯并[2,3-e]苯并呋喃-3-基) 甲醇



[1284] 向中间体7J (210mg,0.398mmol)于THF (3mL)中的溶液中逐滴添加三乙胺三氢氟酸盐 (0.662mL,3.98mmol)。将反应混合物在室温搅拌1小时。HPLC指示约60%转化。添加另一份三乙胺三氢氟酸盐 (0.662mL,3.98mmol),并将反应混合物在室温搅拌2.0小时。HPLC和LCMS指示转化干净。反应混合物用EtOAc稀释,用1.5M磷酸氢二钾、盐水洗涤,经硫酸钠干燥并浓缩,得到中间体7K (162mg,0.373mmol,94%产率),其为黄色固体。其未经进一步纯化即用于下一步。¹H NMR (400MHz,DMSO-d₆) δ8.65 (s,1H),8.05 (s,1H),7.99 (d,J=1.8Hz,1H),7.66 (dd,J=1.8,0.9Hz,1H),7.01 (s,1H),4.52 (dd,J=11.2,2.0Hz,1H),4.25-4.21 (m,1H),4.19-4.14 (m,1H),3.75-3.65 (m,2H),2.60 (s,3H);LC-MS:方法H,2至98%B。RT=1.18min,MS (ESI) m/z:413.1和415.1 (M+H)⁺。

[1285] 中间体7L:氯甲酸[(11R)-7-氯-4-(2-甲氧基-7-甲基喹喔啉-5-基)-5,10,13-三氧杂三环[7.4.0.0^{2,6}]十三-1(9),2(6),3,7-四烯-11-基]甲基酯

[1286]



[1287] 在室温,向中间体7K (100mg, 0.242mmol) 于THF (3.0mL) 中的溶液中添加15%光气/甲苯 (0.683mL, 0.969mmol)。将反应混合物在室温搅拌过夜。在高真空下完全除去溶剂,得到中间体7L (115mg, 0.242mmol, 100%产率), 其为微黄色固体。其未经纯化即用于下一步。LC-MS: 方法H, 2至98%B。RT=1.31min, MS (ESI) m/z: 475.1 (M+H)⁺。

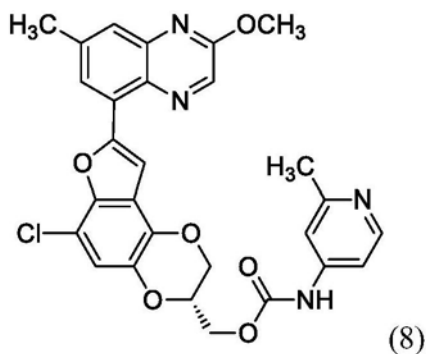
[1288] 实施例7:

[1289] 向6-甲基吡啶-3-胺 (18.20mg, 0.168mmol) 于DCM (0.8mL) 中的溶液中添加DIEA (0.059mL, 0.337mmol), 接着添加中间体7L (18.20mg, 0.168mmol) /THF (0.8mL)。将反应混合物在室温搅拌1.0小时, 通过添加少量MeOH/水/0.1% TFA淬灭。真空除去溶剂。将粗品溶于DMSO并经由制备型LC/MS (方法C, 40-80%B, 历经15分钟, 然后在100%B保持5分钟) 纯化。合并含有期望产物的级分并经由真空蒸发进行干燥, 得到实施例7 (7.5mg)。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 10.41 (br. s., 1H), 8.72-8.66 (m, 2H), 8.09 (s, 1H), 8.07-8.01 (m, 2H), 7.71 (s, 1H), 7.54 (d, J=8.3Hz, 1H), 7.12 (s, 1H), 4.66-4.59 (m, 2H), 4.54-4.43 (m, 2H), 4.32-4.25 (m, 1H), 4.07 (s, 3H), 2.62 (s, 3H), 2.53 (s, 3H); LC-MS: 方法H, RT=2.20min, MS (ESI) m/z: 547.2 (M+H)⁺。分析型HPLC纯度 (方法B): 98%。

[1290] 实施例8

[1291] (2-甲基吡啶-4-基) 氨基甲酸 (R) - (6-氯-8- (2-甲氧基-7-甲基喹啉-5-基) -2, 3-二氢-[1,4] 二氧杂环己烯并[2,3-e] 苯并呋喃-3-基) 甲基酯

[1292]

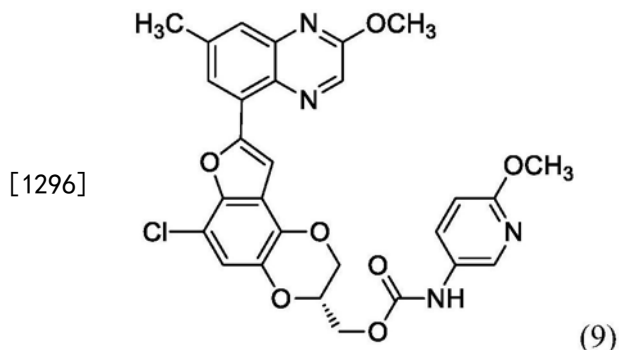


[1293] 向2-甲基吡啶-4-胺 (18.20mg, 0.168mmol) 于DCM (0.8mL) 中的溶液中添加DIEA (0.059mL, 0.337mmol), 接着添加中间体7L (18.20mg, 0.168mmol) /THF (0.8mL)。将反应混合物在室温搅拌1.0小时, 通过添加少量MeOH/水/0.1% TFA淬灭。真空除去溶剂。将粗品溶于DMSO并经由制备型LC/MS (方法C, 45-90%B, 历经15分钟, 然后在100%B保持5分钟) 纯化。合并含有期望产物的级分并经由真空蒸发进行干燥, 得到实施例8 (14.9mg)。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 11.30 (br. s., 1H), 8.70 (s, 1H), 8.54 (d, J=6.6Hz, 1H), 8.09 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.76-7.67 (m, 3H), 7.11 (s, 1H), 4.70-4.49 (m, 4H), 4.34-4.27 (m, 1H), 4.08 (s, 3H),

2.61 (br. s., 6H); LC-MS: 方法H, RT=2.25min, MS (ESI) m/z: 547.1 (M+H)⁺。分析型HPLC纯度(方法B): 100%。

[1294] 实施例9

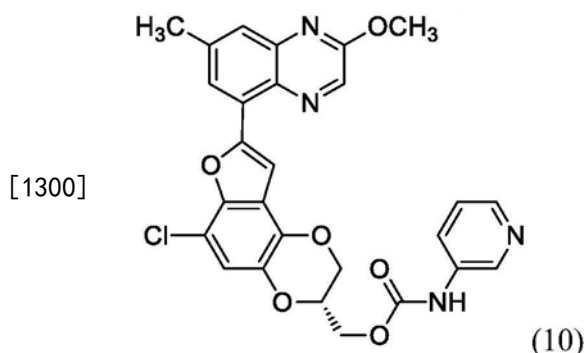
[1295] (6-甲氧基吡啶-3-基)氨基甲酸(R)-(6-氯-8-(2-甲氧基-7-甲基喹喔啉-5-基)-2,3-二氢-[1,4]二氧杂环己烯并[2,3-e]苯并呋喃-3-基)甲基酯



[1297] 向6-甲氧基吡啶-3-胺(20.90mg, 0.168mmol)于DCM(0.8mL)中的溶液中添加DIEA(0.059mL, 0.337mmol),接着添加中间体7L(20.90mg, 0.168mmol)/THF(0.8mL)。将反应混合物在室温搅拌1.0小时,通过添加少量MeOH/水/0.1%TFA淬灭。真空除去溶剂。将粗品溶于DMSO并经由制备型LC/MS(方法C, 65-100%B, 历经15分钟,然后在100%B保持5分钟)纯化。合并含有期望产物的级分并经由真空蒸发进行干燥,得到实施例9(10.1mg)。¹H NMR(500MHz, DMSO-d₆) δ 9.84 (br. s., 1H), 8.70 (s, 1H), 8.25 (br. s., 1H), 8.08 (s, 1H), 8.02 (br. s., 1H), 7.79 (d, J=6.3Hz, 1H), 7.70 (br. s., 1H), 7.11 (s, 1H), 6.81 (d, J=8.8Hz, 1H), 4.60 (d, J=9.4Hz, 2H), 4.49-4.37 (m, 2H), 4.27 (t, J=9.2Hz, 1H), 4.07 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 2.61 (s, 3H); LC-MS: 方法H, RT=2.66min, MS (ESI) m/z: 563.2 (M+H)⁺。分析型HPLC纯度(方法B): 96%。

[1298] 实施例10

[1299] 吡啶-3-基氨基甲酸(R)-(6-氯-8-(2-甲氧基-7-甲基喹喔啉-5-基)-2,3-二氢-[1,4]二氧杂环己烯并[2,3-e]苯并呋喃-3-基)甲基酯

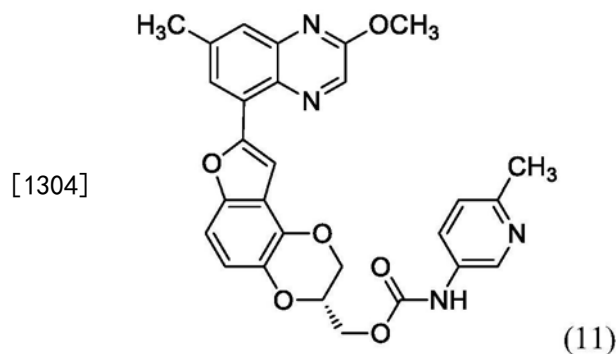


[1301] 向吡啶-3-胺(3.17mg, 0.034mmol)于DCM(0.8mL)中的溶液中添加DIEA(0.059mL, 0.337mmol),接着添加中间体7L(16mg, 0.034mmol)/THF(0.8mL)。将反应混合物在室温搅拌1.0小时,通过添加少量MeOH/水/0.1%TFA淬灭。真空除去溶剂。将粗品溶于DMSO并经由制备型LC/MS(方法C, 40-80%B, 历经15分钟,然后在100%B保持5分钟)纯化。合并含有期望产物的级分并经由真空蒸发进行干燥,得到实施例10(9.0mg)。¹H NMR(500MHz, DMSO-d₆) δ 10.30 (br. s., 1H), 8.74 (br. s., 1H), 8.71 (s, 1H), 8.32 (br. s., 1H), 8.11 (s, 1H), 8.07-8.00

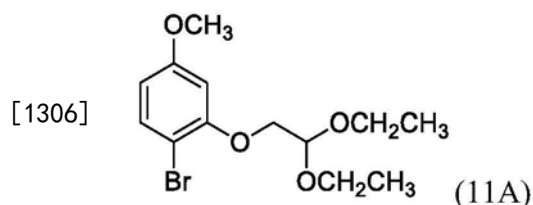
(m, 2H), 7.72 (s, 1H), 7.50 (br. s., 1H), 7.13 (s, 1H), 4.67-4.59 (m, 2H), 4.54-4.41 (m, 2H), 4.29 (t, J=9.4Hz, 1H), 4.08 (s, 3H), 2.62 (s, 3H); LC-MS: 方法H, RT=2.18min, MS (ESI) m/z: 533.2 (M+H)⁺。分析型HPLC纯度(方法B): 97%。

[1302] 实施例11

[1303] (6-甲基吡啶-3-基)氨基甲酸(R)-(8-(2-甲氧基-7-甲基喹啉-5-基)-2,3-二氢-[1,4]二氧杂环己烯并[2,3-e]苯并呋喃-3-基)甲基酯

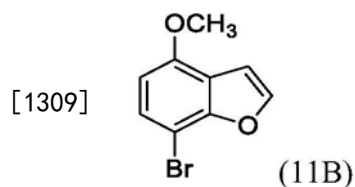


[1305] 中间体11A: 1-溴-2-(2,2-二乙氧基乙氧基)-4-甲氧基苯



[1307] 在室温, 向氢化钠(60%) (0.801g, 20.02mmol) 于DMF (24mL) 中的混悬液中逐滴添加2-溴-5-甲氧基苯酚(2.71g, 13.35mmol)/DMF (6.0mL)。氢气逸出停止(在60℃油浴20分钟)后, 添加2-溴-1,1-二乙氧基乙烷(2.510mL, 16.68mmol)。将反应混合物在160℃加热过夜。冷却至室温后, 将反应混合物用EtOAc/水稀释。有机层用盐水洗涤, 经硫酸钠干燥并浓缩, 得到中间体11A (5.0g, 14.10mmol, 106%产率), 其为浅棕色油状物。其未经进一步纯化即用于下一步。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 7.39 (d, J=8.6Hz, 1H), 6.50 (d, J=2.9Hz, 1H), 6.41 (dd, J=8.8, 2.6Hz, 1H), 4.87 (t, J=5.2Hz, 1H), 4.02 (d, J=5.3Hz, 2H), 3.85-3.78 (m, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.74-3.67 (m, 2H), 1.26 (t, J=7.0Hz, 6H); LC-MS: 方法H, 2至98%B。RT=1.04min, MS (ESI) m/z: 275.0和277.0 (M-OEt)⁺。

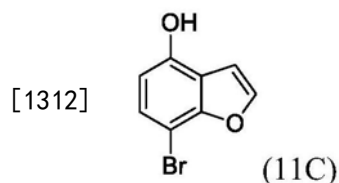
[1308] 中间体11B: 7-溴-4-甲氧基苯并呋喃



[1310] 将Amberlyst-15 (5.0g, 15.66mmol) 于氯苯 (200mL) 中的混合物在回流(油浴温度165℃)加热, 以通过共沸蒸馏除去水。除去馏出物直至烧瓶中剩余的体积为约160mL。历经1.0小时向该混合物中逐滴添加中间体11A (5.0g, 15.66mmol) 于氯苯 (10mL) 中的溶液。将反应混合物在回流搅拌, 同时再恒定除水0.5小时。HPLC指示起始物质完全转化。冷却至室温后, 通过过滤除去Amberlyst-15。将滤液在高真空下浓缩并直接负载至ISCO柱中进行纯化。

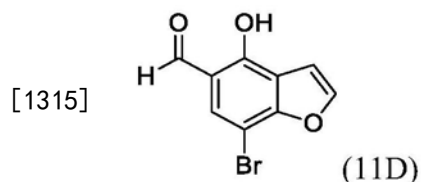
通过快速色谱(负载于氯仿中,0%至30%EtOAc/己烷,历时15分钟,使用40g硅胶管柱)纯化粗产物。合并期望级分并浓缩,得到中间体11B(2.31g,10.17mmol,64.9%产率),其为无色油状物。¹H NMR(400MHz,氯仿-d) δ 7.59(d, J=1.5Hz, 1H), 7.38-7.32(d, J=8.36Hz, 1H), 6.92(d, J=2.0Hz, 1H), 6.60-6.54(d, J=8.36Hz, 1H), 3.93(s, 3H); LC-MS: 方法H, 2至98%B。RT=0.98min, MS(ESI) m/z: 226.8和228.8 (M+H)⁺。

[1311] 中间体11C:7-溴苯并呋喃-4-醇



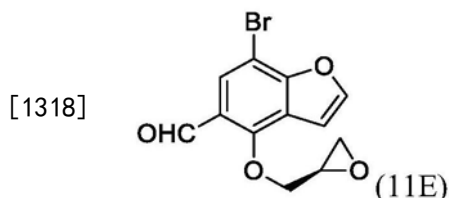
[1313] 向中间体11B(2.3g,10.13mmol)于二氯甲烷(20mL)中的溶液中添加四丁基碘化铵(3.93g,10.64mmol)。将混合物冷却至-78℃,并逐滴添加1.0M三氯化硼/庚烷(22.29mL,22.29mmol)。将反应混合物在-78℃搅拌30分钟。然后移开冷却浴并将反应混合物在室温搅拌1.0小时。HPLC和TLC指示反应完成。将混合物倒入饱和碳酸氢钠和冰中,搅拌20分钟,用二氯甲烷萃取。收集有机层,用10%Na₂S₂O₃、水和盐水洗涤并经硫酸钠干燥。蒸发溶剂后,粗产物溶于少量氯仿并装载至40g硅胶管柱,将其用5%EtOAc/己烷洗脱1分钟,然后用5%至85%的梯度洗脱12分钟。合并期望的级分并浓缩,得到中间体11C(2.0g,9.39mmol,93%产率),其为白色固体。¹H NMR(400MHz,氯仿-d) δ 7.61(d, J=2.2Hz, 1H), 7.28(d, J=8.4Hz, 1H), 6.91(d, J=2.4Hz, 1H), 6.56(d, J=8.4Hz, 1H), 5.22(s, 1H); LC-MS: 方法H, 2至98%B。RT=0.81min, MS(ESI) m/z: 无MS (M+H)⁺。

[1314] 中间体11D:7-溴-4-羟基苯并呋喃-5-甲醛

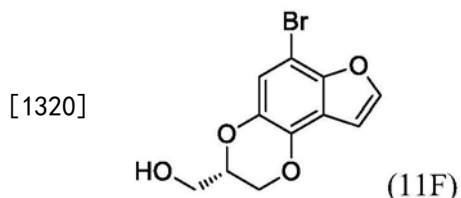


[1316] 向中间体11C(1.88g,8.83mmol)的溶液中添加氯化镁(1.633g,17.65mmol)、三乙胺(6.15mL,44.1mmol)和多聚甲醛(1.325g,44.1mmol)。将反应混合物在80℃(油浴)在氩气下加热至回流且保持4.0小时并在室温过夜。反应混合物用EtOAc稀释,用1.0NHCl淬灭至pH 2.0,并在室温搅拌15分钟,直至混浊溶液变成透明。将混合物经湿硅藻土垫过滤,收集有机层,用盐水洗涤,经硫酸钠干燥并浓缩。通过快速色谱(负载于氯仿中,0%至40%EtOAc/己烷,历时15分钟,使用80g硅胶管柱)纯化粗产物。合并期望级分并浓缩,得到中间体11D(1.8g,7.47mmol,85%产率),其为白色固体。¹H NMR(400MHz,氯仿-d) δ 11.88(s, 1H), 9.87(s, 1H), 7.69(d, J=2.2Hz, 1H), 7.61(s, 1H), 7.09(d, J=2.2Hz, 1H); LC-MS: 方法H, 2至98%B。RT=0.90min, MS(ESI) m/z: 无MS (M+H)⁺。

[1317] 中间体11E: (R)-7-溴-4-(氧杂环丙-2-基甲氧基)苯并呋喃-5-甲醛



[1319] 向中间体11D (1.91g, 7.92mmol) 于DMF (50mL) 中的溶液中添加3-硝基苯磺酸(R)-氧杂环丙-2-基甲基酯(2.260g, 8.72mmol) 和 Cs_2CO_3 (6.45g, 19.81mmol)。将反应混合物在50℃加热过夜。TLC指示反应完成。混合物用EtOAc和水稀释, 用EtOAc萃取, 合并的有机层用饱和碳酸氢钠(2X)、盐水(2X)洗涤, 用硫酸钠干燥并浓缩。粗产物用EtOAc/己烷(1:3)研磨。收集析出物, 得到中间体11E (1.93g)。将滤液浓缩并用ISCO进一步纯化, 得到另外的产物(60mg)。 ^1H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 10.45 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.72 (d, $J=2.2\text{Hz}$, 1H), 7.09 (d, $J=2.2\text{Hz}$, 1H), 4.64 (dd, $J=11.0, 2.9\text{Hz}$, 1H), 4.30 (dd, $J=11.0, 5.9\text{Hz}$, 1H), 3.46-3.40 (m, 1H), 2.95 (dd, $J=4.8, 4.2\text{Hz}$, 1H), 2.79 (dd, $J=4.8, 2.4\text{Hz}$, 1H); LC-MS: 方法H, 2至98%B。RT=2.87min, MS (ESI) m/z : 297.0和299.0 ($\text{M}+\text{H}$)⁺。中间体11F: (S)-(6-溴-2,3-二氢-[1,4]二氧杂环己烯并[2,3-e]苯并呋喃-3-基) 甲醇

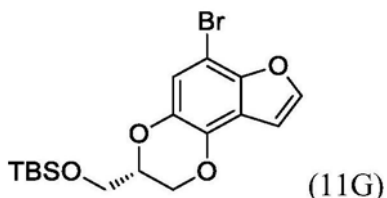


[1321] 向用冰浴冷却的中间体11E (2.0g, 6.73mmol) 于二氯甲烷 (50mL) 中的经搅拌混悬液中添加mCPBA (2.285g, 9.93mmol)。逐滴添加三氟乙酸 (0.519mL, 6.73mmol) / 二氯甲烷 (8mL)。移开冰浴并将反应混合物在室温搅拌1.0小时。TLC指示反应完成。通过先后添加1.5M磷酸氢二钾和10%硫代硫酸钠(25mL) 将反应混合物淬灭, 用二氯甲烷萃取。收集有机层, 用饱和碳酸氢钠、盐水洗涤并经硫酸钠干燥。蒸发溶剂后, 获得中间体甲酸酯, 其为白色固体 (2.1g)。

[1322] 将中间体甲酸酯溶于MeOH (50mL) 和THF (20mL)。添加 K_2CO_3 (2.79g, 20.20mmol), 并将反应混合物在室温搅拌25分钟。真空除去甲醇。粗混合物用水和EtOAc处理。将有机层用盐水洗涤, 用硫酸钠干燥并浓缩。通过快速色谱(负载于氯仿中, 15%至100%EtOAc/己烷, 历时10分钟, 使用40g硅胶管柱) 纯化粗产物。合并期望级分并浓缩, 得到中间体11F (1.8g, 5.81mmol, 86%产率), 其为棕色油状物。 ^1H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 7.58 (d, $J=2.0\text{Hz}$, 1H), 7.07 (s, 1H), 6.85 (d, $J=2.0\text{Hz}$, 1H), 4.40 (dd, $J=11.0, 2.0\text{Hz}$, 1H), 4.30-4.24 (m, 1H), 4.23-4.17 (m, 1H), 3.98-3.84 (m, 2H); LC-MS: 方法H, 2至98%B。RT=0.82min, MS (ESI) m/z : 285.0和287.0 ($\text{M}+\text{H}$)⁺。

[1323] 中间体11G: (R)-((6-溴-2,3-二氢-[1,4]二氧杂环己烯并[2,3-e]苯并呋喃-3-基) 甲氧基) (叔丁基) 二甲基硅烷

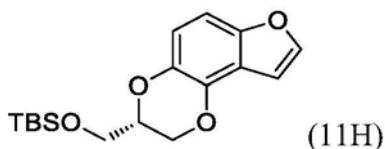
[1324]



[1325] 向中间体11F (1.8g, 6.31mmol) 于DMF (20mL) 中的经搅拌溶液中添加TBDMS-Cl (1.427g, 9.47mmol) 和咪唑 (0.774g, 11.36mmol)。将反应混合物在室温搅拌1.5小时。HPLC和TLC指示反应完成。将混合物在EtOAc/水之间分配。有机层用水、盐水洗涤并经硫酸钠干燥。蒸发溶剂后,粗产物溶于少量氯仿并装载至40g硅胶管柱,将其用己烷洗脱2分钟,然后用0%至25% EtOAc/己烷洗脱10分钟。合并期望的级分并浓缩,得到中间体11G (2.42g, 5.76mmol, 91%产率),其为透明油状物。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 7.58 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 7.04 (s, 1H), 6.86 (d, $J=2.2$ Hz, 1H), 4.43 (dd, $J=10.9, 1.9$ Hz, 1H), 4.21 (ddd, $J=6.5, 4.5, 2.0$ Hz, 1H), 4.19-4.10 (m, 1H), 3.96-3.91 (m, 1H), 3.84-3.78 (m, 1H), 0.92 (s, 9H), 0.11 (s, 3H), 0.10 (s, 3H); LC-MS: 方法H, 2至98%B. RT=1.31min, MS (ESI) m/z : 400.9 (M+H)⁺。

[1326] 中间体11H: (R)-叔丁基((2,3-二氢-[1,4]二氧杂环己烯并[2,3-e]苯并呋喃-3-基)甲氧基)二甲基硅烷

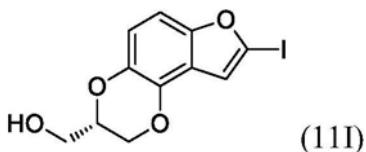
[1327]



[1328] 在氩气下,向中间体11G (563mg, 1.410mmol) /乙醇 (10mL) 中添加10% Pd/C (190mg, 1.410mmol), 接着添加2.0M碳酸钠 (2.115mL, 4.23mmol)。将反应混合物在室温在氢气气球下搅拌30分钟。HPLC和LCMS指示反应完成。通过过滤除去Pd/C。滤液用EtOAc稀释。有机层用水、盐水洗涤经硫酸钠干燥并浓缩,得到中间体11H (429mg, 1.339mmol, 95%产率),其为透明油状物。其未经进一步纯化即用于下一步。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 7.52 (d, $J=2.2$ Hz, 1H), 7.00 (dd, $J=8.8, 0.9$ Hz, 1H), 6.84 (d, $J=8.6$ Hz, 1H), 6.80 (dd, $J=2.2, 0.9$ Hz, 1H), 4.45 (dd, $J=10.8, 2.0$ Hz, 1H), 4.23 (ddt, $J=6.9, 4.6, 2.2$ Hz, 1H), 4.17-4.12 (m, 1H), 3.95 (dd, $J=10.7, 4.5$ Hz, 1H), 3.85-3.79 (m, 1H), 0.92 (s, 9H), 0.11 (s, 3H), 0.10 (s, 3H); LC-MS: 方法H, 2至98%B. RT=1.24min, MS (ESI) m/z : 321.2 (M+H)⁺。

[1329] 中间体11I: (S)-(8-碘-2,3-二氢-[1,4]二氧杂环己烯并[2,3-e]苯并呋喃-3-基)甲醇

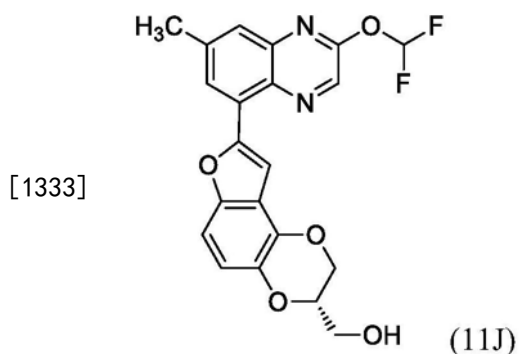
[1330]



[1331] 在-78℃,向二异丙胺 (0.158mL, 1.109mmol) /THF (3.0mL) 中添加1.6N n-BuLi/己烷 (0.693mL, 1.109mmol)。将反应混合物在-78℃搅拌20分钟。逐滴添加中间体11H (237mg, 0.740mmol) /THF (1.0mL)。将反应混合物在-78℃搅拌0.5小时。逐滴添加碘 (263mg, 1.035mmol) /THF (1.0mL) 直至棕色持续存在 (约1.2当量),并将反应混合物在-78℃搅拌0.5小时,然后在室温搅拌15分钟。HPLC和LCMS指示对应于单碘化和二碘化的两种化合物的混

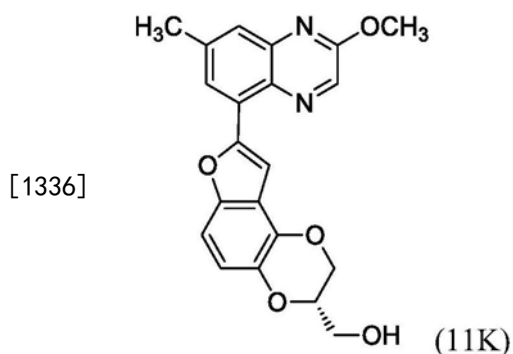
合物。反应混合物用EtOAc稀释,用饱和氯化铵(3.0mL)和10%Na₂S₂O₃(4.0mL)淬灭。在室温搅拌10分钟后,有机层用盐水洗涤,经硫酸钠干燥。蒸发溶剂后,粗产物(320mg,0.717mmol)在室温于乙腈(9mL)、水(1mL)和TFA(0.110mL,1.434mmol)中搅拌过夜。真空除去溶剂。使用制备型HPLC(方法A,30-100%B,10分钟;然后100%B,2分钟)纯化粗残余物。合并期望的级分并浓缩,得到中间体11I(70mg,0.211mmol,29.4%产率),其为粘稠油状物:¹H NMR(400MHz,氯仿-d) δ6.98-6.93(m,2H),6.77(d,J=8.8Hz,1H),4.37(dd,J=11.0,2.0Hz,1H),4.28-4.21(m,1H),4.20-4.14(m,1H),3.95-3.82(m,2H);LC-MS:方法A,RT=1.90min,MS(ESI) m/z:355.0(M+Na)⁺。

[1332] 中间体11J: (S) - (8 - (2 - (二氟甲氧基) - 7 - 甲基喹喔啉 - 5 - 基) - 2,3 - 二氢 - [1,4] 二氧杂环己烯并[2,3-e] 苯并呋喃 - 3 - 基) 甲醇



[1334] 向中间体I-1(53.5mg,0.211mmol)、中间体11I(70mg,0.211mmol)和PdCl₂(dppf) - CH₂Cl₂加合物(8.61mg,10.54μmol)中添加甲苯(1.8mL)和EtOH(0.6mL)。将混合物超声处理1分钟,并用氩气冲洗。接着,将碳酸钠(2M,0.184mL,0.369mmol)添加至混合物中。将反应混合物于微波反应器中在120℃加热30分钟。HPLC和LCMS指示反应完成。将粗反应混合物直接负载在ISCO柱上进行纯化。通过快速色谱(负载于氯仿中,5%至60%EtOAc/己烷,历时12分钟,使用12g硅胶管柱)纯化粗产物。合并期望级分并浓缩,得到中间体11J(63mg,0.152mmol,72.1%产率),其为黄色固体。LC-MS:方法A,40至100%B。RT=2.10min,MS(ESI) m/z:415.0(M+H)⁺。

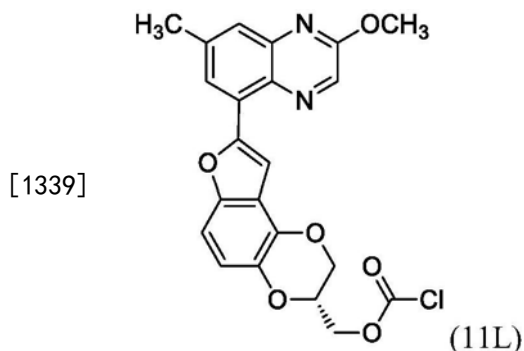
[1335] 中间体11K: (S) - (8 - (2 - 甲氧基 - 7 - 甲基喹喔啉 - 5 - 基) - 2,3 - 二氢 - [1,4] 二氧杂环己烯并[2,3-e] 苯并呋喃 - 3 - 基) 甲醇



[1337] 在室温,向中间体11J(63mg,0.152mmol)于THF(2mL)和MeOH(1.0mL)中的溶液中添加4.3M甲醇钠/MeOH(0.177mL,0.760mmol)。将反应混合物在室温搅拌过夜。LCMS指示反应完成。将反应混合物用1.0N HCl(0.608mL,0.608mmol)淬灭,用EtOAc稀释。将有机层用盐水洗涤,干燥并浓缩,得到中间体11K(54mg,0.140mmol,92%产率),其为黄色固体。¹H NMR

(500MHz, 氯仿-d) δ 8.53 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.11 (d, J=1.4Hz, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.10 (d, J=8.8Hz, 1H), 6.93 (d, J=8.8Hz, 1H), 4.49 (dd, J=11.0, 1.9Hz, 1H), 4.39-4.34 (m, 1H), 4.32-4.27 (m, 1H), 4.14 (s, 3H), 4.03-3.98 (m, 1H), 3.97-3.91 (m, 1H), 2.64 (s, 3H); LC-MS: 方法A, 40至100%B。RT=2.11min, MS (ESI) m/z: 379.2 (M+H)⁺。

[1338] 中间体11L: 氯甲酸[(11R)-4-(2-甲氧基-7-甲基喹啉-5-基)-5,10,13-三氧杂三环[7.4.0.0^{2,6}]十三-1(9),2(6),3,7-四烯-11-基]甲基酯



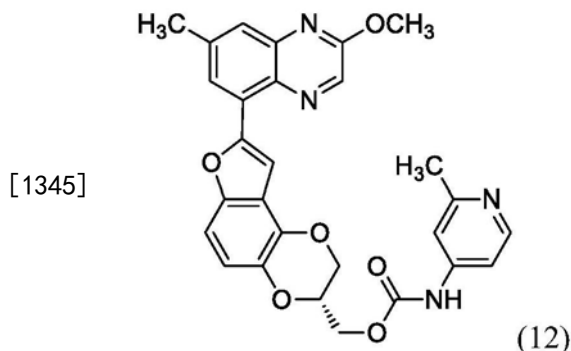
[1340] 在室温,向中间体11K (54mg, 0.143mmol) 于THF (2.0mL) 中的溶液中添加15%光气/甲苯 (0.403mL, 0.571mmol)。将反应混合物在室温搅拌过夜。在高真空下完全除去溶剂,得到中间体11L (60mg, 0.136mmol, 95%产率), 其为微黄色固体。其未经纯化即用于下一步。LC-MS: 方法A, 50至100%B。RT=2.40min, MS (ESI) m/z: 441.1 (M+H)⁺。

[1341] 实施例11:

[1342] 向6-甲基吡啶-3-胺 (14.72mg, 0.136mmol) 于DCM (0.8mL) 中的溶液中添加DIEA (0.048mL, 0.272mmol), 接着添加中间体11L (14.72mg, 0.136mmol) /THF (0.8mL)。将反应混合物在室温搅拌1.0小时, 通过添加少量MeOH/水/0.1% TFA淬灭。真空除去溶剂。将粗品溶于DMSO并经由制备型LC/MS (方法C, 40-80%B, 历经17分钟, 然后在100%B保持7分钟) 纯化。合并含有期望产物的级分并经由真空蒸发进行干燥, 得到实施例11 (5.0mg)。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 10.33 (br. s., 1H), 8.71 (s, 1H), 8.67 (br. s., 1H), 8.06 (d, J=3.9Hz, 2H), 8.02 (d, J=8.3Hz, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.49 (d, J=8.5Hz, 1H), 7.20 (d, J=8.8Hz, 1H), 6.96 (d, J=8.5Hz, 1H), 4.63-4.57 (m, 2H), 4.54-4.48 (m, 1H), 4.47-4.40 (m, 1H), 4.26 (dd, J=11.7, 7.8Hz, 1H), 4.08 (s, 3H), 2.60 (s, 3H); 2.50 (s, 3H); LC-MS: 方法H, RT=2.40min, MS (ESI) m/z: 513.3 (M+H)⁺。分析型HPLC纯度 (方法B): 96%。

[1343] 实施例12

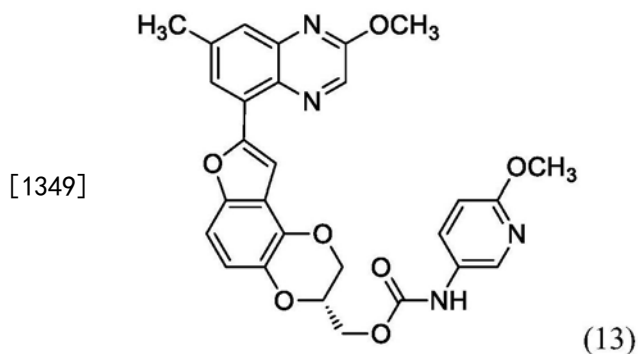
[1344] (2-甲基吡啶-4-基) 氨基甲酸(R)-(8-(2-甲氧基-7-甲基喹啉-5-基)-2,3-二氢-[1,4]二氧杂环己烯并[2,3-e]苯并呋喃-3-基) 甲基酯



[1346] 向2-甲基吡啶-4-胺(14.72mg, 0.136mmol)于DCM(0.8mL)中的溶液中添加DIEA(0.048mL, 0.272mmol),接着添加中间体11L(14.72mg, 0.136mmol)/THF(0.8mL)。将反应混合物在室温搅拌1.0小时,通过添加少量MeOH/水/0.1%TFA淬灭。真空除去溶剂。将粗品溶于DMSO并经由制备型LC/MS(方法C, 40-80%B, 历经16分钟,然后在100%B保持7分钟)纯化。合并含有期望产物的级分并经由真空蒸发进行干燥,得到实施例12(11.0mg)。¹H NMR(500MHz, DMSO-d₆) δ11.25(br. s., 1H), 8.71(s, 1H), 8.53(d, J=6.6Hz, 1H), 8.07(s, 2H), 7.75-7.67(m, 3H), 7.21(d, J=8.8Hz, 1H), 6.96(d, J=8.8Hz, 1H), 4.66-4.56(m, 3H), 4.54-4.47(m, 1H), 4.28(dd, J=11.3, 7.2Hz, 1H), 4.08(s, 3H), 2.61(s, 6H); LC-MS: 方法H, RT=2.04min, MS(ESI) m/z: 513.2 (M+H)⁺。分析型HPLC纯度(方法B): 98%。

[1347] 实施例13

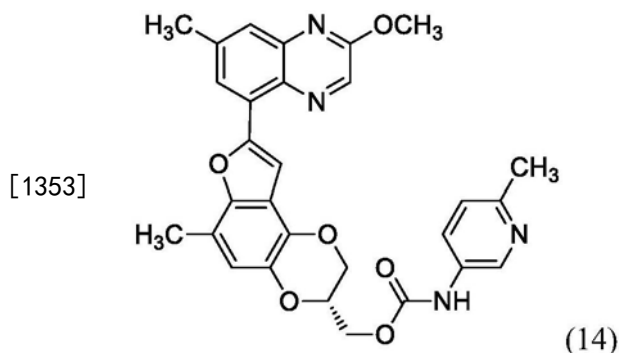
[1348] (6-甲氧基吡啶-3-基)氨基甲酸(R)-(8-(2-甲氧基-7-甲基喹啉-5-基)-2,3-二氢-[1,4]二氧杂环己烯并[2,3-e]苯并呋喃-3-基)甲基酯



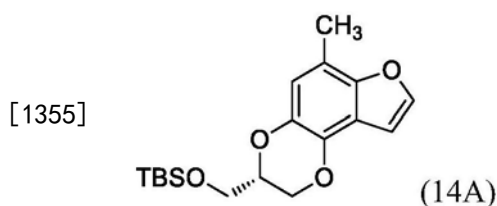
[1350] 向6-甲氧基吡啶-3-胺(16.90mg, 0.136mmol)于DCM(0.8mL)中的溶液中添加DIEA(0.048mL, 0.272mmol),接着添加中间体11L(16.90mg, 0.136mmol)/THF(0.8mL)。将反应混合物在室温搅拌1.0小时。HPLC和LCMS指示反应完成。通过添加少量MeOH/水/0.1%TFA淬灭反应。真空除去溶剂。将粗品溶于DMSO并经由制备型LC/MS(方法C, 60-100%B, 历经16分钟,然后在100%B保持7分钟)纯化。合并含有期望产物的级分并经由真空蒸发进行干燥,得到实施例13(6.7mg)。¹H NMR(500MHz, DMSO-d₆) δ8.71(s, 1H), 8.25(br. s., 1H), 8.07(br. s., 2H), 7.80(d, J=8.3Hz, 1H), 7.68(s, 1H), 7.20(d, J=8.8Hz, 1H), 6.96(d, J=8.8Hz, 1H), 6.81(d, J=9.1Hz, 1H), 4.62-4.54(m, 2H), 4.48-4.43(m, 1H), 4.42-4.36(m, 1H), 4.25(dd, J=11.0, 7.4Hz, 1H), 4.08(s, 3H), 3.82(s, 3H), 2.60(s, 3H); LC-MS: 方法H, RT=2.43min, MS(ESI) m/z: 529.2 (M+H)⁺。分析型HPLC纯度(方法B): 98%。

[1351] 实施例14

[1352] (6-甲基吡啶-3-基)氨基甲酸(R)-(8-(2-甲氧基-7-甲基喹啉-5-基)-6-甲基-2,3-二氢-[1,4]二氧杂环己烯并[2,3-e]苯并呋喃-3-基)甲基酯

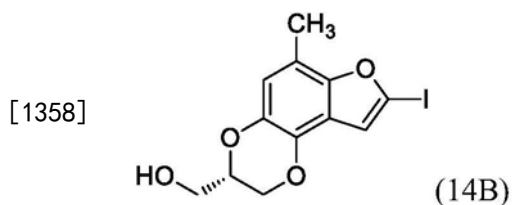


[1354] 中间体14A: (R)-叔丁基二甲基((6-甲基-2,3-二氢-[1,4]二氧杂环己烯并[2,3-e]苯并呋喃-3-基)甲氧基)硅烷



[1356] 向含有PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂加合物(25.4mg, 0.031mmol)的微波小瓶中添加中间体11G(355mg, 0.889mmol)/THF(5.0mL)。逐滴添加2.0M二甲基锌/甲苯(0.889mL, 1.778mmol)。将反应混合物密封并在78℃伴随搅拌加热2.0小时。HPLC和LCMS指示反应完成。将其冷却至环境温度后,反应混合物用EtOAc稀释,通过逐滴添加0.5N HCl淬灭。有机层用盐水洗涤,经硫酸钠干燥并浓缩。通过快速色谱(负载于氯仿中,0%至25%EtOAc/己烷,历时12分钟,使用12g硅胶管柱)纯化粗产物。合并期望级分并浓缩,得到中间体14A(268mg, 0.800mmol, 90%产率),其为无色油状物。¹H NMR(500MHz, 氯仿-d) δ7.53(d, J=1.9Hz, 1H), 6.79(d, J=2.2Hz, 1H), 6.66(s, 1H), 4.41(dd, J=11.0, 2.2Hz, 1H), 4.24-4.20(m, 1H), 4.16-4.12(m, 1H), 3.93(dd, J=10.7, 4.7Hz, 1H), 3.81(dd, J=10.7, 6.9Hz, 1H), 2.42(d, J=0.8Hz, 3H), 0.92(s, 9H), 0.11(s, 3H), 0.10(s, 3H); LC-MS: 方法H, 2至98%B。RT=1.30min, MS(ESI) m/z: 335.2(M+H)⁺。

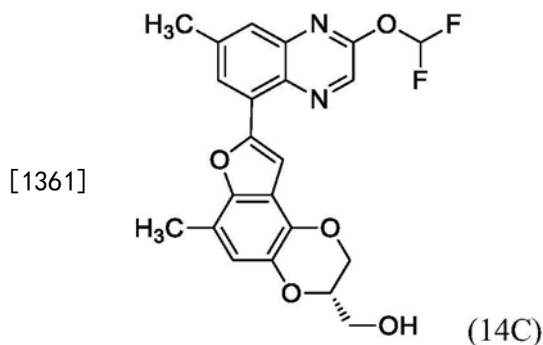
[1357] 中间体14B: (S)-(8-碘-6-甲基-2,3-二氢-[1,4]二氧杂环己烯并[2,3-e]苯并呋喃-3-基)甲醇



[1359] 在-78℃,向二异丙胺(0.230mL, 1.614mmol)/THF(3.0mL)中添加1.6N n-BuLi/己烷(1.009mL, 1.614mmol)。将反应混合物在-78℃搅拌20分钟。逐滴添加中间体14A(360mg, 1.076mmol)/THF(1.0mL)。将反应混合物在-78℃搅拌0.5小时。逐滴添加碘(382mg, 1.507mmol)/THF(1.0mL)直至棕色持续存在(约1.2当量),并将反应混合物在-78℃搅拌0.5小时,然后在室温搅拌过夜。反应混合物用EtOAc稀释,用饱和氯化铵(3.0mL)和10%Na₂S₂O₃

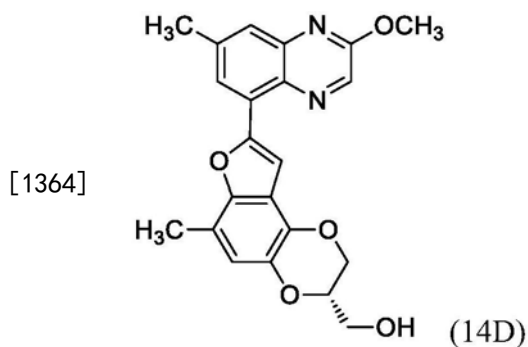
(4.0mL) 淬灭。在室温搅拌10分钟后,有机层用盐水洗涤,经硫酸钠干燥。蒸发溶剂后,将粗产物(480mg, 1.043mmol)于乙腈(9mL)、水(1mL)和TFA(0.056mL, 0.730mmol)搅拌经过整个周末。真空除去溶剂。使用制备型HPLC(方法A, 40-100%B, 10分钟;然后100%B, 2分钟)纯化粗残余物。合并期望的级分并浓缩,得到中间体14B(480mg, 1.043mmol)。¹H NMR(400MHz, 氯仿-d) δ 6.92(s, 1H), 6.56(d, J=0.9Hz, 1H), 4.33(dd, J=11.1, 2.1Hz, 1H), 4.26-4.19(m, 1H), 4.17-4.10(m, 1H), 3.92-3.80(m, 2H), 2.36(d, J=0.7Hz, 3H); LC-MS: 方法A, RT=2.00min, MS(ESI) m/z: 369.0 (M+Na)⁺。

[1360] 中间体14C: (S) - (8- (2- (二氟甲氧基) -7-甲基喹啉-5-基) -6-甲基-2,3-二氢-[1,4]二氧杂环己烯并[2,3-e]苯并呋喃-3-基) 甲醇



[1362] 向中间体I-1(66.0mg, 0.260mmol)、中间体14B(90mg, 0.260mmol)和PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂加合物(10.62mg, 0.013mmol)中添加甲苯(1.8mL)和EtOH(0.6mL)。将混合物超声处理1分钟,并用氩气冲洗。向其中添加碳酸钠(2M, 0.228mL, 0.455mmol)。将反应混合物于微波反应器中在120℃加热30分钟。HPLC和LCMS指示反应完成。将粗反应混合物直接负载在ISCO柱上进行纯化。通过快速色谱(负载于氯仿中, 5%至60%EtOAc/己烷, 历时10分钟, 使用12g硅胶管柱)纯化粗产物。合并期望级分并浓缩,得到中间体14C(65mg, 0.152mmol, 58.4%产率), 其为黄色固体。LC-MS: 方法A, 40至100%B。RT=2.22min, MS(ESI) m/z: 429.1 (M+H)⁺。

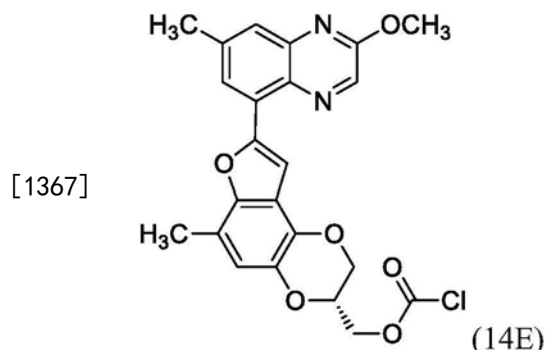
[1363] 中间体14D: (S) - (8- (2-甲氧基-7-甲基喹啉-5-基) -6-甲基-2,3-二氢-[1,4]二氧杂环己烯并[2,3-e]苯并呋喃-3-基) 甲醇



[1365] 在室温,向中间体14C(65mg, 0.152mmol)于THF(2mL)和MeOH(1.0mL)中的溶液中添加4.3M甲醇钠/MeOH(0.176mL, 0.759mmol)。将反应混合物在室温搅拌过夜。LCMS指示反应完成。将反应混合物用1.0N HCl(0.607mL, 0.607mmol)淬灭,用EtOAc稀释。将有机层用盐水洗涤,干燥并浓缩,得到中间体14D(54mg, 0.132mmol, 87%产率), 其为黄色膜状物。其未经进一步纯化用于下一步。¹H NMR(500MHz, DMSO-d₆) δ 8.72(s, 1H), 8.10(d, J=1.7Hz, 1H), 8.06(s, 1H), 7.70(d, J=0.8Hz, 1H), 6.79(d, J=0.8Hz, 1H), 5.13(t, J=5.8Hz, 1H), 4.52

(dd, $J=11.1, 2.1\text{Hz}$, 1H), 4.17 (dd, $J=11.1, 7.6\text{Hz}$, 1H), 4.11 (s, 3H), 3.79-3.74 (m, 1H), 3.73-3.67 (m, 1H), 2.64 (s, 3H), 2.51 (s, 3H); LC-MS: 方法A, 40至100%B。RT=2.27min, MS (ESI) m/z : 393.2 (M+H)⁺。

[1366] 中间体14E: 氯甲酸(R)-(8-(2-甲氧基-7-甲基喹啉-5-基)-6-甲基-2,3-二氢-[1,4]二氧杂环己烯并[2,3-e]苯并呋喃-3-基)甲基酯



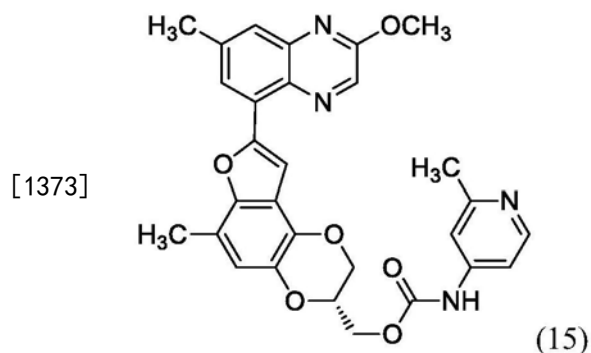
[1368] 在室温,向中间体14D (54mg, 0.138mmol) 于THF (2.0mL) 中的溶液中添加15%光气/甲苯 (0.388mL, 0.550mmol)。将反应混合物在室温搅拌过夜。在高真空下除去溶剂,得到中间体14E (60mg, 0.132mmol, 96%产率), 其为微黄色固体。其未经纯化即用于下一步。LC-MS: 方法A, 50至100%B。RT=2.20min, MS (ESI) m/z : 455.1 (M+H)⁺。

[1369] 实施例14:

[1370] 向6-甲基吡啶-3-胺 (14.26mg, 0.132mmol) 于DCM (0.8mL) 中的溶液中添加DIEA (0.046mL, 0.264mmol), 接着添加中间体14E (14.26mg, 0.132mmol) /THF (0.8mL)。将反应混合物在室温搅拌1.0小时,通过添加少量MeOH/水/0.1%TFA淬灭。真空除去溶剂。将粗品溶于DMSO并经由制备型LC/MS (方法C, 45-90%B, 历经16分钟,然后在100%B保持7分钟) 纯化。合并含有期望产物的级分并经由真空蒸发进行干燥,得到实施例14 (5.3mg)。¹H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 10.30 (br. s., 1H), 8.70 (s, 1H), 8.66 (br. s., 1H), 8.08 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 8.00 (d, $J=8.3\text{Hz}$, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.47 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 1H), 6.79 (s, 1H), 4.59-4.52 (m, 2H), 4.51-4.40 (m, 2H), 4.23 (dd, $J=11.6, 7.2\text{Hz}$, 1H), 4.08 (s, 3H), 2.61 (s, 3H), 2.47 (s, 3H); LC-MS: 方法H, RT=2.13min, MS (ESI) m/z : 527.2 (M+H)⁺。分析型HPLC纯度 (方法B): 95%。

[1371] 实施例15

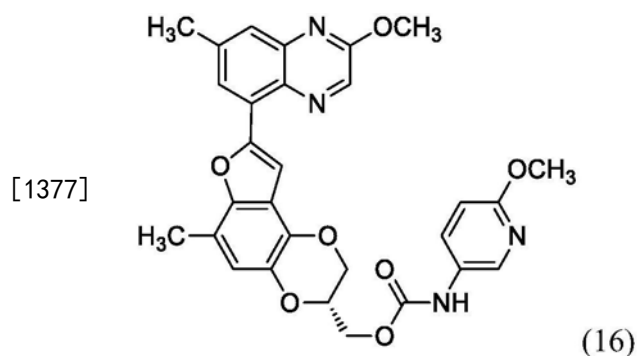
[1372] (2-甲基吡啶-4-基)氨基甲酸(R)-(8-(2-甲氧基-7-甲基喹啉-5-基)-6-甲基-2,3-二氢-[1,4]二氧杂环己烯并[2,3-e]苯并呋喃-3-基)甲基酯



[1374] 向2-甲基吡啶-4-胺(14.26mg, 0.132mmol)于DCM(0.8mL)中的溶液中添加DIEA(0.046mL, 0.264mmol),接着添加中间体14E(14.26mg, 0.132mmol)/THF(0.8mL)。将反应混合物在室温搅拌1.0小时,通过添加少量MeOH/水/0.1%TFA淬灭。真空除去溶剂。将粗品溶于DMSO并经由制备型LC/MS(方法C, 65-100%B, 历经20分钟,然后在100%B保持5分钟)纯化。合并含有期望产物的级分并经由真空蒸发进行干燥,得到the实施例15(12.9mg)。¹H NMR(500MHz, DMSO-d₆) δ8.70(s, 1H), 8.43(d, J=6.3Hz, 1H), 8.09(s, 1H), 8.05(s, 1H), 7.69(s, 1H), 7.57(s, 1H), 7.53(d, J=5.8Hz, 1H), 6.79(s, 1H), 4.61-4.51(m, 3H), 4.50-4.44(m, 1H), 4.24(dd, J=11.3, 6.9Hz, 1H), 4.08(s, 3H), 2.62(s, 3H), 2.49(s, 3H); LC-MS: 方法H, RT=2.15min, MS(ESI) m/z: 527.3 (M+H)⁺。分析型HPLC纯度(方法B): 97%。

[1375] 实施例16

[1376] (6-甲氧基吡啶-3-基)氨基甲酸(R)-(8-(2-甲氧基-7-甲基喹喔啉-5-基)-6-甲基-2,3-二氢-[1,4]二氧杂环己烯并[2,3-e]苯并呋喃-3-基)甲基酯

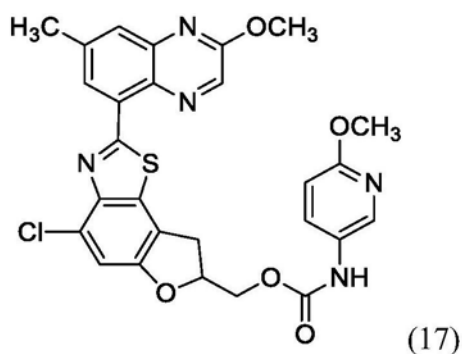


[1378] 向6-甲氧基吡啶-3-胺(16.38mg, 0.132mmol)于DCM(0.8mL)中的溶液中添加DIEA(0.046mL, 0.264mmol),接着添加中间体14E(16.38mg, 0.132mmol)/THF(0.8mL)。将反应混合物在室温搅拌1.0小时,通过添加少量MeOH/水/0.1%TFA淬灭。真空除去溶剂。将粗品溶于DMSO并经由制备型LC/MS(方法C, 60-100%B, 历经16分钟,然后在100%B保持7分钟)纯化。合并含有期望产物的级分并经由真空蒸发进行干燥,得到实施例16(8.9mg)。¹H NMR(500MHz, DMSO-d₆) δ8.70(s, 1H), 8.25(br. s., 1H), 8.09(s, 1H), 8.05(s, 1H), 7.80(d, J=7.7Hz, 1H), 7.68(s, 1H), 6.83-6.78(m, 2H), 4.54(d, J=9.6Hz, 2H), 4.46-4.41(m, 1H), 4.41-4.35(m, 1H), 4.21(dd, J=11.6, 7.4Hz, 1H), 4.08(s, 3H), 3.82(s, 3H), 2.61(s, 3H), 2.49(s, 3H); LC-MS: 方法H, RT=2.73min, MS(ESI) m/z: 543.5 (M+H)⁺。分析型HPLC纯度(方法B): 95%。

[1379] 实施例17

[1380] (6-甲氧基吡啶-3-基)氨基甲酸(4-氯-2-(2-甲氧基-7-甲基喹喔啉-5-基)-7,8-二氢苯并呋喃并[5,4-d]噻唑-7-基)甲基酯

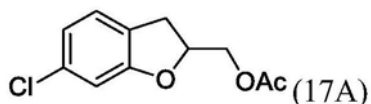
[1381]



(17)

[1382] 中间体17A:乙酸(6-氯-2,3-二氢苯并呋喃-2-基)甲基酯

[1383]

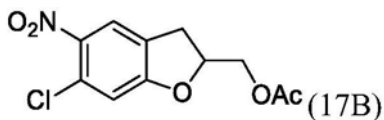


(17A)

[1384] 在0℃,向(6-氯-2,3-二氢苯并呋喃-2-基)甲醇(0.735g,3.98mmol)于THF(9mL)中的溶液中添加TEA(1.387mL,9.95mmol),接着逐滴添加乙酰氯(0.354mL,4.98mmol)/THF(3.0mL)。将反应混合物在0℃搅拌10分钟,并在室温搅拌1.0小时。HPLC指示反应完成。将混合物用EtOAc稀释,用水洗涤。有机层用0.5N HCl、饱和碳酸氢钠、盐水洗涤并经硫酸钠干燥。蒸发溶剂后,通过快速色谱(负载于氯仿中,0%至40%EtOAc/己烷,历时12分钟,使用24g硅胶管柱)纯化粗产物。合并期望级分并浓缩,得到中间体17A(0.9g,3.97mmol,100%产率),其为油状物。¹H NMR(500MHz,氯仿-d) δ7.06(d,J=8.0Hz,1H),6.83(dd,J=8.0,1.9Hz,1H),6.80(d,J=1.9Hz,1H),5.07-4.98(m,1H),4.32(dd,J=12.1,3.6Hz,1H),4.21(dd,J=11.8,6.9Hz,1H),3.27(dd,J=15.8,9.5Hz,1H),2.94(ddd,J=15.7,7.2,0.8Hz,1H),2.09(s,3H);LC-MS:方法H,2至98%B。RT=0.94min,MS(ESI)m/z:227.0(M+H)⁺。

[1385] 中间体17B:乙酸(6-氯-5-硝基-2,3-二氢苯并呋喃-2-基)甲基酯

[1386]

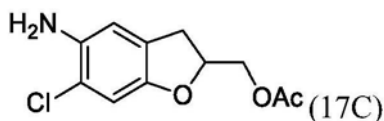


(17B)

[1387] 向用冰浴在0℃冷却的中间体17A(0.9g,3.97mmol)于乙酸(3mL)中的溶液中逐滴添加发烟硝酸(0.927mL,19.85mmol)。将反应混合物在0℃搅拌0.5小时,然后在室温搅拌过夜。将其用冰水/EtOAc淬灭。有机层用1.5M磷酸氢二钾(3X)、盐水洗涤,经硫酸钠干燥并浓缩。通过快速色谱(负载于氯仿中,0%至60%EtOAc/己烷,历时15分钟,使用24g硅胶管柱)纯化粗产物。合并期望级分并浓缩,得到中间体17B(0.611g,2.249mmol,56.6%产率):¹H NMR(500MHz,氯仿-d) δ7.86(t,J=1.2Hz,1H),6.92(s,1H),5.18(dddd,J=9.6,7.1,6.1,3.6Hz,1H),4.37(dd,J=12.4,3.6Hz,1H),4.28-4.22(m,1H),3.38(ddd,J=16.2,9.6,1.1Hz,1H),3.06(ddd,J=16.2,7.2,1.1Hz,1H),2.09(s,3H);LC-MS:方法H,2至98%B。RT=0.90min,MS(ESI)m/z:272.0(M+H)⁺。

[1388] 中间体17C:乙酸(5-氨基-6-氯-2,3-二氢苯并呋喃-2-基)甲基酯

[1389]

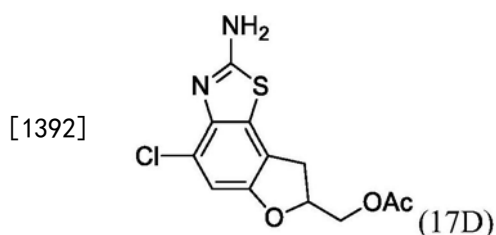


(17C)

[1390] 向用水浴冷却的中间体17B(0.61g,2.246mmol)于MeOH(6)和THF(4)中的溶液中添加

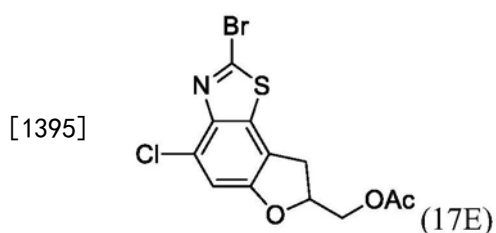
加氯化铵 (1.922g, 35.9mmol) 和锌粉 (1.174g, 17.96mmol)。将反应混合物在室温搅拌过夜。真空除去MeOH。残余物用EtOAc/1.5M磷酸氢二钾稀释并在室温搅拌3分钟。将混合物经湿硅藻土垫过滤,以除去不溶性物质。收集滤液,有机层用盐水洗涤,经硫酸钠干燥,浓缩。通过快速色谱(负载于氯仿中,5%至85%EtOAc/己烷,历时10分钟,使用12g硅胶管柱)纯化粗产物。合并期望级分并浓缩,得到中间体17C (0.49g, 2.028mmol, 90%产率),其为微黄色油状物,其在室温静置后变成固体。¹H NMR (500MHz, 甲醇-d₄) δ6.79-6.76 (m, 1H), 6.65 (s, 1H), 4.97-4.90 (m, 1H), 4.29-4.24 (m, 1H), 4.23-4.18 (m, 1H), 3.28-3.20 (m, 1H), 2.94 (ddd, J=16.0, 7.0, 1.0Hz, 1H), 2.04 (s, 3H); LC-MS: 方法H, 2至98%B。RT=0.6min, MS (ESI) m/z: 242.1 (M+H)⁺。

[1391] 中间体17D: 乙酸(2-氨基-4-氯-7,8-二氢苯并呋喃并[5,4-d]噻唑-7-基)甲基酯



[1393] 向中间体17C (0.49g, 2.028mmol) / 乙腈 (8mL) 中添加硫氰酸铵 (0.232g, 3.04mmol)。将反应混合物在室温搅拌10分钟。逐滴添加苄基三甲基三溴化铵 (0.830g, 2.129mmol) / 乙腈 (4mL) (5min)。将反应混合物在室温搅拌过夜。HPLC和LCMS指示反应完成。真空除去大部分乙腈。将混合物用EtOAc/THF/饱和碳酸氢钠稀释。通过经湿硅藻土垫过滤除去不溶性物质。收集滤液的有机层,用盐水洗涤,经硫酸钠干燥。蒸发溶剂后,粗产物用EtOAc/己烷(1:3)研磨。收集中间体17D (0.42g, 1.406mmol, 69.3%产率),其为淡黄色固体。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ7.61 (s, 2H), 6.82 (s, 1H), 5.13-5.06 (m, 1H), 4.30-4.25 (m, 1H), 4.22-4.16 (m, 1H), 3.28 (m, 1H), 2.99 (dd, J=16.0, 7.4Hz, 1H), 2.03 (s, 3H); LC-MS: 方法H, 2至98%B。RT=0.68min, MS (ESI) m/z: 299.1 (M+H)⁺。

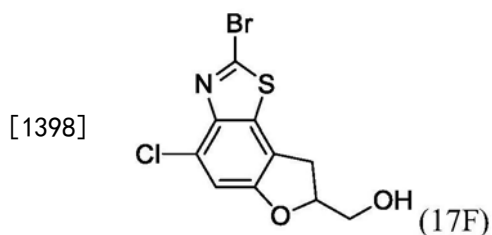
[1394] 中间体17E: 乙酸(2-溴-4-氯-7,8-二氢苯并呋喃并[5,4-d]噻唑-7-基)甲基酯



[1396] 在氩气下,将叔丁腈 (0.325mL, 2.460mmol) 添加至溴化铜(II) (0.534g, 2.390mmol) / 无水乙腈 (5mL) 中。将反应混合物在室温搅拌10分钟。逐滴添加中间体17D (0.42g, 1.406mmol) 于无水乙腈 (6mL) 中的混悬液。将反应混合物在室温搅拌2.0小时。HPLC和LCMS指示反应完成。真空除去乙腈,将反应混合物用EtOAc稀释,用1.0NHCl淬灭。收集有机层,用0.5N HCl (2X)、饱和碳酸氢钠、盐水洗涤并经硫酸钠干燥。蒸发溶剂后,通过快速色谱(负载于氯仿中,5%至50%EtOAc/己烷,历时12分钟,使用12g硅胶管柱)纯化粗产物。合并期望级分并浓缩,得到中间体17E (0.36g, 0.993mmol, 70.6%产率),其为黄色固体。¹H NMR (500MHz, 氯仿-d) δ7.03 (s, 1H), 5.22-5.15 (m, 1H), 4.40-4.35 (m, 1H), 4.28 (dd, J=12.1, 6.3Hz, 1H), 3.39 (dd, J=15.7, 9.6Hz, 1H), 3.08 (dd, J=15.7, 7.2Hz, 1H), 2.09 (s,

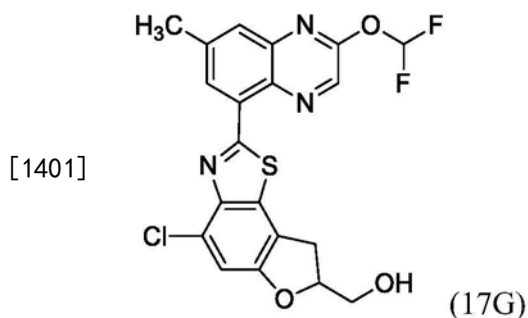
3H); LC-MS: 方法H, 2至98%B。RT=1.01min, MS (ESI) m/z: 364.0和366.0 (M+H)⁺。

[1397] 中间体17F: (2-溴-4-氯-7,8-二氢苯并呋喃并[5,4-d]噻唑-7-基) 甲醇



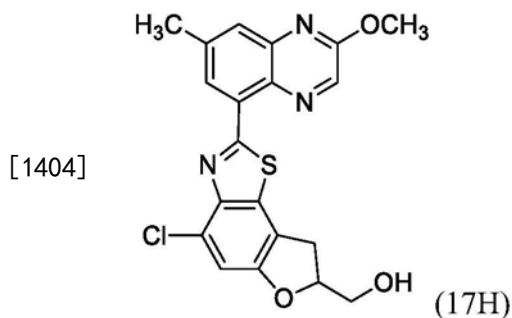
[1399] 向溶于THF (3.0mL) 并用冰浴冷却的中间体17E (0.36g, 0.993mmol) 中添加1.0N NaOH (1.261mL, 1.261mmol)。搅拌2分钟后, 逐滴添加MeOH (0.8mL)。在0℃再搅拌20分钟后, HPLC指示反应完成。添加1.0N HCl (1.0mL)。混合物用EtOAc/THF/水稀释。收集有机层, 用饱和碳酸氢钠、盐水洗涤并经硫酸钠干燥。蒸发溶剂后, 获得中间体17F (0.3g, 0.936mmol, 94%产率), 其为白色固体。¹H NMR (500MHz, 氯仿-d) δ7.01 (s, 1H), 5.14-5.07 (m, 1H), 3.95 (d, J=12.1Hz, 1H), 3.83-3.77 (m, 1H), 3.32 (dd, J=15.7, 9.6Hz, 1H), 3.17 (dd, J=15.7, 7.4Hz, 1H), 1.90-1.85 (m, 1H); LC-MS: 方法H, 2至98%B。RT=0.86min, MS (ESI) m/z: 322.0和324.0 (M+H)⁺。

[1400] 中间体17G: (4-氯-2-(2-(二氟甲氧基)-7-甲基喹啉-5-基)-7,8-二氢苯并呋喃并[5,4-d]噻唑-7-基) 甲醇



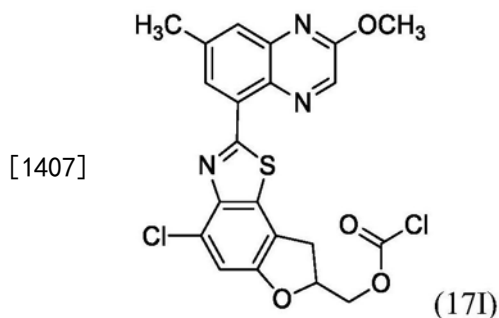
[1402] 向中间体I-1 (79mg, 0.312mmol)、中间体17F (100mg, 0.312mmol) 和PdCl₂PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂加合物 (10.19mg, 0.012mmol) 中添加甲苯 (2.25mL) 和EtOH (0.75mL)。将混合物超声处理1分钟, 并用氩气冲洗。向混合物中添加碳酸钠 (2M, 0.312mL, 0.624mmol)。将反应混合物在微波反应器中在130℃加热45分钟。HPLC和LCMS指示反应完成。粗反应混合物用EtOAc/水稀释。通过过滤除去不溶性物质。有机层用盐水洗涤, 经硫酸钠干燥并浓缩。通过快速色谱 (负载于氯仿中, 5%至75%EtOAc/己烷, 历时10分钟, 使用12g硅胶管柱) 纯化粗产物。合并期望级分并浓缩, 得到中间体17G (88mg, 0.196mmol, 62.7%产率), 其为黄色固体。LC-MS: 方法H, 2至98%B。RT=1.13min, MS (ESI) m/z: 450.1 (M+H)⁺。

[1403] 中间体17H: (4-氯-2-(2-甲氧基-7-甲基喹啉-5-基)-7,8-二氢苯并呋喃并[5,4-d]噻唑-7-基) 甲醇



[1405] 在室温,向中间体17G (88mg, 0.196mmol) 于THF (2.0mL) 中的溶液中添加4.0M甲醇钠/MeOH (0.245mL, 0.978mmol)。将反应混合物在室温搅拌2小时。LCMS指示反应完成。将反应混合物用0.5N HCl (2.0mL) 淬灭,用EtOAc/THF/水稀释。有机层用饱和碳酸氢钠、盐水洗涤,干燥并浓缩,得到中间体17H (80mg, 0.193mmol, 99%产率), 其为黄色固体。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 8.72 (s, 1H), 8.56 (d, J=1.7Hz, 1H), 7.82 (dd, J=1.8, 1.0Hz, 1H), 7.19 (s, 1H), 5.10-5.06 (m, 2H), 4.08 (s, 3H), 3.73-3.68 (m, 1H), 3.67-3.61 (m, 1H), 3.42 (dd, J=15.7, 9.6Hz, 1H), 3.19 (dd, J=15.7, 7.2Hz, 1H), 2.64 (s, 3H); LC-MS: 方法H, 2至98%B。RT=1.15min, MS (ESI) m/z: 414.1 (M+H)⁺。

[1406] 中间体17I: 氯甲酸(4-氯-2-(2-甲氧基-7-甲基喹啉-5-基)-7,8-二氢苯并呋喃并[5,4-d]噻唑-7-基)甲基酯



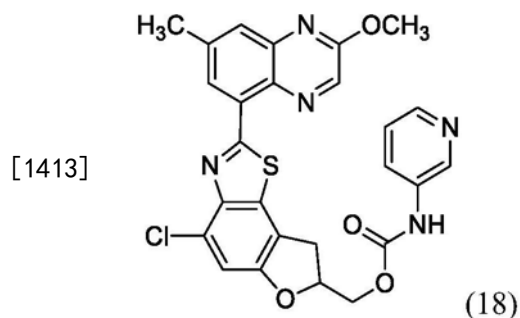
[1408] 在室温,向中间体17H (80mg, 0.193mmol) 于THF (4.0mL) 中混悬液中添加15%光气/甲苯 (0.545mL, 0.773mmol)。将反应混合物在室温搅拌过夜。HPLC和LCMS指示反应混合物完成约70%。在高真空下完全除去溶剂,得到中间体17I (90mg, 0.094mmol, 48.9%产率), 其为微黄色固体。其未经纯化即用于下一步。LC-MS: 方法A, 40至100%B。RT=2.56min, MS (ESI) m/z: 476.1 (M+H)⁺。

[1409] 实施例17:

[1410] 向6-甲氧基吡啶-3-胺 (18.76mg, 0.151mmol) 于DMF (0.8mL) 中的溶液中添加DIEA (0.053mL, 0.302mmol), 接着添加中间体17I (18mg, 0.038mmol) /DMF (0.8mL)。将反应混合物在室温搅拌1.0小时,通过添加少量MeOH/水/0.1%TFA淬灭。将粗品溶于DMSO并经由制备型LC/MS (方法C, 65-100%B, 历经20分钟,然后在100%B保持5分钟) 纯化。合并含有期望产物的级分并经由真空蒸发进行干燥,得到实施例17 (3.5mg, 5.90μmol, 15.60%产率): ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 8.76 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.22 (br. s., 1H), 7.86 (s, 1H), 7.27 (s, 1H), 6.52 (s, 1H), 5.33 (d, J=6.6Hz, 1H), 4.47 (d, J=9.6Hz, 1H), 4.33 (dd, J=11.8, 6.9Hz, 1H), 4.09 (s, 3H), 3.79 (br. s., 3H), 3.57 (dd, J=16.1, 9.8Hz, 1H), 2.66 (s, 3H); LC-MS: 方法H, RT=2.52min, MS (ESI) m/z: 564.2 (M+H)⁺。分析型HPLC纯度 (方法B): 95%。

[1411] 实施例18

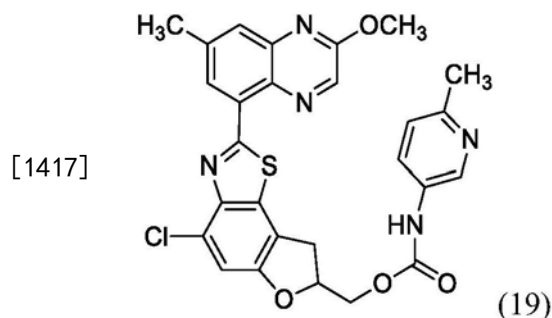
[1412] 吡啶-3-基氨基甲酸(4-氯-2-(2-甲氧基-7-甲基喹啉-5-基)-7,8-二氢苯并呋喃并[5,4-d]噻唑-7-基)甲基酯



[1414] 向吡啶-3-胺(14.23mg, 0.151mmol)于DMF(0.8mL)中的溶液中添加DIEA(0.053mL, 0.302mmol),接着添加中间体17I(18mg, 0.038mmol)/DMF(0.8mL)。将反应混合物在室温搅拌1.0小时,通过添加少量MeOH/水/0.1%TFA淬灭。将粗品溶于DMSO并经由制备型LC/MS(方法C, 40-100%B, 历经20分钟,然后在100%B保持5分钟)纯化。合并含有期望产物的级分并经由真空蒸发进行干燥,得到实施例18(4.2mg, 7.31 μ mol, 19.36%产率)。¹H NMR(500MHz, DMSO-d₆) δ 10.07(br.s., 1H), 8.71(s, 1H), 8.65(br.s., 1H), 8.56(s, 1H), 8.25(br.s., 1H), 7.92(br.s., 1H), 7.83(s, 1H), 7.38(br.s., 1H), 7.25(s, 1H), 5.34(br.m., 1H), 4.51(d, J=9.8Hz, 1H), 4.39(dd, J=12.1, 6.9Hz, 1H), 4.09(s, 3H), 3.49(br.m., 1H), 3.26(dd, J=15.7, 7.5Hz, 1H), 2.65(s, 3H); LC-MS: 方法H, RT=2.78min, MS(ESI) m/z: 534.1 (M+H)⁺。分析型HPLC纯度(方法B): 93%。

[1415] 实施例19

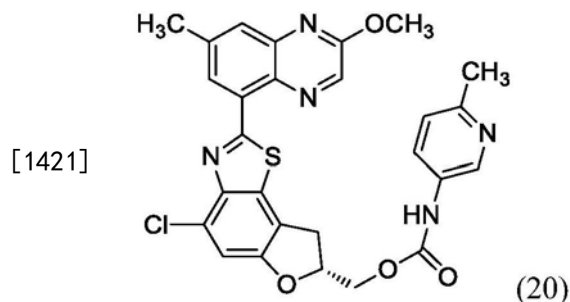
[1416] (6-甲基吡啶-3-基)氨基甲酸(4-氯-2-(2-甲氧基-7-甲基喹啉-5-基)-7,8-二氢苯并呋喃并[5,4-d]噻唑-7-基)甲基酯



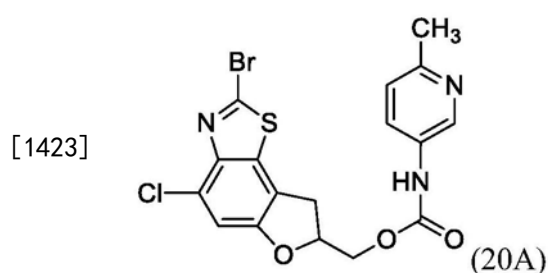
[1418] 向6-甲基吡啶-3-胺(16.35mg, 0.151mmol)于DMF(0.8mL)中的溶液中添加DIEA(0.053mL, 0.302mmol),接着添加中间体17I(18mg, 0.038mmol)/DMF(0.8mL)。将反应混合物在室温搅拌1.0小时,通过添加少量MeOH/水/0.1%TFA淬灭。将粗品溶于DMSO并经由制备型LC/MS(方法C, 40-100%B, 历经20分钟,然后在100%B保持5分钟)纯化。合并含有期望产物的级分并经由真空蒸发进行干燥,得到实施例19(3.4mg, 5.96 μ mol, 15.76%产率)。¹H NMR(500MHz, DMSO-d₆) δ 8.71(s, 1H), 8.56(s, 1H), 7.97(s, 3H), 7.82(s, 1H), 7.25(s, 1H), 5.35(d, J=6.7Hz, 1H), 4.51(d, J=2.4Hz, 1H), 4.41(d, J=7.0Hz, 1H), 4.09(s, 3H), 3.55(m, 1H), 3.25(m, 1H), 2.65(s, 3H), 2.45(s, 3H); LC-MS: 方法H, RT=2.81min, MS(ESI) m/z: 549.2 (M+H)⁺。分析型HPLC纯度(方法B): 96%。

[1419] 实施例20

[1420] (6-甲基吡啶-3-基)氨基甲酸(R)-(4-氯-2-(2-甲氧基-7-甲基喹喔啉-5-基)-7,8-二氢苯并呋喃并[5,4-d]噻唑-7-基)甲基酯

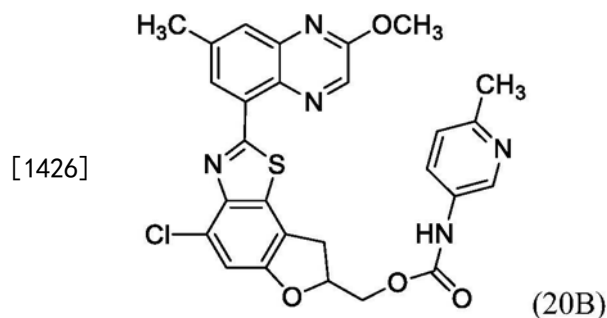


[1422] 中间体20A: (6-甲基吡啶-3-基)氨基甲酸(2-溴-4-氯-7,8-二氢苯并呋喃并[5,4-d]噻唑-7-基)甲基酯



[1424] 在0℃,向中间体17F(195mg,0.608mmol)于THF(5.0mL)中的溶液中添加DIEA(0.351mL,2.007mmol),接着添加15%光气/甲苯(0.858mL,1.217mmol)。在0℃搅拌30分钟后,将反应混合物浓缩成白色盐。将白色盐再吸收于THF(5.0mL),添加6-甲基吡啶-3-胺(92mg,0.852mmol),接着添加DIEA(0.2mL)。将反应混合物在室温搅拌30分钟。将反应混合物用EtOAc/水稀释。有机层用盐水洗涤,经硫酸钠干燥并浓缩。通过快速色谱(负载于氯仿中,10%至100%EtOAc/己烷,历时12分钟,使用12g硅胶管柱)纯化粗产物。合并期望级分并浓缩,得到中间体20A(225mg,0.495mmol,81%产率),其为白色固体。¹H NMR(500MHz,氯仿-d) δ8.35(br.s.,1H),7.81(br.s.,1H),7.10(br.s.,1H),7.02(s,1H),6.88(br.s.,1H),5.27-5.20(m,1H),4.51(dd,J=12.0,3.2Hz,1H),4.38(dd,J=12.0,5.9Hz,1H),3.42(dd,J=15.7,9.9Hz,1H),3.14(dd,J=15.7,7.2Hz,1H),2.50(s,3H);LC-MS:方法H.RT=0.74min,MS(ESI)m/z:456.0和458.0(M+H)⁺。

[1425] 中间体20B: (6-甲基吡啶-3-基)氨基甲酸(4-氯-2-(2-甲氧基-7-甲基喹喔啉-5-基)-7,8-二氢苯并呋喃并[5,4-d]噻唑-7-基)甲基酯



[1427] 向中间体I-9(47.9mg,0.220mmol)、中间体20A(100mg,0.220mmol)和PdCl₂

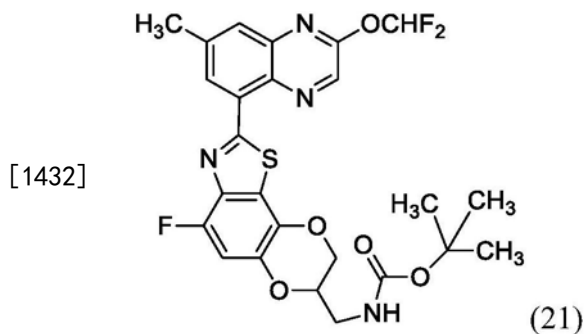
(dppf)-CH₂Cl₂加合物(8.98mg, 11.00μmol)中添加甲苯(2.4mL)和EtOH(0.8mL)。将混合物超声处理1分钟,并用氩气冲洗。向其中添加碳酸钠(2M, 0.220mL, 0.440mmol)。将反应混合物于微波反应器在135℃加热45分钟。HPLC指示反应完成。将反应混合物直接负载在ISCO柱上用于纯化。通过快速色谱(负载于氯仿中, 0%至85%EtOAc/CH₂Cl₂, 历经10分钟, 使用12g硅胶管柱)纯化粗产物。合并期望级分并浓缩, 得到粗产物(100mg), 其通过制备型HPLC(方法A, 40-100%B, 10分钟; 然后100%B, 2分钟)进一步纯化。将期望级分置于SpeedVac中过夜, 以除去溶剂, 然后冻干, 得到中间体20B(73mg, 0.133mmol, 60.6%产率), 其为黄色固体。¹H NMR(500MHz, DMSO-d₆) δ8.71(s, 1H), 8.56(s, 1H), 7.97(s, 3H), 7.82(s, 1H), 7.25(s, 1H), 5.35(d, J=6.7Hz, 1H), 4.51(d, J=2.4Hz, 1H), 4.41(d, J=7.0Hz, 1H), 4.09(s, 3H), 3.55(m, 1H), 3.25(m, 1H), 2.65(s, 3H), 2.45(s, 3H); LC-MS: 方法H, RT=2.81min, MS(ESI) m/z: 549.2(M+H)⁺。

[1428] 实施例20:

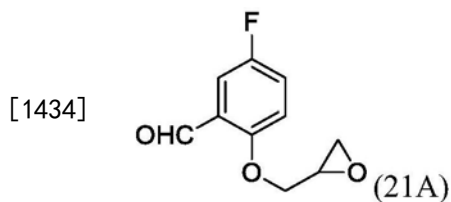
[1429] 使用以下条件对中间体20B(73mg, 0.133mmol)进行手性SFC分离: 仪器: Burger Multigram II SFC; 柱: Chiralpak IB, 30x 250mm, 5微米; 流动相: 40%MeOH/60%CO₂; 流动条件: 85mL/min, 150巴, 40℃; 检测器波长: 220nm 进样细节: 1mL 12mg/mL于MeOH/THF 1:1中。将快洗脱的级分(第一峰, RT=13.5min)浓缩并冻干, 得到实施例20(31mg, 0.055mmol): ¹H NMR(500MHz, THF) δ8.99(br. s., 1H), 8.74(d, J=1.7Hz, 1H), 8.50(s, 1H), 8.40(br. s., 1H), 7.91-7.81(m, 1H), 7.76-7.72(m, 1H), 7.07-7.02(m, 1H), 5.30-5.23(m, 1H), 4.49-4.44(m, 1H), 4.42-4.36(m, 1H), 4.09(s, 3H), 3.50(dd, J=15.5, 9.8Hz, 1H), 3.26(dd, J=15.4, 7.4Hz, 1H), 2.64(s, 3H), 2.38(s, 3H); LC-MS: 方法A, 40至100%B。RT=1.91min, MS(ESI) m/z: 548.3(M+H)⁺。分析型HPLC纯度(方法A): 98%。

[1430] 实施例21

[1431] ((2-(2-(二氟甲氧基)-7-甲基喹啉-5-基)-4-氟-7,8-二氢-[1,4]二氧杂环己烯并[2',3':3,4]苯并[1,2-d]噻唑-7-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯



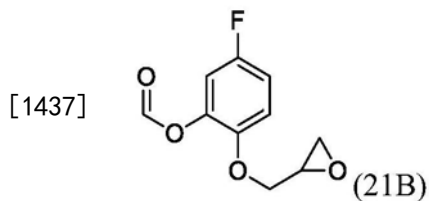
[1433] 中间体21A: 5-氟-2-(氧杂环丙-2-基甲氧基)苯甲醛



[1435] 向5-氟-2-羟基苯甲醛(1.1g, 7.85mmol)于DMF(20mL)中的溶液中添加Cs₂CO₃(5.63g, 17.27mmol), 接着添加2-(溴甲基)氧杂环丙烷(1.210mL, 14.13mmol)。将混合物在

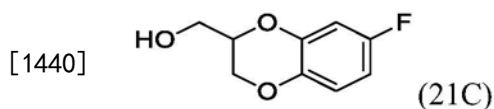
室温搅拌10分钟,并在50℃搅拌1.5小时。冷却至室温后,将反应混合物用EtOAc/水稀释。收集有机层,用盐水洗涤并经硫酸钠干燥。蒸发溶剂后,粗产物溶于少量氯仿并装载至40g硅胶管柱,将其用己烷洗脱3分钟,然后用0%至40%EtOAc/己烷的梯度洗脱15分钟。合并期望的级分并浓缩,得到中间体21A(1.5g,7.65mmol,97%产率),其为透明油状物。¹H NMR(500MHz,氯仿-d) δ 10.49(d, J=3.3Hz, 1H), 7.54(dd, J=8.0, 3.3Hz, 1H), 7.28-7.24(m, 1H), 7.01(dd, J=9.1, 3.9Hz, 1H), 4.42(dd, J=11.0, 2.8Hz, 1H), 4.06(dd, J=11.1, 5.9Hz, 1H), 3.42(ddt, J=5.7, 4.1, 2.8Hz, 1H), 2.99-2.96(m, 1H), 2.81(dd, J=4.8, 2.6Hz, 1H); ¹⁹F NMR(471MHz, -d) δ -121.54(s, 1F); LC-MS: 方法H, RT=1.44min, MS(ESI) m/z: 219.0 (M+Na)⁺。

[1436] 中间体21B: 甲酸5-氟-2-(氧杂环丙-2-基甲氧基)苯基酯



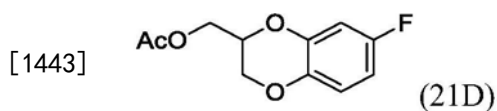
[1438] 向中间体21A(1.5g,7.65mmol)于二氯甲烷(30mL)中的经搅拌溶液中添加mCPBA(2.419g,10.51mmol)。添加三氟乙酸(0.589mL,7.65mmol)/二氯甲烷(5.0mL)。将混合物在室温搅拌3.0小时。TLC指示反应完成。添加10%硫代硫酸钠(10.0mL)以淬灭反应。真空除去溶剂。将反应在EtOAc/饱和碳酸氢钠之间分配。收集有机层,用饱和碳酸氢钠、盐水洗涤并经硫酸钠干燥。蒸发溶剂后,粗产物溶于少量氯仿并装载至40g硅胶管柱,将其用己烷洗脱3分钟,然后用0%至40%EtOAc/己烷的梯度洗脱15分钟。合并期望的级分并浓缩,得到中间体21B(1.33g,5.33mmol,69.7%产率),其为无色油状物(纯度约85%)。¹H NMR(500MHz,氯仿-d) δ 8.28(s, 1H), 7.04-7.00(m, 1H), 6.99-6.96(m, 1H), 6.92(dd, J=8.1, 2.9Hz, 1H), 4.27(dd, J=11.3, 2.8Hz, 1H), 3.98(dd, J=11.3, 5.8Hz, 1H), 3.35-3.31(m, 1H), 2.91(dd, J=4.8, 4.3Hz, 1H), 2.73(dd, J=5.0, 2.8Hz, 1H); ¹⁹F NMR(471MHz, 氯仿-d) δ -119.97(s, 1F); LC-MS: 方法H, RT=1.35min, MS(ESI) m/z: 未能离子化。(M+H)⁺。

[1439] 中间体21C: (7-氟-2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烯-2-基)甲醇



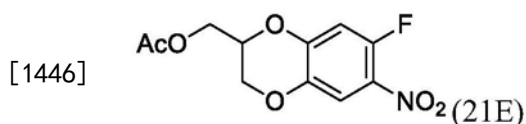
[1441] 向中间体21B(1.3g,6.13mmol)/MeOH(40mL)中添加碳酸钾(2.79g,20.22mmol)。将混合物在室温搅拌5.0小时。HPLC和TLC指示反应完成。将混合物用1.0N HCl(20mL)处理。真空除去甲醇。将残余物在EtOAc/水之间分配。有机层用盐水洗涤,经硫酸钠干燥。蒸发溶剂后,粗产物溶于少量氯仿并装载至24g硅胶管柱,将其用己烷洗脱3分钟,然后用0%至40%EtOAc/己烷的梯度洗脱15分钟。合并期望的级分并浓缩,得到中间体21C(1.1g,5.97mmol,97%产率),其为无色油状物。¹H NMR(500MHz,氯仿-d) δ 6.83(dd, J=8.8, 5.5Hz, 1H), 6.66(dd, J=9.4, 3.0Hz, 1H), 6.61-6.56(m, 1H), 4.32-4.27(m, 2H), 4.15-4.08(m, 1H), 3.95-3.91(m, 1H), 3.89-3.85(m, 1H); ¹⁹F NMR(471MHz, 氯仿-d) δ -121.14(s, 1F); LC-MS: 方法H, RT=1.45min, MS(ESI) m/z: 未能离子化

[1442] 中间体21D: 乙酸(7-氟-2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烯-2-基)甲基酯



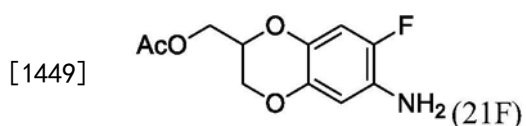
[1444] 在0℃,向中间体21C (1.1g, 5.97mmol) 于THF (15mL) 中的溶液中添加TEA (2.081mL, 14.93mmol), 接着添加乙酰氯 (0.531mL, 7.47mmol)。将混合物在0℃搅拌10分钟,并在室温搅拌2.0小时。反应混合物用EtOAc稀释,用水洗涤。有机层用1.0NHC1、饱和碳酸氢钠、盐水洗涤,并经硫酸钠干燥。蒸发溶剂后,粗产物溶于少量氯仿并装载至24g硅胶管柱,将其用己烷洗脱3分钟,然后用0%至40%EtOAc/己烷的梯度洗脱18分钟。合并期望的级分并浓缩,得到中间体21D (1.25g, 5.53mmol, 93%产率),其为无色油状物。¹H NMR (500MHz, 氯仿-d) δ 6.83 (dd, J=8.8, 5.5Hz, 1H), 6.67 (dd, J=9.2, 2.9Hz, 1H), 6.59 (ddd, J=8.9, 8.1, 3.0Hz, 1H), 4.44-4.40 (m, 1H), 4.33 (dd, J=6.9, 5.2Hz, 2H), 4.28 (dd, J=11.6, 2.2Hz, 1H), 4.05 (dd, J=11.6, 6.9Hz, 1H), 2.14 (s, 3H); ¹⁹F NMR (471MHz, 氯仿-d) δ -120.90 (s, 1F); LC-MS: 方法H, RT=1.74min, MS (ESI) m/z: 249.0 (M+Na)⁺。

[1445] 中间体21E: 乙酸 (7-氟-6-硝基-2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烯-2-基) 甲基酯



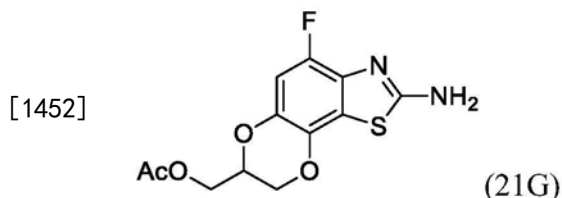
[1447] 向用冰浴在0℃冷却的中间体21D (1.25g, 5.53mmol) 于乙酸 (2.0mL) 中的溶液中逐滴添加发烟硝酸 (1.032mL, 22.10mmol)。将混合物在0℃搅拌1.0小时。LCMS指示反应完成。将反应混合物用冰水/EtOAc淬灭。除去水相,用饱和碳酸氢钠 (3X)、盐水洗涤有机层并经硫酸钠干燥。蒸发溶剂后,获得中间体21E (1.4g, 5.16mmol, 93%产率),其为黄色固体,未经进一步纯化即用于下一步。¹H NMR (500MHz, 氯仿-d) δ 7.71 (d, J=7.2Hz, 1H), 6.83 (d, J=11.6Hz, 1H), 4.53 (dtd, J=7.3, 5.0, 2.5Hz, 1H), 4.41-4.33 (m, 3H), 4.16-4.09 (m, 1H), 2.15 (s, 3H); ¹⁹F NMR (471MHz, 氯仿-d) δ -122.90 (s, 1F); LC-MS: 方法H, RT=1.73min, MS (ESI) m/z: 294.0 (M+Na)⁺。

[1448] 中间体21F: 乙酸 (6-氨基-7-氟-2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烯-2-基) 甲基酯



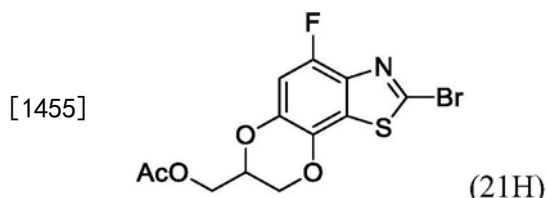
[1450] 在氩气下,向中间体21E (1.2g, 4.97mmol, 96%产率) 于乙酸乙酯 (15mL) 中的溶液中添加10%Pd/C (0.414g, 5.16mmol)。将混合物在氢气气氛(气球)下在室温搅拌4.0小时。HPLC和TLC指示反应完成。通过过滤除去Pd/C。浓缩滤液,得到中间体21F (1.2g, 4.97mmol, 96%产率),其为无色油状物。¹H NMR (500MHz, 氯仿-d) δ 6.63 (d, J=11.3Hz, 1H), 6.37 (d, J=8.5Hz, 1H), 4.35-4.22 (m, 4H), 4.01 (dd, J=11.3, 6.9Hz, 1H), 2.13 (s, 3H); ¹⁹F NMR (471MHz, 氯仿-d) δ -141.10 (s, 1F); LC-MS: 方法H, RT=0.94min, MS (ESI) m/z: 242.0 (M+H)⁺。

[1451] 中间体21G: 乙酸 (2-氨基-4-氟-7,8-二氢-[1,4]二氧杂环己烯并[2',3':3,4]苯并[1,2-d]噻唑-7-基) 甲基酯



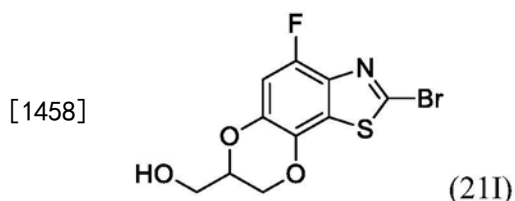
[1453] 向中间体21F (147mg, 0.609mmol) / 乙腈 (2mL) 中添加硫氰酸铵 (69.6mg, 0.914mmol)。将混合物在室温搅拌10分钟。逐滴添加苄基三甲基三溴化铵 (238mg, 0.609mmol) / 乙腈 (1.5mL) (5min)。将混合物在室温搅拌过夜。HPLC和LCMS指示反应完成。将反应混合物用EtOAc/饱和碳酸氢钠稀释。通过过滤除去不溶性物质。收集滤液的有机层, 用盐水洗涤, 经硫酸钠干燥。蒸发溶剂后, 获得中间体21G (165mg, 0.553mmol, 91%产率), 其为黄色固体。其未经进一步纯化即用于下一步。¹H NMR (500MHz, 氯仿-d) δ 6.74 (d, $J=10.7$ Hz, 1H), 5.67 (br. s., 2H), 4.47-4.42 (m, 1H), 4.41-4.32 (m, 3H), 4.19-4.14 (m, 1H), 2.15 (s, 3H); ¹⁹F NMR (471MHz, 氯仿-d) δ -133.23 (s, 1F); LC-MS: 方法H, RT=1.38min, MS (ESI) m/z : 299.0 (M+H)⁺。

[1454] 中间体21H: 乙酸 (2-溴-4-氟-7,8-二氢-[1,4]二氧杂环己烯并[2',3':3,4]苯并[1,2-d]噻唑-7-基) 甲基酯



[1456] 在氩气下, 将叔丁腈 (0.806mL, 6.10mmol) 添加至溴化铜 (II) (1.324g, 5.93mmol) / 乙腈 (15mL)。将混合物在室温搅拌10分钟。逐滴添加中间体21G (1.04g, 3.49mmol) 于乙腈 (15mL) 中的混悬液。将反应混合物在室温搅拌1.5小时。真空除去乙腈, 将反应混合物用EtOAc稀释, 用1.0N HCl淬灭。有机层用0.5N HCl (2X)、饱和碳酸氢钠、盐水洗涤并经硫酸钠干燥。蒸发溶剂后, 获得中间体21H (1.26g, 3.48mmol, 100%产率), 其为棕色固体。其未经进一步纯化即用于下一步。¹H NMR (500MHz, 氯仿-d) δ 6.87 (d, $J=10.2$ Hz, 1H), 4.52-4.47 (m, 1H), 4.44 (dd, $J=11.4, 2.3$ Hz, 1H), 4.42-4.36 (m, 2H), 4.19 (dd, $J=11.6, 7.2$ Hz, 1H), 2.15 (s, 3H); ¹⁹F NMR (471MHz, 氯仿-d) δ -128.77 (s, 1F); LC-MS: 方法H, RT=2.00min, MS (ESI) m/z : 362.0和364.0 (M+H)⁺。

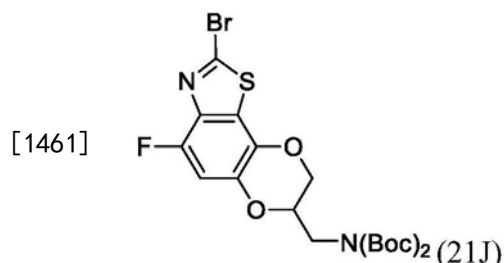
[1457] 中间体21I: (2-溴-4-氟-7,8-二氢-[1,4]二氧杂环己烯并[2',3':3,4]苯并[1,2-d]噻唑-7-基) 甲醇



[1459] 向用冰浴冷却的中间体21H (1.15g, 3.18mmol) / THF (14mL) 中添加1.0N NaOH (3.81mL, 3.81mmol)。搅拌10分钟后, 添加MeOH (2.0mL)。在0℃再搅拌20分钟后, 添加1.0N HCl (6.0mL)。混合物用EtOAc/THF/水稀释。收集有机层, 用饱和碳酸氢钠、盐水洗涤并经硫

酸钠干燥。蒸发溶剂后,中间体21I (1.07g, 3.34mmol, 105%产率) 获得, 其为棕色固体。¹H NMR (500MHz, 甲醇-d₄) δ6.84 (d, J=10.5Hz, 1H), 4.45 (dd, J=11.4, 2.3Hz, 1H), 4.31-4.28 (m, 1H), 4.19 (dd, J=11.4, 7.6Hz, 1H), 3.86-3.78 (m, 2H); ¹⁹F NMR (471MHz, 甲醇-d₄) δ-130.37 (s, 1F); LC-MS: 方法H, RT=1.80min, MS (ESI) m/z: 320.0和322.0 (M+H)⁺。

[1460] 中间体21J: N-({4-溴-7-氟-10,13-二氧杂-3-硫杂-5-氮杂三环[7.4.0.0^{2,6}]十三-1(9),2(6),4,7-四烯-11-基}甲基)-N-[(叔丁氧基)羰基]氨基甲酸叔丁酯



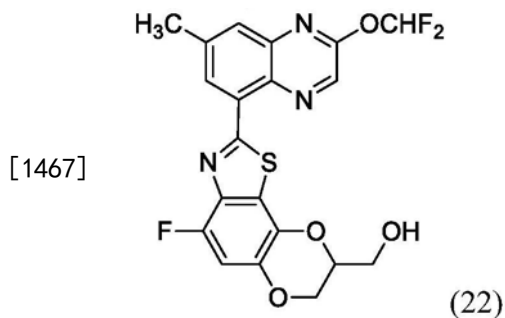
[1462] 将DIAD (0.182mL, 0.937mmol) 于THF (2mL) 中的溶液添加至亚氨二甲酸二叔丁酯 (204mg, 0.937mmol)、中间体21I (100mg, 0.312mmol) 和三苯基膦 (246mg, 0.937mmol) 于THF (3mL) 中的溶液中。将反应混合物在45℃加热过夜。混合物用DCM和饱和NaHCO₃稀释, 用DCM萃取, 合并的有机层用盐水洗涤, 用MgSO₄干燥并浓缩。用40g ISCO柱 (用0-30% EtOAc/己烷洗脱20分钟) 纯化粗样品。收集期望级分, 得到中间体21J (120mg, 0.116mmol, 37.0%产率)。¹H NMR (500MHz, 氯仿-d) δ7.90 (d, J=7.98Hz, 1H), 7.45 (t, J=7.84Hz, 1H), 7.30 (dd, J=0.83, 7.43Hz, 1H), 4.98 (s, 2H), 1.41-1.46 (m, 18H)。LC-MS: 方法C, RT=2.45min, MS (ESI) m/z: 419和421 [M-Boc]⁺。

[1463] 实施例21:

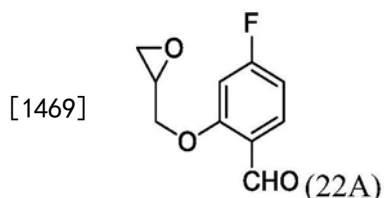
[1464] 向中间体I-1 (38.8mg, 0.116mmol)、中间体21J (120mg, 0.116mmol) 和PdCl₂ (dppf)-CH₂Cl₂加合物 (4.72mg, 5.78μmol) 中添加甲苯 (0.75mL)、EtOH (0.25mL) 和碳酸钠 (0.116mL, 2M, 0.231mmol)。将混合物用氩气脱气5分钟。将反应混合物于微波反应器中在135℃加热40分钟。向反应混合物中添加EtOAc/水/盐水。通过用硅藻土垫过滤除去不溶性物质。收集有机层, 用盐水洗涤, 经硫酸钠干燥。蒸发溶剂后, 粗产物溶于少量氯仿并装载至12g ISCO柱, 将其用己烷洗脱3分钟, 然后用0%至75%二氯甲烷/己烷的梯度洗脱20分钟。合并期望级分并浓缩。经由制备型LC/MS (方法D, 55-95%B, 历经10分钟, 然后在100%B保持5分钟) 进一步纯化样品。合并含有期望产物的级分并经由离心蒸发进行干燥, 得到实施例21 (3.1mg, 5.65μmol, 4.89%产率)。¹H NMR (500MHz, 甲醇-d₄) δ8.71 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.83-7.49 (m, 2H), 6.84 (d, J=11.0Hz, 1H), 4.47 (dd, J=11.6, 1.9Hz, 1H), 4.37-4.29 (m, 1H), 4.22 (br. s., 1H), 4.10 (dd, J=11.0, 7.7Hz, 1H), 3.47-3.42 (m, 2H), 2.65 (s, 3H), 1.45 (s, 9H)。LC-MS: 方法C, RT=2.88min, MS (ESI) m/z: 649.2 (M+H)⁺。分析型HPLC纯度 (方法B): 100%。

[1465] 实施例22

[1466] (2-(2-(二氟甲氧基)-7-甲基喹喔啉-5-基)-4-氟-7,8-二氢-[1,4]二氧杂环己烯并[2',3':3,4]苯并[1,2-d]噻唑-8-基) 甲醇

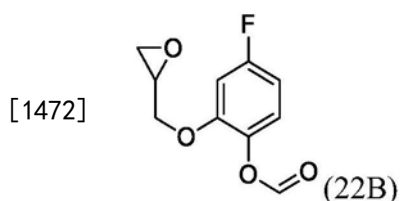


[1468] 中间体22A:4-氟-2-(氧杂环丙-2-基甲氧基)苯甲醛



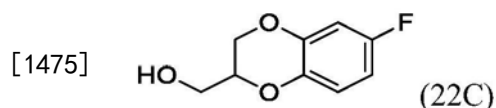
[1470] 向4-氟-2-羟基苯甲醛(1.9g, 13.56mmol)于DMF(30mL)中的溶液中添加 Cs_2CO_3 (9.72g, 29.8mmol),接着添加2-(溴甲基)氧杂环丙烷(2.090mL, 24.41mmol)。将混合物在室温搅拌10分钟,然后在50℃搅拌1.5小时。将其冷却至室温后,将反应混合物用EtOAc/水稀释。收集有机层,用盐水洗涤,经硫酸钠干燥。蒸发溶剂后,粗产物溶于少量氯仿并装载至120g硅胶管柱,将其用己烷洗脱3分钟,然后用0%至40%EtOAc/己烷的梯度洗脱15分钟。合并期望的级分并浓缩,得到中间体22A(2.6g, 13.25mmol, 98%产率),其为白色固体。 ^1H NMR(400MHz, 甲醇- d_4) δ 10.36(d, $J=0.5\text{Hz}$, 1H), 7.84(dd, $J=8.6, 6.8\text{Hz}$, 1H), 7.01(dd, $J=11.1, 2.3\text{Hz}$, 1H), 6.89-6.79(m, 1H), 4.52(dd, $J=11.4, 2.3\text{Hz}$, 1H), 4.03(dd, $J=11.6, 6.3\text{Hz}$, 1H), 3.47-3.39(m, 1H), 2.92(dd, $J=4.8, 4.3\text{Hz}$, 1H), 2.81(dd, $J=4.9, 2.7\text{Hz}$, 1H)。LC-MS:方法C, RT=1.42min, MS(ESI) m/z :无 $(\text{M}+\text{H})^+$ 。

[1471] 中间体22B:甲酸4-氟-2-(氧杂环丙-2-基甲氧基)苯基酯



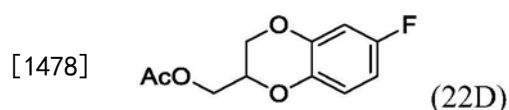
[1473] 向中间体22A(2.6g, 13.25mmol)于二氯甲烷(50mL)中的经搅拌溶液中添加mCPBA(4.19g, 18.22mmol),接着添加三氟乙酸(1.021mL, 13.25mmol)/二氯甲烷(5.0mL)。将混合物在室温搅拌3.0小时。TLC指示反应完成。添加10%硫代硫酸钠(10.0mL)以淬灭反应。真空除去溶剂。将反应在EtOAc/饱和碳酸氢钠之间分配。收集有机层,用饱和碳酸氢钠、盐水洗涤,经硫酸钠干燥。蒸发溶剂后,粗产物溶于少量氯仿并装载至120g硅胶管柱,将其用己烷洗脱3分钟,然后用0%至40%EtOAc/己烷的梯度洗脱15分钟。合并期望的级分并浓缩,得到中间体22B(2.7g, 11.45mmol, 86%产率),其为无色油状物。 ^1H NMR(400MHz, 甲醇- d_4) δ 7.11(dd, $J=8.8, 5.8\text{Hz}$, 1H), 6.98(dd, $J=10.4, 2.8\text{Hz}$, 1H), 6.77-6.68(m, 1H), 4.37(dd, $J=11.6, 2.3\text{Hz}$, 1H), 3.93(dd, $J=11.5, 6.2\text{Hz}$, 1H), 2.86(t, $J=4.5\text{Hz}$, 1H), 2.73(dd, $J=4.9, 2.7\text{Hz}$, 1H)。 ^{19}F NMR(376MHz, 甲醇- d_4) δ -117.05(s, 1F)。LC-MS:方法C, RT=1.39min, MS(ESI) m/z :235 $(\text{M}+\text{Na})^+$ 。

[1474] 中间体22C: (6-氟-2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烯-2-基) 甲醇



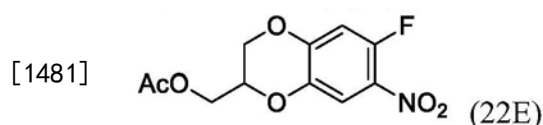
[1476] 向中间体22B (2.7g, 11.45mmol) / MeOH (60mL) 中添加碳酸钾 (5.22g, 37.8mmol)。将混合物在室温搅拌过夜。TLC指示反应完成。将混合物用1.0N HCl (40mL) 处理。真空除去甲醇。将残余物在EtOAc/水之间分配。有机层用盐水洗涤, 经硫酸钠干燥。蒸发溶剂后, 粗产物溶于少量氯仿并装载至120g硅胶管柱, 将其用己烷洗脱3分钟, 然后用0%至50% EtOAc/己烷的梯度洗脱20分钟。合并期望的级分并浓缩, 得到中间体22C (1.72g, 9.34mmol, 82%产率), 其为白色固体。¹H NMR (400MHz, 甲醇-d₄) δ 6.83 (dd, J=9.0, 5.4Hz, 1H), 6.63-6.51 (m, 2H), 4.32 (dd, J=11.4, 2.3Hz, 1H), 4.18-4.09 (m, 1H), 4.07-4.00 (m, 1H), 3.75 (t, J=4.4Hz, 2H)。LC-MS: 方法C, RT=1.51min, MS (ESI) m/z: 无 (M+H)⁺。

[1477] 中间体22D: 乙酸 (6-氟-2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烯-2-基) 甲基酯



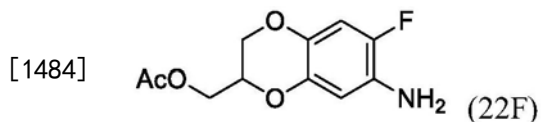
[1479] 在0℃, 向中间体22C (1.72g, 9.34mmol) 于THF (40mL) 中的溶液中添加TEA (3.25mL, 23.35mmol), 接着添加乙酰氯 (0.830mL, 11.67mmol)。将混合物在0℃搅拌10分钟, 然后在室温搅拌2.0小时。将混合物用EtOAc稀释, 用水洗涤。有机层用1.0NHCl、饱和碳酸氢钠、盐水洗涤, 经硫酸钠干燥。蒸发溶剂后, 粗产物溶于少量氯仿并装载至24g硅胶管柱, 将其用己烷洗脱3分钟, 然后用0%至40% EtOAc/己烷的梯度洗脱18分钟。合并期望的级分并浓缩, 得到中间体22D (2.0g, 8.84mmol, 95%产率), 其为无色油状物。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 6.84 (dd, J=8.8, 5.3Hz, 1H), 6.70-6.48 (m, 2H), 4.43-4.23 (m, 4H), 4.05 (dd, J=11.5, 6.9Hz, 1H), 2.12 (s, 3H)。¹⁹F NMR (376MHz, 氯仿-d) δ -116.48--127.89 (m, 1F)。LC-MS: 方法C, RT=1.81min, MS (ESI) m/z: 249 (M+Na)⁺。

[1480] 中间体22E: 乙酸 (6-氟-7-硝基-2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烯-2-基) 甲基酯



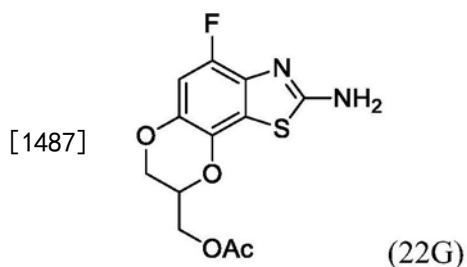
[1482] 在0℃, 向用冰浴冷却的中间体22D (2.0g, 8.84mmol) 于乙酸 (2.0mL) 中的溶液中逐滴添加发烟硝酸 (1.651mL, 35.4mmol)。将混合物在0℃搅拌1.0小时。HPLC指示与起始物质共同洗脱, 但是LCMS指示反应干净。将其用冰水淬灭。除去水层, 有机层用饱和碳酸氢钠 (3X)、盐水洗涤, 经硫酸钠干燥。蒸发溶剂后, 用120g ISCO柱 (用0-100% EtOAc/己烷洗脱40分钟) 纯化粗样品。收集期望级分, 获得中间体22E (2.2g, 8.11mmol, 92%产率), 其为白色固体。¹H NMR (500MHz, 氯仿-d) δ 7.73 (d, J=7.2Hz, 1H), 6.80 (d, J=11.3Hz, 1H), 4.43 (t, J=2.5Hz, 1H), 4.41 (t, J=2.1Hz, 1H), 4.35 (t, J=4.8Hz, 2H), 4.15 (dd, J=12.1, 7.7Hz, 1H), 2.14 (s, 3H)。LC-MS: 方法C, RT=1.72min, MS (ESI) m/z: 230 [M+1-Ac]⁺。

[1483] 中间体22F: 乙酸 (7-氨基-6-氟-2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烯-2-基) 甲基酯



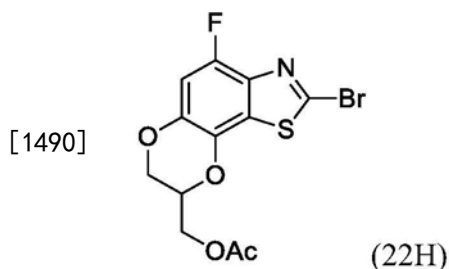
[1485] 在氩气下,向中间体22E (2.2g, 8.11mmol) 于乙酸乙酯 (30mL) 中的溶液中添加10% Pd/C (350mg, 8.11mmol)。将混合物在氢气气氛(气球)下在室温搅拌3小时。HPLC和TLC指示反应完成。通过过滤除去Pd/C。浓缩滤液,得到中间体22F (1.9g, 7.88mmol, 97%产率),其为无色油状物。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 6.59 (d, J=11.4Hz, 1H), 6.35 (d, J=8.6Hz, 1H), 4.45-4.18 (m, 4H), 4.04-3.92 (m, 1H), 3.45 (br.s., 2H), 2.11 (s, 3H)。¹⁹F NMR (376MHz, 氯仿-d) δ -136.37--152.99 (m, 2F)。LC-MS: 方法C, RT=1.07min, MS (ESI) m/z: 242 [M+1]⁺。

[1486] 中间体22G: 乙酸 (2-氨基-4-氟-7,8-二氢-[1,4]二氧杂环己烯并[2',3':3,4]苯并[1,2-d]噻唑-8-基) 甲基酯



[1488] 向中间体22F (1.7g, 7.05mmol) / 乙腈 (20mL) 中添加硫氰酸铵 (0.805g, 10.57mmol)。将混合物在室温搅拌10分钟。逐滴添加苄基三甲基三溴化铵 (2.75g, 7.05mmol) / 乙腈 (10mL) (5min)。将混合物在室温搅拌过夜。混合物用EtOAc/饱和碳酸氢钠稀释。通过过滤除去不溶性物质。收集滤液的有机层,用盐水洗涤,经硫酸钠干燥。蒸发溶剂后,获得中间体22G (1.95g, 6.54mmol, 93%产率),其为黄色固体。¹H NMR (400MHz, 甲醇-d₄) δ 6.65 (dd, J=11.1, 4.5Hz, 1H), 4.59-4.46 (m, 1H), 4.43-4.27 (m, 3H), 4.11 (ddd, J=11.6, 6.9, 4.5Hz, 1H), 2.09 (d, J=4.5Hz, 3H)。¹⁹F NMR (376MHz, 甲醇-d₄) δ -136.98 (br.s., 1F)。LC-MS: 方法C, RT=1.45min, MS (ESI) (m/z): 299 [M+1]⁺。

[1489] 中间体22H: 乙酸 (2-溴-4-氟-7,8-二氢-[1,4]二氧杂环己烯并[2',3':3,4]苯并[1,2-d]噻唑-8-基) 甲基酯



[1491] 在氩气下,将叔丁腈 (1.706mL, 12.91mmol) 添加至溴化铜 (II) (2.80g, 12.54mmol) / 无水乙腈 (30mL)。将混合物在室温搅拌10分钟。逐滴添加中间体22G (2.2g, 7.38mmol) 于无水乙腈 (30mL) 中的混悬液。将反应混合物在室温搅拌1.5小时。HPLC和LCMS指示反应干净。真空除去乙腈,将反应混合物用EtOAc稀释,用1.0N HCl淬灭。收集有机层,用0.5N HCl (2X)、饱和碳酸氢钠、盐水洗涤,经硫酸钠干燥。蒸发溶剂后,获得中间体22H (2.33g, 6.43mmol, 87%产率),其为棕色油状物。其未经进一步纯化即用于下一步。¹H NMR

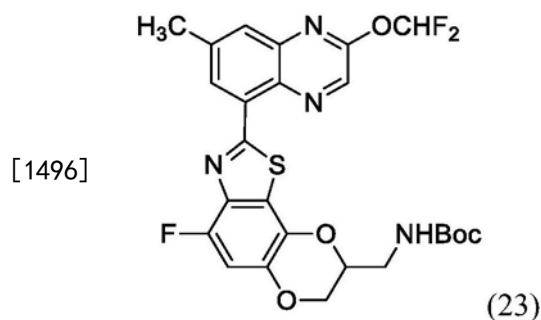
(400MHz, 氯仿-d) δ 6.83 (d, $J=10.4$ Hz, 1H), 4.52 (dtd, $J=7.1, 5.1, 2.4$ Hz, 1H), 4.45-4.29 (m, 2H), 4.23-4.08 (m, 2H), 2.18-2.10 (m, 3H)。 ^{19}F NMR (376MHz, 氯仿-d) δ -129.42 (s, 1F)。LC-MS: 方法C, RT=2.00min, MS (ESI) m/z : 361.9和363.9 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[1492] 实施例22:

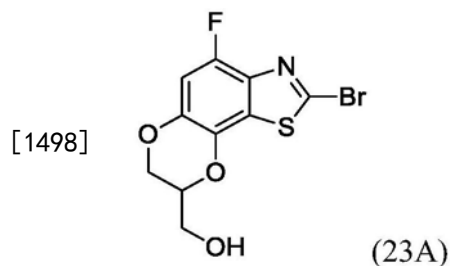
[1493] 向中间体I-1 (40mg, 0.119mmol)、中间体22H (44mg, 0.121mmol) 和 $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\cdot\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 加合物 (4.86mg, 5.95 μmol) 中添加甲苯 (0.75mL)、EtOH (0.25mL) 和碳酸钠 (0.119mL, 2M, 0.238mmol)。将混合物用氩气脱气5分钟。将反应混合物于微波反应器中在135 $^\circ\text{C}$ 加热40分钟。向反应混合物中添加EtOAc/水/盐水。通过用硅藻土垫过滤除去不溶性物质。收集有机层, 用盐水洗涤, 经硫酸钠干燥。蒸发溶剂后, 将粗产物溶于少量DCM并装载至12g ISC0柱, 将其用己烷洗脱3分钟, 然后用0%至75%二氯甲烷/己烷的梯度洗脱20分钟。合并期望级分并浓缩。经由制备型LC/MS (方法C, 40-75%B, 历经10分钟, 然后在100%B保持5分钟) 进一步纯化样品。合并含有期望产物的级分并经由离心蒸发进行干燥, 得到实施例22 (10.4mg, 0.023mmol, 19.45%产率)。 ^1H NMR (500MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.18 (s, 1H), 7.89 (d, $J=1.7$ Hz, 1H), 7.09 (s, 1H), 7.25-6.86 (m, 1H), 6.28 (d, $J=11.0$ Hz, 1H), 4.37 (t, $J=5.5$ Hz, 1H), 3.67 (dd, $J=11.6, 2.2$ Hz, 1H), 3.55 (td, $J=5.0, 2.5$ Hz, 1H), 3.35 (dd, $J=11.4, 7.6$ Hz, 1H), 3.03-2.87 (m, 2H), 1.85 (s, 3H)。LC-MS: 方法C, RT=2.35min, MS (ESI) m/z : 450.0 $(\text{M}+\text{H})^+$ 。分析型HPLC纯度 (方法B): 100%。

[1494] 实施例23

[1495] ((2-(2-(二氟甲氧基)-7-甲基喹啉-5-基)-4-氟-7,8-二氢-[1,4]二氧杂环己烯并[2',3':3,4]苯并[1,2-d]噻唑-8-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯



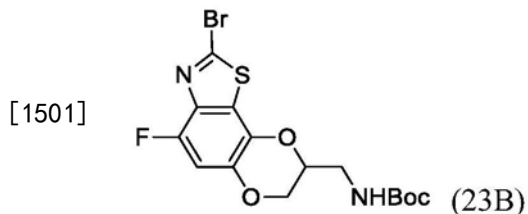
[1497] 中间体23A: (2-溴-4-氟-7,8-二氢-[1,4]二氧杂环己烯并[2',3':3,4]苯并[1,2-d]噻唑-8-基) 甲醇



[1499] 向用冰浴冷却的中间体22H (2.3g, 6.35mmol) 于THF (30mL) 中的溶液中添加1.0N NaOH (7.62mL, 7.62mmol)。搅拌10分钟后, 添加MeOH (2.0mL)。将混合物在室温搅拌1小时。添加1.0N HCl (6.0mL) 以淬灭反应。混合物用EtOAc/THF/水稀释。收集有机层, 用饱和碳酸氢钠、盐水洗涤, 经硫酸钠干燥。蒸发溶剂后, 获得中间体23A (2g, 6.25mmol, 98%产率), 其为

棕色固体。¹H NMR (400MHz, 甲醇-d₄) δ6.81 (d, J=10.6Hz, 1H), 4.44-4.23 (m, 2H), 4.15 (dd, J=11.5, 7.5Hz, 1H), 3.88-3.77 (m, 2H)。¹⁹F NMR (376MHz, 甲醇-d₄) δ-131.18 (s, 1F)。LC-MS: 方法C, RT=1.82min, MS (ESI) m/z: 319.9和321.9 (M+H)⁺。

[1500] 中间体23B: ((2-溴-4-氟-7,8-二氢-[1,4]二氧杂环己烯并[2',3':3,4]苯并[1,2-d]噻唑-8-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯



[1502] 将DIAD (0.146mL, 0.750mmol) 添加至亚氨基二甲酸二叔丁酯 (65.2mg, 0.300mmol)。历经3小时, 经由注射泵, 在45℃将中间体23A (80mg, 0.250mmol) 和三苯基膦 (197mg, 0.750mmol) / 甲苯 (2mL) 添加至上述溶液中。将反应混合物在45℃搅拌过夜。混合物用DCM和饱和NaHCO₃稀释, 用DCM萃取, 合并的有机层用盐水洗涤, 用MgSO₄干燥并浓缩。用12g ISCO柱 (用0-100% DCM/己烷洗脱20分钟) 纯化粗样品, 收集期望级分, 得到中间体23B (80mg, 0.077mmol, 30.8%产率), 其为黄色固体。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ6.82 (d, J=10.4Hz, 1H), 4.52 (qd, J=6.1, 2.1Hz, 1H), 4.35 (dd, J=11.9, 2.3Hz, 1H), 4.13-4.04 (m, 2H), 3.85 (dd, J=14.5, 5.7Hz, 1H), 1.51 (s, 18H)。¹⁹F NMR (376MHz, 氯仿-d) δ-129.89 (s, 1F)。LC-MS: 方法C, RT=2.44min, MS (ESI) m/z: 419和421 [M+1-Boc]⁺。

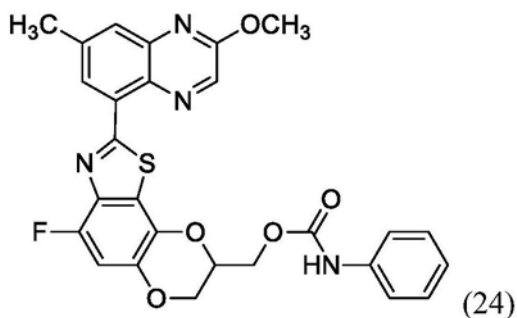
[1503] 实施例23:

[1504] 向中间体I-1 (25.9mg, 0.077mmol)、中间体23B (80mg, 0.077mmol) 和PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂加合物 (3.14mg, 3.85μmol) 中添加甲苯 (0.75mL)、EtOH (0.25mL) 和碳酸钠 (0.077mL, 2M, 0.154mmol)。将混合物用氩气脱气5分钟。将反应混合物于微波反应器中在135℃加热40分钟。LCMS指示反应干净。向反应混合物中添加EtOAc/水/盐水。通过用硅藻土垫过滤除去不溶性物质。收集有机层, 用盐水洗涤, 经硫酸钠干燥。蒸发溶剂后, 粗产物溶于少量氯仿并装载至12g ISCO柱, 将其用己烷洗脱3分钟, 然后用0%至75%二氯甲烷/己烷的梯度洗脱20分钟。收集期望级分并经由制备型HPLC (方法A, 30-100%B, 10分钟) 进一步纯化。将期望级分置于SpeedVac中过夜, 以除去溶剂, 然后冻干, 得到实施例23 (3mg, 5.25μmol, 6.82%产率)。¹H NMR (400MHz, 乙腈-d₃) δ8.89-8.61 (m, 2H), 7.84 (s, 1H), 8.00-7.45 (m, 1H), 6.94 (d, J=11.4Hz, 1H), 5.66 (br. s., 1H), 4.49-4.36 (m, 2H), 4.11 (dd, J=11.9, 7.1Hz, 1H), 3.58-3.33 (m, 2H), 2.70 (s, 3H), 1.44 (s, 9H)。¹⁹F NMR (376MHz, 乙腈-d₃) δ-90.54 (s, 2F), -132.85 (br. s., 1F)。LC-MS: 方法C, RT=2.42min, MS (ESI) m/z: 542.9 (M+H)⁺。分析型HPLC纯度 (方法A): 96%。

[1505] 实施例24

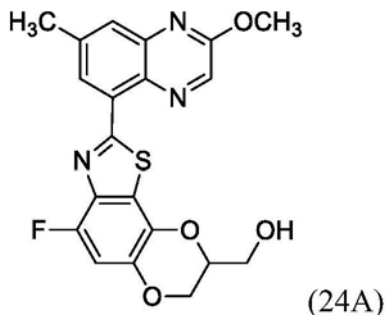
[1506] 苯基氨基甲酸(4-氟-2-(2-甲氧基-7-甲基喹啉-5-基)-7,8-二氢-[1,4]二氧杂环己烯并[2',3':3,4]苯并[1,2-d]噻唑-8-基)甲基酯

[1507]



[1508] 中间体24A: (4-氟-2-(2-甲氧基-7-甲基喹喔啉-5-基)-7,8-二氢-[1,4]二氧杂环己烯并[2',3':3,4]苯并[1,2-d]噻唑-8-基) 甲醇

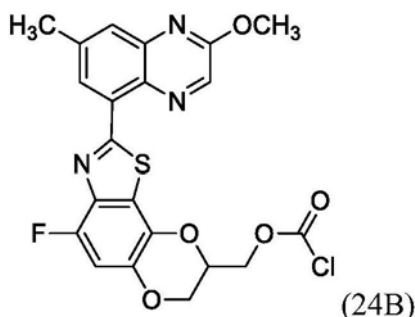
[1509]



[1510] 向实施例22 (334mg, 0.743mmol) 于DMF (5mL) 中的溶液中添加甲醇钠 (4.46mL, 0.5M, 2.230mmol)。将混合物在室温搅拌1小时。LCMS指示反应完成。混合物用EtOAc和水稀释, 用EtOAc萃取, 合并的有机层用盐水洗涤, 用MgSO₄干燥并浓缩。用40g ISCO柱 (用0-100% EtOAc/己烷洗脱20分钟) 纯化粗样品。收集期望级分并浓缩, 得到中间体24A (175mg, 0.423mmol, 57.0%产率), 其为黄色固体。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 8.80 (s, 1H), 8.60 (d, J = 1.7Hz, 1H), 7.89-7.79 (m, 1H), 7.11 (d, J = 11.0Hz, 1H), 5.18 (t, J = 5.6Hz, 1H), 4.48 (dd, J = 11.7, 2.3Hz, 1H), 4.41-4.32 (m, 1H), 4.17 (dd, J = 11.6, 7.4Hz, 1H), 4.08 (s, 3H), 3.74 (td, J = 5.2, 2.8Hz, 1H), 2.64 (s, 3H)。LC-MS: 方法C, RT = 2.38min, MS (ESI) m/z: 414 (M+H)⁺。

[1511] 中间体24B: 氯甲酸 (4-氟-2-(2-甲氧基-7-甲基喹喔啉-5-基)-7,8-二氢-[1,4]二氧杂环己烯并[2',3':3,4]苯并[1,2-d]噻唑-8-基) 甲基酯

[1512]



[1513] 向中间体24A (60mg, 0.145mmol) 于THF (5mL) 中的溶液中添加光气 (0.614mL, 20% 于甲苯中, 1.161mmol) 并将混合物在室温搅拌1小时。LCMS指示反应完成。除去溶剂过夜, 得到中间体24B (65mg, 0.137mmol, 94%产率), 其为固体。样品未经纯化即用于下一步。LC-MS: 方法C, RT = 2.59min, MS (ESI) m/z: 476 (M+H)⁺。

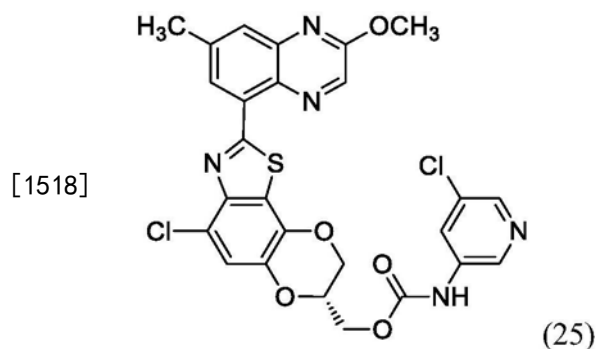
[1514] 实施例24:

[1515] 向中间体24B (10mg, 0.021mmol) 于DCM (1mL) 中的溶液中添加苯胺 (5.87mg,

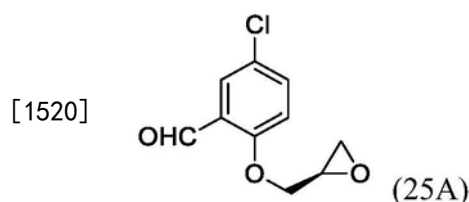
0.063mmol) 和 DIEA (0.037mL, 0.210mmol)。将混合物在室温搅拌1小时, LCMS指示反应完成。除去溶剂, 经由制备型LC/MS (方法D, 55-90%B, 历经10分钟, 然后在100%B保持5分钟) 纯化残余物。合并含有期望产物的级分并经由离心蒸发进行干燥, 得到实施例24 (3.9mg, 7.32 μ mol, 34.9%产率)。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 7.89 (s, 1H), 7.74 (d, J=1.9Hz, 1H), 7.00 (dd, J=1.8, 1.0Hz, 1H), 6.64 (d, J=7.7Hz, 2H), 6.51-6.39 (m, 2H), 6.31 (d, J=11.0Hz, 1H), 6.20-6.11 (m, 1H), 3.95-3.84 (m, 1H), 3.74 (dd, J=11.6, 2.2Hz, 1H), 3.68-3.58 (m, 2H), 3.43 (dd, J=11.8, 7.2Hz, 1H), 3.24 (s, 3H), 1.80 (s, 3H)。LC-MS: 方法C, RT=2.59min, MS (ESI) m/z: 533.3 (M+H)⁺。分析型HPLC纯度 (方法B): 100%。

[1516] 实施例25

[1517] (5-氯吡啶-3-基) 氨基甲酸 (R) - (4-氯-2- (2-甲氧基-7-甲基喹喔啉-5-基) -7,8-二氢-[1,4]二氧杂环己烯并[2',3':3,4]苯并[1,2-d]噻唑-7-基) 甲基酯

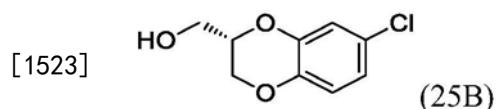


[1519] 中间体25A: (R) -5-氯-2- (氧杂环丙-2-基甲氧基) 苯甲醛



[1521] 向5-氯-2-羟基苯甲醛 (4g, 25.5mmol) 于DMF (50mL) 中的溶液中添加3-硝基苯磺酸 (R) -氧杂环丙-2-基甲基酯 (7.29g, 28.1mmol) 和Cs₂CO₃ (24.97g, 77mmol)。将混合物在室温搅拌过夜。LCMS指示反应完成。混合物用EtOAc和水稀释, 用EtOAc萃取, 合并的有机层用饱和碳酸氢钠、盐水洗涤, 经MgSO₄干燥并浓缩。用120g ISCO柱 (用0-100%EtOAc/己烷洗脱40分钟) 纯化粗样品。收集期望级分并浓缩, 得到中间体25A (5g, 23.52mmol, 92%产率), 其为类白色固体。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 10.46 (s, 1H), 7.80 (d, J=2.6Hz, 1H), 7.49 (dd, J=8.9, 2.8Hz, 1H), 6.97 (d, J=9.0Hz, 1H), 4.41 (dd, J=11.2, 2.6Hz, 1H), 4.04 (dd, J=11.1, 5.8Hz, 1H), 3.41 (ddt, J=5.8, 4.1, 2.8Hz, 1H), 3.00-2.88 (m, 1H), 2.80 (dd, J=4.8, 2.6Hz, 1H)。LC-MS: 方法C, RT=1.64min, MS (ESI) m/z: 无 (M+H)⁺。

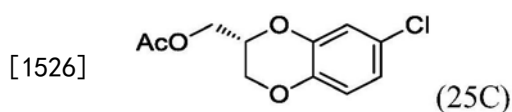
[1522] 中间体25B: (S) - (7-氯-2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烯-2-基) 甲醇



[1524] 向用水浴冷却的中间体25A (5.1g, 24.46mmol) 于二氯甲烷 (100mL) 中的经搅拌溶液中添加mCPBA (8.30g, 36.1mmol)。逐滴添加三氟乙酸 (1.884mL, 24.46mmol) / 二氯甲烷

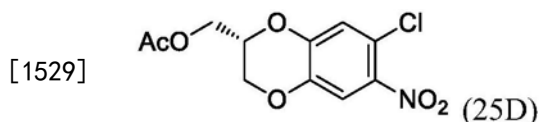
(10mL)。将混合物在室温搅拌2.0小时。TLC指示反应完成。通过先后添加饱和碳酸氢钠和10%硫代硫酸钠(20.0mL)淬灭反应,用二氯甲烷萃取。收集有机层,用饱和碳酸氢钠、盐水洗涤并经硫酸钠干燥。蒸发溶剂后,粗产物溶于少量氯仿并装载至80g硅胶管柱,将其用己烷洗脱2分钟,然后用0%至35%EtOAc/己烷的梯度洗脱18分钟。合并期望级分并浓缩成无色油状物。向上述油状物(3g,13.12mmol in MeOH(50mL)中添加碳酸钾(5.44g,39.4mmol)。将混合物在室温搅拌过夜。HPLC指示反应完成。将混合物用1.0N HCl(14mL)处理。真空除去甲醇。将残余物在EtOAc/水之间分配。有机层用盐水洗涤,经硫酸钠干燥。蒸发溶剂后,通过120g ISCO柱(用0-100%EtOAc/hex洗脱40分钟)纯化粗样品。收集期望级分并浓缩,得到中间体25B(1.7g,8.47mmol,64.6%产率),其为白色固体。¹H NMR(400MHz,氯仿-d) δ 6.90-6.86(m,1H),6.80(d,J=1.5Hz,2H),4.30-4.20(m,2H),4.07(dd,J=11.2,7.3Hz,1H),3.90-3.79(m,2H)。LC-MS:方法C,RT=1.72min,MS(ESI)m/z:223(M+Na)⁺。

[1525] 中间体25C:乙酸(R)-(7-氯-2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烯-2-基)甲基酯



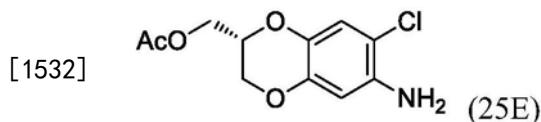
[1527] 在0℃,向中间体25B(1.7g,8.47mmol)于THF(30mL)中的溶液中添加TEA(2.95mL,21.18mmol),接着逐滴添加乙酰氯(10.59mL,1M于DCM中,10.59mmol)。将混合物在0℃搅拌10分钟并在室温搅拌1.0小时。LCMS指示反应完成。将混合物用EtOAc稀释,用水洗涤。有机层用0.5N HCl、饱和碳酸氢钠、盐水洗涤,经硫酸钠干燥。蒸发溶剂后,获得中间体25C(1.92g,7.91mmol,93%产率),其为油状物。其未经进一步纯化即用于下一步。¹H NMR(400MHz,氯仿-d) δ 6.92(dd,J=2.0,0.7Hz,1H),6.85-6.68(m,2H),4.47-4.36(m,1H),4.34-4.23(m,3H),4.05(dd,J=11.6,6.9Hz,1H),2.12(s,3H)。LC-MS:方法C,RT=2.01min,MS(ESI)m/z:265(M+Na)⁺。

[1528] 中间体25D:乙酸(R)-(7-氯-6-硝基-2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烯-2-基)甲基酯



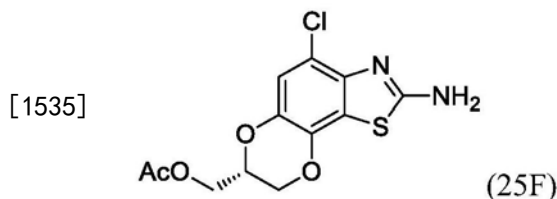
[1530] 向用冰浴在0℃冷却的中间体25C(1.9g,7.83mmol)于乙酸(20mL)中的溶液中逐滴添加发烟硝酸(1.827mL,39.2mmol)。将混合物在0℃搅拌30分钟。LCMS指示反应完成。将其用冰水淬灭。除去水层,有机层用饱和碳酸氢钠(3X)、盐水洗涤,经硫酸钠干燥。蒸发溶剂后,获得中间体25D(2.25g,7.82mmol,100%产率),其为白色固体,未经进一步纯化即用于下一步。¹H NMR(400MHz,氯仿-d) δ 7.62(s,1H),7.08(s,1H),4.49(dd,J=7.2,2.3Hz,1H),4.40-4.33(m,3H),4.11(dd,J=11.8,7.2Hz,1H),2.13(s,3H)。LC-MS:方法C,RT=1.90min,MS(ESI)m/z:310(M+Na)⁺。

[1531] 中间体25E:乙酸(R)-(6-氨基-7-氯-2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烯-2-基)甲基酯



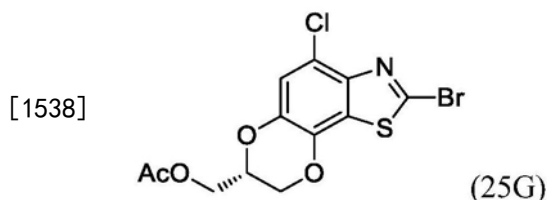
[1533] 向用水浴冷却的中间体25D (2.25g, 7.82mmol) 于MeOH (30mL) 和THF (30mL) 中的溶液中添加氯化铵 (6.69g, 125mmol) 和锌粉 (4.09g, 62.6mmol)。将混合物在室温搅拌3.0小时。HPLC指示反应干净。真空除去MeOH。将残余物用EtOAc/饱和碳酸氢钠稀释并在室温搅拌10分钟。将混合物经湿硅藻土垫过滤, 以除去不溶性物质。收集滤液, 有机层用盐水洗涤, 经硫酸钠干燥并浓缩, 得到中间体25E (1.62g, 6.29mmol, 80%产率), 其为无色油状物。¹H NMR (400MHz, 甲醇-d₄) δ6.75 (s, 1H), 6.39 (s, 1H), 4.34-4.21 (m, 4H), 4.03-3.95 (m, 1H), 2.07 (s, 3H)。LC-MS: 方法C, RT=1.28min, MS (ESI) m/z: 258 (M+H)⁺。

[1534] 中间体25F: 乙酸(R) - (2-氨基-4-氯-7,8-二氢-[1,4]二氧杂环己烯并[2',3':3,4]苯并[1,2-d]噻唑-7-基) 甲基酯



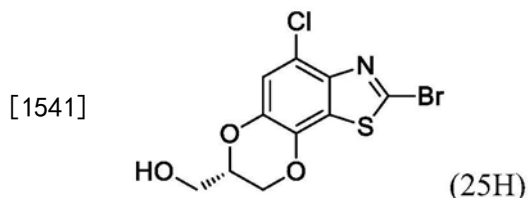
[1536] 向中间体25E (1.6g, 6.21mmol) 于乙腈 (25mL) 中的溶液中添加硫氰酸铵 (0.709g, 9.31mmol)。将混合物在室温搅拌10分钟。逐滴添加苄基三甲基三溴化铵 (2.54g, 6.52mmol)/乙腈 (8mL) (5min)。将混合物在室温搅拌过夜。HPLC和LCMS指示反应干净。将混合物用EtOAc/THF/饱和碳酸氢钠稀释。通过过滤除去不溶性物质。收集滤液的有机层, 用盐水洗涤, 经硫酸钠干燥。蒸发溶剂后, 获得中间体25F (1.9g, 6.04mmol, 97%产率), 其为黄色固体。其未经进一步纯化即用于下一步。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ6.98 (s, 1H), 7.05-6.94 (m, 1H), 5.40 (br. s., 2H), 4.44-4.32 (m, 4H), 4.17 (dd, J=11.3, 7.2Hz, 1H), 2.13 (s, 3H)。LC-MS: 方法C, RT=1.58min, MS (ESI) m/z: 315 (M+H)⁺。

[1537] 中间体25G: 乙酸(R) - (2-溴-4-氯-7,8-二氢-[1,4]二氧杂环己烯并[2',3':3,4]苯并[1,2-d]噻唑-7-基) 甲基酯



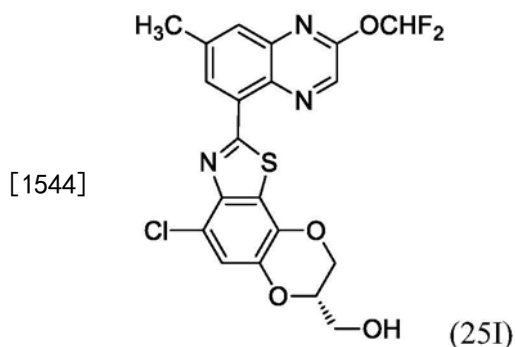
[1539] 在氩气下, 将叔丁腈 (0.367mL, 2.78mmol) 添加至溴化铜(II) (603mg, 2.70mmol)/无水乙腈 (5mL) 中。将混合物在室温搅拌10分钟。逐滴添加中间体25F (500mg, 1.589mmol) 于无水乙腈 (5mL) 中的混悬液。将反应混合物在室温搅拌2小时。LCMS指示反应完成。真空除去乙腈, 残余物用EtOAc稀释, 用1.0N HCl淬灭。收集有机层, 用0.5N HCl (2X)、饱和碳酸氢钠、盐水洗涤, 经硫酸钠干燥。蒸发溶剂后, 用快速色谱 (负载于氯仿中, 0%至70% EtOAc/己烷, 20分钟, 使用40g硅胶管柱) 纯化粗产物。合并期望级分并浓缩, 得到中间体25G (550mg, 1.453mmol, 91%产率), 其为类白色固体。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ7.15 (s, 1H), 4.45 (dd, J=11.7, 2.0Hz, 2H), 4.37-4.30 (m, 2H), 4.20 (d, J=4.2Hz, 1H), 2.13 (s, 3H)。LC-MS: 方法C, RT=2.13min, MS (ESI) m/z: 377和379 (M+H)⁺。

[1540] 中间体25H: (S) - (2-溴-4-氯-7,8-二氢-[1,4]二氧杂环己烯并[2',3':3,4]苯并[1,2-d]噻唑-7-基) 甲醇



[1542] 向用冰浴冷却的中间体25G (550mg, 1.453mmol) 于THF (5mL) 中的溶液中添加1.0N NaOH (2.18mL, 12.18mmol) 和MeOH (2mL)。将混合物在0℃搅拌1小时。LCMS指示反应完成。1.0N HCl (5.0mL) 添加以淬灭反应。混合物用EtOAc/水稀释。收集有机层, 用饱和碳酸氢钠、盐水洗涤, 经硫酸钠干燥。蒸发溶剂后, 获得中间体25H (465mg, 1.382mmol, 95%产率), 其为灰白色固体。¹H NMR (400MHz, 甲醇-d₄) δ7.18 (s, 1H), 4.52 (dd, J=11.1, 2.1Hz, 1H), 4.33-4.27 (m, 1H), 4.24 (d, J=11.2Hz, 1H), 3.82 (d, J=5.1Hz, 2H)。LC-MS: 方法C, RT=1.98min, MS (ESI) m/z: 335.9和337.9. (M+H)⁺。

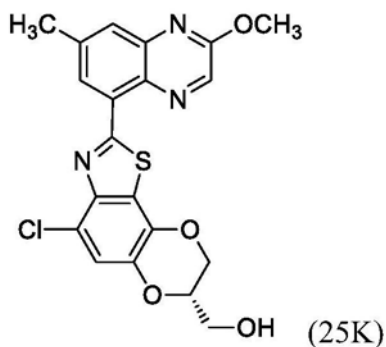
[1543] 中间体25I: (S) - (4-氯-2- (2- (二氟甲氧基) -7-甲基喹啉-5-基) -7,8-二氢-[1,4]二氧杂环己烯并[2',3':3,4]苯并[1,2-d]噻唑-7-基) 甲醇



[1545] 向中间体I-1 (382mg, 1.503mmol)、中间体25H (460mg, 1.367mmol) 和PdCl₂ (dppf) - CH₂Cl₂加合物 (55.8mg, 0.068mmol) 中添加甲苯 (4.5mL) 和EtOH (1.5mL)。将混合物超声处理1分钟, 并用氩气冲洗。向其中添加碳酸钠 (1.367mL, 2M, 2.73mmol)。将反应混合物在微波反应器中在130℃加热30分钟。将粗反应混合物直接负载到ISC0柱上, 未经后处理即进行纯化。用快速色谱 (5%至75% EtOAc/己烷, 历经15分钟, 使用12g硅胶管柱) 纯化粗产物。合并期望级分并浓缩, 得到中间体25I (280mg, 0.601mmol, 44.0%产率), 其为黄色固体。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ8.88 (d, J=1.8Hz, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.80 (dd, J=1.9, 1.0Hz, 1H), 7.87-7.45 (m, 1H), 7.22-7.16 (m, 1H), 4.53 (dd, J=11.0, 2.0Hz, 1H), 4.44-4.29 (m, 2H), 4.07-3.92 (m, 2H), 2.70 (s, 3H)。LC-MS: 方法C, RT=2.46min, MS (ESI) m/z: 466 (M+H)⁺。

[1546] 中间体25K: (S) - (4-氯-2- (2-甲氧基-7-甲基喹啉-5-基) -7,8-二氢-[1,4]二氧杂环己烯并[2',3':3,4]苯并[1,2-d]噻唑-7-基) 甲醇

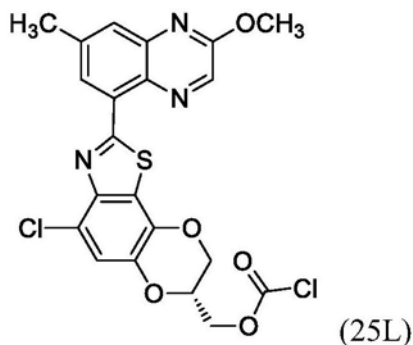
[1547]



[1548] 在室温,向中间体25I (280mg, 0.601mmol) 于THF (3mL) 中的溶液中添加5.4M甲醇钠/MeOH (0.390mL, 2.104mmol)。将反应混合物在室温搅拌30分钟。LCMS指示反应干净。反应混合物用EtOAc稀释,用0.5N HCl (2.0mL) 淬灭。有机层用饱和碳酸氢钠、盐水洗涤,干燥并浓缩,得到中间体25K (220mg, 0.512mmol, 85%产率), 其为黄色固体。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 8.75 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.27 (s, 1H), 5.15 (t, J=5.5Hz, 1H), 4.57 (d, J=11.3Hz, 1H), 4.33 (d, J=5.8Hz, 1H), 4.27-4.18 (m, 1H), 4.08 (s, 3H), 3.71 (dt, J=10.8, 5.5Hz, 2H), 2.64 (s, 3H)。LC-MS: 方法C, RT=2.50min, MS (ESI) m/z: 429.9 (M+H)⁺。

[1549] 中间体25L: 氯甲酸 (R) - (4-氯-2- (2-甲氧基-7-甲基喹啉-5-基) -7,8-二氢-[1,4]二氧杂环己烯并[2',3':3,4]苯并[1,2-d]噻唑-7-基) 甲基酯

[1550]



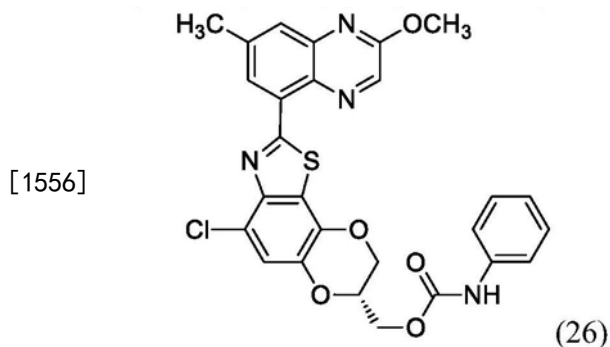
[1551] 在室温,向中间体25K (90mg, 0.209mmol) 于THF (3mL) 中的溶液中添加15%光气/甲苯 (0.738mL, 1.047mmol) 并将混合物在室温搅拌过夜。LCMS指示反应完成。真空除去溶剂。获得中间体25L, 其为黄色固体。其未经任何纯化即用于下一步。LC-MS: 方法C, RT=2.81min, MS (ESI) m/z: 493.9 (M+H)⁺。

[1552] 实施例25:

[1553] 向中间体25L (20mg, 0.041mmol) 于DCM (1mL) 和THF (0.5mL) 中的溶液中添加5-氯吡啶-3-胺 (18.28mg, 0.142mmol), 接着添加DIEA (0.071mL, 0.406mmol)。将混合物在室温搅拌0.5小时。LCMS指示反应完成。通过添加少量MeOH/水/0.1% TFA (HPLC溶剂) 淬灭反应。真空除去溶剂。将残余物溶于1ml DMF并经由制备型LC/MS (方法D, 55-95%B, 历经15分钟, 然后在100%B保持5分钟) 纯化。合并含有期望产物的级分并经由离心蒸发进行干燥, 得到实施例25 (7.9mg, 33%产率)。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 10.35 (br. s., 1H), 8.77 (s, 1H), 8.58 (dd, J=7.7, 1.9Hz, 2H), 8.28 (d, J=2.2Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.86 (dd, J=1.8, 1.0Hz, 1H), 7.32 (s, 1H), 4.80-4.69 (m, 1H), 4.65 (dd, J=11.4, 2.3Hz, 1H), 4.59-4.44 (m, 2H), 4.34 (dd, J=11.6, 7.2Hz, 1H), 4.09 (s, 3H), 2.65 (s, 3H)。LC-MS: 方法C, RT=2.80min, MS (ESI) m/z: 584.10 (M+H)⁺。分析型HPLC纯度 (方法B): 99%。

[1554] 实施例26

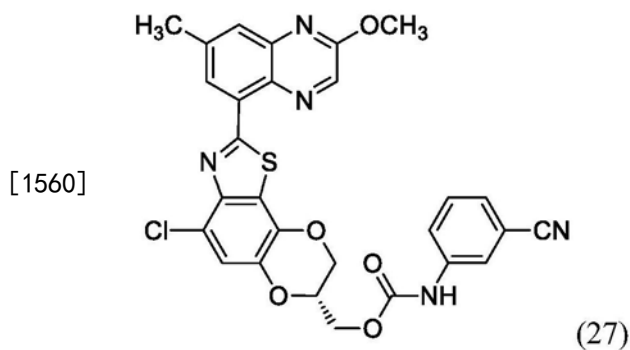
[1555] 苯基氨基甲酸(R)-(4-氯-2-(2-甲氧基-7-甲基喹喔啉-5-基)-7,8-二氢-[1,4]二氧杂环己烯并[2',3':3,4]苯并[1,2-d]噻唑-7-基)甲基酯



[1557] 向中间体25L (20mg, 0.041mmol) 于DCM (1mL) 和THF (0.5mL) 中的溶液中添加苯胺 (13.24mg, 0.142mmol), 接着添加DIEA (0.071mL, 0.406mmol)。将混合物在室温搅拌0.5小时。真空除去溶剂。经由制备型LC/MS (方法D, 60-100%B, 历经18分钟, 然后在100%B保持5分钟) 纯化残余物。合并含有期望产物的级分并经由离心蒸发进行干燥, 得到实施例26 (8.8mg, 0.016mmol, 39.5%产率)。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ9.84 (br. s., 1H), 8.54 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.48 (d, J=7.7Hz, 2H), 7.33-7.26 (m, 3H), 7.01 (t, J=7.3Hz, 1H), 4.75-4.61 (m, 2H), 4.52-4.39 (m, 2H), 4.35-4.25 (m, 1H), 4.07 (s, 3H), 2.63 (s, 3H)。LC-MS: 方法C, RT=2.85min, MS (ESI) m/z: 549.15 (M+H)⁺。分析型HPLC纯度 (方法B): 100%。

[1558] 实施例27

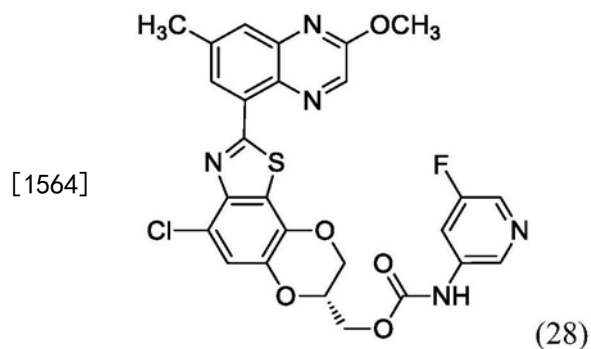
[1559] (3-氰基苯基)氨基甲酸(R)-(4-氯-2-(2-甲氧基-7-甲基喹喔啉-5-基)-7,8-二氢-[1,4]二氧杂环己烯并[2',3':3,4]苯并[1,2-d]噻唑-7-基)甲基酯



[1561] 向中间体25L (20mg, 0.041mmol) 于DCM (1mL) 和THF (0.5mL) 中的溶液中添加3-氨基苯甲腈 (16.80mg, 0.142mmol), 接着添加DIEA (0.071mL, 0.406mmol)。将混合物在室温搅拌0.5小时, 通过添加少量MeOH/水/0.1%TFA (HPLC溶剂) 淬灭。真空除去溶剂。经由制备型LC/MS (方法D, 60-100%B, 历经18分钟, 然后在100%B保持5分钟) 纯化残余物。合并含有期望产物的级分并经由离心蒸发进行干燥, 得到实施例27 (5.0mg, 8.54μmol, 21.01%产率)。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ10.25 (br. s., 1H), 8.69 (s, 1H), 8.52 (br. s., 1H), 7.88 (br. s., 1H), 7.79 (br. s., 1H), 7.74 (d, J=7.4Hz, 1H), 7.56-7.43 (m, 2H), 7.28 (s, 1H), 4.73-4.61 (m, 2H), 4.53-4.40 (m, 2H), 4.36-4.28 (m, 1H), 4.06 (br. s., 3H), 2.62 (br. s., 3H)。LC-MS: 方法C, RT=2.78min, MS (ESI) m/z: 574.20 (M+H)⁺。分析型HPLC纯度 (方法B): 98%。

[1562] 实施例28

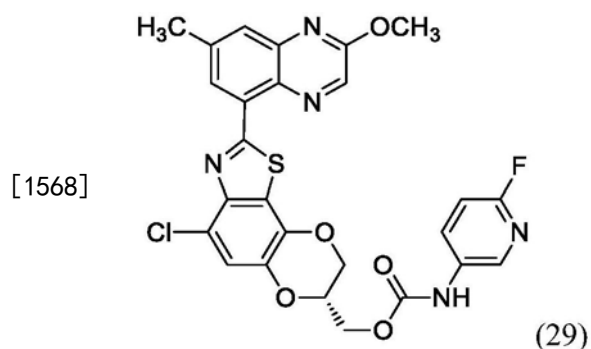
[1563] (5-氟吡啶-3-基)氨基甲酸(R)-(4-氯-2-(2-甲氧基-7-甲基喹喔啉-5-基)-7,8-二氢-[1,4]二氧杂环己烯并[2',3':3,4]苯并[1,2-d]噻唑-7-基)甲基酯



[1565] 向中间体25L (20mg, 0.041mmol) 于DCM (1mL) 和THF (0.5mL) 中的溶液中添加5-氟吡啶-3-胺 (15.94mg, 0.142mmol), 接着添加DIEA (0.071mL, 0.406mmol)。将混合物在室温搅拌1.0小时。通过添加少量MeOH/水/0.1% TFA (HPLC溶剂) 淬灭反应。真空除去溶剂。经由制备型LC/MS (方法D, 60-100%B, 历经20分钟, 然后在100%B保持5分钟) 纯化残余物。合并含有期望产物的级分并经由离心蒸发进行干燥, 得到实施例28 (3.7mg, 6.45 μ mol, 15.88%产率)。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 10.39 (br. s., 1H), 8.76 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.48 (br. s., 1H), 8.24 (br. s., 1H), 7.88-7.76 (m, 2H), 7.32 (s, 1H), 4.71 (br. s., 1H), 4.66 (d, J=11.6Hz, 1H), 4.57-4.44 (m, 2H), 4.38-4.29 (m, 1H), 4.08 (s, 3H), 2.65 (s, 3H)。LC-MS: 方法C, RT=2.52min, MS (ESI) m/z: 568.10 (M+H)⁺。分析型HPLC纯度 (方法B): 99%。

[1566] 实施例29

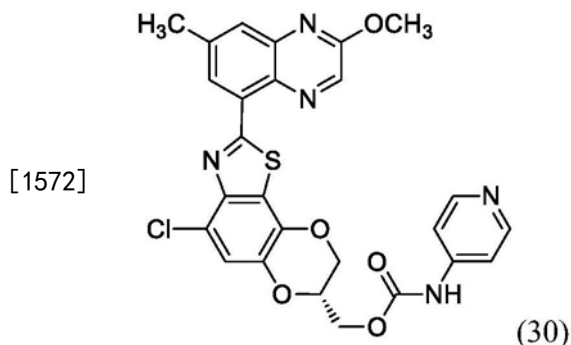
[1567] (6-氟吡啶-3-基)氨基甲酸(R)-(4-氯-2-(2-甲氧基-7-甲基喹喔啉-5-基)-7,8-二氢-[1,4]二氧杂环己烯并[2',3':3,4]苯并[1,2-d]噻唑-7-基)甲基酯



[1569] 向中间体25L (20mg, 0.041mmol) 于DCM (1mL) 和THF (0.5mL) 中的溶液中添加6-氟吡啶-3-胺 (15.94mg, 0.142mmol), 接着添加DIEA (0.071mL, 0.406mmol)。将混合物在室温搅拌1小时。通过添加少量MeOH/水/0.1% TFA (HPLC溶剂) 淬灭反应。真空除去溶剂。将残余物溶于1mL DMSO并经由制备型LC/MS (方法D, 60-100%B, 历经18分钟, 然后在100%B保持5分钟) 纯化。合并含有期望产物的级分并经由离心蒸发进行干燥, 得到实施例29 (6.6mg, 0.012mmol, 28.6%产率)。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 10.16 (br. s., 1H), 8.73 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.28 (br. s., 1H), 8.02 (d, J=9.1Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.15 (d, J=8.5Hz, 1H), 4.70 (br. s., 1H), 4.65 (d, J=11.3Hz, 1H), 4.52-4.42 (m, 2H), 4.35-4.29 (m, 1H), 4.08 (s, 3H), 2.64 (s, 3H)。LC-MS: 方法C, RT=22.69min, MS (ESI) m/z: 568.15 (M+H)⁺。分析型HPLC纯度 (方法B): 100%。

[1570] 实施例30

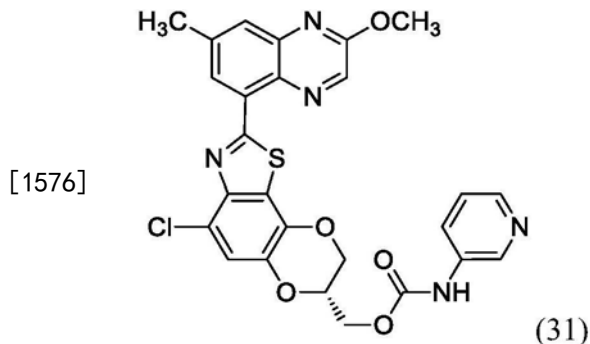
[1571] 吡啶-4-基氨基甲酸(R)-(4-氯-2-(2-甲氧基-7-甲基喹喔啉-5-基)-7,8-二氢-[1,4]二氧杂环己烯并[2',3':3,4]苯并[1,2-d]噻唑-7-基)甲基酯



[1573] 向中间体25L (20mg, 0.041mmol) 于DCM (1mL) 和THF (0.5mL) 中的溶液中添加吡啶-4-胺 (13.38mg, 0.142mmol), 接着添加DIEA (0.071mL, 0.406mmol)。将混合物在室温搅拌0.5小时。LCMS指示反应完成。通过添加少量MeOH/水/0.1%TFA (HPLC溶剂) 淬灭反应。真空除去溶剂。将残余物溶于1mL DMSO并经由制备型LC/MS (方法C, 35-70%B, 历经15分钟, 然后在100%B保持5分钟) 纯化。合并含有期望产物的级分并经由离心蒸发进行干燥, 得到实施例30 (8.3mg, 0.015mmol, 36.4%产率)。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 11.23 (br. s., 1H), 8.74 (s, 1H), 8.62 (d, J=5.5Hz, 2H), 8.56 (s, 1H), 7.86-7.79 (m, 3H), 7.30 (s, 1H), 4.74 (br. s., 1H), 4.66 (d, J=11.6Hz, 1H), 4.61-4.47 (m, 2H), 4.35 (br. s., 1H), 4.08 (s, 3H), 2.64 (s, 3H)。LC-MS: 方法C, RT=2.04min, MS (ESI) m/z: 550.15 (M+H)⁺。分析型HPLC纯度 (方法B): 98%。

[1574] 实施例31

[1575] 吡啶-3-基氨基甲酸(R)-(4-氯-2-(2-甲氧基-7-甲基喹喔啉-5-基)-7,8-二氢-[1,4]二氧杂环己烯并[2',3':3,4]苯并[1,2-d]噻唑-7-基)甲基酯

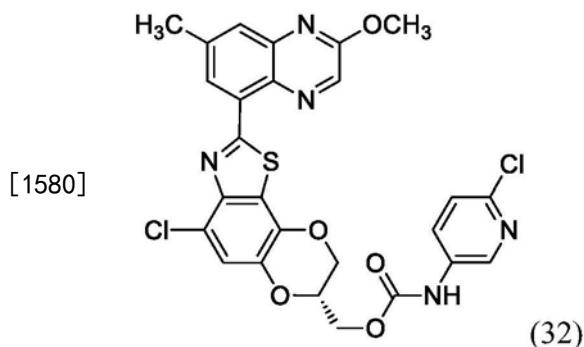


[1577] 向中间体25L (95mg, 0.193mmol) 于THF (3mL) 和甲苯中的溶液中添加吡啶-3-胺 (54.5mg, 0.579mmol)/DCM (2mL), 接着添加DIEA (0.337mL, 1.930mmol)。将混合物在室温搅拌过夜。LCMS指示反应完成。通过添加少量MeOH/水/0.1%TFA (HPLC溶剂) 淬灭反应。真空除去溶剂。将残余物溶于DMSO并通过制备型HPLC (方法A, 30至100%B, 接着100%B, 4分钟) 纯化。将期望级分置于SpeedVac中过夜, 以除去溶剂, 然后冻干, 得到实施例31 (50mg, 0.075mmol, 39.0%产率)。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 9.04 (br. s., 1H), 8.74 (br. s., 1H), 8.69 (d, J=1.8Hz, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.34 (d, J=5.1Hz, 1H), 7.78-7.69 (m, 2H), 7.15 (s, 1H), 4.60-4.50 (m, 4H), 4.31 (dd, J=11.4, 6.4Hz, 1H), 4.12 (s, 3H), 2.65 (s, 3H)。¹⁹F NMR (376MHz, 氯仿-d) δ -75.71 (s, 3F)。LC-MS: 方法C, RT=2.33min, MS (ESI) m/z: 550 (M+H)⁺。分

析型HPLC纯度(方法A):99%。

[1578] 实施例32

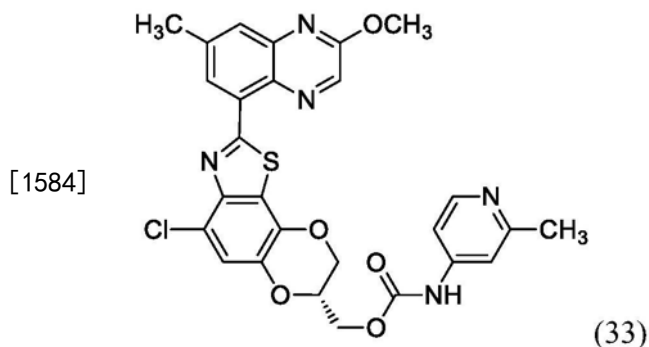
[1579] (6-氯吡啶-3-基)氨基甲酸(R)-(4-氯-2-(2-甲氧基-7-甲基喹喔啉-5-基)-7,8-二氢-[1,4]二氧杂环己烯并[2',3':3,4]苯并[1,2-d]噻唑-7-基)甲基酯



[1581] 向中间体25L (20mg, 0.041mmol) 于DCM (1mL) 和THF (0.5mL) 中的溶液中添加6-氯吡啶-3-胺 (18.28mg, 0.142mmol), 接着添加DIEA (0.071mL, 0.406mmol)。将混合物在室温搅拌0.5小时。LCMS指示反应完成。通过添加少量MeOH/水/0.1%TFA (HPLC溶剂) 淬灭反应。真空除去溶剂。将残余物溶于DMSO并经由制备型LC/MS (方法D, 55-95%B, 历经15分钟, 然后在100%B保持5分钟) 纯化。合并含有期望产物的级分并经由离心蒸发进行干燥, 得到实施例32 (3.3mg, 5.65μmol, 13.90%产率)。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ10.25 (br. s., 1H), 8.73 (s, 1H), 8.55 (d, J=1.9Hz, 1H), 8.49 (d, J=2.5Hz, 1H), 7.97-7.92 (m, 1H), 7.88-7.77 (m, 1H), 7.46 (d, J=8.5Hz, 1H), 7.31 (s, 1H), 4.74-4.69 (m, 1H), 4.65 (dd, J=11.6, 2.5Hz, 1H), 4.51-4.42 (m, 2H), 4.32 (dd, J=11.6, 7.2Hz, 1H), 4.08 (s, 3H), 2.64 (s, 3H)。LC-MS: 方法C, RT=2.75min, MS (ESI) m/z: 584.10 (M+H)⁺。分析型HPLC纯度(方法B):100%。

[1582] 实施例33

[1583] (2-甲基吡啶-4-基)氨基甲酸(R)-(4-氯-2-(2-甲氧基-7-甲基喹喔啉-5-基)-7,8-二氢-[1,4]二氧杂环己烯并[2',3':3,4]苯并[1,2-d]噻唑-7-基)甲基酯



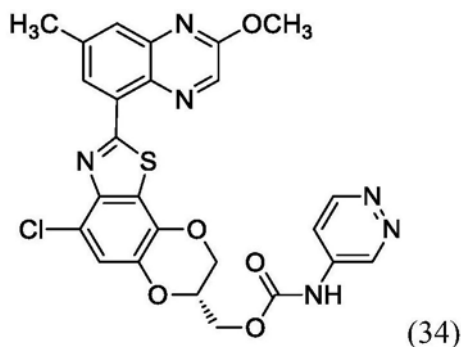
[1585] 向中间体25L (20mg, 0.041mmol) 于DCM (1mL) 和THF (0.5mL) 中的溶液中添加2-甲基吡啶-4-胺 (15.38mg, 0.142mmol) 和DIEA (0.071mL, 0.406mmol)。将混合物在室温搅拌0.5小时。LCMS指示反应完成。通过添加少量MeOH/水/0.1%TFA (HPLC溶剂) 淬灭反应。真空除去溶剂。将残余物溶于DMSO并经由制备型LC/MS (方法C, 35-75%B, 历经18分钟, 然后在100%B保持5分钟) 纯化。合并含有期望产物的级分并经由离心蒸发进行干燥, 得到实施例33 (11.8mg, 0.021mmol, 51.5%产率)。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ11.22 (br. s., 1H), 8.77 (s, 1H), 8.59 (d, J=1.7Hz, 1H), 8.52 (d, J=6.6Hz, 1H), 7.92-7.81 (m, 1H), 7.79-7.61 (m, 2H),

7.33 (s, 1H), 4.84-4.72 (m, 1H), 4.68 (dd, $J=11.4, 2.3\text{Hz}$, 1H), 4.63-4.51 (m, 2H), 4.37 (dd, $J=11.7, 7.0\text{Hz}$, 1H), 4.10 (s, 3H), 2.66 (s, 3H), 2.60 (s, 3H)。LC-MS: 方法C, $RT=2.22\text{min}$, MS (ESI) $m/z: 564.20 (M+H)^+$ 。分析型HPLC纯度(方法B): 100%。

[1586] 实施例34

[1587] 哒嗪-4-基氨基甲酸(R)-(4-氯-2-(2-甲氧基-7-甲基喹喔啉-5-基)-7,8-二氢-[1,4]二氧杂环己烯并[2',3':3,4]苯并[1,2-d]噻唑-7-基)甲基酯

[1588]

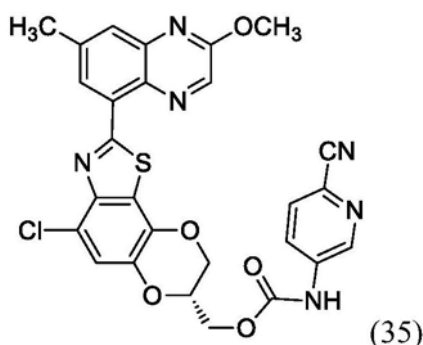


[1589] 向中间体25L (20mg, 0.041mmol) 于DCM (1mL) 和THF (0.5mL) 中的溶液中添加哒嗪-4-胺 (13.52mg, 0.142mmol), 接着添加DIEA (0.071mL, 0.406mmol)。将混合物在室温搅拌过夜。通过添加少量MeOH/水/0.1% TFA (HPLC溶剂) 淬灭反应。真空除去溶剂。将残余物溶于DMSO并经由制备型LC/MS (方法C, 30-70%B, 历经12分钟, 然后在100%B保持5分钟) 纯化。合并含有期望产物的级分并经由离心蒸发进行干燥, 得到实施例34 (3.8mg, 6.76 μmol , 16.64%产率)。 ^1H NMR (500MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.67 (br. s., 1H), 9.21 (br. s., 1H), 9.01 (d, $J=5.5\text{Hz}$, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.77 (br. s., 1H), 7.31 (s, 1H), 4.72 (br. s., 1H), 4.66 (d, $J=11.6\text{Hz}$, 1H), 4.60-4.37 (m, 2H), 4.35 (d, $J=9.1\text{Hz}$, 1H), 4.08 (s, 3H), 2.64 (s, 3H)。LC-MS: 方法C, $RT=2.13\text{min}$, MS (ESI) $m/z: 551.15 (M+H)^+$ 。分析型HPLC纯度(方法B): 98%。

[1590] 实施例35

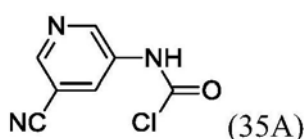
[1591] (6-氰基吡啶-3-基)氨基甲酸(R)-(4-氯-2-(2-甲氧基-7-甲基喹喔啉-5-基)-7,8-二氢-[1,4]二氧杂环己烯并[2',3':3,4]苯并[1,2-d]噻唑-7-基)甲基酯

[1592]



[1593] 中间体35A: 6-氰基吡啶-3-基氨基甲酰氯

[1594]



[1595] 在0℃, 向5-氨基吡啶-2-甲腈 (100mg, 0.839mmol)、碳酸氢钠 (353mg, 4.20mmol) /

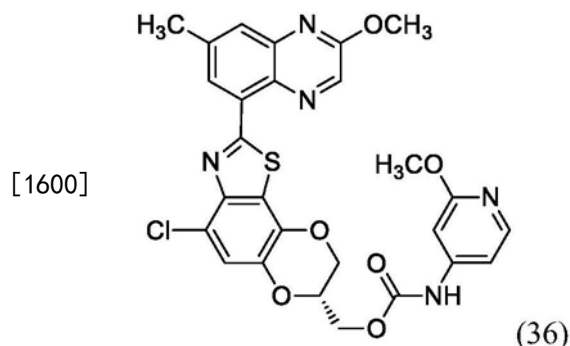
DCM (5mL) 中添加光气 (15% 于甲苯中) (1.776mL, 2.52mmol)。将混合物搅拌15分钟。TLC (MeOH淬灭) 指示转化干净。将粗品过滤到第二个烧瓶中并真空除去溶剂和过量的光气。将粗产物中间体35A再溶于DCM (5mL), 并且未经纯化即可用于下一步。LC-MS: 方法C, RT=2.21min, MS (ESI) m/z : 178 (M+H)⁺ (氨基甲酸甲酯)。

[1596] 实施例35:

[1597] 向中间体25K (20mg, 0.047mmol) / THF (0.3mL) 中添加中间体35A (33.8mg, 0.186mmol) / DCM (1mL), 接着添加TEA (0.052mL, 0.372mmol)。将混合物在室温搅拌30分钟。LCMS指示反应完成。用含0.1% TFA的10% 水/乙腈淬灭混合物。除去溶剂, 将残余物再溶于DMSO并经由制备型LC/MS (方法D, 50-90%B, 历经10分钟, 然后在100%B保持5分钟) 纯化。合并含有期望产物的级分并经由离心蒸发进行干燥, 得到实施例35 (6.3mg, 10.74 μ mol, 23.08% 产率)。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 10.64 (br. s., 1H), 8.76 (d, J=2.5Hz, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.55 (d, J=1.9Hz, 1H), 8.10 (d, J=2.5Hz, 1H), 8.09 (d, J=2.5Hz, 1H), 7.97 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.30 (s, 1H), 4.80-4.70 (m, 1H), 4.65 (dd, J=11.6, 2.2Hz, 1H), 4.58-4.45 (m, 2H), 4.33 (dd, J=11.6, 7.2Hz, 1H), 4.07 (s, 3H)。LC-MS: 方法C, RT=2.51min, MS (ESI) m/z : 575.10 (M+H)⁺。分析型HPLC纯度 (方法B): 98%。

[1598] 实施例36

[1599] (2-甲氧基吡啶-4-基) 氨基甲酸 (R) - (4-氯-2- (2-甲氧基-7-甲基喹啉-5-基) -7,8-二氢-[1,4]二氧杂环己烯并[2',3':3,4]苯并[1,2-d]噻唑-7-基) 甲基酯

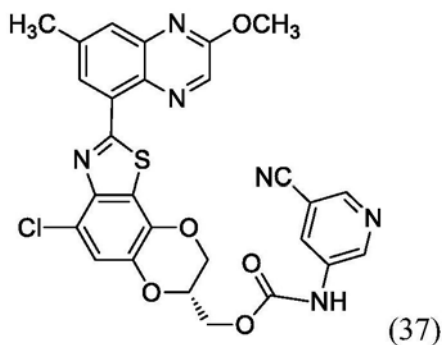


[1601] 向中间体25L (20mg, 0.041mmol) 于DCM (1mL) 和THF (0.5mL) 中的溶液中添加2-甲氧基吡啶-4-胺 (17.65mg, 0.142mmol), 接着添加DIEA (0.071mL, 0.406mmol)。将混合物在室温搅拌1小时。通过添加少量MeOH/水/0.1% TFA (HPLC溶剂) 淬灭反应。真空除去溶剂。将残余物溶于DMSO并经由制备型LC/MS (方法C, 40-75%B, 历经18分钟, 然后在100%B保持5分钟) 纯化。合并含有期望产物的级分并经由离心蒸发进行干燥, 得到实施例36 (1.1mg, 1.897 μ mol, 4.67% 产率)。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 10.30 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.56 (d, J=1.7Hz, 1H), 7.99 (d, J=5.8Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.03 (dd, J=5.8, 1.7Hz, 1H), 6.94 (d, J=1.7Hz, 1H), 4.69 (dd, J=6.2, 3.2Hz, 1H), 4.64 (dd, J=11.6, 2.2Hz, 1H), 4.54-4.41 (m, 2H), 4.32 (dd, J=11.4, 7.3Hz, 1H), 4.08 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 2.64 (s, 3H)。LC-MS: 方法C, RT=2.24min, MS (ESI) m/z : 580.10 (M+H)⁺。分析型HPLC纯度 (方法B): 100%。

[1602] 实施例37

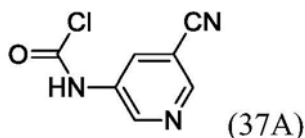
[1603] (5-氰基吡啶-3-基) 氨基甲酸 (R) - (4-氯-2- (2-甲氧基-7-甲基喹啉-5-基) -7,8-二氢-[1,4]二氧杂环己烯并[2',3':3,4]苯并[1,2-d]噻唑-7-基) 甲基酯

[1604]



[1605] 中间体37A:5-氰基吡啶-3-基氨基甲酰氯

[1606]



[1607] 在0℃,向5-氨基吡啶-3-甲腈(120mg,1.007mmol)于DCM(8ml)中的溶液中添加光气(15%于甲苯中)(3.55ml,5.04mmol),接着在0℃逐滴添加DIEA(0.229ml,1.310mmol)。将混合物在0℃搅拌15分钟,然后缓慢温热至室温。混合物用氩气鼓泡1小时,以除去过量光气。中间体37A未经进一步纯化即用于下一步。LC-MS:方法C,RT=1.08min,MS(ESI)m/z:178(M+H)⁺(氨基甲酸甲酯)。

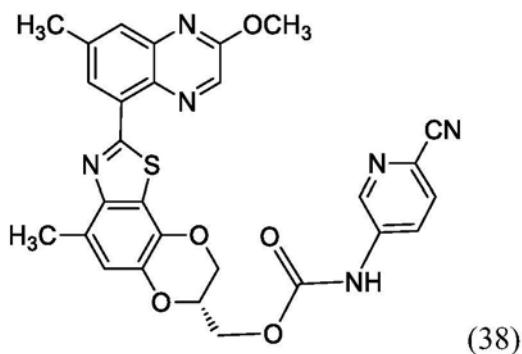
[1608] 实施例37:

[1609] 在室温,向中间体25K(40mg,0.093mmol)于THF(0.5mL)中的溶液中添加中间体37A(84mg,0.465mmol)于DCM和甲苯中的溶液,接着添加DIEA(0.163ml,0.930mmol)。将混合物在室温搅拌30分钟。LCMS指示反应完成。将混合物用含0.1%TFA的10%水/乙腈淬灭。除去溶剂,用制备型HPLC(方法A,60-100%B,8分钟,接着100%B,4分钟)纯化残余物。将期望级分置于SpeedVac中过夜,以除去溶剂,然后冻干,得到实施例37(33mg,0.055mmol,58.6%产率)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ10.51(br.s.,1H),8.86(d,J=2.4Hz,1H),8.78(s,1H),8.68(d,J=1.8Hz,1H),8.60(d,J=1.8Hz,1H),8.29(s,1H),7.88(s,1H),7.34(s,1H),4.72(br.s.,1H),4.67(dd,J=11.4,2.4Hz,1H),4.58-4.47(m,2H),4.35(dd,J=11.6,7.2Hz,1H),4.10(s,3H),2.66(s,3H)。LC-MS:方法C,RT=2.63min,MS(ESI)m/z:575.1(M+H)⁺。分析型HPLC纯度(方法A):95%。

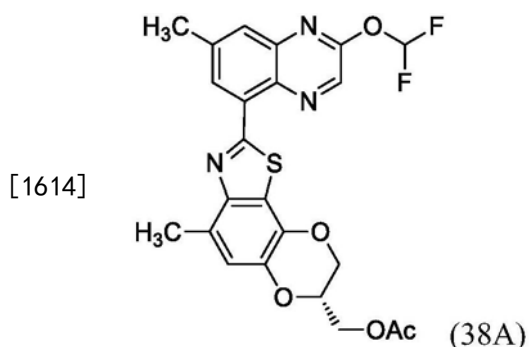
[1610] 实施例38

[1611] (6-氰基吡啶-3-基)氨基甲酸(R)-(2-(2-甲氧基-7-甲基喹啉-5-基)-4-甲基-7,8-二氢-[1,4]二氧杂环己烯并[2',3':3,4]苯并[1,2-d]噻唑-7-基)甲基酯

[1612]

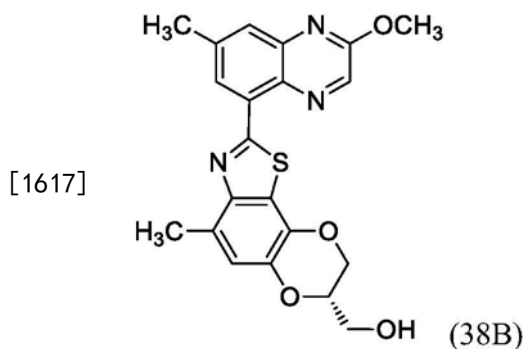


[1613] 中间体38A: 乙酸(R) - (2 - (2 - (二氟甲氧基) - 7 - 甲基喹啉-5-基) - 4 - 甲基-7,8-二氢-[1,4]二氧杂环己烯并[2',3':3,4]苯并[1,2-d]噻唑-7-基) 甲基酯



[1615] 向中间体I-1 (401mg, 1.192mmol)、中间体I-26 (340mg, 1.084mmol) 和PdCl₂(dppf)·CH₂Cl₂加合物(44.2mg, 0.054mmol)中添加甲苯(4.5mL)和EtOH(1.5mL)。将混合物超声处理1分钟,并用氩气冲洗。向其中添加碳酸钠(1.084mL, 2M, 2.167mmol)。将反应混合物在微波反应器中在130℃加热40分钟。LCMS指示反应完成。将反应混合物直接负载到40g ISCO管柱上进行纯化。通过快速色谱(0%至100% EtOAc/己烷, 20分钟, 使用40g硅胶管柱)纯化粗产物。合并期望级分并浓缩,得到中间体38A (620mg, 1.081mmol, 100%产率), 其为黄色固体。NMR indicated ~85% pure. ¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 8.82 (d, J=1.8Hz, 1H), 8.69 (s, 1H), 7.78 (dd, J=1.9, 1.0Hz, 1H), 7.94-7.48 (m, 1H), 6.94 (d, J=0.7Hz, 1H), 4.52-4.23 (m, 5H), 2.77 (d, J=0.9Hz, 3H), 2.70 (s, 3H), 2.15 (s, 3H)。¹⁹F NMR (376MHz, METHANOL-d₄) δ -90.63 (s, 2F)。LC-MS: 方法C, RT=2.58min, MS (ESI) m/z: 488.1 (M+H)⁺。

[1616] 中间体38B: (S) - (2 - (2 - 甲氧基-7 - 甲基喹啉-5-基) - 4 - 甲基-7,8-二氢-[1,4]二氧杂环己烯并[2',3':3,4]苯并[1,2-d]噻唑-7-基) 甲醇



[1618] 在室温,向中间体38A (526mg, 1.08mmol) 于THF (5mL) 中的溶液中添加4.37M甲醇钠/MeOH (0.865mL, 3.78mmol)。将反应混合物在室温搅拌1小时。LCMS指示反应干净。将反应混合物用1N HCl (5.0mL) 淬灭并用EtOAc (5X) 萃取。合并的有机层用盐水洗涤,经MgSO₄干燥并浓缩,得到中间体38B (540mg, 1.055mmol, 98%产率), 其为黄色固体。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 8.67 (d, J=1.5Hz, 1H), 8.55 (s, 1H), 7.74 (dd, J=1.9, 1.0Hz, 1H), 6.92 (d, J=0.9Hz, 1H), 4.49 (dd, J=11.1, 2.1Hz, 1H), 4.38 (ddd, J=7.2, 4.2, 2.1Hz, 1H), 4.34-4.27 (m, 1H), 4.13 (s, 3H), 4.03-3.91 (m, 2H), 2.78 (d, J=0.9Hz, 3H), 2.67 (s, 3H)。LC-MS: 方法C, RT=2.51min, MS (ESI) m/z: 410.1 (M+H)⁺。

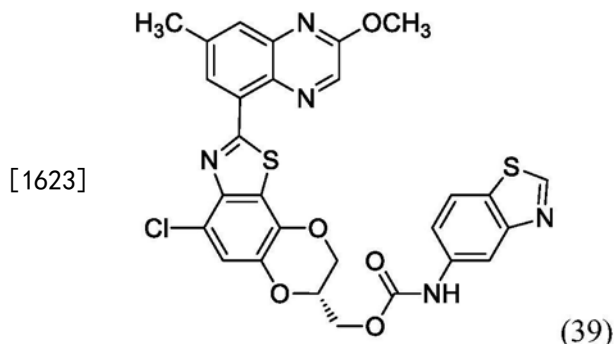
[1619] 实施例38:

[1620] 向中间体38B (20mg, 0.039mmol) / THF (0.5mL) 中添加中间体35A (21.29mg,

0.117mmol)/DCM(1ml),接着添加DIEA(0.068ml,0.391mmol)。将混合物在室温搅拌30分钟。LCMS指示反应完成。混合物用含01%TFA的10%水/乙腈淬灭。除去溶剂并再溶于DMSO并经由制备型LC/MS(方法D,65-100%B,历经20分钟,然后在100%B保持5分钟)纯化。合并含有期望产物的级分并经由离心蒸发进行干燥,得到实施例38(7.6mg,0.014mmol,35.1%产率)。¹H NMR(500MHz,氯仿-d) δ 8.67(d,J=1.7Hz,1H),8.58(d,J=2.5Hz,1H),8.55(s,1H),8.27-8.16(m,2H),7.75(s,1H),7.69(d,J=8.5Hz,1H),6.92(s,1H),4.61-4.55(m,3H),4.52-4.49(m,1H),4.30(dd,J=11.4,6.5Hz,1H),4.13(s,3H),2.77(s,3H),2.67(s,3H)。LC-MS:方法C,RT=2.63min,MS(ESI)m/z:555.20(M+H)⁺。分析型HPLC纯度(方法B):100%。

[1621] 实施例39

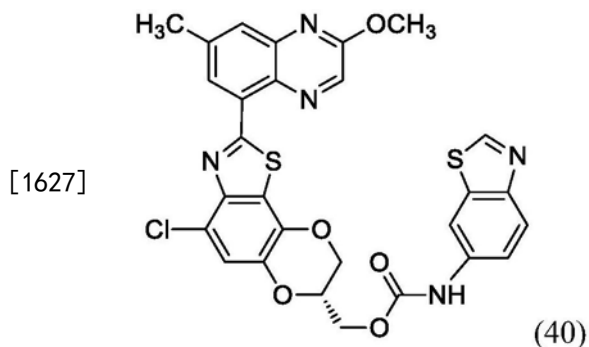
[1622] 苯并[d]噻唑-5-基氨基甲酸(R)-(4-氯-2-(2-甲氧基-7-甲基喹喔啉-5-基)-7,8-二氢-[1,4]二氧杂环己烯并[2',3':3,4]苯并[1,2-d]噻唑-7-基)甲基酯



[1624] 向中间体25L(15mg,0.030mmol)于DCM(1mL)和THF(0.5mL)中的溶液中添加苯并[d]噻唑-5-胺(13.73mg,0.091mmol),接着添加DIEA(0.053mL,0.305mmol)。将混合物在室温搅拌过夜。LCMS指示反应完成。通过添加少量MeOH/水/0.1%TFA(HPLC溶剂)淬灭反应。真空除去溶剂。将残余物溶于DMSO并经由制备型LC/MS(方法D,65-100%B,历经22分钟,然后在100%B保持5分钟)纯化。合并含有期望产物的级分并经由离心蒸发进行干燥,得到实施例39(7.0mg,0.011mmol,37.2%产率)。¹H NMR(500MHz,DMSO-d₆) δ 10.14(br.s.,1H),9.36(s,1H),8.70(s,1H),8.53(d,J=1.7Hz,1H),8.29(s,1H),8.05(d,J=8.8Hz,1H),7.81(s,1H),7.55(d,J=8.5Hz,1H),7.31(s,1H),4.80-4.61(m,2H),4.55-4.43(m,2H),4.34(dd,J=11.6,7.2Hz,1H),4.06(s,3H),2.62(s,3H)。LC-MS:方法C,RT=2.66min,MS(ESI)m/z:606.10(M+H)⁺。分析型HPLC纯度(方法B):98%。

[1625] 实施例40

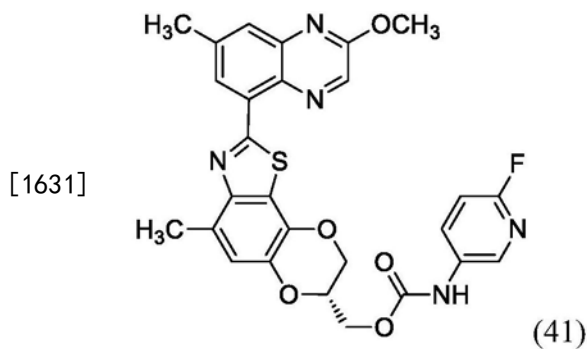
[1626] 苯并[d]噻唑-6-基氨基甲酸(R)-(4-氯-2-(2-甲氧基-7-甲基喹喔啉-5-基)-7,8-二氢-[1,4]二氧杂环己烯并[2',3':3,4]苯并[1,2-d]噻唑-7-基)甲基酯



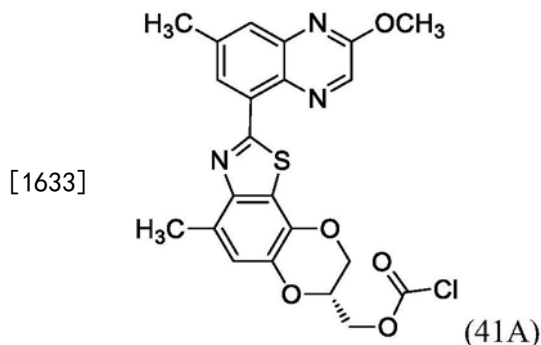
[1628] 向中间体25L (15mg, 0.030mmol) 于DCM (1mL) 和THF (0.5mL) 中的溶液中添加苯并[d]噻唑-6-胺 (13.73mg, 0.091mmol), 接着添加DIEA (0.053mL, 0.305mmol)。将混合物在室温搅拌2小时。LCMS指示反应完成。通过添加少量MeOH/水/0.1% TFA (HPLC溶剂) 淬灭反应。真空除去溶剂。将残余物溶于DMSO并经由制备型LC/MS (方法D, 55-95%B, 历经10分钟, 然后在100%B保持5分钟) 纯化。合并含有期望产物的级分并经由离心蒸发进行干燥, 得到实施例40 (3.3mg, 5.23 μ mol, 17.16%产率)。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 10.18 (br. s., 1H), 9.24 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.56 (d, J=1.7Hz, 1H), 8.31 (br. s., 1H), 8.00 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.56 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.33 (s, 1H), 4.81-4.59 (m, 1H), 4.55-4.44 (m, 1H), 4.34 (dd, J=11.4, 7.3Hz, 1H), 4.07 (s, 1H), 2.64 (s, 1H)。LC-MS: 方法C, RT=2.68min, MS (ESI) m/z: 606.10 (M+H)⁺。分析型HPLC纯度 (方法B): 96%。

[1629] 实施例41

[1630] (6-氟吡啶-3-基) 氨基甲酸 (R) - (2- (2-甲氧基-7-甲基喹喔啉-5-基) -4-甲基-7,8-二氢-[1,4]二氧杂环己烯并[2',3':3,4]苯并[1,2-d]噻唑-7-基) 甲基酯



[1632] 中间体41A: 氯甲酸 (R) - (2- (2-甲氧基-7-甲基喹喔啉-5-基) -4-甲基-7,8-二氢-[1,4]二氧杂环己烯并[2',3':3,4]苯并[1,2-d]噻唑-7-基) 甲基酯



[1634] 在室温, 向中间体38B (250mg, 0.488mmol) 于THF (3mL) 中的溶液中添加15%光气/甲苯 (1.722mL, 2.442mmol)。将反应混合物在室温搅拌过夜。LCMS指示反应完成 (氨基甲酸甲酯形成自MeOH淬灭: LC-MS: 方法C, RT=2.81min, MS (ESI) m/z 472.1)。真空除去溶剂, 得到中间体41A, 其为黄色固体。其未经任何纯化用于下一步。

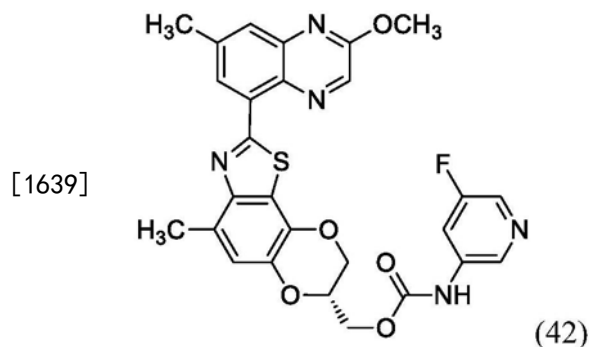
[1635] 实施例41:

[1636] 向中间体41A (20mg, 0.042mmol) 于DCM (1mL) 和THF (0.5mL) 中的溶液中添加6-氟吡啶-3-胺 (16.63mg, 0.148mmol), 接着添加DIEA (0.074mL, 0.424mmol)。将混合物在室温搅拌0.5小时。LCMS指示反应完成。反应用少量MeOH/水/0.1% TFA (HPLC溶剂) 淬灭。真空除去溶剂。将残余物溶于DMSO并经由制备型LC/MS (方法D, 70-100%B, 历经12分钟, 然后在100%B

保持5分钟)纯化。合并含有期望产物的级分并经由离心蒸发进行干燥,得到实施例41 (7.5mg, 0.014mmol, 32.3%产率)。 ^1H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 10.19 (br. s., 1H), 8.72 (s, 1H), 8.56 (d, $J=1.7\text{Hz}$, 1H), 8.28 (br. s., 1H), 8.03 (br. s., 1H), 7.80 (s, 1H), 7.16 (dd, $J=8.8, 3.0\text{Hz}$, 1H), 6.98 (s, 1H), 4.68-4.62 (m, 1H), 4.59 (dd, $J=11.3, 1.9\text{Hz}$, 1H), 4.52-4.38 (m, 2H), 4.27 (dd, $J=11.4, 7.3\text{Hz}$, 1H), 4.07 (s, 3H), 2.66 (s, 3H), 2.62 (s, 3H)。LC-MS: 方法C, $\text{RT}=2.64\text{min}$, MS (ESI) m/z : 548.20 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。分析型HPLC纯度(方法B): 100%。

[1637] 实施例42

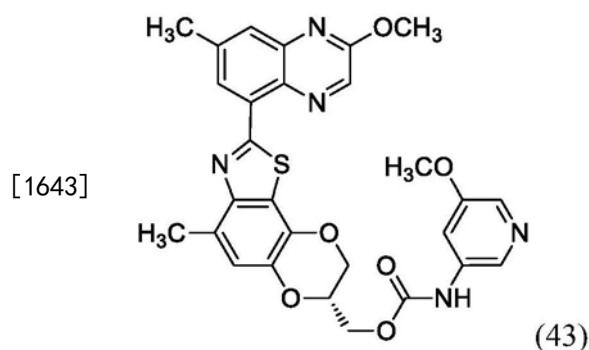
[1638] (5-氟吡啶-3-基)氨基甲酸(R)-(2-(2-甲氧基-7-甲基喹喔啉-5-基)-4-甲基-7,8-二氢-[1,4]二氧杂环己烯并[2',3':3,4]苯并[1,2-d]噻唑-7-基)甲基酯



[1640] 向中间体41A (20mg, 0.042mmol) 于DCM (1mL) 和THF (0.5mL) 中的溶液中添加5-氟吡啶-3-胺 (16.63mg, 0.148mmol), 接着添加DIEA (0.074mL, 0.424mmol)。将混合物在室温搅拌过夜。通过添加少量MeOH/水/0.1% TFA淬灭反应。真空除去溶剂。将残余物溶于DMF并经由制备型LC/MS (方法C, 55-100%B, 历经10分钟, 然后在100%B保持5分钟) 纯化。合并含有期望产物的级分并经由离心蒸发进行干燥, 得到实施例42 (1.5mg, 2.68 μmol , 6.33%产率)。 ^1H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 10.42 (br. s., 1H), 8.74 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.24 (d, $J=2.5\text{Hz}$, 1H), 7.85 (d, $J=11.3\text{Hz}$, 1H), 7.81 (s, 1H), 6.98 (s, 1H), 4.73-4.63 (m, 1H), 4.60-4.56 (m, 1H), 4.55-4.40 (m, 2H), 4.27 (dd, $J=11.4, 7.3\text{Hz}$, 1H), 4.07 (s, 3H), 2.67 (s, 3H), 2.63 (s, 3H)。LC-MS: 方法C, $\text{RT}=2.54\text{min}$, MS (ESI) m/z : 548.20 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。分析型HPLC纯度(方法B): 98%。

[1641] 实施例43

[1642] (5-甲氧基吡啶-3-基)氨基甲酸(R)-(2-(2-甲氧基-7-甲基喹喔啉-5-基)-4-甲基-7,8-二氢-[1,4]二氧杂环己烯并[2',3':3,4]苯并[1,2-d]噻唑-7-基)甲基酯

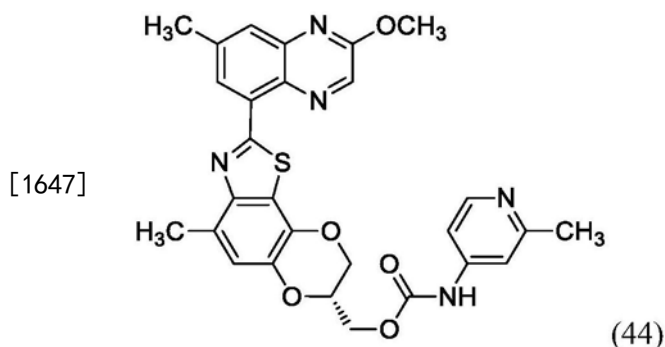


[1644] 向中间体41A (20mg, 0.042mmol) 于DCM (1mL) 和THF (0.5mL) 中的溶液中添加5-甲氧基吡啶-3-胺 (18.41mg, 0.148mmol), 接着添加DIEA (0.074mL, 0.424mmol)。将混合物在室温

搅拌0.5小时。LCMS指示反应完成。通过添加少量MeOH/水/0.1%TFA淬灭反应。真空除去溶剂。将残余物溶于DMSO并经由制备型LC/MS (方法D, 70-100%B, 历经12分钟, 然后在100%B保持5分钟) 纯化。合并含有期望产物的级分并经由离心蒸发进行干燥, 得到实施例43 (5.1mg, 8.84 μ mol, 20.86%产率)。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 10.14 (br. s., 1H), 8.72 (s, 1H), 8.55 (d, J=1.7Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.97 (d, J=2.5Hz, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.56 (br. s., 1H), 6.97 (s, 1H), 4.69-4.55 (m, 2H), 4.52-4.37 (m, 2H), 4.27 (dd, J=11.4, 7.3Hz, 1H), 4.06 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 2.66 (s, 3H), 2.62 (s, 3H)。LC-MS: 方法C, RT=2.18min, MS (ESI) m/z: 560.20 (M+H)⁺。分析型HPLC纯度 (方法B): 97%。

[1645] 实施例44

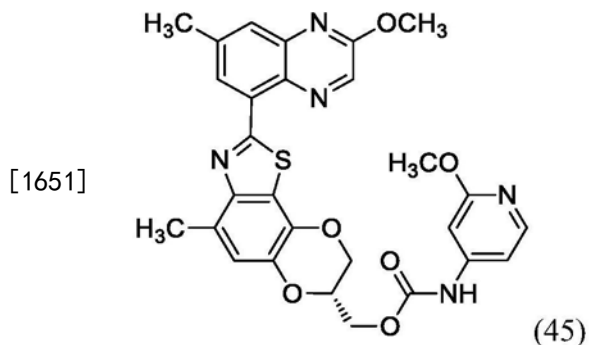
[1646] (2-甲基吡啶-4-基)氨基甲酸(R)-(2-(2-甲氧基-7-甲基喹喔啉-5-基)-4-甲基-7,8-二氢-[1,4]二氧杂环己烯并[2',3':3,4]苯并[1,2-d]噻唑-7-基)甲基酯



[1648] 向中间体41A (40mg, 0.085mmol) 于DCM (2mL) 和THF (1mL) 中的溶液中添加2-甲基吡啶-4-胺 (32.1mg, 0.297mmol), 接着添加DIEA (0.148mL, 0.848mmol)。将混合物在室温搅拌0.5小时。LCMS指示反应完成。通过添加少量MeOH/水/0.1%TFA (HPLC溶剂) 淬灭反应。真空除去溶剂。将残余物溶于DMSO并用制备型HPLC (方法A, 40-100%B, 8分钟, 然后100%B, 4分钟) 纯化。将期望级分置于SpeedVac中过夜, 以除去溶剂, 然后冻干, 得到实施例44 (17mg, 0.030mmol, 35.8%产率)。¹H NMR (400MHz, 乙腈-d₃) δ 10.19 (s, 1H), 8.60 (d, J=1.3Hz, 1H), 8.54-8.47 (m, 2H), 7.89-7.74 (m, 2H), 7.67 (s, 1H), 6.82 (s, 1H), 4.61-4.50 (m, 4H), 4.25 (dd, J=11.4, 6.6Hz, 1H), 4.02 (s, 3H), 2.63 (s, 2H), 2.60 (s, 3H), 2.56 (s, 3H)。LC-MS: 方法C, RT=2.34min, MS (ESI) m/z: 544.2 (M+H)⁺。分析型HPLC纯度 (方法A): 98%。

[1649] 实施例45

[1650] (2-甲氧基吡啶-4-基)氨基甲酸(R)-(2-(2-甲氧基-7-甲基喹喔啉-5-基)-4-甲基-7,8-二氢-[1,4]二氧杂环己烯并[2',3':3,4]苯并[1,2-d]噻唑-7-基)甲基酯

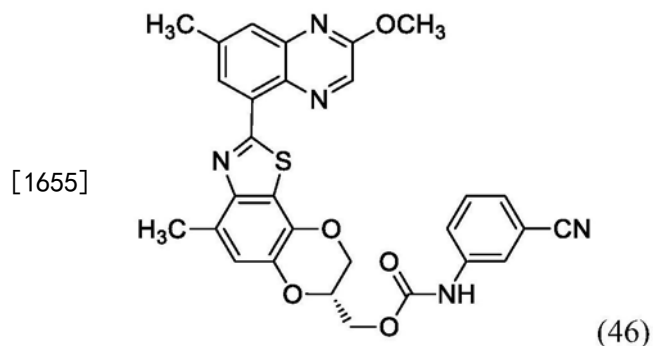


[1652] 向中间体41A (20mg, 0.042mmol) 于DCM (1mL) 和THF (0.5mL) 中的溶液中添加2-甲氧

基吡啶-4-胺 (18.41mg, 0.148mmol), 接着添加DIEA (0.074mL, 0.424mmol)。将混合物在室温搅拌0.5小时。LCMS指示反应完成。通过添加少量MeOH/水/0.1%TFA (HPLC溶剂) 淬灭反应。真空除去溶剂。将残余物溶于DMSO并经由制备型LC/MS (方法D, 65-100%B, 历经20分钟, 然后在100%B保持5分钟) 纯化。合并含有期望产物的级分并经由离心蒸发进行干燥, 得到实施例45 (7.5mg, 0.013mmol, 30.4%产率)。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 10.31 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.56 (d, J=1.7Hz, 1H), 7.99 (d, J=5.8Hz, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.03 (dd, J=5.8, 1.7Hz, 1H), 6.97 (s, 1H), 6.94 (d, J=1.4Hz, 1H), 4.70-4.62 (m, 1H), 4.59 (dd, J=11.4, 2.1Hz, 1H), 4.52-4.45 (m, 1H), 4.44-4.36 (m, 1H), 4.26 (dd, J=11.4, 7.3Hz, 1H), 4.06 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 2.66 (s, 3H), 2.62 (s, 3H)。LC-MS: 方法C, RT=2.21min, MS (ESI) m/z: 560.20 (M+H)⁺。分析型HPLC纯度 (方法B): 96%。

[1653] 实施例46

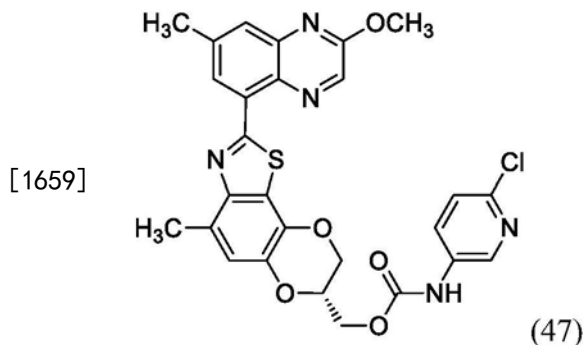
[1654] (3-氰基苯基)氨基甲酸(R)-(2-(2-甲氧基-7-甲基喹啉-5-基)-4-甲基-7,8-二氢-[1,4]二氧杂环己烯并[2',3':3,4]苯并[1,2-d]噻唑-7-基)甲基酯



[1656] 向中间体41A (20mg, 0.042mmol) 于DCM (1mL) 和THF (0.5mL) 中的溶液中添加3-氨基苯甲腈 (17.52mg, 0.148mmol), 接着添加DIEA (0.074mL, 0.424mmol)。将混合物在室温搅拌1小时。LCMS指示反应完成。通过添加少量MeOH/水/0.1%TFA (HPLC溶剂) 淬灭反应。真空除去溶剂。将残余物溶于DMSO并经由制备型LC/MS (方法D, 65-100%B, 历经20分钟, 然后在100%B保持5分钟) 纯化。合并含有期望产物的级分并经由离心蒸发进行干燥, 得到实施例46 (3.7mg, 6.68μmol, 15.77%产率)。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 10.29 (br. s., 1H), 8.72 (s, 1H), 8.55 (d, J=1.7Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.74 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.57-7.41 (m, 2H), 6.97 (s, 1H), 4.64 (td, J=6.3, 3.2Hz, 1H), 4.59 (dd, J=11.4, 2.1Hz, 1H), 4.52-4.46 (m, 1H), 4.45-4.40 (m, 1H), 4.27 (dd, J=11.4, 7.3Hz, 1H), 4.06 (s, 3H), 2.66 (s, 3H), 2.63-2.58 (m, 3H)。LC-MS: 方法C, RT=2.74min, MS (ESI) m/z: 554.20 (M+H)⁺。分析型HPLC纯度 (方法B): 100%。

[1657] 实施例47

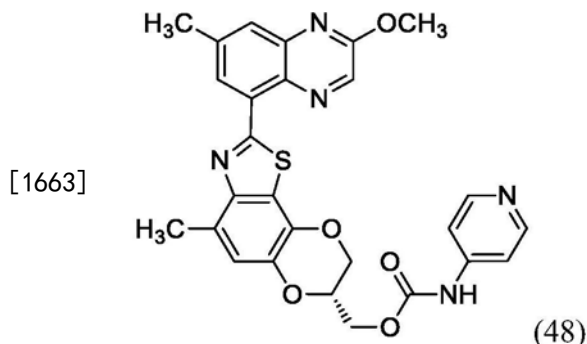
[1658] (6-氯吡啶-3-基)氨基甲酸(R)-(2-(2-甲氧基-7-甲基喹啉-5-基)-4-甲基-7,8-二氢-[1,4]二氧杂环己烯并[2',3':3,4]苯并[1,2-d]噻唑-7-基)甲基酯



[1660] 向中间体41A (20mg, 0.042mmol) 于DCM (1mL) 和THF (0.5mL) 中的溶液中添加6-氯吡啶-3-胺 (19.07mg, 0.148mmol), 接着添加DIEA (0.074mL, 0.424mmol)。将混合物在室温搅拌0.5小时。LCMS指示反应完成。通过添加少量MeOH/水/0.1% TFA (HPLC溶剂) 淬灭反应。真空除去溶剂。将残余物溶于DMSO并经由制备型LC/MS (方法D, 65-100%B, 历经20分钟, 然后在100%B保持5分钟) 纯化。合并含有期望产物的级分并经由离心蒸发进行干燥, 得到实施例47 (5.8mg, 10.08 μ mol, 23.78%产率)。¹H NMR (500MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.30 (br. s., 1H), 8.73 (s, 1H), 8.57 (d, *J* = 1.7Hz, 1H), 8.49 (d, *J* = 2.2Hz, 1H), 8.01-7.92 (m, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.47 (d, *J* = 8.8Hz, 1H), 6.98 (s, 1H), 4.68-4.56 (m, 2H), 4.52-4.40 (m, 2H), 4.27 (dd, *J* = 11.4, 7.3Hz, 1H), 4.07 (s, 3H), 2.67 (s, 3H), 2.63 (s, 3H)。LC-MS: 方法C, RT = 2.74min, MS (ESI) *m/z*: 564.15 (M+H)⁺。分析型HPLC纯度 (方法B): 98%。

[1661] 实施例48

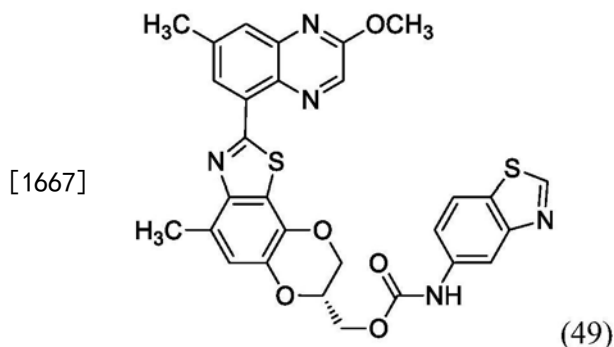
[1662] 吡啶-4-基氨基甲酸 (R) - (2- (2-甲氧基-7-甲基喹啉-5-基) -4-甲基-7,8-二氢-[1,4]二氧杂环己烯并[2',3':3,4]苯并[1,2-d]噻唑-7-基) 甲基酯



[1664] 向中间体41A (20mg, 0.042mmol) 于DCM (1mL) 和THF (0.5mL) 中的溶液中添加吡啶-4-胺 (13.96mg, 0.148mmol), 接着添加DIEA (0.074mL, 0.424mmol)。将混合物在室温搅拌0.5小时。LCMS指示反应完成。通过添加少量MeOH/水/0.1% TFA (HPLC溶剂) 淬灭反应。真空除去溶剂。将残余物溶于DMF并经由制备型LC/MS (方法D, 30-70%B, 历经12分钟, 然后在100%B保持5分钟) 纯化。合并含有期望产物的级分并经由离心蒸发进行干燥, 得到实施例48 (8.8mg, 0.017mmol, 39.2%产率)。¹H NMR (500MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.12 (br. s., 1H), 8.74 (s, 1H), 8.64-8.41 (m, 3H), 7.84 (s, 1H), 7.77 (d, *J* = 5.8Hz, 2H), 6.98 (s, 1H), 4.73-4.65 (m, 1H), 4.64-4.53 (m, 2H), 4.53-4.43 (m, 1H), 4.29 (dd, *J* = 11.3, 7.2Hz, 1H), 4.07 (s, 3H), 2.67 (s, 3H), 2.63 (s, 3H)。LC-MS: 方法C, RT = 2.16min, MS (ESI) *m/z*: 530.10 (M+H)⁺。分析型HPLC纯度 (方法B): 100%。

[1665] 实施例49

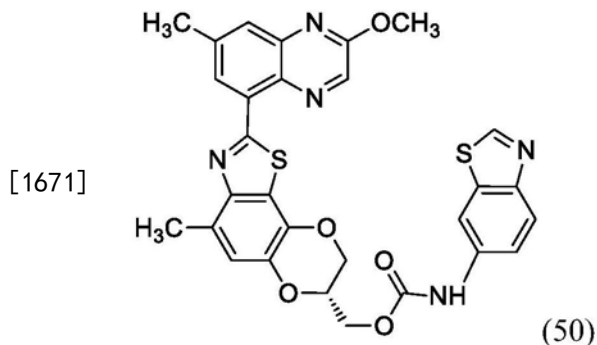
[1666] 苯并[d]噻唑-5-基氨基甲酸(R)-(2-(2-甲氧基-7-甲基喹喔啉-5-基)-4-甲基-7,8-二氢-[1,4]二氧杂环己烯并[2',3':3,4]苯并[1,2-d]噻唑-7-基)甲基酯



[1668] 向中间体41A (15mg, 0.032mmol) 于DCM (1mL) 和THF (0.5mL) 中的溶液中添加苯并[d]噻唑-5-胺 (14.32mg, 0.095mmol), 接着添加DIEA (0.056mL, 0.318mmol)。将混合物在室温搅拌过夜。LCMS指示反应完成。通过添加少量MeOH/水/0.1% TFA (HPLC溶剂) 淬灭反应。真空除去溶剂。将残余物溶于DMSO并经由制备型LC/MS (方法D, 65-100%B, 历经20分钟, 然后在100%B保持5分钟) 纯化。合并含有期望产物的级分并经由离心蒸发进行干燥, 得到实施例49 (3.0mg, 4.92μmol, 15.47% 产率)。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 10.15 (br. s., 1H), 9.36 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.57 (d, J=1.7Hz, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.06 (d, J=8.5Hz, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.56 (d, J=8.5Hz, 1H), 4.72-4.58 (m, 2H), 4.55-4.40 (m, 2H), 4.29 (dd, J=11.4, 7.3Hz, 1H), 4.07 (s, 3H), 2.67 (s, 3H), 2.63 (s, 3H)。LC-MS: 方法C, RT=2.66min, MS (ESI) m/z: 586.15 (M+H)⁺。分析型HPLC纯度 (方法B): 96%。

[1669] 实施例50

[1670] 苯并[d]噻唑-6-基氨基甲酸(R)-(2-(2-甲氧基-7-甲基喹喔啉-5-基)-4-甲基-7,8-二氢-[1,4]二氧杂环己烯并[2',3':3,4]苯并[1,2-d]噻唑-7-基)甲基酯

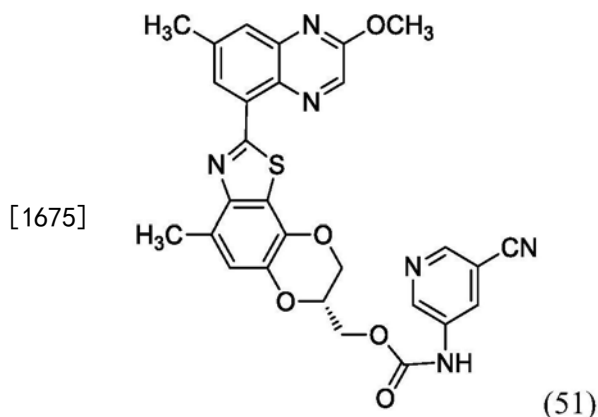


[1672] 向中间体41A (15mg, 0.032mmol) 于DCM (1mL) 和THF (0.5mL) 中的溶液中添加苯并[d]噻唑-6-胺 (14.32mg, 0.095mmol), 接着添加DIEA (0.056mL, 0.318mmol)。将混合物在室温搅拌1小时。通过添加少量MeOH/水/0.1% TFA (HPLC溶剂) 淬灭反应。真空除去溶剂。将残余物溶于DMSO并经由制备型LC/MS (方法D, 65-100%B, 历经20分钟, 然后在100%B保持5分钟) 纯化。合并含有期望产物的级分并经由离心蒸发进行干燥, 得到实施例50 (2.3mg, 3.85μmol, 12.11% 产率)。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 10.18 (br. s., 1H), 9.24 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.58 (d, J=1.7Hz, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.00 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.56 (d, J=8.8Hz, 1H), 6.99 (s, 1H), 4.71-4.59 (m, 2H), 4.54-4.39 (m, 2H), 4.29 (dd, J=11.4, 7.3Hz, 1H), 4.07 (s, 3H), 2.67 (s, 3H), 2.63 (s, 3H)。LC-MS: 方法C, RT=2.68min, MS (ESI) m/z:

586.15 (M+H)⁺。分析型HPLC纯度(方法B):98%。

[1673] 实施例51

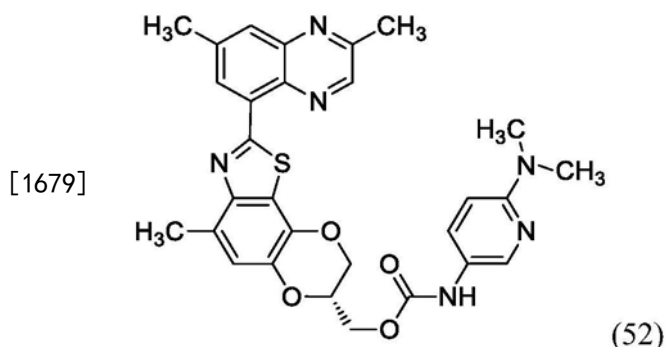
[1674] (5-氰基吡啶-3-基)氨基甲酸(R)-(2-(2-甲氧基-7-甲基喹喔啉-5-基)-4-甲基-7,8-二氢-[1,4]二氧杂环己烯并[2',3':3,4]苯并[1,2-d]噻唑-7-基)甲基酯



[1676] 向中间体38B (20mg, 0.049mmol) 于THF (0.5mL) 中的溶液中添加中间体37A (44.3mg, 0.244mmol) 于DCM (1mL) 中的混悬液, 接着添加DIEA (0.085mL, 0.488mmol)。将混合物在室温搅拌30分钟。LCMS指示反应完成。混合物用少量含0.01% TFA的10%水/乙腈淬灭。除去溶剂并经由制备型LC/MS (方法D, 50-95%B, 历经20分钟, 然后在100%B保持5分钟) 纯化粗品。合并含有期望产物的级分并经由离心蒸发进行干燥, 得到实施例51 (10.7mg, 0.019mmol, 39.1%产率)。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 10.53 (br. s., 1H), 8.85 (d, J=1.7Hz, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.67 (d, J=1.7Hz, 1H), 8.58 (d, J=1.4Hz, 1H), 8.29 (br. s., 1H), 7.82 (s, 1H), 6.99 (s, 1H), 4.72-4.63 (m, 1H), 4.60 (dd, J=11.4, 2.1Hz, 1H), 4.56-4.43 (m, 2H), 4.28 (dd, J=11.6, 7.2Hz, 1H), 4.07 (s, 3H), 2.67 (s, 3H), 2.63 (s, 3H)。LC-MS: 方法C, RT=2.62min, MS (ESI) m/z: 555.20 (M+H)⁺。分析型HPLC纯度(方法B):99%。

[1677] 实施例52

[1678] (6-(二甲基氨基)吡啶-3-基)氨基甲酸(R)-(2-(2,7-二甲基喹喔啉-5-基)-4-甲基-7,8-二氢-[1,4]二氧杂环己烯并[2',3':3,4]苯并[1,2-d]噻唑-7-基)甲基酯

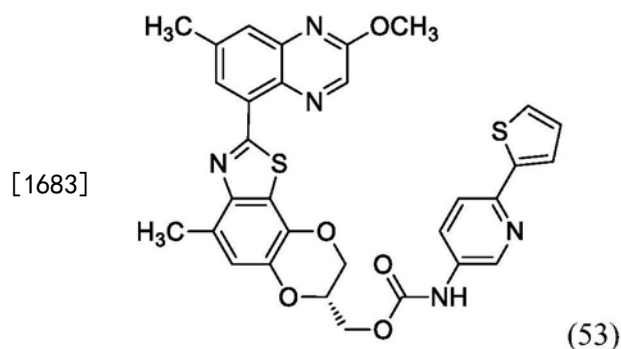


[1680] 向中间体41A (15mg, 0.032mmol) 于THF (1mL) 中的溶液中添加N2,N2-二甲基吡啶-2,5-二胺 (15.26mg, 0.111mmol) /DCM (1mL), 接着添加DIEA (0.056mL, 0.318mmol)。将混合物在室温搅拌过夜。LCMS指示反应完成。通过添加少量MeOH/水/0.1% TFA (HPLC溶剂) 淬灭反应。真空除去溶剂。将残余物溶于DMSO并经由制备型LC/MS (方法D, 65-100%B, 历经15分钟, 然后在100%B保持5分钟) 纯化。合并含有期望产物的级分并经由离心蒸发进行干燥, 得到

实施例52 (7.9mg, 0.013mmol, 42.1% 产率)。 ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 9.59 (br. s., 1H), 8.73 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.14 (br. s., 1H), 7.80 (s, 1H), 7.63 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 6.98 (s, 1H), 6.68 (d, $J=6.6\text{Hz}$, 1H), 4.58 (d, $J=11.6\text{Hz}$, 2H), 4.46-4.33 (m, 2H), 4.30-4.20 (m, 1H), 4.07 (s, 3H), 2.98 (s, 6H), 2.67 (s, 3H), 2.63 (s, 3H)。LC-MS: 方法C, RT=2.15min, MS (ESI) m/z : 573.20 (M+H) $^+$ 。分析型HPLC纯度(方法B): 97%。

[1681] 实施例53

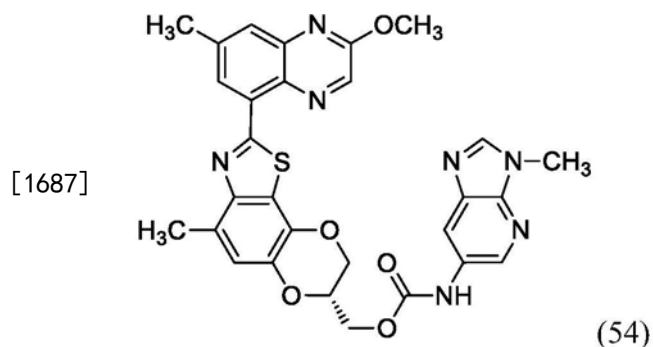
[1682] (6-(噻吩-2-基)吡啶-3-基)氨基甲酸(R)-(2-(2-甲氧基-7-甲基喹喔啉-5-基)-4-甲基-7,8-二氢-[1,4]二氧杂环己烯并[2',3':3,4]苯并[1,2-d]噻唑-7-基)甲基酯



[1684] 向中间体41A (15mg, 0.032mmol) 于THF (1mL) 中的溶液中添加6-(噻吩-2-基)吡啶-3-胺 (19.61mg, 0.111mmol) /DMC (1mL), 接着添加DIEA (0.056mL, 0.318mmol)。将混合物在室温搅拌过夜。LCMS指示反应完成。通过添加少量MeOH/水/0.1% TFA (HPLC溶剂) 淬灭反应。真空除去溶剂。将残余物溶于DMSO并经由制备型LC/MS (方法D, 70-100%B, 历经15分钟, 然后在100%B保持5分钟) 纯化。合并含有期望产物的级分并经由离心蒸发进行干燥, 得到实施例53 (3.5mg, 5.66 μ mol, 17.82% 产率)。 ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 10.20 (br. s., 1H), 8.73 (s, 1H), 8.64-8.54 (m, 2H), 7.97-7.92 (m, 1H), 7.88-7.84 (m, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.66 (d, $J=3.3\text{Hz}$, 1H), 7.56 (d, $J=5.0\text{Hz}$, 1H), 7.13 (t, $J=4.3\text{Hz}$, 1H), 6.99 (s, 1H), 4.65 (br. s., 1H), 4.60 (d, $J=11.3\text{Hz}$, 1H), 4.53-4.41 (m, 2H), 4.28 (dd, $J=11.4, 7.3\text{Hz}$, 1H), 4.07 (s, 3H), 2.67 (s, 3H), 2.63 (s, 3H)。LC-MS: 方法C, RT=2.63min, MS (ESI) m/z : 612.15 (M+H) $^+$ 。分析型HPLC纯度(方法B): 99%。

[1685] 实施例54

[1686] (3-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基)氨基甲酸(R)-(2-(2-甲氧基-7-甲基喹喔啉-5-基)-4-甲基-7,8-二氢-[1,4]二氧杂环己烯并[2',3':3,4]苯并[1,2-d]噻唑-7-基)甲基酯

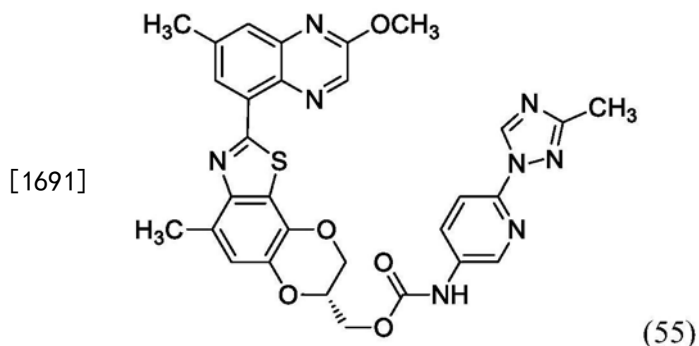


[1688] 向中间体41A (15mg, 0.032mmol) 于DCM (1mL) 和THF (0.5mL) 中的溶液中添加3-甲

基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-胺(11.77mg, 0.079mmol)/DMC(1ml),接着添加DIEA(0.056mL, 0.318mmol)。将混合物在室温搅拌过夜。LCMS指示反应完成。通过添加少量MeOH/水/0.1%TFA(HPLC溶剂)淬灭反应。真空除去溶剂。将残余物溶于DMSO并经由制备型LC/MS(方法D, 45-95%B, 历经20分钟, 然后在100%B保持5分钟)纯化。合并含有期望产物的级分并经由离心蒸发进行干燥, 得到实施例54(2.1mg, 3.60 μ mol, 11.32%产率)。¹H NMR(500MHz, DMSO-d₆) δ 10.06(br.s., 1H), 8.76(s, 1H), 8.59(s, 1H), 8.43(d, J=7.2Hz, 2H), 8.20(br.s., 1H), 7.83(s, 1H), 7.04-6.93(m, 1H), 4.70-4.57(m, 2H), 4.53-4.37(m, 2H), 4.34-4.23(m, 1H), 4.08(s, 3H), 3.81(s, 3H), 2.68(s, 3H), 2.64(s, 3H)。LC-MS: 方法C, RT=2.14min, MS(ESI) m/z: 584.20 (M+H)⁺。分析型HPLC纯度(方法B): 100%。

[1689] 实施例55

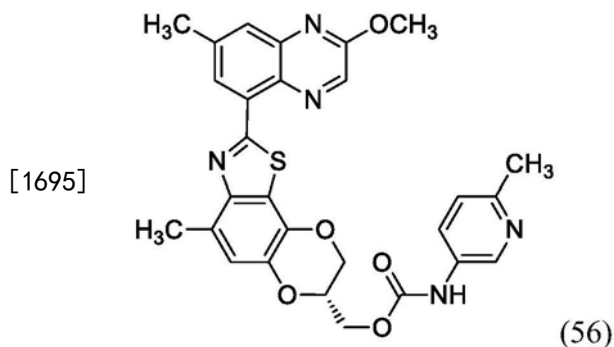
[1690] (6-(3-甲基-1H-1,2,4-三唑-1-基)吡啶-3-基)氨基甲酸(R)-(2-(2-甲氧基-7-甲基喹喔啉-5-基)-4-甲基-7,8-二氢-[1,4]二氧杂环己烯并[2',3':3,4]苯并[1,2-d]噻唑-7-基)甲基酯



[1692] 向中间体41A(15mg, 0.032mmol)于甲苯(0.5mL)和THF(0.5mL)中的溶液中添加6-(3-甲基-1H-1,2,4-三唑-1-基)吡啶-3-胺(19.49mg, 0.111mmol)/DCM(1mL),接着添加DIEA(0.056mL, 0.318mmol)。将混合物在室温搅拌过夜。LCMS指示反应完成。通过添加少量MeOH/水/0.1%TFA(HPLC溶剂)淬灭反应。真空除去溶剂。将残余物溶于DMSO并经由制备型LC/MS(方法D, 60-100%B, 历经25分钟, 然后在100%B保持5分钟)纯化。合并含有期望产物的级分并经由离心蒸发进行干燥, 得到实施例55(1.9mg, 3.02 μ mol, 9.50%产率)。¹H NMR(500MHz, DMSO-d₆) δ 10.33(br.s., 1H), 9.12(s, 1H), 8.74(s, 1H), 8.58(s, 2H), 8.11(d, J=6.3Hz, 1H), 7.82(s, 1H), 7.77(d, J=8.8Hz, 1H), 6.99(s, 1H), 4.70-4.57(m, 2H), 4.54-4.41(m, 2H), 4.29(dd, J=11.3, 7.2Hz, 1H), 4.07(s, 3H), 2.67(s, 3H), 2.64(s, 3H), 2.37(s, 3H)。LC-MS: 方法C, RT=2.51min, MS(ESI) m/z: 611.25 (M+H)⁺。分析型HPLC纯度(方法B): 97%。

[1693] 实施例56

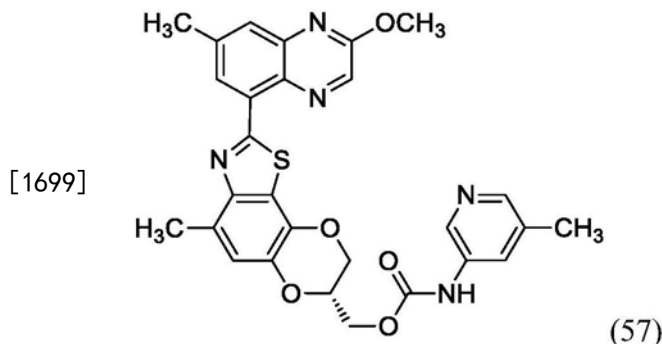
[1694] (6-甲基吡啶-3-基)氨基甲酸(R)-(2-(2-甲氧基-7-甲基喹喔啉-5-基)-4-甲基-7,8-二氢-[1,4]二氧杂环己烯并[2',3':3,4]苯并[1,2-d]噻唑-7-基)甲基酯



[1696] 向中间体41A (15mg, 0.032mmol) 于DCM (1mL) 和THF (0.5mL) 中的溶液中添加6-甲基吡啶-3-胺 (12.03mg, 0.111mmol) /DMC (1ml), 接着添加DIEA (0.056mL, 0.318mmol)。将混合物在室温搅拌30分钟。通过添加少量MeOH/水/0.1% TFA (HPLC溶剂) 淬灭反应。真空除去溶剂。将残余物溶于DMSO并经由制备型LC/MS (方法D, 45-90%B, 历经15分钟, 然后在100%B保持5分钟) 纯化。合并含有期望产物的级分并经由离心蒸发进行干燥, 得到实施例56 (6.7mg, 0.012mmol, 38.0% 产率)。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ10.33 (br. s., 1H), 8.73 (s, 1H), 8.65 (br. s., 1H), 8.57 (s, 1H), 7.99 (d, J=7.7Hz, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.47 (d, J=8.3Hz, 1H), 6.98 (s, 1H), 4.65 (br. s., 1H), 4.59 (d, J=11.6Hz, 1H), 4.54-4.41 (m, 2H), 4.27 (dd, J=10.9, 7.6Hz, 1H), 4.07 (s, 3H), 2.67 (s, 3H), 2.63 (s, 3H)。LC-MS: 方法C, RT=2.1min, MS (ESI) m/z: 544.2 (M+H)⁺。分析型HPLC纯度 (方法B): 98%。

[1697] 实施例57

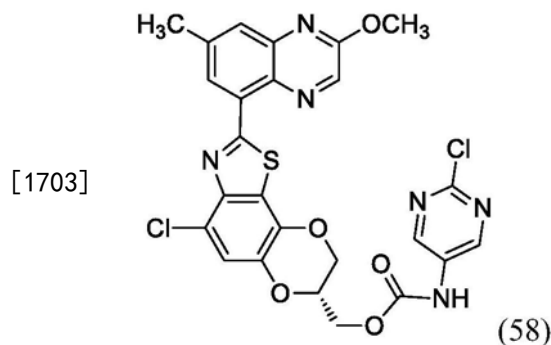
[1698] (5-甲基吡啶-3-基) 氨基甲酸 (R) - (2- (2-甲氧基-7-甲基喹啉-5-基) -4-甲基-7,8-二氢-[1,4] 二氧杂环己烯并[2',3':3,4] 苯并[1,2-d] 噻唑-7-基) 甲基酯



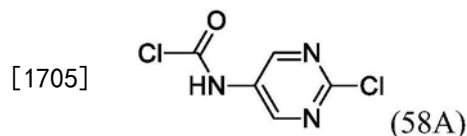
[1700] 向中间体41A (15mg, 0.032mmol) 于DCM (1mL) 和THF (0.5mL) 中的溶液中添加5-甲基吡啶-3-胺 (12.03mg, 0.111mmol) /DMC (1ml), 接着添加DIEA (0.056mL, 0.318mmol)。将混合物在室温搅拌过夜。LCMS指示反应完成。通过添加少量MeOH/水/0.1% TFA (HPLC溶剂) 淬灭反应。真空除去溶剂。将残余物溶于DMSO并经由制备型LC/MS (方法D, 65-100%B, 历经12分钟, 然后在100%B保持5分钟) 纯化。合并含有期望产物的级分并经由离心蒸发进行干燥, 得到实施例57 (9.5mg, 0.017mmol, 53.9% 产率)。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ10.08 (br. s., 1H), 8.73 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.47 (br. s., 1H), 8.09 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.75 (br. s., 1H), 6.98 (s, 1H), 4.64 (br. s., 1H), 4.59 (d, J=11.3Hz, 1H), 4.51-4.39 (m, 2H), 4.27 (dd, J=11.1, 7.6Hz, 1H), 4.07 (s, 3H), 2.67 (s, 3H), 2.63 (s, 3H), 2.27 (s, 3H)。LC-MS: 方法C, RT=2.12min, MS (ESI) m/z: 544.2 (M+H)⁺。分析型HPLC纯度 (方法B): 98%。

[1701] 实施例58

[1702] (2-氯嘧啶-5-基)氨基甲酸(R)-(4-氯-2-(2-甲氧基-7-甲基喹喔啉-5-基)-7,8-二氢-[1,4]二氧杂环己烯并[2',3':3,4]苯并[1,2-d]噻唑-7-基)甲基酯



[1704] 中间体58A:2-氯嘧啶-5-基氨基甲酰氯



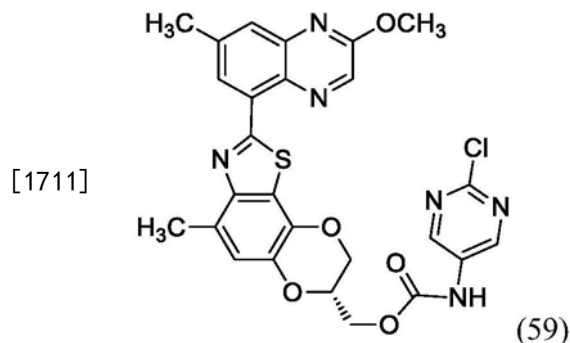
[1706] 在0℃,向2-氯嘧啶-5-胺(120mg,0.926mmol)于DCM(8ml)中的溶液中添加光气(15%于甲苯中)(3.27ml,4.63mmol),接着在0℃逐滴添加DIEA(0.210ml,1.204mmol)。将混合物在0℃搅拌15分钟,然后缓慢温热至室温。真空除去溶剂,得到中间体58A,其未经进一步纯化即用于下一步。LC-MS:方法C,RT=1.08min,MS(ESI)m/z:188(M+H)⁺(氨基甲酸甲酯)。

[1707] 实施例58:

[1708] 向中间体25K(16mg,0.037mmol)/THF(0.5mL)中添加中间体58A(35.7mg,0.186mmol)/DCM(1ml),接着添加DIEA(0.065ml,0.372mmol)。将混合物在室温搅拌过夜,用少量含0.1%TFA的10%水/乙腈淬灭。除去溶剂并经由制备型LC/MS(方法D,65-100%B,历经20分钟,然后在100%B保持5分钟)纯化粗品。合并含有期望产物的级分并经由离心蒸发进行干燥,得到实施例58(4.7mg,7.95μmol,21.35%产率)¹H NMR(500MHz,DMSO-d₆)δ10.50(br.s.,1H),8.81(s,2H),8.69(s,1H),8.51(s,1H),7.79(s,1H),7.29(s,1H),4.70(br.s.,1H),4.64(d,J=11.3Hz,1H),4.56-4.45(m,2H),4.31(dd,J=11.3,7.4Hz,1H),4.06(s,3H),2.62(s,3H)。LC-MS:方法C,RT=2.60min,MS(ESI)m/z:585.10(M+H)⁺。分析型HPLC纯度(方法B):99%。

[1709] 实施例59

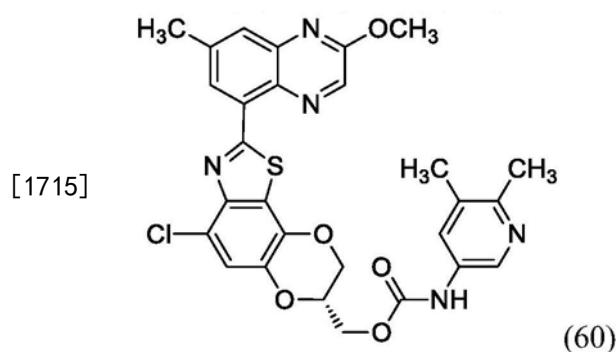
[1710] (2-氯嘧啶-5-基)氨基甲酸(R)-(2-(2-甲氧基-7-甲基喹喔啉-5-基)-4-甲基-7,8-二氢-[1,4]二氧杂环己烯并[2',3':3,4]苯并[1,2-d]噻唑-7-基)甲基酯



[1712] 向中间体38B (15mg, 0.037mmol) 于THF (1mL) 中的溶液中添加中间体58A (35.2mg, 0.183mmol) /DCM (1mL), 接着添加DIEA (0.064mL, 0.366mmol)。将混合物在室温搅拌过夜, 用少量含0.1%TFA的10%水/乙腈淬灭。除去溶剂, 将残余物溶于DMSO并经由制备型LC/MS (方法C, 65-100%B, 历经15分钟, 然后在100%B保持5分钟) 纯化。合并含有期望产物的级分并经由离心蒸发进行干燥, 得到实施例59 (3.2mg, 5.44 μ mol, 14.84%产率)。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 10.50 (br.s., 1H), 8.82 (br.s., 2H), 8.73 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 6.97 (s, 1H), 4.65 (br.s., 1H), 4.59 (d, J=11.6Hz, 1H), 4.55-4.41 (m, 2H), 4.27 (dd, J=11.0, 7.4Hz, 1H), 4.07 (s, 3H), 2.66 (s, 3H), 2.62 (s, 3H)。LC-MS: 方法C, RT=2.62min, MS (ESI) m/z: 565.10 (M+H)⁺。分析型HPLC纯度 (方法B): 96%。

[1713] 实施例60

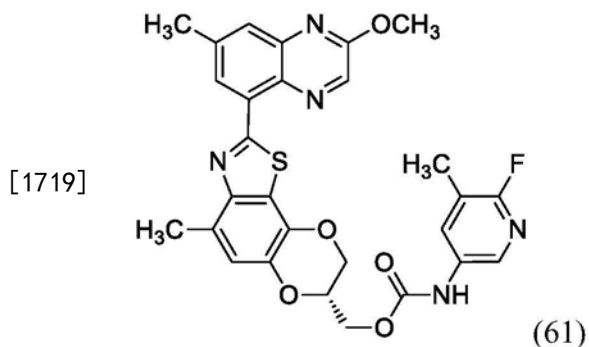
[1714] (5,6-二甲基吡啶-3-基)氨基甲酸(R)-(4-氯-2-(2-甲氧基-7-甲基喹喔啉-5-基)-7,8-二氢-[1,4]二氧杂环己烯并[2',3':3,4]苯并[1,2-d]噻唑-7-基)甲基酯



[1716] 向5,6-二甲基吡啶-3-胺 (17.37mg, 0.142mmol) 于DCM (1mL) 中的溶液中添加中间体25L (20mg, 0.041mmol) /THF和甲苯, 接着添加DIEA (0.071mL, 0.406mmol)。将混合物在室温搅拌过夜。通过添加少量MeOH/水/0.1%TFA (HPLC溶剂) 淬灭反应。真空除去溶剂。将残余物溶于DMSO并经由制备型LC/MS (方法C, 45-85%B, 历经15分钟, 然后在100%B保持5分钟) 纯化。合并含有期望产物的级分并经由离心蒸发进行干燥, 得到实施例60 (9.8mg, 0.016mmol, 40.1%产率)。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 10.40 (br.s., 1H), 8.73 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 7.94 (d, J=12.7Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.30 (s, 1H), 4.71 (br.s., 1H), 4.65 (d, J=11.6Hz, 1H), 4.57-4.42 (m, 2H), 4.33 (dd, J=11.1, 7.3Hz, 1H), 4.07 (s, 3H), 2.63 (s, 3H), 2.31 (s, 3H)。LC-MS: 方法C, RT=2.14min, MS (ESI) m/z: 578.1 (M+H)⁺。分析型HPLC纯度 (方法B): 96%。

[1717] 实施例61

[1718] (6-氟-5-甲基吡啶-3-基)氨基甲酸(R)-(2-(2-甲氧基-7-甲基喹喔啉-5-基)-4-甲基-7,8-二氢-[1,4]二氧杂环己烯并[2',3':3,4]苯并[1,2-d]噻唑-7-基)甲基酯

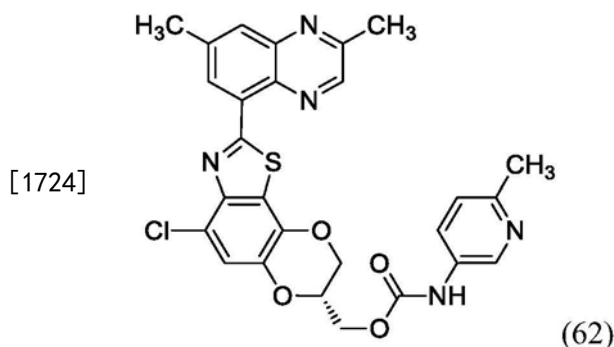


[1720] 向中间体41A (15mg, 0.032mmol) 于DCM (1mL) 和THF (0.5mL) 中的溶液中添加6-氟-5-甲基吡啶-3-胺 (14.03mg, 0.111mmol) /DMC (1mL), 接着添加DIEA (0.056mL, 0.318mmol)。将混合物在室温搅拌过夜。LCMS指示反应完成。通过添加少量MeOH/水/0.1% TFA (HPLC溶剂) 淬灭反应。真空除去溶剂。将残余物溶于DMSO并经由制备型LC/MS (方法C, 70-100%B, 历经15分钟, 然后在100%B保持5分钟) 纯化。合并含有期望产物的级分并经由离心蒸发进行干燥, 得到实施例61 (4.1mg, 7.30 μ mol, 22.97% 产率)。¹H NMR (500MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.11 (br. s., 1H), 8.75 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.08 (br. s., 1H), 7.88 (d, *J* = 8.0Hz, 1H), 7.82 (s, 1H), 6.98 (s, 1H), 4.64 (br. s., 1H), 4.59 (d, *J* = 11.3Hz, 1H), 4.50-4.38 (m, 2H), 4.27 (dd, *J* = 11.1, 7.3Hz, 1H), 4.07 (s, 3H), 2.67 (s, 3H), 2.63 (s, 3H), 2.21 (s, 3H)。LC-MS: 方法C, RT = 2.686min, MS (ESI) *m/z*: 562.15 (M+H)⁺。分析型HPLC纯度 (方法B): 100%。

[1721] 实施例62

[1722] (6-甲基吡啶-3-基) 氨基甲酸 (R) - (4-氯-2- (2,7-二甲基喹啉-5-基) -7,8-二氢-[1,4]二氧杂环己

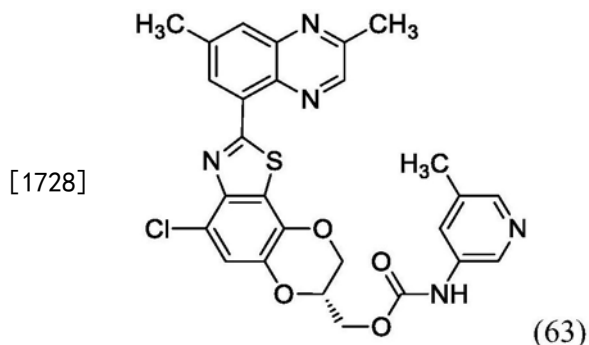
[1723] 烯并[2',3':3,4]苯并[1,2-d]噻唑-7-基) 甲基酯



[1725] 向中间体25L (20mg, 0.041mmol) /THF和甲苯中的溶液中添加6-甲基吡啶-3-胺 (15.38mg, 0.142mmol) /DCM (1mL), 接着添加DIEA (0.071mL, 0.406mmol)。将混合物在室温搅拌30分钟。LCMS指示反应完成。通过添加少量MeOH/水/0.1% TFA (HPLC溶剂) 淬灭反应。真空除去溶剂。将残余物溶于DMSO并经由制备型LC/MS (方法C, 45-85%B, 历经15分钟, 然后在100%B保持5分钟) 纯化。合并含有期望产物的级分并经由离心蒸发进行干燥, 得到实施例62 (11.2mg, 0.020mmol, 48.9% 产率)。¹H NMR (500MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.36 (br. s., 1H), 8.75 (s, 1H), 8.65 (br. s., 1H), 8.57 (s, 1H), 8.01 (d, *J* = 6.3Hz, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.50 (d, *J* = 8.0Hz, 1H), 7.32 (s, 1H), 4.71 (br. s., 1H), 4.65 (d, *J* = 11.6Hz, 1H), 4.54-4.42 (m, 2H), 4.33 (dd, *J* = 11.1, 7.6Hz, 1H), 4.08 (s, 3H), 2.64 (s, 3H), 2.52 (s, 3H)。LC-MS: 方法C, RT 2.08min, MS (ESI) *m/z*: 564.10 (M+H)⁺。分析型HPLC纯度 (方法B): 100%。

[1726] 实施例63

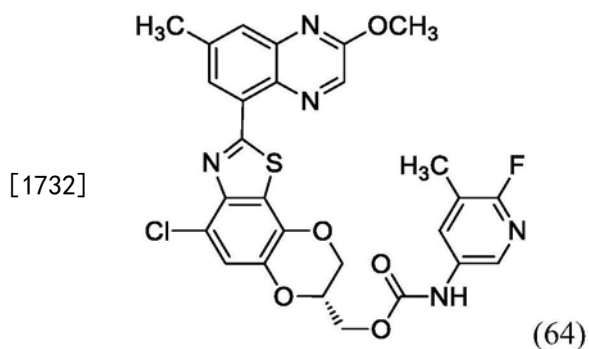
[1727] (5-甲基吡啶-3-基)氨基甲酸(R)-(4-氯-2-(2,7-二甲基喹喔啉-5-基)-7,8-二氢-[1,4]二氧杂环己烯并[2',3':3,4]苯并[1,2-d]噻唑-7-基)甲基酯



[1729] 向5-甲基吡啶-3-胺(15.38mg, 0.142mmol)/DCM(1mL)中添加中间体25L(20mg, 0.041mmol)于THF和甲苯中的溶液,接着添加DIEA(0.071mL, 0.406mmol)。将混合物在室温搅拌30分钟。LCMS指示反应完成。通过添加少量MeOH/水/0.1%TFA(HPLC溶剂)淬灭反应。真空除去溶剂。将残余物溶于DMSO并经由制备型LC/MS(方法C, 45-85%B, 历经15分钟, 然后在100%B保持5分钟)纯化。合并含有期望产物的级分并经由离心蒸发进行干燥,得到实施例63(10.6mg, 0.019mmol, 46.3%产率)。¹H NMR(500MHz, DMSO-d₆) δ10.66(br.s., 1H), 8.69(br.s., 1H), 8.51(br.s., 1H), 8.11(br.s., 1H), 7.79(br.s., 1H), 7.28(br.s., 1H), 4.85-4.60(m, 2H), 4.52(br.s., 2H), 4.32(br.s., 1H), 4.06(br.s., 3H), 2.62(br.s., 3H), 2.42(br.s., 3H)。LC-MS: 方法C, RT=2.12min, MS(ESI) m/z: 564.15 (M+H)⁺。分析型HPLC纯度(方法B): 100%。

[1730] 实施例64

[1731] (6-氟-5-甲基吡啶-3-基)氨基甲酸(R)-(4-氯-2-(2-甲氧基-7-甲基喹喔啉-5-基)-7,8-二氢-[1,4]二氧杂环己烯并[2',3':3,4]苯并[1,2-d]噻唑-7-基)甲基酯

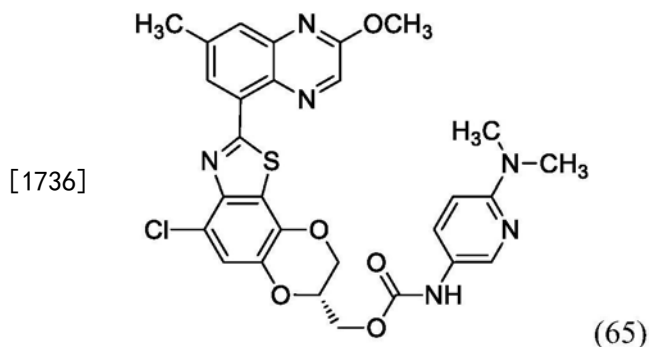


[1733] 向6-氟-5-甲基吡啶-3-胺(17.93mg, 0.142mmol)/DCM(1mL)中添加中间体25L(20mg, 0.041mmol)于THF和甲苯中的溶液,接着添加DIEA(0.071mL, 0.406mmol)。将混合物在室温搅拌过夜。LCMS指示反应完成。通过添加少量MeOH/水/0.1%TFA(HPLC溶剂)淬灭反应。真空除去溶剂。将残余物溶于DMSO并经由制备型LC/MS(方法D, 70-100%B, 历经12分钟, 然后在100%B保持5分钟)纯化。合并含有期望产物的级分并经由离心蒸发进行干燥,得到实施例64(5.6mg, 9.53μmol, 23.45%产率)。¹H NMR(500MHz, DMSO-d₆) δ10.10(br.s., 1H), 8.76(s, 1H), 8.57(s, 1H), 8.08(br.s., 1H), 7.88-7.80(m, 2H), 7.32(s, 1H), 4.76-4.60(m, 2H), 4.52-4.41(m, 2H), 4.37-4.30(m, 1H), 4.08(s, 3H), 2.64(s, 3H), 2.21(s, 3H)。LC-MS: 方

法C, RT=2.62min, MS (ESI) m/z: 582.15 (M+H)⁺。分析型HPLC纯度(方法B): 99%。

[1734] 实施例65

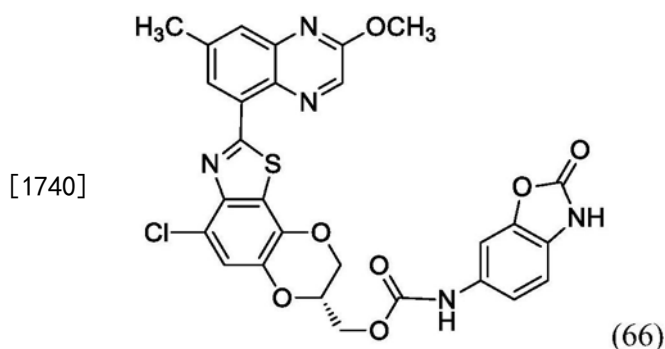
[1735] (6-(二甲基氨基)吡啶-3-基)氨基甲酸(R)-(4-氯-2-(2-甲氧基-7-甲基喹喔啉-5-基)-7,8-二氢-[1,4]二氧杂环己烯并[2',3':3,4]苯并[1,2-d]噻唑-7-基)甲基酯



[1737] 向中间体25L (20mg, 0.041mmol) 于THF和甲苯中的溶液中添加N2,N2-二甲基吡啶-2,5-二胺 (19.50mg, 0.142mmol) /DCM (1mL), 接着添加DIEA (0.071mL, 0.406mmol)。将混合物在室温搅拌过夜。LCMS指示反应完成。通过添加少量MeOH/水/0.1% TFA (HPLC溶剂) 淬灭反应。真空除去溶剂。将残余物溶于DMSO并经由制备型LC/MS (方法D, 60-100%B, 历经20分钟, 然后在100%B保持5分钟) 纯化。合并含有期望产物的级分并经由离心蒸发进行干燥, 得到实施例65 (10.1mg, 0.017mmol, 41.5%产率)。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 9.53 (br. s., 1H), 8.72 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.13 (br. s., 1H), 7.82 (s, 1H), 7.60 (d, J=8.3Hz, 1H), 7.31 (s, 1H), 6.61 (d, J=9.1Hz, 1H), 4.72-4.58 (m, 2H), 4.46-4.35 (m, 2H), 4.33-4.26 (m, 1H), 4.07 (s, 3H), 2.96 (s, 6H), 2.63 (s, 3H)。LC-MS: 方法C, RT=2.13min, MS (ESI) m/z: 593.15 (M+H)⁺。分析型HPLC纯度(方法B): 99%。

[1738] 实施例66

[1739] (2-氧代-2,3-二氢苯并[d]噻唑-6-基)氨基甲酸(R)-(4-氯-2-(2-甲氧基-7-甲基喹喔啉-5-基)-7,8-二氢-[1,4]二氧杂环己烯并[2',3':3,4]苯并[1,2-d]噻唑-7-基)甲基酯

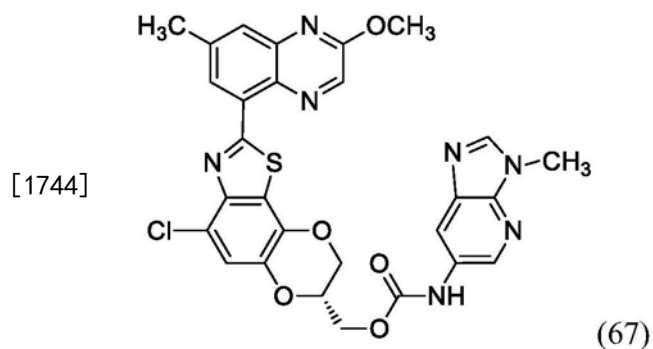


[1741] 向6-氨基苯并[d]噻唑-2(3H)-酮 (21.35mg, 0.142mmol) 于DCM (1mL) 中的溶液中添加中间体25L (20mg, 0.041mmol) /THF和甲苯, 接着添加DIEA (0.071mL, 0.406mmol)。将混合物在室温搅拌过夜。LCMS指示反应完成。通过添加少量MeOH/水/0.1% TFA (HPLC溶剂) 淬灭反应。真空除去溶剂。将残余物溶于DMSO并经由制备型LC/MS (方法D, 60-100%B, 历经12分钟, 然后在100%B保持5分钟) 纯化。合并含有期望产物的级分并经由离心蒸发进行干燥, 得到实施例66 (10.5mg, 0.017mmol, 42.2%产率)。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 9.91 (br. s., 1H),

8.72 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.48 (br. s., 1H), 7.30 (s, 1H), 7.15 (d, $J=7.2\text{Hz}$, 1H), 7.00 (d, $J=8.3\text{Hz}$, 1H), 4.70-4.61 (m, 2H), 4.50-4.38 (m, 2H), 4.31 (dd, $J=11.1$, 7.6Hz, 1H), 4.07 (s, 3H), 2.63 (s, 3H)。LC-MS: 方法C, RT=2.44min, MS (ESI) m/z : 606.10 ($M+H$)⁺。分析型HPLC纯度(方法B): 99%。

[1742] 实施例67

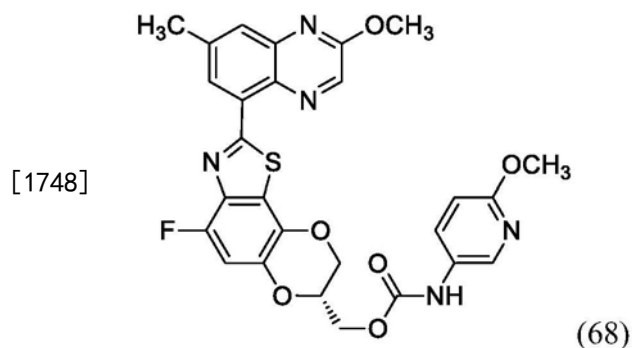
[1743] (3-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-基)氨基甲酸(R)-(4-氯-2-(2-甲氧基-7-甲基喹啉-5-基)-7,8-二氢-[1,4]二氧杂环己烯并[2',3':3,4]苯并[1,2-d]噻唑-7-基)甲基酯



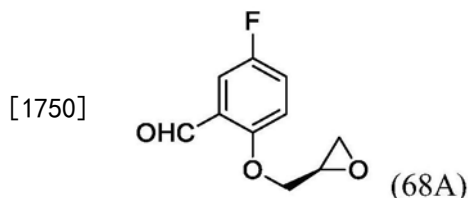
[1745] 向3-甲基-3H-咪唑并[4,5-b]吡啶-6-胺(21.07mg, 0.142mmol)于DCM(1mL)中的溶液中添加中间体25L(20mg, 0.041mmol)/THF和甲苯,接着添加DIEA(0.071mL, 0.406mmol)。将混合物在室温搅拌过夜。LCMS指示反应完成。通过添加少量MeOH/水/0.1%TFA(HPLC溶剂)淬灭反应。真空除去溶剂。将残余物溶于DMSO并用制备型HPLC(方法A, 40-100%B, 10分钟)纯化。将期望级分置于SpeedVac中过夜,以除去溶剂,然后冻干,得到实施例67(7.0mg, 0.011mmol, 27.1%产率)。¹H NMR(400MHz, 乙腈-d₃) δ 8.62 (d, $J=2.0\text{Hz}$, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.21 (br. s., 1H), 8.14 (s, 1H), 7.72 (dd, $J=1.8, 0.9\text{Hz}$, 1H), 7.11 (s, 1H), 4.66-4.57 (m, 2H), 4.53-4.42 (m, 2H), 4.31 (dd, $J=11.9, 7.5\text{Hz}$, 1H), 4.03 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 2.58 (s, 3H)。LC-MS: 方法C, RT=2.38min, MS (ESI) m/z : 604.1 ($M+H$)⁺。分析型HPLC纯度(方法B): 93%。

[1746] 实施例68

[1747] (6-甲氧基吡啶-3-基)氨基甲酸(R)-(4-氟-2-(2-甲氧基-7-甲基喹啉-5-基)-7,8-二氢-[1,4]二氧杂环己烯并[2',3':3,4]苯并[1,2-d]噻唑-7-基)甲基酯

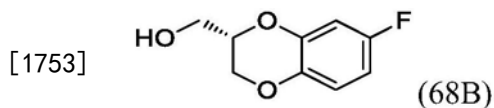


[1749] 中间体68A: (R)-5-氟-2-(氧杂环丙-2-基甲氧基)苯甲醛



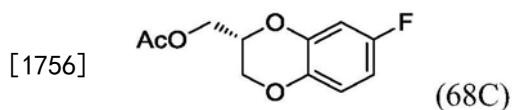
[1751] 向5-氟-2-羟基苯甲醛(4.1g, 29.3mmol)于DMF(80mL)中的溶液中添加3-硝基苯磺酸(R)-氧杂环丙-2-基甲基酯(8.34g, 32.2mmol)和Cs₂CO₃(28.6g, 88mmol)。将混合物在室温搅拌过夜。LCMS指示反应完成。混合物用EtOAc和水稀释,用EtOAc萃取,合并的有机层用盐水洗涤,用MgSO₄干燥并浓缩。用120g ISCO柱(用0-100%EtOAc/己烷洗脱40分钟)纯化粗样品。收集期望级分并浓缩,得到中间体68A(5.6g, 28.5mmol, 98%产率),其为白色固体。¹H NMR(400MHz, 氯仿-d) δ10.48(d, J=3.1Hz, 1H), 7.53(dd, J=8.1, 3.3Hz, 1H), 7.34-7.13(m, 1H), 7.00(dd, J=9.1, 3.9Hz, 1H), 4.40(dd, J=11.1, 2.8Hz, 1H), 4.04(dd, J=11.2, 5.7Hz, 1H), 3.41(br. s., 1H), 2.96(t, J=4.4Hz, 1H), 2.80(dd, J=4.8, 2.6Hz, 1H)。¹⁹F NMR(376MHz, 氯仿-d) δ-121.53(s, 1F)。LC-MS: 方法C, RT=1.54min, MS(ESI) m/z: 无(M+H)⁺。

[1752] 中间体68B: (S)-(7-氟-2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烯-2-基)甲醇



[1754] 向用冰浴冷却的中间体68A(5.6g, 28.5mmol)于二氯甲烷(100mL)中的经搅拌溶液中添加mCPBA(9.69g, 42.1mmol)。逐滴添加三氟乙酸(2.199mL, 28.5mmol)/二氯甲烷(20mL)。移开冰浴并将混合物在室温搅拌1.0小时。通过先后添加饱和碳酸氢钠和10%硫代硫酸钠(50.0mL)淬灭反应,用二氯甲烷萃取。收集有机层,用饱和碳酸氢钠、盐水洗涤,经硫酸钠干燥。蒸发溶剂后,将粗产物溶于100mL MeOH,并添加K₂CO₃(11.84g, 86mmol)。将混合物在室温搅拌3小时。TLC指示反应完成。除去溶剂,残余物用EtOAc和水稀释,用EtOAc萃取,合并的有机层用盐水洗涤,用MgSO₄干燥并浓缩。将粗样品溶于少量DCM和MeOH并用120g ISCO柱(用0-100%EtOAc/己烷洗脱40分钟)纯化。合并期望级分并浓缩,得到中间体68B(4.6g, 24.98mmol, 87%产率),其为黄色油状物。¹H NMR(400MHz, 氯仿-d) δ6.82(dd, J=8.8, 5.5Hz, 1H), 6.65(dd, J=9.4, 3.0Hz, 1H), 6.60-6.52(m, 1H), 4.32-4.24(m, 2H), 4.13-4.05(m, 2H), 3.95-3.80(m, 2H)。¹⁹F NMR(376MHz, 氯仿-d) δ-121.14(s, 1F)。LC-MS: 方法C, RT=1.43min, MS(ESI) m/z: 无(M+H)⁺。

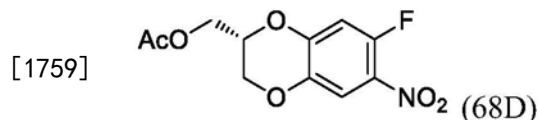
[1755] 中间体68C: 乙酸(R)-(7-氟-2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烯-2-基)甲基酯



[1757] 在0℃,向中间体68B(4.6g, 24.98mmol)于THF(100mL)中的溶液中添加TEA(8.70mL, 62.4mmol),接着逐滴添加乙酰氯/DCM(31.2mL, 1M, 31.2mmol)。将混合物在0℃搅拌10分钟,然后在室温搅拌1.0小时。LCMS指示反应干净。混合物用EtOAc和水稀释。有机层用0.5N HCl、饱和碳酸氢钠、盐水洗涤,经硫酸钠干燥。蒸发溶剂后,获得中间体68C(5.45g, 24.09mmol, 96%产率),其为黄色油状物。其未经进一步纯化即用于下一步。¹H NMR(400MHz, 氯仿-d) δ6.82(dd, J=8.9, 5.4Hz, 1H), 6.65(dd, J=9.4, 3.0Hz, 1H), 6.61-6.53

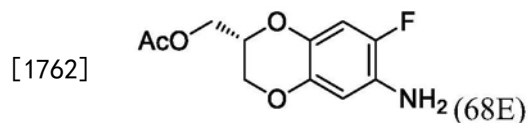
(m, 1H), 4.44-4.38 (m, 1H), 4.32 (t, $J=5.0\text{Hz}$, 2H), 4.29-4.24 (m, 1H), 4.03 (dd, $J=11.7$, 6.8Hz , 1H), 2.12 (s, 3H)。 ^{19}F NMR (376MHz, 氯仿-d) δ -120.89 (s, 1F)。LC-MS: 方法C, RT=1.80min, MS (ESI) m/z : 249 ($M+\text{Na}$)⁺。

[1758] 中间体68D: 乙酸(R)-(7-氟-6-硝基-2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烯-2-基)甲基酯



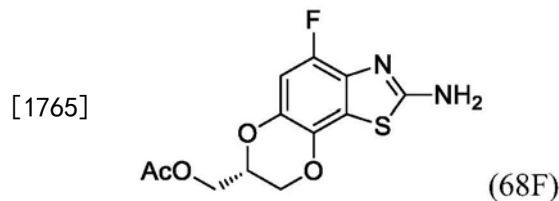
[1760] 向用冰浴在0℃冷却的中间体68C (5.45g, 24.09mmol) 于乙酸 (50mL) 中的溶液中逐滴添加发烟硝酸 (5.62mL, 120mmol)。将混合物在0℃搅拌1小时, 然后在室温搅拌4小时。将其用冰水淬灭并用EtOAc稀释。除去水层, 有机层用饱和碳酸氢钠 (3X)、盐水洗涤, 经硫酸钠干燥。蒸发溶剂后, 用120g ISCO柱 (用0-100% EtOAc/己烷洗脱20分钟) 纯化粗样品。收集期望级分并浓缩, 得到中间体68D (3.4g, 12.54mmol, 52.0% 产率), 其为类白色固体。 ^1H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 7.69 (d, $J=7.3\text{Hz}$, 1H), 6.80 (d, $J=11.4\text{Hz}$, 1H), 4.61-4.47 (m, 1H), 4.43-4.29 (m, 3H), 4.09 (dd, $J=11.9$, 7.0Hz , 1H), 2.12 (s, 3H)。LC-MS: 方法C, RT=1.73min, MS (ESI) m/z : 294 ($M+\text{Na}$)⁺。

[1761] 中间体68E: 乙酸(R)-(6-氨基-7-氟-2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烯-2-基)甲基酯



[1763] 向用冰浴冷却的中间体68D (4.3g, 15.86mmol) 于MeOH (50mL) 和THF (50mL) 中的溶液中添加氯化铵 (13.57g, 254mmol) 和锌粉 (8.29g, 127mmol)。将混合物在0℃搅拌30分钟, 然后在室温搅拌1.0小时。HPLC指示反应完成。真空除去MeOH和THF。残余物用EtOAc/饱和碳酸氢钠稀释并在室温搅拌3分钟。将混合物经湿硅藻土垫过滤, 以除去不溶性物质。收集滤液, 将有机层用盐水洗涤, 经硫酸钠干燥, 浓缩, 得到中间体68E (3.8g, 15.75mmol, 99% 产率), 其为黄色油状物。粗样品未经纯化即用于下一步。 ^1H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 6.61 (d, $J=11.2\text{Hz}$, 1H), 6.33 (d, $J=8.6\text{Hz}$, 1H), 4.35-4.25 (m, 3H), 4.24-4.20 (m, 1H), 4.00 (dd, $J=11.4$, 6.6Hz , 1H), 2.11 (s, 3H)。 ^{19}F NMR (376MHz, 氯仿-d) δ -141.30 (s, 1F)。LC-MS: 方法C, RT=0.90min, MS (ESI) m/z : 242 ($M+\text{H}$)⁺。

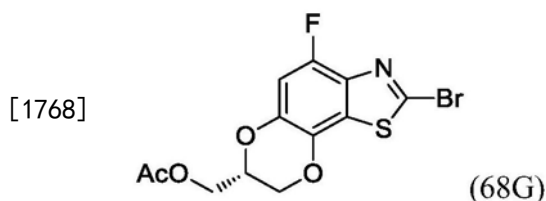
[1764] 中间体68F: 乙酸(R)-(2-氨基-4-氟-7,8-二氢-[1,4]二氧杂环己烯并[2',3':3,4]苯并[1,2-d]噻唑-7-基)甲基酯



[1766] 向中间体68E (3.8g, 15.75mmol) 于乙腈 (50mL) 中的溶液中添加硫氰酸铵 (1.799g, 23.63mmol)。将混合物在室温搅拌10分钟。逐滴添加苄基三甲基三溴化铵 (6.45g,

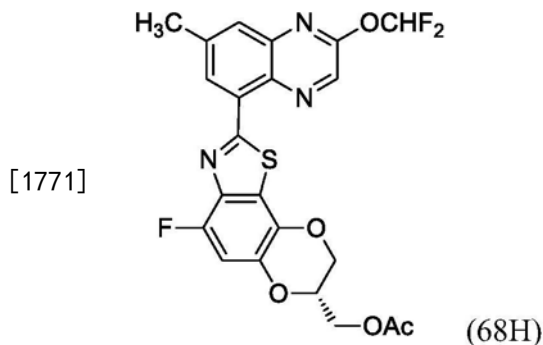
16.54mmol)/乙腈(8mL)(5min)。将混合物在室温搅拌过夜。HPLC和LCMS指示反应干净。将混合物用EtOAc/THF/饱和碳酸氢钠稀释。通过过滤除去不溶性物质。收集滤液的有机层,用盐水洗涤,经硫酸钠干燥。蒸发溶剂后,获得中间体68F(4.6g,15.42mmol,98%产率),其为黄色固体。¹H NMR(400MHz,氯仿-d) δ 6.72(d,J=10.8Hz,1H),5.44(br.s.,2H),4.52-4.26(m,4H),4.15(dd,J=11.4,7.0Hz,1H),2.13(s,3H)。¹⁹F NMR(376MHz,氯仿-d) δ -133.26(s,1F)。LC-MS:方法C,RT=1.58min,MS(ESI)m/z:299(M+H)⁺。

[1767] 中间体68G:乙酸(R)-(2-溴-4-氟-7,8-二氢-[1,4]二氧杂环己烯并[2',3':3,4]苯并[1,2-d]噻唑-7-基)甲基酯



[1769] 在氩气下,将叔丁腈(3.57mL,27.0mmol)添加至溴化铜(II)(5.86g,26.2mmol)/无水乙腈(15mL)。将混合物在室温搅拌10分钟。逐滴添加中间体68F(4.6g,15.42mmol)于无水乙腈(10mL)中的混悬液。将反应混合物在室温搅拌3小时。LCMS指示反应完成。真空除去乙腈,将反应混合物用EtOAc稀释,用1.0N HCl淬灭。收集有机层,用0.5N HCl(2X)、饱和碳酸氢钠、盐水洗涤,经硫酸钠干燥。蒸发溶剂后,获得中间体68G(5g,13.81mmol,90%产率),其为棕色固体。样品未经进一步纯化即使用。¹H NMR(400MHz,氯仿-d) δ 6.85(d,J=10.6Hz,1H),4.50-4.32(m,4H),4.18(dd,J=11.6,7.2Hz,1H),2.13(s,3H)。¹⁹F NMR(376MHz,氯仿-d) δ -128.77(s,1F)。LC-MS:方法C,RT=2.14min,MS(ESI)m/z:361.9和363.9(M+H)⁺。

[1770] 中间体68H:乙酸(R)-(2-(2-(二氟甲氧基)-7-甲基喹啉-5-基)-4-氟-7,8-二氢-[1,4]二氧杂环己烯并[2',3':3,4]苯并[1,2-d]噻唑-7-基)甲基酯

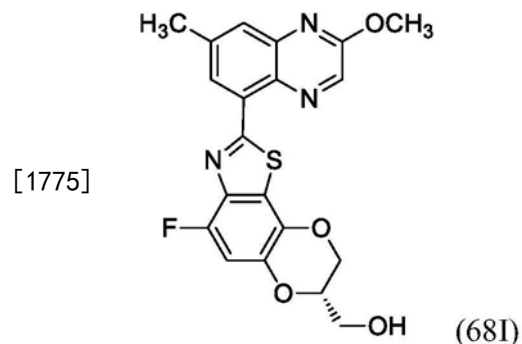


[1772] 向中间体I-1(350mg,1.041mmol)、中间体68G(377mg,1.041mmol)和PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂加合物(42.5mg,0.052mmol)中添加甲苯(3mL)和EtOH(1mL)。将混合物超声处理1分钟,并用氩气冲洗。向其中添加碳酸钠(1.041mL,2M,2.082mmol)。将反应混合物在微波反应器中在130℃加热40分钟。LCMS指示反应完成。粗反应混合物用EtOAc和NaHCO₃稀释,用EtOAc萃取。合并的有机层用盐水洗涤并浓缩。用快速色谱(0%至100%EtOAc/己烷,20分钟,使用40g硅胶管柱,接着0-20%MeOH/DCM,20分钟)纯化粗产物。合并期望级分并浓缩,得到中间体68H(750mg,0.992mmol,95%产率),其为黄色固体。¹H NMR(400MHz,氯仿-d) δ 8.78(d,J=1.8Hz,1H),8.62(s,1H),7.74(d,J=0.9Hz,1H),7.82-7.43(m,1H),6.84(d,J=10.6Hz,1H),4.53-4.48(m,1H),4.44(dd,J=11.4,2.2Hz,1H),4.36(t,J=5.0Hz,2H),4.21

(dd, $J=11.4, 7.0\text{Hz}$, 1H), 2.63 (s, 3H), 2.11 (s, 3H)。 ^{19}F NMR (376MHz, 氯仿- d) δ -89.72 (s, 2F), -129.81 (s, 1F)。LC-MS: 方法C, RT=2.50min, MS (ESI) m/z : 492 (M+H) $^{+}$ 。

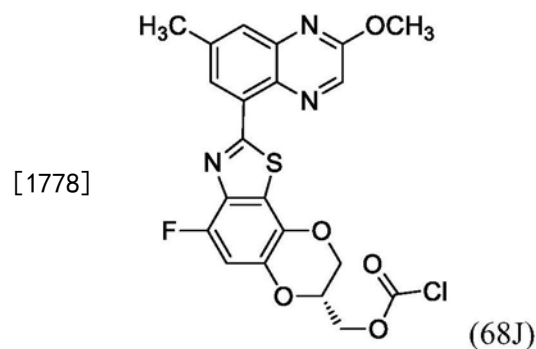
[1773] 中间体68I: (S) - (4-氟-2- (2-甲氧基-7-甲基喹喔啉-5-基) -7,8-二氢-[1,4]二氧杂环己烯并

[1774] [2',3':3,4]苯并[1,2-d]噻唑-7-基) 甲醇



[1776] 在室温,向中间体68H (511mg, 1.04mmol) /THF (5mL) 中添加4.37M甲醇钠/MeOH (0.833mL, 3.64mmol)。将反应混合物在室温搅拌1小时。LCMS指示反应干净。将反应混合物用1N HCl (5.0mL) 淬灭并用EtOAc (5X) 萃取。合并的有机层用盐水洗涤,用 MgSO_4 干燥并浓缩,得到中间体68I (390mg, 0.943mmol, 91%产率), 其为黄色固体。 ^1H NMR (400MHz, 氯仿- d) δ 8.72 (d, $J=1.5\text{Hz}$, 1H), 8.54 (s, 1H), 7.76 (dd, $J=1.9, 1.0\text{Hz}$, 1H), 6.87 (d, $J=10.6\text{Hz}$, 1H), 4.50 (dd, $J=11.2, 2.2\text{Hz}$, 1H), 4.39 (ddd, $J=10.8, 4.8, 2.2\text{Hz}$, 2H), 4.33-4.26 (m, 2H), 4.14 (br. s., 3H), 2.64 (s, 3H)。LC-MS: 方法C, RT=2.41min, MS (ESI) m/z : 414 (M+H) $^{+}$ 。

[1777] 中间体68J: 氯甲酸(R) - (4-氟-2- (2-甲氧基-7-甲基喹喔啉-5-基) -7,8-二氢-[1,4]二氧杂环己烯并[2',3':3,4]苯并[1,2-d]噻唑-7-基) 甲基酯



[1779] 向中间体68I于THF (3mL) 中的溶液中添加15%光气/甲苯 (1.024mL, 1.451mmol) 并将混合物在室温搅拌过夜。中间体68J的溶液用氩气鼓泡1小时并未经任何纯化即用于下一步。LC-MS: 方法C, RT=2.63min, MS (ESI) m/z : 476 (M+H) $^{+}$ 。

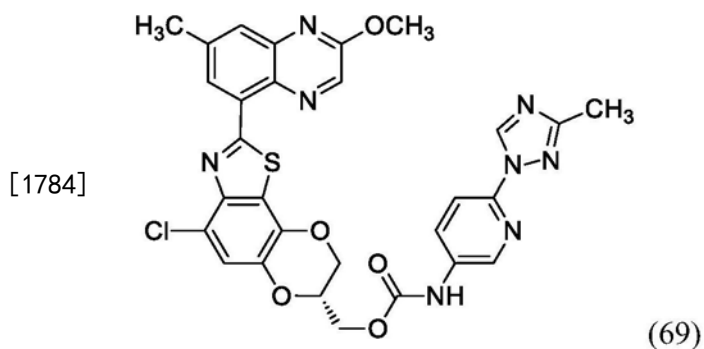
[1780] 实施例68:

[1781] 向中间体68J (15mg, 0.032mmol) 于甲苯和THF (0.5mL) 中的溶液中添加6-甲氧基吡啶-3-胺 (13.70mg, 0.110mmol) /DCM (1mL), 接着添加DIEA (0.055mL, 0.315mmol)。将混合物在室温搅拌0.5小时。LCMS指示反应完成。通过添加少量MeOH/水/0.1% TFA (HPLC溶剂) 淬灭反应。真空除去溶剂。将残余物溶于DMSO并经由制备型LC/MS (方法D, 55-100%B, 历经20分钟, 然后在100%B保持5分钟) 纯化。合并含有期望产物的级分并经由离心蒸发进行干燥, 得到实施例68 (4.2mg, 7.45 μmol , 23.64%产率)。 ^1H NMR (500MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.83 (br. s., 1H),

8.75 (br.s., 1H), 8.57 (br.s., 1H), 8.23 (br.s., 1H), 7.84 (br.s., 1H), 7.79 (br.s., 1H), 7.14 (d, J=10.5Hz, 1H), 6.79 (d, J=8.3Hz, 1H), 4.73-4.57 (m, 2H), 4.45 (br.s., 2H), 4.29 (d, J=8.8Hz, 1H), 4.08 (br.s., 3H), 3.80 (br.s., 3H), 2.63 (br.s., 3H)。LC-MS: 方法C, RT=2.49min, MS (ESI) m/z: 563.15 (M+H)⁺。分析型HPLC纯度(方法B): 100%。

[1782] 实施例69

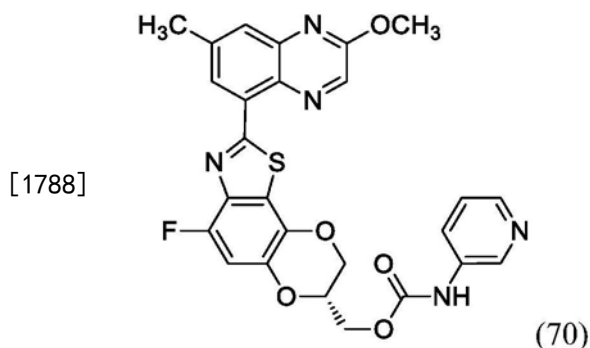
[1783] (6-(3-甲基-1H-1,2,4-三唑-1-基)吡啶-3-基)氨基甲酸(R)-(4-氯-2-(2-甲氧基-7-甲基喹喔啉-5-基)-7,8-二氢-[1,4]二氧杂环己烯并[2',3':3,4]苯并[1,2-d]噻唑-7-基)甲基酯



[1785] 向中间体25L (20mg, 0.041mmol) 于THF和甲苯中的溶液中添加6-(3-甲基-1H-1,2,4-三唑-1-基)吡啶-3-胺 (24.91mg, 0.142mmol) /DCM (1mL), 接着添加DIEA (0.071mL, 0.406mmol)。将混合物在室温搅拌过夜。通过添加少量MeOH/水/0.1% TFA (HPLC溶剂) 淬灭反应。真空除去溶剂。将残余物溶于DMSO并经由制备型LC/MS (方法C, 60-100%B, 历经20分钟, 然后在100%B保持5分钟) 纯化。合并含有期望产物的级分并经由离心蒸发进行干燥, 得到实施例69 (1.5mg, 2.282μmol, 5.62%产率)。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 10.32 (br.s., 1H), 9.11 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.63-8.52 (m, 2H), 8.11 (br.s., 1H), 7.86 (s, 1H), 7.76 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.34 (s, 1H), 4.72 (br.s., 1H), 4.66 (d, J=11.3Hz, 1H), 4.50 (br.s., 2H), 4.35 (dd, J=11.0, 7.4Hz, 1H), 4.08 (s, 3H), 2.65 (s, 3H), 2.37 (s, 3H)。LC-MS: 方法C, RT=2.52min, MS (ESI) m/z: 631.15 (M+H)⁺。分析型HPLC纯度(方法B): 96%。

[1786] 实施例70

[1787] 吡啶-3-基氨基甲酸(R)-(4-氟-2-(2-甲氧基-7-甲基喹喔啉-5-基)-7,8-二氢-[1,4]二氧杂环己烯并[2',3':3,4]苯并[1,2-d]噻唑-7-基)甲基酯

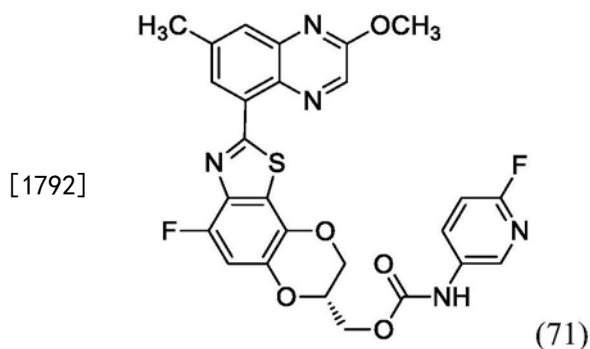


[1789] 向中间体68J (15mg, 0.032mmol) 于甲苯和THF (0.5mL) 中的溶液中添加吡啶-3-胺 (10.38mg, 0.110mmol) /DCM (1mL), 接着添加DIEA (0.055mL, 0.315mmol)。将混合物在室温搅拌0.5小时。通过添加少量MeOH/水/0.1% TFA (HPLC溶剂) 淬灭反应。真空除去溶剂。将残余

物溶于DMSO并经由制备型LC/MS(方法D,55-95%B,历经18分钟,然后在100%B保持5分钟)纯化。合并含有期望产物的级分并经由离心蒸发进行干燥,得到实施例70(2.6mg,4.82 μ mol,15.31%产率)。¹H NMR(500MHz,DMSO-d₆) δ 10.12(br.s.,1H),8.74(br.s.,1H),8.65(br.s.,1H),8.56(br.s.,1H),8.23(br.s.,1H),7.90(d,J=5.8Hz,1H),7.83(br.s.,1H),7.37-7.29(m,1H),7.14(d,J=9.1Hz,1H),4.70(br.s.,1H),4.63(d,J=11.3Hz,1H),4.53-4.41(m,2H),4.29(t,J=8.3Hz,1H),4.07(br.s.,3H),2.63(br.s.,3H)。LC-MS:方法C,RT=2.00min,MS(ESI)m/z:534.15(M+H)⁺。分析型HPLC纯度(方法B):99%。

[1790] 实施例71

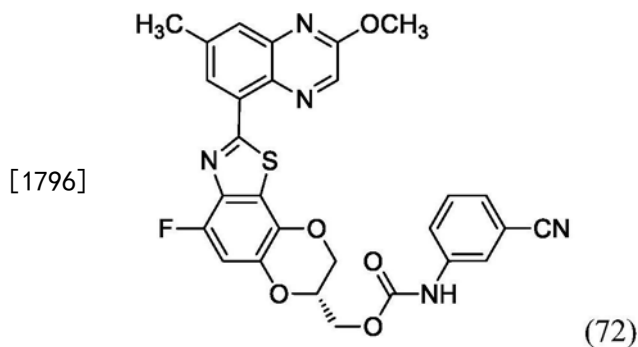
[1791] (6-氟吡啶-3-基)氨基甲酸(R)-(4-氟-2-(2-甲氧基-7-甲基喹喔啉-5-基)-7,8-二氢-[1,4]二氧杂环己烯并[2',3':3,4]苯并[1,2-d]噻唑-7-基)甲基酯



[1793] 向中间体68J(15mg,0.032mmol)于甲苯和THF(0.5mL)中的溶液中添加6-氟吡啶-3-胺(12.37mg,0.110mmol)/DCM(1mL),接着添加DIEA(0.055mL,0.315mmol)。将混合物在室温搅拌1小时。通过添加少量MeOH/水/0.1%TFA(HPLC溶剂)淬灭反应。真空除去溶剂。将残余物溶于DMSO并经由制备型LC/MS(方法D,55-100%B,历经18分钟,然后在100%B保持5分钟)纯化。合并含有期望产物的级分并经由离心蒸发进行干燥,得到实施例71(3.3mg,5.98 μ mol,18.98%产率)。¹H NMR(500MHz,DMSO-d₆) δ 10.20(br.s.,1H),8.72(s,1H),8.54(s,1H),8.28(br.s.,1H),8.03(br.s.,1H),7.81(s,1H),7.15(t,J=11.1Hz,2H),4.69(br.s.,1H),4.63(d,J=11.6Hz,1H),4.53-4.40(m,2H),4.31-4.25(m,1H),4.07(s,3H),2.62(s,3H)。LC-MS:方法C,RT=2.57min,MS(ESI)m/z:552.1(M+H)⁺。分析型HPLC纯度(方法B):100%。

[1794] 实施例72

[1795] (3-氰基苯基)氨基甲酸(R)-(4-氟-2-(2-甲氧基-7-甲基喹喔啉-5-基)-7,8-二氢-[1,4]二氧杂环己烯并[2',3':3,4]苯并[1,2-d]噻唑-7-基)甲基酯

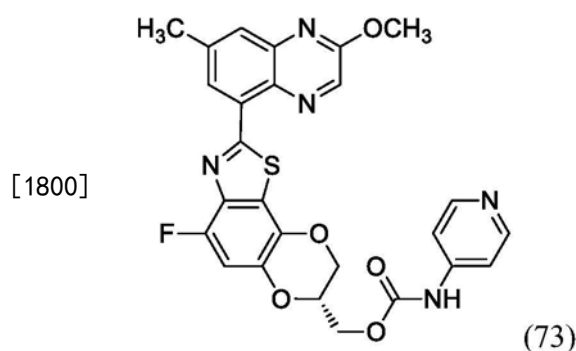


[1797] 向中间体68J(15mg,0.032mmol)于甲苯和THF(0.5mL)中的溶液中添加3-氨基苯甲腈(13.03mg,0.110mmol)/DCM(1mL),接着添加DIEA(0.055mL,0.315mmol)。将混合物在室温

搅拌0.5小时。通过添加少量MeOH/水/0.1%TFA (HPLC溶剂) 淬灭反应。真空除去溶剂。将残余物溶于DMSO并经由制备型LC/MS (方法D, 60-100%B, 历经20分钟, 然后在100%B保持5分钟) 纯化。合并含有期望产物的级分并经由离心蒸发进行干燥, 得到实施例72 (2.1mg, 3.73 μ mol, 11.83%产率)。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 10.29 (br. s., 1H), 8.73 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.03-7.71 (m, 3H), 7.56-7.45 (m, 2H), 7.14 (d, J=11.0Hz, 1H), 4.70 (br. s., 1H), 4.63 (d, J=11.3Hz, 1H), 4.55-4.40 (m, 2H), 4.35-4.23 (m, 1H), 4.07 (s, 3H), 2.62 (s, 3H)。LC-MS: 方法C, RT=2.57min, MS (ESI) m/z: 558.20 (M+H)⁺。分析型HPLC纯度 (方法B): 99%。

[1798] 实施例73

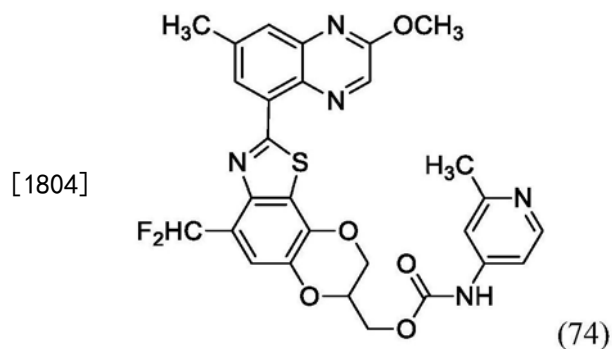
[1799] 吡啶-4-基氨基甲酸(R)-(4-氟-2-(2-甲氧基-7-甲基喹喔啉-5-基)-7,8-二氢-[1,4]二氧杂环己烯并[2',3':3,4]苯并[1,2-d]噻唑-7-基)甲基酯



[1801] 向中间体68J (15mg, 0.032mmol) 于甲苯和THF (0.5mL) 中的溶液中添加吡啶-4-胺 (10.38mg, 0.110mmol) /DCM (1mL), 接着添加DIEA (0.055mL, 0.315mmol)。将混合物在室温搅拌1小时, 通过添加少量MeOH/水/0.1%TFA淬灭 (HPLC溶剂)。真空除去溶剂。将残余物溶于DMSO并经由制备型LC/MS (方法D, 55-95%B, 历经20分钟, 然后在100%B保持5分钟) 纯化。合并含有期望产物的级分并经由离心蒸发进行干燥, 得到实施例73 (2.7mg, 5.06 μ mol, 16.05%产率)。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 10.53 (br. s., 1H), 8.76 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.44 (br. s., 2H), 7.85 (s, 1H), 7.52 (d, J=4.4Hz, 2H), 7.15 (d, J=10.7Hz, 1H), 4.71 (br. s., 1H), 4.64 (d, J=11.6Hz, 1H), 4.56-4.44 (m, 2H), 4.35-4.24 (m, 1H), 4.08 (s, 3H), 2.63 (s, 3H)。LC-MS: 方法C, RT=2.00min, MS (ESI) m/z: 534.15 (M+H)⁺。分析型HPLC纯度 (方法B): 100%。

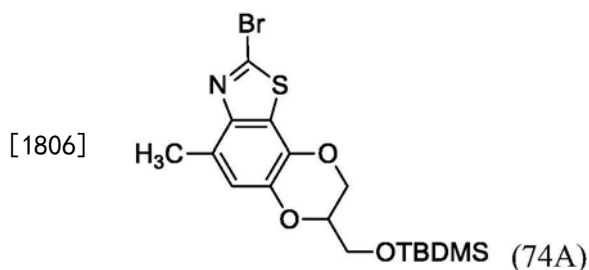
[1802] 实施例74

[1803] (2-甲基吡啶-4-基)氨基甲酸(4-(二氟甲基)-2-(2-甲氧基-7-甲基喹喔啉-5-基)-7,8-二氢-[1,4]二氧杂环己烯并[2',3':3,4]苯并[1,2-d]噻唑-7-基)甲基酯



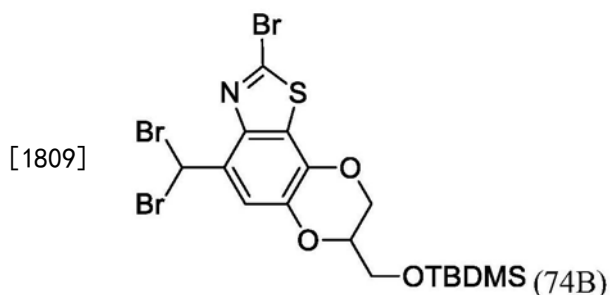
[1805] 中间体74A: 2-溴-7-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)-4-甲基-7,8-二氢-

[1,4]二氧杂环己烯并[2',3':3,4]苯并[1,2-d]噻唑



[1807] 向中间体I-7I (1.17g, 3.70mmol) 于DMF (10mL) 中的经搅拌溶液中添加TBDMS-Cl (0.781g, 5.18mmol) 和咪唑 (0.441g, 6.48mmol)。将反应混合物在室温搅拌1.0小时。将混合物在EtOAc/水之间分配。有机层用盐水洗涤, 经硫酸钠干燥。蒸发溶剂后, 粗产物溶于少量氯仿并装载至40g ISC0柱, 将其用己烷洗脱3分钟, 然后用0%至50%EtOAc/己烷的梯度洗脱30分钟。合并期望的级分并浓缩, 得到中间体74A (1.6g, 3.72mmol, 100%产率), 其为类白色固体。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 6.84 (d, J=0.9Hz, 1H), 4.44 (dd, J=11.0, 2.0Hz, 1H), 4.30-4.23 (m, 1H), 4.22-4.15 (m, 1H), 3.94 (dd, J=10.8, 4.4Hz, 1H), 3.85-3.72 (m, 1H), 2.59 (d, J=0.9Hz, 3H), 0.93-0.90 (m, 9H), 0.10 (d, J=3.5Hz, 6H)。LC-MS: 方法C, RT=2.13min, MS (ESI) m/z: 430和432 (M+H)⁺。

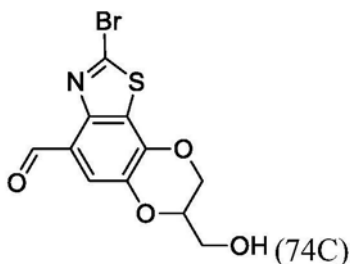
[1808] 中间体74B: 2-溴-7-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)-4-(di溴甲基)-7,8-二氢-[1,4]二氧杂环己烯并[2',3':3,4]苯并[1,2-d]噻唑



[1810] 向中间体74A (300mg, 0.697mmol) 于CCl₄ (5mL) 中的溶液中添加NBS (273mg, 1.533mmol) 和过氧化苯甲酰 (16.88mg, 0.070mmol)。将混合物加热至回流 (90℃油浴) 3小时。LCMS指示反应完成。将混合物冷却至室温并过滤。浓缩滤液, 得到中间体74B (410mg, 0.697mmol, 100%产率), 其为黄色固体。样品未经纯化即用于下一步。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 7.59 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 4.50 (dd, J=10.9, 1.9Hz, 1H), 4.34-4.21 (m, 2H), 4.00-3.96 (m, 1H), 3.85 (dd, J=10.9, 6.5Hz, 1H), 2.78 (s, 1H), 0.93-0.91 (m, 9H), 0.13-0.09 (m, 6H)。LC-MS: 方法C, RT=1.80和1.93min, MS (ESI) m/z: 无 (M+H)⁺。

[1811] 中间体74C: 2-溴-7-(羟基甲基)-7,8-二氢-[1,4]二氧杂环己烯并[2',3':3,4]苯并[1,2-d]噻唑-4-甲醛

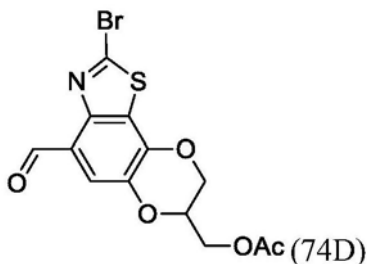
[1812]



[1813] 向中间体74B (410mg, 0.697mmol) 于乙醇 (3mL) 中的溶液中缓慢逐滴添加硝酸银 (1.2g, 6.97mmol) / 水 (3mL)。形成白色析出物并将混合物加热至回流 (油浴100℃) 1小时。将混合物冷却至室温并倒入100mL水中。过滤混合物, 滤饼用CHCl₃ (3X) 洗涤。合并的滤液用CHCl₃萃取, 将有机层合并, 用NaHCO₃、盐水洗涤, 用MgSO₄干燥并浓缩。用12g ISCO柱 (用0-100% EtOAc/己烷洗脱15分钟) 纯化粗样品, 将期望级分浓缩, 得到中间体74C (140mg, 0.424mmol, 60.8%产率), 其为黄色油状物。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ10.68 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 4.60-4.51 (m, 1H), 4.41-4.33 (m, 2H), 4.05-3.89 (m, 2H)。LC-MS: 方法C, RT=1.80min, MS (ESI) m/z: 330和332 (M+H)⁺。

[1814] 中间体74D: 乙酸 (2-溴-4-甲酰基-7,8-二氢-[1,4]二氧杂环己烯并[2',3':3,4]苯并[1,2-d]噻唑-7-基) 甲基酯

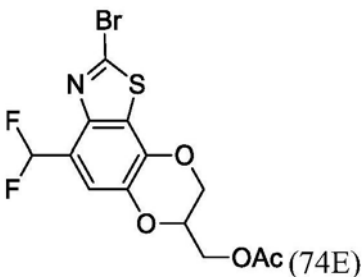
[1815]



[1816] 在室温, 向中间体74C (230mg, 0.697mmol) 于THF (5mL) 中的溶液中添加TEA (0.243mL, 1.742mmol), 接着逐滴添加乙酰氯/DCM (0.871mL, 0.871mmol)。将混合物在室温搅拌2.0小时。LCMS指示反应干净。将混合物用EtOAc稀释, 用水洗涤。有机层用0.5N HCl、饱和碳酸氢钠、盐水洗涤, 经硫酸钠干燥。蒸发溶剂后, 粗样品用12g ISCO柱 (用0-100% EtOAc/己烷洗脱15分钟) 纯化。收集期望级分并浓缩, 得到中间体74D (160mg, 0.430mmol, 61.7%产率), 其为白色固体。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ10.74 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 4.59-4.47 (m, 2H), 4.45-4.33 (m, 2H), 4.32-4.22 (m, 1H), 2.13 (s, 3H)。LC-MS: 方法C, RT=2.12min, MS (ESI) m/z: 372和374 (M+H)⁺。

[1817] 中间体74E: 乙酸 (2-溴-4-(二氟甲基)-7,8-二氢-[1,4]二氧杂环己烯并[2',3':3,4]苯并[1,2-d]噻唑-7-基) 甲基酯

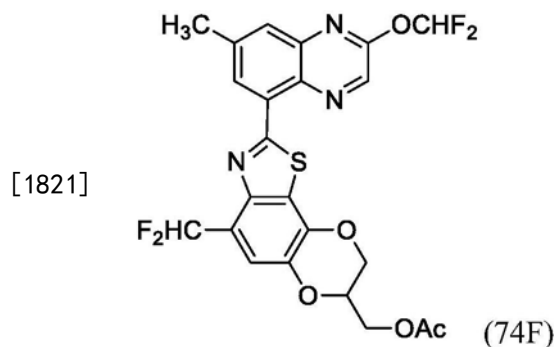
[1818]



[1819] 在室温, 向中间体74D (110mg, 0.296mmol) 于DCM (5mL) 中的溶液中逐滴添加DAST

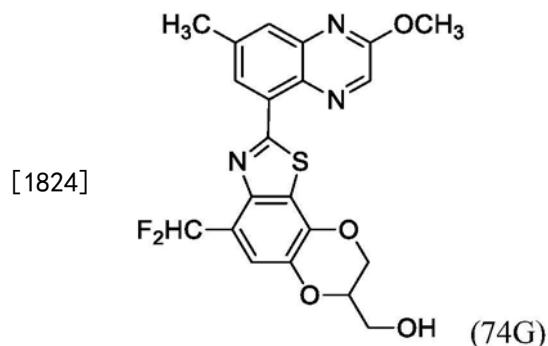
(0.4mL, 3.0mmol)。将混合物在室温搅拌过夜。LCMS指示反应完成。反应用冰水淬灭, 用EtOAc萃取。合并的有机层用NaHCO₃和盐水洗涤, 用MgSO₄干燥并浓缩。用12g ISCO柱(用0-100% EtOAc洗脱15分钟)纯化粗样品。收集期望级分并浓缩, 得到中间体74E (80mg, 0.203mmol, 68.7%产率), 其为白色固体。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 7.39 (s, 1H), 7.51-7.14 (m, 1H), 4.56-4.46 (m, 2H), 4.38 (dd, J=5.1, 2.9Hz, 2H), 4.29-4.19 (m, 1H), 2.14 (s, 3H)。¹⁹F NMR (376MHz, 氯仿-d) δ -111.81 (s, 2F)。LC-MS: 方法C, RT=2.16min, MS (ESI) m/z: 393.9和395.9 (M+H)⁺。

[1820] 中间体74F: 乙酸(2-(2-(二氟甲氧基)-7-甲基喹啉-5-基)-4-(二氟甲基)-7,8-二氢-[1,4]二氧杂环己烯并[2',3':3,4]苯并[1,2-d]噻唑-7-基)甲基酯



[1822] 向中间体I-1 (74.1mg, 0.292mmol)、中间体74E (115mg, 0.292mmol) 和PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂加合物(11.91mg, 0.015mmol)中添加甲苯(4.5mL)和EtOH(1.5mL)。将混合物超声处理1分钟, 并用氩气冲洗。向其中添加碳酸钠(0.292mL, 2M, 0.583mmol)。将反应混合物在微波反应器中在130℃加热40分钟。将粗反应混合物直接负载到40g ISCO管柱上进行纯化。用快速色谱(0%至100% EtOAc/己烷, 20分钟, 使用40g硅胶管柱)纯化粗产物。合并期望级分并浓缩, 得到中间体74F (153mg, 0.292mmol, 100%产率), 其为黄色固体。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 8.81 (d, J=1.8Hz, 1H), 8.68 (s, 1H), 7.80 (dd, J=1.9, 1.0Hz, 1H), 7.86-7.47 (m, 2H), 7.44 (s, 1H), 4.57-4.52 (m, 2H), 4.42 (dd, J=5.0, 1.7Hz, 2H), 4.30 (dd, J=11.8, 7.6Hz, 1H), 2.70 (s, 3H), 2.16 (s, 3H)。¹⁹F NMR (376MHz, 氯仿-d) δ -89.75 (s, 2F), -111.58 (s, 2F)。LC-MS: 方法C, RT=2.59min, MS (ESI) m/z: 524 (M+H)⁺。

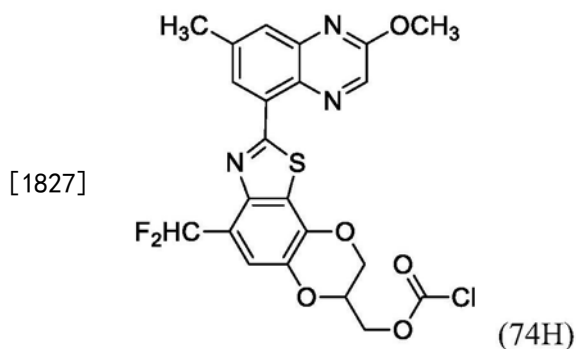
[1823] 中间体74G: (4-(二氟甲基)-2-(2-甲氧基-7-甲基喹啉-5-基)-7,8-二氢-[1,4]二氧杂环己烯并[2',3':3,4]苯并[1,2-d]噻唑-7-基)甲醇



[1825] 向中间体74F (153mg, 0.292mmol) 于THF (5mL) 中的溶液中添加甲醇钠/MeOH (0.31mL, 4.7M, 1.5mmol)。将反应混合物在室温搅拌过夜。将反应混合物用1N HCl (5.0mL) 淬灭并用DCM萃取。合并的有机层用盐水洗涤, 用MgSO₄干燥并浓缩, 得到中间体74G (120mg,

0.269mmol, 92% 产率), 其为黄色固体。 ^1H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 8.71-8.65 (m, 1H), 8.55 (s, 1H), 7.77 (dd, $J=1.8, 0.9\text{Hz}$, 1H), 7.76-7.47 (m, 1H), 7.42 (s, 1H), 4.55 (dd, $J=10.7, 1.7\text{Hz}$, 1H), 4.44-4.33 (m, 2H), 4.14 (s, 3H), 4.06-3.91 (m, 2H), 2.67 (s, 3H)。 ^{19}F NMR (376MHz, 氯仿-d) δ -111.42 (d, $J=10.3\text{Hz}$, 2F)。LC-MS: 方法C, RT=2.51min, MS (ESI) m/z : 446.1 (M+H) $^+$ 。

[1826] 中间体74H: 氯甲酸(4-(二氟甲基)-2-(2-甲氧基-7-甲基喹啉-5-基)-7,8-二氢-[1,4]二氧杂环己烯并[2',3':3,4]苯并[1,2-d]噻唑-7-基)甲基酯



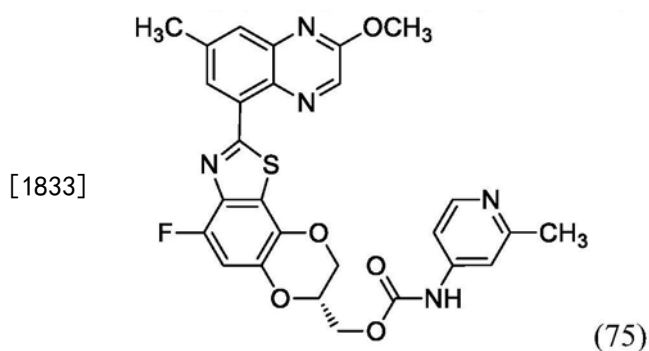
[1828] 在室温, 向中间体74G (83mg, 0.186mmol) 于THF (3mL) 中的溶液中添加15%光气/甲苯 (0.657mL, 0.932mmol)。将混合物在室温搅拌过夜。中间体74H的溶液用氩气鼓泡2小时。未经任何纯化即用于下一步。LC-MS: 方法C, RT=2.77min, MS (ESI) m/z : 508 (M+H) $^+$ 。

[1829] 实施例74:

[1830] 向2-甲基吡啶-4-胺 (9.69mg, 0.090mmol) 于DCM (0.5mL) 中的溶液中添加DIEA (0.045mL, 0.256mmol), 接着添加中间体74H (13mg, 0.026mmol) 于甲苯和THF (0.5mL) 中的溶液。将混合物在室温搅拌0.5小时。通过添加少量MeOH/水/0.1% TFA (HPLC溶剂) 淬灭反应并浓缩。将残余物溶于DMSO并经由制备型LC/MS (方法D, 55-95%B, 历经30分钟, 然后在100%B保持5分钟) 纯化。合并含有期望产物的级分并经由离心蒸发进行干燥, 得到实施例74 (7.6mg, 0.013mmol, 50.2% 产率)。 ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 10.78 (br. s., 1H), 8.75 (br. s., 1H), 8.62 (br. s., 1H), 8.39 (br. s., 1H), 7.85 (br. s., 1H), 7.78-7.46 (m, 3H), 7.35 (br. s., 1H), 4.81-4.64 (m, 2H), 4.61-4.46 (m, 2H), 4.40 (d, $J=8.3\text{Hz}$, 1H), 4.08 (br. s., 3H), 2.64 (br. s., 3H)。LC-MS: 方法C, RT=2.18min, MS (ESI) m/z : 580.15 (M+H) $^+$ 。分析型HPLC 纯度 (方法B): 98%。

[1831] 实施例75

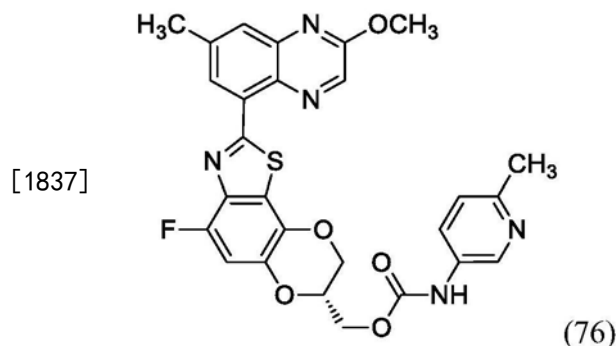
[1832] (2-甲基吡啶-4-基) 氨基甲酸(R)-(4-氟-2-(2-甲氧基-7-甲基喹啉-5-基)-7,8-二氢-[1,4]二氧杂环己烯并[2',3':3,4]苯并[1,2-d]噻唑-7-基)甲基酯



[1834] 向中间体68J (15mg, 0.032mmol) 于甲苯和THF (0.5mL) 中的溶液中添加2-甲基吡啶-4-胺 (11.93mg, 0.110mmol) /DCM (1mL), 接着添加DIEA (0.055mL, 0.315mmol)。将混合物在室温搅拌1小时。通过添加少量MeOH/水/0.1%TFA (HPLC溶剂) 淬灭反应。真空除去溶剂。将残余物溶于DMSO并经由制备型LC/MS (方法C, 35-70%B, 历经20分钟, 然后在100%B保持5分钟) 纯化。合并含有期望产物的级分并经由离心蒸发进行干燥, 得到实施例75 (1mg, 1.735 μ mol, 5.50% 产率)。¹H NMR (500MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.25 (br. s., 1H), 8.76 (br. s., 1H), 8.58 (br. s., 1H), 8.51 (d, J=5.5Hz, 1H), 7.85 (br. s., 1H), 7.75-7.60 (m, 2H), 7.29-6.97 (m, 2H), 4.74 (br. s., 1H), 4.65-4.51 (m, 3H), 4.32 (t, J=8.9Hz, 1H), 4.08 (br. s., 3H), 2.64 (br. s., 3H), 2.58 (br. s., 3H)。LC-MS: 方法C, RT=2.17min, MS (ESI) m/z: 548.15 (M+H)⁺。分析型HPLC纯度 (方法B): 95%。

[1835] 实施例76

[1836] (6-甲基吡啶-3-基) 氨基甲酸 (R) - (4-氟-2- (2-甲氧基-7-甲基喹喔啉-5-基) -7, 8-二氢- [1,4] 二氧杂环己烯并 [2',3':3,4] 苯并 [1,2-d] 噻唑-7-基) 甲基酯

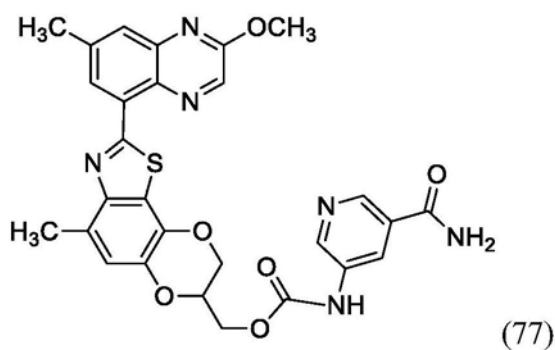


[1838] 向中间体68J (57.6mg, 0.121mmol) 于DCM (1mL) 中的溶液中添加6-甲基吡啶-3-胺 (26.2mg, 0.242mmol) 于DCM (1mL), 接着添加DIEA (0.211mL, 1.210mmol)。将混合物在室温搅拌0.5小时。LCMS指示反应完成。通过添加少量MeOH/水/0.1%TFA (HPLC溶剂) 淬灭反应。真空除去溶剂。将残余物溶于DMSO并用制备型HPLC (方法A, 30-100%B, 10分钟) 纯化。将期望级分置于SpeedVac中过夜, 以除去溶剂, 然后冻干, 得到实施例76 (21mg, 0.031mmol, 25.7% 产率)。¹⁹F NMR (376MHz, 乙腈-*d*₃) δ -76.31 (s, 1F), -131.97 (s, 1F)。¹H NMR (400MHz, 乙腈-*d*₃) δ 8.82 (s, 1H), 8.62 (d, J=1.8Hz, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.36 (br. s., 1H), 8.11 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.81-7.76 (m, 1H), 7.51 (d, J=8.6Hz, 1H), 6.95 (d, J=11.0Hz, 1H), 4.65-4.59 (m, 1H), 4.58-4.51 (m, 3H), 4.32 (dd, J=11.7, 6.6Hz, 1H), 4.11 (s, 3H), 2.66 (s, 3H), 2.60 (s, 3H)。LC-MS: 方法C, RT=2.14min, MS (ESI) m/z: 548.2 (M+H)⁺。分析型HPLC纯度 (方法A): 99%。

[1839] 实施例77

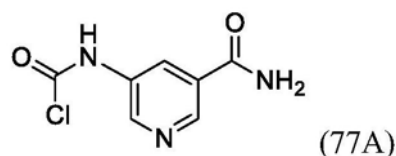
[1840] (5-氨甲酰基吡啶-3-基) 氨基甲酸 (2- (2-甲氧基-7-甲基喹喔啉-5-基) -4-甲基-7,8-二氢- [1,4] 二氧杂环己烯并 [2',3':3,4] 苯并 [1,2-d] 噻唑-7-基) 甲基酯

[1841]



[1842] 中间体77A:5-氨基吡啶-3-基氨基甲酰氯

[1843]



[1844] 在0℃,向5-氨基吡啶-3-甲酰胺(83mg,0.605mmol)于DCM(3ml)中的混悬液中添加光气(15%于甲苯中)(2.134ml,3.03mmol),接着在0℃逐滴添加DIEA(0.137ml,0.787mmol)。将混合物在0℃搅拌15分钟,然后温热至室温过夜。真空除去溶剂,得到中间体77A,其为黄色固体,未经进一步纯化即用于下一步。LC-MS:方法C,RT=0.23min,MS(ESI)m/z:196(M+H)⁺(氨基甲酸甲酯)。

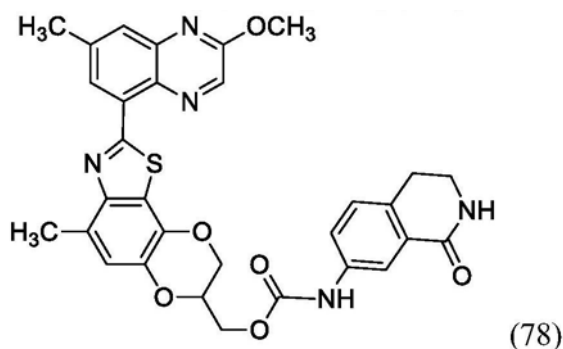
[1845] 实施例77:

[1846] 向中间体I-7(12mg,0.029mmol)于THF(0.5mL)中的溶液中添加中间体77A(17.55mg,0.088mmol)于DCM(1ml)中的混悬液,接着添加DIEA(0.051ml,0.293mmol)。将混合物在室温搅拌过夜,通过滴加含01%TFA的10%水/乙腈淬灭。除去溶剂,将残余物溶于DMSO并经由制备型LC/MS(方法C,35-70%B,历经15分钟,然后在100%B保持5分钟)纯化。合并含有期望产物的级分并经由离心蒸发进行干燥,得到实施例77(4.2mg,6.75μmol,23.03%产率)。¹H NMR(500MHz,DMSO-d₆)δ10.24(br.s.,1H),8.73(d,J=9.4Hz,2H),8.69(br.s.,1H),8.56(br.s.,1H),8.33(br.s.,1H),8.13(br.s.,1H),7.80(br.s.,1H),7.57(br.s.,1H),6.98(br.s.,1H),4.65(br.s.,1H),4.60(d,J=11.6Hz,1H),4.54-4.41(m,2H),4.29(d,J=8.3Hz,1H),4.07(br.s.,3H),2.67(br.s.,3H),2.63(br.s.,3H)。LC-MS:方法C,RT=2.07min,MS(ESI)m/z:574.2(M+H)⁺。分析型HPLC纯度(方法B):92%。

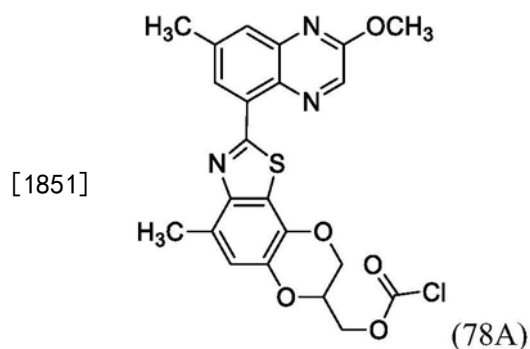
[1847] 实施例78

[1848] (1-氧代-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基)氨基甲酸(2-(2-甲氧基-7-甲基喹啉-5-基)-4-甲基-7,8-二氢-[1,4]二氧杂环己烯并[2',3':3,4]苯并[1,2-d]噻唑-7-基)甲基酯

[1849]



[1850] 中间体78A:氯甲酸(2-(2-甲氧基-7-甲基喹啉-5-基)-4-甲基-7,8-二氢-[1,4]二氧杂环己烯并[2',3':3,4]苯并[1,2-d]噻唑-7-基)甲基酯



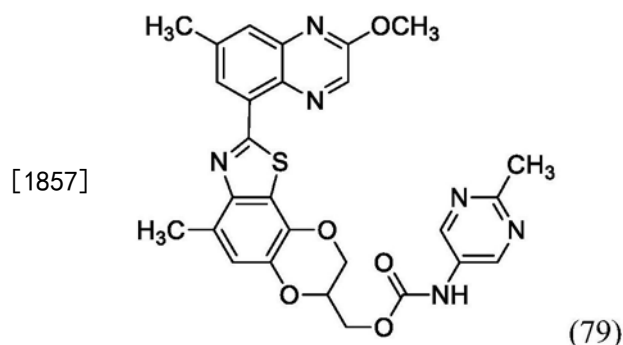
[1852] 在室温,向中间体I-7 (100mg, 0.244mmol) 于THF (3mL) 中的混悬液中添加15%光气/甲苯 (0.861mL, 1.221mmol) 并将混合物在室温搅拌过夜。LCMS指示反应完成。真空除去溶剂,得到中间体78A,其为黄色固体。其未经任何纯化用于下一步。LC-MS:方法C, RT=2.78min, MS (ESI) m/z: 472 (M+H)⁺。

[1853] 实施例78:

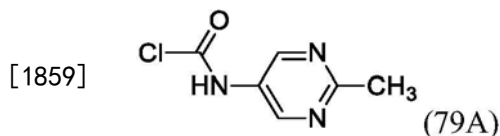
[1854] 向7-氨基-3,4-二氢异喹啉-1(2H)-酮 (12.03mg, 0.074mmol) 于DCM (1mL) 中的溶液中添加中间体78A (10mg, 0.021mmol) 于THF中的混悬液,接着添加DIEA (0.037mL, 0.212mmol)。将混合物在室温搅拌2小时。通过添加少量MeOH/水/0.1% TFA (HPLC溶剂) 淬灭反应。真空除去溶剂。将残余物溶于DMSO并经由制备型LC/MS (方法D, 55-100%B, 历经20分钟,然后在100%B保持5分钟) 纯化。合并含有期望产物的级分并经由离心蒸发进行干燥,得到实施例78 (4.5mg, 7.53μmol, 35.5%产率)。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 9.93 (br. s., 1H), 8.74 (br. s., 1H), 8.57 (br. s., 1H), 8.00 (br. s., 1H), 7.89 (br. s., 1H), 7.81 (br. s., 1H), 7.55 (d, J=6.6Hz, 1H), 7.22 (d, J=7.4Hz, 1H), 6.99 (br. s., 1H), 4.70-4.55 (m, 2H), 4.43 (d, J=11.0Hz, 2H), 4.27 (br. s., 1H), 4.07 (br. s., 3H), 2.83 (br. s., 2H), 2.67 (br. s., 3H), 2.63 (br. s., 3H)。LC-MS:方法C, RT=2.50min, MS (ESI) m/z: 598.2 (M+H)⁺。分析型HPLC纯度 (方法B): 100%。

[1855] 实施例79

[1856] (2-甲基嘧啶-5-基)氨基甲酸(2-(2-甲氧基-7-甲基喹啉-5-基)-4-甲基-7,8-二氢-[1,4]二氧杂环己烯并[2',3':3,4]苯并[1,2-d]噻唑-7-基)甲基酯



[1858] 中间体79A:2-甲基嘧啶-5-基氨基甲酰氯



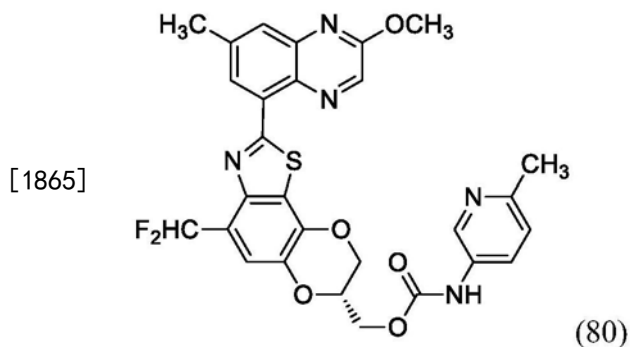
[1860] 向2-甲基嘧啶-5-胺(68mg, 0.623mmol)于DCM(10ml)中的混悬液中添加光气(15%于甲苯中)(2.197ml, 3.12mmol), 接着逐滴添加DIEA(0.163ml, 0.935mmol)。将混合物在室温搅拌过夜。真空除去溶剂, 得到中间体79A, 其为黄色固体。其未经进一步纯化即用于下一步。LC-MS: 方法C, RT=0.57min, MS (ESI) m/z: 154 (M+H)⁺ (氨基甲酸甲酯)。

[1861] 实施例79:

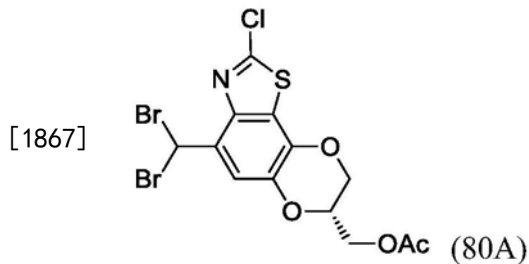
[1862] 向中间体I-7(10mg, 0.024mmol)于THF(0.5mL)中的溶液中添加中间体79A(20.95mg, 0.122mmol)于DCM(2ml)中的混悬液, 接着添加DIEA(0.043ml, 0.244mmol)。将混合物在室温搅拌30分钟。将另一份中间体79A(20.95mg, 0.122mmol)添加至将混合物在室温搅拌过夜。混合物用10%水/乙腈含的0.1% TFA (HPLC溶剂) 淬灭。除去溶剂, 将残余物溶于DMSO并经由制备型LC/MS(方法C, 50-80%B, 历经25分钟, 然后在100%B保持5分钟)纯化。合并含有期望产物的级分并经由离心蒸发进行干燥, 得到实施例79(4.2mg, 7.40μmol, 30.3%产率)。¹H NMR(500MHz, DMSO-d₆) δ 10.16(br.s., 1H), 8.75(br.s., 2H), 8.70(br.s., 1H), 8.55(br.s., 1H), 7.78(br.s., 1H), 6.97(br.s., 1H), 4.69-4.55(m, 2H), 4.53-4.39(m, 2H), 4.27(br.s., 1H), 4.06(br.s., 3H), 2.66(br.s., 3H), 2.62(br.s., 3H), 2.55(br.s., 3H)。LC-MS: 方法H, RT=2.4min, MS (ESI) m/z: 545.25 (M+H)⁺。分析型HPLC纯度(方法B): 96%。

[1863] 实施例80

[1864] (6-甲基吡啶-3-基)氨基甲酸(R)-(4-(二氟甲基)-2-(2-甲氧基-7-甲基喹啶-5-基)-7,8-二氢-[1,4]二氧杂环己烯并[2',3':3,4]苯并[1,2-d]噻唑-7-基)甲基酯



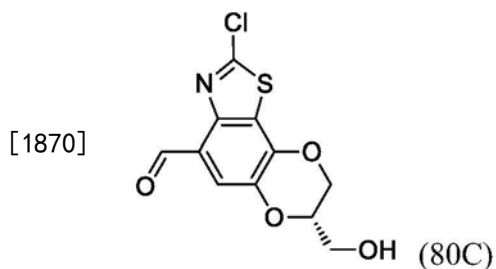
[1866] 中间体80A: 乙酸(R)-(2-氯-4-(二溴甲基)-7,8-二氢-[1,4]二氧杂环己烯并[2',3':3,4]苯并[1,2-d]噻唑-7-基)甲基酯



[1868] 向中间体I-26(350mg, 1.116mmol)于CCl₄(8mL)中的溶液中添加NBS(437mg, 2.454mmol)和过氧化苯甲酰(27.0mg, 0.112mmol)。将混合物加热至回流(90℃油浴)3.5小

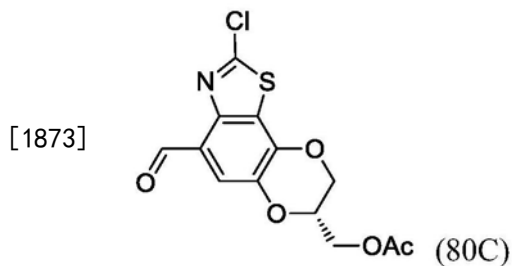
时。LCMS指示反应完成。将混合物冷却至室温并过滤。浓缩滤液,得到中间体80A (526mg, 1.115mmol, 100%产率), 其为黄色固体。样品未经纯化即用于下一步。

[1869] 中间体80B: (S) -2-氯-7-(羟基甲基)-7,8-二氢-[1,4]二氧杂环己烯并[2',3':3,4]苯并[1,2-d]噻唑-4-甲醛



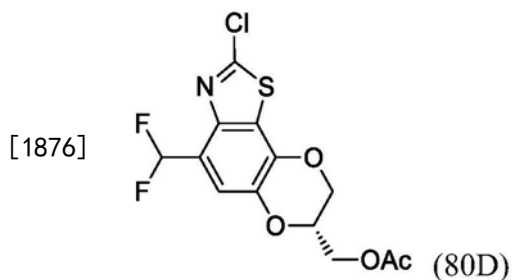
[1871] 向中间体80A (526mg, 1.116mmol) 于乙醇 (3mL) 中的溶液中逐滴添加硝酸银 (1896mg, 11.16mmol) 于水 (3mL) 中的水溶液。形成白色析出物, 将混合物加热至回流 (油浴 100℃) 1小时。将混合物冷却至室温并倒入100mL水中。过滤混合物, 滤饼用CHCl₃ (3X) 洗涤。合并的滤液用CHCl₃萃取, 合并有机层, 用NaHCO₃、盐水洗涤, 经MgSO₄干燥。粗样品用12g ISCO柱 (用0-100% EtOAc/己烷洗脱15分钟) 纯化, 得到中间体80B (250mg, 0.875mmol, 78%产率)。¹H NMR (400MHz, 甲醇-d₄) δ 10.58 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 4.70-4.55 (m, 1H), 4.39-4.24 (m, 2H), 3.86 (d, J=4.4Hz, 2H)。LC-MS: 方法H, RT=1.78min, MS (ESI) m/z: 286.0 (M+H)⁺。

[1872] 中间体80C: 乙酸 (R) - (2-氯-4-甲酰基-7,8-二氢-[1,4]二氧杂环己烯并[2',3':3,4]苯并[1,2-d]噻唑-7-基) 甲基酯



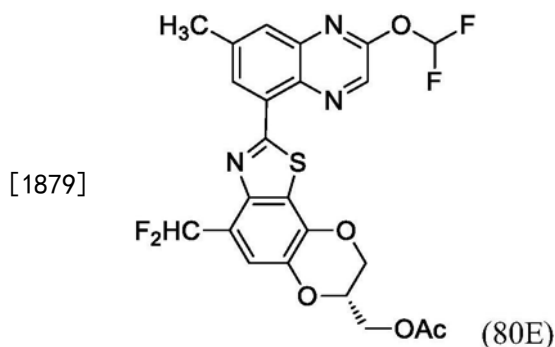
[1874] 向中间体80B (290mg, 1.015mmol) 于THF (5mL) 中的溶液中添加TEA (0.354mL, 2.54mmol), 接着逐滴添加乙酰氯/DCM (1.269mL, 1.269mmol)。将混合物在室温搅拌过夜, 用EtOAc稀释, 用水洗涤。有机层用0.5N HCl、饱和碳酸氢钠、盐水洗涤并经硫酸钠干燥。蒸发溶剂后, 用24g ISCO柱 (用0-100% EtOAc/己烷洗脱15分钟) 纯化粗样品。合并期望的级分并浓缩, 得到中间体80C (258mg, 0.787mmol, 78%产率), 其为白色固体。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 10.69 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 4.58-4.48 (m, 2H), 4.39 (dd, J=7.6, 5.2Hz, 2H), 4.32-4.25 (m, 1H), 2.13 (s, 3H)。LC-MS: 方法H, RT=1.97min, MS (ESI) m/z: 328.0 (M+H)⁺。

[1875] 中间体80D: 乙酸 (R) - (2-氯-4-(二氟甲基)-7,8-二氢-[1,4]二氧杂环己烯并[2',3':3,4]苯并[1,2-d]噻唑-7-基) 甲基酯



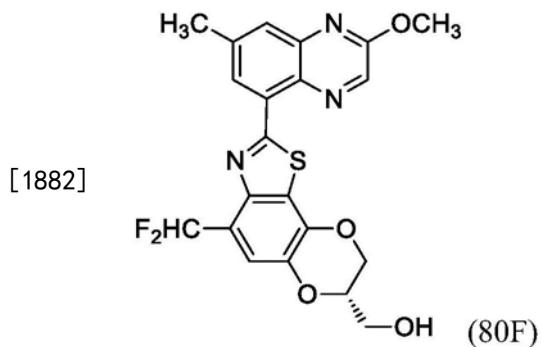
[1877] 向中间体80C (250mg, 0.763mmol) 于DCM (5mL) 中的溶液中逐滴添加DAST (1.008mL, 7.63mmol)。将混合物在室温搅拌30分钟。LCMS指示转化少。添加另一份DAST (1.008mL, 7.63mmol), 并将混合物继续在室温搅拌过夜。反应用冰水淬灭, 用EtOAc萃取。合并的有机层用NaHCO₃、盐水洗涤, 经MgSO₄干燥并浓缩。用12g ISCO柱 (用0-100% EtOAc/己烷洗脱15分钟) 纯化粗样品。收集期望级分并浓缩, 得到中间体80D (220mg, 0.629mmol, 82%产率), 其为白色固体。¹⁹F NMR (376MHz, 氯仿-d) δ -111.85 (s, 2F)。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 7.41-7.38 (m, 1H), 7.42 (s, 1H), 4.58-4.45 (m, 2H), 4.43-4.36 (m, 2H), 4.29-4.19 (m, 1H), 2.14 (s, 3H)。LC-MS: 方法H, RT=2.14min, MS (ESI) m/z: 350.0 (M+H)⁺。

[1878] 中间体80E: 乙酸(R)-(2-(2-(二氟甲氧基)-7-甲基喹喔啉-5-基)-4-(二氟甲基)-7,8-二氢-[1,4]二氧杂环己烯并[2',3':3,4]苯并[1,2-d]噻唑-7-基)甲基酯



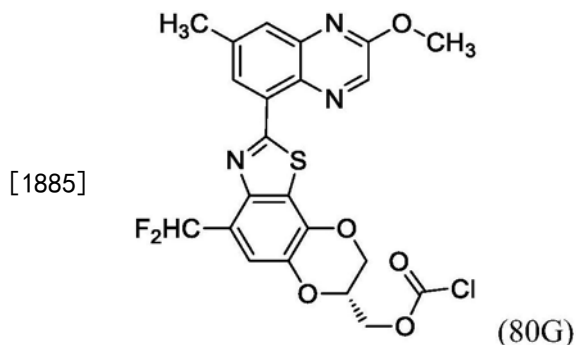
[1880] 向中间体I-1 (202mg, 0.600mmol)、中间体80D (210mg, 0.600mmol) 和PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂加合物 (24.52mg, 0.030mmol) 中添加甲苯 (4.5mL) 和EtOH (1.5mL)。将混合物超声处理1分钟, 并用氩气冲洗。向其中添加碳酸钠 (0.600mL, 2M, 1.201mmol)。将反应混合物在微波反应器中在130℃加热40分钟。将粗反应混合物直接负载到40g ISCO管柱上进行纯化。通过快速色谱 (0%至100% EtOAc/己烷, 历时20分钟, 使用40g硅胶管柱) 纯化粗产物。合并期望级分并浓缩, 得到中间体80E (314mg, 0.600mmol, 100%产率), 其为黄色固体。¹⁹F NMR (376MHz, 氯仿-d) δ -89.75 (s, 2F), -111.50 (s, 2F)。LC-MS: 方法H, RT=2.59min, MS (ESI) m/z: 524.1 (M+H)⁺。

[1881] 中间体80F: (S)-(4-(二氟甲基)-2-(2-甲氧基-7-甲基喹喔啉-5-基)-7,8-二氢-[1,4]二氧杂环己烯并[2',3':3,4]苯并[1,2-d]噻唑-7-基)甲醇



[1883] 在室温,向中间体80E (314mg, 0.600mmol) 于THF (5mL) 中的溶液中添加4.37M甲醇钠/MeOH (2.100mmol)。将反应混合物在室温搅拌过夜,用1N HCl (5.0mL) 淬灭并用DCM (5X) 萃取。合并的有机层用盐水洗涤,经MgSO₄干燥并浓缩,得到中间体80F (200mg, 0.449mmol, 74.9%产率), 其为黄色固体。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 8.71 (d, J=1.5Hz, 1H), 8.58 (s, 1H), 7.80 (dd, J=1.9, 1.0Hz, 1H), 7.78-7.50 (m, 1H), 7.45 (s, 1H), 4.60-4.56 (m, 1H), 4.45-4.36 (m, 2H), 4.16 (s, 3H), 3.98 (br. s., 2H), 2.70 (s, 3H)。¹⁹F NMR (376MHz, 氯仿-d) δ -111.42 (d, J=11.4Hz, 2F)。LC-MS: 方法H, RT=2.51min, MS (ESI) m/z: 446.1 (M+H)⁺。

[1884] 中间体80G: 氯甲酸(R)-(4-(二氟甲基)-2-(2-甲氧基-7-甲基喹喔啉-5-基)-7,8-二氢-[1,4]二氧杂环己烯并[2',3':3,4]苯并[1,2-d]噻唑-7-基)甲基酯



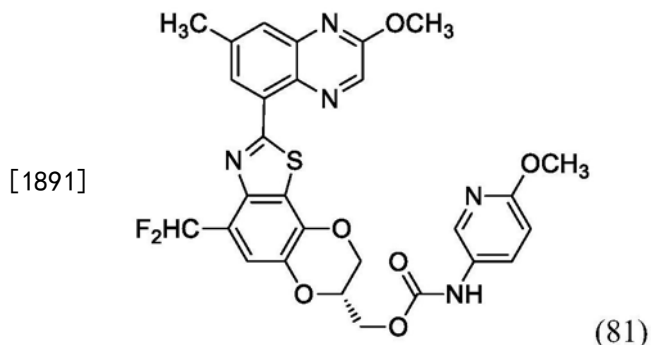
[1886] 在室温,向中间体80F (70mg, 0.157mmol) 于THF (3mL) 中的溶液中添加15%光气/甲苯 (0.554mL, 0.786mmol)。将混合物在室温搅拌过夜。含有中间体80G的混合物用氩气鼓泡3小时。样品未经任何纯化即用于下一步。LC-MS: 方法H, RT=2.76min, MS (ESI) m/z: 508.1 (M+H)⁺ (氨基甲酸甲酯)。

[1887] 实施例80:

[1888] 向6-甲基吡啶-3-胺 (11.18mg, 0.103mmol) 于DCM (0.5mL) 中的溶液中添加DIEA (0.052mL, 0.295mmol), 接着添加中间体80G (15mg, 0.030mmol) /THF (0.5mL)。将混合物在室温搅拌1小时。通过添加少量MeOH/水/0.1% TFA (HPLC溶剂) 淬灭反应并浓缩。将残余物溶于DMSO并经由制备型LC/MS (方法C, 45-85%B, 历经15分钟, 然后在100%B保持5分钟) 纯化。合并含有期望产物的级分并经由离心蒸发进行干燥, 得到实施例80 (4.5mg, 7.76μmol, 26.3%产率)。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 10.25 (br. s., 1H), 8.74 (br. s., 1H), 8.60 (br. s., 2H), 7.93 (br. s., 1H), 7.84 (br. s., 1H), 7.78-7.51 (m, 1H), 7.42-7.32 (m, 2H), 4.78-4.64 (m, 2H), 4.57-4.42 (m, 2H), 4.37 (br. s., 1H), 4.07 (br. s., 3H), 2.63 (br. s., 3H), 2.54 (br. s., 3H), 2.47 (br. s., 3H)。LC-MS: 方法C, RT=2.09min, MS (ESI) m/z: 580.2 (M+H)⁺。分析型HPLC纯度(方法B): 100%。

[1889] 实施例81

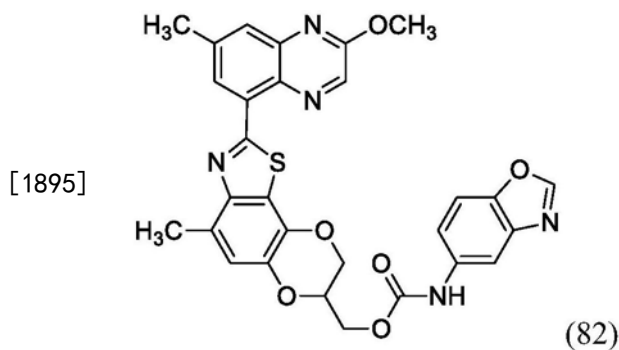
[1890] (6-甲氧基吡啶-3-基)氨基甲酸(R)-(4-(二氟甲基)-2-(2-甲氧基-7-甲基喹啉-5-基)-7,8-二氢-[1,4]二氧杂环己烯并[2',3':3,4]苯并[1,2-d]噻唑-7-基)甲基酯



[1892] 向6-甲氧基吡啶-3-胺(12.83mg, 0.103mmol)于DCM(0.5mL)中的溶液中添加DIEA(0.052mL, 0.295mmol),接着添加中间体80G(15mg, 0.030mmol)/THF(0.5mL)。将混合物在室温搅拌1小时。LCMS指示期望产物形成。通过添加少量MeOH/水/0.1%TFA(HPLC溶剂)淬灭反应并浓缩。将残余物溶于DMSO并经由制备型LC/MS(方法D, 60-100%B, 历经20分钟,然后在100%B保持5分钟)纯化。合并含有期望产物的级分并经由离心蒸发进行干燥,得到实施例81(7.8mg, 0.013mmol, 44.3%产率)。¹H NMR(500MHz, DMSO-d₆) δ9.81(br. s., 1H), 8.74(s, 1H), 8.61(d, J=1.7Hz, 1H), 8.23(br. s., 1H), 7.84(s, 1H), 7.79-7.53(m, 2H), 7.36(s, 1H), 6.79(d, J=8.8Hz, 1H), 4.75-4.66(m, 2H), 4.51-4.40(m, 2H), 4.36(dd, J=11.4, 7.3Hz, 1H), 4.07(s, 3H), 3.80(s, 3H), 2.63(s, 3H)。LC-MS:方法C, RT=2.49min, MS(ESI) m/z: 596.25(M+H)⁺。分析型HPLC纯度(方法B):100%。

[1893] 实施例82

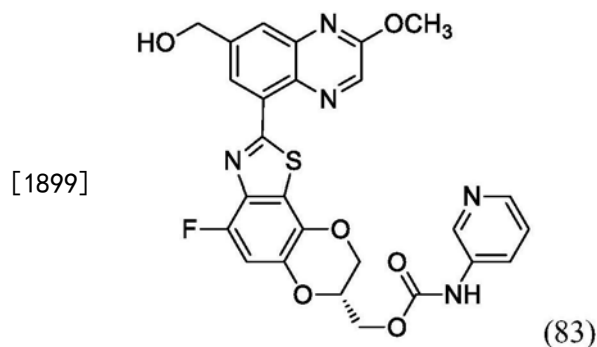
[1894] 苯并[d]噻唑-5-基氨基甲酸(2-(2-甲氧基-7-甲基喹啉-5-基)-4-甲基-7,8-二氢-[1,4]二氧杂环己烯并[2',3':3,4]苯并[1,2-d]噻唑-7-基)甲基酯



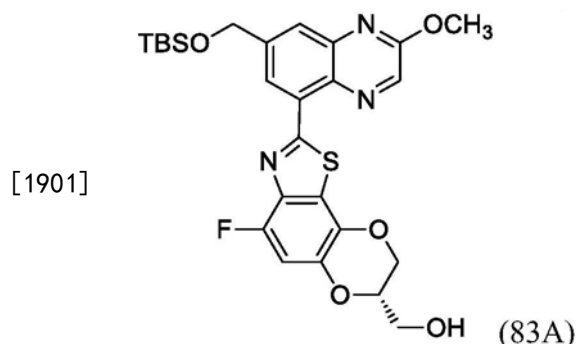
[1896] 向苯并[d]噻唑-5-胺(9.95mg, 0.074mmol)于DCM(1mL)中的溶液中添加中间体78A(10mg, 0.021mmol)于THF和甲苯中的混悬液,接着添加DIEA(0.037mL, 0.212mmol)。将混合物在室温搅拌过夜。通过添加少量MeOH/水/0.1%TFA(HPLC溶剂)淬灭反应。真空除去溶剂。将残余物溶于DMSO并经由制备型LC/MS(方法D, 55-95%B, 历经20分钟,然后在100%B保持5分钟)纯化。合并含有期望产物的级分并经由离心蒸发进行干燥,得到实施例82(5.0mg, 7.46μmol, 35.2%产率)。LC-MS:方法C, RT=2.53min, MS(ESI) m/z: 570.20(M+H)⁺。分析型HPLC纯度(方法B):85%。

[1897] 实施例83

[1898] 吡啶-3-基氨基甲酸(R)-(4-氟-2-(7-(羟基甲基)-2-甲氧基喹喔啉-5-基)-7,8-二氢-[1,4]二氧杂环己烯并[2',3':3,4]苯并[1,2-d]噻唑-7-基)甲基酯



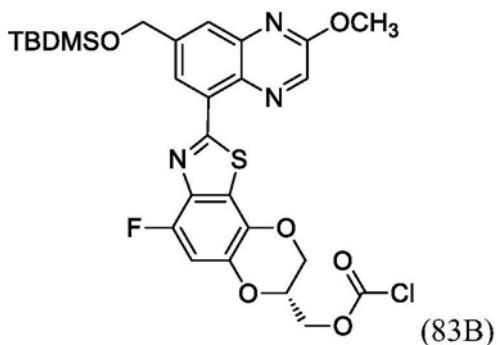
[1900] 中间体83A: (S)-(2-(7-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)-2-甲氧基喹喔啉-5-基)-4-氟-7,8-二氢-[1,4]二氧杂环己烯并[2',3':3,4]苯并[1,2-d]噻唑-7-基)甲醇



[1902] 向中间体I-27 (100mg, 0.232mmol)、中间体68G (84mg, 0.232mmol) 和PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂加合物 (9.49mg, 0.012mmol) 中添加甲苯 (3mL) 和EtOH (1mL)。将混合物超声处理1分钟,并用氩气冲洗。向其中添加碳酸钠 (0.232mL, 2M, 0.465mmol)。将反应混合物在微波反应器中在130℃加热30分钟。用快速色谱 (0%至100%EtOAc/己烷, 20分钟, 使用40g硅胶管柱, 接着0-20%MeOH/DCM, 20分钟) 纯化粗产物。合并期望级分并浓缩, 得到乙酸(R)-(2-(7-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)-2-甲氧基喹喔啉-5-基)-4-氟-7,8-二氢-[1,4]二氧杂环己烯并[2',3':3,4]苯并[1,2-d]噻唑-7-基)甲基酯, 其为黄色固体。LC-MS: 方法C, RT=3.28min, MS (ESI) m/z: 586.3 (M+H)⁺。将样品溶于THF (2mL) 并用NaOH (0.348mL, 0.697mmol) 处理。将混合物在室温搅拌1小时。将反应混合物用EtOAc和NaHCO₃稀释, 用EtOAc萃取。合并的有机层用盐水洗涤并浓缩。用40g ISCO柱 (用0-100%EtOAc/己烷洗脱20分钟) 纯化粗样品。收集期望级分并浓缩, 得到中间体83A (50mg, 0.074mmol, 31.7%产率)。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 8.73 (d, J=2.0Hz, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.07-7.88 (m, 1H), 6.85 (d, J=10.6Hz, 1H), 5.03 (s, 2H), 4.49 (dd, J=11.1, 2.1Hz, 1H), 4.42-4.37 (m, 1H), 4.33-4.26 (m, 2H), 4.15 (s, 3H), 4.00-3.90 (m, 2H), 1.03-1.01 (m, 9H), 0.20-0.18 (m, 6H), ¹⁹F NMR (376MHz, 氯仿-d) δ -130.18 (s, 1F)。LC-MS: 方法C, RT=2.99min, MS (ESI) m/z: 544.3 (M+H)⁺。

[1903] 中间体83B: 氯甲酸(R)-(2-(7-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)-2-甲氧基喹喔啉-5-基)-4-氟-7,8-二氢-[1,4]二氧杂环己烯并[2',3':3,4]苯并[1,2-d]噻唑-7-基)甲基酯

[1904]



[1905] 向中间体83A (45mg, 0.083mmol) 和DIEA (0.072mL, 0.414mmol) 于THF (1mL) 中的溶液中添加添加至15%光气/甲苯 (0.175mL, 0.248mmol)。将反应混合物在室温搅拌2小时。将混合物浓缩并真空干燥, 得到中间体83B, 其为黄色固体。样品未经进一步纯化即用于下一步。LC-MS: 方法C, RT=3.43min, MS (ESI) m/z: 606 (M+H)⁺。

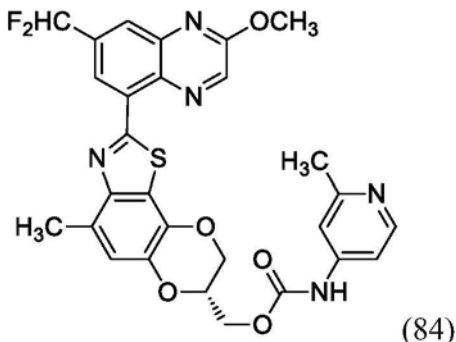
[1906] 实施例83:

[1907] 向中间体83B (10mg, 0.016mmol) 于THF (0.5mL) 中的溶液中添加吡啶-3-胺 (4.66mg, 0.049mmol) 和DIEA (0.029mL, 0.165mmol) /DCM (1mL)。将混合物在室温搅拌1小时。添加TBAF (0.165mL, 0.165mmol), 将混合物在室温搅拌过夜。LCMS指示反应完成。通过添加少量MeOH/水/0.1% TFA (HPLC溶剂) 淬灭反应。真空除去溶剂。将残余物溶于DMSO并经由制备型LC/MS (方法C, 15-55%B, 历经20分钟, 然后在100%B保持5分钟) 纯化。合并含有期望产物的级分并经由离心蒸发进行干燥, 得到实施例83 (4.0mg, 6.84μmol, 41.5%产率)。LC-MS: 方法C, RT=1.56min, MS (ESI) m/z: 550.10 (M+H)⁺。分析型HPLC纯度 (方法B): 94%。

[1908] 实施例84

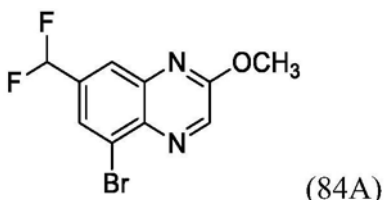
[1909] (2-甲基吡啶-4-基) 氨基甲酸 (R) - (2- (7- (二氟甲基) -2-甲氧基喹啉-5-基) -4-甲基-7,8-二氢-[1,4]二氧杂环己烯并[2',3':3,4]苯并[1,2-d]噻唑-7-基) 甲基酯

[1910]



[1911] 中间体84A: 5-溴-7- (二氟甲基) -2-甲氧基喹啉

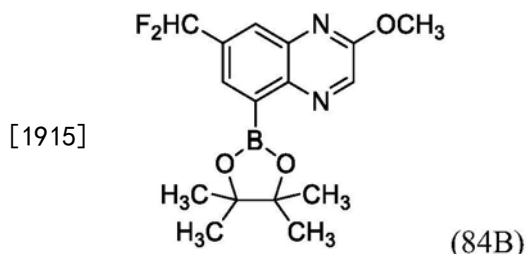
[1912]



[1913] 在-78℃, 向中间体I-27A (100mg, 0.374mmol) 于DCM (3mL) 中的溶液中添加DAST (0.495mL, 3.74mmol)。将反应混合物缓慢温热至室温并继续搅拌过夜。混合物用EtOAc和水稀释, 用EtOAc萃取。合并的有机层用NaHCO₃、盐水洗涤, 用MgSO₄干燥并浓缩。用12g ISC0柱

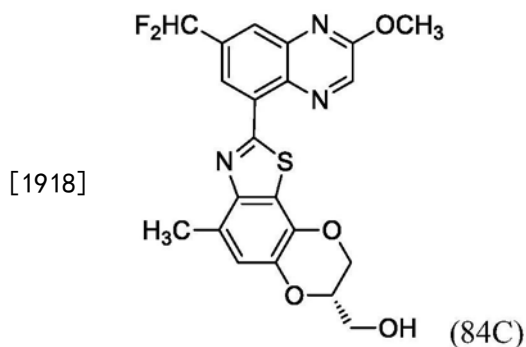
(用0-100%EtOAc/己烷洗脱15分钟)纯化粗品。收集期望级分并浓缩,得到中间体84A (65mg, 0.225mmol, 60.1%产率), 其为白色固体, ^1H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 8.62 (s, 1H), 7.99 (dd, $J=11.8, 1.4\text{Hz}$, 2H), 7.00-6.57 (m, 1H), 4.14 (s, 3H)。 ^{19}F NMR (376MHz, 氯仿-d) δ -111.58 (s, 1F)。LC-MS: 方法C, RT=2.08min, MS (ESI) m/z : 289和291 ($\text{M}+\text{H}$)⁺。

[1914] 中间体84B: 7-(二氟甲基)-2-甲氧基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊-2-基)喹啉



[1916] 将中间体84A (65mg, 0.225mmol)、双(频哪醇合)二硼 (86mg, 0.337mmol)、乙酸钾 (55.2mg, 0.562mmol) 于二噁烷 (5mL) 中的混合物用氩气脱气5分钟, 然后添加PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂加合物 (9.18mg, 0.011mmol)。将混合物密封并于微波反应器中在130℃加热30分钟。混合物用EtOAc/水稀释, 通过过滤除去不溶性物质。滤液用EtOAc萃取, 用盐水洗涤, 经硫酸钠干燥。蒸发溶剂后, 将粗产物溶于少分钟量甲苯并装载至12g硅胶管柱, 将其用5%EtOAc/己烷洗脱3分钟, 然后用5%至75%EtOAc/己烷的梯度洗脱18分钟。合并期望级分, 浓缩并冻干, 得到中间体84B (40mg, 0.119mmol, 52.9%产率), 其为浅色固体。LC-MS: 方法C, RT=1.94min, MS (ESI) m/z : 255 ($\text{M}+\text{H}$)⁺ (硼酸)。

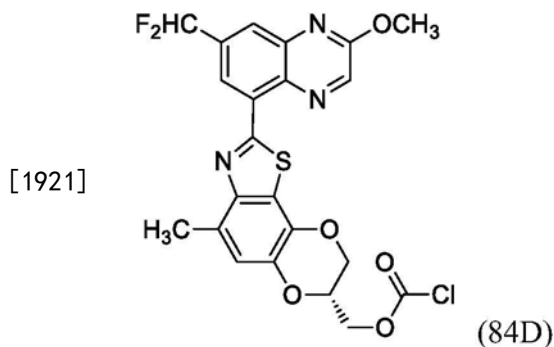
[1917] 中间体84C: (S)-(2-(7-(二氟甲基)-2-甲氧基喹啉-5-基)-4-甲基-7,8-二氢-[1,4]二氧杂环己烯并[2',3':3,4]苯并[1,2-d]噻唑-7-基)甲醇



[1919] 向中间体84B (40mg, 0.119mmol)、中间体I-26 (37.3mg, 0.119mmol) 和PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂加合物 (4.86mg, 5.95μmol) 中添加甲苯 (4.5mL) 和EtOH (1.5mL)。将混合物超声处理1分钟, 并用氩气冲洗。向其中添加碳酸钠 (0.119mL, 2M, 0.238mmol)。将反应混合物在微波反应器中在130℃加热40分钟。将粗反应混合物直接负载到上40g ISCO柱, 将其用0-100%EtOAc/己烷洗脱20分钟。合并期望级分并浓缩, 得到乙酸(R)-(2-(7-(二氟甲基)-2-甲氧基喹啉-5-基)-4-甲基-7,8-二氢-[1,4]二氧杂环己烯并[2',3':3,4]苯并[1,2-d]噻唑-7-基)甲基酯, 其为黄色固体。LC-MS: 方法C, RT=2.60min, MS (ESI) m/z : 488 ($\text{M}+\text{H}$)⁺。将中间体再溶于THF (2mL) 并用甲醇钠 (0.054mL, 4.37M, 0.238mmol) 处理。将混合物在室温搅拌1小时。LCMS指示反应完成。混合物用EtOAc和水稀释, 用EtOAc萃取, 合并的有机层用水和盐水洗涤, 用MgSO₄干燥并浓缩。用40g ISCO柱(用0-100%EtOAc/己烷洗脱20分钟)纯化样

品。收集期望级分并浓缩,得到中间体84C (45mg, 0.081mmol, 67.9%产率)。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 8.82 (d, J=1.8Hz, 1H), 8.69 (s, 1H), 7.78 (dd, J=1.9, 1.0Hz, 1H), 7.94-7.48 (m, 1H), 6.94 (d, J=0.7Hz, 1H), 4.52-4.23 (m, 5H), 2.77 (d, J=0.9Hz, 3H), 2.70 (s, 3H), 2.15 (s, 3H)。¹⁹F NMR (376MHz, 氯仿-d) δ -111.57 (s, 2F)。LC-MS: 方法C, RT=2.25min, MS (ESI) m/z: 446 (M+H)⁺。

[1920] 中间体84D: 氯甲酸(R) - (2 - (7 - (二氟甲基) - 2 - 甲氧基喹喔啉-5-基) - 4-甲基-7,8-二氢-[1,4]二氧杂环己烯并[2',3':3,4]苯并[1,2-d]噻唑-7-基) 甲基酯



[1922] 向中间体84C (40mg, 0.090mmol) 于THF (2ml) 中的溶液中添加15%光气/甲苯 (0.317ml, 0.449mmol) 并将混合物在室温搅拌过夜。将混合物浓缩并真空干燥,得到中间体84D,其为黄色固体。样品未经进一步纯化即用于下一步。LC-MS: 方法C, RT=2.56min, MS (ESI) m/z: 508 (M+H)⁺。

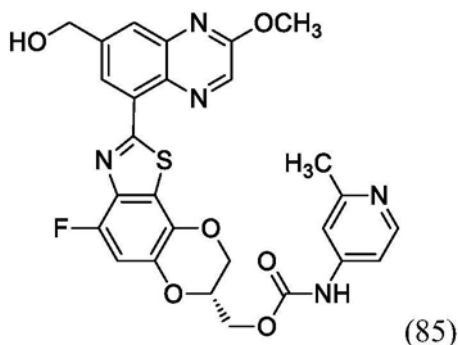
[1923] 实施例84:

[1924] 向2-甲基吡啶-4-胺 (7.45mg, 0.069mmol) 于DCM (0.5mL) 中的溶液中添加DIEA (0.034mL, 0.197mmol), 接着添加中间体84D (10mg, 0.020mmol) /THF (0.5mL)。将混合物在室温搅拌1小时。通过添加少量MeOH/水/0.1%TFA (HPLC溶剂) 淬灭反应并浓缩。将残余物溶于DMSO并经由制备型LC/MS (方法C, 40-80%B, 历经20分钟, 然后在100%B保持5分钟) 纯化。合并含有期望产物的级分并经由离心蒸发进行干燥,得到实施例84 (1.2mg, 1.946 μ mol, 9.88%产率)。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 8.92 (s, 1H), 8.86 (d, J=1.7Hz, 1H), 8.46 (d, J=6.3Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.62 (br.s., 1H), 7.59 (br.s., 1H), 7.53-7.28 (m, 1H), 7.02-6.99 (m, 1H), 4.69 (d, J=3.9Hz, 1H), 4.61 (dd, J=11.4, 2.3Hz, 1H), 4.58-4.46 (m, 2H), 4.30 (dd, J=11.4, 7.3Hz, 1H), 4.12 (s, 3H), 2.69 (s, 3H), 2.55 (s, 3H)。LC-MS: 方法C, RT=2.14min, MS (ESI) m/z: 580.15 (M+H)⁺。分析型HPLC纯度 (方法B): 94%。

[1925] 实施例85

[1926] (2-甲基吡啶-4-基) 氨基甲酸(R) - (4-氟-2 - (7 - (羟基甲基) - 2 - 甲氧基喹喔啉-5-基) - 7,8-二氢-[1,4]二氧杂环己烯并[2',3':3,4]苯并[1,2-d]噻唑-7-基) 甲基酯

[1927]

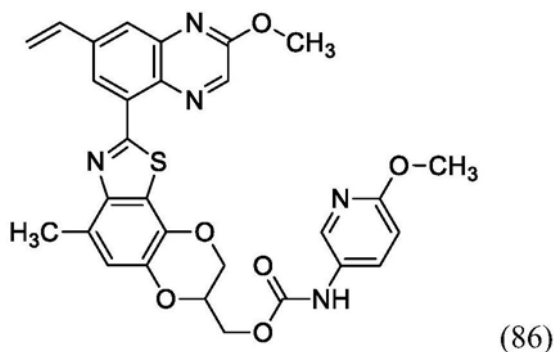


[1928] 向中间体83B (10mg, 0.016mmol) 于THF (1mL) 中的溶液中添加2-甲基吡啶-4-胺 (5.35mg, 0.049mmol) 和DIEA (0.029mL, 0.165mmol) /DCM (1mL)。将混合物在室温搅拌2小时。添加TBAF (0.165mL, 0.165mmol) 并将混合物在室温搅拌过夜。通过添加少量MeOH/水/0.1% TFA (HPLC溶剂) 淬灭反应。真空除去溶剂。将残余物溶于DMSO并经由制备型LC/MS (方法D, 30-70%B, 历经20分钟, 然后在100%B保持5分钟) 纯化。合并含有期望产物的级分并经由离心蒸发进行干燥, 得到实施例85 (0.8mg, 1.420 μ mol, 8.60%产率)。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 8.81 (s, 1H), 8.75 (d, J=1.7Hz, 1H), 8.35 (d, J=5.8Hz, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.50-7.39 (m, 2H), 7.15 (d, J=11.0Hz, 1H), 5.65 (br. s., 1H), 4.83 (d, J=3.6Hz, 2H), 4.71 (br. s., 1H), 4.64 (dd, J=11.6, 2.2Hz, 1H), 4.57-4.44 (m, 2H), 4.31 (dd, J=11.6, 7.2Hz, 1H), 4.10 (s, 3H), 2.46 (s, 3H)。LC-MS: 方法C, RT=1.48min, MS (ESI) m/z: 564.10 (M+H)⁺。分析型HPLC纯度 (方法B): 100%。

[1929] 实施例86

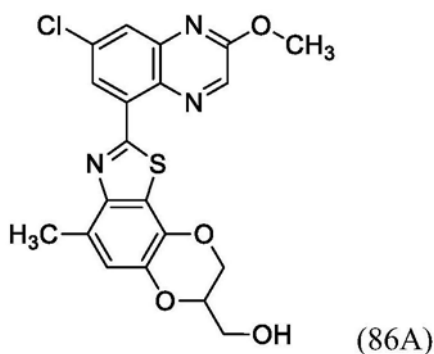
[1930] (6-甲氧基吡啶-3-基) 氨基甲酸 (2-(2-甲氧基-7-乙烯基喹喔啉-5-基)-4-甲基-7,8-二氢-[1,4]二氧杂环己烯并[2',3':3,4]苯并[1,2-d]噻唑-7-基) 甲基酯

[1931]



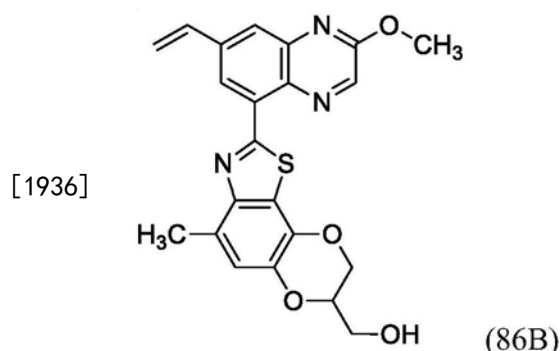
[1932] 中间体86A: (2-(7-氯-2-甲氧基喹喔啉-5-基)-4-甲基-7,8-二氢-[1,4]二氧杂环己烯并[2',3':3,4]苯并[1,2-d]噻唑-7-基) 甲醇

[1933]



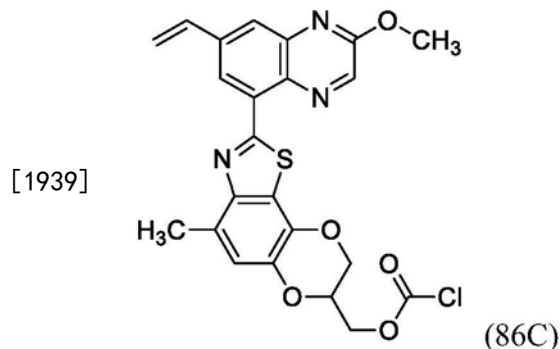
[1934] 向中间体I-28 (500mg, 2.097mmol)、中间体I-7I (729mg, 2.307mmol) 和PdCl₂(dppf)·CH₂Cl₂ (86mg, 0.105mmol) 中添加甲苯 (12.00mL) 和EtOH (4mL)。将混合物超声处理1分钟,并用N₂冲洗5分钟,并添加碳酸钠 (1.722mL, 3.44mmol)。将反应混合物在100℃加热30分钟。冷却至室温后,将析出的固体过滤,用水和少量EtOAc洗涤,真空干燥,得到产物,其为黄色固体。滤液用EtOAc萃取,经Na₂SO₄干燥并在旋转蒸发器上浓缩。通过快速色谱 (40g柱, 0-100%EtOAc/己烷梯度) 纯化残余物,得到另外的产物。合并产物,得到中间体86A (812mg, 1.89mmol, 90%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.78 (s, 1H), 8.58 (d, J=2.4Hz, 1H), 8.00 (d, J=2.4Hz, 1H), 6.95 (d, J=0.9Hz, 1H), 5.12 (s, 1H), 4.52 (dd, J=11.2, 2.2Hz, 1H), 4.33-4.24 (m, 1H), 4.18 (dd, J=11.3, 7.6Hz, 1H), 4.08 (s, 3H), 3.70 (dt, J=9.8, 5.0Hz, 2H), 2.64 (s, 3H); LC-MS: method J, RT=1.24min, MS (ESI) m/z: 430.0 (M+H)⁺。

[1935] 中间体86B: (2-(2-甲氧基-7-乙烯基喹啉-5-基)-4-甲基-7,8-二氢-[1,4]二氧杂环己烯并[2',3':3,4]苯并[1,2-d]噻唑-7-基) 甲醇



[1937] 向带有搅拌棒的小瓶中添加中间体86A (300mg, 0.698mmol), 三氟(乙烯基)硼酸钾 (187mg, 1.396mmol)、碳酸铯 (682mg, 2.094mmol), (S)-2,2'-双(二苯基膦基)-1,1'-联萘 (43.5mg, 0.070mmol)、二乙酰氧基钯 (7.83mg, 0.035mmol) 和DMF (10mL)。用N₂鼓泡脱气10分钟后,将小瓶密封并在室温搅拌10分钟,然后在120℃加热2小时。冷却至室温后,将反应混合物通过添加50mL EtOAc稀释并用水和盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥。过滤并真空浓缩,得到粗产物中间体86B (363mg, 123%), 其不经纯化用于下一步。LC-MS: 方法J, RT=0.92min, MS (ESI) m/z: 422.2 (M+H)⁺。

[1938] 中间体86C: 氯甲酸(2-(2-甲氧基-7-乙烯基喹啉-5-基)-4-甲基-7,8-二氢-[1,4]二氧杂环己烯并[2',3':3,4]苯并[1,2-d]噻唑-7-基) 甲基酯



[1940] 将中间体86B (0.294g, 0.698mmol) 混悬于无水THF (20mL) 中。添加光气 (1.836mL, 3.49mmol) 的甲苯溶液, 将混合物在室温搅拌1小时, 添加另外5当量光气 (1.836mL,

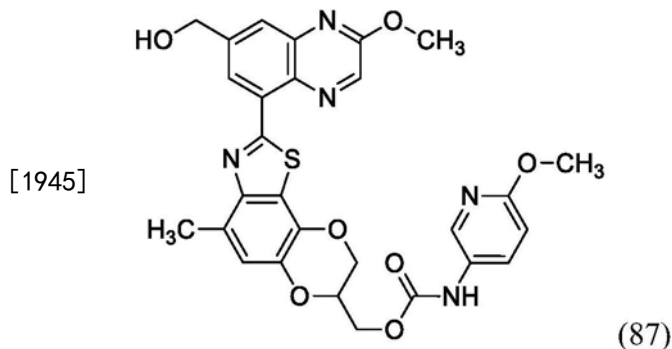
3.49mmol)。将混合物在室温搅拌过夜。翌日,除去溶剂并将残余物真空干燥2小时。粗产物未经纯化即用于下一步。LC-MS:方法J,RT=1.26min,MS (ESI) m/z:484.0 (M+H)⁺。

[1941] 实施例86:

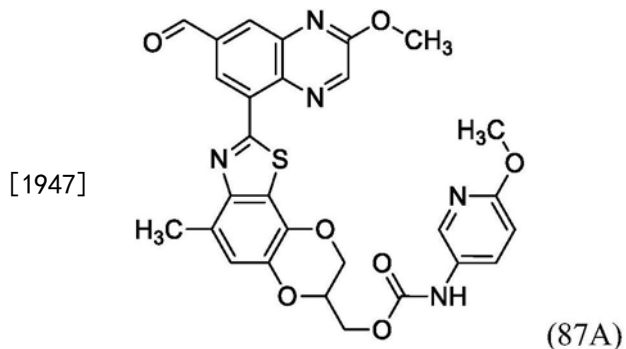
[1942] 将中间体86C (65mg, 0.134mmol) 溶于DCM (mL) 并与6-甲氧基吡啶-3-胺 (66.7mg, 0.537mmol) 混合。添加DIEA (0.117mL, 0.672mmol) 并将混合物在室温搅拌4小时。在旋转蒸发仪上除去溶剂并通过快速色谱 (12g柱, 0-50% EtOAc/己烷) 纯化残余物, 得到实施例86 (51mg, 0.089mmol, 66.4%产率), 其为黄色固体。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 9.81 (br s, 1H), 8.82 (d, J=1.9Hz, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.24 (br s, 1H), 8.07 (d, J=1.9Hz, 1H), 7.86-7.71 (m, 1H), 7.08 (dd, J=17.6, 11.0Hz, 1H), 6.99 (d, J=0.5Hz, 1H), 6.79 (d, J=8.8Hz, 1H), 6.20 (d, J=17.6Hz, 1H), 5.58 (d, J=11.0Hz, 1H), 4.69-4.56 (m, 2H), 4.50-4.37 (m, 2H), 4.27 (dd, J=11.3, 7.2Hz, 1H), 4.09 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 2.69 (s, 3H); LC-MS:方法L, RT=2.636min, MS (ESI) m/z:572.2 (M+H)⁺。

[1943] 实施例87

[1944] (6-甲氧基吡啶-3-基)氨基甲酸(2-(7-(羟基甲基)-2-甲氧基喹喔啉-5-基)-4-甲基-7,8-二氢-[1,4]二氧杂环己烯并[2',3':3,4]苯并[1,2-d]噻唑-7-基)甲基酯



[1946] 中间体87A: (6-甲氧基吡啶-3-基)氨基甲酸(2-(7-甲酰基-2-甲氧基喹喔啉-5-基)-4-甲基-7,8-二氢-[1,4]二氧杂环己烯并[2',3':3,4]苯并[1,2-d]噻唑-7-基)甲基酯



[1948] 向实施例86 (50mg, 0.087mmol) 和四氧化锇 (0.011mL, 1.749μmol) 于THF (3mL) 和水 (1mL) 中的溶液中添加高碘酸钠 (56.1mg, 0.262mmol)。将混合物在室温搅拌6小时。添加20mL水和30mL of EtOAc, 水层用乙酸乙酯 (20mL) 萃取, 合并的有机相用饱和硫代硫酸钠溶液和盐水洗涤, 经硫酸钠干燥, 过滤并浓缩, 得到中间体87A, 其为黄色固体 (52.7mg, 0.092mmol, 105%产率)。LC-MS:方法J, RT=1.04min, MS (ESI) m/z:574.1 (M+H)⁺。

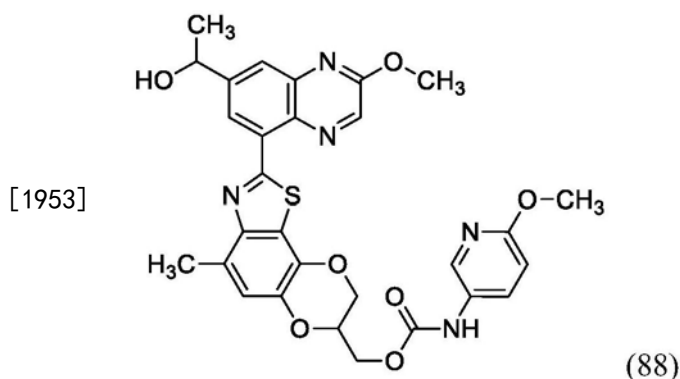
[1949] 实施例87:

[1950] 将中间体87A (25mg, 0.044mmol) 溶于THF (1mL) /MeOH (1mL) 并在室温用NaBH₄

(3.30mg, 0.087mmol) 处理30分钟。将2mL饱和 NH_4Cl (aq.) 添加以淬灭反应。经由制备型LC/MS (条件D) 纯化含有产物的反应混合物, 并经由离心蒸发进行干燥, 得到实施例87 (7.1mg, 0.012mmol, 26.9%产率)。 ^1H NMR (500MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.81 (br s, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.73 (d, $J=1.7\text{Hz}$, 1H), 8.23 (br s, 1H), 7.93-7.90 (m, 1H), 7.78 (d, $J=7.4\text{Hz}$, 1H), 6.99 (d, $J=0.8\text{Hz}$, 1H), 6.79 (d, $J=9.1\text{Hz}$, 1H), 5.62 (t, $J=5.8\text{Hz}$, 1H), 4.83 (d, $J=5.5\text{Hz}$, 2H), 4.66-4.56 (m, 2H), 4.47-4.37 (m, 2H), 4.27 (dd, $J=11.3, 7.2\text{Hz}$, 1H), 4.09 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 2.68 (s, 3H); LC-MS: 方法L, RT=1.92min, MS (ESI) m/z : 576.0 (M+H) $^+$ 。

[1951] 实施例88

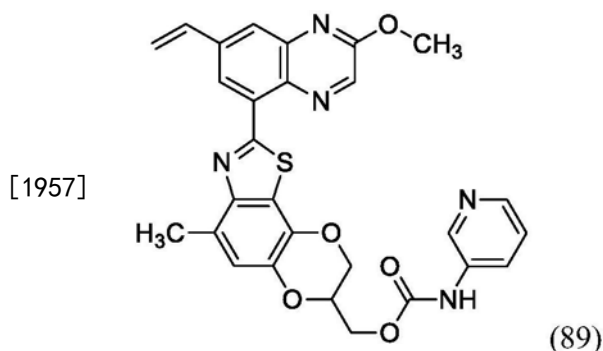
[1952] (6-甲氧基吡啶-3-基)氨基甲酸(2-(7-(1-羟基乙基)-2-甲氧基喹喔啉-5-基)-4-甲基-7,8-二氢-[1,4]二氧杂环己烯并[2',3':3,4]苯并[1,2-d]噻唑-7-基)甲基酯



[1954] 在N₂下,将中间体87A (25mg, 0.044mmol) 溶于无水THF (2mL) 并冷却至-78℃。逐滴添加甲基溴化镁 (3.0M于醚中) (0.058mL, 0.174mmol)。将反应混合物缓慢温热至室温。添加HCl (1mL, 1M aq.) 以淬灭反应,接着添加EtOAc和水。水层用EtOAc萃取。合并的有机相用饱和NaCl水溶液洗涤,通过Na₂SO₄并在旋转蒸发仪上浓缩。经由制备型LC/MS (条件D) 纯化残余物,并经由离心蒸发进行干燥,得到实施例88 (5.3mg, 19.6%产率)。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 9.81 (br s, 1H), 8.79 (d, J=1.7Hz, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.23 (br s, 1H), 7.93 (d, J=1.7Hz, 1H), 7.78 (d, J=8.3Hz, 1H), 6.99 (d, J=0.6Hz, 1H), 6.79 (d, J=9.1Hz, 1H), 5.69-5.50 (m, 1H), 5.06 (q, J=6.5Hz, 1H), 4.67-4.54 (m, 2H), 4.49-4.35 (m, 2H), 4.27 (dd, J=11.3, 7.2Hz, 1H), 4.09 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 2.69 (s, 3H), 1.49 (d, J=6.6Hz, 3H); LC-MS: 方法L, RT=2.019min, MS (ESI) m/z: 590.2 (M+H)⁺。

[1955] 实施例89

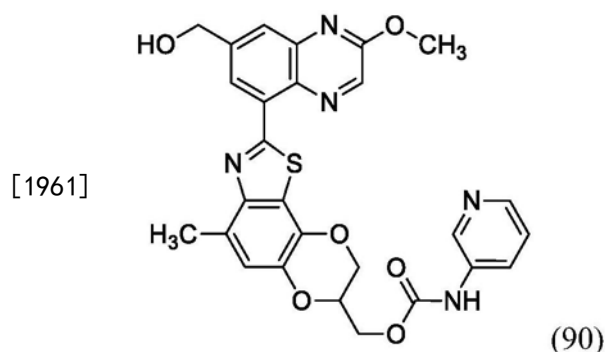
[1956] 吡啶-3-基氨基甲酸(2-(2-甲氧基-7-乙基喹啉-5-基)-4-甲基-7,8-二氢-[1,4]二氧杂环己烯并[2',3':3,4]苯并[1,2-d]噻唑-7-基)甲基酯



[1958] 通过遵循实施例86中的操作制备实施例89。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 10.28 (br s, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.74 (s, 2H), 8.32 (br s, 1H), 8.07-8.00 (m, 2H), 7.50 (br s, 1H), 7.07 (dd, J=17.5, 10.9Hz, 1H), 6.98 (s, 1H), 6.19 (d, J=17.6Hz, 1H), 5.57 (d, J=10.7Hz, 1H), 4.65 (br s, 1H), 4.60 (d, J=11.6Hz, 1H), 4.53-4.41 (m, 2H), 4.32-4.25 (m, 1H), 4.09 (s, 3H), 2.68 (s, 3H); LC-MS: 方法L, RT=2.248min, MS (ESI) m/z: 542.2 (M+H)⁺。

[1959] 实施例90

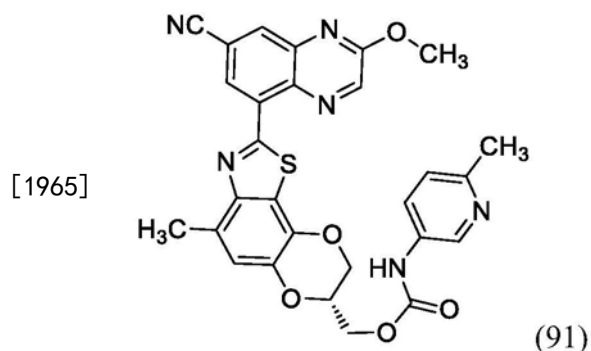
[1960] 吡啶-3-基氨基甲酸(2-(7-(羟基甲基)-2-甲氧基喹喔啉-5-基)-4-甲基-7,8-二氢-[1,4]二氧杂环己烯并[2',3':3,4]苯并[1,2-d]噻唑-7-基)甲基酯



[1962] 通过遵循实施例87中的操作自实施例89制备实施例90。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 10.13 (br s, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.73 (d, J=1.7Hz, 1H), 8.65 (d, J=2.2Hz, 1H), 8.23 (dd, J=4.7, 1.4Hz, 1H), 7.94-7.88 (m, 2H), 7.34 (dd, J=8.3, 4.7Hz, 1H), 7.00 (s, 1H), 5.66 (br s, 1H), 4.83 (br s, 2H), 4.65 (tt, J=6.3, 3.2Hz, 1H), 4.60 (dd, J=11.3, 2.2Hz, 1H), 4.52-4.39 (m, 2H), 4.28 (dd, J=11.4, 7.3Hz, 1H), 4.09 (s, 3H), 2.68 (s, 3H); LC-MS: 方法K, RT=1.847min, MS (ESI) m/z: 546.2 (M+H)⁺。

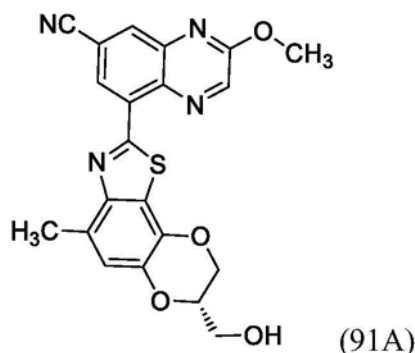
[1963] 实施例91

[1964] (6-甲基吡啶-3-基)氨基甲酸(R)-(2-(7-氰基-2-甲氧基喹喔啉-5-基)-4-甲基-7,8-二氢-[1,4]二氧杂环己烯并[2',3':3,4]苯并[1,2-d]噻唑-7-基)甲基酯



[1966] 中间体91A: (6-甲基吡啶-3-基)氨基甲酸(R)-(2-(7-氰基-2-甲氧基喹喔啉-5-基)-4-甲基-7,8-二氢-[1,4]二氧杂环己烯并[2',3':3,4]苯并[1,2-d]噻唑-7-基)甲基酯

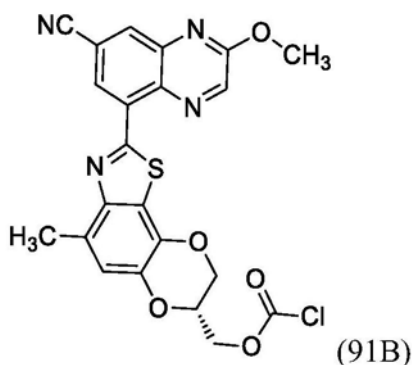
[1967]



[1968] 将中间体I-26 (123mg, 0.393mmol) 与中间体I-38 (102mg, 0.328mmol) 于1,4-二噁烷 (2mL) 中混合。添加 Na_2CO_3 (2mL, 4.00mmol), 接着添加 $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\cdot\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 加合物 (13.39mg, 0.016mmol)。将混合物在120℃于微波搅拌60分钟。将反应混合物冷却至室温, 并通过添加20mL EtOAc和10mL水稀释。振摇和分开后, 水层用EtOAc (10mL x2) 萃取。合并有机相用盐水洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥, 过滤并浓缩, 得到粗产物。通过快速色谱 (24g硅胶柱, 0-100% EtOAc EtOAc/己烷) 纯化粗产物, 得到中间体91A。LC-MS: 方法J, RT=1.08min, MS (ESI) m/z: 421.1 (M+H)⁺。

[1969] 中间体91B: 氯甲酸((R)-(2-(7-氰基-2-甲氧基喹喔啉-5-基)-4-甲基-7,8-二氢-[1,4]二氧杂环己烯并[2',3':3,4]苯并[1,2-d]噻唑-7-基)甲基酯

[1970]



[1971] 通过遵循中间体86C中的操作自中间体91A制备中间体91B。LC-MS: 方法H, RT=1.08min, MS (ESI) m/z: 483.1 (M+H)⁺。

[1972] 实施例91:

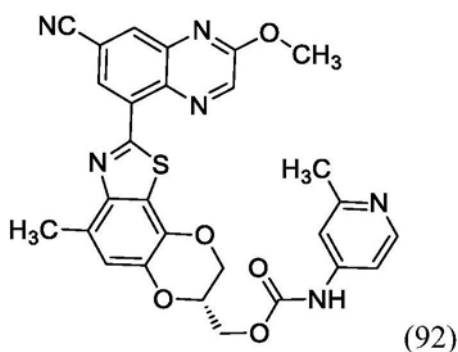
[1973] 通过遵循实施例86中的操作自中间体91B制备实施例91。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 10.28 (br s, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.64 (br s, 1H), 8.44 (s, 1H), 7.98 (d, J=7.7Hz, 1H), 7.46 (d, J=8.5Hz, 1H), 6.98 (s, 1H), 4.72-4.40 (m, 4H), 4.28 (dd, J=11.6, 7.4Hz, 1H), 4.10 (s, 3H), 2.65 (s, 3H), 2.54 (s, 3H); LC-MS: 方法L, RT=1.90min, MS (ESI) m/z: 555.20 (M+H)⁺。

[1974] 根据实施例91的通用制备方法制备实施例92至97。

[1975] 实施例92

[1976] (2-甲基吡啶-4-基)氨基甲酸((R)-(2-(7-氰基-2-甲氧基喹喔啉-5-基)-4-甲基-7,8-二氢-[1,4]二氧杂环己烯并[2',3':3,4]苯并[1,2-d]噻唑-7-基)甲基酯

[1977]

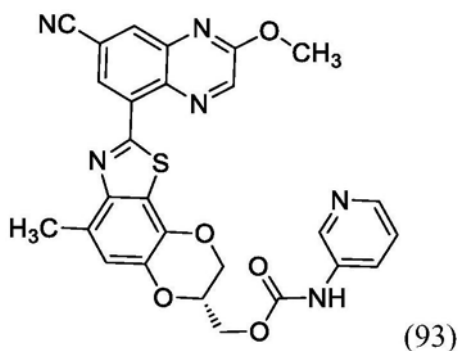


[1978] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 11.17 (br s, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.55-8.44 (m, 2H), 7.75-7.60 (m, 2H), 7.00 (s, 1H), 4.71 (br s, 1H), 4.66-4.48 (m, 3H), 4.38-4.27 (m, 1H), 4.12 (s, 3H), 2.67 (s, 3H), 2.59 (s, 3H); LC-MS: 方法L, RT=1.94min, MS (ESI) m/z : 555.20 (M+H) $^+$.

[1979] 实施例93

[1980] 吡啶-3-基氨基甲酸(R)-(2-(7-氰基-2-甲氧基喹喔啉-5-基)-4-甲基-7,8-二氢-[1,4]二氧杂环己烯并[2',3':3,4]苯并[1,2-d]噻唑-7-基)甲基酯

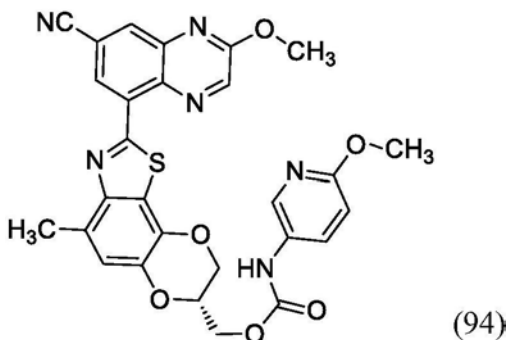
[1981]



[1982] ^1H NMR (500MHz, 氯仿- d) δ 9.04 (d, $J=1.9\text{Hz}$, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.36 (d, $J=4.4\text{Hz}$, 1H), 8.22 (d, $J=1.7\text{Hz}$, 1H), 8.07 (br s, 1H), 7.35 (dd, $J=8.3, 5.0\text{Hz}$, 1H), 7.14 (br s, 1H), 6.96 (s, 1H), 4.62-4.56 (m, 1H), 4.55-4.48 (m, 3H), 4.29 (dd, $J=11.3, 6.9\text{Hz}$, 1H), 4.17 (s, 3H), 2.76 (s, 3H); LC-MS: 方法L, RT=1.87min, MS (ESI) m/z : 541.20 (M+H) $^+$.

[1983] 实施例94

[1984] (6-甲氧基吡啶-3-基)氨基甲酸(R)-(2-(7-氰基-2-甲氧基喹喔啉-5-基)-4-甲基-7,8-二氢-[1,4]二氧杂环己烯并[2',3':3,4]苯并[1,2-d]噻唑-7-基)甲基酯



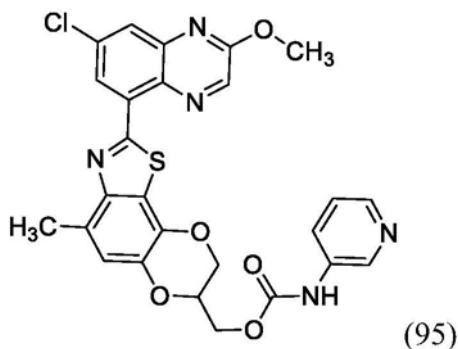
[1985] ^1H NMR (500MHz, 氯仿- d) δ 9.02 (d, $J=1.7\text{Hz}$, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.21 (d, $J=1.7\text{Hz}$,

1H), 8.10 (br s, 1H), 7.79 (br s, 1H), 6.95 (s, 1H), 6.75 (d, J=8.8Hz, 1H), 6.70 (br s, 1H), 4.60-4.54 (m, 1H), 4.50 (dd, J=4.8, 2.1Hz, 3H), 4.33-4.23 (m, 1H), 4.17 (s, 3H), 3.92 (s, 3H), 2.76 (s, 3H); LC-MS: 方法L, RT=2.347min, MS (ESI) m/z: 571.20 (M+H)⁺。

[1986] 实施例95

[1987] 吡啶-3-基氨基甲酸(2-(7-氯-2-甲氧基喹喔啉-5-基)-4-甲基-7,8-二氢-[1,4]二氧杂环己烯并[2',3':3,4]苯并[1,2-d]噻唑-7-基)甲基酯

[1988]

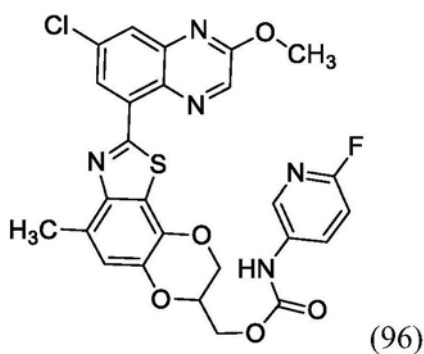


[1989] ¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 8.74 (d, J=2.4Hz, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.45 (d, J=2.4Hz, 1H), 8.28 (dd, J=4.6, 1.3Hz, 1H), 7.91 (br s, 1H), 7.85 (d, J=2.4Hz, 1H), 7.25-7.21 (m, 1H), 6.87 (d, J=0.9Hz, 1H), 6.70 (br s, 1H), 4.45 (d, J=4.6Hz, 4H), 4.21 (dd, J=11.3, 6.7Hz, 1H), 4.06 (s, 3H), 2.69 (d, J=0.7Hz, 3H); LC-MS: 方法H, RT=1.32min, MS (ESI) m/z: 550.1 (M+H)⁺。

[1990] 实施例96

[1991] (6-氟吡啶-3-基)氨基甲酸(2-(7-氯-2-甲氧基喹喔啉-5-基)-4-甲基-7,8-二氢-[1,4]二氧杂环己烯并[2',3':3,4]苯并[1,2-d]噻唑-7-基)甲基酯

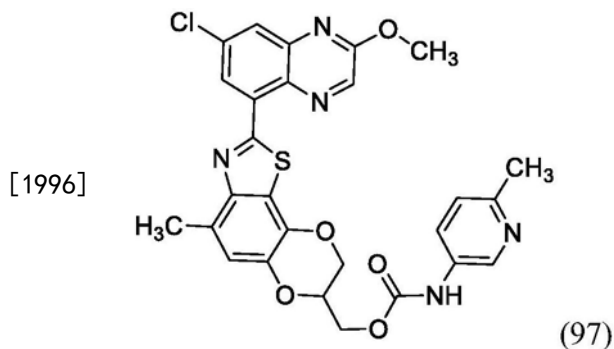
[1992]



[1993] ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 10.15 (br s, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.29 (br s, 1H), 8.04 (br s, 2H), 7.15 (d, J=8.5Hz, 1H), 7.00 (s, 1H), 4.75-4.55 (m, 2H), 4.53-4.35 (m, 2H), 4.33-4.21 (m, 1H), 4.09 (s, 3H), 2.67 (s, 3H); LC-MS: 方法L, RT=2.805min, MS (ESI) m/z: 568.1 (M+H)⁺。

[1994] 实施例97

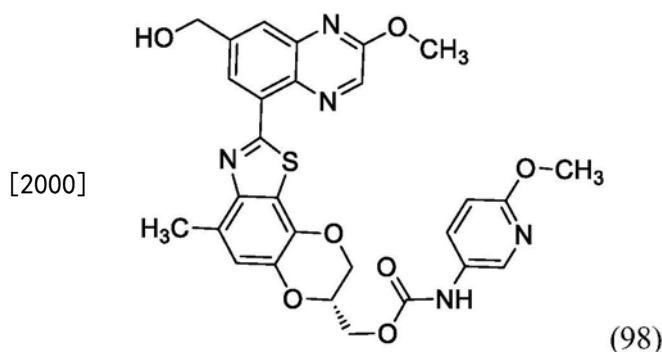
[1995] (6-甲基吡啶-3-基)氨基甲酸(2-(7-氯-2-甲氧基喹喔啉-5-基)-4-甲基-7,8-二氢-[1,4]二氧杂环己烯并[2',3':3,4]苯并[1,2-d]噻唑-7-基)甲基酯



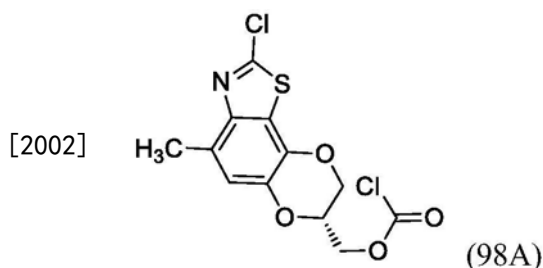
[1997] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 10.29 (br s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.65 (br s, 1H), 8.53 (s, 1H), 7.99 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 7.96 (br s, 1H), 7.46 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 1H), 6.96 (s, 1H), 4.65 (br s, 1H), 4.60 (d, $J=11.3\text{Hz}$, 1H), 4.54-4.47 (m, 1H), 4.47-4.40 (m, 2H), 4.27 (dd, $J=10.7$, 7.7Hz, 2H), 4.06 (s, 4H), 2.63 (s, 3H); LC-MS: 方法L, RT=2.382min, MS (ESI) m/z : 564.2 ($M+H$) $^+$ 。

[1998] 实施例98

[1999] (6-甲氧基吡啶-3-基)氨基甲酸(R)-(2-(7-(羟基甲基)-2-甲氧基噻唑啉-5-基)-4-甲基-7,8-二氢-[1,4]二氧杂环己烯并[2',3':3,4]苯并[1,2-d]噻唑-7-基)甲基酯

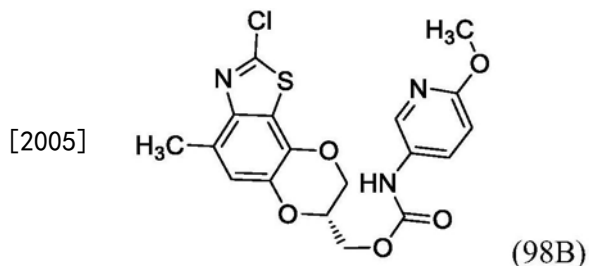


[2001] 中间体98A: 氯甲酸(R)-(2-氯-4-甲基-7,8-二氢-[1,4]二氧杂环己烯并[2',3':3,4]苯并[1,2-d]噻唑-7-基)甲基酯



[2003] 在室温, 将中间体I-26 (34mg, 0.125mmol) 混悬于THF (2mL) 并用光气 (0.413mL, 0.626mmol) 处理5小时。在旋转蒸发仪上除去溶剂并将残余物真空干燥10分钟。粗产物未经进一步纯化即用于下一步。LC-MS: 方法H, RT=1.12min, MS (ESI) m/z : 334.0 ($M+H$) $^+$ 。

[2004] 中间体98B: (6-甲氧基吡啶-3-基)氨基甲酸(R)-(2-氯-4-甲基-7,8-二氢-[1,4]二氧杂环己烯并[2',3':3,4]苯并[1,2-d]噻唑-7-基)甲基酯



[2006] 将中间体98A (41.8mg, 0.125mmol) 溶于无水DCM (2mL) 并与6-甲氧基吡啶-3-胺 (62.1mg, 0.500mmol) 混合, 接着添加DIEA (0.109mL, 0.625mmol)。将混合物在室温搅拌过夜。翌日, 在旋转蒸发仪上除去溶剂并通过快速色谱 (24g柱, 0-100% EtOAc/己烷梯度) 纯化残余物, 得到中间体98B (40mg, 0.095mmol, 76% 产率), 其为黄色固体。LC-MS: 方法H, RT=1.03min, MS (ESI) m/z: 422.1 (M+H)⁺。

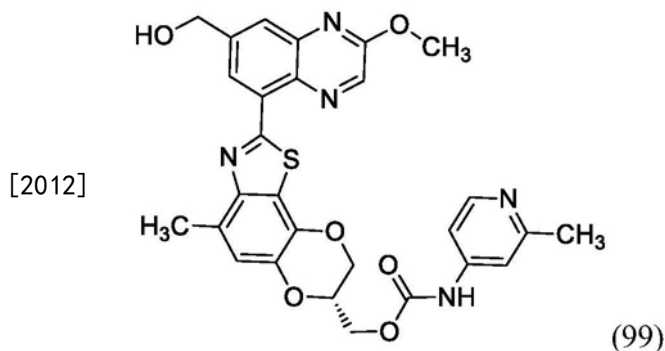
[2007] 实施例98:

[2008] 通过遵循中间体86A中的操作自中间体98B和中间体I-35制备实施例98。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 9.81 (br s, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.72 (d, J=1.7Hz, 1H), 8.23 (br s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.78 (d, J=8.3Hz, 1H), 6.99 (s, 1H), 6.79 (d, J=8.8Hz, 1H), 5.62 (t, J=5.8Hz, 1H), 4.82 (d, J=5.8Hz, 2H), 4.65-4.56 (m, 2H), 4.47-4.37 (m, 2H), 4.27 (dd, J=11.3, 7.2Hz, 1H), 4.09 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 2.67 (s, 3H); LC-MS: 方法L, RT=1.89min, MS (ESI) m/z: 576.20 (M+H)⁺。

[2009] 根据针对实施例98所述的通用操作合成实施例99至101。

[2010] 实施例99

[2011] (2-甲基吡啶-4-基)氨基甲酸(R)-(2-(7-(羟基甲基)-2-甲氧基喹喔啉-5-基)-4-甲基-7,8-二氢-[1,4]二氧杂环己烯并[2',3':3,4]苯并[1,2-d]噻唑-7-基)甲基酯

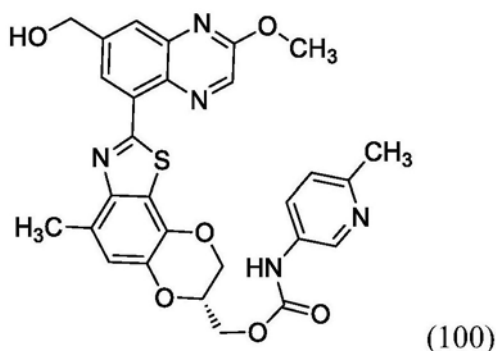


[2013] ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 10.52 (br s, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.34 (d, J=5.5Hz, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.51-7.33 (m, 2H), 7.00 (s, 1H), 5.64 (br s, 1H), 4.84 (d, J=3.0Hz, 2H), 4.67 (br s, 1H), 4.61 (d, J=11.0Hz, 1H), 4.57-4.40 (m, 2H), 4.30 (dd, J=11.3, 7.2Hz, 1H), 4.10 (s, 3H), 2.69 (s, 3H), 2.46 (s, 3H); LC-MS: 方法L, RT=1.545min, MS (ESI) m/z: 560.20 (M+H)⁺。

[2014] 实施例100

[2015] (6-甲基吡啶-3-基)氨基甲酸(R)-(2-(7-(羟基甲基)-2-甲氧基喹喔啉-5-基)-4-甲基-7,8-二氢-[1,4]二氧杂环己烯并[2',3':3,4]苯并[1,2-d]噻唑-7-基)甲基酯

[2016]

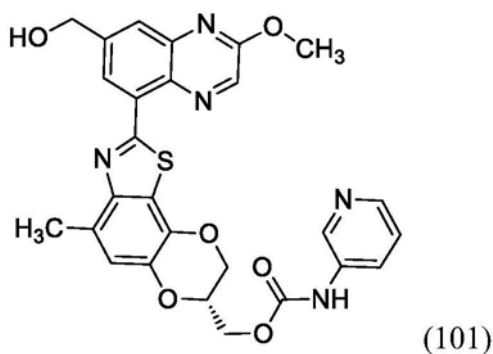


[2017] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 10.00 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.22 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 6.97 (s, 1H), 5.62 (s, 1H), 4.82 (s, 2H), 4.68-4.55 (m, 2H), 4.50-4.34 (m, 2H), 4.28 (d, $J=9.6\text{Hz}$, 1H), 4.08 (s, 3H), 2.67 (s, 3H), 2.41 (s, 3H); LC-MS: 方法L, RT=1.507min, MS (ESI) m/z : 560.20 ($M+H$) $^+$.

[2018] 实施例101

[2019] 吡啶-3-基氨基甲酸(R)-(2-(7-(羟基甲基)-2-甲氧基喹喔啉-5-基)-4-甲基-7,8-二氢-[1,4]二氧杂环己烯并[2',3':3,4]苯并[1,2-d]噻唑-7-基)甲基酯

[2020]

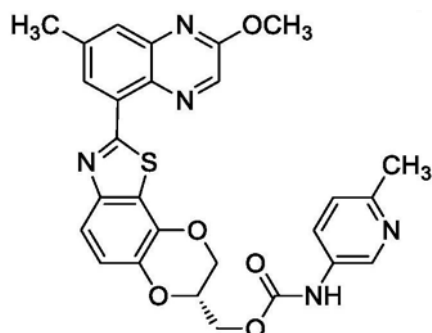


[2021] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 10.12 (br s, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.66 (br s, 1H), 8.24 (d, $J=4.4\text{Hz}$, 1H), 8.01-7.86 (m, 2H), 7.36 (dd, $J=8.3, 4.7\text{Hz}$, 1H), 6.98 (s, 1H), 5.62 (br s, 1H), 4.82 (s, 2H), 4.70-4.55 (m, 2H), 4.52-4.39 (m, 2H), 4.28 (dd, $J=11.4, 7.3\text{Hz}$, 1H), 4.09 (s, 3H), 2.67 (s, 3H); LC-MS: 方法L, RT=1.485min, MS (ESI) m/z : 546.20 ($M+H$) $^+$.

[2022] 实施例102

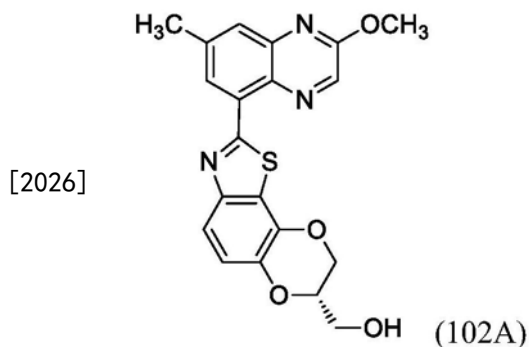
[2023] (6-甲基吡啶-3-基)氨基甲酸(R)-(2-(2-甲氧基-7-甲基喹喔啉-5-基)-7,8-二氢-[1,4]二氧杂环己烯并[2',3':3,4]苯并[1,2-d]噻唑-7-基)甲基酯

[2024]



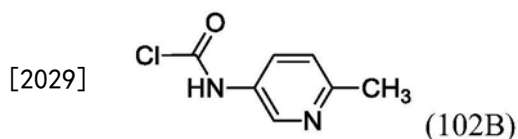
[2025] 中间体102A: (S)-(2-(2-甲氧基-7-甲基喹喔啉-5-基)-7,8-二氢-[1,4]二氧杂环

己烯并[2',3':3,4]苯并[1,2-d]噻唑-7-基) 甲醇



[2027] 将Pd(OAc)₂ (10.45mg, 0.047mmol)、2-(二叔丁基膦基)联苯 (27.8mg, 0.093mmol) 和甲酸钠 (39.6mg, 0.582mmol) 于微波小瓶中密封。将MeOH (5mL) 添加至混合物中并用氩气脱气3分钟。将混合物在室温搅拌10分钟, 接着添加中间体25K (50mg, 0.116mmol) /THF (1mL)。将混合物在135℃加热1.5小时。蒸发溶剂后, 将粗反应混合物负载至40g ISCO柱 (用0-100% EtOAc/DCM洗脱20分钟)。收集期望级分并浓缩, 得到中间体102A (24mg, 0.061mmol, 52.2%产率)。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 8.63 (d, J=2.0Hz, 1H), 8.56 (s, 1H), 7.76 (dd, J=1.8, 0.9Hz, 1H), 7.68 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.12 (d, J=8.8Hz, 1H), 4.52 (dd, J=11.0, 2.0Hz, 1H), 4.40 (dd, J=4.7, 1.7Hz, 1H), 4.36-4.30 (m, 1H), 4.13 (s, 3H), 4.04-3.91 (m, 2H), 2.65 (s, 3H)。LC-MS: 方法C, RT=2.45min, MS (ESI) m/z: 396.1 (M+H)⁺。

[2028] 中间体102B: (6-甲基吡啶-3-基) 氨基甲酰氯



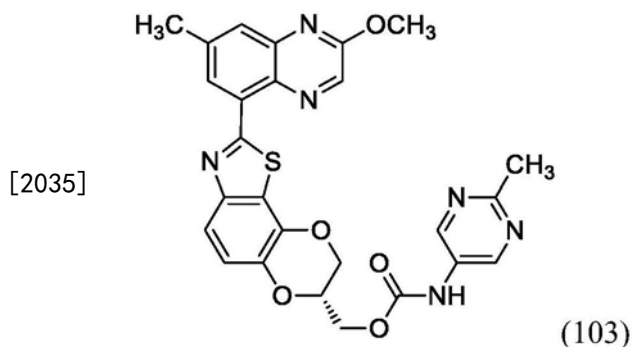
[2030] 向光气 (15%于甲苯中, 1.630ml, 2.312mmol) 于CH₂Cl₂ (2ml) 中的溶液中添加6-甲基吡啶-3-胺 (50mg, 0.462mmol), 接着逐滴添加DIEA (0.089ml, 0.509mmol)。将反应混合物在室温搅拌1小时, 此时LCMS指示反应完成。完全除去溶剂并将残余物真空干燥1小时, 得到中间体102B。其未经纯化即用于下一步。LC-MS: 方法C, RT=0.45min, MS (ESI) m/z: 167.1 (M+H)⁺。

[2031] 实施例102:

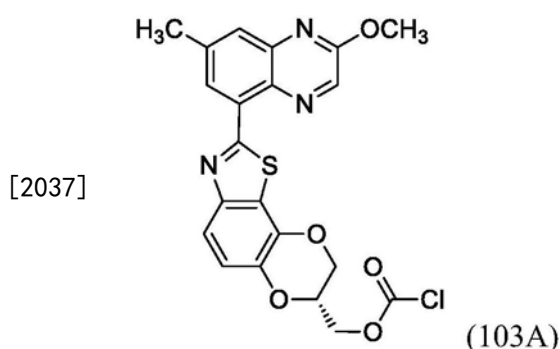
[2032] 向中中间体102A (24mg, 0.061mmol) 于CH₂Cl₂ (1ml) 的溶液中添加中间体102B (31.1mg, 0.182mmol) /CH₂Cl₂ (2ml), 接着逐滴添加DIEA (0.053ml, 0.303mmol)。将反应混合物在室温搅拌30分钟, 此时LCMS指示反应完成。除去溶剂。将粗品溶于DMSO并经由制备型LC/MS (方法A, 10-100%B, 历经10分钟, 然后在100%B保持2分钟) 纯化。合并含有期望产物的级分并经由真空蒸发进行干燥, 得到实施例102 (11.5mg, 0.021mmol, 34.0%产率), 其为固体。¹H NMR (400MHz, THF) δ 9.04 (br. s., 1H), 8.73 (d, J=2.0Hz, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.43 (br. s., 1H), 7.88 (d, J=7.0Hz, 1H), 7.76 (dd, J=1.9, 1.0Hz, 1H), 7.59 (d, J=8.6Hz, 1H), 7.12-7.03 (m, 2H), 4.60-4.54 (m, 2H), 4.46 (d, J=4.6Hz, 2H), 4.28 (dd, J=11.7, 7.9Hz, 1H), 4.11 (s, 3H), 2.64 (s, 3H), 2.41 (s, 3H)。LC-MS: 方法C, RT=0.45min, MS (ESI) m/z: 530.1 (M+H)⁺。分析型HPLC纯度 (方法A): 95%。

[2033] 实施例103

[2034] (2-甲基嘧啶-5-基)氨基甲酸(R)-(2-(2-甲氧基-7-甲基喹喔啉-5-基)-7,8-二氢-[1,4]二氧杂环己烯并[2',3':3,4]苯并[1,2-d]噻唑-7-基)甲基酯



[2036] 中间体103A:氯甲酸(R)-(2-(2-甲氧基-7-甲基喹喔啉-5-基)-7,8-二氢-[1,4]二氧杂环己烯并[2',3':3,4]苯并[1,2-d]噻唑-7-基)甲基酯



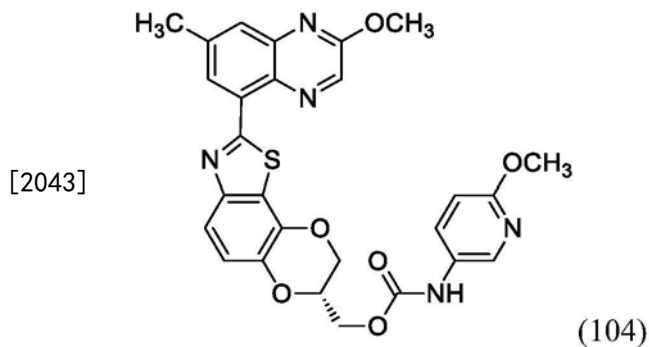
[2038] 向中间体102A (170mg, 0.353mmol) 于THF (3mL) 中的溶液中添加15%光气/甲苯 (0.995mL, 1.410mmol), 接着添加DIEA (0.185mL, 1.058mmol)。将反应混合物在室温搅拌30分钟, 此时LCMS指示反应完成。在真空下完全除去溶剂和过量光气, 得到中间体103A, 其未经纯化即用于下一步。LC-MS: 方法C, RT=2.37min, MS (ESI) m/z: 458.1 (M+H)⁺。

[2039] 实施例103:

[2040] 将中间体103A (170mg) /DCM (2mL) 添加至2-甲基嘧啶-5-胺 (46.2mg, 0.423mmol) /DCM (1mL), 接着添加吡啶 (0.14mL, 1.76mmol)。将反应混合物在室温搅拌1小时, 此时LCMS指示反应完成。反应混合物用EtOAc稀释, 用0.5N HCl洗涤。有机层用盐水洗涤, 经硫酸钠干燥并浓缩。将粗品溶于DMSO并经由制备型LC/MS (方法A, 50-100%B, 历经10分钟, 然后在100%B保持2分钟) 纯化。合并含有期望产物的级分并经由真空蒸发进行干燥, 得到实施例103 (80mg, 43%产率), 其为固体。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ8.78 (s, 2H), 8.63 (d, J=1.5Hz, 1H), 8.56 (s, 1H), 7.77 (d, J=0.9Hz, 1H), 7.69 (d, J=8.6Hz, 1H), 7.13 (d, J=8.8Hz, 1H), 4.64-4.49 (m, 4H), 4.32 (dd, J=11.4, 6.6Hz, 1H), 4.14 (s, 3H), 2.73 (s, 3H), 2.66 (s, 3H)。LC-MS: 方法C, RT=2.37min, MS (ESI) m/z: 531.1 (M+H)⁺。分析型HPLC纯度: 95%。

[2041] 实施例104

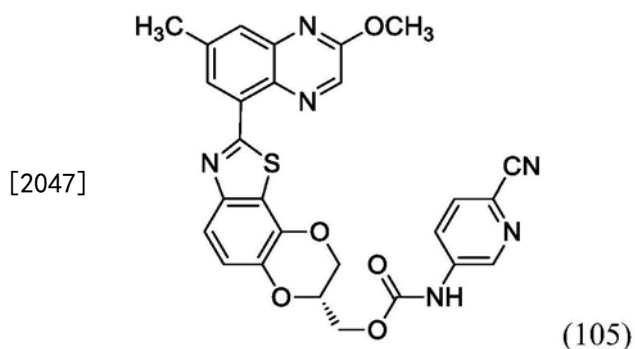
[2042] (6-甲氧基吡啶-3-基)氨基甲酸(R)-(2-(2-甲氧基-7-甲基喹喔啉-5-基)-7,8-二氢-[1,4]二氧杂环己烯并[2',3':3,4]苯并[1,2-d]噻唑-7-基)甲基酯



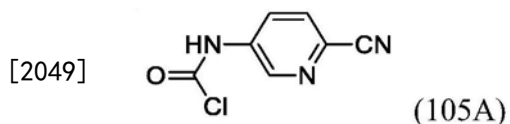
[2044] 将中间体103A (12mg, 0.026mmol) 于DCM (1.5mL) 中的溶液添加至6-甲氧基吡啶-3-胺 (9.76mg, 0.079mmol) /DCM (0.5mL)。将反应混合物在室温搅拌1小时, 此时LCMS指示反应完成。将粗品溶于DMSO并经由制备型LC/MS (方法C, 50-100%B, 历经20分钟, 然后在100%B保持5分钟) 纯化。合并含有期望产物的级分并经由真空蒸发进行干燥, 得到实施例104 (3.9mg, 27.3%产率)。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ9.78 (br. s., 1H), 8.68 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.18 (br. s., 1H), 7.81-7.72 (m, 2H), 7.63 (d, J=8.5Hz, 1H), 7.14 (d, J=8.5Hz, 1H), 6.78 (d, J=8.9Hz, 1H), 4.66-4.55 (m, 2H), 4.48-4.35 (m, 2H), 4.28 (br. s., 1H), 4.05 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 2.59 (s, 3H)。LC-MS: 方法C, RT=2.46min, MS (ESI) m/z: 546.1 (M+H)⁺。分析型HPLC纯度 (方法B): 100%。

[2045] 实施例105

[2046] (6-氰基吡啶-3-基) 氨基甲酸 (R) - (2- (2-甲氧基-7-甲基喹啉-5-基) -7,8-二氢-[1,4]二氧杂环己烯并[2',3':3,4]苯并[1,2-d]噻唑-7-基) 甲基酯



[2048] 中间体105A: (6-氰基吡啶-3-基) 氨基甲酰氯



[2050] 向光气 (15%于甲苯中, 2.96mL, 4.20mmol) 于DCM (2mL) 中的溶液中添加5-氨基吡啶-2-甲腈 (100mg, 0.839mmol), 接着逐滴添加DIEA (0.161mL, 0.923mmol)。将反应混合物在室温搅拌30分钟。真空除去溶剂, 得到中间体105A, 其未经进一步纯化即用于下一步。LC-MS: 方法C, RT=1.18min, MS (ESI) m/z: 178 (M+H)⁺。

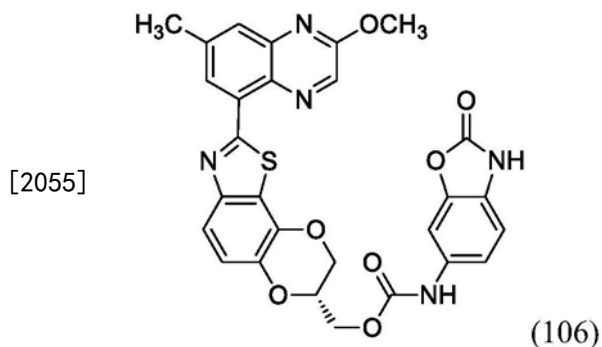
[2051] 实施例105:

[2052] 向中间体102A (22mg, 0.056mmol) 于CH₂Cl₂ (1mL) 中的溶液中添加中间体105A (30.3mg, 0.167mmol) 于CH₂Cl₂ (2mL), 接着逐滴添加DIEA (0.032mL, 0.184mmol)。将反应混合物在室温搅拌30分钟, 此时LCMS指示反应完成。除去溶剂。将粗品溶于DMSO并经由制备型

LC/MS (方法A, 10-100%B, 历经10分钟, 然后在100%B保持2分钟) 纯化。合并含有期望产物的级分并经由真空蒸发进行干燥, 得到实施例105 (15mg, 0.026mmol, 47.4% 产率), 其为固体。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 8.62 (d, J=1.5Hz, 1H), 8.58 (d, J=2.4Hz, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.19 (d, J=7.0Hz, 1H), 7.78 (d, J=0.9Hz, 1H), 7.72-7.68 (m, 2H), 7.13 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.08 (s, 1H), 4.64-4.52 (m, 4H), 4.33 (dd, J=11.4, 6.6Hz, 1H), 4.14 (s, 3H), 2.66 (s, 3H)。LC-MS: 方法C, RT=1.18min, MS (ESI) m/z: 541.0 (M+H)⁺。分析型HPLC纯度 (方法A): 96%。

[2053] 实施例106

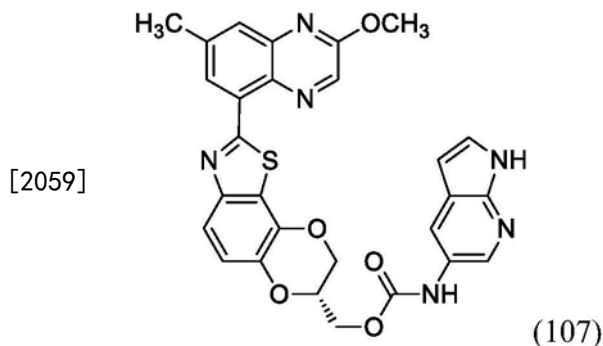
[2054] (2-氧代-2,3-二氢苯并[d]噻唑-6-基) 氨基甲酸(R) - (2-(2-甲氧基-7-甲基喹喔啉-5-基)-7,8-二氢-[1,4]二氧杂环己烯并[2',3':3,4]苯并[1,2-d]噻唑-7-基) 甲基酯



[2056] 将中间体103A (12mg, 0.026mmol) 于DCM (1.5mL) 中的溶液添加至6-氨基苯并[d]噻唑-2(3H)-酮 (11.80mg, 0.079mmol) 于DCM (0.5mL) 中的混悬液中。将反应混合物在室温搅拌1小时, 此时LCMS指示反应完成。蒸发溶剂后, 将粗品溶于DMSO并经由制备型LC/MS (方法C, 45-100%B, 历经20分钟, 然后在100%B保持5分钟) 纯化。合并含有期望产物的级分并经由真空蒸发进行干燥, 得到实施例106 (1.6mg, 10% 产率)。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 9.86 (br.s., 1H), 8.68 (br.s., 1H), 8.51 (br.s., 1H), 7.77 (br.s., 1H), 7.62 (d, J=8.5Hz, 1H), 7.45 (br.s., 1H), 7.14 (d, J=8.5Hz, 2H), 7.00 (d, J=8.5Hz, 1H), 4.68-4.56 (m, 2H), 4.47-4.36 (m, 2H), 4.28 (dd, J=11.6, 7.6Hz, 1H), 4.05 (s, 3H), 2.59 (s, 3H)。LC-MS: 方法C, RT=2.28min, MS (ESI) m/z: 572.15 (M+H)⁺。分析型HPLC纯度 (方法B): 93%。

[2057] 实施例107

[2058] 1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氨基甲酸(R) - (2-(2-甲氧基-7-甲基喹喔啉-5-基)-7,8-二氢-[1,4]二氧杂环己烯并[2',3':3,4]苯并[1,2-d]噻唑-7-基) 甲基酯

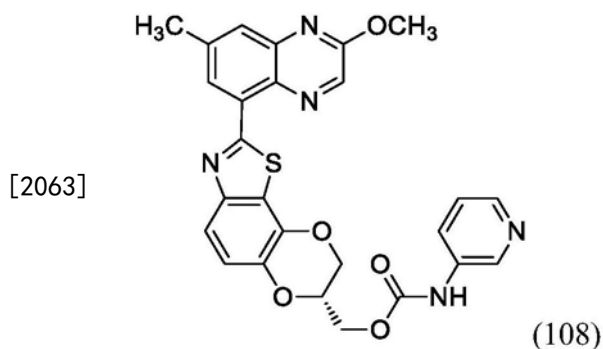


[2060] 将中间体103A (12mg, 0.026mmol) 于DCM (1.5mL) 中的溶液添加至1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-胺 (10.47mg, 0.079mmol) 于DCM (0.5mL) 和DIEA (0.046mL, 0.262mmol) 中的混悬液中。将反应混合物在室温搅拌1小时, 此时LCMS指示反应完成。蒸发溶剂后, 将粗品溶于DMSO

并经由制备型LC/MS (方法C, 45-100%B, 历经20分钟, 然后在100%B保持5分钟) 纯化。合并含有期望产物的级分并经由真空蒸发进行干燥, 得到实施例107 (4.5mg, 29.1%产率)。 ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 11.52 (br.s., 1H), 9.79 (br.s., 1H), 8.59 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.23 (br.s., 1H), 8.06 (br.s., 1H), 7.70 (s, 1H), 7.59 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 1H), 7.42 (br.s., 1H), 7.13 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 1H), 6.41 (br.s., 1H), 4.69-4.51 (m, 2H), 4.48-4.36 (m, 2H), 4.28 (br.s., 1H), 4.01 (s, 3H), 2.55 (s, 3H)。LC-MS: 方法C, RT=2.30min, MS (ESI) m/z : 555.15 (M+H) $^+$ 。分析型HPLC纯度 (方法B): 94%。

[2061] 实施例108

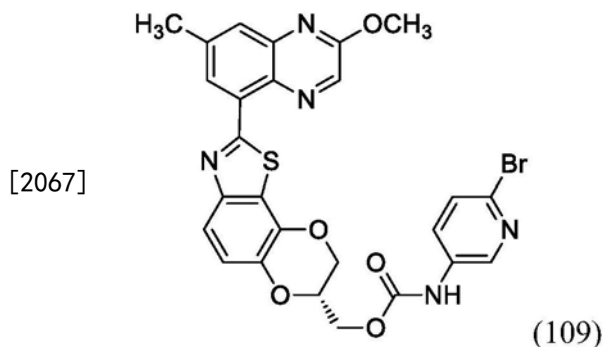
[2062] 吡啶-3-基氨基甲酸(R)-(2-(2-甲氧基-7-甲基喹喔啉-5-基)-7,8-二氢-[1,4]二氧杂环己烯并[2',3':3,4]苯并[1,2-d]噻唑-7-基)甲基酯



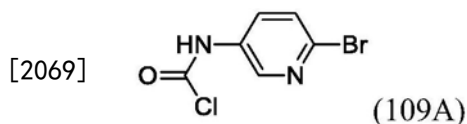
[2064] 将中间体103A (12mg, 0.026mmol) 于THF (1mL) 中的溶液中添加吡啶-3-胺 (4.76mg, 0.051mmol) 于DCM (0.5mL) 和DIEA (0.044mL, 0.253mmol) 中的溶液中。将反应混合物在室温搅拌1小时, 此时LCMS指示反应完成。蒸发溶剂后, 将粗品溶于DMSO并经由制备型LC/MS (方法C, 45-100%B, 历经20分钟, 然后在100%B保持5分钟) 纯化。合并含有期望产物的级分并经由真空蒸发进行干燥, 得到实施例108 (1.9mg, 14.1%产率)。 ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 10.09 (br.s., 1H), 8.74 (s, 1H), 8.64 (br.s., 1H), 8.57 (s, 1H), 8.23 (d, $J=3.7\text{Hz}$, 1H), 7.90 (d, $J=7.0\text{Hz}$, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.65 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 1H), 7.34 (dd, $J=8.1, 4.7\text{Hz}$, 1H), 7.16 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 1H), 4.64 (d, $J=11.0\text{Hz}$, 2H), 4.54-4.40 (m, 2H), 4.31 (dd, $J=11.3, 7.3\text{Hz}$, 1H), 4.07 (s, 3H), 2.62 (s, 3H)。LC-MS: 方法C, RT=2.28min, MS (ESI) m/z : 517.10 (M+H) $^+$ 。分析型HPLC纯度 (方法B): 97%。

[2065] 实施例109

[2066] (6-溴吡啶-3-基)氨基甲酸(R)-(2-(2-甲氧基-7-甲基喹喔啉-5-基)-7,8-二氢-[1,4]二氧杂环己烯并[2',3':3,4]苯并[1,2-d]噻唑-7-基)甲基酯



[2068] 中间体109A: (6-溴吡啶-3-基)氨基甲酰氯



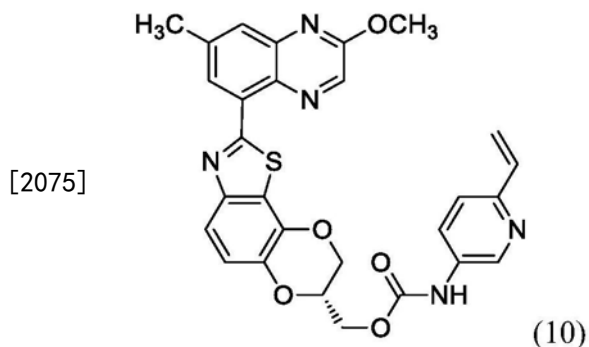
[2070] 向光气(15%于甲苯中,2.0ml,2.89mmol)于CH₂Cl₂(2ml)中的溶液中添加6-溴吡啶-3-胺(100mg,0.578mmol)/CH₂Cl₂(2mL)。将反应混合物在室温搅拌30分钟,此时LCMS指示反应完成。真空除去溶剂,得到中间体109A,其未经进一步纯化即用于下一步。LC-MS:方法C,RT=1.91min,MS(ESI)m/z:230和232.10(甲基氨基甲酸酯M+H)⁺。

[2071] 实施例109:

[2072] 向中间体102A(36mg,0.091mmol)于DCM(0.5mL)中的溶液中添加中间体109A(42.9mg,0.137mmol)/DCM(0.5mL),接着逐滴添加DIEA(0.159mL,0.910mmol)。将反应混合物在室温搅拌30分钟,此时LCMS指示反应完成。真空除去溶剂。将粗品负载至12g ISCO柱,将其用0-100%EtOAc/二氯甲烷洗脱。合并含有期望产物的级分并浓缩,得到固体产物(50mg,0.084mmol,92%产率)。少量(5mg)经由制备型LC/MS(方法C,45-100%B,历经20分钟,然后在100%B保持5分钟)进一步纯化。合并含有期望产物的级分并经由真空蒸发进行干燥,得到实施例109(3.0mg)。¹H NMR(400MHz,氯仿-d) δ 8.63(d,J=1.8Hz,1H),8.57-8.54(m,1H),8.33(d,J=2.9Hz,1H),7.87(d,J=6.6Hz,1H),7.76(dd,J=1.8,0.9Hz,1H),7.68(d,J=8.6Hz,1H),7.45(d,J=8.6Hz,1H),7.12(d,J=8.8Hz,1H),6.89(br.s.,1H),4.63-4.55(m,1H),4.55-4.50(m,3H),4.30(dd,J=11.3,6.7Hz,1H),4.13(s,3H),2.65(s,3H)。LC-MS:方法C,RT=2.57min,MS(ESI)m/z:594.05和596.05(M+H)⁺。分析型HPLC纯度(方法B):100%。

[2073] 实施例110

[2074] (6-乙烯基吡啶-3-基)氨基甲酸(R)-(2-(2-甲氧基-7-甲基喹啉-5-基)-7,8-二氢-[1,4]二氧杂环己烯并[2',3':3,4]苯并[1,2-d]噻唑-7-基)甲基酯

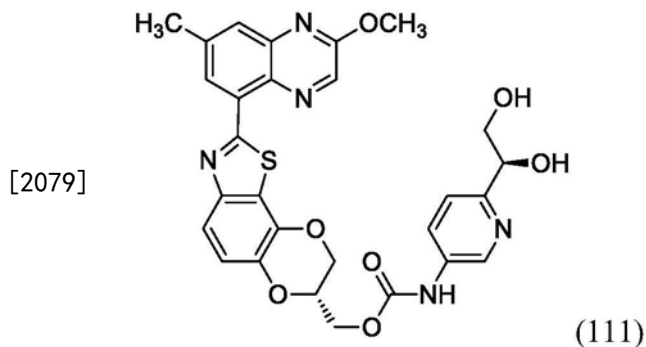


[2076] 将实施例109(50mg,0.084mmol)于甲苯(1mL)中的溶液添加至含有Pd(Ph₃P)₄(9.72mg,8.41 μ mol)的密封微波小瓶。将混合物用氩气脱气3分钟。添加三丁基(乙烯基)锡烷(0.246mL,0.841mmol),并将反应混合物于微波反应器中在120℃加热1小时。将其冷却至室温后,将反应混合物负载至40g ISCO柱(用0-100%EtOAc/二氯甲烷洗脱20分钟)。合并期望的级分并浓缩,得到固体产物(20mg,0.037mmol,43.9%产率)。少量(3mg)经由制备型LC/MS(方法C,30-100%B,历经20分钟,然后在100%B保持5分钟)进一步纯化。合并含有期望产物的级分并经由真空蒸发进行干燥,得到实施例110(1.6mg)。¹H NMR(500MHz,DMSO-d₆) δ 8.76(s,1H),8.61(s,1H),8.58(s,1H),7.88(d,J=8.2Hz,1H),7.83(s,1H),7.66(d,J=

8.8Hz, 1H), 7.46 (d, J=8.5Hz, 1H), 7.17 (d, J=8.9Hz, 1H), 6.74 (dd, J=17.4, 11.0Hz, 1H), 6.08 (d, J=18.0Hz, 1H), 5.35 (d, J=11.3Hz, 1H), 4.65 (d, J=11.3Hz, 2H), 4.54-4.40 (m, 2H), 4.31 (dd, J=11.0, 7.6Hz, 1H), 4.08 (s, 3H), 2.63 (s, 3H)。LC-MS: 方法C, RT=2.02min, MS (ESI) m/z: 542.10 (M+H)⁺。分析型HPLC纯度(方法B): 98%。

[2077] 实施例111

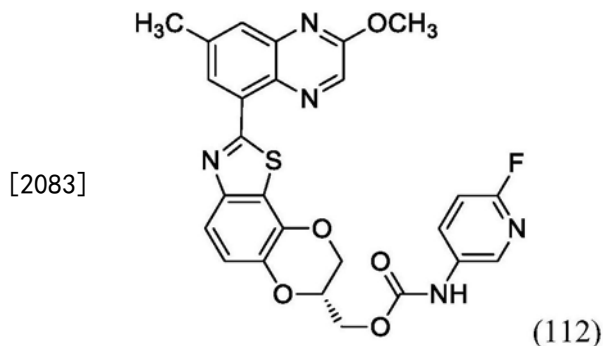
[2078] (6-((S)-1,2-二羟基乙基)吡啶-3-基)氨基甲酸(R)-2-(2-甲氧基-7-甲基喹喔啉-5-基)-7,8-二氢-[1,4]二氧杂环己烯并[2',3':3,4]苯并[1,2-d]噻唑-7-基)甲基酯



[2080] 向实施例110 (15mg, 0.028mmol) 于THF (1mL) 和水 (0.3mL) 中的溶液中添加AD-mix-α (20mg, 0.028mmol)。将反应混合物超声处理2小时。添加另一份AD-mix-α (20mg, 0.028mmol), 并将反应继续在室温过夜。混合物用EtOAc和水稀释。有机层用盐水洗涤, 经硫酸钠干燥并浓缩。经由制备型LC/MS (方法C, 10-100%B, 历经20分钟, 然后在100%B保持5分钟) 纯化粗品。合并含有期望产物的级分并经由真空蒸发进行干燥, 得到实施例111 (1.8mg, 11%产率)。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 9.96 (br. s., 1H), 8.54 (br. s., 1H), 8.49 (br. s., 1H), 8.39 (s, 1H), 7.82 (d, J=7.0Hz, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.56 (d, J=8.5Hz, 1H), 7.40 (d, J=8.5Hz, 1H), 7.10 (d, J=8.9Hz, 1H), 4.63-4.51 (m, 3H), 4.48-4.36 (m, 2H), 4.25 (dd, J=11.1, 7.2Hz, 1H), 3.99 (s, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.62 (dd, J=11.1, 4.1Hz, 1H), 3.47 (dd, J=11.0, 6.7Hz, 1H), 2.53 (s, 3H)。LC-MS: 方法C, RT=2.05min, MS (ESI) m/z: 576.05 (M+H)⁺。分析型HPLC纯度(方法B): 94%。

[2081] 实施例112

[2082] (6-氟吡啶-3-基)氨基甲酸(R)-2-(2-甲氧基-7-甲基喹喔啉-5-基)-7,8-二氢-[1,4]二氧杂环己烯并[2',3':3,4]苯并[1,2-d]噻唑-7-基)甲基酯

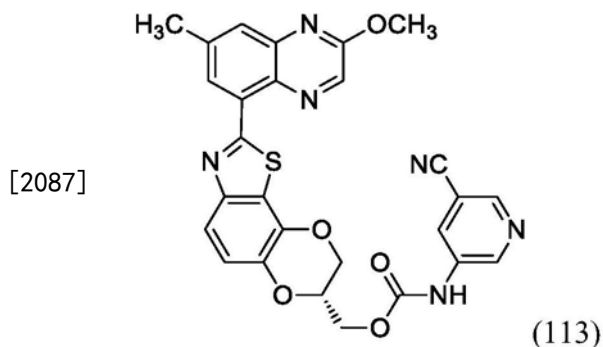


[2084] 将中间体103A (12mg, 0.026mmol) 于THF (1mL) 中的溶液添加至6-氟吡啶-3-胺 (12.76mg, 0.114mmol) 于DCM (0.5mL) 中的溶液和DIEA (0.020ml, 0.114mmol) 中。将反应混合物在室温搅拌1小时, 此时LCMS指示反应完成。蒸发溶剂后, 将粗品溶于DMSO并经由制备型

LC/MS (方法C, 20-100%B, 历经20分钟, 然后在100%B保持5分钟) 纯化。合并含有期望产物的级分并经由真空蒸发进行干燥, 得到实施例112 (1.2mg, 2.204 μ mol, 6%产率)。 ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 10.17 (br. s., 1H), 8.74 (s, 1H), 8.57 (d, $J=1.7\text{Hz}$, 1H), 8.29 (br. s., 1H), 8.03 (t, $J=6.7\text{Hz}$, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.65 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 1H), 7.20-7.10 (m, 2H), 4.76-4.59 (m, 2H), 4.55-4.40 (m, 2H), 4.31 (dd, $J=11.4, 7.3\text{Hz}$, 1H), 4.08 (s, 3H), 2.62 (s, 3H)。LC-MS: 方法C, RT=2.40min, MS (ESI) m/z : 534.10 (M+H) $^+$ 。分析型HPLC纯度 (方法B): 98%。

[2085] 实施例113

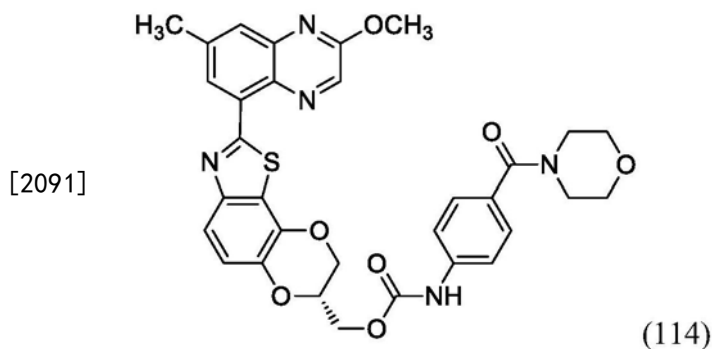
[2086] (5-氰基吡啶-3-基) 氨基甲酸 (R) - (2- (2-甲氧基-7-甲基喹喔啉-5-基) -7,8-二氢-[1,4]二氧杂环己烯并[2',3':3,4]苯并[1,2-d]噻唑-7-基) 甲基酯



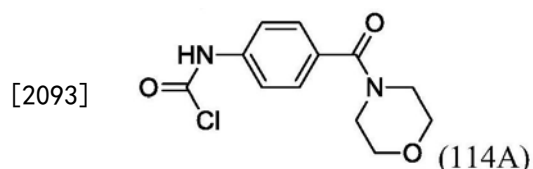
[2088] 将中间体103A (30mg, 0.076mmol) 于DCM (2mL) 添加至5-氨基-3-吡啶甲腈 (18.08mg, 0.152mmol) 于DCM (1mL) 中的溶液中, 接着添加吡啶 (0.061mL, 0.759mmol)。将反应混合物在室温搅拌1小时, 此时LCMS指示反应完成。反应混合物用EtOAc稀释, 用0.5N HCl洗涤。有机层用盐水洗涤, 经硫酸钠干燥并浓缩。将粗品溶于DMSO并经由制备型LC/MS (方法C, 40-80%B, 历经20分钟, 然后在100%B保持2分钟) 纯化。合并含有期望产物的级分并经由真空蒸发进行干燥, 得到实施例113 (10mg, 23%产率), 其为固体。 ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 10.50 (br. s., 1H), 8.85 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.28 (br. s., 1H), 7.81 (s, 1H), 7.64 (d, $J=8.9\text{Hz}$, 1H), 7.16 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 1H), 4.77-4.61 (m, 2H), 4.57-4.43 (m, 2H), 4.31 (dd, $J=11.1, 7.2\text{Hz}$, 1H), 4.07 (s, 3H), 2.62 (s, 3H)。LC-MS: 方法C, RT=2.34min, MS (ESI) m/z : 541.10 (M+H) $^+$ 。分析型HPLC纯度 (方法B): 95%。

[2089] 实施例114

[2090] (4- (吗啉-4-羰基) 苯基) 氨基甲酸 (R) - (2- (2-甲氧基-7-甲基喹喔啉-5-基) -7,8-二氢-[1,4]二氧杂环己烯并[2',3':3,4]苯并[1,2-d]噻唑-7-基) 甲基酯



[2092] 中间体114A: (4- (吗啉-4-羰基) 苯基) 氨基甲酰氯

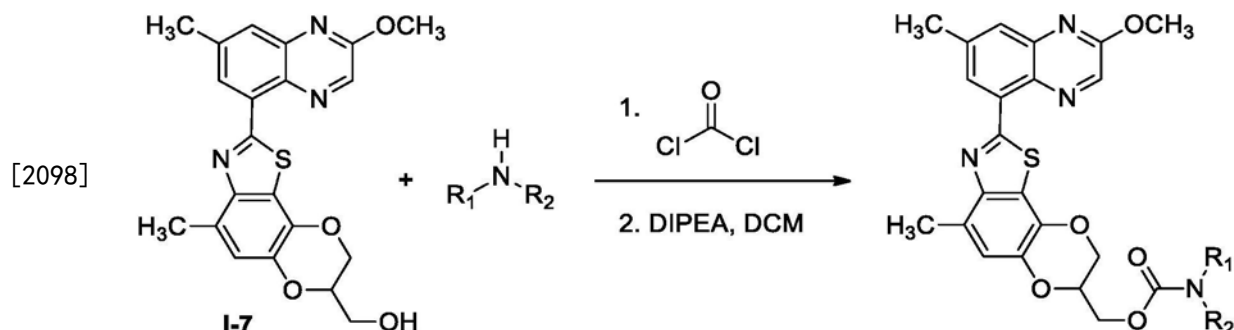


[2094] 向光气(15%于甲苯中,0.342ml,0.485mmol)于CH₂Cl₂(2ml)中的溶液中添加4-氨基苯基(吗啉代)甲酮(20mg,0.097mmol)/CH₂Cl₂(2mL),接着逐滴添加DIEA(0.019ml,0.107mmol)。将反应混合物在室温搅拌15分钟,此时LCMS指示反应完成。真空除去溶剂,得到中间体114A,其未经进一步纯化即用于下一步。LC-MS:方法C,RT=0.40min,MS(ESI)m/z:268(M+H)⁺。

[2095] 实施例114:

[2096] 向中间体102A(15mg,0.030mmol)于CH₂Cl₂(1ml)中的溶液中添加中间体114A(30.3mg,0.167mmol)/CH₂Cl₂(2ml),接着逐滴添加DIEA(0.032ml,0.184mmol)。将反应混合物在室温搅拌2小时,此时LCMS指示反应完成。除去溶剂。将粗品溶于DMSO并经由制备型LC/MS(方法A,25-100%B,历经10分钟,然后在100%B保持2分钟)纯化。合并含有期望产物的级分并经由真空蒸发进行干燥,得到实施例114(8.4mg,0.013mmol,43%产率),其为固体。¹H NMR(500MHz,DMSO-d₆) δ10.15(s,1H),8.77(s,1H),8.60(s,1H),7.85(s,1H),7.70(d,J=8.5Hz,1H),7.61(d,J=8.2Hz,2H),7.43(d,J=8.2Hz,2H),7.22(d,J=8.5Hz,1H),4.75-4.66(m,2H),4.60-4.46(m,2H),4.43-4.30(m,1H),4.13(s,3H),3.65(bro,8H),2.67(s,3H)。LC-MS:方法C,RT=2.34min,MS(ESI)m/z:628.10(M+H)⁺。分析型HPLC纯度(方法B):97%。

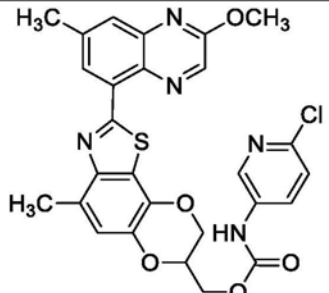
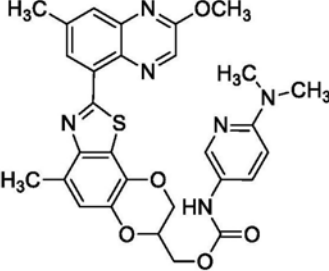
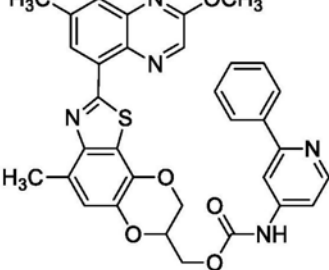
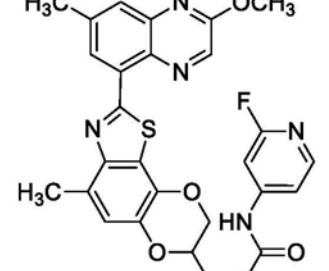
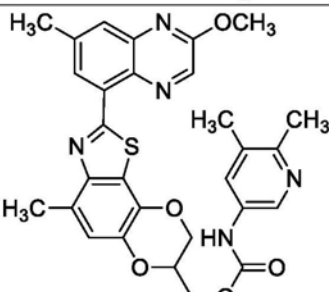
[2097] 下面描述的通用操作涉及实施例115至142的实验操作。



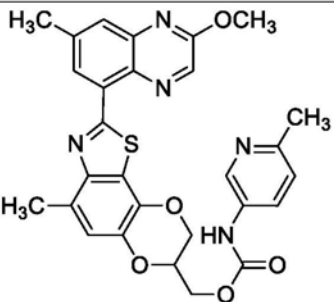
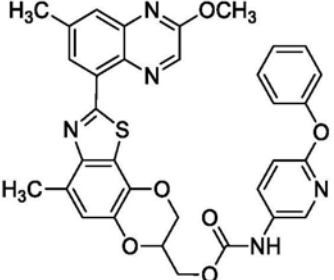
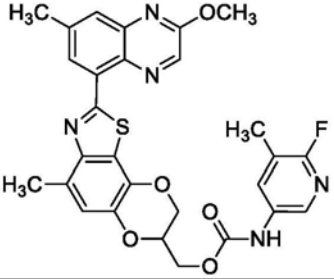
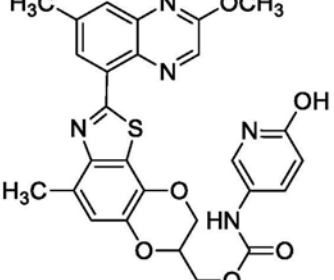
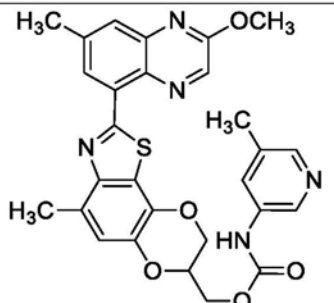
[2099] 将中间体I-7(12mg,0.029mmol)/THF(0.4mL)添加至带有搅拌棒Wheaton管(16x100mm)中。添加光气/甲苯(46.3μl,1.9molar,0.94g/mL,20%),并将混合物在室温搅拌过夜。从反应中取出10μl反应溶液并溶于250μl MeOH进行LCMS分析。分析表明,形成了作为氨基甲酸甲酯的中间体并消耗了原料中间体I-7。通过氮气流除去溶剂和过量光气。将固体溶于DCM(1mL)并添加至相应的胺中。将所有反应置于24孔板上并在室温搅拌5小时。反应的LCMS分析测得期望的产物质量。所有样品通过氮气流干燥并再溶于DMF(1mL)中并通过HPLC(方法D)纯化。

[2100] 实施例115至实施例142

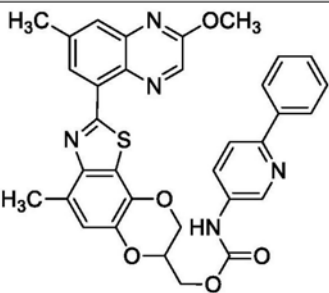
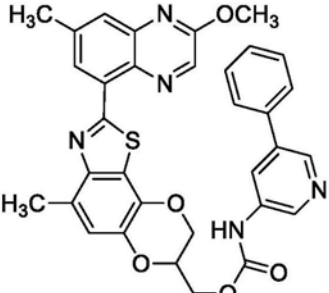
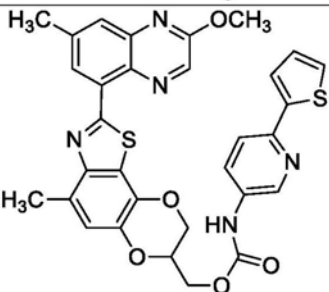
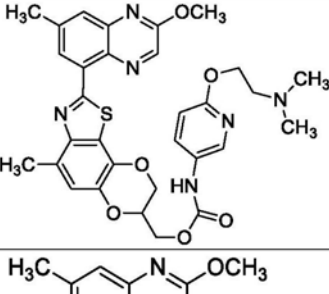
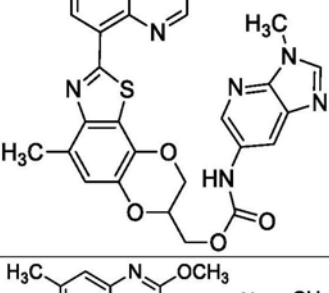
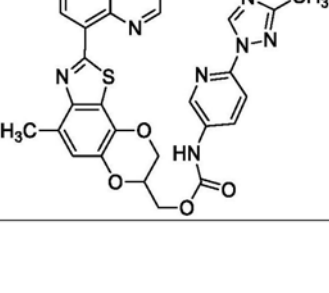
[2101]

Ex. No.	结构	LCMS [M+H] ⁺ m/z	纯度	HPLC 方法
115		564.2	99	B
116		573.4	100.0	A
117		606.4	99.5	A
118		548.3	100.0	A
119		558.3	97.6	B

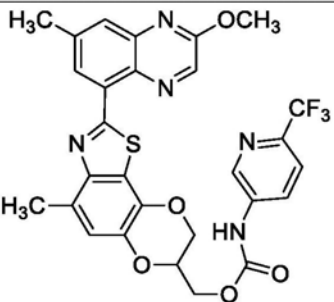
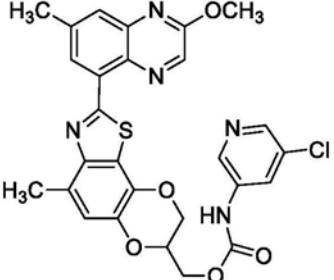
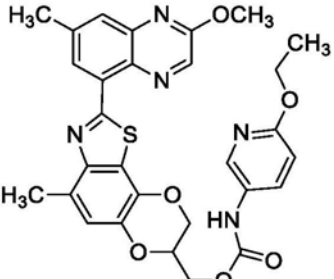
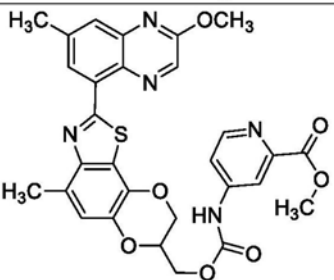
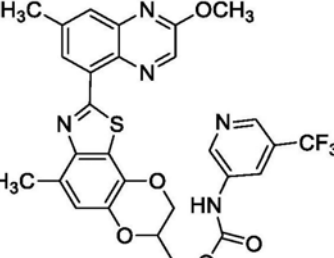
[2102]

120		544.3	95.8	A
121		622.3	93.0	A
122		562.4	95.2	A
123		546.3	100.0	A
124		544.3	97.1	B

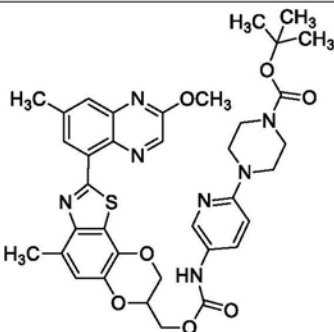
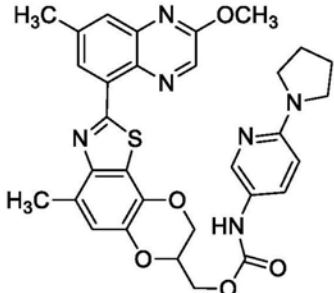
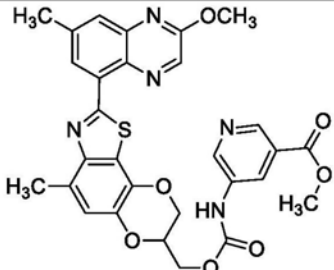
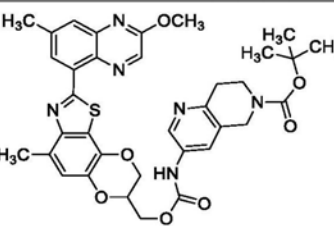
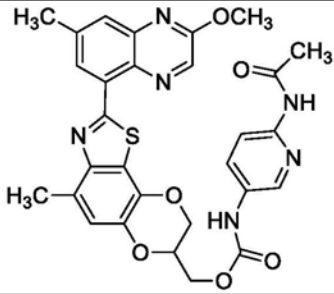
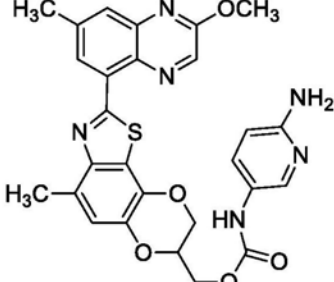
[2103]

125		606.3	96.1	A
126		606.4	95.7	A
127		612.3	95.0	B
128		617.4	89.7	B
129		584.4	86.1	B
130		611.3	95.6	B

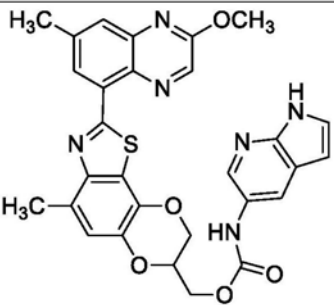
[2104]

131		598.3	95.5	A
132		564.3	100.0	A
133		574.3	98.6	B
134		588.2	94.8	B
135		598.3	98.0	A

[2105]

136		714.6	97.9	B
137		599.4	97.8	B
138		586.5	95.1	B
139		685.4	99.5	A
140		587.4	99.0	B
141		545.4	93.6	A

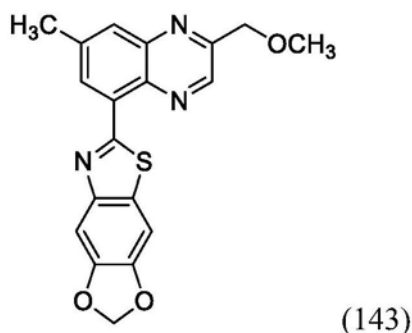
[2106]

142		569.4	98.3	A
-----	---	-------	------	---

[2107] 实施例143

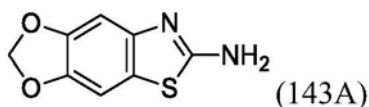
[2108] 6-(2-(甲氧基甲基)-7-甲基喹啉-5-基)-[1,3]二氧杂环戊烯并[4',5':4,5]苯并[1,2-d]噻唑

[2109]



[2110] 中间体143A:[1,3]二氧杂环戊烯并[4',5':4,5]苯并[1,2-d]噻唑-6-胺

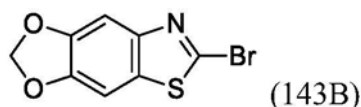
[2111]



[2112] 向苯并[d][1,3]二氧杂环戊烯-5-胺(200mg,1.458mmol)/乙腈(7.292mL)中添加硫氰酸铵(167mg,2.188mmol),接着添加苄基三甲基三溴化铵(569mg,1.458mmol)。将反应混合物在室温搅拌过夜。15小时后,将反应混合物用CH₂Cl₂稀释并先后用饱和NaHCO₃和盐水洗涤。将有机相浓缩,得到中间体143A(118mg,0.608mmol,41.7%产率),其为深棕色固体。该粗产物未经进一步纯化即用于下一步反应。LC-MS:方法H,RT=0.72min,MS(ESI)m/z:195.0(M+H)⁺。¹H NMR(400MHz,METHANOL-d₄)δ7.27(s,1H),7.02(s,1H),6.08(s,2H)。

[2113] 中间体143B:6-溴-[1,3]二氧杂环戊烯并[4',5':4,5]苯并[1,2-d]噻唑

[2114]



[2115] 将溴化铜(II)(124mg,0.553mmol)和中间体143A(118mg,0.608mmol)吸收于乙腈(1mL)和THF(1mL),以制备深蓝色浆液。然后在室温添加叔丁腈(0.095mL,0.719mmol)。40分钟后,将反应混合物用EtOAc稀释并先后用1M HCl和盐水洗涤。将粗物质浓缩并通过ISCO快速色谱(0-20%EtOAc/己烷,历经20分钟,24g硅胶管柱)纯化。浓缩所有期望级分,得到中间体143B(43mg,0.167mmol,30.1%产率)LC-MS:方法H,RT=1.19min,MS(ESI)m/z:257.9,259.9(M+H)⁺。¹H NMR(400MHz,氯仿-d)δ7.40(s,1H),7.17(s,1H),6.08(s,2H)。

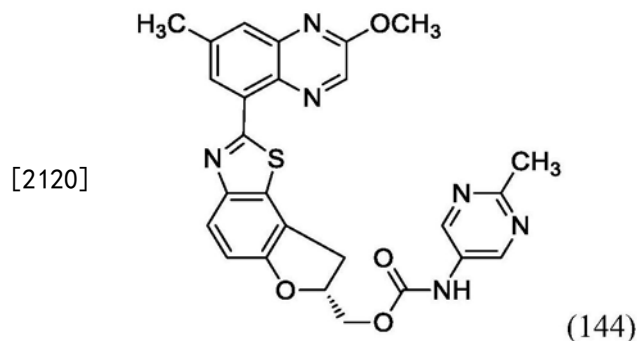
[2116] 实施例143:

[2117] 将中间体I-2(29.2mg,0.046mmol)、PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂加合物(2.53mg,3.10μ

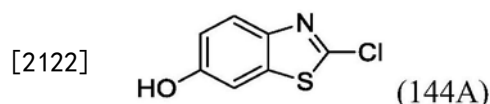
mol) 和中间体143B (10mg, 0.039mmol) 溶于DMF (1mL)。添加碳酸钠 (2M in H₂O) (100μL, 0.200mmol), 并将溶液用氩气脱气10分钟。然后将小瓶密封并于微波中加热至100℃且保持30分钟。将粗溶液过滤并通过制备型HPLC (方法D, 45-85%, 历经10分钟) 纯化, 得到实施例143 (3.2mg, 0.006mmol, 15.8%产率)。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ9.08 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 6.17 (s, 2H), 4.81 (s, 2H), 3.47 (s, 3H), 2.68 (s, 3H)。LC-MS: 方法H, RT=1.35min, MS (ESI) m/z: 366.1 (M+H)⁺。分析型HPLC纯度 (方法B): 95%。

[2118] 实施例144

[2119] (2-甲基嘧啶-5-基) 氨基甲酸 (R) - (2- (2-甲氧基-7-甲基喹喔啉-5-基) -7,8-二氢苯并呋喃并[5,4-d]噻唑-7-基) 甲基酯

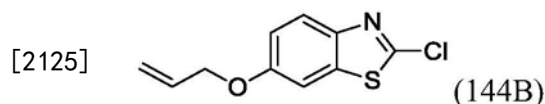


[2121] 中间体144A: 2-氯苯并[d]噻唑-6-醇



[2123] 在-78℃, 向2-氯-6-甲氧基苯并[d]噻唑 (8.4g, 42.1mmol) 和四丁基碘化铵 (16.32g, 44.2mmol) / 二氯甲烷 (150ml) 中逐滴添加1.0M三氯化硼/庚烷 (99ml, 99mmol)。通过移开冷却浴将混合物缓慢温热并在室温搅拌过夜。HPLC和LCMS指示反应干净。将混合物倒入1.5M磷酸钾和冰中, 搅拌20分钟, 用EtOAc萃取。收集有机层, 用10%Na₂S₂O₃、水和盐水洗涤并经硫酸钠干燥。通过快速色谱 (负载于氯仿/THF, 5%至60%EtOAc/己烷, 历时15分钟, 使用220g硅胶管柱) 纯化粗产物。合并期望级分并浓缩, 得到中间体144A (7.4g, 39.9mmol, 95%产率), 其为白色固体。¹H NMR (400MHz, METHANOL-d₄) δ7.70 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.25 (d, J=2.4Hz, 1H), 7.00 (dd, J=8.9, 2.5Hz, 1H)。

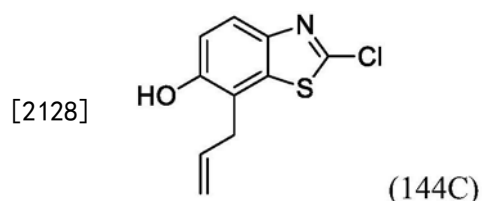
[2124] 中间体144B: 6- (烯丙基氧基) -2-氯苯并[d]噻唑



[2126] 向中间体144A (7.4g, 39.9mmol) 于DMF (100mL) 中的溶液中添加3-溴丙-1-烯 (4.74mL, 54.8mmol)、碳酸铯 (39.0g, 120mmol) 并将混合物在室温搅拌5小时, 此时HPLC和TLC指示反应完成。将反应混合物用EtOAc和水 (20mL) 稀释, 用中1.0N HCl (40mL) 和, 并用乙酸乙酯 (X3) 萃取。有机层用盐水 (2X) 洗涤, 经Na₂SO₄干燥并浓缩。通过快速色谱 (负载于氯仿中, 0%至60%EtOAc/己烷, 历时20分钟, 使用120g硅胶管柱) 纯化粗产物。合并期望级分并浓缩, 得到中间体144B (8.6g, 38.1mmol, 96%产率), 其为白色固体。¹H NMR (500MHz, 氯仿-d) δ7.83 (d, J=9.1Hz, 1H), 7.25 (d, J=2.5Hz, 1H), 7.11 (dd, J=9.1, 2.5Hz, 1H), 6.08 (ddt,

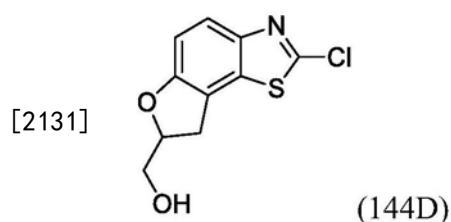
$J=17.3, 10.6, 5.3\text{Hz}, 1\text{H}$), 5.45 (dq, $J=17.2, 1.6\text{Hz}, 1\text{H}$), 5.34 (dq, $J=10.5, 1.4\text{Hz}, 1\text{H}$), 4.60 (dt, $J=5.3, 1.5\text{Hz}, 2\text{H}$)。LC-MS: 方法H, 2至98%B。RT=0.94min, MS (ESI) m/z : 225.90和227.90 ($M+H$)⁺。

[2127] 中间体144C: 7-烯丙基-2-氯苯并[d]噻唑-6-醇



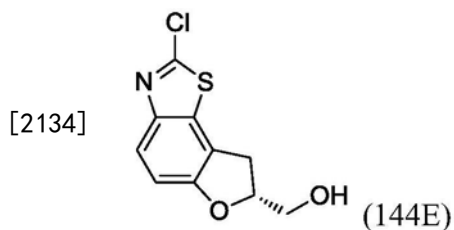
[2129] 将中间体144B (6.4g, 28.4mmol) 于N,N-二乙基苯胺 (40ml) 中的溶液在200℃ (油浴) 在氩气下加热2小时。冷却至室温后, 反应混合物用EtOAc稀释, 用3.0N HCl (3X50mL)、盐水 (2X) 洗涤。有机层经硫酸钠干燥并浓缩。通过快速色谱 (负载于氯仿中, 0%至50%EtOAc/己烷, 历时30分钟, 使用330g硅胶管柱) 纯化粗产物。合并期望级分并浓缩, 得到中间体144C (3.20g, 14.18mmol, 50%产率), 其为白色固体。¹H NMR (500MHz, 氯仿-d) δ 7.72 (d, $J=8.8\text{Hz}, 1\text{H}$), 7.01 (d, $J=8.5\text{Hz}, 1\text{H}$), 5.99 (ddt, $J=17.4, 9.9, 6.3\text{Hz}, 1\text{H}$), 5.30 (s, 1H), 5.25-5.22 (m, 1H), 5.20 (dq, $J=3.0, 1.6\text{Hz}, 1\text{H}$), 3.59 (dt, $J=6.3, 1.5\text{Hz}, 2\text{H}$)。LC-MS: 方法H, 2至98%B。RT=0.86min, MS (ESI) m/z : 225.95和227.90 ($M+H$)⁺。

[2130] 中间体144D: (2-氯-7,8-二氢苯并呋喃并[5,4-d]噻唑-7-基) 甲醇



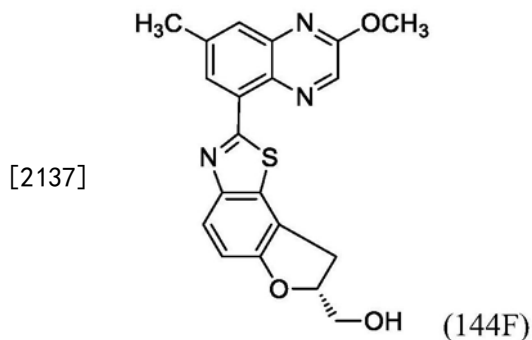
[2132] 向中间体144C (3.9g, 17.28mmol) 于二氯甲烷 (120mL) 中的混悬液中添加碳酸氢钠 (2.032g, 24.19mmol), 接着添加mCPBA (6.20g, 27.6mmol)。将法宁混合物在室温搅拌过夜。真空除去溶剂。将残余物再溶于THF (80mL), 添加K₂CO₃ (7.88g, 57.0mmol), 接着添加水 (10mL) 和MeOH (10mL)。将反应混合物在室温搅拌30分钟。TLC指示反应完成。将反应混合物用EtOAc (100mL) 稀释, 用水 (100mL)、饱和碳酸氢钠 (3X)、盐水 (2X) 洗涤。有机层经硫酸钠干燥并浓缩。通过快速色谱 (负载于氯仿中, 5%至60%EtOAc/己烷, 历时20分钟, 使用220g硅胶管柱) 纯化粗产物。合并期望级分并浓缩, 得到中间体144D (3.17g, 13.12mmol, 76%产率), 其为白色固体。¹H NMR (500MHz, 氯仿-d) δ 7.75-7.71 (m, 1H), 6.98 (d, $J=8.5\text{Hz}, 1\text{H}$), 5.11 (dddd, $J=9.7, 7.0, 6.0, 3.2\text{Hz}, 1\text{H}$), 4.00-3.93 (m, 1H), 3.83 (dt, $J=12.0, 5.8\text{Hz}, 1\text{H}$), 3.37 (dd, $J=15.7, 9.6\text{Hz}, 1\text{H}$), 3.20 (dd, $J=15.7, 7.4\text{Hz}, 1\text{H}$), 1.97 (t, $J=6.3\text{Hz}, 1\text{H}$)。LC-MS: 方法H, 2至98%B。RT=0.71min, MS (ESI) m/z : 241.95和243.90 ($M+H$)⁺。

[2133] 中间体144E: (R) - (2-氯-7,8-二氢苯并呋喃并[5,4-d]噻唑-7-基) 甲醇



[2135] 使用以下条件对中间体144D (3.1g) 进行手性SFC分离: 仪器: Berger SFC MGII; 柱: Chiralpak AS-H, 30x 250mm, 5微米; 流动相: 10% EtOH/ACN (1:1) / 90% CO₂; 流动条件: 75mL/min, 150巴, 40℃; 检测器波长: 220nm. 进样细节: 0.7mL 35mg/mL 于ACN/EtOH中。将快洗脱的级分 (第一峰, RT=9min) 浓缩, 得到中间体144E (1.45g): ¹H NMR (500MHz, 氯仿-d) δ 7.67 (d, J=8.5Hz, 1H), 6.92 (d, J=8.8Hz, 1H), 5.11-5.03 (m, 1H), 3.93 (dd, J=12.1, 2.5Hz, 1H), 3.80 (dd, J=12.0, 5.6Hz, 1H), 3.31 (dd, J=15.4, 9.6Hz, 1H), 3.20-3.12 (m, 1H), 2.44 (br. s., 1H)。LC-MS: 方法H, 2至98%B。RT=0.75min, MS (ESI) m/z: 241.9和243.9 (M+H)⁺。

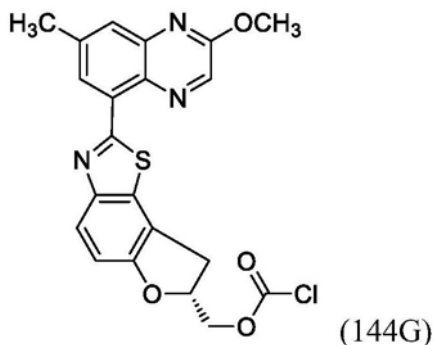
[2136] 中间体144F: (R) - (2- (2-甲氧基-7-甲基喹啉-5-基) -7,8-二氢苯并呋喃并[5,4-d]噻唑-7-基) 甲醇



[2138] 将中间体I-9 (349mg, 1.601mmol) 和中间体144E (387mg, 1.601mmol) 于甲苯/EtOH (3:1) (12mL) 中的溶液添加至PdCl₂ (dppf) -CH₂Cl₂加合物 (65.4mg, 0.080mmol)。将混合物用氩气冲洗1分钟。向其中添加1.5M Na₂CO₃ (2.94mL, 4.40mmol)。将反应混合物于微波反应器在140℃加热45分钟, 此时HPLC指示反应完成。通过吹入氮气流过夜除去甲苯。将粗品用湿MeOH/水 (约15mL, 4:1) 处理, 超声处理。通过过滤收集析出物, 用水、MeOH洗涤直至MeOH洗液中无色。首先将析出物空气干燥, 然后在高真空下干燥, 得到深绿色固体。将深绿色固体溶于THF (60mL), 在55℃用0.7g SilaMetSThiol树脂 (来自Silicycle, R51030B, 1.28mmol/g) 处理3.0小时。混合物用EtOAc (20mL) 稀释, 经12g硅胶管柱过滤, 用100mL of THF/EtOAc (1:1) 淋洗。浓缩滤液, 得到中间体144F (465mg, 1.23mmol, 77%产率), 其为黄色固体。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 8.62 (d, J=1.5Hz, 1H), 8.56 (s, 1H), 7.93 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.03 (d, J=8.6Hz, 1H), 5.18-5.09 (m, 1H), 4.13 (s, 3H), 4.01-3.92 (m, 1H), 3.89-3.80 (m, 1H), 3.48 (dd, J=15.4, 9.5Hz, 1H), 3.26 (dd, J=15.6, 7.3Hz, 1H), 2.65 (s, 3H), 1.98 (br. s., 1H); LC-MS: 方法H; 2至98%B。RT=0.94min, MS (ESI) m/z: 380.0 (M+H)⁺。分析型HPLC纯度 (方法B): 91%。

[2139] 中间体144G: 氯甲酸 (R) - (2- (2-甲氧基-7-甲基喹啉-5-基) -7,8-二氢苯并呋喃并[5,4-d]噻唑-7-基) 甲基酯

[2140]



[2141] 在室温,向中间体144F (465mg, 1.226mmol) 于THF (20mL) 中的混悬液中添加15%光气/甲苯 (3.50mL, 4.90mmol)。将反应混合物在室温搅拌2分钟,添加DIEA (0.642mL, 3.68mmol)。将反应在室温进行30分钟,此时HPLC和LCMS指示反应完成。在高真空下除去溶剂,得到中间体144G (542mg, 1.227mmol, 100%产率),其为微黄色固体。其未经任何纯化用于下一步。LC-MS:方法H, 2至98%B。RT=1.19min, MS (ESI) m/z: 442.05和444.05 (M+H)⁺。

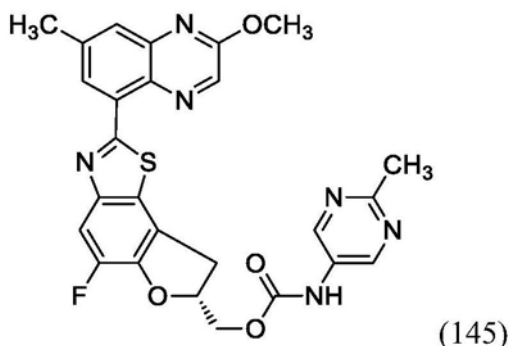
[2142] 实施例144:

[2143] 将中间体144G (540mg, 1.222mmol) /二氯甲烷 (12mL) 逐滴添加至2-甲基嘧啶-5-胺 (267mg, 2.444mmol) 和吡啶 (0.791mL, 9.78mmol) 于二氯甲烷 (8mL) 中的溶液中。将反应混合物在室温搅拌1小时,此时LCMS和HPLC指示反应完成。将反应混合物用二氯甲烷 (20mL) 稀释并用0.5N HCl (20mL) 淬灭。在室温搅拌10分钟后,混合物用二氯甲烷 (3X 50mL) 萃取。有机层用盐水洗涤,经硫酸钠干燥。蒸发溶剂后,粗产物用EtOAc研磨,通过过滤收集析出物,用EtOAc淋洗,真空干燥,得到410mg产物。将滤液浓缩,通过快速色谱 (负载于氯仿/THF, 30%至100%EtOAc/己烷,历时10分钟,使用12g硅胶管柱) 纯化。合并期望级分并浓缩,得到另外80mg产物。合并产物并冻干,得到实施例144 (483mg, 0.920mmol, 75%产率),其为黄色冻干物。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 10.09 (br. s., 1H), 8.74 (s, 3H), 8.58 (d, J=1.4Hz, 1H), 7.91 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.08 (d, J=8.5Hz, 1H), 5.35-5.26 (m, 1H), 4.51 (dd, J=12.1, 2.8Hz, 1H), 4.38 (dd, J=12.1, 6.9Hz, 1H), 4.08 (s, 3H), 3.57 (dd, J=15.7, 9.6Hz, 1H), 3.29-3.25 (m, 1H), 2.63 (s, 3H), 2.53 (br. s., 3H)。LC-MS::方法H, 2至98%B。RT=0.95min, MS (ESI) m/z: 515.10 (M+H)⁺。分析型HPLC纯度 (方法B): 98%。

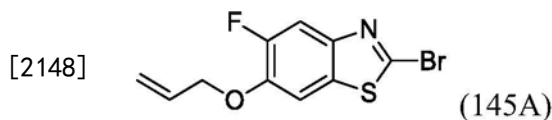
[2144] 实施例145

[2145] (2-甲基嘧啶-5-基) 氨基甲酸 (R) - (5-氟-2- (2-甲氧基-7-甲基喹喔啉-5-基) -7, 8-二氢苯并呋喃并 [5,4-d] 噻唑-7-基) 甲基酯

[2146]

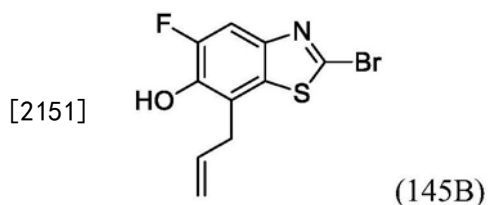


[2147] 中间体145A: 6- (烯丙基氧基) -2-溴-5-氟苯并 [d] 噻唑



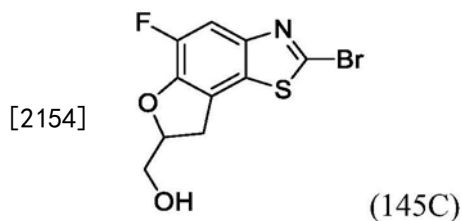
[2149] 向2-溴-5-氟苯并[d]噻唑-6-醇(5.0g, 20.16mmol)于DMF(40mL)中的溶液中添加3-溴丙-1-烯(2.4mL, 27.7mmol)、 Cs_2CO_3 (18.39g, 56.4mmol)。将反应混合物在室温搅拌4.0小时,此时HPLC和TLC指示反应完成。反应混合物用EtOAc稀释,用0.5N HCl(40mL)淬灭,用乙酸乙酯(3X)萃取。将有机层用盐水洗涤,经 Na_2SO_4 干燥并浓缩。通过快速色谱(负载于氯仿中,0%至50%EtOAc/己烷,历时10分钟,使用120g硅胶管柱)纯化粗产物。合并期望级分并浓缩,得到中间体145A(5.33g, 18.50mmol, 92%产率),其为微黄色固体。 ^1H NMR(500MHz, 氯仿-d) δ 7.71(d, $J=11.0\text{Hz}$, 1H), 7.33(d, $J=7.4\text{Hz}$, 1H), 6.10(ddt, $J=17.3, 10.5, 5.2\text{Hz}$, 1H), 5.48(dq, $J=17.3, 1.4\text{Hz}$, 1H), 5.37(dq, $J=10.5, 1.3\text{Hz}$, 1H), 4.68(dt, $J=5.4, 1.4\text{Hz}$, 2H)。 ^{19}F NMR(376MHz, 氯仿-d) δ -132.86(s, 1F)。LC-MS:方法H, 2至98%B。RT=0.95min, MS(ESI) m/z : 287.90和289.90($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

[2150] 中间体145B: 7-烯丙基-2-溴-5-氟苯并[d]噻唑-6-醇



[2152] 将中间体145A(3.7g, 12.84mmol)于N,N-二乙基苯胺(16mL)中的溶液于圆底烧瓶中在氩气下在190℃(油浴)加热2小时,此时TLC指示反应完成。将混合物冷却并用EtOAc稀释,用4.0N HCl(2X30mL)、盐水(2X)洗涤,经硫酸钠干燥并浓缩。通过快速色谱(负载于氯仿/MeOH, 0%至50%EtOAc/己烷,历时18分钟,使用80g硅胶管柱)纯化粗产物。合并期望级分并浓缩,得到中间体145B(3.43g, 11.31mmol, 88%产率),其为白色固体。 ^1H NMR(500MHz, 氯仿-d) δ 7.62(d, $J=10.2\text{Hz}$, 1H), 5.92(dd, $J=16.8, 10.5\text{Hz}$, 1H), 5.57(d, $J=5.5\text{Hz}$, 1H), 5.20-5.16(m, 1H), 5.15(t, $J=1.5\text{Hz}$, 1H), 3.61(dt, $J=6.3, 1.4\text{Hz}$, 2H)。 ^{19}F NMR(376MHz, 氯仿-d) δ -139.11(s, 1F)。LC-MS:方法H, 2至98%B。RT=0.89min, MS(ESI) m/z : 287.90和289.90($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

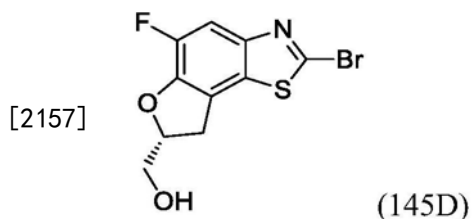
[2153] 中间体145C: (2-溴-5-氟-7,8-二氢苯并呋喃并[5,4-d]噻唑-7-基)甲醇



[2155] 向中间体145B(240mg, 0.833mmol)于二氯甲烷(10mL)中的混悬液中添加mCPBA(299mg, 1.333mmol)。将反应混合物在室温搅拌经过整个周末(总计90小时)。真空除去溶剂。将残余物再溶于THF(10mL),添加 K_2CO_3 (403mg, 2.92mmol)于水(2mL)中的溶液,接着添加MeOH(2mL)。将反应混合物在室温搅拌40分钟。TLC指示反应完成。将反应混合物用EtOAc稀释并用水、饱和碳酸氢钠(2X)、盐水洗涤。有机层经硫酸钠干燥并浓缩。通过快速色谱(负载于氯仿中,0%至60%EtOAc/己烷,历时12分钟,使用12g硅胶管柱)纯化粗产物。合并期望级

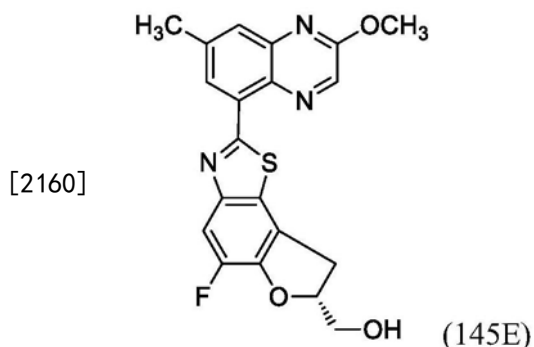
分并浓缩,得到中间体145C (180mg, 0.592mmol, 71.1%产率), 其为白色固体。¹H NMR (500MHz, 氯仿-d) δ 7.58 (d, J=10.5Hz, 1H), 5.23-5.16 (m, 1H), 4.02 (dd, J=12.4, 3.0Hz, 1H), 3.84 (dd, J=12.4, 5.2Hz, 1H), 3.44-3.37 (m, 1H), 3.34-3.26 (m, 1H)。¹⁹F NMR (471MHz, 氯仿-d) δ -137.96 (s, 1F)。LC-MS: 方法H, 2至98%B。RT=0.75min, MS (ESI) m/z: 303.9和305.9 (M+H)⁺。

[2156] 中间体145D: (R) - (2-溴-5-氟-7,8-二氢苯并呋喃并[5,4-d]噻唑-7-基) 甲醇



[2158] 使用以下条件对中间体145C (1.4g) 进行手性SFC分离: 仪器: PIC Solution PrepSFC; 柱: Lux Cellulose-4, 30x 250mm, 5微米; 流动相: 20% MeOH/80% CO₂; 流动条件: 100mL/min, 150巴, 40℃; 检测器波长: 220nm. 进样细节: 2mL 约20mg/ml 于MeOH中。将较慢洗脱的级分 (第二峰, RT=10.7min) 浓缩, 得到中间体145D (0.6g)。¹H NMR (500MHz, 氯仿-d) δ 7.58 (d, J=10.5Hz, 1H), 5.23-5.16 (m, 1H), 4.02 (dd, J=12.4, 3.0Hz, 1H), 3.84 (dd, J=12.4, 5.2Hz, 1H), 3.44-3.37 (m, 1H), 3.34-3.26 (m, 1H)。¹⁹F NMR (471MHz, 氯仿-d) δ -137.96 (s, 1F)。LC-MS: 方法H, 2至98%B。RT=0.75min, MS (ESI) m/z: 303.9和305.9 (M+H)⁺。

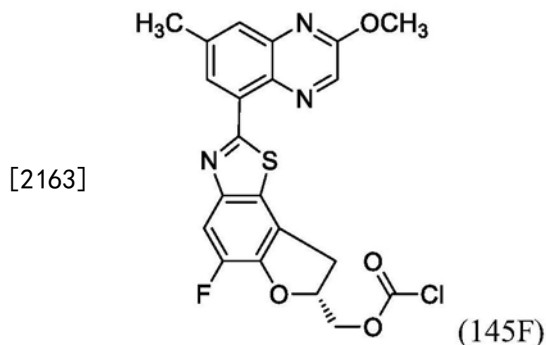
[2159] 中间体145E: (R) - (5-氟-2-(2-甲氧基-7-甲基喹啉-5-基)-7,8-二氢苯并呋喃并[5,4-d]噻唑-7-基) 甲醇



[2161] 将中间体I-9 (146mg, 0.669mmol) 和中间体145D (226mg, 0.743mmol) 于二噁烷 (7mL) 和甲苯 (1.5mL) 中的溶液添加至PdCl₂(dppf)·CH₂Cl₂加合物中。将混合物用氩气冲洗1分钟。向其中添加1.5M Na₂CO₃ (1.362mL, 2.043mmol)。将反应混合物于微波反应器在140℃加热45分钟。HPLC指示反应完成。真空除去甲苯。将混合物用MeOH处理, 超声处理。通过过滤收集析出物, 用水、MeOH洗涤并在室内真空下干燥, 然后在高真空下干燥, 得到180mg粗产物。将粗产物溶于THF (20mL)。添加SilaMeta Thiol树脂 (200mg)。将混合物在50℃搅拌过夜。冷却至室温后, 混合物经12g硅胶过滤, 用THF和EtOAc洗涤。浓缩滤液, 得到中间体145E (159mg, 50%产率)。¹H NMR (500MHz, THF) δ 8.60 (d, J=1.7Hz, 1H), 8.45 (s, 1H), 7.64 (dd, J=1.9, 1.1Hz, 1H), 7.52 (d, J=11.0Hz, 1H), 5.03-4.97 (m, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.74-3.68 (m, 1H), 3.66-3.60 (m, 1H), 3.39-3.26 (m, 2H), 2.53 (s, 3H); ¹⁹F NMR (471MHz, THF) δ -140.72 (s, 1F); LC-MS: 方法H, 2至98%B。RT=1.03min, MS (ESI) m/z: 398.10 (M+H)⁺。分析型HPLC纯度

(方法B):93%。

[2162] 中间体145F:氯甲酸(R)-(5-氟-2-(2-甲氧基-7-甲基喹喔啉-5-基)-7,8-二氢苯并呋喃并[5,4-d]噻唑-7-基)甲基酯



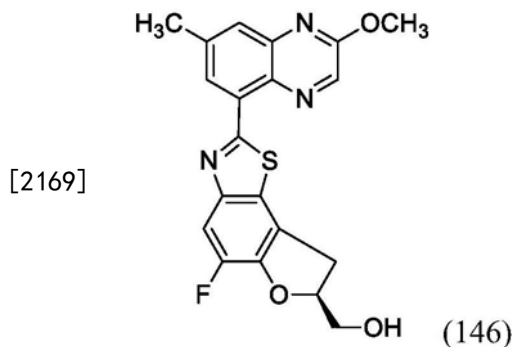
[2164] 在室温,向中间体145E (280mg,0.705mmol) 于THF (14mL) 中的混悬液中添加15%光气/甲苯 (2.011mL,2.82mmol)。将反应混合物搅拌2分钟,添加DIEA (0.369mL,2.114mmol)。反应继续在室温继续40分钟,此时HPLC和LCMS指示反应完成。在高真空下除去溶剂,得到中间体145F (324mg,0.705mmol,100%产率),其为微黄色固体。其未经任何纯化用于下一步。LC-MS:方法H,2至98%B。RT=1.12min,MS (ESI) m/z:460.00和462.05 (M+H)⁺。

[2165] 实施例145:

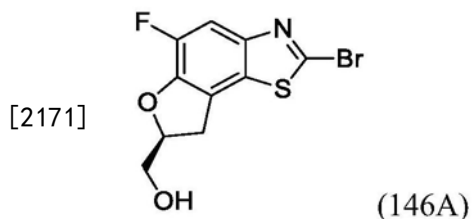
[2166] 将中间体145F (324mg,0.705mmol)/二氯甲烷 (6mL) 逐滴添加至2-甲基嘧啶-5-胺 (154mg,1.409mmol) 和吡啶 (0.456mL,5.64mmol) 于二氯甲烷 (3mL) 中的溶液中。将反应混合物在室温搅拌0.5小时,此时LCMS和HPLC指示反应完成。反应混合物用0.5N HCl (10mL) 淬灭。真空除去二氯甲烷。将混悬液倒入经搅拌的异丙醇溶液中。通过过滤收集形成的析出物,用水和异丙醇洗涤并在室内真空下干燥过夜。产物进一步于MeOH中研磨,超声处理,离心。除去MeOH并收集固体,得到实施例145 (278mg,0.512mmol,72.6%产率),其为淡黄色固体。¹H NMR (500MHz,THF) δ9.05 (br.s.,1H),8.61 (d,J=1.4Hz,3H),8.44 (s,1H),7.66 (dd,J=1.8,1.0Hz,1H),7.57 (d,J=11.0Hz,1H),5.29-5.21 (m,1H),4.45 (dd,J=12.1,3.0Hz,1H),4.33 (dd,J=12.2,6.2Hz,1H),3.99 (s,3H),3.56-3.50 (m,1H),3.26 (dd,J=15.5,7.6Hz,1H),2.53 (s,3H),2.43 (s,3H)。¹⁹F NMR (471MHz,THF) δ-140.57 (s,1F)。LC-MS:方法H,0至100%B。RT=1.97min,MS (ESI) m/z:533.2 (M+H)⁺。分析型HPLC纯度(方法B):98%。

[2167] 实施例146

[2168] (S)-(5-氟-2-(2-甲氧基-7-甲基喹喔啉-5-基)-7,8-二氢苯并呋喃并[5,4-d]噻唑-7-基)甲醇



[2170] 中间体146A:(S)-(2-溴-5-氟-7,8-二氢苯并呋喃并[5,4-d]噻唑-7-基)甲醇



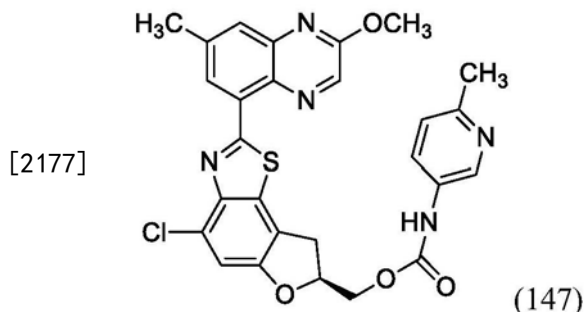
[2172] 使用以下条件对中间体145C (1.4g) 进行手性SFC分离: 仪器: PIC Solution Prep SFC; 柱: Lux Cellulose-4, 30x 250mm, 5微米; 流动相: 20% MeOH/80% CO₂; 流动条件: 100mL/min, 150巴, 40℃; 检测器波长: 220nm. 进样细节: 2mL 约20mg/mL 于MeOH中。将较快洗脱的级分 (第一峰, RT=8.2min) 浓缩, 得到中间体146A (0.65g)。¹H NMR (500MHz, 氯仿-d) δ 7.58 (d, J=10.5Hz, 1H), 5.23-5.16 (m, 1H), 4.02 (dd, J=12.4, 3.0Hz, 1H), 3.84 (dd, J=12.4, 5.2Hz, 1H), 3.44-3.37 (m, 1H), 3.34-3.26 (m, 1H)。¹⁹F NMR (471MHz, 氯仿-d) δ -137.96 (s, 1F)。LC-MS: 方法H, 2至98%B。RT=0.75min, MS (ESI) m/z: 303.9和305.9 (M+H)⁺。

[2173] 实施例146:

[2174] 将中间体I-9 (35.4mg, 0.162mmol) 和中间体146A (52mg, 0.171mmol) 于甲苯/EtOH (3:1) (2.0mL) 中的溶液添加至PdCl₂ (dppf) -CH₂Cl₂加合物 (6.98mg, 8.55μmol)。将混合物用氩气冲洗1分钟。向其中添加1.5M Na₂CO₃ (0.313mL, 0.470mmol)。将反应混合物于微波反应器在140℃加热45分钟。HPLC指示反应完成。将反应混合物转移至圆底烧瓶中, 并在真空下除去甲苯。将混合物用MeOH处理, 超声处理。通过过滤收集析出物, 用水、MeOH洗涤并真空干燥。将粗固体产物 (45mg) 溶于1:1 THF/DMSO (total 9mL), 并经由制备型HPLC (方法A, 60-100%B, 历经10分钟) 纯化。将期望级分置于Speedvac过夜以除去溶剂, 然后溶于EtOAc/THF, 用饱和碳酸氢钠洗涤, 经硫酸钠干燥, 浓缩并冻干, 得到实施例146 (36mg, 0.086mmol, 50.3%产率), 其为黄色冻干物。¹H NMR (500MHz, THF) δ 8.76-8.73 (m, 1H), 8.59 (s, 1H), 7.79 (d, J=0.8Hz, 1H), 7.66 (d, J=11.0Hz, 1H), 5.18-5.11 (m, 1H), 4.32 (t, J=6.2Hz, 1H), 4.14 (s, 3H), 3.89-3.83 (m, 1H), 3.81-3.75 (m, 1H), 3.54-3.40 (m, 2H), 2.67 (s, 3H)。¹⁹F NMR (471MHz, THF) δ -140.72 (s, 1F)。LC-MS: 方法H, 2至98%B。RT=0.97min, MS (ESI) m/z: 398.10 (M+H)⁺。分析型HPLC纯度 (方法B): 93%。

[2175] 实施例147

[2176] (6-甲基吡啶-3-基) 氨基甲酸(S)-(4-氯-2-(2-甲氧基-7-甲基喹喔啉-5-基)-7,8-二氢苯并呋喃并[5,4-d]噻唑-7-基) 甲基酯

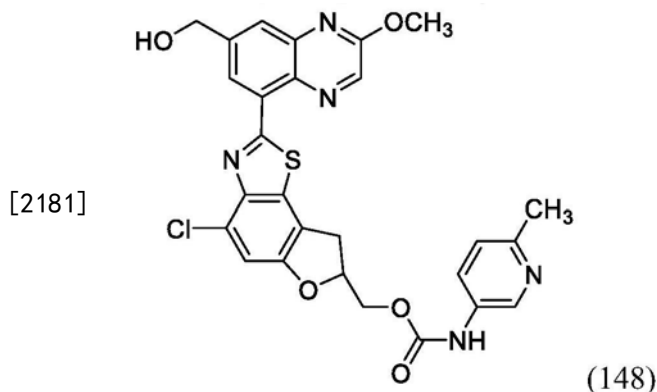


[2178] 使用以下条件对中间体20B (73mg, 0.133mmol) 进行手性SFC分离: 仪器: Burger Multigram II SFC; 柱: Chiralpak IB, 30x 250mm, 5微米; 流动相: 40% MeOH/60% CO₂; 流动条件: 85mL/min, 150巴, 40℃; 检测器波长: 220nm 进样细节: 1mL 12mg/mL 于MeOH/THF 1:1

中。将慢洗脱级分(第二峰, RT=17.8min)浓缩并冻干, 得到实施例147 (28mg): ^1H NMR (500MHz, THF) δ 8.99 (br. s., 1H), 8.74 (d, J=1.7Hz, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.40 (br. s., 1H), 7.85 (br. s., 1H), 7.73 (s, 1H), 7.04 (s, 2H), 5.31-5.21 (m, 1H), 4.50-4.43 (m, 1H), 4.43-4.36 (m, 1H), 4.09 (s, 3H), 3.49 (dd, J=15.5, 9.8Hz, 1H), 3.25 (dd, J=15.7, 7.4Hz, 1H), 2.64 (s, 3H), 2.38 (s, 3H); LC-MS: 方法H, 2至98%B。RT=1.91min, MS (ESI) m/z: 548.3 (M+H) $^+$ 。分析型HPLC纯度(方法A): 98%。

[2179] 实施例148

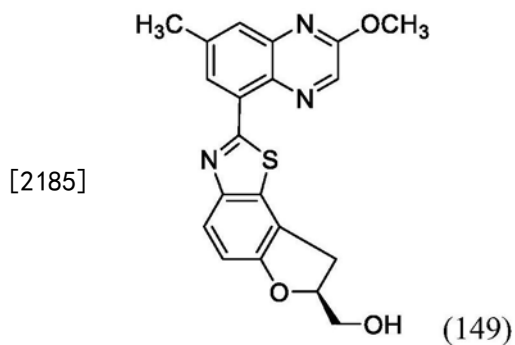
[2180] (6-甲基吡啶-3-基)氨基甲酸(4-氯-2-(7-(羟基甲基)-2-甲氧基喹喔啉-5-基)-7,8-二氢苯并呋喃并[5,4-d]噻唑-7-基)甲基酯



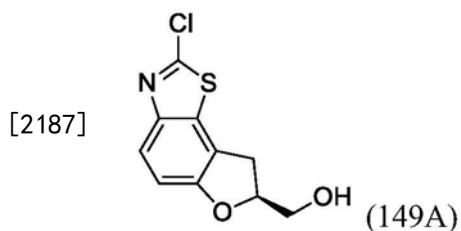
[2182] 向中间体I-27 (15mg, 0.035mmol)、中间体20A (15.85mg, 0.035mmol) 和PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂加合物(1.423mg, 1.742 μ mol)中添加甲苯(0.75mL)和EtOH(0.25mL)。将混合物超声处理1分钟,并用氩气冲洗。向其中添加碳酸钠(0.035mL, 2M, 0.070mmol)。将反应混合物于微波中在120℃加热40分钟。LCMS指示反应完成。将反应混合物直接负载至12g ISCO柱,将其用己烷洗脱3分钟,然后用0%至100%EtOAc/己烷的梯度洗脱15分钟。合并期望级分并浓缩成黄色固体。将黄色固体溶于DCM(2mL),然后添加TBAF(0.174mL, 0.174mmol)。将混合物在室温搅拌2小时。通过添加少量MeOH/水/0.1%TFA(HPLC溶剂)淬灭反应。真空除去溶剂。将残余物溶于DMSO并经由制备型LC/MS(方法D:梯度:35-75%B, 历经15分钟,然后在100%B保持5分钟,然后方法C:梯度:15-55%B, 历经20分钟,然后在100%B保持5分钟)纯化。合并含有期望产物的级分并经由真空蒸发进行干燥,得到实施例148 (0.7mg, 1.204 μ mol, 3.45%产率)。 ^1H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 8.78 (s, 1H), 8.75 (d, J=1.7Hz, 1H), 8.48 (br. s., 1H), 7.94 (d, J=0.8Hz, 1H), 7.75 (br. s., 1H), 7.26 (s, 1H), 7.15 (br. s., 1H), 5.65 (t, J=5.8Hz, 1H), 5.41-5.27 (m, 1H), 4.84 (d, J=5.5Hz, 2H), 4.48 (dd, J=12.4, 2.8Hz, 1H), 4.35 (dd, J=12.4, 6.9Hz, 1H), 4.09 (s, 3H), 3.62-3.55 (m, 1H), 3.27-3.20 (m, 1H), 2.37 (br. s., 3H)。LC-MS: 方法C, RT=1.96min, MS (ESI) m/z: 564.3 (M+H) $^+$ 。分析型HPLC纯度(方法B): 97%。

[2183] 实施例149

[2184] (S)-(2-(2-甲氧基-7-甲基喹喔啉-5-基)-7,8-二氢苯并呋喃并[5,4-d]噻唑-7-基)甲醇



[2186] 中间体149A: (S) - (2-氯-7,8-二氢苯并呋喃并[5,4-d]噻唑-7-基) 甲醇



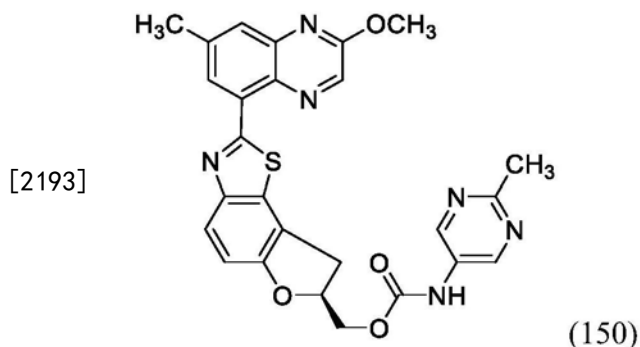
[2188] 使用以下条件对中间体144D (3.1g) 进行手性SFC分离: 仪器: Berger SFC MGII; 柱: Chiralpak AS-H, 30x 250mm, 5微米; 流动相: 10% EtOH/ACN (1:1) / 90% CO₂; 流动条件: 75mL/min, 150巴, 40℃; 检测器波长: 220nm. 进样细节: 0.7mL 35mg/mL 于 ACN/EtOH 中。将第二洗脱级分 (第二峰, RT=11.2min) 浓缩, 得到中间体149A (1.4g): ¹H NMR (500MHz, 氯仿-d) δ 7.68 (d, J=8.8Hz, 1H), 6.92 (d, J=8.5Hz, 1H), 5.11-5.02 (m, 1H), 3.98-3.88 (m, 1H), 3.85-3.75 (m, 1H), 3.32 (dd, J=15.4, 9.6Hz, 1H), 3.16 (dd, J=15.4, 7.4Hz, 1H), 2.37 (br. s., 1H)。LC-MS: 方法H, 2至98%B. RT=0.75min, MS (ESI) m/z: 241.9 和 243.9 (M+H)⁺。

[2189] 实施例149:

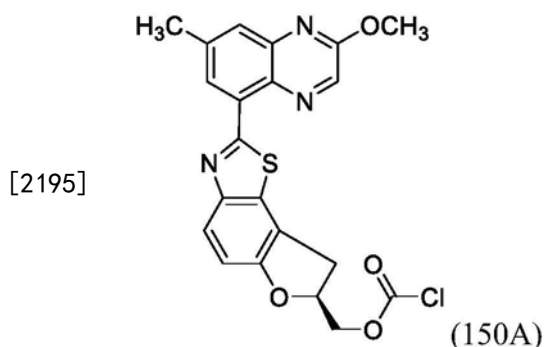
[2190] 将I-9 (35.2mg, 0.161mmol) 和中间体149A (39mg, 0.161mmol) 于甲苯/EtOH (3:1) (2.0mL) 中的溶液添加至PdCl₂ (dppf) -CH₂Cl₂加合物 (6.59mg, 8.07μmol)。将混合物用氩气冲洗1分钟。向其中添加1.5M Na₂CO₃ (0.296mL, 0.444mmol)。将反应混合物于微波反应器在140℃加热45分钟, 此时HPLC指示反应完成。将反应混合物用稀释EtOAc/盐水。收集有机层, 用盐水洗涤, 经硫酸钠干燥并浓缩。经由制备型LC/MS (方法A, 40-100%B, 历经10分钟, 然后在100%B保持2分钟) 纯化粗残余物。合并含有期望产物的级分并经由真空蒸发进行干燥, 得到实施例149 (47mg, 0.124mmol, 77%产率), 其为黄色固体。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 8.62 (d, J=1.5Hz, 1H), 8.56 (s, 1H), 7.93 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.03 (d, J=8.6Hz, 1H), 5.18-5.09 (m, 1H), 4.13 (s, 3H), 4.01-3.92 (m, 1H), 3.89-3.80 (m, 1H), 3.48 (dd, J=15.4, 9.5Hz, 1H), 3.26 (dd, J=15.6, 7.3Hz, 1H), 2.65 (s, 3H), 1.98 (br. s., 1H); LC-MS: 方法H; 2至98%B. RT=0.94min, MS (ESI) m/z: 380.0 (M+H)⁺。分析型HPLC纯度 (方法B): 95%。

[2191] 实施例150

[2192] (2-甲基嘧啶-5-基) 氨基甲酸 (S) - (2- (2-甲氧基-7-甲基喹喔啉-5-基) -7,8-二氢苯并呋喃并[5,4-d]噻唑-7-基) 甲基酯



[2194] 中间体150A:氯甲酸(S)-(2-(2-甲氧基-7-甲基喹喔啉-5-基)-7,8-二氢苯并呋喃并[5,4-d]噻唑-7-基)甲基酯



[2196] 在室温,向实施例149(47mg,0.124mmol)于THF(3.0mL)中的混悬液中添加15%光气/甲苯(0.354mL,0.495mmol)。将反应混合物在室温搅拌2分钟,添加DIEA(0.065mL,0.372mmol)。反应继续在室温继续30分钟,此时HPLC和LCMS指示反应完成。在高真空下除去溶剂,得到中间体150A(54mg,0.122mmol,99%产率),其为微黄色固体。其未经任何纯化用于下一步。LC-MS:方法H,2至98%B。RT=1.19min,MS(ESI)m/z:442.05和444.05(M+H)⁺。

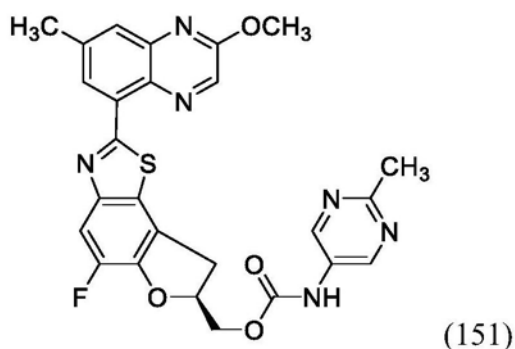
[2197] 实施例150:

[2198] 将中间体150A(54mg,0.122mmol)/二氯甲烷(2mL)逐滴添加至2-甲基嘧啶-5-胺(26.7mg,0.244mmol)和吡啶(0.079mL,0.978mmol)于二氯甲烷(1.0mL)中的溶液中。将反应混合物在室温搅拌1小时,此时LCMS和HPLC指示反应完成。将反应混合物用二氯甲烷(20mL)稀释并用0.5N HCl(2mL)淬灭。在室温搅拌10分钟后,混合物用二氯甲烷萃取。有机层用盐水洗涤,经硫酸钠干燥。蒸发溶剂后,经由制备型LC/MS(方法A,55-100%B,历经10分钟,然后在100%B保持2分钟)纯化粗产物。合并含有期望产物的级分并经由离心蒸发干燥,然后冻干,得到实施例150(31mg,0.059mmol,48.3%产率),其为黄色冻干物。¹H NMR(500MHz,丙酮) δ9.85(br.s.,1H),8.71(br.s.,2H),8.57(s,1H),8.55(d,J=1.9Hz,1H),7.80(d,J=8.8Hz,1H),7.70(s,1H),6.96(d,J=8.8Hz,1H),5.29-5.22(m,1H),4.47(dd,J=12.1,3.0Hz,1H),4.35(dd,J=12.0,6.5Hz,1H),4.02(s,3H),3.53(dd,J=15.7,9.9Hz,1H),3.27(dd,J=15.7,7.4Hz,1H),2.56(s,3H),2.43(s,3H)。LC-MS:方法H,2至98%B。RT=2.08min,MS(ESI)m/z:515.2(M+H)⁺。分析型HPLC纯度(方法B):98%。

[2199] 实施例151

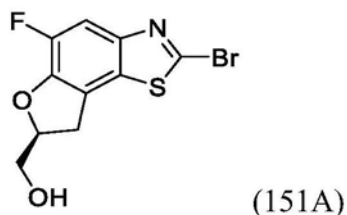
[2200] (2-甲基嘧啶-5-基)氨基甲酸(S)-(5-氟-2-(2-甲氧基-7-甲基喹喔啉-5-基)-7,8-二氢苯并呋喃并[5,4-d]噻唑-7-基)甲基酯

[2201]



[2202] 中间体151A: (S) - (2-溴-5-氟-7,8-二氢苯并呋喃并[5,4-d]噻唑-7-基) 甲醇

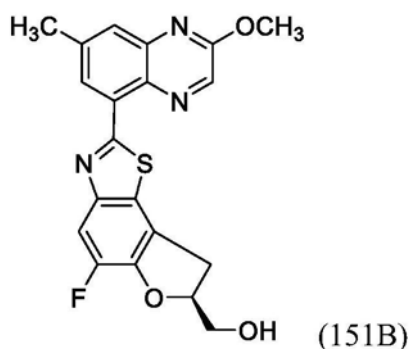
[2203]



[2204] 使用以下条件对中间体145C (5.3g) 进行手性SFC分离: 仪器: PIC Solution PrepSFC; 柱: Lux Cellulose-4, 30x 250mm, 5微米; 流动相: 20% MeOH/80% CO₂; 流动条件: 100mL/min, 150巴, 40℃; 检测器波长: 220nm. 进样细节: 2mL 约20mg/mL 于MeOH中。将较快洗脱的级分 (第一峰, RT=8.2min) 浓缩, 得到中间体151A (2.24g)。¹H NMR (500MHz, 氯仿-d) δ 7.58 (d, J=10.7Hz, 1H), 5.20 (dddd, J=9.4, 7.8, 5.2, 3.2Hz, 1H), 4.05-3.99 (m, 1H), 3.88-3.80 (m, 1H), 3.44-3.37 (m, 1H), 3.33-3.26 (m, 1H), 1.98 (t, J=6.1Hz, 1H)。¹⁹F NMR (471MHz, 氯仿-d) δ -137.96 (s, 1F)。LC-MS: 方法H, 2至98%B。RT=0.75min, MS (ESI) m/z: 303.9 和 305.9 (M+H)⁺。

[2205] 中间体151B: (S) - (5-氟-2-(2-甲氧基-7-甲基喹啉-5-基)-7,8-二氢苯并呋喃并[5,4-d]噻唑-7-基) 甲醇

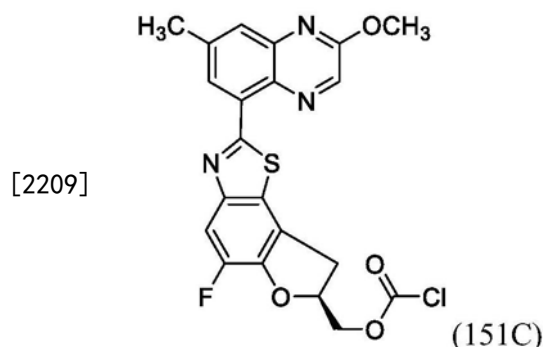
[2206]



[2207] 将I-9 (32.3mg, 0.148mmol) 和中间体151A (50mg, 0.164mmol) 于甲苯/EtOH (3:1) (1.5mL) 中的溶液添加至PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂加合物 (6.71mg, 8.22μmol)。将混合物用氩气冲洗1分钟。向其中添加1.5M Na₂CO₃ (0.301mL, 0.452mmol)。将反应混合物于微波反应器在140℃加热45分钟。HPLC指示反应完成。将混合物直接负载至40g ISC0柱上并用0-100% EtOAc/DCM洗脱20分钟。收集期望级分并浓缩, 得到中间体151B (60mg, 0.149mmol, 91%产率)。¹H NMR (500MHz, 氯仿-d) δ 8.63 (d, J=5.0Hz, 1H), 8.57 (d, J=6.1Hz, 1H), 7.77 (br.s., 1H), 7.73 (dd, J=11.1, 5.4Hz, 1H), 5.24 (br.s., 1H), 4.15 (d, J=5.8Hz, 3H), 4.02 (br.s., 1H), 3.90 (br.s., 1H), 3.62-3.47 (m, 1H), 3.44-3.27 (m, 1H), 2.66 (d, J=5.8Hz, 3H)。¹⁹F NMR

(471MHz, THF) δ -140.72 (s, 1F); LC-MS: 方法H, 2至98%B。RT=1.03min, MS (ESI) m/z: 398.15 (M+H)⁺。

[2208] 中间体151C: 氯甲酸(S)-(5-氟-2-(2-甲氧基-7-甲基喹喔啉-5-基)-7,8-二氢苯并呋喃并[5,4-d]噻唑-7-基)甲基酯



[2210] 在室温,向中间体151B (60mg, 0.136mmol) 于THF (2ml) 中的混悬液中添加15% 光气/甲苯 (0.383ml, 0.544mmol)。将反应混合物搅拌2分钟,添加DIEA (0.142ml, 0.815mmol)。反应继续在室温继续40分钟,此时HPLC和LCMS指示反应完成。在高真空下除去溶剂,得到中间体151C (63mg, 0.136mmol, 100% 产率), 其为微黄色固体。其未经任何纯化用于下一步。LC-MS: 方法H, 2至98%B。RT=1.12min, MS (ESI) m/z: 460.00和462.05 (M+H)⁺。

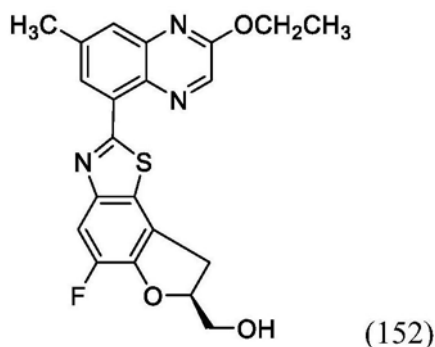
[2211] 实施例151:

[2212] 将中间体151C (63mg, 0.136mmo) / 二氯甲烷 (2mL) 逐滴添加至2-甲基嘧啶-5-胺 (22.24mg, 0.204mmol) 和吡啶 (0.088ml, 1.087mmol) 于二氯甲烷 (2mL) 中的溶液中。将反应混合物在室温搅拌0.5小时,此时LCMS和HPLC指示反应完成。将反应混合物用0.5N HCl (2mL) 淬灭并用DCM萃取。合并的有机层用1N HCl、NaHCO₃和盐水洗涤,用MgSO₄干燥并浓缩。用40g ISCO柱(用0-100%EtOAc/DCM洗脱20分钟)纯化粗品。收集期望级分并浓缩,得到20mg期望产物。使用制备型HPLC(方法A, 55-100%B, 历经10分钟,然后在100%B保持2分钟)进一步纯化产物。合并含有期望产物的级分并经由离心蒸发干燥,然后冻干,得到实施例151 (17mg), 其为黄色冻干物。¹H NMR (500MHz, THF) δ 9.16 (br. s., 1H), 8.72 (s, 3H), 8.56 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.68 (d, J=11.0Hz, 1H), 5.41-5.31 (m, 1H), 4.60-4.39 (m, 2H), 4.10 (s, 3H), 3.68-3.61 (m, 1H), 3.38 (dd, J=15.7, 7.4Hz, 1H), 2.64 (s, 3H), 2.53 (s, 3H)。¹⁹F NMR (376MHz, 氯仿-d) δ -142.43 (s, 1F)。LC-MS: 方法H, 0至100%B。RT=1.02min, MS (ESI) m/z: 533.15 (M+H)⁺。分析型HPLC纯度(方法B): 99%纯度。

[2213] 实施例152

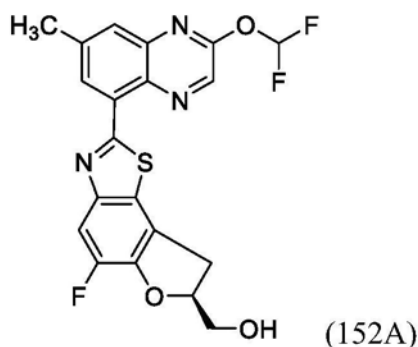
[2214] (S)-(2-(2-乙氧基-7-甲基喹喔啉-5-基)-5-氟-7,8-二氢苯并呋喃并[5,4-d]噻唑-7-基) 甲醇

[2215]



[2216] 中间体152A: (S) - (2 - (2 - (二氟甲氧基) - 7 - 甲基喹啉 - 5 - 基) - 5 - 氟 - 7,8 - 二氢苯并呋喃并[5,4-d]噻唑 - 7 - 基) 甲醇

[2217]



[2218] 将I-1 (34.9mg, 0.137mmol) 和中间体151A (44mg, 0.145mmol) 于甲苯/EtOH (3:1) (2.0mL) 中的溶液添加至PdCl₂(dppf)·CH₂Cl₂加合物 (5.91mg, 7.23μmol)。将混合物用氩气冲洗1分钟。向其中添加1.5M Na₂CO₃ (0.212mL, 0.318mmol)。将反应混合物于微波中在130℃加热45分钟。HPLC指示反应完成。将反应混合物转移至圆底烧瓶中,并真空除去甲苯。将混合物用MeOH处理,超声处理。通过过滤收集析出物,用水、MeOH洗涤并真空干燥。将粗固体产物(约40mg)溶于THF (2.0mL),在室温用SilaMeta Thiol树脂 (70mg) 处理过夜。混合物经4.0g硅胶管柱过滤,用THF淋洗。蒸发溶剂后,获得中间体152A (38mg, 0.088mmol, 60.6%产率),其为亮黄色固体。LC-MS:方法H,2至98%B。RT=1.00min,MS (ESI) m/z:434.06 (M+H)⁺。

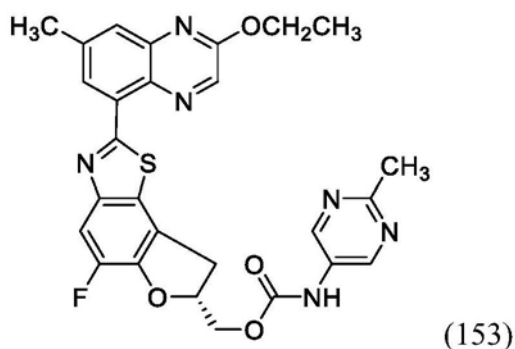
[2219] 实施例152:

[2220] 向中间体152A (38mg, 0.088mmol) 溶于THF (1.6mL) 和EtOH (0.8mL) 中的溶液中添加21%乙醇钠/EtOH (0.131mL, 0.351mmol)。将反应混合物在室温搅拌过夜,此时HPLC和LCMS指示反应完成。通过添加0.3mL 1.0N HCl淬灭反应,经制备型LC/MS (方法C, 40-100%B, 历经20分钟,然后在100%B保持5分钟) 纯化。合并含有期望产物的级分并经由真空蒸发进行干燥,得到实施例152 (15mg, 40%产率)。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ8.72 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 7.85 (d, J=11.1Hz, 1H), 7.81 (s, 1H), 5.24-5.19 (m, 1H), 4.57-4.49 (m, 2H), 3.31 (dd, J=15.7, 7.2Hz, 1H), 1.45 (t, J=7.1Hz, 3H)。LC-MS:方法H,2至98%B。RT=2.39min,MS (ESI) m/z:412.20 (M+H)⁺。分析型HPLC纯度(方法B):98%纯度。

[2221] 实施例153

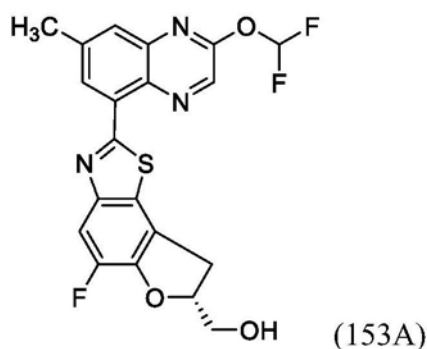
[2222] (2 - 甲基嘧啶 - 5 - 基) 氨基甲酸 (R) - (2 - (2 - 乙氧基 - 7 - 甲基喹啉 - 5 - 基) - 5 - 氟 - 7,8 - 二氢苯并呋喃并[5,4-d]噻唑 - 7 - 基) 甲基酯

[2223]



[2224] 中间体153A: (R) - (2- (2- (二氟甲氧基) -7-甲基喹啉-5-基) -5-氟-7,8-二氢苯并呋喃并[5,4-d]噻唑-7-基) 甲醇

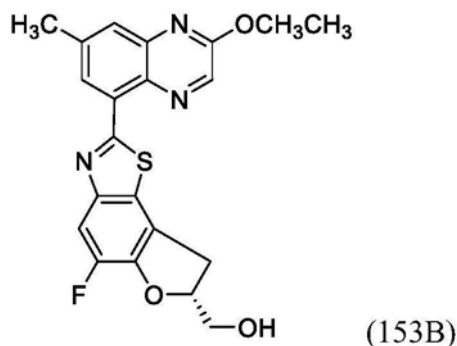
[2225]



[2226] 将I-1 (336mg, 1.324mmol) 和中间体145D (424mg, 1.394mmol) 于甲苯/EtOH (3:1) (10mL) 中的溶液添加至PdCl₂ (dppf) -CH₂Cl₂加合物 (50.1mg, 0.061mmol)。将混合物用氩气冲洗1分钟。向其中添加1.5M Na₂CO₃ (1.859mL, 2.79mmol)。将反应混合物于微波反应器在125℃加热45分钟。HPLC指示反应完成。将反应混合物转移至圆底烧瓶中,并在真空下除去甲苯。将混合物用MeOH处理,超声处理。通过过滤收集析出物,用水、MeOH洗涤并真空干燥。将粗固体产物 (630mg) 溶于THF (18mL) 并在50℃用SilaMeta Thiol树脂 (570mg) 处理6小时。冷却至室温后,反应混合物经12g硅胶管柱过滤,用THF和EtOAc洗涤。浓缩滤液,得到中间体153A (380mg, 0.877mmol, 62.9%产率), 其为黄色固体。LC-MS: 方法H, 2至98%B。RT = 0.97min, MS (ESI) m/z: 434.00 (M+H)⁺。

[2227] 中间体153B: (R) - (2- (2-乙氧基-7-甲基喹啉-5-基) -5-氟-7,8-二氢苯并呋喃并[5,4-d]噻唑-7-基) 甲醇

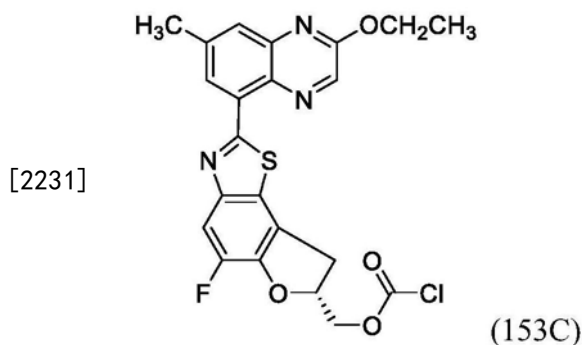
[2228]



[2229] 向中间体153A (30mg, 0.069mmol) 溶于THF (1.5mL) 和EtOH (0.7mL) 中的溶液中添加21%乙醇钠/EtOH (0.103mL, 0.277mmol)。将反应混合物在50℃搅拌1.0小时,然后在室温搅拌过夜,此时HPLC和LCMS指示反应完成。真空除去溶剂,并将粗品用MeOH研磨。通过过滤收

集析出物,用MeOH淋洗,用甲苯提取并干燥,得到中间体153B(27mg,0.066mmol,95%产率),其为黄色固体。LC-MS:方法H,2至98%B。RT=1.0min,MS (ESI) m/z:412.05 (M+H)⁺。

[2230] 中间体153C:氯甲酸(R)-(2-(2-乙氧基-7-甲基喹喔啉-5-基)-5-氟-7,8-二氢苯并呋喃并[5,4-d]噻唑-7-基)甲基酯



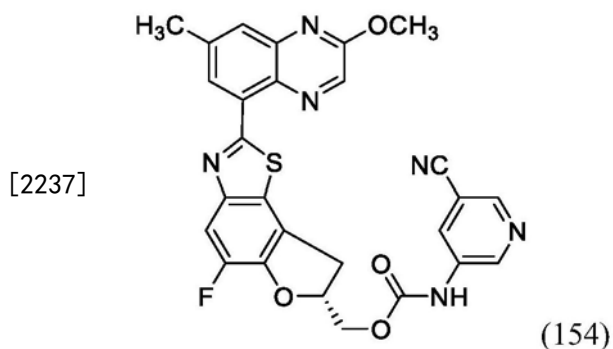
[2232] 在室温,向中间体153B(27mg,0.066mmol)于THF(1.8mL)中的混悬液中添加15%光气/甲苯(0.187mL,0.262mmol)。将反应混合物在室温搅拌2分钟,添加DIEA(0.034mL,0.197mmol)。反应继续在室温继续30分钟,此时HPLC和LCMS指示反应完成且干净。在高真空下完全除去溶剂,得到中间体153C(30mg,0.063mmol,96%产率),其为微黄色固体。其未经任何纯化用于下一步。LC-MS:方法H,2至98%B。RT=1.13min,MS (ESI) m/z:474.05和476.05 (M+H)⁺。

[2233] 实施例153:

[2234] 将中间体153C(30mg,0.063mmol)/二氯甲烷(1.0mL)逐滴添加至2-甲基嘧啶-5-胺(13.82mg,0.127mmol)和吡啶(0.041mL,0.506mmol)于二氯甲烷(1.0mL)中的溶液中。将反应混合物在室温搅拌1小时,此时LCMS和HPLC指示反应完成。将反应混合物用0.5N HCl(5mL)淬灭并用二氯甲烷萃取。有机层用盐水洗涤,经硫酸钠干燥并浓缩。粗产物用研磨MeOH(2X),在离心机中旋转。除去液体,收集固体,干燥并冻干,得到实施例153(20mg,0.034mmol,53.8%产率),其为微黄色冻干物。¹H NMR(500MHz,THF) δ8.60(d,J=1.7Hz,3H),8.44-8.40(m,1H),7.63(d,J=0.8Hz,1H),7.57(d,J=10.7Hz,1H),5.29-5.22(m,1H),4.49-4.42(m,3H),4.33(dd,J=12.2,6.2Hz,1H),3.56-3.51(m,1H),3.27(dd,J=15.1,7.4Hz,1H),2.53(s,3H),2.43(s,3H),1.37(t,J=7.0Hz,3H);LC-MS:方法A,40至100%B。RT=2.21min,MS (ESI) m/z:547.2 (M+H)⁺。分析型HPLC纯度(方法B):93%纯度。

[2235] 实施例154

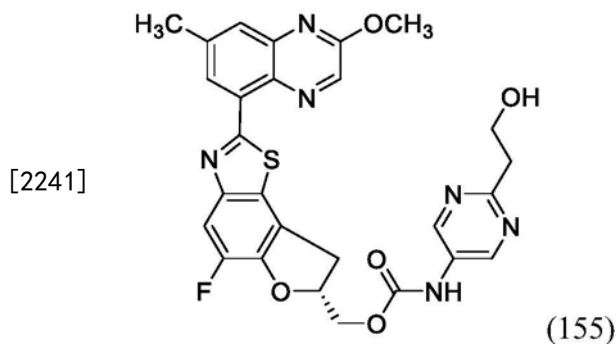
[2236] (5-氰基吡啶-3-基)氨基甲酸(R)-(5-氟-2-(2-甲氧基-7-甲基喹喔啉-5-基)-7,8-二氢苯并呋喃并[5,4-d]噻唑-7-基)甲基酯



[2238] 将5-氨基吡啶-3-甲腈(19.49mg, 0.164mmol)和吡啶(0.060mL, 0.748mmol)溶于DCM(1.0mL)。逐滴添加中间体145F(43mg, 0.094mmol)/DCM(2mL)并将反应混合物在室温搅拌30分钟。通过添加1.0N HCl(0.7mL)淬灭反应。除去二氯甲烷。将混合物用MeOH研磨, 离心, 收集析出物, 得到60mg粗品。将粗品溶于DMSO并经由制备型LC/MS(方法C, 45-95%B, 历经20分钟, 然后在100%B保持5分钟)纯化。合并含有期望产物的级分并经由真空蒸发进行干燥, 得到实施例154(40.1mg, 78%产率)。¹H NMR(500MHz, 氯仿-d) δ 8.58(br.s., 1H), 8.51(s, 1H), 8.46(br.s., 1H), 8.43(s, 1H), 8.28(br.s., 1H), 7.82(br.s., 1H), 7.69(s, 1H), 7.62(d, J=11.0Hz, 1H), 5.27(br.s., 1H), 4.57(d, J=11.8Hz, 1H), 4.39(dd, J=12.1, 6.3Hz, 1H), 4.06(s, 3H), 3.54(dd, J=15.3, 9.8Hz, 1H), 3.24(dd, J=15.5, 7.6Hz, 1H), 2.57(s, 3H); LC-MS: 方法C, 2至98%B。RT=2.38min, MS(ESI) m/z: 543.1 (M+H)⁺。分析型HPLC纯度(方法B): 99%。

[2239] 实施例155

[2240] (2-(2-羟基乙基)嘧啶-5-基)氨基甲酸(R)-(5-氟-2-(2-甲氧基-7-甲基喹喔啉-5-基)-7,8-二氢苯并呋喃并[5,4-d]噻唑-7-基)甲基酯

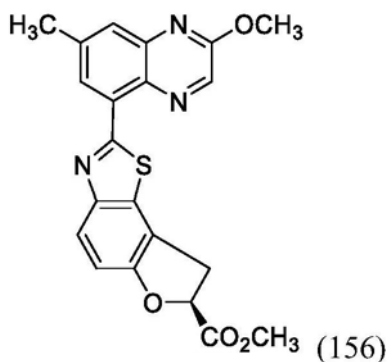


[2242] 将中间体I-54(50mg, 0.132mmol)于吡啶(0.061mL, 0.757mmol)一起溶于DCM(1.0mL)。逐滴添加中间体145F(43.5mg, 0.095mmol)/DCM(2mL)。将反应混合物在室温搅拌30分钟, 然后用1.0N HCl(0.7mL)淬灭。真空除去溶剂。将粗品在高真空下干燥过夜, 然后用THF(2.0mL)和4mL 20:1MeOH/浓HCl处理过夜。HPLC和LCMS指示甲硅烷基完全脱保护。真空除去溶剂。将粗品溶于DMF(3.0mL), 用0.1mL DIEA中和, 过滤并经由制备型LC/MS(方法C, 40-80%B, 历经20分钟, 然后在100%B保持5分钟)纯化。合并含有期望产物的级分并经由真空蒸发进行干燥, 得到实施例155(17.6mg, 0.031mmol, 33.1%产率): ¹H NMR(500MHz, DMSO-d₆) δ 8.74(br.s., 1H), 8.64(s, 1H), 8.50(s, 1H), 7.81(d, J=11.3Hz, 1H), 7.77(s, 1H), 5.40(d, J=7.9Hz, 1H), 4.54(d, J=11.6Hz, 1H), 4.41(dd, J=12.4, 6.6Hz, 1H), 4.05(s, 3H), 3.70(s, 3H), 3.60(dd, J=15.9, 10.1Hz, 1H), 3.30(dd, J=15.7, 7.8Hz, 1H), 2.94(br.s., 2H), 2.59(s, 3H); LC-MS: 方法C, 2至98%B。RT=2.07min, MS(ESI) m/z: 563.15 (M+H)⁺。分析型HPLC纯度(方法B): 100%。

[2243] 实施例156

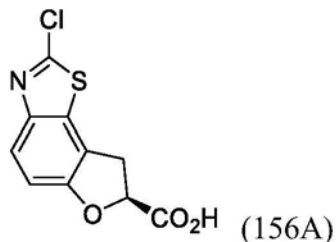
[2244] (S)-2-(2-甲氧基-7-甲基喹喔啉-5-基)-7,8-二氢苯并呋喃并[5,4-d]噻唑-7-甲酸甲酯

[2245]



[2246] 中间体156A: (S)-2-氯-7,8-二氢苯并呋喃并[5,4-d]噻唑-7-甲酸

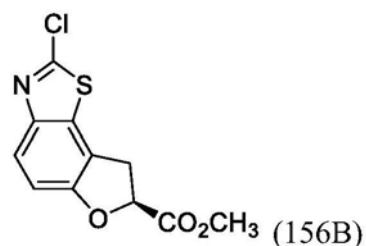
[2247]



[2248] 将1.0M NaBr水溶液(0.077mL, 0.077mmol)、1.0M四丁基溴化铵(0.077mL, 0.077mmol)、TEMPO(28.7mg, 0.184mmol)和饱和NaHCO₃水溶液(4mL, 1.531mmol)添加至用冰水浴冷却的中间体149A(370mg, 1.531mmol)于二氯甲烷(16mL)和水(4mL)中的溶液中。所得混合物用次氯酸钠水溶液(氯含量10-14%)(2.374mL, 4.59mmol)处理并随着温度从0℃升至室温继续搅拌2.0小时, 此时LCMS指示反应完成。反应介质用HCl(1.0N, 8mL)中和至pH 3, 用水稀释, 并用二氯甲烷萃取。有机层用盐水洗涤, 经硫酸钠干燥并浓缩, 得到中间体156A(391mg, 1.529mmol, 100%产率)。其未经进一步纯化即用于下一步。LC-MS: 方法H, 2至98% B。RT=0.723min, MS (ESI) m/z: 255.95和257.95 (M+H)⁺。

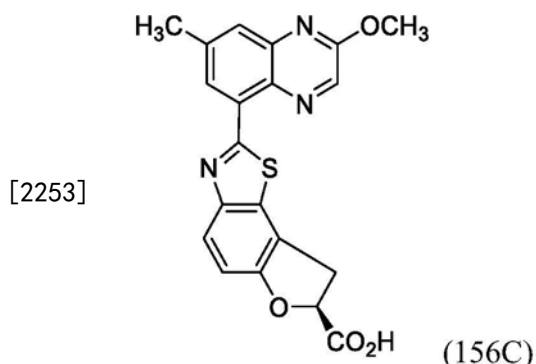
[2249] 中间体156B: (S)-2-氯-7,8-二氢苯并呋喃并[5,4-d]噻唑-7-甲酸甲酯

[2250]



[2251] 在室温, 向中间体156A(380mg, 1.486mmol)于CH₂Cl₂(10mL)和MeOH(4mL)中的溶液中添加2.0M(重氮甲基)三甲基硅烷/乙醚(1.486mL, 2.97mmol)。将混合物在室温搅拌1.0小时, 此时HPLC和LCMS指示反应完成。真空除去溶剂。通过快速色谱(负载于氯仿中, 0%至35%EtOAc/己烷, 历时15分钟, 使用12g硅胶管柱)纯化粗产物。合并期望级分并浓缩, 得到中间体156B(350mg, 1.298mmol, 87%产率), 其为油状物。¹HNMR(500MHz, 氯仿-d) δ7.74(d, J=8.8Hz, 1H), 7.06(d, J=8.8Hz, 1H), 5.37(dd, J=10.7, 6.6Hz, 1H), 3.83(s, 3H), 3.65(dd, J=16.0, 10.7Hz, 1H), 3.49(dd, J=15.8, 6.5Hz, 1H)。LC-MS: 方法H, 2至98% B。RT=0.83min, MS (ESI) m/z: 269.90和271.90 (M+H)⁺。

[2252] 中间体156C: (S)-2-(2-(2-甲氧基-7-甲基喹啉-5-基)-7,8-二氢苯并呋喃并[5,4-d]噻唑-7-甲酸



[2254] 将I-9 (30.7mg, 0.141mmol) 和中间体156B (38mg, 0.141mmol) 于甲苯/MeOH (3:1) (2.0mL) 中的溶液添加至PdCl₂(dppf)·CH₂Cl₂加合物 (5.75mg, 7.04μmol)。将混合物用氩气冲洗1分钟。向其中添加1.5M Na₂CO₃ (0.207mL, 0.310mmol)。将反应混合物于微波中在125℃加热45分钟。HPLC和LCMS指示反应完成。将反应混合物转移至圆底烧瓶中, 真空除去甲苯。将混合物用MeOH处理, 超声处理。将析出物溶于DMSO并经由制备型LC/MS (方法C, 30-80%B over 14min, 然后在100%B保持5分钟) 纯化。合并含有期望产物的级分并经由真空蒸发进行干燥, 得到中间体156C (29.1mg, 0.074mmol, 52.5%产率)。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 8.61 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 7.90 (d, J=8.9Hz, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.12 (d, J=8.9Hz, 1H), 5.43 (dd, J=10.4, 6.1Hz, 1H), 4.04 (s, 3H), 3.45 (dd, J=15.9, 5.8Hz, 1H), 2.57 (br. s., 3H), LC-MS: 方法C, 2至98%B。RT=2.18min, MS (ESI) m/z: 394.15 (M+H)⁺。分析型HPLC纯度 (方法B): 100%。

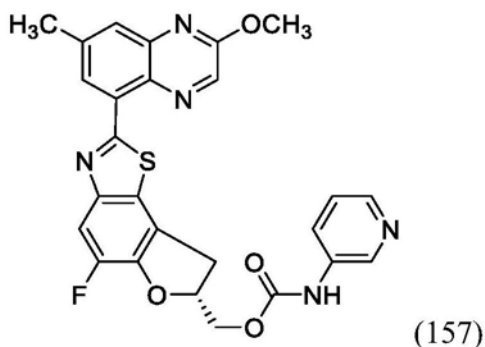
[2255] 实施例156:

[2256] 在室温, 向中间体156C (12mg, 0.031mmol) 于THF (2mL) 和MeOH (0.8mL) 中的溶液中添加2.0M (重氮甲基) 三甲基硅烷/己烷 (0.061mL, 0.122mmol)。将混合物在室温搅拌4小时, 此时HPLC和LCMS指示反应完成。真空除去溶剂。将粗品溶于DMSO并经由制备型LC/MS (方法C, 35-100%B, 历经20分钟, 然后在100%B保持5分钟) 纯化。合并含有期望产物的级分并经由真空蒸发进行干燥, 得到实施例156 (1.4mg, 2.96μmol, 9.69%产率)。¹H NMR (500MHz, 氯仿-d) δ 8.55 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 7.88 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.06 (d, J=8.5Hz, 1H), 5.34 (dd, J=10.7, 6.6Hz, 1H), 4.05 (s, 3H), 3.71 (dd, J=15.7, 10.7Hz, 1H), 3.55 (dd, J=15.7, 6.6Hz, 1H), 2.57 (s, 3H); LC-MS: 方法C, 2至98%B。RT=2.40min, MS (ESI) m/z: 408.30 (M+H)⁺。分析型HPLC纯度 (方法B): 86%。

[2257] 实施例157

[2258] 吡啶-3-基氨基甲酸 (R) - (5-氟-2- (2-甲氧基-7-甲基喹啉-5-基) -7,8-二氢苯并呋喃并[5,4-d]噻唑-7-基) 甲基酯

[2259]



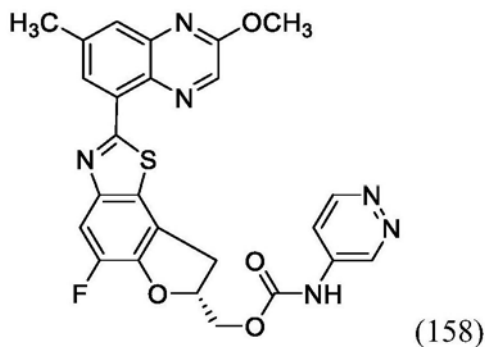
(157)

[2260] 将吡啶-3-胺 (13.10mg, 0.139mmol) 与吡啶 (0.045mL, 0.557mmol) 一起溶于DCM (1.0mL)。逐滴添加中间体145F (32mg, 0.070mmol) /DCM (2mL)。将反应混合物在室温搅拌30分钟, 然后通过添加1.0N HCl (0.6mL) 淬灭。真空除去二氯甲烷。将混合物溶于THF/DMSO (1:1, 7mL), 并用制备型HPLC (方法A, 40-100%B, 8分钟, 然后100%B, 4分钟) 纯化。将期望级分置于SpeedVac中过夜, 以除去溶剂, 然后冻干, 得到实施例157 (25.6mg, 0.048mmol, 69.0%产率), 其为黄色冻干物。¹H NMR (500MHz, THF) δ 9.18 (br. s., 1H), 8.72 (d, J=1.7Hz, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.20 (br. s, 1H), 8.00 (br. s., 1H), 7.77 (dd, J=1.8, 1.0Hz, 1H), 7.71-7.66 (d, J=11.0Hz, 1H), 7.20 (br. s., 1H), 5.41-5.33 (m, 1H), 4.55 (dd, J=12.2, 3.2Hz, 1H), 4.43 (dd, J=12.1, 6.3Hz, 1H), 4.12-4.09 (s, 3H), 3.66-3.61 (m, 1H), 3.38 (dd, J=15.4, 7.4Hz, 1H), 2.64 (s, 3H); ¹⁹F NMR (471MHz, THF) δ -142.41 (s, 1F); LC-MS: 方法H, 2至98%B。RT=0.85min, MS (ESI) m/z: 518.15 (M+H)⁺。分析型HPLC纯度 (方法A): 97%纯度。

[2261] 实施例158

[2262] 哒嗪-4-基氨基甲酸(R)-(5-氟-2-(2-甲氧基-7-甲基喹喔啉-5-基)-7,8-二氢苯并呋喃并[5,4-d]噻唑-7-基)甲基酯

[2263]



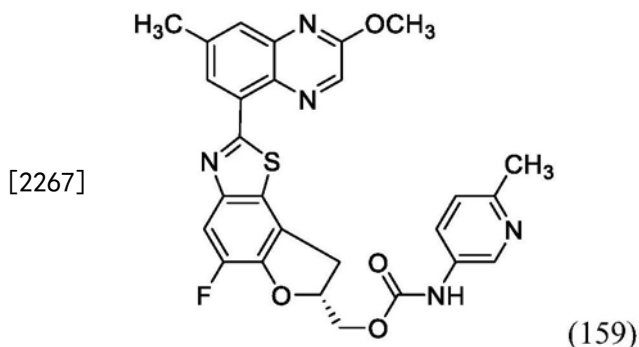
(158)

[2264] 将哒嗪-4-胺 (13.24mg, 0.139mmol) 与吡啶 (0.045mL, 0.557mmol) 一起溶于DCM (1.0mL)。逐滴添加中间体145F (32mg, 0.070mmol) /DCM (2.0mL)。将反应混合物在室温搅拌30分钟, 然后通过添加1.0N HCl (0.6mL) 淬灭。真空除去二氯甲烷。将混合物溶于THF/DMSO (1:1, 7mL), 并使用制备型HPLC (方法A, 35-100%B, 8分钟, 然后100%B, 4分钟) 纯化。将期望级分置于SpeedVac中过夜, 以除去溶剂, 然后冻干, 得到实施例158 (6.7mg, 0.013mmol, 18.01%产率), 其为黄色固体。¹H NMR (500MHz, THF) δ 9.70 (br. s., 1H), 9.09 (br. s., 1H), 8.92 (br. s., 1H), 8.72 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 7.82 (br. s., 1H), 7.78 (s, 1H), 7.72 (d, J=11.0Hz, 1H), 5.39 (d, J=6.9Hz, 1H), 4.60 (d, J=9.1Hz, 1H), 4.48 (dd, J=11.7, 6.2Hz, 1H), 4.11 (s, 3H), 3.65 (dd, J=14.9, 9.9Hz, 1H), 3.45-3.35 (m, 1H), 2.65 (s, 3H); ¹⁹F NMR (471MHz, THF) δ -142.43 (s, 1F); LC-MS: 方法H, 2至98%B。RT=0.87min, MS (ESI) m/z: 519.15

(M+H)⁺。分析型HPLC纯度(方法A):97%纯度。

[2265] 实施例159

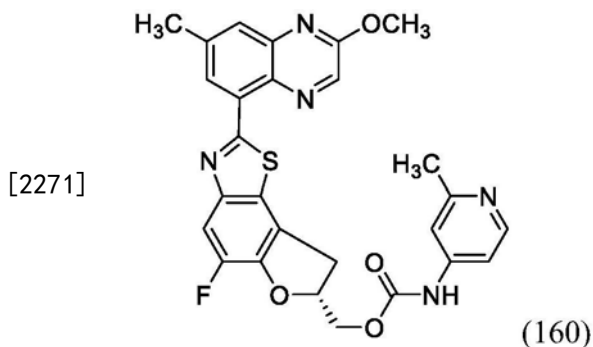
[2266] (6-甲基吡啶-3-基)氨基甲酸(R)-(5-氟-2-(2-甲氧基-7-甲基喹啉-5-基)-7,8-二氢苯并呋喃并[5,4-d]噻唑-7-基)甲基酯



[2268] 将6-甲基吡啶-3-胺(15.05mg,0.139mmol)与吡啶(0.045mL,0.557mmol)一起溶于DCM(1.0mL)。逐滴添加中间体145F(32mg,0.070mmol)/DCM(2mL)。将反应混合物在室温搅拌30分钟,然后通过添加淬灭1.0N HCl(0.6mL)。真空除去二氯甲烷。将混合物溶于THF/DMSO(1:1,7mL),并用制备型HPLC(方法A,40-100%B,8分钟,然后100%B,4分钟)纯化。将期望级分置于SpeedVac中过夜,以除去溶剂,然后溶于THF/EtOAc的混合物中,用饱和碳酸氢钠、盐水洗涤,经硫酸钠干燥并浓缩。将终产物冻干,得到实施例159(29.7mg,0.054mmol,78%产率),其为黄色固体。¹H NMR(500MHz,THF) δ9.04(br.s,1H),8.72(d,J=1.7Hz,1H),8.56(s,1H),8.42(br.s.,1H),7.87(br.s.,1H),7.77(dd,J=1.9,0.8Hz,1H),7.70-7.65(d,J=11.0Hz,1H),7.05(d,J=7.4Hz,1H),5.40-5.31(m,1H),4.53(dd,J=12.2,3.2Hz,1H),4.41(dd,J=12.2,6.2Hz,1H),4.10(s,3H),3.65-3.62(m,1H),3.38(dd,J=15.4,7.4Hz,1H),2.64(s,3H),2.47(s,3H);¹⁹F NMR(471MHz,THF) δ-142.41(s,1F);LC-MS:方法H,2至98%B。RT=0.85min,MS(ESI)m/z:532.15(M+H)⁺。分析型HPLC纯度(方法A):97%纯度。

[2269] 实施例160

[2270] (2-甲基吡啶-4-基)氨基甲酸(R)-(5-氟-2-(2-甲氧基-7-甲基喹啉-5-基)-7,8-二氢苯并呋喃并[5,4-d]噻唑-7-基)甲基酯

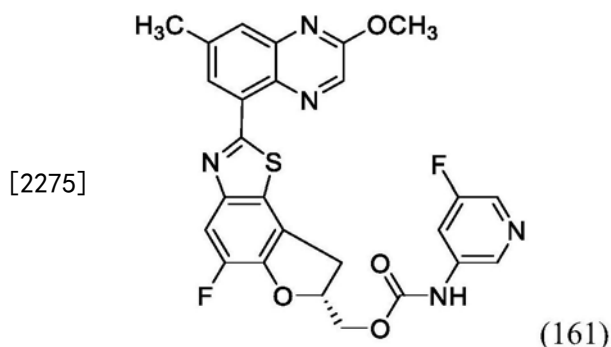


[2272] 将2-甲基吡啶-4-胺(15.05mg,0.139mmol)与吡啶(0.045mL,0.557mmol)一起溶于DCM(1.0mL)。逐滴添加中间体145F(32mg,0.070mmol)/DCM(2mL)并将反应在室温搅拌30分钟。LCMS分析显示起始物质完全消耗及作为混合物的主要组分的期望产物的形成。通过添加1.0N HCl(0.6mL)淬灭反应。真空除去二氯甲烷。将混合物溶于THF/DMSO(1:1,7mL),并用制备型HPLC(方法A,35-100%B,8分钟,然后100%B,4分钟)纯化。将期望级分置于SpeedVac

中过夜,以除去溶剂,然后溶于THF/EtOAc的混合物中,用饱和碳酸氢钠、盐水洗涤,经硫酸钠干燥并浓缩。将终产物冻干,得到实施例160 (25.8mg, 0.047mmol, 67.0%产率),其为黄色冻干物。¹H NMR (500MHz, THF) δ 9.28 (s, 1H), 8.72 (d, J=1.7Hz, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.26 (br.s., 1H), 7.77 (dd, J=1.8, 1.0Hz, 1H), 7.71 (d, J=11.0Hz, 1H), 7.34 (br.s., 1H), 7.17 (br.s., 1H), 5.40-5.31 (m, 1H), 4.55 (dd, J=12.1, 3.0Hz, 1H), 4.43 (dd, J=12.1, 6.3Hz, 1H), 4.10 (s, 3H), 3.67-3.61 (m, 1H), 3.37 (dd, J=15.7, 7.7Hz, 1H), 2.64 (s, 3H), 2.40 (s, 3H); ¹⁹F NMR (471MHz, THF) δ -140.56 (s, 1F); LC-MS: 方法H, 2至98%B。RT=0.87min, MS (ESI) m/z: 532.15 (M+H)⁺。分析型HPLC纯度(方法A): 96%纯度。

[2273] 实施例161

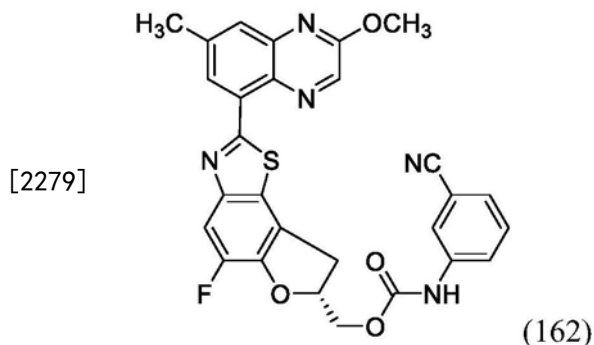
[2274] (5-氟吡啶-3-基)氨基甲酸(R)-(5-氟-2-(2-甲氧基-7-甲基喹喔啉-5-基)-7,8-二氢苯并呋喃并[5,4-d]噻唑-7-基)甲基酯



[2276] 将5-氟吡啶-3-胺 (15.60mg, 0.139mmol) 与吡啶 (0.045mL, 0.557mmol) 一起溶于DCM (1.0mL)。逐滴添加中间体145F (32mg, 0.070mmol) /DCM (2mL) 并将反应在室温搅拌30分钟。LCMS分析显示起始物质完全消耗及作为混合物的主要组分的期望产物的形成。通过添加1.0N HCl (0.6mL) 淬灭反应。真空除去二氯甲烷。将混合物溶于THF/DMSO (1:1, 7mL), 并用制备型HPLC (方法A, 65-100%B, 8分钟, 然后100%B, 4分钟) 纯化。将期望级分置于SpeedVac中过夜,以除去溶剂,然后溶于THF/EtOAc的混合物中,用饱和碳酸氢钠、盐水洗涤,经硫酸钠干燥并浓缩。将终产物冻干,得到实施例161 (28.6mg, 0.050mmol, 72.1%产率),其为黄色固体。¹H NMR (500MHz, THF) δ 9.46 (br.s., 1H), 8.72 (d, J=1.9Hz, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.08 (d, J=2.5Hz, 1H), 7.95 (d, J=11.0Hz, 1H), 7.77 (dd, J=1.9, 0.8Hz, 1H), 7.69 (d, J=11.0Hz, 1H), 5.41-5.34 (m, 1H), 4.57 (dd, J=12.4, 3.0Hz, 1H), 4.45 (dd, J=12.2, 6.2Hz, 1H), 4.11 (s, 3H), 3.67-3.61 (m, 1H), 3.38 (dd, J=15.4, 7.2Hz, 1H), 2.64 (s, 3H); ¹⁹F NMR (471MHz, THF) δ -128.57 (s, 1F), -140.56 (s, 1F); LC-MS: 方法H, 2至98%B。RT=1.02min, MS (ESI) m/z: 536.15 (M+H)⁺。分析型HPLC纯度(方法A): 94%纯度。

[2277] 实施例162

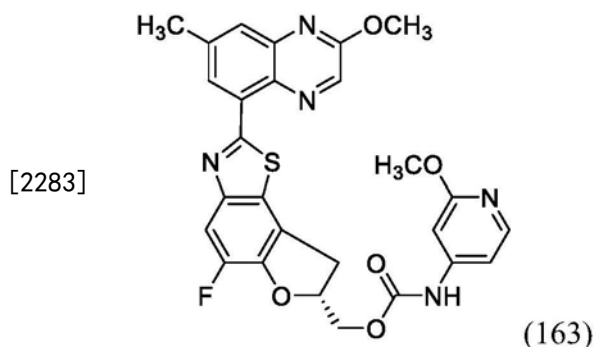
[2278] (3-氰基苯基)氨基甲酸(R)-(5-氟-2-(2-甲氧基-7-甲基喹喔啉-5-基)-7,8-二氢苯并呋喃并[5,4-d]噻唑-7-基)甲基酯



[2280] 将3-氨基苯甲腈(12.84mg, 0.109mmol)与吡啶(0.035mL, 0.435mmol)和DIEA(0.028mL, 0.163mmol)一起溶于DCM(1.0mL)。中逐滴添加中间体145F(25mg, 0.054mmol)/DCM(2mL)并将反应在室温搅拌30分钟。LCMS分析显示起始物质完全消耗及作为混合物的主要组分的期望产物的形成。通过添加1.0N HCl(0.6mL)淬灭反应。真空除去二氯甲烷。将混合物溶于THF/DMSO(1:1, 7mL),并用制备型HPLC(方法A, 80-100%B, 8分钟, 然后100%B, 4分钟)纯化。将期望级分置于SpeedVac中过夜,以除去溶剂,然后冻干,得到实施例162(16.2mg, 0.029mmol, 53.9%产率),其为黄色冻干物。¹H NMR(500MHz, THF) δ 9.33(br. s., 1H), 8.72(d, J=1.9Hz, 1H), 8.55(s, 1H), 7.88(s, 1H), 7.77(dd, J=1.9, 1.1Hz, 1H), 7.72-7.65(m, 2H), 7.39(t, J=8.0Hz, 1H), 7.30(dt, J=7.7, 1.2Hz, 1H), 5.40-5.33(m, 1H), 4.56(dd, J=12.1, 3.0Hz, 1H), 4.44(dd, J=12.2, 6.2Hz, 1H), 4.12(s, 3H), 3.66-3.61(m, 1H), 3.37(dd, J=15.4, 7.7Hz, 1H), 2.64(s, 3H); ¹⁹F NMR(471MHz, THF) δ -142.42(s, 1F); LC-MS: 方法H, 2至98%B. RT=1.08min, MS(ESI) m/z: 542.15 (M+H)⁺。分析型HPLC纯度(方法A): 98%纯度。

[2281] 实施例163

[2282] (2-甲氧基吡啶-4-基)氨基甲酸(R)-(5-氟-2-(2-甲氧基-7-甲基喹喔啉-5-基)-7,8-二氢苯并呋喃并[5,4-d]噻唑-7-基)甲基酯

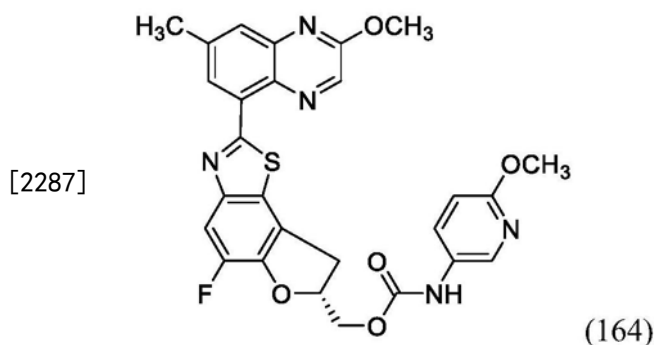


[2284] 将2-甲氧基吡啶-4-胺(13.50mg, 0.109mmol)与吡啶(0.035mL, 0.435mmol)和DIEA(0.028mL, 0.163mmol)一起溶于DCM(1.0mL)。逐滴添加中间体145F(25mg, 0.054mmol)/DCM(2mL)并将反应在室温搅拌30分钟。LCMS分析显示起始物质完全消耗及作为混合物的主要组分的期望产物的形成。通过添加1.0N HCl(0.6mL)淬灭反应。真空除去二氯甲烷。将混合物溶于THF/DMSO(1:1, 7mL),并用制备型HPLC(方法A, 50-100%B, 8分钟, 然后100%B, 4分钟)纯化。将期望级分置于SpeedVac中过夜,以除去溶剂,然后冻干,得到实施例163(13.3mg, 0.023mmol, 42.4%产率),其为黄色冻干物。¹H NMR(500MHz, THF) δ 9.29(s, 1H), 8.73(d, J=1.7Hz, 1H), 8.56(s, 1H), 7.90(d, J=5.8Hz, 1H), 7.77(s, 1H), 7.68(d, J=

11.0Hz, 1H), 6.94 (dd, $J=5.8, 1.7$ Hz, 1H), 6.91 (s, 1H), 5.40-5.32 (m, 1H), 4.55 (dd, $J=12.1, 3.0$ Hz, 1H), 4.42 (dd, $J=12.2, 6.2$ Hz, 1H), 4.11 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 3.64 (d, $J=9.9$ Hz, 1H), 3.37 (dd, $J=15.7, 7.7$ Hz, 1H), 2.64 (s, 3H); ^{19}F NMR (471MHz, THF) δ -140.56 (s, 1F); LC-MS: 方法H, 2至98%B。RT=0.90min, MS (ESI) m/z : 548.15 (M+H) $^{+}$ 。分析型HPLC纯度(方法A): 95%纯度。

[2285] 实施例164

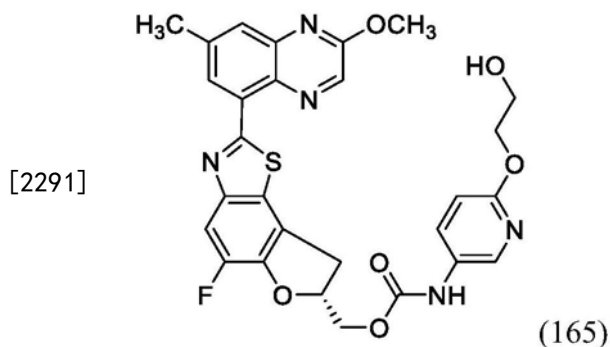
[2286] (6-甲氧基吡啶-3-基)氨基甲酸(R)-(5-氟-2-(2-甲氧基-7-甲基喹喔啉-5-基)-7,8-二氢苯并呋喃并[5,4-d]噻唑-7-基)甲基酯



[2288] 将6-甲氧基吡啶-3-胺(13.50mg, 0.109mmol)与吡啶(0.035mL, 0.435mmol)和DIEA(0.028mL, 0.163mmol)一起溶于DCM(1.0mL)。逐滴添加中间体145F(25mg, 0.054mmol)/DCM(2mL)并将反应在室温搅拌30分钟。LCMS分析显示起始物质完全消耗及期望产物的形成。通过添加1.0N HCl(0.6mL)淬灭反应。真空除去二氯甲烷。将混合物溶于THF/DMSO(1:1, 7mL), 并用制备型HPLC(方法A, 75-100%B, 8分钟, 然后100%B, 4分钟)纯化。将期望级分置于SpeedVac中过夜, 以除去溶剂, 然后冻干, 得到实施例164(9.8mg, 0.017mmol, 30.6%产率), 其为黄色冻干物。 ^1H NMR(500MHz, THF) δ 8.93 (br. s., 1H), 8.76 (d, $J=1.7$ Hz, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.18 (br. s., 1H), 7.86 (d, $J=7.7$ Hz, 1H), 7.80 (dd, $J=1.9, 0.8$ Hz, 1H), 7.74-7.68 (m, 1H), 6.67 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 5.42-5.35 (m, 1H), 4.55 (dd, $J=12.1, 3.3$ Hz, 1H), 4.43 (dd, $J=12.4, 6.1$ Hz, 1H), 4.15 (s, 3H), 3.84 (br. s., 3H), 3.68-3.64 (m, 1H), 3.41 (dd, $J=15.5, 7.6$ Hz, 1H), 2.68 (s, 3H); ^{19}F NMR(471MHz, THF) δ -140.56 (s, 1F); LC-MS: 方法H, 2至98%B。RT=1.03min, MS (ESI) m/z : 548.15 (M+H) $^{+}$ 。分析型HPLC纯度(方法A): 93%纯度。

[2289] 实施例165

[2290] (6-(2-羟基乙氧基)吡啶-3-基)氨基甲酸(R)-(5-氟-2-(2-甲氧基-7-甲基喹喔啉-5-基)-7,8-二氢苯并呋喃并[5,4-d]噻唑-7-基)甲基酯

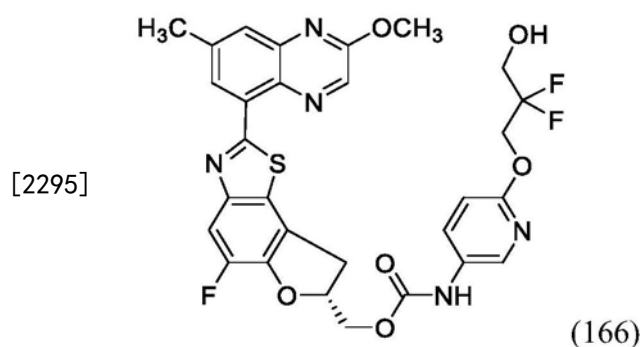


[2292] 将中间体I-55(22mg, 0.082mmol)与吡啶(0.035mL, 0.435mmol)和DIEA(0.028mL,

0.163mmol)一起溶于DCM(1.0mL)。逐滴添加中间体145F(25mg,0.054mmol)/DCM(2mL)并将反应在室温搅拌30分钟。LCMS分析显示起始物质完全消耗及期望产物的形成。通过添加1.0N HCl(0.6mL)淬灭反应。真空除去二氯甲烷。将粗品在高真空下干燥1小时,然后用THF(1.5mL)和4mL 20:1MeOH/浓HCl在室温处理1.5小时。HPLC和LCMS指示甲硅烷基完全脱保护。真空除去溶剂。将混合物溶于THF/DMSO(1:1,7mL),并用制备型HPLC(方法A,60-100%B,8分钟,然后100%B,4分钟)纯化。将期望级分置于SpeedVac中过夜,以除去溶剂,然后冻干,得到实施例165(22.9mg,0.037mmol,68.2%产率),其为黄色冻干物。¹H NMR(500MHz,THF) δ 9.64(br.s.,1H),8.70(d,J=1.7Hz,1H),8.63(s,1H),8.27(br.s.,1H),7.86(d,J=6.9Hz,1H),7.80(dd,J=1.9,0.8Hz,1H),7.72(d,J=11.3Hz,1H),6.66(d,J=8.3Hz,1H),5.45-5.37(m,1H),4.55(dd,J=12.4,3.0Hz,1H),4.40(dd,J=12.2,6.7Hz,1H),4.24(t,J=5.2Hz,2H),4.11(s,3H),3.74-3.69(m,2H),3.66(dd,J=15.8,9.8Hz,1H),3.45-3.36(m,1H),2.65(s,3H);¹⁹F NMR(471MHz,THF) δ -140.17(s,1F);LC-MS:方法H,2至98%B。RT=0.95min,MS(ESI)m/z:578.15(M+H)⁺。分析型HPLC纯度(方法A):94%纯度。

[2293] 实施例166

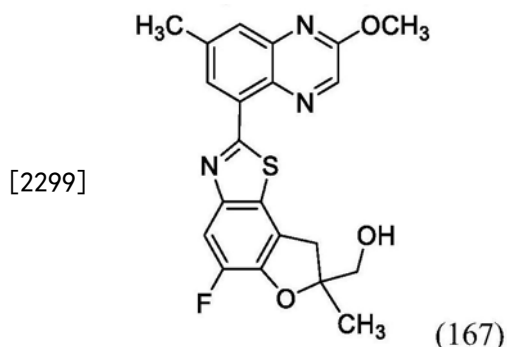
[2294] (6-(2,2-二氟-3-羟基丙氧基)吡啶-3-基)氨基甲酸(R)-(5-氟-2-(2-甲氧基-7-甲基喹喔啉-5-基)-7,8-二氢苯并呋喃并[5,4-d]噻唑-7-基)甲基酯



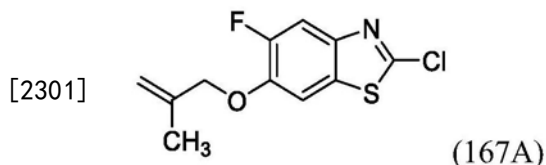
[2296] 将中间体I-56(10mg,0.031mmol)与吡啶(0.017mL,0.209mmol)和DIEA(0.014mL,0.079mmol)一起溶于DCM(1.0mL)。逐滴添加中间体145F(12.03mg,0.026mmol)/DCM(2mL)并将反应在室温搅拌50分钟。LCMS分析显示起始物质完全消耗及期望产物的形成。通过添加1.0N HCl(0.5mL)淬灭反应。真空除去二氯甲烷。将粗品在高真空下干燥1小时,然后用THF(1.5mL)和4mL 20:1MeOH/浓HCl在室温处理1.5小时。HPLC和LCMS指示甲硅烷基完全脱保护。真空除去溶剂。将混合物溶于THF/DMSO(1:1,5mL),并用制备型HPLC(方法A,70-100%B,8分钟,然后100%B,4分钟)纯化。将期望级分置于SpeedVac中过夜,以除去溶剂,然后冻干,得到实施例166(6.3mg,9.54 μ mol,36.4%产率),其为黄色冻干物。¹H NMR(500MHz,THF) δ 8.99(br.s.,1H),8.72(d,J=1.7Hz,1H),8.56(s,1H),8.17(br.s.,1H),7.89(br.s.,1H),7.77(dd,J=1.8,1.0Hz,1H),7.70(d,J=11.0Hz,1H),6.75(d,J=8.0Hz,1H),5.40-5.32(m,1H),4.58-4.49(m,3H),4.41(dd,J=12.1,6.1Hz,1H),4.11(s,3H),3.75(t,J=12.9Hz,2H),3.63(d,J=9.9Hz,1H),3.37(dd,J=15.5,7.6Hz,1H),2.64(s,3H);¹⁹F NMR(471MHz,THF) δ -118.29(s,2F),-142.42(s,1F);LC-MS:方法H,2至98%B。RT=1.02min,MS(ESI)m/z:628.15(M+H)⁺。分析型HPLC纯度(方法A):95%纯度。

[2297] 实施例167

[2298] (5-氟-2-(2-甲氧基-7-甲基喹啉-5-基)-7-甲基-7,8-二氢苯并呋喃并[5,4-d]噻唑-7-基) 甲醇

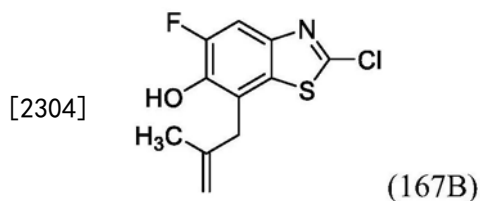


[2300] 中间体167A:2-氯-5-氟-6-((2-甲基烯丙基)氧基)苯并[d]噻唑



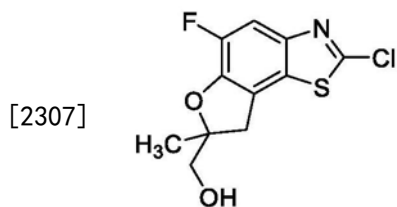
[2302] 向2-氯-5-氟苯并[d]噻唑-6-醇(4.1g, 20.14mmol)于DMF(50mL)中的溶液中添加3-溴-2-甲基丙-1-烯(2.79mL, 27.7mmol)和 Cs_2CO_3 (14.43g, 44.3mmol)。将反应混合物在室温搅拌2.0小时。TLC和LCMS指示反应完成。将反应混合物用水稀释,用乙酸乙酯(3X)萃取。有机层经 Na_2SO_4 干燥并减压浓缩。通过快速色谱(负载于氯仿中,0%至35%EtOAc/己烷,历时12分钟,使用120g硅胶管柱)纯化粗产物。合并期望级分并浓缩,得到中间体167A(5.1g, 19.79mmol, 98%产率),其为微黄色固体。 ^1H NMR(500MHz, 氯仿-d) δ 7.63(d, $J=11.0\text{Hz}$, 1H), 7.25(d, $J=6.6\text{Hz}$, 1H), 5.11(s, 1H), 5.02(s, 1H), 4.54(s, 2H), 1.84(s, 3H); ^{19}F NMR(376MHz, 氯仿-d) δ -132.81(s, 1F); LC-MS: 方法H, 2至98%B。RT=1.07min, MS(ESI) m/z : 258.3和260.3(M+H) $^+$ 。

[2303] 中间体167B:2-氯-5-氟-7-(2-甲基烯丙基)苯并[d]噻唑-6-醇



[2305] 将中间体167A(2.55g, 9.89mmol)于二苯醚(19.79ml)中的溶液置于预热的油浴(180℃)中。将反应混合物在190℃(油浴)加热3小时。TLC指示反应完成。冷却至室温后,反应混合物用EtOAc稀释,用1.0N NaOH(3X20mL)萃取。水溶液用EtOAc稀释并用3.0N HCl酸化。有机层用盐水洗涤,经硫酸钠干燥并浓缩。通过快速色谱(负载于氯仿/THF,5%至50%EtOAc/己烷,历时15分钟,使用120g硅胶管柱)纯化粗产物。合并期望级分并浓缩,得到中间体167B(1.530g, 5.94mmol, 60%产率): ^1H NMR(500MHz, 氯仿-d) δ 7.59(d, $J=10.2\text{Hz}$, 1H), 5.50(d, $J=5.5\text{Hz}$, 1H), 4.92(s, 1H), 4.81(d, $J=0.8\text{Hz}$, 1H), 3.58(s, 2H), 1.74(s, 3H); ^{19}F NMR(471MHz, 氯仿-d) δ -138.80(s, 1F); LC-MS: 方法H, 0至100%B。RT=2.12min, MS(ESI) m/z : 258.0和260.0(M+H) $^+$ 。

[2306] 中间体167C:(2-氯-5-氟-7-甲基-7,8-二氢苯并呋喃并[5,4-d]噻唑-7-基) 甲醇



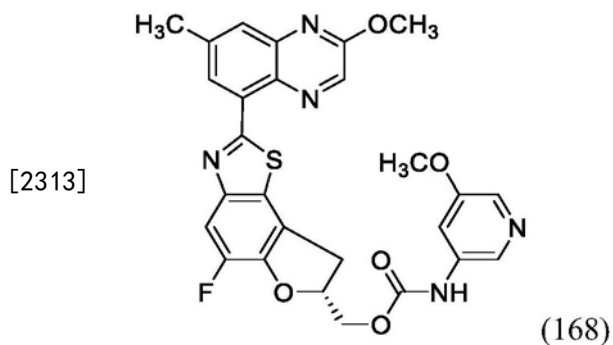
[2308] 向中间体167B (3.2g, 12.42mmol) 于CH₂Cl₂ (70mL) 中的溶液中添加mCPBA (4.17g, 18.63mmol)。将反应混合物在室温搅拌2小时, 此时TLC、HPLC和LCMS指示干净地转化为环氧化物。添加PTSA一水合物 (0.709g, 3.73mmol), 并将反应混合物在室温搅拌4小时。通过添加8%Na₂S₂O₃ (30mL) 淬灭反应, 在室温搅拌10分钟。收集有机层, 水层用CH₂Cl₂萃取。合并的有机层用饱和碳酸氢钠、盐水洗涤, 经硫酸钠干燥并浓缩。通过快速色谱 (负载于氯仿/THF, 5%至50%EtOAc/己烷, 历时15分钟, 使用120g硅胶管柱) 纯化粗产物。合并期望级分并浓缩, 得到中间体167C (2.71g, 9.90mmol, 80%产率), 其为白色固体。¹H NMR (500MHz, 氯仿-d) δ7.55 (d, J=10.7Hz, 1H), 3.85 (dd, J=12.1, 4.7Hz, 1H), 3.70 (dd, J=12.1, 7.2Hz, 1H), 3.50 (dd, J=15.7, 0.8Hz, 1H), 3.04 (dd, J=15.7, 0.6Hz, 1H), 1.98 (t, J=6.5Hz, 1H), 1.55 (s, 3H); ¹⁹F NMR (471MHz, 氯仿-d) δ-138.01 (s, 1F); LC-MS: 方法H, 2至98%B。RT=0.86min, MS (ESI) m/z: 274.3和276.3 (M+H)⁺。

[2309] 实施例167:

[2310] 向中间体I-9 (63.7mg, 0.292mmol)、中间体167C (100mg, 0.292mmol) 和PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂加合物 (11.93mg, 0.015mmol) 中添加甲苯 (1.2mL) 和EtOH (0.4mL)。将混合物超声处理1分钟, 并用氩气冲洗。向其中添加碳酸钠 (0.536mL, 2M, 0.804mmol)。将反应混合物于微波中在140℃加热45分钟。LCMS指示反应完成。将反应混合物直接负载至40g ISCO柱, 将其用己烷洗脱3分钟, 然后用0%至100%EtOAc/己烷的梯度洗脱20分钟。合并期望级分并浓缩。将化合物溶于DMSO并经由制备型LC/MS (方法A: 梯度: 50-100%B, 历经10分钟, 然后在100%B保持2分钟) 进一步纯化。合并含有期望产物的级分并经由离心蒸发进行干燥, 得到实施例167 (100mg, 0.231mmol, 79%产率)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ8.75 (s, 1H), 8.58 (d, J=1.8Hz, 1H), 7.88-7.79 (m, 2H), 5.20 (t, J=5.8Hz, 1H), 4.08 (s, 3H), 3.65-3.48 (m, 3H), 3.18 (d, J=15.6Hz, 1H), 2.63 (s, 3H), 1.48 (s, 3H)。¹⁹F NMR (376MHz, DMSO-d₆) δ-138.85 (s, 1F)。LC-MS: 方法B, RT=4.43min, MS (ESI) m/z: 412.0 (M+H)⁺。分析型HPLC纯度 (方法A): 95%。

[2311] 实施例168

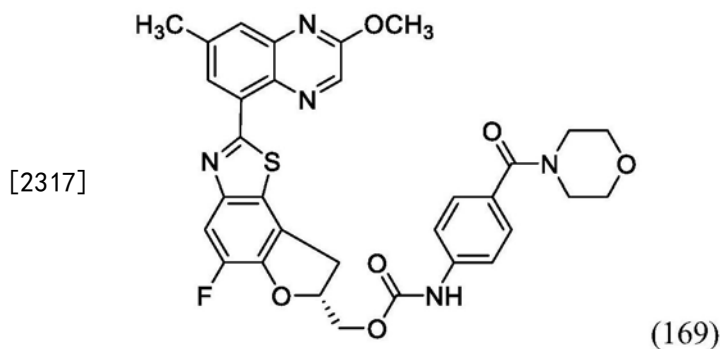
[2312] (5-甲氧基吡啶-3-基)氨基甲酸(R)-(5-氟-2-(2-甲氧基-7-甲基喹啶-5-基)-7,8-二氢苯并呋喃并[5,4-d]噻唑-7-基)甲基酯



[2314] 将5-甲氧基吡啶-3-胺(13.50mg, 0.109mmol)与吡啶(0.035mL, 0.435mmol)和DIEA(0.028mL, 0.163mmol)一起溶于DCM(1.0mL)。逐滴添加中间体145F(25mg, 0.054mmol)/DCM(2mL)并将反应在室温搅拌30分钟。LCMS分析显示起始物质完全消耗及期望产物的形成。通过添加1.0N HCl(0.6mL)淬灭反应。真空除去二氯甲烷。将混合物溶于THF/DMSO(1:1, 7mL), 并经由制备型LC/MS(方法C, 35-100%B, 历经15分钟, 然后在100%B保持0.75分钟)纯化。合并含有期望产物的级分并经由真空蒸发进行干燥, 得到实施例168(11.9mg, 0.022mmol, 39.6%产率)。¹H NMR(500MHz, DMSO-d₆) δ8.68(s, 1H), 8.53(s, 1H), 8.24(br. s., 1H), 7.96(br. s., 1H), 7.84(d, J=11.0Hz, 1H), 7.78(s, 1H), 7.55(br. s., 1H), 5.46-5.36(m, 1H), 4.54(dd, J=12.2, 2.4Hz, 1H), 4.41(dd, J=12.2, 7.0Hz, 1H), 4.07(s, 3H), 3.80(s, 3H), 3.66-3.56(m, 1H), 2.61(s, 3H); ¹⁹F NMR(471MHz, DMSO-d₆) δ-138.95(s, 1F); LC-MS: 方法C, 2至98%B。RT=2.04min, MS(ESI) m/z: 548.30 (M+H)⁺。分析型HPLC纯度(方法B): 99%。

[2315] 实施例169

[2316] (4-(吗啉-4-羰基)苯基)氨基甲酸(R)-(5-氟-2-(2-甲氧基-7-甲基喹喔啉-5-基)-7,8-二氢苯并呋喃并[5,4-d]噻唑-7-基)甲基酯

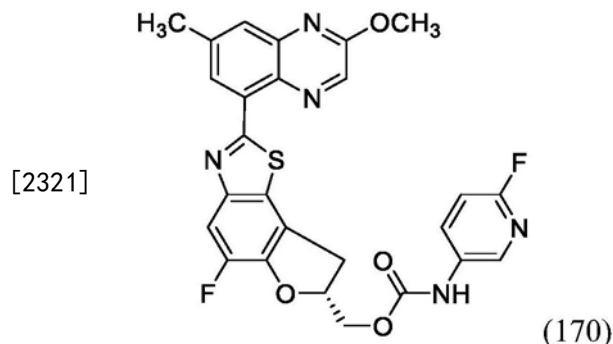


[2318] 将(4-氨基苯基)(吗啉代)甲酮(22.42mg, 0.109mmol)与吡啶(0.035mL, 0.435mmol)和DIEA(0.028mL, 0.163mmol)一起溶于DCM(1.0mL)。逐滴添加中间体145F(25mg, 0.054mmol)/DCM(2mL)并将反应在室温搅拌30分钟。LCMS分析显示起始物质完全消耗及期望产物的形成。通过添加1.0N HCl(0.6mL)淬灭反应。真空除去二氯甲烷。将混合物溶于THF/DMSO(1:1, 7mL), 并经由制备型LC/MS(方法C, 35-100%B, 历经15分钟, 然后在100%B保持5分钟)纯化。合并含有期望产物的级分并经由真空蒸发进行干燥, 得到实施例169(27.7mg, 0.043mmol, 79%产率)。¹H NMR(500MHz, DMSO-d₆) δ8.79-8.72(m, 1H), 8.59(s, 1H), 7.93-7.87(m, 1H), 7.84(s, 1H), 7.52(br. s., 2H), 7.34(d, J=7.9Hz, 2H), 5.44(d, J=7.9Hz, 1H), 4.63-4.51(m, 1H), 4.41(dd, J=12.1, 6.9Hz, 1H), 4.09(s, 3H), 3.67(dd, J=15.9, 9.8Hz, 1H), 3.57(br. s., 4H), 3.34(br. s., 4H), 2.64(s, 3H); ¹⁹F NMR(471MHz, DMSO-d₆)

δ -138.85 (s, 1F); LC-MS: 方法C, 2至98%B。RT=2.34min, MS (ESI) m/z: 630.30 (M+H)⁺。分析型HPLC纯度(方法B): 98%。

[2319] 实施例170

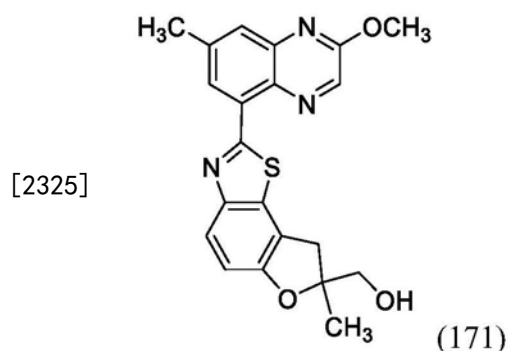
[2320] (6-氟吡啶-3-基)氨基甲酸(R)-(5-氟-2-(2-甲氧基-7-甲基喹喔啉-5-基)-7,8-二氢苯并呋喃并[5,4-d]噻唑-7-基)甲基酯



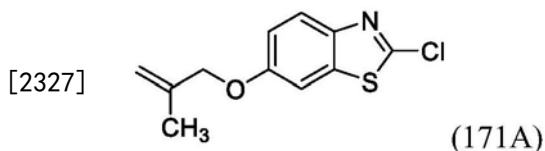
[2322] 将6-氟吡啶-3-胺(12.19mg, 0.109mmol)与吡啶(0.035mL, 0.435mmol)和DIEA(0.028mL, 0.163mmol)一起溶于DCM(1.0mL)。逐滴添加中间体145F(25mg, 0.054mmol)/DCM(2mL)并将反应在室温搅拌30分钟。LCMS分析显示起始物质完全消耗及期望产物的形成。通过添加1.0N HCl(0.6mL)淬灭反应。真空除去二氯甲烷。将混合物溶于THF/DMSO(1:1, 7mL), 并经由制备型LC/MS(方法C, 35-100%B, 历经15分钟, 然后在100%B保持5分钟)纯化。合并含有期望产物的级分并经由真空蒸发进行干燥, 得到实施例170(12.1mg, 0.022mmol, 41.1%产率)。¹H NMR(500MHz, 氯仿-d) δ 8.60(d, J=1.7Hz, 1H), 8.52(s, 1H), 8.12(br. s., 1H), 7.76(d, J=0.8Hz, 1H), 7.71(d, J=11.0Hz, 1H), 7.26(s, 2H), 6.90(br. s., 1H), 5.39-5.32(m, 1H), 4.60(dd, J=12.1, 3.0Hz, 1H), 4.45(dd, J=12.1, 6.3Hz, 1H), 4.13(s, 3H), 3.61(dd, J=15.7, 9.9Hz, 1H), 3.31(dd, J=15.7, 7.2Hz, 1H), 2.65(s, 3H); ¹⁹F NMR(471MHz, 氯仿-d) δ -136.54(s, 1F), -138.73(br. s., 1F); LC-MS: 方法C, 2至98%B。RT=2.50min, MS (ESI) m/z: 536.10 (M+H)⁺。分析型HPLC纯度(方法B): 99%。

[2323] 实施例171

[2324] (2-(2-甲氧基-7-甲基喹喔啉-5-基)-7-甲基-7,8-二氢苯并呋喃并[5,4-d]噻唑-7-基)甲醇

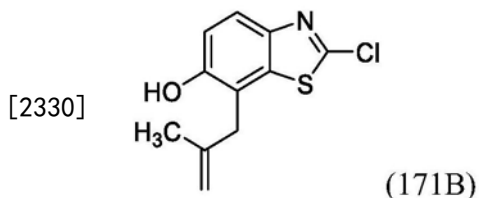


[2326] 中间体171A: 2-氯-6-((2-甲基烯丙基)氧基)苯并[d]噻唑



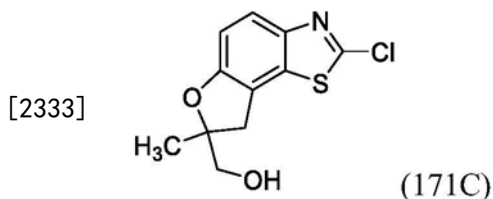
[2328] 向中间体144A (1.0g, 5.39mmol) 于DMF (20mL) 中的溶液中添加3-溴-2-甲基丙-1-烯 (0.652mL, 6.46mmol) 和 Cs_2CO_3 (4.39g, 13.47mmol)。将反应混合物在室温搅拌5小时, 此时LCMS和TLC指示反应完成。将反应混合物用EtOAc和水 (20mL) 稀释, 用1.0N HCl (40mL) 中和, 并用乙酸乙酯萃取。将有机层用盐水洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥并浓缩。通过快速色谱 (负载于氯仿中, 0%至70%EtOAc/己烷, 历时20分钟, 使用80g硅胶管柱) 纯化粗产物。合并期望级分并浓缩, 得到中间体171A (1.29g, 5.38mmol, 100%产率), 其为白色固体。 ^1H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 7.83 (d, $J=9.0\text{Hz}$, 1H), 7.25 (d, $J=2.4\text{Hz}$, 1H), 7.11 (dd, $J=8.9, 2.5\text{Hz}$, 1H), 5.12 (s, 1H), 5.03 (s, 1H), 4.50 (s, 2H), 1.86 (s, 3H)。LC-MS: 方法C, RT=2.25min, MS (ESI) m/z : 240.0 (M+H) $^+$ 。

[2329] 中间体171B: 2-氯-7-(2-甲基烯丙基) 苯并[d]噻唑-6-醇



[2331] 将中间体171A (1.29g, 5.38mmol) 于N,N-二乙基苯胺 (7mL) 中的溶液在190 $^{\circ}\text{C}$ (油浴) 在氩气下加热2小时。冷却至室温后, 反应混合物用EtOAc稀释, 用3.0N HCl (3X50mL)、盐水 (2X) 洗涤。有机层经硫酸钠干燥并浓缩。通过快速色谱 (负载于氯仿中, 0%至50%EtOAc/己烷, 历时30分钟, 使用120g硅胶管柱) 纯化粗产物。合并期望级分并浓缩, 得到中间体171B (590mg, 2.461mmol, 45.7%产率), 其为白色固体。 ^1H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 7.71 (d, $J=8.6\text{Hz}$, 1H), 7.01 (d, $J=8.6\text{Hz}$, 1H), 5.40 (s, 1H), 4.96 (s, 1H), 4.88 (d, $J=0.7\text{Hz}$, 1H), 3.54 (s, 2H), 1.76 (s, 3H)。LC-MS: 方法C, RT=2.15min, MS (ESI) m/z : 240.0 (M+H) $^+$ 。回收起始物质171A (0.7g, 2.92mmol, 54.3%产率)。

[2332] 中间体171C: (2-氯-7-甲基-7,8-二氢苯并呋喃并[5,4-d]噻唑-7-基) 甲醇



[2334] 向中间体171B (212mg, 0.884mmol) 于二氯甲烷 (5mL) 中的溶液中添加mCPBA (297mg, 1.327mmol)。将反应混合物在室温搅拌3小时。添加PTSA (33.6mg, 0.177mmol) 并将反应混合物在室温搅拌过夜。混合物用EtOAc、8% $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 稀释, 并用EtOAc萃取。合并的有机层用饱和碳酸氢钠、盐水洗涤, 经硫酸钠干燥并浓缩。通过快速色谱 (负载于氯仿中, 0%至60%EtOAc/己烷, 历时20分钟, 使用40g硅胶管柱) 纯化粗产物。合并期望级分并浓缩, 得到中间体171C (180mg, 0.704mmol, 80%产率), 其为白色固体。 ^1H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 7.72 (d, $J=8.6\text{Hz}$, 1H), 6.93 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 1H), 3.85-3.73 (m, 1H), 3.71-3.63 (m, 1H), 3.40 (d, J

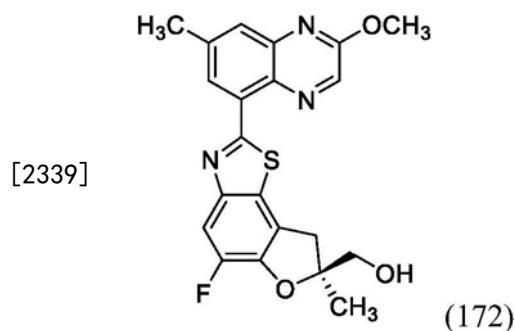
=15.6Hz, 1H), 2.99 (d, J=15.6Hz, 1H), 1.90 (dd, J=7.5, 5.7Hz, 1H), 1.51 (s, 3H)。LC-MS: 方法C, RT=1.85min, MS (ESI) m/z: 256.0 (M+H)⁺。

[2335] 实施例171:

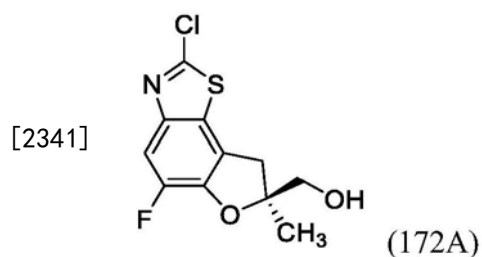
[2336] 向中间体I-9 (49.9mg, 0.229mmol)、中间体171C (65mg, 0.254mmol) 和PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂加合物(10.38mg, 0.013mmol) 中添加甲苯(1.2mL) 和EtOH(0.4mL)。将混合物超声处理1分钟, 并用氩气冲洗。向其中添加碳酸钠(0.466mL, 2M, 0.699mmol)。将反应混合物于微波中在140℃加热45分钟。LCMS指示反应完成。将反应混合物直接负载至40g ISCO柱, 将其用己烷洗脱3分钟, 然后用0%至100% EtOAc/己烷的梯度洗脱20分钟。合并期望级分并浓缩。将粗品溶于DMSO并经由制备型LC/MS (方法D: 40-95%B, 历经10分钟, 然后在100%B保持5分钟) 进一步纯化。合并含有期望产物的级分并经由离心蒸发进行干燥, 得到实施例171 (67mg, 0.170mmol, 74.4%产率)。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 8.75 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 7.88 (d, J=8.9Hz, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.00 (d, J=8.9Hz, 1H), 5.15 (t, J=5.8Hz, 1H), 4.08 (s, 3H), 3.65-3.34 (m, 2H), 3.08 (d, J=15.9Hz, 1H), 2.63 (s, 3H)。LC-MS: 方法L, RT=2.26min, MS (ESI) m/z: 394.00 (M+H)⁺。分析型HPLC纯度(方法B): 99%。

[2337] 实施例172

[2338] (S)-(5-氟-2-(2-甲氧基-7-甲基喹啉-5-基)-7-甲基-7,8-二氢苯并呋喃并[5,4-d]噻唑-7-基) 甲醇



[2340] 中间体172A: (S)-(2-氯-5-氟-7-甲基-7,8-二氢苯并呋喃并[5,4-d]噻唑-7-基) 甲醇



[2342] 使用以下条件对中间体167C (3.06g, 11.18mmol) 进行手性SFC分离: 仪器: Berger II Prep SFC; Chiralpak ID, 4.6x 250mm, 5微米; 流动相: 8% MeOH/92% CO₂; 流动条件: 2mL/min, 150巴, 40℃; 检测器波长: 220nm。进样细节: 1mL约30mg/mL于MeOH中。将第一洗脱级分(第一峰, RT=2.7min) 浓缩, 得到中间体172A (1.2g, 4.38mmol, 39.2%产率): LC-MS: 方法H, 2至98%B。RT=0.86min, MS (ESI) m/z: 274.3和276.3 (M+H)⁺。e.e. >99%。

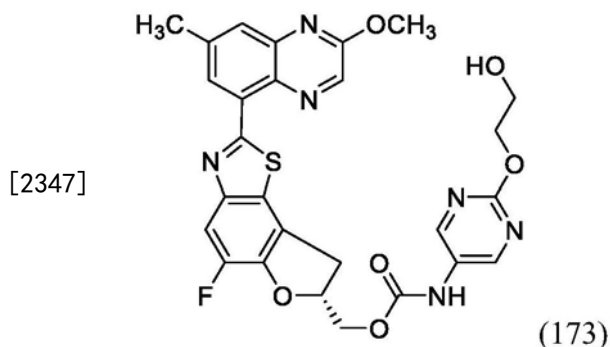
[2343] 实施例172:

[2344] 向中间体I-9 (405mg, 1.856mmol)、中间体172A (508mg, 1.856mmol) 和PdCl₂

(dppf) -CH₂Cl₂加合物 (68.2mg, 0.084mmol) 中添加甲苯 (9mL) 和EtOH (3mL)。将混合物超声处理1分钟,并用氩气冲洗。向其中添加Na₂CO₃ (2M, 2.475mL, 3.71mmol)。将反应混合物于微波中在145℃加热50分钟,此时HPLC和TLC指示反应完成。将反应混合物于EtOAc/THF/盐水中稀释,超声处理,并经湿硅藻土垫过滤。收集有机层,用盐水洗涤,经硫酸钠干燥并浓缩。粗固体用MeOH研磨。通过过滤收集固体,得到粗产物 (800mg)。粗产物用MeOH (3X) 研磨,超声处理并离心。从固体中分出液体。将固体冻干,得到实施例172 (401mg, 0.965mmol, 52%产率)。浓缩液体。HPLC指示约20-30%产物。将残余物溶于DMSO并用制备型HPLC (方法A, 500-100%B, 8分钟,然后100%B, 4分钟) 纯化。将期望级分置于SpeedVac中过夜,以除去溶剂,然后冻干,得到另外实施例172 (60mg)。¹H NMR (500MHz, THF) δ 8.70 (d, J=1.9Hz, 1H), 8.55 (s, 1H), 7.74 (d, J=0.8Hz, 1H), 7.63 (d, J=11.3Hz, 1H), 4.36 (t, J=6.3Hz, 1H), 4.10 (s, 3H), 3.72-3.67 (m, 1H), 3.63-3.60 (m, 1H), 3.12 (d, J=15.4Hz, 1H), 2.45 (d, J=15.4Hz, 1H), 2.63 (s, 3H), 1.52 (s, 3H); ¹H NMR (500MHz, 氯仿-d) δ 8.57 (d, J=1.9Hz, 1H), 8.55 (s, 1H), 7.78 (d, J=0.8Hz, 1H), 7.75 (d, J=10.7Hz, 1H), 4.14 (s, 3H), 3.88 (d, J=12.1Hz, 1H), 3.76 (d, J=12.4Hz, 1H), 3.59 (d, J=15.4Hz, 1H), 3.17 (d, J=15.4Hz, 1H), 2.65 (s, 3H), 1.59 (s, 3H); ¹⁹F NMR (471MHz, THF) δ -140.69 (s, 1F); LC-MS: 方法H, 2至98%B。RT=1.14min, MS (ESI) m/z: 412.4 (M+H)⁺。分析型HPLC纯度 (方法A): 99.9%纯度。

[2345] 实施例173

[2346] (2-(2-羟基乙氧基)嘧啶-5-基)氨基甲酸(R)-(5-氟-2-(2-甲氧基-7-甲基喹喔啉-5-基)-7,8-二氢苯并呋喃并[5,4-d]噻唑-7-基)甲基酯

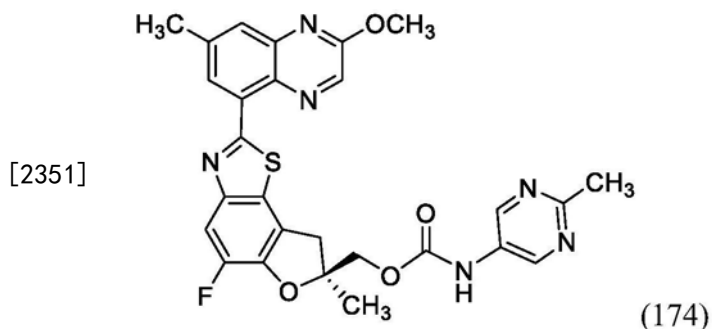


[2348] 将中间体I-57 (27.9mg, 0.104mmol) 与吡啶 (0.039mL, 0.487mmol) 和DIEA (0.032mL, 0.183mmol) 一起溶于DCM (1.0mL)。逐滴添加中间体145F (28mg, 0.061mmol) /2mL DCM,并将反应混合物在室温搅拌50分钟。反应用1.0N HCl (0.5mL) 淬灭。真空除去所有溶剂。将粗品在高真空下干燥1小时,然后用THF (1.5mL) 和3mL 20:1MeOH/浓HCl在室温处理1.5小时。HPLC和LCMS指示甲硅烷基完全脱保护。真空除去溶剂。将粗品溶于THF/DMSO (1:1, 7mL),使用制备型HPLC (方法A, 50-100%B, 8分钟,然后100%B, 4分钟) 纯化。将期望级分置于SpeedVac中过夜,以除去溶剂,然后冻干,得到实施例173 (24mg, 0.040mmol, 65.4%产率),其为黄色冻干物。¹H NMR (500MHz, THF) δ 8.73 (d, J=1.9Hz, 1H), 8.60 (br. s., 1H), 8.57 (s, 1H), 8.07 (s, 3H), 7.78 (dd, J=1.8, 1.0Hz, 1H), 7.68 (d, J=11.0Hz, 1H), 5.36 (ddd, J=10.3, 4.7, 2.3Hz, 1H), 4.65 (s, 3H), 4.55 (dd, J=12.2, 3.2Hz, 1H), 4.43 (dd, J=12.1, 6.1Hz, 1H), 4.28 (t, J=5.0Hz, 2H), 3.75 (br. s., 3H), 3.67-3.62 (m, 1H), 3.38 (dd, J=15.7, 7.4Hz, 1H), 2.65 (s, 3H); ¹⁹F NMR (471MHz, THF) δ -142.43 (s, 1F); LC-MS: 方法H, 2至98%B。RT

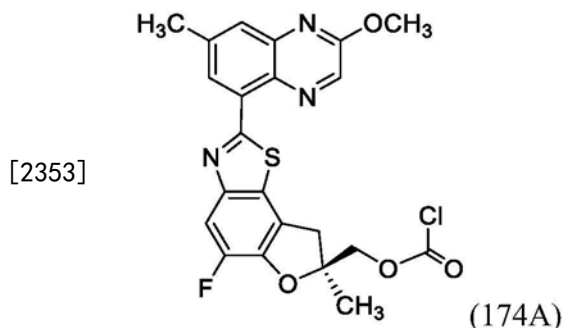
=0.93min, MS (ESI) m/z : 579.15 (M+H)⁺。分析型HPLC纯度(方法A): 96%纯度。

[2349] 实施例174

[2350] (2-甲基嘧啶-5-基)氨基甲酸(S)-(5-氟-2-(2-甲氧基-7-甲基喹喔啉-5-基)-7-甲基-7,8-二氢苯并呋喃并[5,4-d]噻唑-7-基)甲基酯



[2352] 中间体174A: 氯甲酸(S)-(5-氟-2-(2-甲氧基-7-甲基喹喔啉-5-基)-7-甲基-7,8-二氢苯并呋喃并[5,4-d]噻唑-7-基)甲基酯



[2354] 向实施例172 (30mg, 0.073mmol) 于THF (2ml) 中的溶液中添加15%光气/甲苯 (0.206ml, 0.292mmol), 接着添加DIEA (0.076ml, 0.437mmol)。将反应混合物在室温搅拌30分钟, 此时LCMS指示反应完成。在真空下完全除去溶剂和过量光气, 得到中间体174A, 其未经纯化即用于下一步。LC-MS: 方法C, RT=2.65min, MS (ESI) m/z : 474.0 (M+H)⁺。

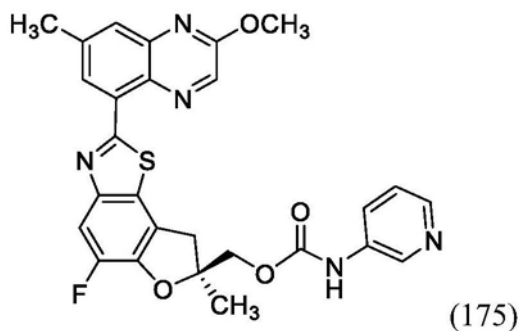
[2355] 实施例174:

[2356] 将中间体174A (10mg, 0.021mmol) / 二氯甲烷 (1mL) 逐滴添加至2-甲基嘧啶-5-胺 (4.61mg, 0.042mmol) 和吡啶 (0.017ml, 0.211mmol) 于二氯甲烷 (0.5mL) 中的溶液中。将反应混合物在室温搅拌0.5小时, 此时LCMS和HPLC指示反应完成。反应混合物用EtOAc稀释, 用0.5N HCl洗涤。有机层用盐水洗涤, 经硫酸钠干燥并浓缩。将粗品溶于DMSO并经由制备型LC/MS (方法D: 梯度: 45-90%B, 历经10分钟, 然后在100%B保持5分钟) 纯化。合并含有期望产物的级分并经由离心蒸发进行干燥, 得到实施例174 (7.8mg, 0.014mmol, 67.6%产率)。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 10.02 (br. s., 1H), 8.72 (s, 3H), 8.56 (s, 1H), 7.85 (d, J=11.3Hz, 1H), 7.81 (s, 1H), 4.49-4.32 (m, 2H), 4.07 (s, 3H), 3.57-3.29 (m, 2H), 2.62 (s, 3H), 2.54 (s, 3H), 1.60 (s, 3H)。LC-MS: 方法L, 0至100%B。RT=2.27min, MS (ESI) m/z : 547.15 (M+H)⁺。分析型HPLC纯度(方法B): 100%。

[2357] 实施例175

[2358] 吡啶-3-基氨基甲酸(S)-(5-氟-2-(2-甲氧基-7-甲基喹喔啉-5-基)-7-甲基-7,8-二氢苯并呋喃并[5,4-d]噻唑-7-基)甲基酯

[2359]

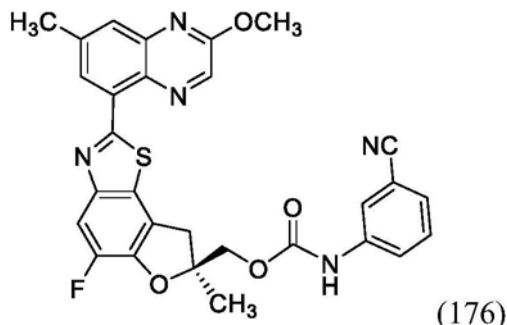


[2360] 将中间体174A (10mg, 0.021mmol) 于二氯甲烷 (1mL) 逐滴添加至吡啶-3-胺 (3.97mg, 0.042mmol) 和吡啶 (0.017mL, 0.211mmol) 于二氯甲烷 (0.5mL) 中的溶液中。将反应混合物在室温搅拌0.5小时, 此时LCMS和HPLC指示反应完成。反应混合物用EtOAc稀释, 用0.5N HCl洗涤。有机层用盐水洗涤, 经硫酸钠干燥并浓缩。将粗品溶于DMSO并经由制备型LC/MS (方法D: 梯度: 45-90%B, 历经10分钟, 然后在100%B保持5分钟) 纯化。合并含有期望产物的级分并经由离心蒸发进行干燥, 得到实施例175 (7.7mg, 0.014mmol, 68.6%产率)。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ10.00 (br. s., 1H), 8.72 (s, 1H), 8.62 (br. s., 1H), 8.56 (s, 1H), 8.21 (br. s., 1H), 7.98-7.75 (m, 3H), 7.33 (br. s., 1H), 4.45-4.33 (m, 2H), 4.07 (s, 3H), 3.62-3.30 (m, 1H), 2.62 (s, 3H), 1.60 (s, 3H)。LC-MS: 方法L, RT=2.02min, MS (ESI) m/z: 532.15 (M+H)⁺。分析型HPLC纯度 (方法B): 100%。

[2361] 实施例176

[2362] (3-氰基苯基) 氨基甲酸 (S) - (5-氟-2- (2-甲氧基-7-甲基喹啉-5-基) -7-甲基-7,8-二氢苯并呋喃并[5,4-d]噻唑-7-基) 甲基酯

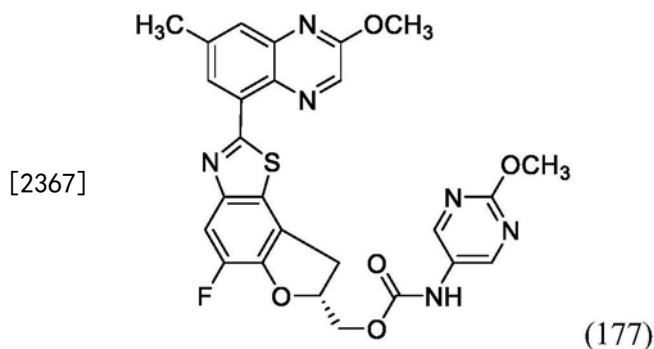
[2363]



[2364] 将中间体174A (10mg, 0.021mmol) / 二氯甲烷 (1mL) 逐滴添加至3-氨基苯甲腈 (4.99mg, 0.042mmol) 和吡啶 (0.017mL, 0.211mmol) 于二氯甲烷 (0.5mL) 中的溶液中。将反应混合物在室温搅拌0.5小时, 此时LCMS和HPLC指示反应完成。反应混合物用EtOAc稀释, 用0.5N HCl洗涤。有机层用盐水洗涤, 经硫酸钠干燥并浓缩。将粗品溶于DMSO并经由制备型LC/MS (方法D: 梯度: 50-100%B, 历经12分钟, 然后在100%B保持5分钟) 纯化。合并含有期望产物的级分并经由离心蒸发进行干燥, 得到实施例176 (7.7mg, 0.014mmol, 68.6%产率)。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ8.71 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 7.90-7.78 (m, 3H), 7.69 (br. s., 1H), 7.53-7.26 (m, 2H), 4.51-4.25 (m, 2H), 4.06 (s, 3H), 3.61-3.25 (m, 2H), 2.61 (s, 3H), 1.60 (s, 3H)。LC-MS: 方法L, RT=2.63min, MS (ESI) m/z: 556.20 (M+H)⁺。分析型HPLC纯度 (方法B): 100%。

[2365] 实施例177

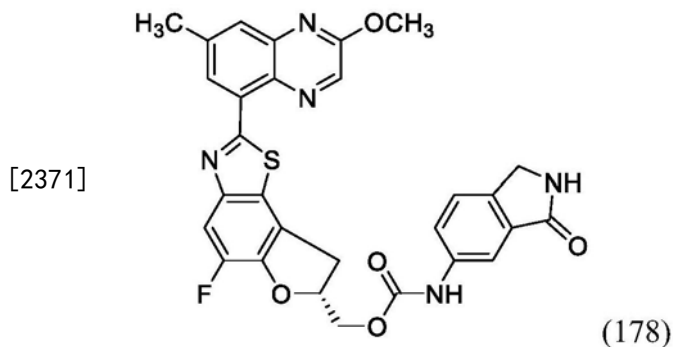
[2366] (2-甲氧基嘧啶-5-基)氨基甲酸(R)-(5-氟-2-(2-甲氧基-7-甲基喹喔啉-5-基)-7,8-二氢苯并呋喃并[5,4-d]噻唑-7-基)甲基酯



[2368] 将2-甲氧基嘧啶-5-胺(12.95mg,0.104mmol)与吡啶(0.039mL,0.487mmol)和DIEA(0.032mL,0.183mmol)一起溶于DCM(1.0mL)。逐滴添加中间体145F(28mg,0.061mmol)/2mL DCM,并将反应混合物在室温搅拌50分钟。反应用1.0N HCl(0.5mL)淬灭。真空除去所有溶剂。将粗品溶于DMSO/THF(2:1,6mL)并经由制备型LC/MS(方法C,50-100%B,历经18分钟,然后在100%B保持5分钟)纯化。合并含有期望产物的级分并经由真空蒸发进行干燥,得到实施例177(21.4mg,64%产率)。¹H NMR(500MHz,DMSO-d₆) δ8.72(s,1H),8.63(br.s.,2H),8.56(s,1H),7.87(d,J=11.0Hz,1H),7.82(s,1H),5.42(d,J=7.3Hz,1H),4.53(d,J=11.9Hz,1H),4.40(dd,J=12.1,6.6Hz,1H),4.08(s,3H),3.65(dd,J=15.7,9.9Hz,1H),3.42-3.32(m,1H),2.63(s,3H),2.55(s,3H);LC-MS:方法C,2至98%B。RT=2.32min,MS(ESI)m/z:549.15(M+H)⁺。分析型HPLC纯度(方法B):100%。

[2369] 实施例178

[2370] (3-氧代二氢异吲哚-5-基)氨基甲酸(R)-(5-氟-2-(2-甲氧基-7-甲基喹喔啉-5-基)-7,8-二氢苯并呋喃并[5,4-d]噻唑-7-基)甲基酯

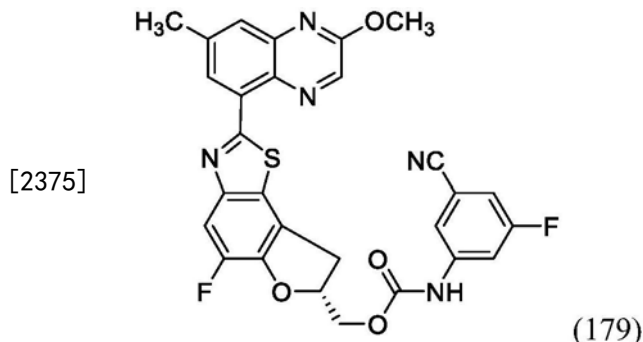


[2372] 将6-氨基异吲哚啉-1-酮(15.34mg,0.104mmol)与吡啶(0.039mL,0.487mmol)和DIEA(0.032mL,0.183mmol)一起溶于DCM(1.0mL)。逐滴添加中间体145F(28mg,0.061mmol)/2mL DCM,并将反应混合物在室温搅拌50分钟。反应用1.0N HCl(0.5mL)淬灭。真空除去所有溶剂。将粗品溶于DMSO/THF(2:1,6mL)并经由制备型LC/MS(方法C,40-100%B,历经18分钟,然后在100%B保持5分钟)纯化。合并含有期望产物的级分并经由真空蒸发进行干燥,得到实施例178(10.7mg,31%产率)。¹H NMR(500MHz,DMSO-d₆) δ8.72(s,1H),8.56(s,1H),8.51(br.s.,1H),7.86(d,J=10.7Hz,2H),7.81(br.s.,2H),7.61(br.s.,1H),7.46(d,J=5.8Hz,1H),5.48-5.38(m,1H),4.54(d,J=12.2Hz,1H),4.41(dd,J=12.1,7.2Hz,1H),4.29(s,2H),4.08(s,3H),3.64(dd,J=15.9,9.8Hz,1H),3.36(d,J=13.7Hz,1H),2.62(s,3H);

LC-MS: 方法C, 2至98%B。RT=2.21min, MS (ESI) m/z : 572.30 (M+H)⁺。分析型HPLC纯度(方法B): 100%。

[2373] 实施例179

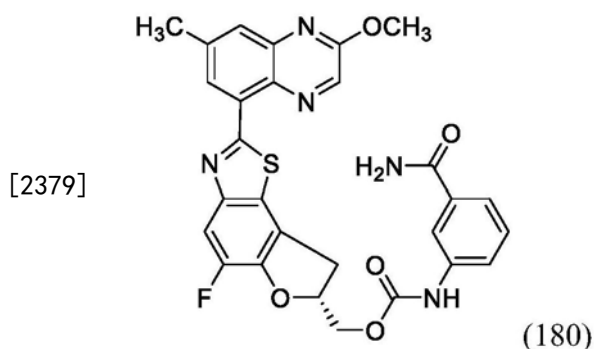
[2374] (3-氰基-5-氟苯基)氨基甲酸(R)-(5-氟-2-(2-甲氧基-7-甲基喹喔啉-5-基)-7,8-二氢苯并呋喃并[5,4-d]噻唑-7-基)甲基酯



[2376] 将3-氨基-5-氟苯甲腈(11.10mg, 0.082mmol)与吡啶(0.039mL, 0.487mmol)和DIEA(0.032mL, 0.183mmol)一起溶于DCM(1.0mL)。逐滴添加中间体145F(25mg, 0.054mmol)/2mL DCM, 并将反应混合物在室温搅拌50分钟。反应用1.0N HCl(0.5mL)淬灭。真空除去所有溶剂。将粗品溶于DMSO/THF(2:1, 6mL)并经由制备型LC/MS(方法C, 60-100%B, 历经10分钟, 然后在100%B保持5分钟)纯化。合并含有期望产物的级分并经由真空蒸发进行干燥, 得到实施例179(8.1mg, 26%产率)。¹H NMR(500MHz, DMSO-d₆) δ8.76(s, 1H), 8.60(s, 1H), 7.95-7.88(m, 1H), 7.85(s, 1H), 7.65(br. s., 2H), 7.46(d, J=7.9Hz, 1H), 5.52-5.40(m, 1H), 4.56(d, J=12.8Hz, 1H), 4.44(dd, J=12.2, 7.3Hz, 1H), 4.09(s, 3H), 3.68(dd, J=15.6, 9.5Hz, 1H), 2.64(s, 3H); LC-MS: 方法C, 2至98%B。RT=2.63min, MS (ESI) m/z : 560.15 (M+H)⁺。分析型HPLC纯度(方法B): 98%。

[2377] 实施例180

[2378] (3-氨甲酰基苯基)氨基甲酸(R)-(5-氟-2-(2-甲氧基-7-甲基喹喔啉-5-基)-7,8-二氢苯并呋喃并[5,4-d]噻唑-7-基)甲基酯

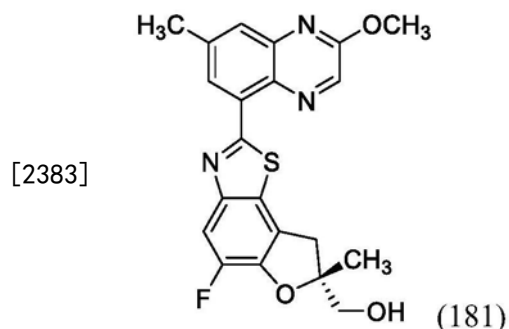


[2380] 将3-氨基苯甲酰胺(11.10mg, 0.082mmol)与吡啶(0.039mL, 0.487mmol)和DIEA(0.032mL, 0.183mmol)一起溶于DCM(1.0mL)。逐滴添加中间体145F(25mg, 0.054mmol)/2mL DCM, 并将反应混合物在室温搅拌50分钟。反应用1.0N HCl(0.5mL)淬灭。真空除去所有溶剂。将粗品溶于DMSO/THF(2:1, 6mL)并经由制备型LC/MS(方法C, 45-90%B, 历经10分钟, 然后在100%B保持5分钟)纯化。合并含有期望产物的级分并经由真空蒸发进行干燥, 得到实施例180(18mg, 58%产率)。¹H NMR(500MHz, DMSO-d₆) δ8.72(s, 1H), 8.56(s, 1H), 7.95

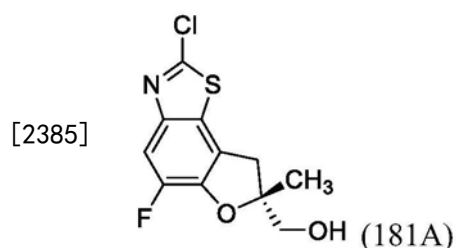
(br.s., 1H), 7.87 (d, J=11.3Hz, 2H), 7.81 (s, 1H), 7.58 (br.s., 1H), 7.48 (d, J=7.3Hz, 1H), 7.36-7.28 (m, 2H), 5.42 (d, J=7.9Hz, 1H), 4.53 (d, J=11.9Hz, 1H), 4.41 (dd, J=12.1, 6.9Hz, 1H), 4.08 (s, 3H), 3.69-3.60 (m, 1H), 3.40-3.32 (m, 1H), 2.62 (s, 3H); LC-MS: 方法C, 2至98%B。RT=2.22min, MS (ESI) m/z: 560.15 (M+H)⁺。分析型HPLC纯度(方法B): 98%。

[2381] 实施例181

[2382] (R) - (5-氟-2-(2-甲氧基-7-甲基喹啉-5-基)-7-甲基-7,8-二氢苯并呋喃并[5,4-d]噻唑-7-基) 甲醇



[2384] 中间体181A: (R) - (2-氯-5-氟-7-甲基-7,8-二氢苯并呋喃并[5,4-d]噻唑-7-基) 甲醇



[2386] 使用以下条件对中间体167C (3.06g, 11.18mmol) 进行手性SFC分离: 仪器: Berger II Prep SFC; Chiralpak ID, 4.6x 250mm, 5微米; 流动相: 8% MeOH/92% CO₂; 流动条件: 2mL/min, 150巴, 40℃; 检测器波长: 220nm。进样细节: 1mL约30mg/mL于MeOH中。将第二洗脱级分(第二峰, RT=3.6min) 浓缩, 得到中间体181A (1.2g, 4.38mmol, 39.2%产率): LC-MS: 方法H, 2至98%B。RT=0.86min, MS (ESI) m/z: 274.3和276.3 (M+H)⁺。e.e. >99%。

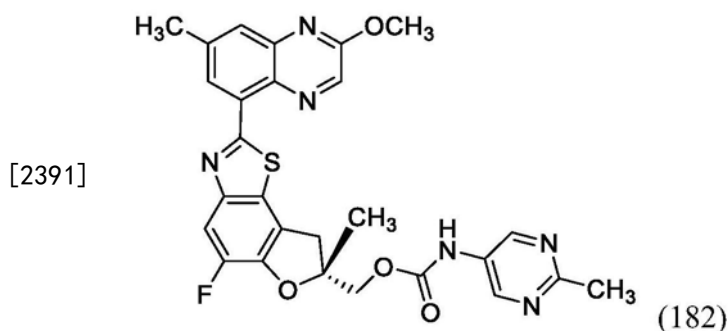
[2387] 实施例181:

[2388] 向中间体I-9 (40mg, 0.183mmol)、中间体181A (50.2mg, 0.183mmol) 和PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂加合物 (7.49mg, 9.17μmol) 中添加甲苯 (2mL) 和EtOH (0.7mL)。将混合物超声处理1分钟, 并用氩气冲洗。向其中添加Na₂CO₃ (2M, 0.183mL, 0.367mmol)。将反应混合物于微波中在135℃加热45分钟, 此时HPLC和TLC指示反应完成。将反应混合物直接负载到ISCO柱上, 通过快速色谱(负载于氯仿中, 0%至85% EtOAc/CH₂Cl₂, 历经10分钟, 使用12g硅胶管柱) 纯化。合并期望级分并浓缩, 得到粗产物 (72mg)。HPLC和LCMS指示约75%纯度。经由制备型LC/MS (方法C, 50-100%B, 历经22分钟, 然后在100%B保持5分钟) 纯化35mg粗品。合并含有期望产物的级分并经由真空蒸发进行干燥, 得到实施例181 (23mg)。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 8.68 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 7.83-7.75 (m, 2H), 4.06 (s, 3H), 3.60 (d, J=5.8Hz, 1H), 3.58-3.51 (m, 1H), 3.48 (d, J=15.9Hz, 1H), 3.15 (d, J=16.2Hz, 1H), 2.60 (s, 3H), 1.47 (s, 3H); LC-MS: 方法C, 2至98%B。RT=2.32min, MS (ESI) m/z: 412.30 (M+H)⁺。分析型HPLC纯度

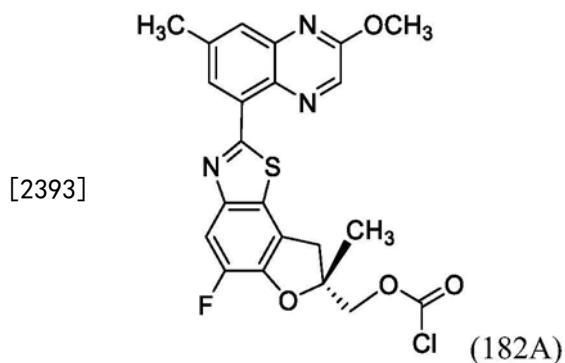
(方法B):100%。

[2389] 实施例182

[2390] (2-甲基嘧啶-5-基)氨基甲酸(R)-(5-氟-2-(2-甲氧基-7-甲基喹喔啉-5-基)-7-甲基-7,8-二氢苯并呋喃并[5,4-d]噻唑-7-基)甲基酯



[2392] 中间体182A:氯甲酸(R)-(5-氟-2-(2-甲氧基-7-甲基喹喔啉-5-基)-7-甲基-7,8-二氢苯并呋喃并[5,4-d]噻唑-7-基)甲基酯



[2394] 向实施例181 (30mg, 0.073mmol) 于THF (2ml) 中的溶液中添加15%光气/甲苯 (0.206ml, 0.292mmol), 接着添加DIEA (0.076ml, 0.437mmol)。将反应混合物在室温搅拌30分钟, 此时LCMS (用MeOH淬灭) 指示反应完成。在真空下完全除去溶剂和过量光气, 得到中间体182A, 其未经纯化即用于下一步。LC-MS: 方法C, RT=2.56和2.63min, MS (ESI) m/z: 470.0 (M+H)⁺ (氨基甲酸甲酯)。

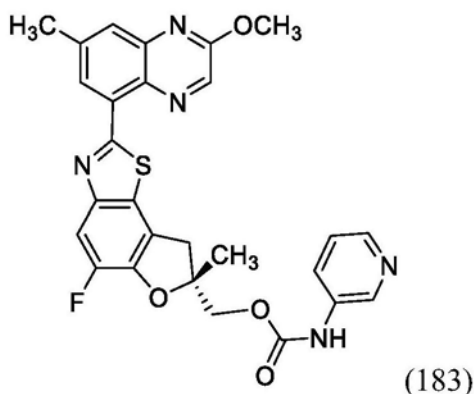
[2395] 实施例182:

[2396] 将中间体182A (10mg, 0.021mmol) / 二氯甲烷 (1mL) 逐滴添加至2-甲基嘧啶-5-胺 (4.61mg, 0.042mmol) 和吡啶 (0.017ml, 0.211mmol) 于二氯甲烷 (0.5mL) 中的溶液中。将反应混合物在室温搅拌0.5小时, 此时LCMS和HPLC指示反应完成。反应混合物用EtOAc稀释, 用0.5N HCl洗涤。有机层用盐水洗涤, 经硫酸钠干燥并浓缩。将粗品溶于DMSO并经由制备型LC/MS (方法D: 梯度: 45-90%B, 历经10分钟, 然后在100%B保持5分钟) 纯化。合并含有期望产物的级分并经由离心蒸发进行干燥, 得到实施例182 (8.4mg, 0.015mmol, 72.8%产率)。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 8.73 (s, 3H), 8.56 (s, 1H), 7.94-7.72 (m, 2H), 4.53-4.29 (m, 2H), 4.07 (s, 3H), 3.63-3.19 (m, 1H), 2.62 (s, 3H), 1.60 (s, 3H)。LC-MS: 方法L, 0至100%B。RT=2.27min, MS (ESI) m/z: 547.15 (M+H)⁺。分析型HPLC纯度 (方法B): 100%。

[2397] 实施例183

[2398] 吡啶-3-基氨基甲酸(R)-(5-氟-2-(2-甲氧基-7-甲基喹喔啉-5-基)-7-甲基-7,8-二氢苯并呋喃并[5,4-d]噻唑-7-基)甲基酯

[2399]

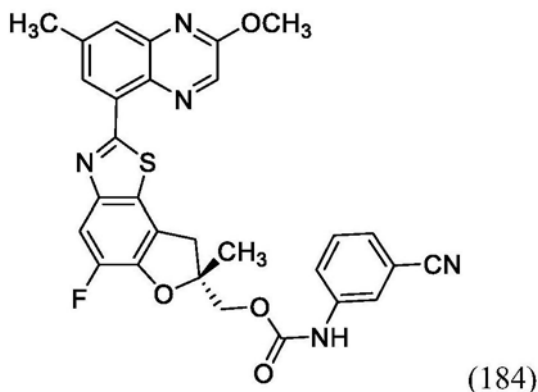


[2400] 将中间体182A (10mg, 0.021mmol) / 二氯甲烷 (1mL) 逐滴添加至吡啶-3-胺 (3.97mg, 0.042mmol) 和吡啶 (0.017mL, 0.211mmol) 于二氯甲烷 (0.5mL) 中的溶液中。将反应混合物在室温搅拌0.5小时, 此时LCMS和HPLC指示反应完成。反应混合物用EtOAc稀释, 用0.5N HCl洗涤。有机层用盐水洗涤, 经硫酸钠干燥并浓缩。将粗品溶于DMSO并经由制备型LC/MS (方法D: 梯度: 45-90%B, 历经10分钟, 然后在100%B保持5分钟) 纯化。合并含有期望产物的级分并经由离心蒸发进行干燥, 得到实施例183 (5.9mg, 0.011mmol, 52.6%产率)。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 10.09 (br. s., 1H), 8.71 (s, 1H), 8.66 (br. s., 1H), 8.55 (s, 1H), 8.25 (br. s., 1H), 7.95 (br. s., 1H), 7.85 (d, J=11.3Hz, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.40 (br. s., 1H), 4.48-4.25 (m, 2H), 4.06 (s, 3H), 3.58-3.23 (m, 1H), 2.61 (s, 3H), 1.61 (s, 3H)。LC-MS: 方法L, RT=2.04min, MS (ESI) m/z: 532.15 (M+H)⁺。分析型HPLC纯度 (方法B): 100%。

[2401] 实施例184

[2402] (3-氰基苯基) 氨基甲酸 (R) - (5-氟-2- (2-甲氧基-7-甲基喹啉-5-基) -7-甲基-7,8-二氢苯并呋喃并 [5,4-d] 噻唑-7-基) 甲基酯

[2403]

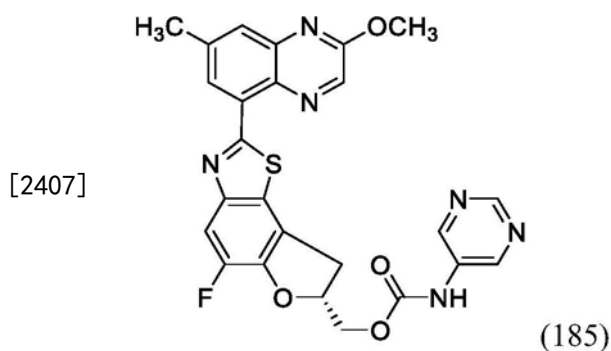


[2404] 将中间体182A (10mg, 0.021mmol) / 二氯甲烷 (1mL) 逐滴添加至3-氨基苯甲腈 (4.99mg, 0.042mmol) 和吡啶 (0.017mL, 0.211mmol) 于二氯甲烷 (0.5mL) 中的溶液中。将反应混合物在室温搅拌0.5小时, 此时LCMS和HPLC指示反应完成。反应混合物用EtOAc稀释, 用0.5N HCl洗涤。有机层用盐水洗涤, 经硫酸钠干燥并浓缩。将粗品溶于DMSO并经由制备型LC/MS (方法D: 梯度: 50-100%B, 历经12分钟, 然后在100%B保持5分钟) 纯化。合并含有期望产物的级分并经由离心蒸发进行干燥, 得到实施例184 (9.6mg, 0.017mmol, 82%产率)。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 10.11 (br. s., 1H), 8.72 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 7.95-7.79 (m, 3H), 7.69 (br. s., 1H), 7.50-7.17 (m, 2H), 4.56-4.23 (m, 2H), 4.07 (s, 3H), 3.60-3.23 (m, 2H), 2.62 (s, 3H), 1.60 (s, 3H)。LC-MS: 方法L, RT=2.63min, MS (ESI) m/z: 556.20 (M+H)⁺。分析型

HPLC纯度(方法B):100%。

[2405] 实施例185

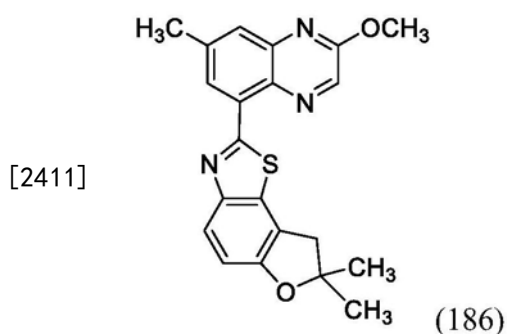
[2406] 嘧啶-5-基氨基甲酸(R)-(5-氟-2-(2-甲氧基-7-甲基喹喔啉-5-基)-7,8-二氢苯并呋喃并[5,4-d]噻唑-7-基)甲基酯



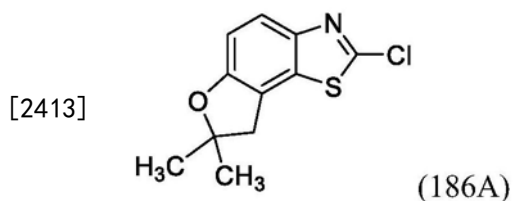
[2408] 将嘧啶-5-胺(9.84mg,0.104mmol)与吡啶(0.039mL,0.487mmol)和DIEA(0.032mL,0.183mmol)一起溶于DCM(1.0mL)。逐滴添加中间体145F(28mg,0.061mmol)/2mL DCM,并将反应混合物在室温搅拌50分钟。反应用1.0N HCl(0.5mL)淬灭。真空除去所有溶剂。将粗物质溶于DMSO/THF(2:1,6mL)并经由制备型LC/MS(方法C,45-70%B over 30min,然后在100%B保持5分钟)纯化。合并含有期望产物的级分并经由真空蒸发进行干燥,得到实施例185(1.6mg,4.3%产率)。¹H NMR(500MHz,DMSO-d₆) δ8.86(m,3H),8.76(s,1H),8.60(s,1H),7.90(d,J=11.0Hz,1H),7.85(br.s.,1H),5.45(d,J=7.9Hz,1H),4.57(d,J=12.2Hz,1H),4.45(dd,J=12.2,6.7Hz,1H),4.09(s,3H),3.68(dd,J=15.9,9.8Hz,1H),3.33(d,J=12.2Hz,1H),2.64(s,3H);LC-MS:方法C,2至98%B。RT=2.14min,MS(ESI)m/z:519.30(M+H)⁺。分析型HPLC纯度(方法B):>86%。

[2409] 实施例186

[2410] 2-(2-甲氧基-7-甲基喹喔啉-5-基)-7,7-二甲基-7,8-二氢苯并呋喃并[5,4-d]噻唑



[2412] 中间体186A:2-氯-7,7-二甲基-7,8-二氢苯并呋喃并[5,4-d]噻唑



[2414] 向中间体171B(51mg,0.213mmol)于二氯甲烷(1mL)中的溶液中添加PTSA

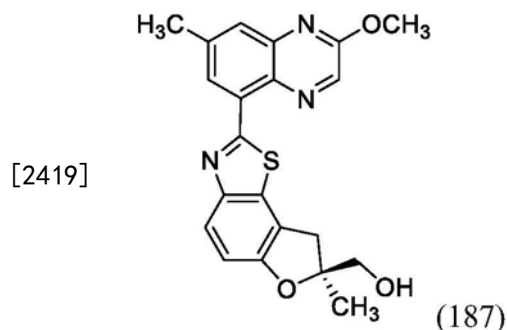
(24.28mg, 0.128mmol)。将反应混合物在室温搅拌过夜。TLC指示反应完成。将粗混合物直接负载到12g ISCO柱上进行纯化(负载于氯仿中, 0%至100%EtOAc/己烷, 历时15分钟)。收集期望级分并浓缩, 得到中间体186A (35mg, 0.146mmol, 68.6%产率), 其为白色固体。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 7.71 (d, J=8.6Hz, 1H), 6.91 (d, J=8.6Hz, 1H), 3.11 (s, 2H), 1.55 (s, 6H)。LC-MS: 方法C, RT=2.17min, MS (ESI) m/z: 240 (M+H)⁺。

[2415] 实施例186:

[2416] 向中间体I-9 (24.56mg, 0.113mmol)、中间体186A (30mg, 0.125mmol) 和PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂加合物((5.11mg, 6.26 μ mol) 中添加甲苯(0.75mL) 和EtOH(0.25mL)。将混合物超声处理1分钟, 并用氩气冲洗。向其中添加碳酸钠(229 μ l, 1.5M, 0.344mmol)。将反应混合物于微波中在140℃加热45分钟。LCMS指示反应完成。将反应混合物直接负载至40g ISCO柱, 将其用己烷洗脱3分钟, 然后用0%至100%EtOAc/己烷的梯度洗脱20分钟。合并期望级分并浓缩。将粗品溶于DMSO并经由制备型LC/MS(方法D: 梯度: 60-100%B, 历经20分钟, 然后在100%B保持5分钟然后方法D: 75-100%B, 历经25分钟, 然后在100%B保持7分钟) 进一步纯化两次。合并含有期望产物的级分并经由离心蒸发进行干燥, 得到实施例186 (5.8mg, 0.015mmol, 12.28%产率)。¹H NMR (500MHz, 氯仿-d) δ 8.61 (d, J=1.9Hz, 1H), 8.56 (s, 1H), 7.93 (d, J=8.5Hz, 1H), 7.79-7.66 (m, 1H), 6.98 (d, J=8.5Hz, 1H), 4.13 (s, 3H), 3.30-3.19 (m, 2H), 2.65 (s, 3H), 1.58 (s, 6H)。LC-MS: 方法L, RT=2.72min, MS (ESI) m/z: 378.15 (M+H)⁺。分析型HPLC纯度(方法B): 100%。

[2417] 实施例187

[2418] (S)-(2-(2-甲氧基-7-甲基喹啉-5-基)-7-甲基-7,8-二氢苯并呋喃并[5,4-d]噻唑-7-基) 甲醇

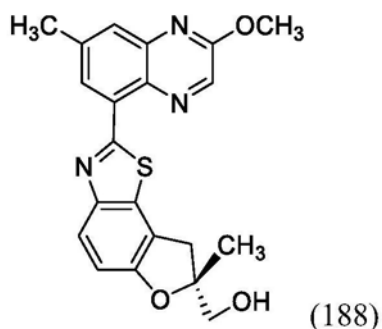


[2420] 经由Berger制备型SFC (Chiralcel OJ, 21x 250mm, 5微米, 流动相: 20%MeOH/80%CO₂ 流动条件: 45mL/min, 150巴, 40℃, 检测器波长: 220nm, 进样细节: 3mL/进样(约2.5mg/mL) 于MeOH:ACN+5%THF中) 分离实施例171 (60mg, 0.152mmol)。合并来自第一峰的级分(RT=11.2min) 并经由离心蒸发进行干燥, 得到实施例187 (22mg, 0.053mmol, 34.8%产率)。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 8.61 (d, J=1.8Hz, 1H), 8.56 (s, 1H), 7.93 (d, J=8.6Hz, 1H), 7.75 (d, J=0.7Hz, 1H), 7.00 (d, J=8.8Hz, 1H), 4.13 (s, 3H), 3.83-3.68 (m, 2H), 3.49 (d, J=15.4Hz, 1H), 3.13 (d, J=15.6Hz, 1H), 2.65 (s, 3H), 1.99 (t, J=6.6Hz, 1H), 1.55 (s, 3H)。LC-MS: 方法C, RT=2.39min, MS (ESI) m/z: 394.0 (M+H)⁺。分析型HPLC纯度(方法A): 95%。

[2421] 实施例188

[2422] (R)-(2-(2-甲氧基-7-甲基喹啉-5-基)-7-甲基-7,8-二氢苯并呋喃并[5,4-d]噻唑-7-基) 甲醇

[2423]

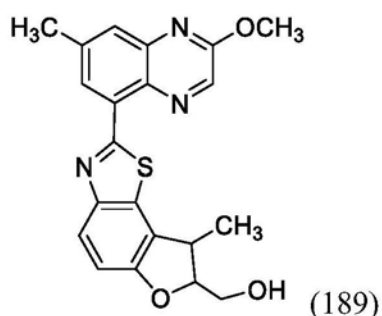


[2424] 经由Berger制备型SFC (Chiralcel OJ, 21x 250mm, 5微米, 流动相: 20% MeOH/80% CO₂ 流动条件: 45mL/min, 150巴, 40℃, 检测器波长: 220nm, 进样细节: 3mL/进样 (约2.5mg/mL) 于MeOH:ACN+5% THF中) 分离实施例171 (60mg, 0.152mmol)。合并来自第二峰的级分 (RT = 17.2min) 并经由离心蒸发进行干燥, 得到实施例188 (30mg, 0.072mmol, 47.5% 产率)。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 8.62 (d, J = 2.0Hz, 1H), 8.57 (s, 1H), 7.93 (d, J = 8.6Hz, 1H), 7.80-7.63 (m, 1H), 7.00 (d, J = 8.8Hz, 1H), 4.14 (s, 3H), 3.76 (dd, J = 13.1, 6.5Hz, 2H), 3.49 (d, J = 15.6Hz, 1H), 3.13 (d, J = 15.4Hz, 1H), 2.66 (s, 3H), 1.95 (t, J = 6.6Hz, 1H), 1.55 (s, 3H)。LC-MS: 方法C, RT = 2.39min, MS (ESI) m/z: 394.0 (M+H)⁺。分析型HPLC纯度 (方法A): 95%。

[2425] 实施例189

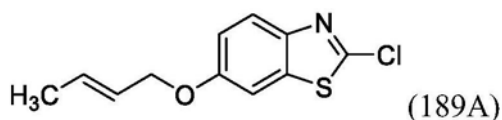
[2426] (2-(2-甲氧基-7-甲基喹啉-5-基)-8-甲基-7,8-二氢苯并呋喃并[5,4-d]噻唑-7-基) 甲醇

[2427]



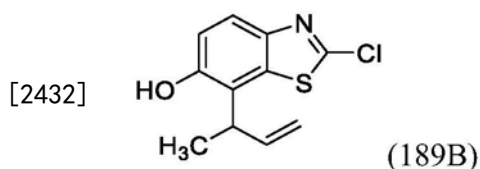
[2428] 中间体189A: (E)-6-(丁-2-烯-1-基氧基)-2-氯苯并[d]噻唑

[2429]



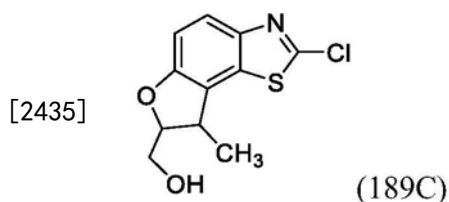
[2430] 向中间体144A (220mg, 1.185mmol) 于DMF (5mL) 中的溶液中添加 (E)-1-溴丁-2-烯 (0.147mL, 1.422mmol) 和碳酸铯 (965mg, 2.96mmol)。将混合物在室温搅拌4小时, 此时LCMS和TLC指示反应完成。将反应混合物用EtOAc和水 (5mL) 稀释, 用1.0N HCl (10mL) 中和, 并用乙酸乙酯萃取。将有机层用盐水洗涤, 经Na₂SO₄干燥并浓缩。通过快速色谱 (负载于氯仿中, 0%至70% EtOAc/己烷, 历时20分钟, 使用40g硅胶管柱) 纯化粗产物。合并期望级分并浓缩, 得到中间体189A (280mg, 1.168mmol, 99% 产率), 其为白色固体。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 7.81 (d, J = 9.0Hz, 1H), 7.23 (d, J = 2.6Hz, 1H), 7.08 (dd, J = 8.9, 2.5Hz, 1H), 5.97-5.70 (m, 2H), 4.52-4.48 (m, 2H), 1.78 (dd, J = 6.5, 1.2Hz, 3H)。LC-MS: 方法C, RT = 2.25min, MS (ESI) m/z: 240.0 (M+H)⁺。

[2431] 中间体189B: 7-(丁-3-烯-2-基)-2-氯苯并[d]噻唑-6-醇



[2433] 将中间体189A (60mg, 0.250mmol) 于N,N-二乙基苯胺 (0.5ml) 中的溶液在240℃于微波反应器中加热45分钟。冷却至室温后,反应混合物用EtOAc稀释,用3.0N HCl (3X10mL)、盐水 (2X) 洗涤。有机层经硫酸钠干燥并浓缩。通过快速色谱 (负载于氯仿中, 0%至50% EtOAc/己烷, 历时15分钟, 使用40g硅胶管柱) 纯化粗产物。合并期望级分并浓缩, 得到中间体189B (60mg, 0.250mmol, 100%产率), 其为白色固体。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 7.68 (d, J = 8.6Hz, 1H), 6.99 (d, J = 8.6Hz, 1H), 6.21 (ddd, J = 17.1, 10.9, 4.6Hz, 1H), 5.37 (d, J = 2.2Hz, 1H), 5.35-5.30 (m, 1H), 3.95 (ddt, J = 7.0, 4.6, 2.2Hz, 1H), 1.48 (d, J = 7.0Hz, 3H)。LC-MS: 方法C, RT = 2.17min, MS (ESI) m/z: 240.0 (M+H)⁺。

[2434] 中间体189C: (2-氯-8-甲基-7,8-二氢苯并呋喃并[5,4-d]噻唑-7-基) 甲醇



[2436] 向中间体189B (60mg, 0.250mmol) 于二氯甲烷 (3mL) 中的溶液中添加mCPBA (84mg, 0.375mmol)。将反应混合物在室温搅拌2小时。添加PTSA (9.52mg, 0.050mmol), 并将反应混合物在室温搅拌过夜。混合物用EtOAc和8%Na₂S₂O₃稀释, 用EtOAc萃取, 合并的有机层用饱和碳酸氢钠、盐水洗涤, 经硫酸钠干燥并浓缩。通过快速色谱 (负载于氯仿中, 0%至60% EtOAc/己烷, 历时20分钟, 使用40g硅胶管柱) 纯化粗产物。合并期望级分并浓缩, 得到中间体189C (45mg, 0.176mmol, 70.3%产率), 其为白色固体。LC-MS: 方法C, RT = 1.87min, MS (ESI) m/z: 256.0 (M+H)⁺。

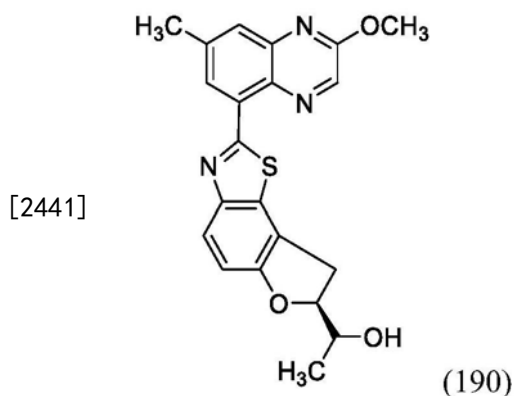
[2437] 实施例189:

[2438] 向中间体I-9 (34.5mg, 0.158mmol)、中间体189C (45mg, 0.176mmol) 和PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂加合物 (7.19mg, 8.80 μ mol) 中添加甲苯 (1.2mL) 和EtOH (0.4mL)。将混合物超声处理1分钟, 并用氩气冲洗。向其中添加碳酸钠 (0.323mL, 1.5M, 0.484mmol)。将反应混合物于微波中在140℃加热45分钟。LCMS指示反应完成。将反应混合物直接负载至40g ISCO柱, 将其用己烷洗脱3分钟, 然后用0%至100%EtOAc/己烷的梯度洗脱20分钟。合并期望级分并浓缩。将化合物溶于DMSO并经由制备型LC/MS (方法A: 30-100%B, 历经10分钟, 然后在100%B保持2分钟) 进一步纯化。合并含有期望产物的级分并经由离心蒸发进行干燥, 得到实施例189 (12mg, 0.029mmol, 16.46%产率)。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 8.59 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 7.98 (d, J = 8.8Hz, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.06 (dd, J = 8.7, 4.5Hz, 1H), 5.08-4.99 (m, 0.5H), 4.61 (td, J = 6.6, 3.1Hz, 0.5H), 4.14 (s, 3H), 4.08-3.62 (m, 3H), 2.65 (s, 4H), 1.59 (d, J = 6.8Hz, 1.5H), 1.47 (d, J = 7.3Hz, 1.5H)。LC-MS: 方法B, RT = 4.22min, MS (ESI) m/z: 394.0 (M+H)⁺。分析型HPLC纯度 (方法A): 98%。

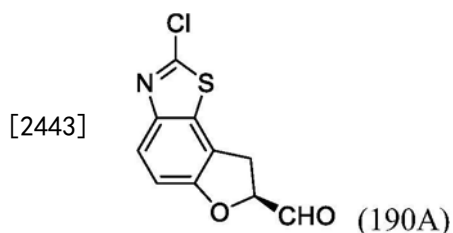
[2439] 实施例190

[2440] (S)-2-(2-甲氧基-7-甲基喹喔啉-5-基)-7,8-二氢苯并呋喃并[5,4-d]噻唑-7-

基) 乙醇

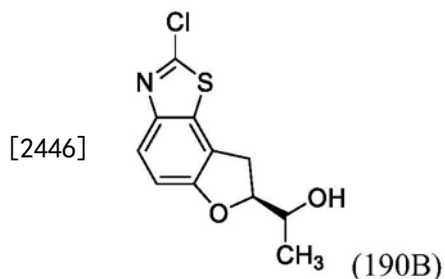


[2442] 中间体190A: (S)-2-氯-7,8-二氢苯并呋喃并[5,4-d]噻唑-7-甲醛



[2444] 在 -78°C ,将草酰氯(0.206mL,2.358mmol)于二氯甲烷(4.0mL)中的溶液逐滴用DMSO(0.335mL,4.72mmol)/二氯甲烷(0.5mL)处理并搅拌15分钟。添加中间体149A(285mg,1.179mmol)于二氯甲烷(3.0mL)中的溶液并将混合物搅拌45分钟。逐滴添加TEA(0.986mL,7.08mmol)/二氯甲烷(0.5mL),并将反应混合物在 -78°C 搅拌1.0小时,然后使其缓慢温热至室温。2小时后,将反应混合物用二氯甲烷稀释,通过添加水淬灭。收集有机层,用1.0N HCl、饱和碳酸氢钠、盐水洗涤,经硫酸钠干燥并浓缩,得到中间体190A(300mg,100%)。将粗品在高真空干燥过夜并且未经进一步纯化即用于下一步。 ^1H NMR(500MHz,氯仿-d) δ 9.90(d,J=0.5Hz,1H),7.80(d,J=8.8Hz,1H),7.11(d,J=8.8Hz,1H),5.25(ddd,J=10.9,5.9,0.8Hz,1H),3.62-3.54(m,1H),3.52-3.46(m,1H);LC-MS:方法H,2至98%B。RT=0.67min,MS(ESI)m/z:257.95和259.95(M+H) $^{+}$ 。

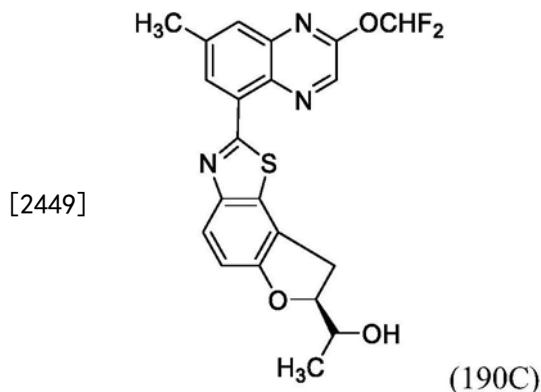
[2445] 中间体190B: (S)-2-氯-7,8-二氢苯并呋喃并[5,4-d]噻唑-7-基) 乙醇



[2447] 在 -10°C ,向中间体190A(300mg,1.164mmol)于THF(6mL)中的溶液中添加甲基溴化镁(3.0M于乙醚中,1.164mL,3.49mmol)。将反应混合物在 -10°C 至 0°C 之间搅拌40分钟,然后在室温搅拌1.0小时。反应在 0°C 用1.0M HCl(2.0mL)淬灭,用EtOAc稀释/盐水。在室温搅拌15分钟后,有机层用饱和碳酸钠、盐水洗涤,经硫酸钠干燥并浓缩。通过快速色谱(负载于氯仿中,0%至50%EtOAc/己烷,历时18分钟,使用40g硅胶管柱)纯化粗产物。合并期望级分并浓缩,得到中间体190B(90mg,0.352mmol,30.2%产率),其为非对映异构体的混合物。 ^1H

NMR (500MHz, 氯仿-d) δ 7.64-7.57 (m, 1H), 6.89-6.82 (m, 1H), 4.82-4.65 (m, 1H), 4.17-3.80 (m, 1H), 3.33-3.19 (m, 1H), 3.16-2.98 (m, 1H), 1.27和1.16 (d, $J=6.33\text{Hz}$, 3H); LC-MS: 方法H, 2至98%B。RT=0.77min, MS (ESI) m/z : 255.95和258.00 (M+H)⁺。

[2448] 中间体190C:s (S)-2-(2-(二氟甲氧基)-7-甲基喹啉-5-基)-7,8-二氢苯并呋喃并[5,4-d]噻唑-7-基)乙醇



[2450] 将I-1 (113mg, 0.446mmol) 和中间体190B (120mg, 0.469mmol) 于甲苯/EtOH (3:1) (4mL) 中的溶液添加至PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂加合物 (19.16mg, 0.023mmol)。将混合物用氩气冲洗1分钟。向其中添加1.5M Na₂CO₃ (0.688mL, 1.032mmol)。将反应混合物于微波中在140℃加热45分钟。HPLC指示反应完成。将反应混合物转移至圆底烧瓶中, 并真空除去甲苯/EtOH。粗品用MeOH处理, 超声处理。通过过滤收集析出物, 用水、MeOH洗涤并真空干燥, 得到中间体190C (115mg, 0.268mmol, 57.1%产率), 其为黄色固体。LC-MS: 方法H, 2至98%B。RT=0.98min, MS (ESI) m/z : 430.05 (M+H)⁺。

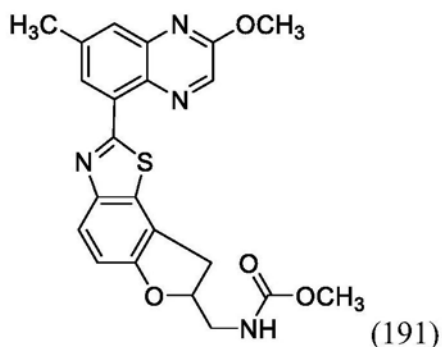
[2451] 实施例190:

[2452] 在室温, 向中间体190C (115mg, 0.268mmol) 于THF (4mL) 和MeOH (4mL) 中的溶液中添加4.0M甲醇钠/MeOH (0.268mL, 1.071mmol)。将反应混合物在50℃搅拌2.5小时。真空除去溶剂, 并将粗品用研磨MeOH。通过过滤收集析出物, 用MeOH淋洗, 用甲苯/THF (1:1, 20mL) 提取并在高真空下干燥, 得到粗产物 (105mg), 其为黄色固体。将15mg溶于DMSO并经由制备型LC/MS (方法C, 45-90%B, 历经20分钟, 然后在100%B保持5分钟) 纯化。合并含有期望产物的级分并经由真空蒸发进行干燥, 得到实施例190 (5.3mg)。¹HNMR指示比例为1:5的非对映异构体的混合物。主要异构体:¹HNMR (500MHz, 氯仿-d) δ 8.61 (s, 1H), 8.57-8.53 (m, 1H), 7.94-7.89 (m, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.04-6.98 (m, 1H), 4.95-4.76 (m, 1H), 4.28-4.21 (m, 1H), 4.13 (s, 3H), 3.51-3.42 (m, 1H), 3.37-3.17 (m, 1H), 2.61 (s, 3H), 1.36-1.28 (m, 3H); LC-MS: 方法C, 2至98%B。RT=0.98min, MS (ESI) m/z : 394.10 (M+H)⁺。分析型HPLC纯度 (方法B): 100%。

[2453] 实施例191

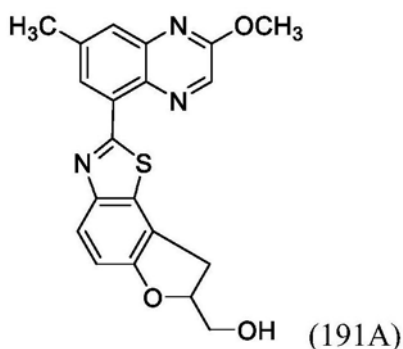
[2454] ((2-(2-甲氧基-7-甲基喹啉-5-基)-7,8-二氢苯并呋喃并[5,4-d]噻唑-7-基)甲基)氨基甲酸甲酯

[2455]



[2456] 中间体191A: (2-(2-甲氧基-7-甲基喹喔啉-5-基)-7,8-二氢苯并呋喃并[5,4-d]噻唑-7-基) 甲醇

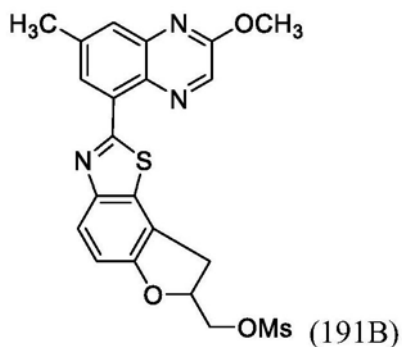
[2457]



[2458] 向中间体I-9 (273mg, 1.250mmol) 和中间体144D (318mg, 1.316mmol) 于甲苯 (7.5mL) 和EtOH (2.5mL) 中的溶液中添加PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂加合物 (47.3mg, 0.058mmol)。将混合物用氩气冲洗1分钟。向其中添加碳酸钠 (1.754mL, 1.5M, 2.63mmol)。将反应混合物于微波反应器在140℃加热45分钟, 此时HPLC指示反应完成。通过吹入氮气流过夜除去甲苯。将粗品用湿MeOH/水 (约15mL, 4:1) 处理, 超声处理。通过过滤收集析出物, 用水、MeOH洗涤直至MeOH洗液中无色。首先将析出物空气干燥, 然后在高真空下干燥, 得到深绿色固体。将深绿色固体溶于THF (60mL), 在55℃用450mg SilaMetS Thiol树脂 (来自Silicycle, R51030B, 1.28mmol/g) 处理3.0小时。混合物用EtOAc (20mL) 稀释, 经12g硅胶管柱过滤, 用100mL THF/EtOAc (1:1) 淋洗。浓缩滤液, 得到中间体191A (350mg, 0.922mmol, 78%产率), 其为黄色固体。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 8.62 (d, J=2.0Hz, 1H), 8.56 (s, 1H), 7.93 (d, J=8.6Hz, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.03 (d, J=8.6Hz, 1H), 5.21-5.06 (m, 1H), 4.13 (s, 3H), 4.01-3.91 (m, 1H), 3.84 (dt, J=12.0, 6.1Hz, 1H), 3.48 (dd, J=15.4, 9.7Hz, 1H), 3.26 (dd, J=15.2, 7.3Hz, 1H), 2.65 (s, 3H), 1.96 (t, J=6.4Hz, 1H)。LC-MS: 方法C; .RT=2.33min, MS (ESI) m/z: 380.0 (M+H)⁺。

[2459] 中间体191B: 甲磺酸 (2-(2-甲氧基-7-甲基喹喔啉-5-基)-7,8-二氢苯并呋喃并[5,4-d]噻唑-7-基) 甲基酯

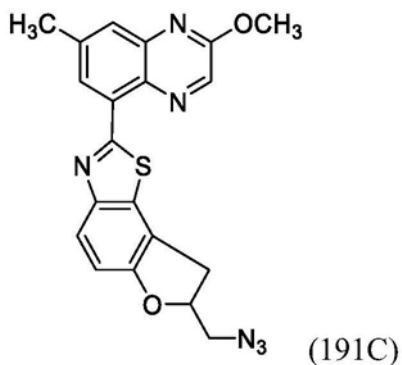
[2460]



[2461] 向中间体191A (90mg, 0.237mmol) 于CH₂Cl₂ (2mL) 中的混悬液中添加甲磺酰氯 (0.028mL, 0.356mmol), 接着添加三乙胺 (0.165mL, 1.186mmol)。将混合物在室温搅拌1小时。反应用1N HCl淬灭并用CH₂Cl₂萃取。合并的有机层用盐水洗涤, 经MgSO₄干燥并浓缩, 得到中间体191B (109mg, 0.238mmol, 100%产率), 其为黄色固体。该物质未经任何纯化直接用于下一步。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ8.64 (d, J=1.8Hz, 1H), 8.57 (s, 1H), 7.96 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.77 (d, J=0.9Hz, 1H), 7.04 (d, J=8.6Hz, 1H), 5.33-5.21 (m, 1H), 4.57-4.44 (m, 2H), 4.14 (s, 3H), 3.60 (dd, J=15.6, 9.7Hz, 1H), 3.31 (dd, J=15.7, 6.9Hz, 1H), 3.08 (s, 3H), 2.66 (s, 3H)。LC-MS: 方法C; .RT=2.31min, MS (ESI) m/z: 458.0 (M+H)⁺。

[2462] 中间体191C: 7-(叠氮基甲基)-2-(2-甲氧基-7-甲基喹啉-5-基)-7,8-二氢苯并呋喃并[5,4-d]噻唑

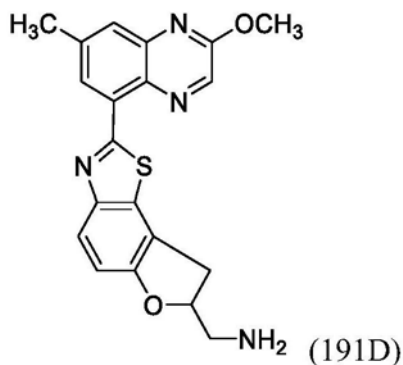
[2463]



[2464] 向中间体191B (109mg, 0.238mmol) 于DMF (2mL) 和THF (2mL) 中的混悬液中添加叠氮化钠 (31.0mg, 0.476mmol)。将混合物在75℃加热6小时, 此时TLC和LCMS指示反应完成。将混合物冷却, 用EtOAc稀释和水, 用EtOAc萃取。合并的有机层用盐水洗涤, 用MgSO₄干燥并浓缩, 得到中间体191C (96mg, 0.237mmol, 100%产率), 其为黄色固体。样品未经纯化即用于下一步。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ8.63 (d, J=1.8Hz, 1H), 8.57 (s, 1H), 7.95 (d, J=8.6Hz, 1H), 7.77 (d, J=0.9Hz, 1H), 7.07 (d, J=8.8Hz, 1H), 5.30-5.12 (m, 1H), 4.14 (s, 3H), 3.67-3.52 (m, 3H), 3.25 (dd, J=15.5, 6.7Hz, 1H), 2.66 (s, 3H)。LC-MS: 方法C; .RT=2.57min, MS (ESI) m/z: 405.0 (M+H)⁺。

[2465] 中间体191D: (2-(2-甲氧基-7-甲基喹啉-5-基)-7,8-二氢苯并呋喃并[5,4-d]噻唑-7-基) 甲胺

[2466]



[2467] 向中间体191C (96mg, 0.237mmol) 于THF/水 (9/1, 2mL) 中的溶液中添加三苯基膦 (187mg, 0.712mmol)。将混合物在室温搅拌过夜。TLC和LCMS指示反应完成。混合物用EtOAc和水稀释, 用EtOAc萃取, 合并的有机层用饱和碳酸氢钠、盐水洗涤并经硫酸钠干燥并浓缩。将化合物溶于DMSO并经由制备型LC/MS (方法A: 0-100%B, 历经10分钟, 然后在100%B保持2分钟) 进一步纯化。合并含有期望产物的级分并经由离心蒸发进行干燥, 得到中间体191D (44mg, 0.085mmol, 35.8%产率), 其为黄色固体。¹H NMR (400MHz, METHANOL-d₄) δ 8.58 (d, J=1.8Hz, 1H), 8.57 (s, 1H), 7.93 (d, J=8.6Hz, 1H), 7.81 (d, J=0.9Hz, 1H), 7.12 (d, J=8.8Hz, 1H), 5.34-5.16 (m, 1H), 4.14 (s, 3H), 3.68 (dd, J=15.8, 9.7Hz, 1H), 3.42-3.36 (m, 1H), 3.28-3.20 (m, 2H), 2.66 (s, 3H)。LC-MS: 方法C, RT=2.0min, MS (ESI) m/z: 397.0 (M+H)⁺。分析型HPLC纯度 (方法A): 94%。

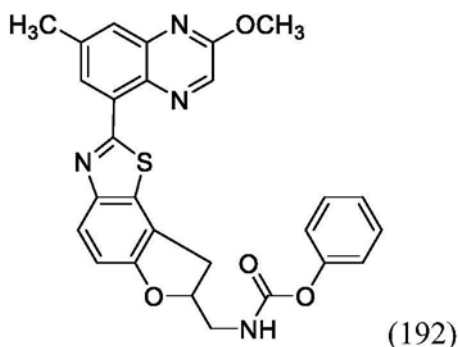
[2468] 实施例191:

[2469] 向中间体191D (9.2mg, 0.019mmol) 和吡啶 (0.023mL, 0.280mmol) 于二氯甲烷 (1mL) 中的溶液中添加氯甲酸甲酯 (5.30mg, 0.056mmol)。将反应混合物在室温搅拌0.5小时, 然后用1N HCl淬灭并用EtOAc萃取。合并的有机层用饱和碳酸氢钠、盐水洗涤, 经硫酸钠干燥并浓缩。将粗品溶于DMSO并经由制备型LC/MS (方法D: 45-90%B, 历经20分钟, 然后在100%B保持10分钟) 纯化。合并含有期望产物的级分并经由离心蒸发进行干燥, 得到实施例191 (5.4mg, 0.012mmol, 66.2%产率)。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 8.75 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 7.89 (d, J=8.5Hz, 1H), 7.82 (br. s., 1H), 7.47 (br. s., 1H), 7.04 (d, J=8.5Hz, 1H), 5.04 (br. s., 1H), 4.08 (s, 3H), 3.50 (d, J=16.2Hz, 2H), 3.36-3.11 (m, 2H), 2.63 (s, 3H)。LC-MS: 方法L, RT=2.23min, MS (ESI) m/z: 437.23 (M+H)⁺。分析型HPLC纯度 (方法B): 100%。

[2470] 实施例192

[2471] ((2-(2-甲氧基-7-甲基喹啉-5-基)-7,8-二氢苯并呋喃并[5,4-d]噻唑-7-基)甲基)氨基甲酸苯酯

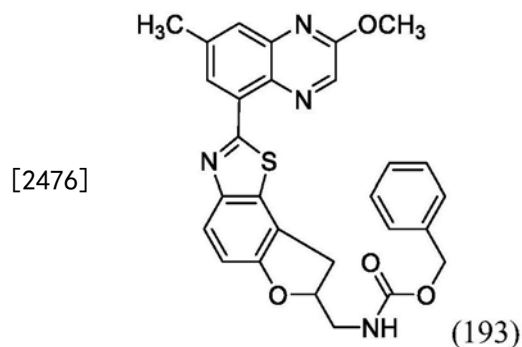
[2472]



[2473] 向中间体191D (11.0mg, 0.022mmol) 和吡啶 (0.027mL, 0.335mmol) 于CH₂Cl₂ (1mL) 中的溶液中添加氯甲酸苄酯 (10.49mg, 0.067mmol)。将混合物在室温搅拌0.5小时, 此时TLC和LCMS指示反应完成。反应用1N HCl淬灭, 用EtOAc萃取, 合并的有机层用饱和碳酸氢钠、盐水洗涤, 经硫酸钠干燥并浓缩。将粗品溶于DMSO并经由制备型LC/MS (方法D: 45-100%B, 历经15分钟, 然后在100%B保持5分钟) 纯化。合并含有期望产物的级分并经由离心蒸发进行干燥, 得到实施例192 (5.5mg, 10.48μmol, 46.9%产率)。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ8.74 (s, 1H), 8.58 (br. s., 1H), 8.10 (br. s., 1H), 7.91 (d, J=8.2Hz, 1H), 7.81 (br. s., 1H), 7.37 (t, J=7.2Hz, 2H), 7.24-7.17 (m, 1H), 7.08 (d, J=4.0Hz, 3H), 5.12 (br. s., 1H), 4.07 (s, 3H), 3.66-3.39 (m, 2H), 3.35-3.16 (m, 2H), 2.62 (s, 3H)。LC-MS: 方法L, RT=2.50min, MS (ESI) m/z: 499.30 (M+H)⁺。分析型HPLC纯度 (方法B): 96%。

[2474] 实施例193

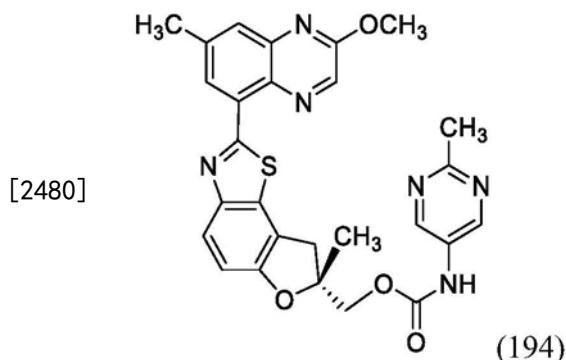
[2475] ((2-(2-甲氧基-7-甲基喹喔啉-5-基)-7,8-二氢苯并呋喃并[5,4-d]噻唑-7-基)甲基)氨基甲酸苄酯



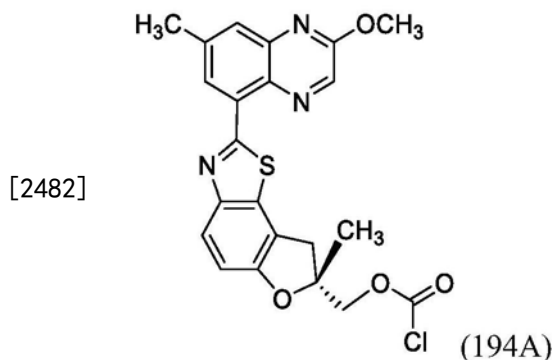
[2477] 向中间体191D (9.2mg, 0.019mmol) 和吡啶 (0.023mL, 0.280mmol) 于二氯甲烷 (1mL) 中的溶液中添加氯甲酸苄酯 (9.56mg, 0.056mmol)。将混合物在室温搅拌0.5小时, 此时TLC和LCMS指示反应完成。反应用1N HCl淬灭, 用EtOAc萃取, 合并的有机层用饱和碳酸氢钠、盐水洗涤, 经硫酸钠干燥并浓缩。将粗品溶于DMSO并经由制备型LC/MS (方法D: 45-100%B, 历经13分钟, 然后在100%B保持6分钟) 纯化。合并含有期望产物的级分并经由离心蒸发进行干燥, 得到实施例193 (4.1mg, 7.52μmol, 40.2%产率)。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ8.75 (s, 1H), 8.59 (br. s., 1H), 7.89 (d, J=8.5Hz, 1H), 7.82 (br. s., 1H), 7.61 (br. s., 1H), 7.33 (br. s., 5H), 7.04 (d, J=8.2Hz, 1H), 5.04 (br. s., 3H), 4.08 (s, 3H), 3.80-2.85 (m, 4H), 2.63 (br. s., 3H)。LC-MS: 方法L, RT=2.56min, MS (ESI) m/z: 513.35 (M+H)⁺。分析型HPLC纯度 (方法B): 94%。

[2478] 实施例194

[2479] (2-甲基噻唑-5-基)氨基甲酸(R)-(2-(2-甲氧基-7-甲基喹喔啉-5-基)-7-甲基-7,8-二氢苯并呋喃并[5,4-d]噻唑-7-基)甲基酯



[2481] 中间体194A: 氯甲酸(R)-(2-(2-甲氧基-7-甲基喹啉-5-基)-7-甲基-7,8-二氢苯并呋喃并[5,4-d]噻唑-7-基)甲基酯



[2483] 向实施例188 (30mg, 0.076mmol) 于THF (2ml) 中的溶液中添加15%光气/甲苯 (0.215mL, 0.305mmol), 接着添加DIEA (0.080mL, 0.457mmol)。将反应混合物在室温搅拌30分钟, 此时LCMS (用MeOH淬灭) 指示反应完成。在真空下完全除去溶剂和过量光气, 得到中间体194A, 其未经纯化即用于下一步。LC-MS: 方法C, RT=2.61min, MS (ESI) m/z: 456.0 (M+H)⁺ (氨基甲酸甲酯)。

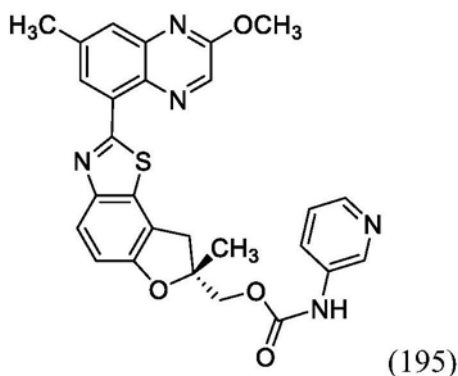
[2484] 实施例194:

[2485] 向中间体194A (10mg, 0.022mmol) / 二氯甲烷 (1mL) 中逐滴添加2-甲基嘧啶-5-胺 (4.79mg, 0.044mmol) 和吡啶 (0.018mL, 0.219mmol) 于二氯甲烷 (0.5mL) 中的溶液。将反应混合物在室温搅拌0.5小时, 此时LCMS和HPLC指示反应完成。反应混合物用EtOAc稀释, 用0.5N HCl洗涤。有机层用盐水洗涤, 经硫酸钠干燥并浓缩。将粗品溶于DMSO并经由制备型LC/MS (方法D: 梯度: 45-90%B, 历经20分钟, 然后在100%B保持5分钟) 纯化。合并含有期望产物的级分并经由离心蒸发进行干燥, 得到实施例194 (4.0mg, 7.57μmol, 34.5%产率)。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 10.01 (br.s., 1H), 8.73 (br.s., 3H), 8.57 (br.s., 1H), 7.90 (d, J=8.2Hz, 1H), 7.80 (br.s., 1H), 7.04 (d, J=8.5Hz, 1H), 4.48-4.27 (m, 2H), 4.07 (s, 3H), 3.56-3.15 (m, 2H), 2.62 (s, 3H), 2.54 (s, 3H), 1.55 (s, 3H)。LC-MS: 方法L, 0至100%B。RT=2.20min, MS (ESI) m/z: 529.35 (M+H)⁺。分析型HPLC纯度 (方法B): 100%。

[2486] 实施例195

[2487] 吡啶-3-基氨基甲酸(R)-(2-(2-甲氧基-7-甲基喹啉-5-基)-7-甲基-7,8-二氢苯并呋喃并[5,4-d]噻唑-7-基)甲基酯

[2488]



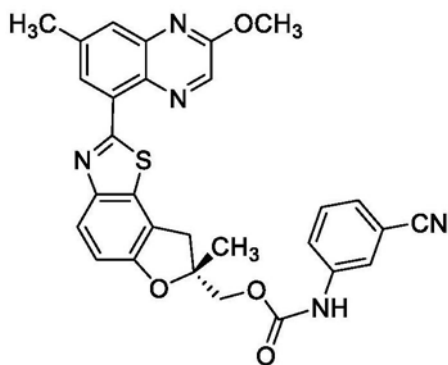
(195)

[2489] 向中间体194A (10mg, 0.022mmol) / 二氯甲烷 (1mL) 中逐滴添加吡啶-3-胺 (4.13mg, 0.044mmol) 和吡啶 (0.018mL, 0.219mmol) 于二氯甲烷 (0.5mL) 中的溶液。将反应混合物在室温搅拌0.5小时, 此时LCMS和HPLC指示反应完成。反应混合物用EtOAc稀释, 用0.5N HCl洗涤。有机层用盐水洗涤, 经硫酸钠干燥并浓缩。将粗品溶于DMSO并经由制备型LC/MS (方法D: 梯度: 50-100%B, 历经20分钟, 然后在100%B保持5分钟) 纯化。合并含有期望产物的级分并经由离心蒸发进行干燥, 得到实施例195 (4.4mg, 8.57 μ mol, 39.1% 产率)。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 10.03 (br. s., 1H), 8.74 (s, 1H), 8.65 (br. s., 1H), 8.58 (br. s., 1H), 8.23 (br. s., 1H), 7.91 (d, J=8.5Hz, 2H), 7.81 (br. s., 1H), 7.36 (br. s., 1H), 7.05 (d, J=8.5Hz, 1H), 4.45-4.27 (m, 2H), 4.07 (s, 3H), 3.55-2.95 (m, 2H), 2.63 (s, 3H), 2.54 (s, 3H), 1.56 (br. s., 3H)。LC-MS: 方法L, 0至100%B。RT=2.01min, MS (ESI) m/z: 514.05 (M+H)⁺。分析型HPLC纯度 (方法B): 100%。

[2490] 实施例196

[2491] (3-氰基苯基) 氨基甲酸 (R) - (2- (2-甲氧基-7-甲基喹啉-5-基) -7-甲基-7,8-二氢苯并呋喃并 [5,4-d] 噻唑-7-基) 甲基酯

[2492]



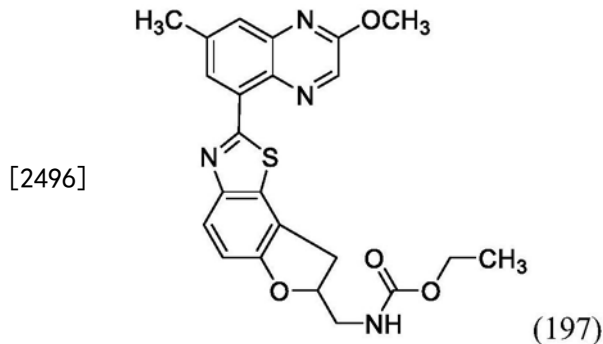
(196)

[2493] 向中间体194A (10mg, 0.022mmol) / 二氯甲烷 (1mL) 中逐滴添加3-氨基苯甲腈 (5.18mg, 0.044mmol) 和吡啶 (0.018mL, 0.219mmol) 于二氯甲烷 (0.5mL) 中的溶液。将反应混合物在室温搅拌0.5小时, 此时LCMS和HPLC指示反应完成。反应混合物用EtOAc稀释, 用0.5N HCl洗涤。有机层用盐水洗涤, 经硫酸钠干燥并浓缩。将粗品溶于DMSO并经由制备型LC/MS (方法D: 梯度: 60-100%B, 历经22分钟, 然后在100%B保持5分钟) 纯化。合并含有期望产物的级分并经由离心蒸发进行干燥, 得到实施例196 (7.2mg, 0.013mmol, 61.1% 产率)。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 10.11 (br. s., 1H), 8.74 (s, 1H), 8.58 (br. s., 1H), 7.91 (d, J=8.5Hz, 1H), 7.86 (br. s., 1H), 7.82 (br. s., 1H), 7.70 (br. s., 1H), 7.52-7.41 (m, 2H), 7.05

(d, $J=8.2\text{Hz}$, 1H), 4.43-4.30 (m, 2H), 4.08 (s, 3H), 3.90 (s, 1H), 3.51-3.21 (m, 1H), 2.63 (br. s., 3H), 1.56 (br. s., 3H)。LC-MS: 方法L, 0至100%B。RT=2.60min, MS (ESI) m/z : 538.20 (M+H)⁺。分析型HPLC纯度(方法B): 100%。

[2494] 实施例197

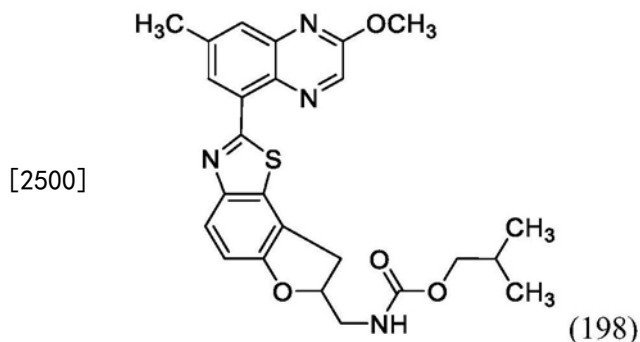
[2495] ((2-(2-甲氧基-7-甲基喹喔啉-5-基)-7,8-二氢苯并呋喃并[5,4-d]噻唑-7-基)甲基)氨基甲酸乙酯



[2497] 向中间体191D (6.0mg, 0.012mmol) 和吡啶 (0.015mL, 0.183mmol) 于CH₂Cl₂ (1mL) 中的溶液中添加氯甲酸乙酯 (3.97mg, 0.037mmol)。将混合物在室温搅拌0.5小时, 此时TLC和LCMS指示反应完成。反应用1N HCl淬灭, 用EtOAc萃取, 合并的有机层用饱和碳酸氢钠、盐水洗涤, 经硫酸钠干燥并浓缩。将化合物溶于DMSO并经由制备型LC/MS (方法D: 50-100%B, 历经20分钟, 然后在100%B保持10分钟) 纯化。合并含有期望产物的级分并经由离心蒸发进行干燥, 得到实施例197 (3.7mg, 8.21μmol, 67.4%产率)。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 8.74 (br. s., 1H), 8.57 (br. s., 1H), 7.89 (d, $J=8.2\text{Hz}$, 1H), 7.81 (br. s., 1H), 7.41 (br. s., 1H), 7.04 (d, $J=8.2\text{Hz}$, 1H), 5.03 (br. s., 1H), 4.07 (br. s., 3H), 4.00 (d, $J=6.1\text{Hz}$, 2H), 3.63-3.44 (m, 2H), 3.37-3.10 (m, 2H), 2.62 (br. s., 3H), 1.15 (br. s., 3H)。LC-MS: 方法L, RT=2.41min, MS (ESI) m/z : 451.30 (M+H)⁺。分析型HPLC纯度(方法B): 100%。

[2498] 实施例198

[2499] ((2-(2-甲氧基-7-甲基喹喔啉-5-基)-7,8-二氢苯并呋喃并[5,4-d]噻唑-7-基)甲基)氨基甲酸异丁酯

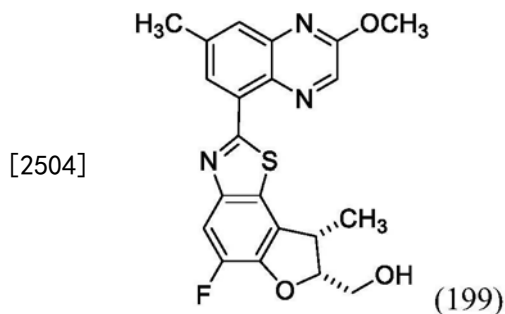


[2501] 向191D (6.0mg, 0.012mmol) 和吡啶 (0.015mL, 0.183mmol) 于DCM (1mL) 中的溶液中添加中间体氯甲酸异丁酯 (4.99mg, 0.037mmol)。将混合物在室温搅拌0.5小时, 此时TLC和LCMS指示反应完成。反应用1N HCl淬灭, 用EtOAc萃取, 合并的有机层用饱和碳酸氢钠、盐水洗涤, 经硫酸钠干燥并浓缩。将化合物溶于DMSO并经由制备型LC/MS (方法D: 梯度: 60-100%B, 历经20分钟, 然后在100%B保持10分钟) 纯化。合并含有期望产物的级分并经由离心蒸发

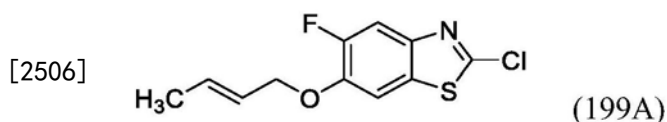
进行干燥,得到实施例198 (3.6mg, 7.52 μ mol, 61.7%产率)。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 8.75 (br.s., 1H), 8.58 (br.s., 1H), 7.89 (d, J=8.2Hz, 1H), 7.82 (br.s., 1H), 7.43 (br.s., 1H), 7.04 (d, J=8.5Hz, 1H), 5.04 (br.s., 1H), 4.08 (br.s., 3H), 3.75 (br.s., 2H), 3.56-2.93 (m, 4H), 2.63 (br.s., 3H), 1.81 (br.s., 1H), 0.85 (br.s., 6H)。LC-MS: 方法L, RT=2.58min, MS (ESI) m/z: 479.05 (M+H)⁺。分析型HPLC纯度(方法B): 100%。

[2502] 实施例199

[2503] 顺式-5-氟-2-(2-甲氧基-7-甲基喹啉-5-基)-8-甲基-7,8-二氢苯并呋喃并[5,4-d]噻唑-7-基) 甲醇



[2505] 中间体199A: (E)-6-(丁-2-烯-1-基氧基)-2-氯-5-氟苯并[d]噻唑



[2507] 向2-氯-5-氟苯并[d]噻唑-6-醇 (5g, 24.56mmol) 于DMF (60mL) 中的溶液中添加 (E)-1-溴丁-2-烯 (3.57mL, 29.5mmol)、碳酸铯 (20.00g, 61.4mmol)。将混合物在室温搅拌2小时,此时LCMS和TLC指示反应完成。将反应混合物用EtOAc和水 (100mL) 稀释,用1.0N HCl (100mL) 中和,并用乙酸乙酯萃取。将有机层用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥并浓缩,得到中间体199A (6.1g, 23.67mmol, 96%产率),其为白色固体。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 7.66 (d, J=11.2Hz, 1H), 7.29 (d, J=7.7Hz, 1H), 5.98-5.86 (m, 1H), 5.81-5.69 (m, 1H), 4.58 (d, J=6.2Hz, 2H), 1.78 (dd, J=6.4, 1.1Hz, 3H)。¹⁹F NMR (376MHz, 氯仿-d) δ -132.83 (s, 1F)。LC-MS: 方法C, RT=2.24min, MS (ESI) m/z: 258.0 (M+H)⁺。

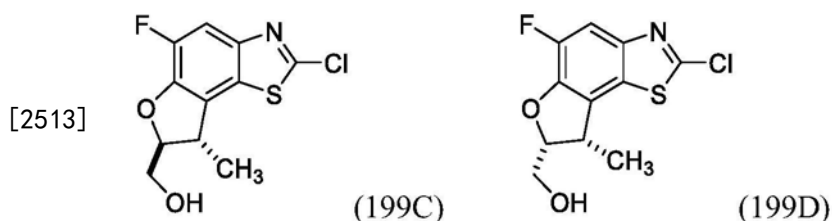
[2508] 中间体199B: 7-(丁-3-烯-2-基)-2-氯-5-氟苯并[d]噻唑-6-醇



[2510] 将中间体199A (4.8g, 18.63mmol) 于N,N-二乙基苯胺 (70mL) 中的溶液在190℃ (油浴) 在氩气下加热2小时。冷却至室温后,反应混合物用EtOAc稀释,用3.0N HCl (3X200mL)、盐水 (2X) 洗涤。有机层经硫酸钠干燥并浓缩,得到中间体199B (4.65g, 18.04mmol, 97%产率),其为类白色固体。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 7.57 (d, J=10.1Hz, 1H), 6.12 (ddd, J=17.1, 10.6, 5.2Hz, 1H), 5.53 (d, J=5.9Hz, 1H), 5.30 (t, J=1.8Hz, 1H), 5.26 (dt, J=9.8, 1.4Hz, 1H), 4.31-3.94 (m, 1H), 1.46 (d, J=7.3Hz, 3H)。¹⁹F NMR (376MHz, 氯仿-d) δ -138.88 (s, 1F)。LC-MS: 方法C, RT=2.20min, MS (ESI) m/z: 257.9 (M+H)⁺。

[2511] 中间体199C:反式-2-氯-5-氟-8-甲基-7,8-二氢苯并呋喃并[5,4-d]噻唑-7-基) 甲醇和

[2512] 中间体199D:顺式-2-氯-5-氟-8-甲基-7,8-二氢苯并呋喃并[5,4-d]噻唑-7-基) 甲醇



[2514] 向中间体199B (400mg, 1.552mmol) 于二氯甲烷 (15mL) 中的溶液中添加mCPBA (696mg, 3.10mmol), 接着添加PTSA (59.0mg, 0.310mmol)。将混合物在45℃搅拌过夜。混合物用EtOAc和8%Na₂S₂O₃稀释, 用EtOAc萃取, 合并的有机层用饱和碳酸氢钠、盐水洗涤, 经硫酸钠干燥并浓缩。通过快速色谱 (负载于氯仿中, 0%至70%EtOAc/己烷, 历时30分钟, 使用120g硅胶管柱) 纯化粗产物。获得两种级分。获得第一级分, 中间体199C (140mg, 0.511mmol, 33.0%产率), 其为白色固体。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ7.56 (d, J=10.6Hz, 1H), 4.67 (ddd, J=7.9, 4.8, 3.1Hz, 1H), 4.11-4.01 (m, 1H), 3.87 (dd, J=12.4, 5.0Hz, 1H), 3.69 (quin, J=7.2Hz, 1H), 1.48 (d, J=7.0Hz, 3H)。¹⁹F NMR (376MHz, 氯仿-d) δ-138.04 (s, 1F)。LC-MS: 方法C, RT=1.94min, MS (ESI) m/z: 273.9 (M+H)⁺。获得第二级分, 中间体199D (150mg, 0.548mmol, 35.3%产率), 其为白色固体。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ7.55 (d, J=10.6Hz, 1H), 5.08 (ddd, J=9.0, 6.8, 4.2Hz, 1H), 4.07-3.92 (m, 2H), 3.90-3.76 (m, 1H), 1.38 (d, J=7.3Hz, 3H)。¹⁹F NMR (376MHz, 氯仿-d) δ-137.85 (s, 1F)。LC-MS: 方法C, RT=1.94min, MS (ESI) m/z: 273.9 (M+H)⁺。

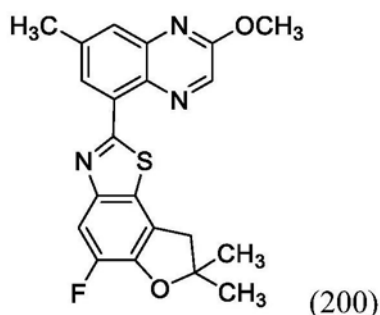
[2515] 实施例199:

[2516] 向中间体I-9 (17.92mg, 0.082mmol)、中间体199D (25mg, 0.091mmol) 和PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂加合物 (3.73mg, 4.57μmol) 中添加甲苯 (0.6mL) 和EtOH (0.2mL)。将混合物超声处理1分钟, 并用氩气冲洗。向其中添加碳酸钠 (0.167mL, 1.5M, 0.251mmol)。将反应混合物于微波中在140℃加热40分钟。LCMS指示反应完成。将反应混合物直接负载至40g ISCO柱, 将其用己烷洗脱3分钟, 然后用0%至100%EtOAc/己烷的梯度洗脱20分钟。合并期望级分并浓缩。将粗品溶于DMSO并经由制备型LC/MS (方法D: 梯度: 45-90%B, 历经20分钟, 然后在100%B保持8分钟) 纯化。合并含有期望产物的级分并经由离心蒸发进行干燥, 得到实施例199 (6.7mg, 0.016mmol, 19.81%产率)。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ8.74 (br.s., 1H), 8.55 (br.s., 1H), 7.83 (d, J=11.3Hz, 1H), 7.80 (br.s., 1H), 5.06 (br.s., 1H), 5.01 (d, J=4.9Hz, 1H), 4.07 (br.s., 3H), 3.93 (t, J=6.9Hz, 1H), 2.61 (br.s., 3H), 1.35 (d, J=6.1Hz, 3H)。LC-MS: 方法L, RT=2.30min, MS (ESI) m/z: 412.30 (M+H)⁺。分析型HPLC纯度 (方法B): 100%。

[2517] 实施例200

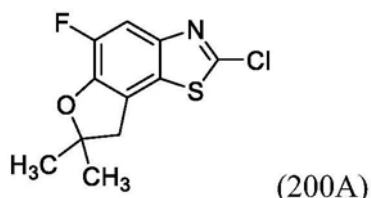
[2518] 5-氟-2-(2-甲氧基-7-甲基喹啉-5-基)-7,7-二甲基-7,8-二氢苯并呋喃并[5,4-d]噻唑

[2519]



[2520] 中间体200A:2-氯-5-氟-7,7-二甲基-7,8-二氢苯并呋喃并[5,4-d]噻唑

[2521]



[2522] 向中间体167B (20mg, 0.078mmol) 于二氯甲烷 (1mL) 中的溶液中添加TFA (0.598mL, 7.76mmol)。将反应混合物在45℃搅拌过夜。将反应混合物用EtOAc和饱和碳酸氢钠稀释, 用EtOAc萃取, 合并的有机层用饱和碳酸氢钠、盐水洗涤, 经硫酸钠干燥并浓缩。通过快速色谱 (负载于氯仿中, 0%至100%EtOAc/己烷, 历时15分钟, 使用12g硅胶管柱) 纯化粗产物。收集期望级分并浓缩, 得到中间体200A (15mg, 0.058mmol, 75.0%产率), 其为白色固体。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ7.54 (d, J=10.6Hz, 1H), 3.16 (d, J=0.7Hz, 2H), 1.60 (s, 6H)。¹⁹F NMR (376MHz, 氯仿-d) δ-138.29 (s, 1F)。LC-MS: 方法C, RT=2.22min, MS (ESI) m/z: 258.0 (M+H)⁺。

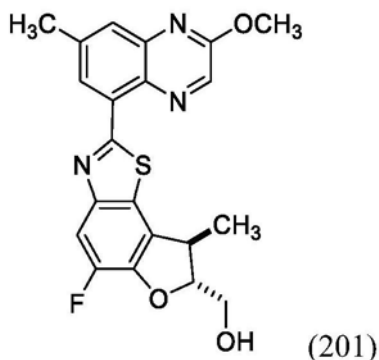
[2523] 实施例200:

[2524] 向中间体I-9 (11.42mg, 0.052mmol)、中间体200A (15mg, 0.058mmol) 和PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂加合物 (2.377mg, 2.91μmol) 中添加甲苯 (0.3mL) 和EtOH (0.1mL)。将混合物超声处理1分钟, 并用氩气冲洗。向其中添加碳酸钠 (0.107mL, 1.5M, 0.160mmol)。将反应混合物于微波中在140℃加热45分钟。LCMS指示反应完成。将反应混合物直接负载至12g ISCO柱, 将其用己烷洗脱3分钟, 然后用0%至100%EtOAc/己烷的梯度洗脱20分钟。合并期望级分并浓缩。将粗品溶于DMSO并经由制备型LC/MS (方法D: 梯度: 60-100%B, 历经22分钟, 然后在100%B保持5分钟) 纯化。合并含有期望产物的级分并经由离心蒸发进行干燥, 得到实施例200 (3.8mg, 9.61μmol, 18.34%产率)。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ8.76 (br. s., 1H), 8.59 (br. s., 1H), 7.96-7.67 (m, 2H), 4.08 (br. s., 3H), 3.32 (d, J=4.6Hz, 2H), 2.63 (br. s., 3H), 1.56 (br. s., 6H)。LC-MS: 方法L, RT=2.81min, MS (ESI) m/z: 396.30 (M+H)⁺。分析型HPLC纯度 (方法B): 100%。

[2525] 实施例201

[2526] 反式-5-氟-2-(2-甲氧基-7-甲基喹啉-5-基)-8-甲基-7,8-二氢苯并呋喃并[5,4-d]噻唑-7-基) 甲醇

[2527]

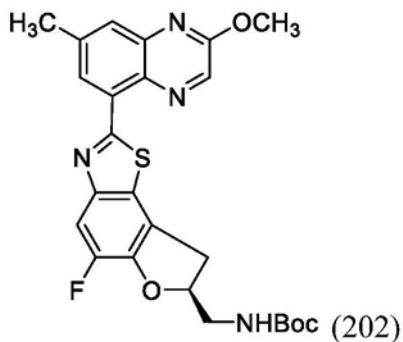


[2528] 向中间体I-9 (21.51mg, 0.099mmol), 199C (30mg, 0.110mmol) 和PdCl₂(dppf) - CH₂Cl₂加合物 (4.48mg, 5.48μmol) 中添加甲苯 (0.75mL) 和EtOH (0.25mL)。将混合物超声处理1分钟, 并用氩气冲洗。向其中添加碳酸钠 (0.201mL, 1.5M, 0.301mmol)。将反应混合物于微波中在140℃加热40分钟。LCMS指示反应完成。将反应混合物直接负载至40g ISCO柱, 将其用己烷洗脱3分钟, 然后用0%至100% EtOAc/己烷的梯度洗脱20分钟。合并期望级分并浓缩。将粗品溶于DMSO并经由制备型LC/MS (方法D: 梯度: 45-90%B, 历经22分钟, 然后在100%B保持5分钟) 纯化。合并含有期望产物的级分并经由离心蒸发进行干燥, 得到实施例201 (2.6mg, 6.32μmol, 6.41%产率)。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 8.77 (br. s., 1H), 8.58 (br. s., 1H), 7.87 (d, J=11.0Hz, 1H), 7.84 (br. s., 1H), 5.15 (br. s., 1H), 4.64 (br. s., 1H), 4.08 (br. s., 4H), 3.78 (br. s., 1H), 3.33 (d, J=6.4Hz, 1H), 2.63 (br. s., 4H), 1.50 (d, J=5.8Hz, 3H)。LC-MS: 方法L, RT=2.13min, MS (ESI) m/z: 412.30 (M+H)⁺。分析型HPLC纯度 (方法B): 100%。

[2529] 实施例202

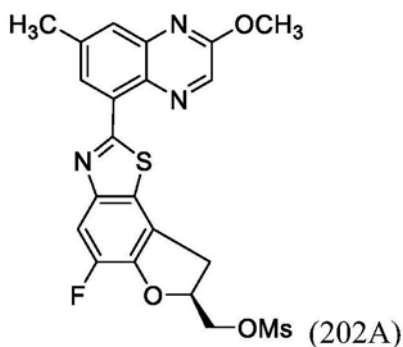
[2530] (S) - ((5-氟-2-(2-甲氧基-7-甲基喹喔啉-5-基)-7,8-二氢苯并呋喃并[5,4-d]噻唑-7-基) 甲基) 氨基甲酸叔丁酯

[2531]



[2532] 中间体202A: 甲磺酸 (S) - (5-氟-2-(2-甲氧基-7-甲基喹喔啉-5-基)-7,8-二氢苯并呋喃并[5,4-d]噻唑-7-基) 甲基酯

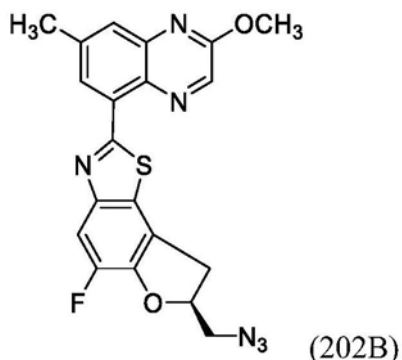
[2533]



[2534] 向中间体151B (75mg, 0.189mmol) 于DCM (2mL) 中的混悬液中添加甲磺酸氯 (0.022mL, 0.283mmol), 接着添加三乙胺 (0.132mL, 0.944mmol)。将混合物在室温搅拌1小时。反应用1N HCl淬灭并用DCM萃取。合并的有机层用盐水洗涤, 经MgSO₄干燥并浓缩, 得到中间体202A (90mg, 0.189mmol, 100%产率), 其为黄色固体。该物质未经任何纯化直接用于下一步。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ8.62 (d, J=1.8Hz, 1H), 8.55 (s, 1H), 7.77 (d, J=0.9Hz, 1H), 7.75-7.71 (m, 1H), 5.41-5.32 (m, 1H), 4.60-4.47 (m, 2H), 4.14 (s, 3H), 3.64 (dd, J=15.8, 9.7Hz, 1H), 3.40-3.34 (m, 1H), 3.11 (s, 3H), 2.66 (s, 3H)。¹⁹F NMR (376MHz, 氯仿-d) δ-138.92 (s, 1F)。LC-MS: 方法C; .RT=2.34min, MS (ESI) m/z: 476.0 (M+H)⁺。

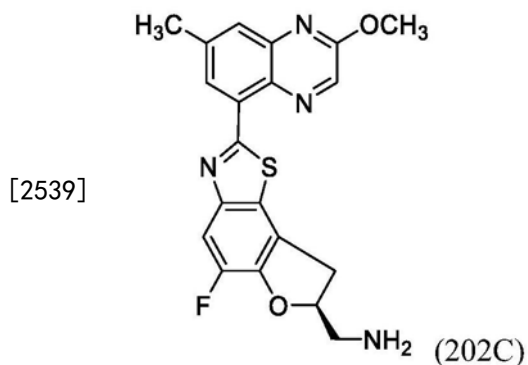
[2535] 中间体202B: (S) - 7- (叠氮基甲基) - 5-氟-2- (2-甲氧基-7-甲基喹啉-5-基) - 7, 8-二氢苯并呋喃并[5,4-d]噻唑

[2536]



[2537] 向中间体202A (90mg, 0.189mmol) 于DMF (2mL) 和THF (2mL) 中的混悬液中添加叠氮化钠 (24.61mg, 0.379mmol)。将混合物加热至75℃且保持8小时, 此时TLC和LCMS指示反应完成。将混合物冷却并用EtOAc和水稀释, 用EtOAc萃取。合并的有机层用盐水洗涤, 用MgSO₄干燥并浓缩, 得到中间体202B (80mg, 0.189mmol, 100%产率), 其为黄色固体。样品未经纯化即用于下一步。LC-MS: 方法C; .RT=2.57min, MS (ESI) m/z: 423.0 (M+H)⁺。

[2538] 中间体202C: (S) - (5-氟-2- (2-甲氧基-7-甲基喹啉-5-基) - 7, 8-二氢苯并呋喃并[5,4-d]噻唑-7-基) 甲胺



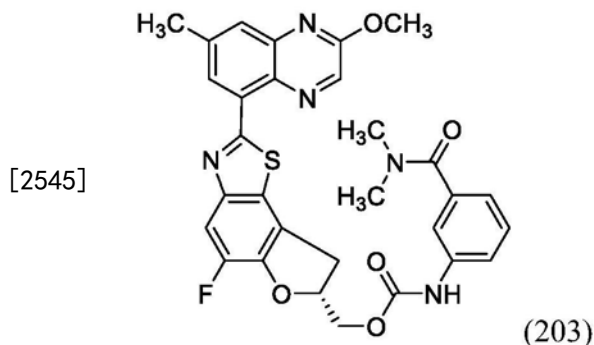
[2540] 向中间体202B (140mg, 0.332mmol) 于THF/水 (9/1) (3mL) 中的溶液中添加 PPh_3 (174mg, 0.664mmol)。将混合物在室温搅拌过夜。TLC和LCMS指示反应完成。混合物用EtOAc和水稀释, 用EtOAc萃取, 合并的有机层用饱和碳酸氢钠、盐水洗涤, 经硫酸钠干燥并浓缩。将化合物溶于DMSO并经由制备型LC/MS (方法A: 20-100%B, 历经10分钟, 然后在100%B保持2分钟) 纯化。合并含有期望产物的级分并经由离心蒸发进行干燥, 得到中间体202C (55mg, 0.102mmol, 30.8%产率), 其为黄色固体。 ^1H NMR (400MHz, $\text{METHANOL}-d_4$) δ 8.59 (d, $J=1.8\text{Hz}$, 1H), 8.55 (s, 1H), 7.80 (d, $J=0.9\text{Hz}$, 1H), 7.73 (d, $J=11.2\text{Hz}$, 1H), 5.50-5.22 (m, 1H), 4.13 (s, 3H), 3.73 (dd, $J=16.0, 9.8\text{Hz}$, 1H), 3.52-3.35 (m, 3H), 2.65 (s, 3H)。 ^{19}F NMR (376MHz, $\text{METHANOL}-d_4$) δ -77.03 (s, 3F), -140.24 (s, 1F)。LC-MS: 方法C, $\text{RT}=2.06\text{min}$, MS (ESI) m/z : 397.0 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。分析型HPLC纯度 (方法A): 95%。

[2541] 实施例202:

[2542] 向中间体202B (127mg, 0.3mmol) 于THF/水 (9/1) (2mL) 中的溶液中添加 PPh_3 (236mg, 0.900mmol)。将混合物在室温搅拌过夜。TLC和LCMS指示反应完成。混合物用EtOAc和水稀释, 用EtOAc萃取, 合并的有机层用饱和碳酸氢钠、盐水洗涤, 经硫酸钠干燥并浓缩。将粗样品溶于DCM (2mL), 然后添加吡啶 (0.121mL, 1.500mmol) 和BOC-酐 (0.225mL, 0.450mmol)。将混合物在室温搅拌1小时。将反应混合物用EtOAc和饱和碳酸氢钠稀释, 用EtOAc萃取, 合并的有机层用饱和碳酸氢钠、盐水洗涤, 经硫酸钠干燥并浓缩。通过快速色谱 (负载于氯仿中, 0%至70%EtOAc/己烷, 历时20分钟, 使用40g硅胶管柱) 纯化粗产物。将含有期望产物的级分浓缩并经由制备型LC/MS (方法D: 梯度: 60-100%B, 历经20分钟, 然后在100%B保持5分钟) 进一步纯化。合并含有期望产物的级分并经由离心蒸发进行干燥, 得到实施例202 (40mg, 0.081mmol, 26.9%产率)。 ^1H NMR (500MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.68 (br. s., 1H), 8.52 (br. s., 1H), 7.88-7.73 (m, 2H), 7.15 (br. s., 1H), 5.12 (br. s., 1H), 4.05 (br. s., 3H), 3.49 (br. s., 2H), 3.32 (br. s., 1H), 3.26-3.17 (m, 1H), 2.60 (br. s., 3H), 1.36 (br. s., 9H)。LC-MS: 方法L, $\text{RT}=2.68\text{min}$, MS (ESI) m/z : 397.0 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。分析型HPLC纯度 (方法B): 100%。

[2543] 实施例203

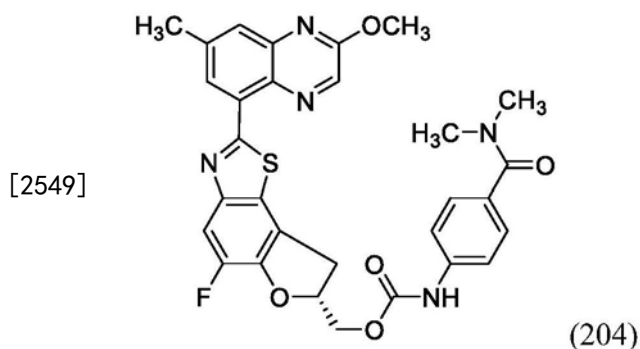
[2544] (3-(二甲基氨甲酰基)苯基)氨基甲酸(R)-(5-氟-2-(2-甲氧基-7-甲基喹喔啉-5-基)-7,8-二氢苯并呋喃并[5,4-d]噻唑-7-基)甲基酯



[2546] 将3-氨基-N,N-二甲基苯甲酰胺(16.07mg,0.098mmol)与吡啶(0.021mL,0.261mmol)和DIEA(0.017mL,0.098mmol)一起溶于DCM(1.0mL)。逐滴添加中间体145F(15mg,0.033mmol)/2mL DCM,并将反应混合物在室温搅拌50分钟。反应用1.0NHC1(0.5mL)淬灭。真空除去所有溶剂。将粗品溶于DMSO/THF(2:1,6mL)并经由制备型LC/MS(方法C,50-95%B,历经20分钟,然后在100%B保持5分钟)纯化。合并含有期望产物的级分并经由真空蒸发进行干燥,得到实施例203(9.8mg,50%产率)。¹H NMR(500MHz,DMSO-d₆) δ9.95(br.s.,1H),8.72(s,1H),8.56(d,J=1.5Hz,1H),7.87(d,J=11.3Hz,1H),7.81(s,1H),7.51(br.s.,2H),7.33(br.s.,1H),7.01(d,J=7.6Hz,1H),5.46-5.38(m,1H),4.52(dd,J=12.2,2.7Hz,1H),4.40(dd,J=12.4,6.9Hz,1H),4.08(s,3H),3.68-3.60(m,1H),3.39-3.31(m,1H),2.97(br.s.,3H),2.88(br.s.,3H),2.55(s,3H);LC-MS:方法C,2至98%B。RT=2.32min,MS(ESI)m/z:588.25(M+H)⁺。分析型HPLC纯度(方法B):97%。

[2547] 实施例204

[2548] (4-(二甲基氨甲酰基)苯基)氨基甲酸(R)-(5-氟-2-(2-甲氧基-7-甲基喹喔啉-5-基)-7,8-二氢苯并呋喃并[5,4-d]噻唑-7-基)甲基酯

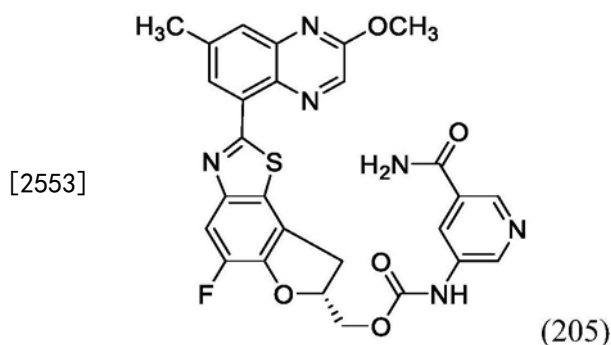


[2550] 将4-氨基-N,N-二甲基苯甲酰胺(16.07mg,0.098mmol)与吡啶(0.021mL,0.261mmol)和DIEA(0.017mL,0.098mmol)一起溶于DCM(1.0mL)。逐滴添加中间体145F(15mg,0.033mmol)/2mL DCM,并将反应混合物在室温搅拌50分钟。反应用1.0NHC1(0.5mL)淬灭。真空除去所有溶剂。将粗品溶于DMSO/THF(2:1,6mL)并经由制备型LC/MS(方法C,40-90%B,历经10分钟,然后在100%B保持5分钟)纯化。合并含有期望产物的级分并经由真空蒸发进行干燥,得到实施例204(11.8mg,62%产率)。¹H NMR(500MHz,DMSO-d₆) δ10.00(br.s.,1H),8.68(s,1H),8.53(d,J=1.2Hz,1H),7.84(d,J=11.0Hz,1H),7.78(s,1H),7.50(br.s.,2H),7.33(br.s.,2H),5.46-5.37(m,1H),4.53(dd,J=12.4,2.6Hz,1H),4.40(dd,J=12.2,7.0Hz,1H),4.06(s,3H),3.66-3.58(m,1H),3.33(dd,J=15.9,7.6Hz,1H),2.92(br.s.,6H),2.61(s,3H);LC-MS:方法C,2至98%B。RT=2.36min,MS(ESI)m/z:588.30

(M+H)⁺。分析型HPLC纯度(方法B):100%。

[2551] 实施例205

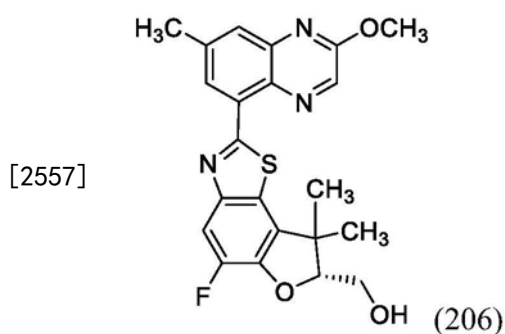
[2552] (5-氨基吡啶-3-基)氨基甲酸(R)-(5-氟-2-(2-甲氧基-7-甲基喹喔啉-5-基)-7,8-二氢苯并呋喃并[5,4-d]噻唑-7-基)甲基酯



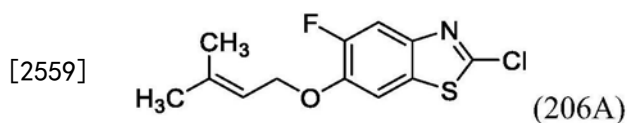
[2554] 将5-氨基吡啶-3-甲酰胺(13.42mg, 0.098mmol)与吡啶(0.021mL, 0.261mmol)和DIEA(0.017mL, 0.098mmol)一起溶于DCM(1.0mL)。逐滴添加中间体145F(15mg, 0.033mmol)/2mL DCM,并将反应混合物在室温搅拌50分钟。反应用1.0N HCl(0.5mL)淬灭。真空除去所有溶剂。将粗品溶于DMSO/THF(2:1, 6mL)并经由制备型LC/MS(方法C, 40-80%B over 16min, 然后在100%B保持5分钟)纯化。合并含有期望产物的级分并经由真空蒸发进行干燥,得到实施例205(7.1mg, 38%产率)。¹H NMR(500MHz, DMSO-d₆) δ10.13(br.s., 1H), 8.69-8.64(m, 2H), 8.61(s, 1H), 8.49(d, J=1.5Hz, 1H), 8.25(br.s., 1H), 8.06(br.s., 1H), 7.80(d, J=11.3Hz, 1H), 7.75(s, 1H), 7.50(br.s., 1H), 5.41-5.32(m, 1H), 4.49(dd, J=12.4, 2.6Hz, 1H), 4.37(dd, J=12.5, 7.0Hz, 1H), 4.01(s, 3H), 3.63-3.53(m, 1H), 3.33-3.20(m, 1H), 2.48(s, 3H); LC-MS: 方法C, 2至98%B。RT=2.08min, MS(ESI) m/z: 561.30 (M+H)⁺。分析型HPLC纯度(方法B): 98%。

[2555] 实施例206

[2556] (R)-(5-氟-2-(2-甲氧基-7-甲基喹喔啉-5-基)-8,8-二甲基-7,8-二氢苯并呋喃并[5,4-d]噻唑-7-基)甲醇



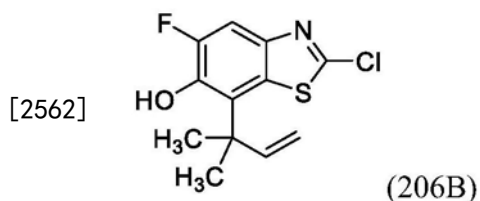
[2558] 中间体206A: 2-氯-5-氟-6-((3-甲基丁-2-烯-1-基)氧基)苯并[d]噻唑



[2560] 向2-氯-5-氟苯并[d]噻唑-6-醇(204mg, 0.902mmol)于DMF(5mL)中的溶液中添加1-溴-3-甲基丁-2-烯(0.123mL, 1.082mmol), 碳酸铯(734mg, 2.254mmol)。将反应混合物在

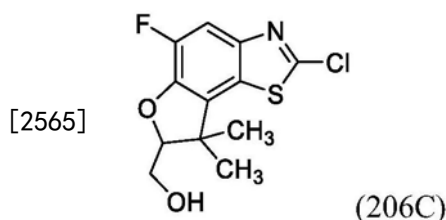
室温搅拌过夜,此时LCMS和TLC指示反应完成。混合物用EtOAc和水(5mL)稀释,用1.0N HCl(10mL)中和,用乙酸乙酯(X3)萃取。有机层用盐水(2X)洗涤,经 Na_2SO_4 干燥并浓缩。通过快速色谱(负载于氯仿中,0%至70%EtOAc/己烷,历时20分钟,使用40g硅胶管柱)纯化粗产物。合并期望级分并浓缩,得到中间体206A(245mg,0.902mmol,100%产率),其为无色油状物。 ^1H NMR(400MHz,氯仿-d) δ 7.65(d,J=11.2Hz,1H),7.30(d,J=7.7Hz,1H),5.56-5.50(m,1H),4.64(d,J=6.6Hz,2H),1.82(s,3H),1.77(s,3H); ^{19}F NMR(376MHz,氯仿-d) δ -132.81(s,1F)。LC-MS:方法C,RT=2.24min,MS(ESI)m/z:258.0(M+H) $^+$ 。

[2561] 中间体206B:2-氯-5-氟-7-(2-甲基丁-3-烯-2-基)苯并[d]噻唑-6-醇



[2563] 向中间体206A(55mg,0.202mmol)于N,N-二乙基苯胺(0.5ml)中的溶液中添加六甲基二硅氮烷(hexamethyldisilazane)(0.424mL,2.024mmol)。将混合物在250℃于微波反应器中加热45分钟。冷却至室温后,反应混合物用EtOAc稀释,用3.0N HCl(3X10mL)、盐水(2X)洗涤。有机层经硫酸钠干燥并浓缩。通过快速色谱(负载于氯仿中,0%至50%EtOAc/己烷,历时15分钟,使用40g硅胶管柱)纯化粗产物。合并期望级分并浓缩,得到中间体206B(50mg,0.184mmol,91%产率),其为白色固体。 ^1H NMR(400MHz,氯仿-d) δ 7.59(d,J=9.9Hz,1H),6.37(dd,J=17.6,10.6Hz,1H),5.79(d,J=6.4Hz,1H),5.44-5.27(m,2H),1.66(s,6H)。 ^{19}F NMR(376MHz,氯仿-d) δ -137.85(s,1F)。LC-MS:方法C,RT=2.29min,MS(ESI)m/z:272.0(M+H) $^+$ 。

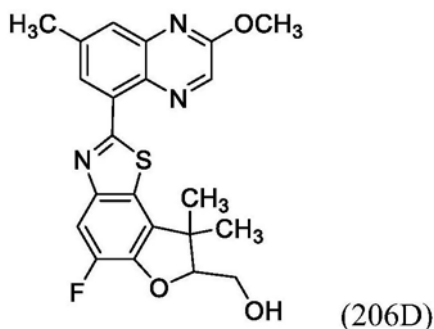
[2564] 中间体206C:(2-氯-5-氟-8,8-二甲基-7,8-二氢苯并呋喃并[5,4-d]噻唑-7-基)甲醇



[2566] 向中间体206B(50mg,0.184mmol)于二氯甲烷(4mL)中的溶液中添加mCPBA(59.4mg,0.265mmol),接着添加PTSA(6.72mg,0.035mmol)。将反应混合物在45℃搅拌过夜。混合物用EtOAc和8% $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 稀释,用EtOAc萃取,合并的有机层用饱和碳酸氢钠、盐水洗涤,经硫酸钠干燥并浓缩。通过快速色谱(负载于氯仿中,0%至100%EtOAc/己烷,历时20分钟,使用40g硅胶管柱)纯化粗产物。合并期望级分并浓缩,得到中间体206C(30mg,0.104mmol,59.0%产率),其为白色固体。 ^1H NMR(400MHz,氯仿-d) δ 7.56(d,J=10.6Hz,1H),4.64(dd,J=7.5,3.7Hz,1H),4.06-3.99(m,1H),3.97-3.90(m,1H),1.52(s,3H),1.34(s,3H)。 ^{19}F NMR(376MHz,氯仿-d) δ -137.84(s,1F)。LC-MS:方法C,RT=2.04min,MS(ESI)m/z:288.0(M+H) $^+$ 。

[2567] 中间体206D:(5-氟-2-(2-甲氧基-7-甲基喹啉-5-基)-8,8-二甲基-7,8-二氢苯并呋喃并[5,4-d]噻唑-7-基)甲醇

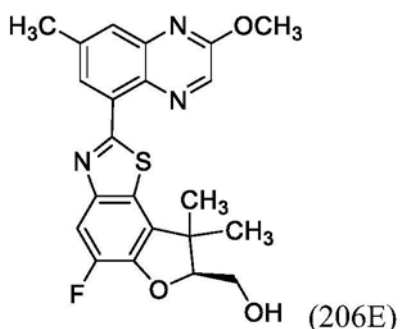
[2568]



[2569] 向中间体I-9 (20.46mg, 0.094mmol)、中间体206C (30mg, 0.104mmol) 和PdCl₂(dppf)·CH₂Cl₂加合物 (4.26mg, 5.21μmol) 中添加甲苯 (0.6mL) 和EtOH (0.2mL)。将混合物超声处理1分钟,并用氩气冲洗。向其中添加碳酸钠 (0.191mL, 1.5M, 0.287mmol)。将反应混合物在95℃加热10小时。LCMS指示反应完成。将反应混合物直接负载至40g ISCO柱,将其用己烷洗脱3分钟,然后用0%至100%EtOAc/己烷的梯度洗脱20分钟。合并期望级分并浓缩,得到中间体206D (35mg, 0.082mmol, 88%产率)。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 8.62 (d, J=1.8Hz, 1H), 8.59 (s, 1H), 7.77 (d, J=0.9Hz, 1H), 7.73 (d, J=10.8Hz, 1H), 4.68 (dd, J=7.8, 3.6Hz, 1H), 4.14 (s, 3H), 4.11-4.04 (m, 1H), 3.99-3.94 (m, 1H), 2.66 (s, 3H), 1.67 (s, 4H), 1.45 (s, 3H)。¹⁹F NMR (376MHz, 氯仿-d) δ -139.05 (s, 1F)。LC-MS: 方法L, RT=2.47min, MS (ESI) m/z: 426.0 (M+H)⁺。

[2570] 中间体206E: (S) - (5-氟-2-(2-甲氧基-7-甲基喹喔啉-5-基)-8,8-二甲基-7,8-二氢苯并呋喃并[5,4-d]噻唑-7-基) 甲醇

[2571]



[2572] 经由PIC Solution SFC (柱: Chiralcel AD-H, 21x 250mm, 5微米, 流动相: 30% MeOH/70% CO₂, 流动条件: 45mL/min, 150巴, 40℃, 检测器波长: 220nm, 进样细节: 0.4mL 3.6mg/mL于MeOH/ACN 2:3中) 分离中间体206D (30mg, 0.071mmol)。合并来自第一峰的级分 (RT=9.0min) 并经由离心蒸发进行干燥,得到中间体206E (5mg, 0.011mmol, 15.83%产率)。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 8.62 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.73 (d, J=11.0Hz, 1H), 4.68 (dd, J=7.8, 3.6Hz, 1H), 4.14 (s, 3H), 4.12-4.02 (m, 1H), 4.00-3.88 (m, 1H), 2.66 (s, 3H), 1.99 (dd, J=8.3, 4.3Hz, 1H), 1.67 (s, 4H), 1.46 (s, 3H)。¹⁹F NMR (376MHz, 氯仿-d) δ -139.06 (br. s., 1F)。LC-MS: 方法C, RT=2.44min, MS (ESI) m/z: 426.0 (M+H)⁺。分析型HPLC纯度 (方法A): 95%。

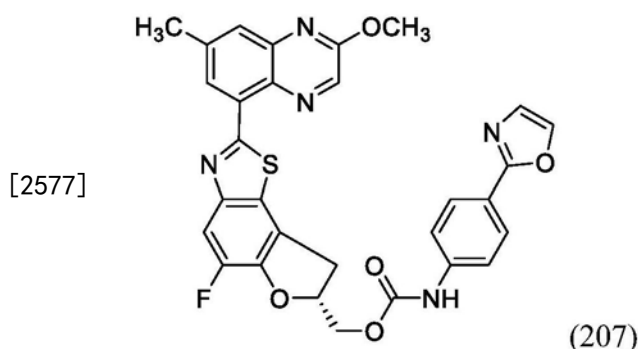
[2573] 实施例206:

[2574] 经由PIC Solution SFC (柱: Chiralcel AD-H, 21x 250mm, 5微米, 流动相: 30% MeOH/70% CO₂, 流动条件: 45mL/min, 150巴, 40℃, 检测器波长: 220nm, 进样细节: 0.4mL

3.6mg/mL于MeOH/ACN 2:3中)分离中间体206D(30mg,0.071mmol)。合并来自第二峰的级分(RT=11.0min)并经由离心蒸发进行干燥,得到实施例206(6mg,0.013mmol,18.00%产率)。¹H NMR(400MHz,氯仿-d)_δ8.62(d,J=1.5Hz,1H),8.59(s,1H),7.77(s,1H),7.73(d,J=10.8Hz,1H),4.68(dd,J=7.7,3.5Hz,1H),4.14(s,3H),4.11-4.03(m,1H),3.97(d,J=12.1Hz,1H),2.66(s,3H),2.06(br.s.,1H),1.67(s,3H),1.46(s,3H)。¹⁹F NMR(376MHz,氯仿-d)_δ-139.06(br.s.,1F)。LC-MS:方法C,RT=2.46min,MS(ESI)m/z:426.0(M+H)⁺。分析型HPLC纯度(方法A):90%。

[2575] 实施例207

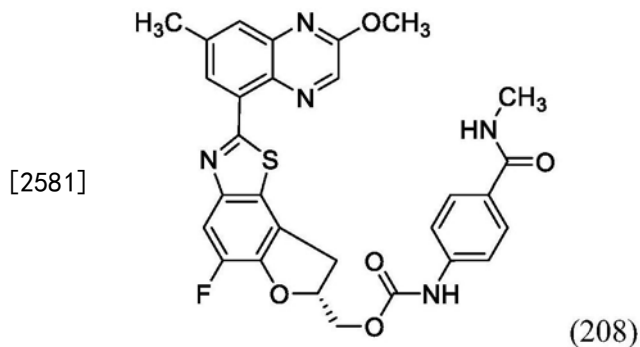
[2576] (4-(噁唑-2-基)苯基)氨基甲酸(R)-(5-氟-2-(2-甲氧基-7-甲基喹喔啉-5-基)-7,8-二氢苯并呋喃并[5,4-d]噻唑-7-基)甲基酯



[2578] 将4-(噁唑-2-基)苯胺(15.67mg,0.098mmol)与吡啶(0.021mL,0.261mmol)和DIEA(0.017mL,0.098mmol)一起溶于DCM(1.0mL)。逐滴添加中间体145F(15mg,0.033mmol)/2mL DCM,并将反应混合物在室温搅拌50分钟。反应用1.0N HCl(0.5mL)淬灭。真空除去所有溶剂。将粗品溶于DMSO/THF(2:1,6mL)并经由制备型LC/MS(方法C,55-100%B,历经20分钟,然后在100%B保持5分钟)纯化。合并含有期望产物的级分并经由真空蒸发进行干燥,得到实施例207(7.5mg,39%产率)。¹H NMR(500MHz,DMSO-d₆)_δ8.72(s,1H),8.57(d,J=1.5Hz,1H),8.15-8.10(m,1H),7.90-7.85(m,3H),7.81(s,2H),7.62(br.s.,1H),7.33-7.28(m,1H),5.48-5.40(m,1H),4.55(dd,J=12.4,2.6Hz,1H),4.42(dd,J=12.4,6.9Hz,1H),4.08(s,3H),3.66(dd,J=15.9,9.8Hz,1H),2.55(s,3H);LC-MS:方法C,2至98%B。RT=2.54min,MS(ESI)m/z:584.25(M+H)⁺。分析型HPLC纯度(方法B):100%。

[2579] 实施例208

[2580] (4-(甲基氨甲酰基)苯基)氨基甲酸(R)-(5-氟-2-(2-甲氧基-7-甲基喹喔啉-5-基)-7,8-二氢苯并呋喃并[5,4-d]噻唑-7-基)甲基酯

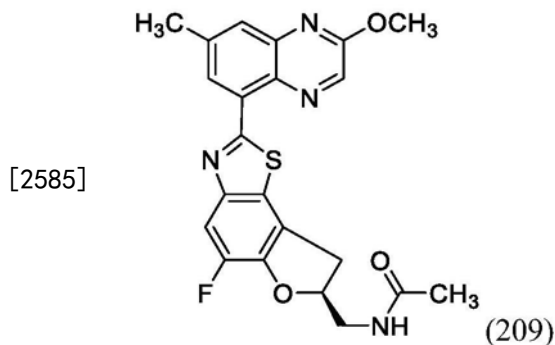


[2582] 将4-氨基-N-甲基苯甲酰胺(14.70mg,0.098mmol)与吡啶(0.021mL,0.261mmol)和

DIEA (0.017mL, 0.098mmol) 一起溶于DCM (1.0mL)。逐滴添加中间体145F (15mg, 0.033mmol) / 2mL DCM, 并将反应混合物在室温搅拌50分钟。反应用1.0N HCl (0.5mL) 淬灭。真空除去所有溶剂。将粗品溶于DMSO/THF (2:1, 6mL) 并经由制备型LC/MS (方法C, 55-100%B, 历经20分钟, 然后在100%B保持5分钟) 纯化。合并含有期望产物的级分并经由真空蒸发进行干燥, 得到实施例208 (3.7mg, 19%产率)。 ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 8.75 (s, 1H), 8.59 (d, $J=1.2\text{Hz}$, 1H), 8.26 (d, $J=4.3\text{Hz}$, 1H), 7.89 (d, $J=11.3\text{Hz}$, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.75 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 2H), 7.52 (d, $J=8.2\text{Hz}$, 2H), 5.47-5.39 (m, 1H), 4.54 (dd, $J=12.5, 2.7\text{Hz}$, 1H), 4.41 (dd, $J=12.2, 7.0\text{Hz}$, 1H), 4.09 (s, 3H), 3.67 (dd, $J=15.9, 9.8\text{Hz}$, 1H), 2.76 (d, $J=4.3\text{Hz}$, 3H), 2.64 (s, 3H); LC-MS: 方法C, 2至98%B。RT=2.28min, MS (ESI) m/z : 574.30 (M+H) $^+$ 。分析型HPLC纯度 (方法B): 96%。

[2583] 实施例209

[2584] (S)-N-((5-氟-2-(2-甲氧基-7-甲基喹啉-5-基)-7,8-二氢苯并呋喃并[5,4-d]噻唑-7-基)甲基)乙酰胺

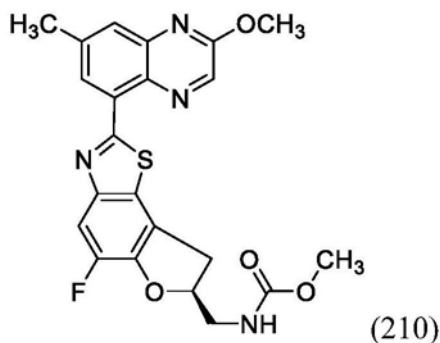


[2586] 向中间体202C (7mg, 0.014mmol) 和吡啶 (0.017mL, 0.206mmol) 于DCM (1mL) 中的溶液中添加乙酰氯 (3.23mg, 0.041mmol)。将混合物在室温搅拌0.5小时, 此时TLC和LCMS指示反应完成。反应用1N HCl淬灭, 用EtOAc萃取, 合并的有机层用饱和碳酸氢钠、盐水洗涤, 经硫酸钠干燥并浓缩。将化合物溶于DMSO并经由制备型LC/MS (方法D: 梯度: 40-80%B, 历经20分钟, 然后在100%B保持5分钟) 纯化。合并含有期望产物的级分并经由离心蒸发进行干燥, 得到实施例209 (1.7mg, 3.88 μmol , 28.3%产率)。 ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 8.75 (s, 1H), 8.58 (d, $J=1.5\text{Hz}$, 1H), 8.24 (t, $J=5.6\text{Hz}$, 1H), 7.86 (d, $J=11.3\text{Hz}$, 1H), 7.84 (s, 1H), 5.25-5.10 (m, 1H), 4.08 (s, 3H), 3.63-3.44 (m, 2H), 3.38-3.20 (m, 2H), 2.63 (s, 4H), 1.84 (s, 3H)。LC-MS: 方法C, RT=2.34min, MS (ESI) m/z : 439.1 (M+H) $^+$ 。分析型HPLC纯度 (方法B): 100%。

[2587] 实施例210

[2588] (S)-((5-氟-2-(2-甲氧基-7-甲基喹啉-5-基)-7,8-二氢苯并呋喃并[5,4-d]噻唑-7-基)甲基)氨基甲酸甲酯

[2589]

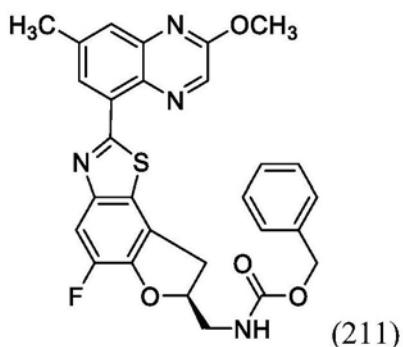


[2590] 向中间体202C (7mg, 0.014mmol) 和吡啶 (0.017mL, 0.206mmol) 于DCM (1mL) 中的溶液中添加氯甲酸甲酯 (3.89mg, 0.041mmol)。将混合物在室温搅拌0.5小时, 此时TLC和LCMS指示反应完成。反应用1N HCl淬灭, 用EtOAc萃取, 合并的有机层用饱和碳酸氢钠、盐水洗涤, 经硫酸钠干燥并浓缩。将化合物溶于DMSO并经由制备型LC/MS (方法D: 梯度: 45-95%B, 历经15分钟, 然后在100%B保持5分钟) 纯化。合并含有期望产物的级分并经由离心蒸发进行干燥, 得到实施例210 (3.7mg, 8.14μmol, 59.4%产率)。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 8.72 (s, 1H), 8.55 (d, J=1.5Hz, 1H), 7.84 (d, J=11.3Hz, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.52 (br. s., 1H), 5.22-5.05 (m, 1H), 4.07 (s, 3H), 3.62-3.51 (m, 3H), 3.42-3.20 (m, 2H), 2.62 (s, 3H), 2.54 (s, 3H)。LC-MS: 方法L, RT=2.33min, MS (ESI) m/z: 455.1 (M+H)⁺。分析型HPLC纯度 (方法B): 100%。

[2591] 实施例211

[2592] (S)-((5-氟-2-(2-甲氧基-7-甲基喹啉-5-基)-7,8-二氢苯并呋喃并[5,4-d]噻唑-7-基)甲基)氨基甲酸苄酯

[2593]

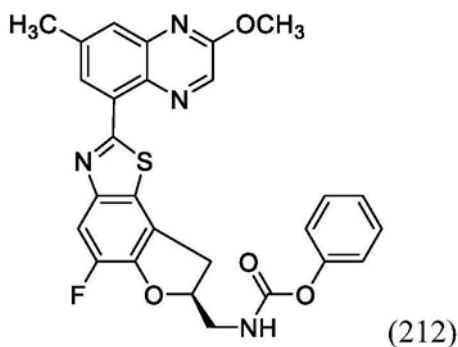


[2594] 向中间体202C (7mg, 0.014mmol) 和吡啶 (0.017mL, 0.206mmol) 于DCM (1mL) 中的溶液中添加氯甲酸苄酯 (7.02mg, 0.041mmol)。将混合物在室温搅拌0.5小时, 此时TLC和LCMS指示反应完成。反应用1N HCl淬灭, 用EtOAc萃取, 合并的有机层用饱和碳酸氢钠、盐水洗涤, 经硫酸钠干燥并浓缩。将化合物溶于DMSO并经由制备型LC/MS (方法D: 梯度: 50-100%B, 历经15分钟, 然后在100%B保持5分钟) 纯化。合并含有期望产物的级分并经由离心蒸发进行干燥, 得到实施例211 (5.4mg, 10.08μmol, 73.5%产率)。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 8.73 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 7.84 (d, J=11.3Hz, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.65 (br. s., 1H), 7.38-7.23 (m, 4H), 5.18 (br. s., 1H), 5.04 (s, 2H), 4.07 (s, 3H), 3.68-3.18 (m, 4H), 2.62 (s, 3H)。LC-MS: 方法L, RT=2.59min, MS (ESI) m/z: 531.1 (M+H)⁺。分析型HPLC纯度 (方法B): 99%。

[2595] 实施例212

[2596] (S)-((5-氟-2-(2-甲氧基-7-甲基喹啉-5-基)-7,8-二氢苯并呋喃并[5,4-d]噻唑-7-基)甲基)氨基甲酸苄酯

[2597]

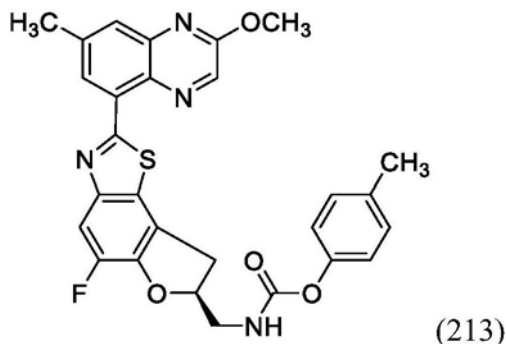


[2598] 向中间体202C (7mg, 0.014mmol) 和吡啶 (0.017mL, 0.206mmol) 于DCM (1mL) 中的溶液中添加氯甲酸苯酯 (6.44mg, 0.041mmol)。将混合物在室温搅拌过夜, 此时TLC和LCMS指示反应完成。反应用1N HCl淬灭, 用EtOAc萃取, 合并的有机层用饱和碳酸氢钠、盐水洗涤, 经硫酸钠干燥并浓缩。将化合物溶于DMSO并经由制备型LC/MS (方法D: 梯度: 60-100%B, 历经18分钟, 然后在100%B保持5分钟) 纯化。合并含有期望产物的级分并经由离心蒸发进行干燥, 得到实施例212 (4mg, 6.97 μ mol, 50.8%产率)。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 8.73 (s, 1H), 8.56 (d, J=1.5Hz, 1H), 8.14 (t, J=5.6Hz, 1H), 7.87 (d, J=11.3Hz, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.37 (t, J=7.8Hz, 2H), 7.25-7.18 (m, 1H), 7.08 (d, J=7.9Hz, 2H), 5.33-5.14 (m, 1H), 4.08 (s, 3H), 3.68-3.57 (m, 1H), 3.54-3.28 (m, 3H), 2.62 (s, 3H)。LC-MS: 方法L, RT=2.58min, MS (ESI) m/z: 517.3 (M+H)⁺。分析型HPLC纯度 (方法B): 100%。

[2599] 实施例213

[2600] (S)-((5-氟-2-(2-甲氧基-7-甲基喹啉-5-基)-7,8-二氢苯并呋喃并[5,4-d]噻唑-7-基)甲基)氨基甲酸对甲苯酯

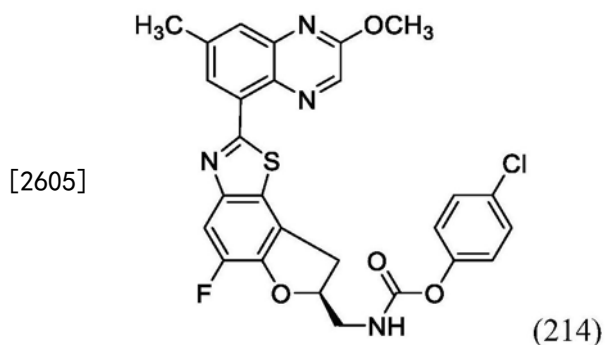
[2601]



[2602] 向中间体202C (7mg, 0.014mmol) 和吡啶 (0.017mL, 0.206mmol) 于DCM (1mL) 中的溶液中添加氯甲酸对甲苯酯 (7.02mg, 0.041mmol)。将混合物在室温搅拌过夜, 此时TLC和LCMS指示反应完成。反应用1N HCl淬灭, 用EtOAc萃取, 合并的有机层用饱和碳酸氢钠、盐水洗涤, 经硫酸钠干燥并浓缩。将化合物溶于DMSO并经由制备型LC/MS (方法D: 梯度: 60-100%B, 历经15分钟, 然后在100%B保持5分钟) 纯化。合并含有期望产物的级分并经由离心蒸发进行干燥, 得到实施例213 (4.3mg, 8.10 μ mol, 59.1%产率)。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 8.74 (s, 1H), 8.57 (d, J=1.5Hz, 1H), 8.08 (t, J=5.6Hz, 1H), 7.87 (d, J=11.0Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.15 (d, J=8.2Hz, 2H), 6.95 (d, J=8.2Hz, 2H), 5.23 (dd, J=8.7, 6.3Hz, 1H), 4.08 (s, 3H), 3.67-3.59 (m, 1H), 3.49 (d, J=5.8Hz, 1H), 3.36-3.24 (m, 1H), 2.62 (s, 3H), 2.27 (s, 3H)。LC-MS: 方法L, RT=2.67min, MS (ESI) m/z: 531.25 (M+H)⁺。分析型HPLC纯度 (方法B): 100%。

[2603] 实施例214

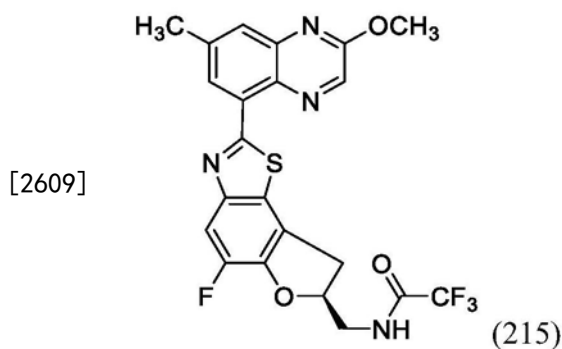
[2604] (S)-((5-氟-2-(2-甲氧基-7-甲基喹喔啉-5-基)-7,8-二氢苯并呋喃并[5,4-d]噻唑-7-基)甲基)氨基甲酸4-氯苯酯



[2606] 向中间体202C (7mg, 0.014mmol) 和吡啶 (0.017mL, 0.206mmol) 于DCM (1mL) 中的溶液中添加氯甲酸4-氯苯酯 (7.86mg, 0.041mmol)。将混合物在室温搅拌过夜, 此时TLC和LCMS指示反应完成。反应用1N HCl淬灭, 用EtOAc萃取, 合并的有机层用饱和碳酸氢钠、盐水洗涤, 经硫酸钠干燥并浓缩。将化合物溶于DMSO并经由制备型LC/MS (方法D: 梯度: 50-100%B, 历经18分钟, 然后在100%B保持5分钟) 纯化。合并含有期望产物的级分并经由离心蒸发进行干燥, 得到实施例214 (4.2mg, 7.62 μ mol, 55.6%产率)。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 8.76 (s, 1H), 8.59 (br. s., 1H), 7.92-7.82 (m, 2H), 7.18 (d, J=8.9Hz, 2H), 6.76 (d, J=8.9Hz, 2H), 5.24-5.12 (m, 1H), 4.08 (s, 3H), 3.79-3.63 (m, 4H), 2.63 (s, 3H)。LC-MS: 方法L, RT=2.70min, MS (ESI) m/z: 551.25 (M+H)⁺。分析型HPLC纯度 (方法B): 100%。

[2607] 实施例215

[2608] (S)-2,2,2-三氟-N-((5-氟-2-(2-甲氧基-7-甲基喹喔啉-5-基)-7,8-二氢苯并呋喃并[5,4-d]噻唑-7-基)甲基)乙酰胺

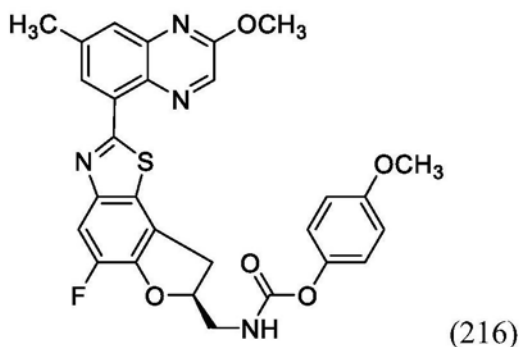


[2610] 获得实施例215 (2.4mg, 4.87 μ mol, 35.5%产率), 其为来自实施例214制备的副产物。据推测, 它是由中间体202C与冷冻干燥器中痕量的三氟乙酸酐反应产生的。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 8.74 (s, 1H), 8.57 (d, J=1.2Hz, 1H), 7.87 (d, J=11.3Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 5.46-5.13 (m, 1H), 4.08 (s, 3H), 3.79-3.63 (m, 4H), 2.62 (s, 3H)。LC-MS: 方法L, RT=2.45min, MS (ESI) m/z: 493.25 (M+H)⁺。分析型HPLC纯度 (方法B): 100%。

[2611] 实施例216

[2612] (S)-((5-氟-2-(2-甲氧基-7-甲基喹喔啉-5-基)-7,8-二氢苯并呋喃并[5,4-d]噻唑-7-基)甲基)氨基甲酸4-甲氧基苯酯

[2613]

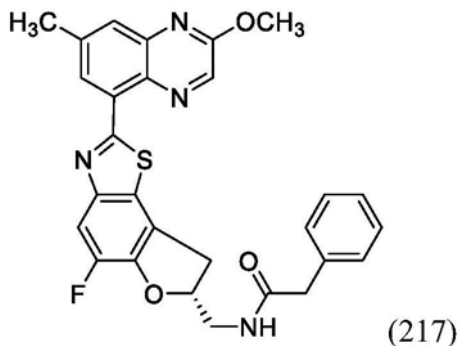


[2614] 向中间体202C (7mg, 0.014mmol) 和吡啶 (0.017mL, 0.206mmol) 于DCM (1mL) 中的溶液中添加氯甲酸4-甲氧基苯酯 (7.68mg, 0.041mmol)。将混合物在室温搅拌过夜, 此时TLC和LCMS指示反应完成。反应用1N HCl淬灭, 用EtOAc萃取, 合并的有机层用饱和碳酸氢钠、盐水洗涤, 经硫酸钠干燥并浓缩。将化合物溶于DMSO并经由制备型LC/MS (方法D: 梯度: 60-100% B, 历经19分钟, 然后在100%B保持5分钟) 纯化。合并含有期望产物的级分并经由离心蒸发进行干燥, 得到实施例216 (4.6mg, 8.42 μ mol, 61.4% 产率)。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 8.76 (s, 1H), 8.59 (d, J=1.5Hz, 1H), 8.05 (t, J=6.0Hz, 1H), 7.89 (d, J=11.3Hz, 1H), 7.84 (s, 1H), 6.98 (d, J=8.9Hz, 2H), 6.89 (d, J=9.2Hz, 2H), 5.31-5.13 (m, 1H), 4.08 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 3.68-3.43 (m, 2H), 3.33 (br. s., 2H), 2.63 (s, 3H) LC-MS: 方法L, RT=2.56min, MS (ESI) m/z: 547.30 (M+H)⁺。分析型HPLC纯度 (方法B): 100%。

[2615] 实施例217

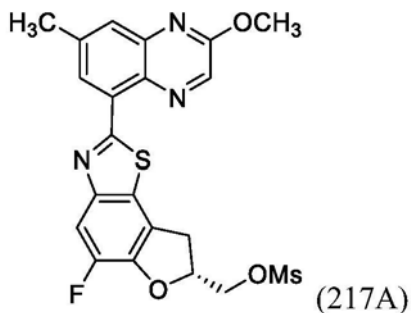
[2616] (R) -N-((5-氟-2-(2-甲氧基-7-甲基喹喔啉-5-基)-7,8-二氢苯并呋喃并[5,4-d]噻唑-7-基)甲基)-2-苯基乙酰胺

[2617]



[2618] 中间体217A: 甲磺酸 (R) - (5-氟-2-(2-甲氧基-7-甲基喹喔啉-5-基)-7,8-二氢苯并呋喃并[5,4-d]噻唑-7-基) 甲基酯

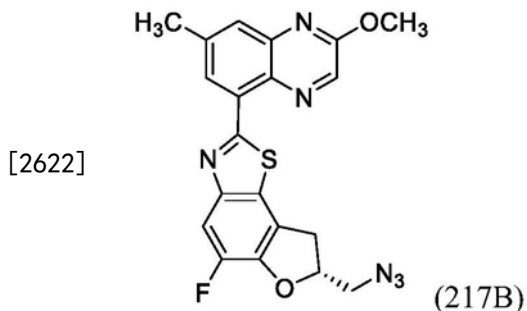
[2619]



[2620] 向中间体145E (190mg, 0.478mmol) 于DCM (5mL) 和THF (1mL) 中的混悬液中添加甲磺酸氯 (0.056mL, 0.717mmol), 接着添加三乙胺 (0.333mL, 2.390mmol)。将混合物在室温搅拌

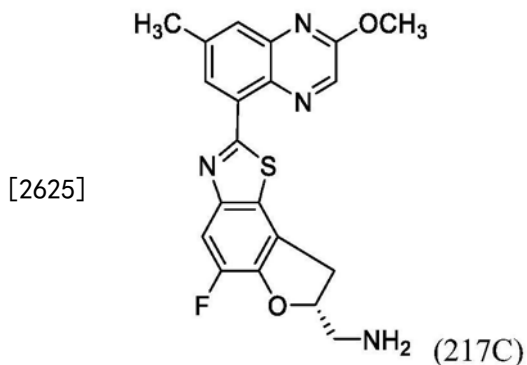
45分钟。反应用1N HCl淬灭并用DCM萃取。合并的有机层用盐水洗涤,经MgSO₄干燥并浓缩,得到中间体217A(227mg,0.477mmol,100%产率),其为黄色固体。该物质未经任何纯化直接用于下一步。LC-MS:方法C;.RT=2.36min,MS (ESI) m/z:476.0 (M+H)⁺。

[2621] 中间体217B: (R) - 7- (叠氮基甲基) -5-氟-2- (2-甲氧基-7-甲基喹喔啉-5-基) -7,8-二氢苯并呋喃并[5,4-d]噻唑



[2623] 向中间体217A(0.197g,0.478mmol)于DMF(5mL)中的混悬液中添加NaN₃(0.062g,0.956mmol)。将混合物在75℃加热6.5小时,此时TLC和LCMS指示反应完成。将混合物冷却并用EtOAc和水稀释,用EtOAc萃取。合并的有机层用盐水洗涤,用MgSO₄干燥并浓缩,得到中间体217B(0.202g,0.478mmol,100%产率),其为黄色固体。样品未经纯化即用于下一步。LC-MS:方法C;.RT=2.57min,MS (ESI) m/z:423.0 (M+H)⁺。

[2624] 中间体217C: (R) - (5-氟-2- (2-甲氧基-7-甲基喹喔啉-5-基) -7,8-二氢苯并呋喃并[5,4-d]噻唑-7-基) 甲胺



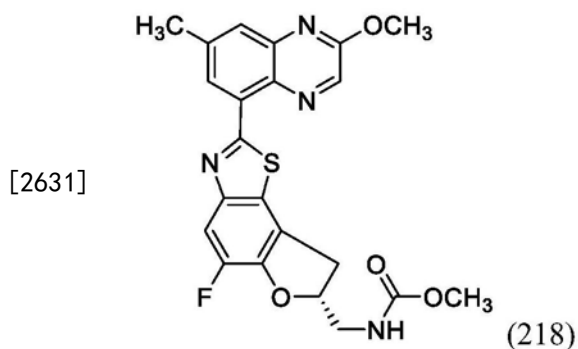
[2626] 向中间体217B(202mg,0.478mmol)于THF/水(9/1)(5mL)中的溶液中添加PPh₃(251mg,0.956mmol)。将混合物在室温搅拌过夜。TLC和LCMS指示反应完成。混合物用EtOAc和水稀释,用EtOAc萃取,合并的有机层用饱和碳酸氢钠、盐水洗涤,经硫酸钠干燥并浓缩。将化合物溶于DMSO(10mL)和1N HCl(0.956mL,0.956mmol)。将混合物在45℃搅拌30分钟,然后经由制备型LC/MS(方法A:30-100%B,历经10分钟,然后在100%B保持2分钟)纯化。合并含有期望产物的级分并经由离心蒸发进行干燥,得到中间体217C(70mg,0.130mmol,27.3%产率),其为黄色固体。¹H NMR(400MHz,METHANOL-d₄) δ8.55(d,J=2.0Hz,1H),8.49(s,1H),7.76(d,J=0.9Hz,1H),7.69(d,J=11.0Hz,1H),5.40-5.30(m,1H),4.12(s,3H),3.69(dd,J=16.0,9.6Hz,1H),3.49-3.35(m,2H),3.29-3.20(m,1H),2.64(s,3H)。¹⁹F NMR(376MHz,METHANOL-d₄) δ-76.98(s,3F),-140.25(s,1F)。LC-MS:方法C,RT=2.07min,MS (ESI) m/z:397.0 (M+H)⁺。分析型HPLC纯度(方法A):95%。

[2627] 实施例217:

[2628] 向中间体217C (8mg, 0.016mmol) 和吡啶 (0.019mL, 0.235mmol) 于DCM (1mL) 中的溶液中添加2-苯基乙酰氯 (2.423mg, 0.016mmol)。将混合物在室温搅拌30分钟, 此时TLC和LCMS指示反应完成。反应用1N HCl淬灭, 用EtOAc萃取, 合并的有机层用饱和碳酸氢钠、盐水洗涤, 经硫酸钠干燥并浓缩。将化合物溶于DMSO并经由制备型LC/MS (方法D: 梯度: 60-100% B, 历经25分钟, 然后在100%B保持5分钟) 纯化。合并含有期望产物的级分并经由离心蒸发进行干燥, 得到实施例217 (5.9mg, 0.011mmol, 73.2%产率)。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 8.74 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.45-8.38 (m, 1H), 8.01-7.82 (m, 2H), 7.43-7.05 (m, 5H), 5.20 (br. s., 1H), 4.08 (s, 3H), 3.69-3.15 (m, 6H), 2.63 (s, 3H)。LC-MS: 方法L, RT=2.42min, MS (ESI) m/z: 515.30 (M+H)⁺。分析型HPLC纯度 (方法B): 100%。

[2629] 实施例218

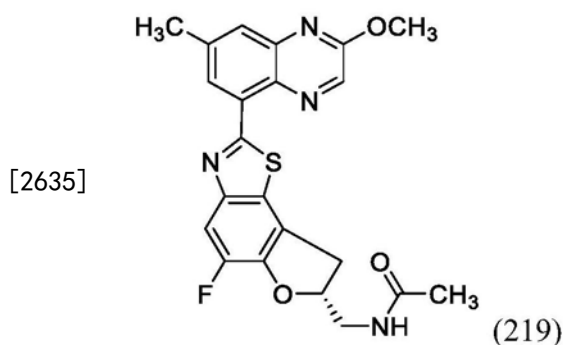
[2630] (R)-((5-氟-2-(2-甲氧基-7-甲基喹啉-5-基)-7,8-二氢苯并呋喃并[5,4-d]噻唑-7-基)甲基)氨基甲酸甲酯



[2632] 向中间体217C (8mg, 0.016mmol) 和吡啶 (0.019mL, 0.235mmol) 于DCM (1mL) 中的溶液中添加氯甲酸甲酯 (4.44mg, 0.047mmol)。将混合物在室温搅拌30分钟, 此时TLC和LCMS指示反应完成。反应用1N HCl淬灭, 用EtOAc萃取, 合并的有机层用饱和碳酸氢钠、盐水洗涤, 经硫酸钠干燥并浓缩。将化合物溶于DMSO并经由制备型LC/MS (方法D: 梯度: 50-100%B, 历经18分钟, 然后在100%B保持5分钟) 纯化。合并含有期望产物的级分并经由离心蒸发进行干燥, 得到实施例218 (6.3mg, 0.014mmol, 88%产率)。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 8.74 (s, 1H), 8.57 (d, J=1.5Hz, 1H), 7.85 (d, J=11.3Hz, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.52 (br. s., 1H), 5.30-5.00 (m, 1H), 4.07 (s, 3H), 3.62-3.56 (m, 4H), 3.41-3.20 (m, 3H), 2.62 (s, 3H)。LC-MS: 方法L, RT=2.34min, MS (ESI) m/z: 455.25 (M+H)⁺。分析型HPLC纯度 (方法B): 100%。

[2633] 实施例219

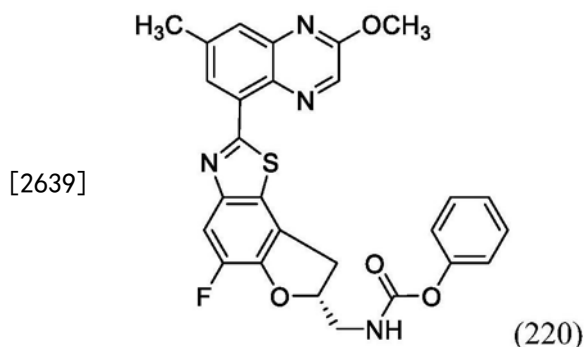
[2634] (R)-N-((5-氟-2-(2-甲氧基-7-甲基喹啉-5-基)-7,8-二氢苯并呋喃并[5,4-d]噻唑-7-基)甲基)乙酰胺



[2636] 向中间体217C (10mg, 0.020mmol) 和吡啶 (0.024mL, 0.294mmol) 于DCM (1mL) 中的溶液中添加乙酰氯 (4.61mg, 0.059mmol)。将混合物在室温搅拌30分钟, 此时TLC和LCMS指示反应完成。反应用1N HCl淬灭, 用EtOAc萃取, 合并的有机层用饱和碳酸氢钠、盐水洗涤, 经硫酸钠干燥并浓缩。将化合物溶于DMSO并经由制备型LC/MS (方法D: 梯度: 45-90%B, 历经10分钟, 然后在100%B保持5分钟) 纯化。合并含有期望产物的级分并经由离心蒸发进行干燥, 得到实施例219 (6.4mg, 0.015mmol, 74.5%产率)。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 8.75 (s, 1H), 8.58 (d, J=1.5Hz, 1H), 8.24 (t, J=5.6Hz, 1H), 7.87 (d, J=11.0Hz, 1H), 7.84 (s, 1H), 5.27-5.02 (m, 1H), 4.08 (s, 3H), 3.64-3.14 (m, 4H), 2.63 (s, 3H), 1.84 (s, 3H)。LC-MS: 方法L, RT=2.13min, MS (ESI) m/z: 439.35 (M+H)⁺。分析型HPLC纯度 (方法B): 100%。

[2637] 实施例220

[2638] (R) - ((5-氟-2-(2-甲氧基-7-甲基喹喔啉-5-基)-7,8-二氢苯并呋喃并[5,4-d]噻唑-7-基) 甲基) 氨基甲酸苄酯

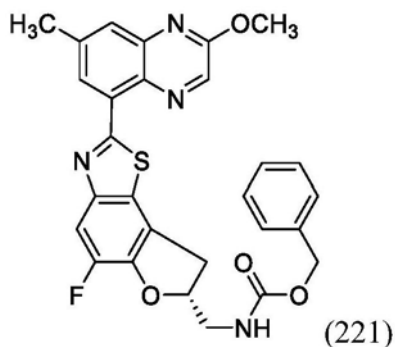


[2640] 向中间体217C (8mg, 0.016mmol) 和吡啶 (0.019mL, 0.235mmol) 于DCM (1mL) 中的溶液中添加氯甲酸苄酯 (7.36mg, 0.047mmol)。将混合物在室温搅拌30分钟, 此时TLC和LCMS指示反应完成。反应用1N HCl淬灭, 用EtOAc萃取, 合并的有机层用饱和碳酸氢钠、盐水洗涤, 经硫酸钠干燥并浓缩。将化合物溶于DMSO并经由制备型LC/MS (方法D: 梯度: 55-100%B, 历经18分钟, 然后在100%B保持10分钟) 纯化。合并含有期望产物的级分并经由离心蒸发进行干燥, 得到实施例220 (5.1mg, 9.87μmol, 63.0%产率)。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 8.74 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.13 (t, J=5.8Hz, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.36 (t, J=7.8Hz, 2H), 7.24-7.10 (m, 2H), 6.74 (d, J=8.5Hz, 1H), 5.25 (br. s., 1H), 4.07 (s, 3H), 3.71-3.45 (m, 2H), 3.41-3.27 (m, 2H), 2.62 (s, 3H)。LC-MS: 方法L, RT=2.58min, MS (ESI) m/z: 517.30 (M+H)⁺。分析型HPLC纯度 (方法B): 100%。

[2641] 实施例221

[2642] (R) - ((5-氟-2-(2-甲氧基-7-甲基喹喔啉-5-基)-7,8-二氢苯并呋喃并[5,4-d]噻唑-7-基) 甲基) 氨基甲酸苄酯

[2643]

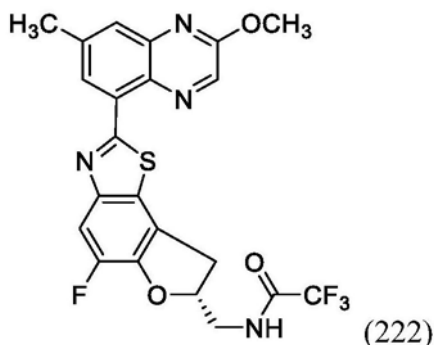


[2644] 向中间体217C (8mg, 0.016mmol) 和吡啶 (0.019mL, 0.235mmol) 于DCM (1mL) 中的溶液中添加氯甲酸苄酯 (8.02mg, 0.047mmol)。将混合物在室温搅拌30分钟, 此时TLC和LCMS指示反应完成。反应用1N HCl淬灭, 用EtOAc萃取, 合并的有机层用饱和碳酸氢钠、盐水洗涤, 经硫酸钠干燥并浓缩。将化合物溶于DMSO并经由制备型LC/MS (方法D: 梯度: 60-100%B, 历经18分钟, 然后在100%B保持7分钟) 纯化。合并含有期望产物的级分并经由离心蒸发进行干燥, 得到实施例221 (7.3mg, 0.014mmol, 88%产率)。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 8.74 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 7.85 (d, J=11.3Hz, 1H), 7.82-7.79 (m, 1H), 7.65 (t, J=5.5Hz, 1H), 7.46-7.23 (m, 5H), 5.31-5.14 (m, 1H), 5.04 (s, 2H), 4.07 (s, 3H), 3.70-3.08 (m, 4H), 2.62 (s, 3H); LC-MS: 方法L, RT=2.64min, MS (ESI) m/z: 531.30 (M+H)⁺。分析型HPLC纯度 (方法B): 100%。

[2645] 实施例222

[2646] (R)-2,2,2-三氟-N-((5-氟-2-(2-甲氧基-7-甲基喹啉-5-基)-7,8-二氢苯并呋喃并[5,4-d]噻唑-7-基)甲基)乙酰胺

[2647]

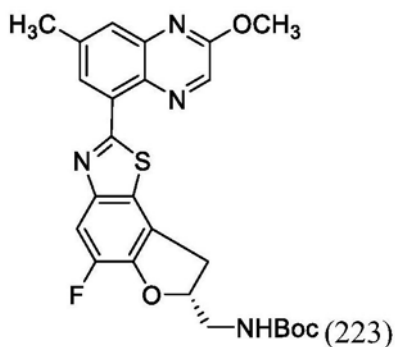


[2648] 获得实施例222 (4.9mg, 9.95μmol, 50.8%产率), 其为副产物, 据推测来自中间体217C与冷冻干燥器中痕量三氟乙酸酐的反应。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 8.72 (s, 1H), 8.56 (d, J=1.5Hz, 1H), 7.85 (d, J=11.0Hz, 1H), 7.81 (s, 1H), 5.37-5.17 (m, 1H), 4.07 (s, 3H), 3.69-3.53 (m, 3H), 3.38-3.19 (m, 1H), 2.62 (s, 3H)。LC-MS: 方法L, RT=2.41min, MS (ESI) m/z: 493.25 (M+H)⁺。分析型HPLC纯度 (方法B): 100%。

[2649] 实施例223

[2650] (R)-((5-氟-2-(2-甲氧基-7-甲基喹啉-5-基)-7,8-二氢苯并呋喃并[5,4-d]噻唑-7-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯

[2651]

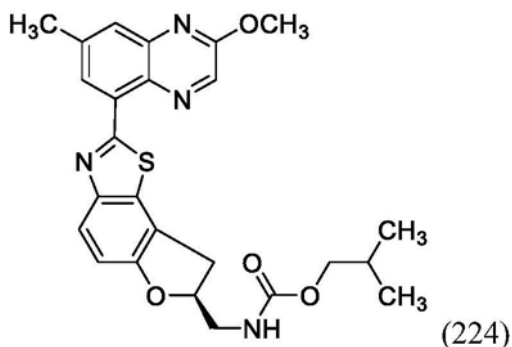


[2652] 向中间体217C (10mg, 0.020mmol) 和吡啶 (0.024mL, 0.294mmol) 于DCM (1mL) 中的溶液中添加一缩二碳酸二叔丁酯 (0.049mL, 0.098mmol)。将混合物在室温搅拌30分钟, 此时TLC和LCMS指示反应完成。反应用1N HCl淬灭, 用EtOAc萃取, 合并的有机层用饱和碳酸氢钠、盐水洗涤, 经硫酸钠干燥并浓缩。将化合物溶于DMSO并经由制备型LC/MS (方法D: 梯度: 50-100%B, 历经18分钟, 然后在100%B保持5分钟) 纯化。合并含有期望产物的级分并经由离心蒸发进行干燥, 得到实施例223 (4.1mg, 8.26 μ mol, 42.1%产率)。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 8.72 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 7.87-7.79 (m, 2H), 7.17 (br. s., 1H), 5.28-5.07 (m, 1H), 4.07 (s, 3H), 3.60-3.15 (m, 4H), 2.62 (s, 3H), 1.37 (s, 9H)。LC-MS: 方法L, RT=2.67min, MS (ESI) m/z: 497.30 (M+H)⁺。分析型HPLC纯度 (方法B): 100%。

[2653] 实施例224

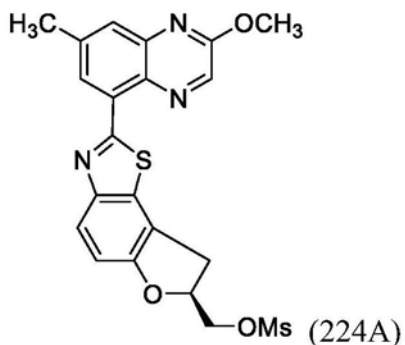
[2654] (S) - ((2-(2-甲氧基-7-甲基喹啉-5-基)-7,8-二氢苯并呋喃并[5,4-d]噻唑-7-基) 甲基) 氨基甲酸异丁酯

[2655]



[2656] 中间体224A: 甲磺酸(S) - (2-(2-甲氧基-7-甲基喹啉-5-基)-7,8-二氢苯并呋喃并[5,4-d]噻唑-7-基) 甲基酯

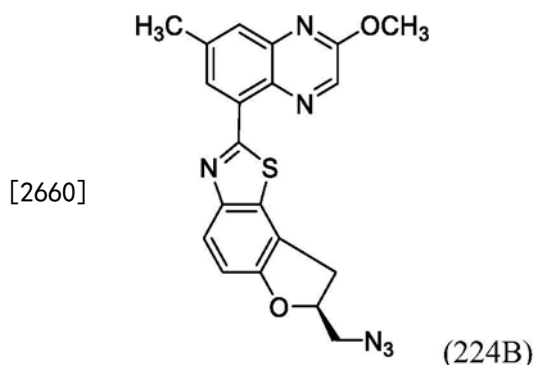
[2657]



[2658] 向实施例149 (100mg, 0.264mmol) 于DCM (3mL) 中的混悬液中添加甲磺酸氯 (0.031mL, 0.395mmol), 接着添加三乙胺 (0.184mL, 1.318mmol)。将混合物在室温搅拌1小

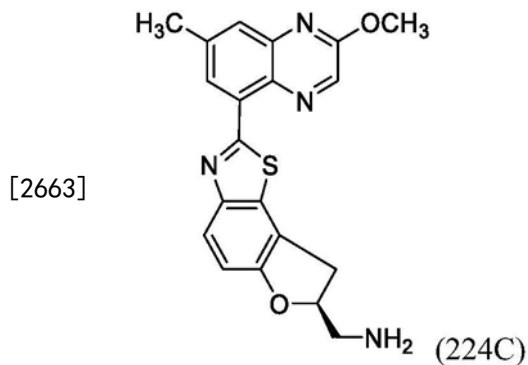
时。反应用1N HCl淬灭并用DCM萃取。合并的有机层用盐水洗涤,经MgSO₄干燥并浓缩,得到中间体224A(121mg,0.264mmol,100%产率),其为黄色固体。该物质未经任何纯化直接用于下一步。¹H NMR(400MHz,氯仿-d) δ8.64(d,J=1.8Hz,1H),8.57(s,1H),7.95(d,J=8.6Hz,1H),7.77(d,J=0.9Hz,1H),7.04(d,J=8.8Hz,1H),5.37-5.11(m,1H),4.62-4.36(m,2H),4.14(s,3H),3.60(dd,J=15.5,9.8Hz,1H),3.31(dd,J=15.7,6.9Hz,1H),3.08(s,3H),2.66(s,3H)。LC-MS:方法C;.RT=2.33min,MS(ESI)m/z:458.0(M+H)⁺。

[2659] 中间体224B: (S)-7-(叠氮基甲基)-2-(2-甲氧基-7-甲基喹喔啉-5-基)-7,8-二氢苯并呋喃并[5,4-d]噻唑



[2661] 向中间体224A(0.121g,0.264mmol)于DMF(3mL)中的混悬液中添加NaN₃(0.051g,0.792mmol)。将混合物在75℃加热4小时,此时TLC和LCMS指示反应完成。将混合物冷却并用EtOAc和水稀释,用EtOAc萃取。合并的有机层用盐水洗涤,用MgSO₄干燥并浓缩,得到中间体224B(0.107g,0.264mmol,100%产率),其为黄色固体。样品未经纯化即用于下一步。LC-MS:方法C;.RT=2.49min,MS(ESI)m/z:404.0(M+H)⁺。

[2662] 中间体224C: (S)-(2-(2-甲氧基-7-甲基喹喔啉-5-基)-7,8-二氢苯并呋喃并[5,4-d]噻唑-7-基)甲胺



[2664] 向中间体224B(0.107g,0.264mmol,100%产率)于THF/水/EtOH(1:1:1)(3mL)中的混悬液中添加锌粉(51.8mg,0.792mmol),然后添加氯化铵(70.6mg,1.320mmol)。将混合物在室温搅拌过夜。TLC和LCMS指示反应完成。混合物用EtOAc和水稀释,用EtOAc萃取,合并的有机层用饱和碳酸氢钠、盐水洗涤,经硫酸钠干燥并浓缩,得到中间体224C(0.10g,0.264mmol,100%产率)。样品未经纯化即用于下一步。LC-MS:方法C,RT=2.06min,MS(ESI)m/z:397.0(M+H)⁺。

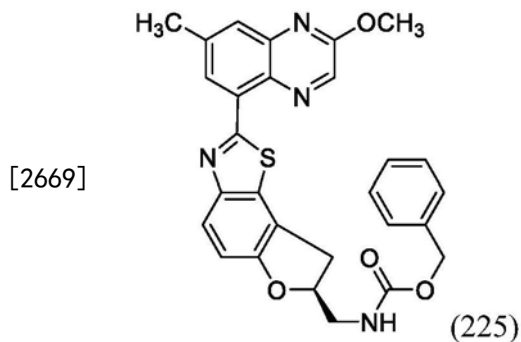
[2665] 实施例224:

[2666] 向中间体224C(25mg,0.066mmol)和吡啶(0.080mL,0.991mmol)于DCM(1mL)中的溶

液中添加氯甲酸异丁酯(27.1mg, 0.198mmol)。将混合物在室温搅拌30分钟,此时TLC和LCMS指示反应完成。反应用1N HCl淬灭,用EtOAc萃取,合并的有机层用饱和碳酸氢钠、盐水洗涤,经硫酸钠干燥并浓缩。将化合物溶于DMSO并经由制备型LC/MS(方法D:梯度:60-100%B,历经22分钟,然后在100%B保持5分钟)纯化。合并含有期望产物的级分并经由离心蒸发进行干燥,得到实施例224(6.5mg, 0.014mmol, 20.56%产率)。¹H NMR(500MHz, DMSO-d₆) δ8.75(s, 1H), 8.59(s, 1H), 7.89(d, J=8.9Hz, 1H), 7.82(s, 1H), 7.43(br. s., 1H), 7.04(d, J=8.5Hz, 1H), 5.03(d, J=9.5Hz, 1H), 4.08(s, 3H), 3.74(d, J=6.7Hz, 2H), 3.50(dd, J=15.7, 9.0Hz, 1H), 3.41-3.37(m, 2H), 3.18(dd, J=16.0, 6.6Hz, 1H), 2.63(s, 3H), 1.87-1.68(m, 1H), 0.84(d, J=6.7Hz, 6H)。LC-MS:方法L, RT=2.58min, MS(ESI) m/z:479.35 (M+H)⁺。分析型HPLC纯度(方法B):100%。

[2667] 实施例225

[2668] (S)-((2-(2-甲氧基-7-甲基喹喔啉-5-基)-7,8-二氢苯并呋喃并[5,4-d]噻唑-7-基)甲基)氨基甲酸苄酯

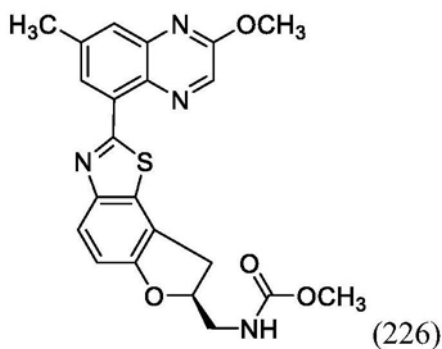


[2670] 向中间体224C(25mg, 0.066mmol)和吡啶(0.080mL, 0.991mmol)于DCM(1mL)中的溶液中添加氯甲酸苄酯(33.8mg, 0.198mmol)。将混合物在室温搅拌1小时,此时TLC和LCMS指示反应完成。反应用1N HCl淬灭,用EtOAc萃取,合并的有机层用饱和碳酸氢钠、盐水洗涤,经硫酸钠干燥并浓缩。将化合物溶于DMSO并经由制备型LC/MS(方法D:梯度:60-100%B,历经22分钟,然后在100%B保持5分钟)纯化。合并含有期望产物的级分并经由离心蒸发进行干燥,得到实施例225(4.5mg, 8.78μmol, 13.29%产率)。¹H NMR(500MHz, DMSO-d₆) δ8.71(s, 1H), 8.56(s, 1H), 7.88(d, J=8.5Hz, 1H), 7.80(s, 1H), 7.59(br. s., 1H), 7.47-7.21(m, 5H), 7.03(d, J=8.5Hz, 1H), 5.02(s, 3H), 4.06(s, 3H), 3.48-3.41(m, 1H), 3.38(br. s., 2H), 3.24-3.10(m, 1H), 2.61(s, 3H)。LC-MS:方法L, RT=2.53min, MS(ESI) m/z:513.15 (M+H)⁺。分析型HPLC纯度(方法B):100%。

[2671] 实施例226

[2672] (S)-((2-(2-甲氧基-7-甲基喹喔啉-5-基)-7,8-二氢苯并呋喃并[5,4-d]噻唑-7-基)甲基)氨基甲酸甲酯

[2673]

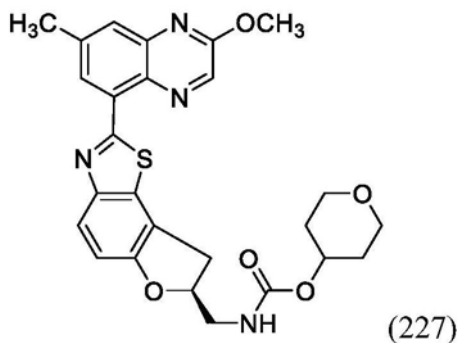


[2674] 向中间体224C (25mg, 0.066mmol) 和吡啶 (0.080mL, 0.991mmol) 于DCM (1mL) 中的溶液中添加氯甲酸甲酯 (18.73mg, 0.198mmol)。将混合物在室温搅拌1小时, 此时TLC和LCMS指示反应完成。反应用1N HCl淬灭, 用EtOAc萃取, 合并的有机层用饱和碳酸氢钠、盐水洗涤, 经硫酸钠干燥并浓缩。将化合物溶于DMSO并经由制备型LC/MS (方法D: 梯度: 45-90%B, 历经22分钟, 然后在100%B保持5分钟) 纯化。合并含有期望产物的级分并经由离心蒸发进行干燥, 得到实施例226 (5.7mg, 0.013mmol, 19.37% 产率)。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 8.66 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 7.86 (d, J=8.9Hz, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.46 (br. s., 1H), 7.02 (d, J=8.5Hz, 1H), 5.15-4.89 (m, 1H), 4.04 (s, 3H), 3.47-3.30 (m, 3H), 3.17-3.06 (m, 1H), 2.58 (s, 3H)。_{LC}-MS: 方法L, RT=2.24min, MS (ESI) m/z: 437.30 (M+H)⁺。分析型HPLC纯度 (方法B): 98%。

[2675] 实施例227

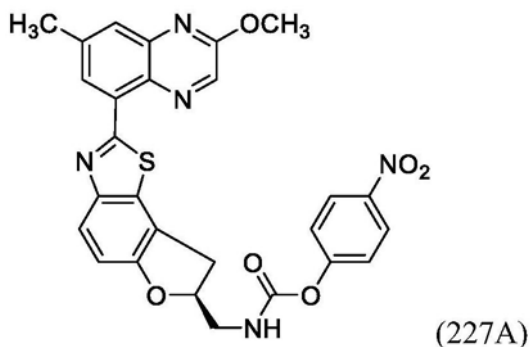
[2676] (S)-((2-(2-甲氧基-7-甲基喹喔啉-5-基)-7,8-二氢苯并呋喃并[5,4-d]噻唑-7-基)甲基)氨基甲酸四氢-2H-吡喃-4-基酯

[2677]



[2678] 中间体227A: (S)-((2-(2-甲氧基-7-甲基喹喔啉-5-基)-7,8-二氢苯并呋喃并[5,4-d]噻唑-7-基)甲基)氨基甲酸4-硝基苯酯

[2679]



[2680] 向中的溶液中添加中间体224C (0.023g, 0.06mmol) 和吡啶 (9.71μl, 0.120mmol) 于DCM (1mL) 氯甲酸4-硝基苯酯 (0.013g, 0.066mmol)。将混合物在室温搅拌30分钟, 此时TLC和

LCMS指示反应完成。反应用1N HCl淬灭,用EtOAc萃取,合并的有机层用饱和碳酸氢钠、盐水洗涤,经硫酸钠干燥并浓缩,得到中间体227A (0.033g, 0.060mmol, 100%产率)。LC-MS:方法C, RT=2.55min, MS (ESI) m/z: 544.0 (M+H)⁺。

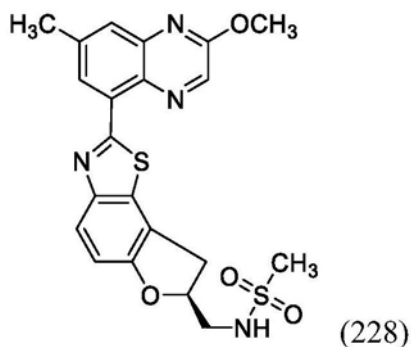
[2681] 实施例227:

[2682] 向中间体227A (32.6mg, 0.06mmol) 于THF (1mL) 中的溶液中添加四氢-2H-吡喃-4-醇 (61.3mg, 0.600mmol) 和KHDMS (0.120mL, 1M, 0.120mmol)。将混合物在室温搅拌30分钟。TLC和LCMS指示反应完成。反应用1N HCl淬灭,用EtOAc萃取,合并的有机层用饱和碳酸氢钠、盐水洗涤,经硫酸钠干燥并浓缩。将化合物溶于DMSO并经由制备型LC/MS (方法D:梯度:45-90%B, 历经20分钟,然后在100%B保持5分钟) 纯化。合并含有期望产物的级分并经由离心蒸发进行干燥,得到实施例227 (1.3mg, 2.464μmol, 4.11%产率)。¹H NMR (500MHz, 氯仿-d) δ8.62 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 7.93 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.01 (d, J=8.5Hz, 1H), 5.23-5.06 (m, 2H), 4.86 (br. s., 1H), 4.13 (s, 3H), 3.99-3.80 (m, 2H), 3.70 (br. s., 1H), 3.57-3.45 (m, 4H), 3.17 (dd, J=15.4, 6.9Hz, 1H), 2.65 (s, 3H)。LC-MS:方法L, RT=2.24min, MS (ESI) m/z: 507.15 (M+H)⁺。分析型HPLC纯度 (方法B): 96%。

[2683] 实施例228

[2684] (S)-N-((2-(2-甲氧基-7-甲基喹喔啉-5-基)-7,8-二氢苯并呋喃并[5,4-d]噻唑-7-基)甲基)甲磺酰胺

[2685]

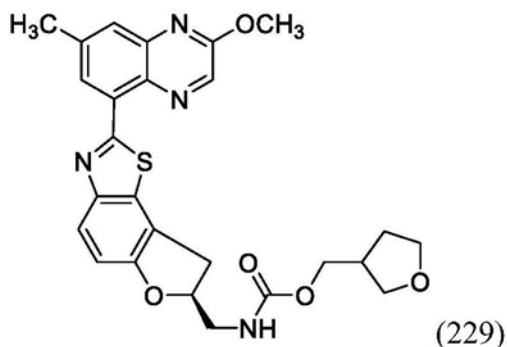


[2686] 向中间体224C (22.71mg, 0.06mmol) 于DCM (1mL) 中的混悬液中添加甲磺酸氯 (6.97 μl, 0.090mmol) 和三乙胺 (0.042mL, 0.300mmol)。将混合物在室温搅拌30分钟,此时TLC和LCMS指示反应完成。反应用MeOH淬灭并真空除去溶剂。将残余物溶于DMSO并经由制备型LC/MS (方法D:梯度:40-80%B, 历经20分钟,然后在100%B保持5分钟) 纯化。合并含有期望产物的级分并经由离心蒸发进行干燥,得到实施例228 (1.2mg, 0.00263mmol, 4.38%产率)。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ8.67 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 7.87 (d, J=8.9Hz, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.38 (t, J=6.3Hz, 1H), 7.04 (d, J=8.9Hz, 1H), 5.18-4.98 (m, 1H), 4.04 (s, 3H), 3.50-3.42 (m, 1H), 3.38-3.25 (m, 2H), 3.23-3.17 (m, 1H), 2.93 (s, 3H), 2.59 (s, 3H)。LC-MS:方法L, RT=2.06min, MS (ESI) m/z: 457.10 (M+H)⁺。分析型HPLC纯度 (方法B): 100%。

[2687] 实施例229

[2688] (((S)-2-(2-甲氧基-7-甲基喹喔啉-5-基)-7,8-二氢苯并呋喃并[5,4-d]噻唑-7-基)甲基)氨基甲酸(四氢呋喃-3-基)甲基酯

[2689]

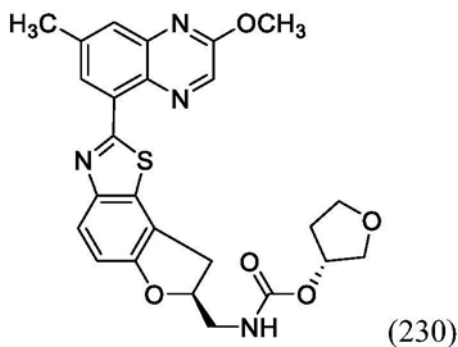


[2690] 向中间体227A (32.6mg, 0.06mmol) 于THF (1mL) 中的溶液中添加(四氢呋喃-3-基) 甲醇 (30.6mg, 0.300mmol) 和KHDMS (0.120mL, 1M, 0.120mmol)。将混合物在室温搅拌30分钟。TLC和LCMS指示反应完成。反应用1N HCl淬灭, 用EtOAc萃取, 合并的有机层用饱和碳酸氢钠、盐水洗涤, 经硫酸钠干燥并浓缩。将化合物溶于DMSO并经由制备型LC/MS (方法D: 梯度: 45-90%B, 历经20分钟, 然后在100%B保持7分钟) 纯化。合并含有期望产物的级分并经由离心蒸发进行干燥, 得到实施例229 (1.2mg, 1.919 μ mol, 3.20%产率)。LC-MS: 方法L, RT=2.25min, MS (ESI) m/z: 507.30 (M+H)⁺。分析型HPLC纯度 (方法B): 81%。

[2691] 实施例230

[2692] ((S)-2-(2-甲氧基-7-甲基喹喔啉-5-基)-7,8-二氢苯并呋喃并[5,4-d]噻唑-7-基) 甲基) 氨基甲酸 (R)-四氢呋喃-3-基酯

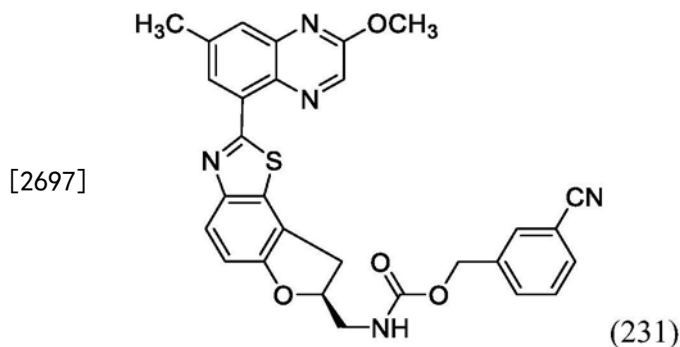
[2693]



[2694] 向中间体227A (32.6mg, 0.06mmol) 于THF (1mL) 中的溶液中添加 (R)-四氢呋喃-3-醇 (52.9mg, 0.600mmol) 和KHDMS (0.120mL, 1M, 0.120mmol)。将混合物在室温搅拌30分钟。TLC和LCMS指示反应完成。反应用1N HCl淬灭, 用EtOAc萃取, 合并的有机层用饱和碳酸氢钠、盐水洗涤, 经硫酸钠干燥并浓缩。将化合物溶于DMSO并经由制备型LC/MS (方法D: 梯度: 45-90%B, 历经20分钟, 然后在100%B保持5分钟) 纯化。合并含有期望产物的级分并经由离心蒸发进行干燥, 得到实施例230 (2.4mg, 4.78 μ mol, 7.96%产率)。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 8.69 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 7.87 (d, J=8.9Hz, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.49 (br. s., 1H), 7.02 (d, J=8.5Hz, 1H), 5.10 (br. s., 1H), 5.02 (br. s., 1H), 4.05 (s, 3H), 3.70 (d, J=5.5Hz, 2H), 3.46 (dd, J=15.6, 9.5Hz, 1H), 3.34 (br. s., 2H), 3.18-3.11 (m, 1H), 2.60 (s, 3H), 2.08 (dd, J=14.2, 6.9Hz, 1H), 1.83 (d, J=7.0Hz, 1H)。LC-MS: 方法L, RT=2.22min, MS (ESI) m/z: 493.30 (M+H)⁺。分析型HPLC纯度 (方法B): 98%。

[2695] 实施例231

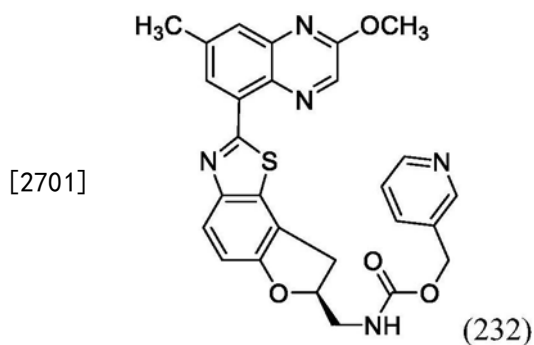
[2696] (S)-((2-(2-甲氧基-7-甲基喹喔啉-5-基)-7,8-二氢苯并呋喃并[5,4-d]噻唑-7-基) 甲基) 氨基甲酸3-氰基苄基酯



[2698] 向中间体227A (32.6mg, 0.06mmol) 于THF (1mL) 中的溶液中添加3-(羟基甲基) 苯甲腈 (80mg, 0.600mmol) 和KHDMS (0.120mL, 1M, 0.120mmol)。将混合物在室温搅拌45分钟。反应应用1N HCl淬灭, 用EtOAc萃取, 合并的有机层用饱和碳酸氢钠、盐水洗涤, 经硫酸钠干燥并浓缩。将化合物溶于DMSO并经由制备型LC/MS (方法D: 梯度: 50-100%B, 历经20分钟, 然后在100%B保持5分钟) 纯化。合并含有期望产物的级分并经由离心蒸发进行干燥, 得到实施例231 (1.6mg, 2.95 μ mol, 4.91%产率)。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 8.67 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 7.86 (d, J=8.5Hz, 1H), 7.79-7.60 (m, 5H), 7.57-7.46 (m, 1H), 7.01 (d, J=8.5Hz, 1H), 5.13-4.98 (m, 3H), 4.04 (s, 3H), 3.51-3.27 (m, 3H), 3.13 (dd, J=15.9, 6.4Hz, 1H), 2.59 (s, 3H)。LC-MS: 方法L, RT=2.45min, MS (ESI) m/z: 538.30 (M+H)⁺。分析型HPLC纯度 (方法B): 99%。

[2699] 实施例232

[2700] (S)-((2-(2-甲氧基-7-甲基喹啉-5-基)-7,8-二氢苯并呋喃并[5,4-d]噻唑-7-基) 甲基) 氨基甲酸吡啶-3-基甲基酯

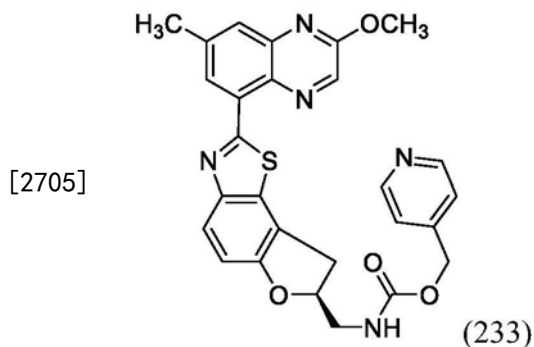


[2702] 向中间体227A (32.6mg, 0.06mmol) 于THF (1mL) 中的溶液中添加吡啶-3-基甲醇 (65.5mg, 0.600mmol) 和KHDMS (0.120mL, 1M, 0.120mmol)。将混合物在室温搅拌30分钟。TLC和LCMS指示反应完成。反应应用1N HCl淬灭, 用EtOAc萃取, 合并的有机层用饱和碳酸氢钠、盐水洗涤, 经硫酸钠干燥并浓缩。将化合物溶于DMSO并经由制备型LC/MS (方法D: 梯度: 45-90%B, 历经20分钟, 然后在100%B保持7分钟) 纯化。合并含有期望产物的级分并经由离心蒸发进行干燥, 得到实施例232 (2.1mg, 4.01 μ mol, 6.68%产率)。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 8.64 (s, 1H), 8.53 (br. s., 1H), 8.50-8.45 (m, 2H), 7.85 (d, J=8.5Hz, 1H), 7.76-7.70 (m, 2H), 7.64 (br. s., 1H), 7.40-7.34 (m, 1H), 7.00 (d, J=8.5Hz, 1H), 5.06 (s, 2H), 5.02 (br. s., 1H), 4.03 (s, 3H), 3.47-3.34 (m, 3H), 3.11 (dd, J=15.6, 6.7Hz, 1H), 2.58 (s, 3H)。LC-MS: 方法L, RT=1.83min, MS (ESI) m/z: 514.30 (M+H)⁺。分析型HPLC纯度 (方法B): 98.5%。

[2703] 实施例233

[2704] (S)-((2-(2-甲氧基-7-甲基喹啉-5-基)-7,8-二氢苯并呋喃并[5,4-d]噻唑-7-

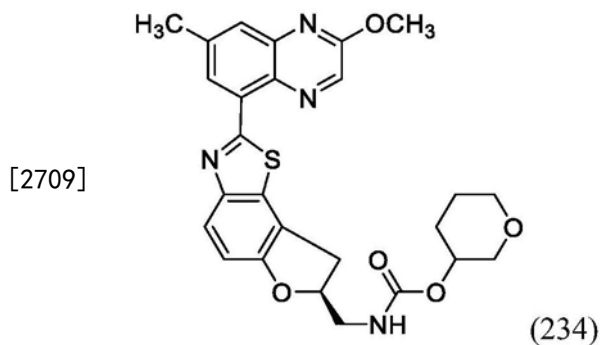
基) 甲基) 氨基甲酸吡啶-4-基甲基酯



[2706] 向中间体227A (32.6mg, 0.06mmol) 于THF (1mL) 中的溶液中添加吡啶-4-基甲醇 (65.5mg, 0.600mmol) 和KHDMS (0.120mL, 1M, 0.120mmol)。将混合物在室温搅拌45分钟。TLC和LCMS指示反应完成。反应用1N HCl淬灭, 用EtOAc萃取, 合并的有机层用饱和碳酸氢钠、盐水洗涤, 经硫酸钠干燥并浓缩。将化合物溶于DMSO并经由制备型LC/MS (方法D: 梯度: 30-70%B, 历经20分钟, 然后在100%B保持5分钟) 纯化。合并含有期望产物的级分并经由离心蒸发进行干燥, 得到实施例233 (2.3mg, 4.21 μ mol, 7.02%产率)。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 8.65 (s, 1H), 8.49 (d, J=12.5Hz, 3H), 7.86 (d, J=8.5Hz, 1H), 7.75 (br. s., 2H), 7.25 (br. s., 2H), 7.19-7.04 (m, 1H), 7.02 (d, J=8.5Hz, 1H), 5.07 (br. s., 3H), 4.04 (s, 3H), 3.49-3.32 (m, 3H), 3.17-3.08 (m, 1H), 2.58 (s, 3H)。LC-MS: 方法K, RT=2.22min, MS (ESI) m/z: 514.35 (M+H)⁺。分析型HPLC纯度 (方法B): 94.4%。

[2707] 实施例234

[2708] ((S)-2-(2-甲氧基-7-甲基喹喔啉-5-基)-7,8-二氢苯并呋喃并[5,4-d]噻唑-7-基) 甲基) 氨基甲酸四氢-2H-吡喃-3-基酯

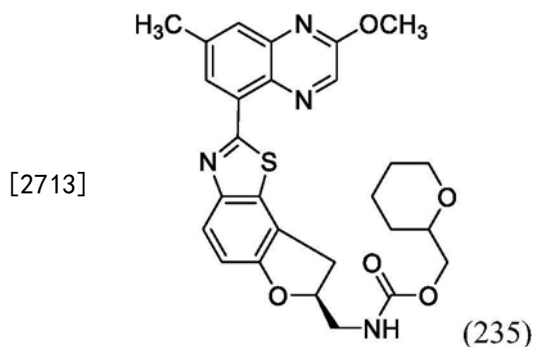


[2710] 向中间体227A (32.6mg, 0.06mmol) 于THF (1mL) 中的溶液中添加四氢-2H-吡喃-3-醇 (61.3mg, 0.600mmol) 和KHDMS (0.120mL, 1M, 0.120mmol)。将混合物在室温搅拌1小时。TLC和LCMS指示反应完成。反应用1N HCl淬灭, 用EtOAc萃取, 合并的有机层用饱和碳酸氢钠、盐水洗涤, 经硫酸钠干燥并浓缩。将化合物溶于DMSO并经由制备型LC/MS (方法D: 梯度: 45-90%B, 历经20分钟, 然后在100%B保持5分钟) 纯化。合并含有期望产物的级分并经由离心蒸发进行干燥, 得到实施例234 (1.6mg, 3.00 μ mol, 5.00%产率)。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 8.67 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 7.86 (d, J=8.9Hz, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.72-7.42 (m, 2H), 7.02 (d, J=8.8Hz, 1H), 5.02 (br. s., 1H), 4.49 (br. s., 1H), 4.04 (s, 3H), 3.53-3.41 (m, 3H), 3.34 (br. s., 2H), 3.18-3.09 (m, 1H), 2.59 (s, 3H), 1.83 (br. s., 1H), 1.66 (br. s., 1H), 1.57 (br. s., 1H), 1.42 (br. s., 1H)。LC-MS: 方法L, RT=2.32min, MS (ESI) m/z: 507.30 (M+H)⁺。分

析型HPLC纯度(方法B):95%。

[2711] 实施例235

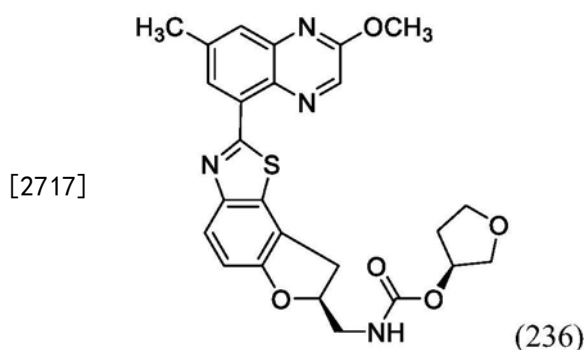
[2712] ((S)-2-(2-甲氧基-7-甲基喹喔啉-5-基)-7,8-二氢苯并呋喃并[5,4-d]噻唑-7-基)甲基)氨基甲酸(四氢-2H-吡喃-2-基)甲基酯



[2714] 向中间体227A (32.6mg, 0.06mmol) 于THF (1mL) 中的溶液中添加(四氢-2H-吡喃-2-基) 甲醇 (69.7mg, 0.600mmol) 和KHDMS (0.120mL, 1M, 0.120mmol)。将混合物在室温搅拌1小时。TLC和LCMS指示反应完成。反应用1N HCl淬灭, 用EtOAc萃取, 合并的有机层用饱和碳酸氢钠、盐水洗涤, 经硫酸钠干燥并浓缩。将化合物溶于DMSO并经由制备型LC/MS (方法D: 梯度: 50-100%B, 历经20分钟, 然后在100%B保持7分钟) 纯化。合并含有期望产物的级分并经由离心蒸发进行干燥, 得到实施例235 (1.7mg, 3.27 μ mol, 5.44%产率)。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 8.66 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 7.86 (d, J=8.5Hz, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.48 (br. s., 1H), 7.01 (d, J=8.5Hz, 1H), 5.11-4.91 (m, 1H), 4.04 (s, 3H), 3.87 (br. s., 2H), 3.78 (d, J=11.9Hz, 1H), 3.46-3.31 (m, 4H), 3.24 (d, J=10.7Hz, 1H), 3.18-3.08 (m, 1H), 2.59 (s, 3H), 1.70 (br. s., 1H), 1.50-1.34 (m, 4H), 1.22-1.11 (m, 1H)。LC-MS: 方法L, RT=2.43min, MS (ESI) m/z: 521.30 (M+H)⁺。分析型HPLC纯度(方法B): 100%。

[2715] 实施例236

[2716] ((S)-2-(2-甲氧基-7-甲基喹喔啉-5-基)-7,8-二氢苯并呋喃并[5,4-d]噻唑-7-基)甲基)氨基甲酸(S)-四氢呋喃-3-基酯

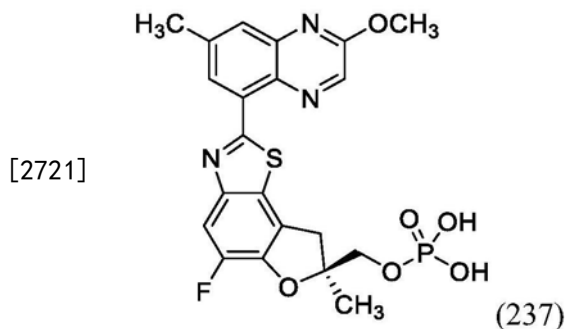


[2718] 向中间体227A (32.6mg, 0.06mmol) 于THF (1mL) 中的溶液中添加(S)-四氢呋喃-3-醇 (52.9mg, 0.600mmol) 和KHDMS (0.120mL, 1M, 0.120mmol)。将混合物在室温搅拌1小时。TLC和LCMS指示反应完成。反应用1N HCl淬灭, 用EtOAc萃取, 合并的有机层用饱和碳酸氢钠、盐水洗涤, 经硫酸钠干燥并浓缩。将化合物溶于DMSO并经由制备型LC/MS (方法D: 梯度: 45-90%B, 历经20分钟, 然后在100%B保持7分钟) 纯化。合并含有期望产物的级分并经由离心蒸发进行干燥, 得到实施例236 (1.6mg, 3.18 μ mol, 5.31%产率)。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ

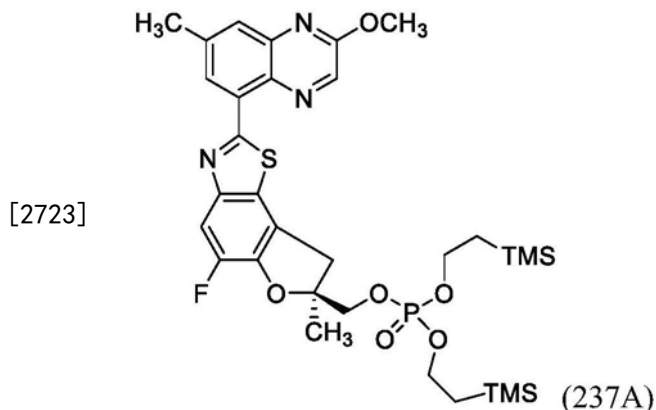
8.74 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 7.89 (d, J=8.9Hz, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.51 (br. s., 1H), 7.04 (d, J=8.9Hz, 1H), 5.11 (br. s., 1H), 5.03 (br. s., 1H), 4.07 (s, 3H), 3.79-3.60 (m, 3H), 3.34 (br. s., 2H), 3.16 (br. s., 1H), 2.62 (s, 3H), 2.39-2.30 (m, 1H), 2.14-2.03 (m, 1H), 1.84 (br. s., 1H), 1.22 (br. s., 1H)。LC-MS: 方法L, RT=2.21min, MS (ESI) m/z: 493.30 (M+H)⁺。分析型HPLC纯度(方法B): 100%。

[2719] 实施例237

[2720] 磷酸二氢(S)-(5-氟-2-(2-甲氧基-7-甲基喹喔啉-5-基)-7-甲基-7,8-二氢苯并呋喃并[5,4-d]噻唑-7-基)甲基酯



[2722] 中间体237A:磷酸(S)-(5-氟-2-(2-甲氧基-7-甲基喹喔啉-5-基)-7-甲基-7,8-二氢苯并呋喃并[5,4-d]噻唑-7-基)甲基酯·双(2-(三甲基甲硅烷基)乙基)酯



[2724] 在室温,向实施例172 (20mg, 0.049mmol) 于CH₂Cl₂ (4.0mL) 中的混悬液中添加双(2-(三甲基甲硅烷基)乙基)二异丙基亚磷酰胺(178mg, 0.486mmol),接着添加1H-四唑(34.1mg, 0.486mmol)。将反应混合物搅拌4小时,混悬液变成透明溶液。将反应混合物在0℃冷却并添加过氧化氢(30%wt.于H₂O中, 0.149mL, 1.458mmol)。将反应混合物在室温搅拌30分钟,此时HPLC和LCMS指示反应完成。真空除去二氯甲烷。反应混合物用EtOAc稀释,并用饱和Na₂S₂O₃洗涤。有机相经干燥Na₂SO₄,并浓缩,得到中间体237A (33.6mg, 0.049mmol, 100%产率)。LC-MS: 方法H, 2至98%B。RT=1.43min, MS (ESI) m/z: 692.5 (M+H)⁺。

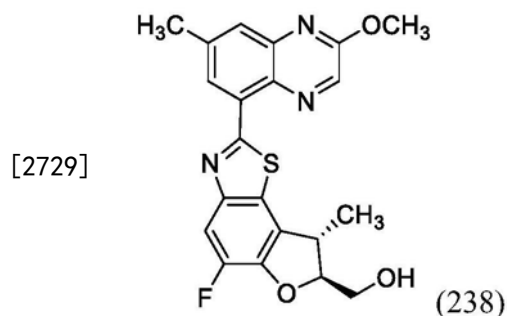
[2725] 实施例237:

[2726] 在室温,向中间体237A (33mg, 0.048mmol) / 二氯甲烷 (3.0mL) 中添加TFA (0.367mL, 4.77mmol)。将反应混合物在室温搅拌25分钟。LCMS指示反应完成。真空除去溶剂。将粗品溶于DMSO/CH₃CN (1:1, 3mL) 并用制备型HPLC (方法A, 40-100%B, 8分钟, 然后100%B, 4分钟) 纯化。将期望级分置于SpeedVac中过夜, 以除去溶剂, 然后冻干, 得到实施例237 (21mg, 0.042mmol, 89%产率)。¹H NMR (500MHz, THF) δ8.66 (d, J=1.4Hz, 1H), 8.52 (s, 1H), 7.71 (s,

1H), 7.62 (d, J=11.3Hz, 1H), 4.15-4.10 (m, 2H), 4.09 (s, 3H), 3.64 (d, J=15.7Hz, 1H), 3.19 (d, J=15.7Hz, 1H), 2.61 (s, 3H), 1.59 (s, 3H); ^{19}F NMR (471MHz, THF) δ -142.29 (s, 1F); ^{31}P NMR (202MHz, THF) δ -0.8 (br. s., 1P); LC-MS: 方法H, 2至98%B。RT=0.89min, MS (ESI) m/z: 492.00 (M+H)⁺。分析型HPLC纯度(方法A): 99%纯度。

[2727] 实施例238

[2728] ((7S,8S)-5-氟-2-(2-甲氧基-7-甲基喹啉-5-基)-8-甲基-7,8-二氢苯并呋喃并[5,4-d]噻唑-7-基) 甲醇



[2730] 中间体238A: ((7R,8R)-2-氯-5-氟-8-甲基-7,8-二氢苯并呋喃并[5,4-d]噻唑-7-基) 甲醇和中间体238B: ((7S,8S)-2-氯-5-氟-8-甲基-7,8-二氢苯并呋喃并[5,4-d]噻唑-7-基) 甲醇



[2732] 经由Berger制备型SFC(柱:Chiralpak AD-H, 21x 250mm, 5微米, 流动相:10% MeOH/90%CO₂, 流动条件:45mL/min, 150巴, 40℃, 检测器波长:220nm, 进样细节:1mL 30mg/mL甲醇溶液)分离中间体199C(600mg, 2.192mmol)。合并含有第一峰的级分(RT=6.8min)并经由离心蒸发进行干燥, 得到中间体238A(180mg, 0.658mmol, 30.0%产率)。合并含有第二峰的级分(RT=9.7min)并经由离心蒸发进行干燥, 得到中间体238B(第二峰, 180mg, 0.658mmol, 30.0%产率)。

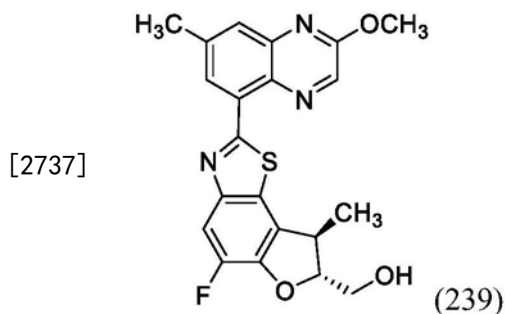
[2733] 实施例238:

[2734] 向中间体I-9(18.32mg, 0.084mmol)、中间体238B(23mg, 0.084mmol)和PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂加合物(3.02mg, 3.70μmol)中添加二噁烷(1mL)。将混合物超声处理1分钟, 并用氩气冲洗。向其中添加碳酸钠(0.168mL, 1.5M, 0.252mmol)。将反应混合物于微波中在100℃加热45分钟。LCMS指示反应完成。将反应混合物直接负载至40gISCO柱, 将其用己烷洗脱3分钟, 然后用0%至100%EtOAc/己烷的梯度洗脱20分钟。合并期望级分并浓缩。将化合物溶于DMSO并经由制备型LC/MS(方法D:梯度:50-100%B, 历经20分钟, 然后在100%B保持5分钟)纯化。合并含有期望产物的级分并经由离心蒸发进行干燥, 得到实施例238(32mg, 0.076mmol, 91%产率)。 ^1H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 8.71 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 7.83 (d, J=11.3Hz, 1H), 7.79 (s, 1H), 5.24 (t, J=5.3Hz, 1H), 4.63 (d, J=3.7Hz, 1H), 4.07 (s, 3H), 3.84-3.68 (m, 3H), 2.61 (s, 3H), 2.70-2.58 (m, 3H), 1.48 (d, J=6.7Hz, 3H)。LC-MS: 方法L, RT

=2.28min, MS (ESI) m/z : 412.09 (M+H)⁺。分析型HPLC纯度(方法B): 98%。

[2735] 实施例239

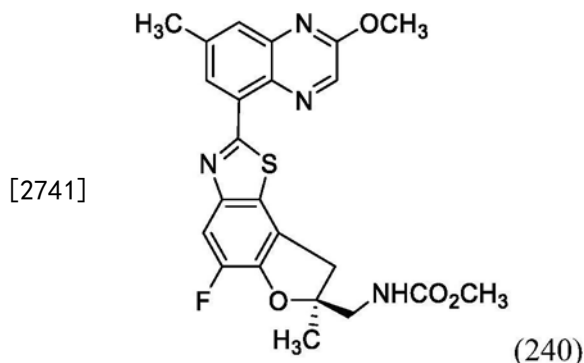
[2736] ((7R,8R)-5-氟-2-(2-甲氧基-7-甲基喹啉-5-基)-8-甲基-7,8-二氢苯并呋喃并[5,4-d]噻唑-7-基) 甲醇



[2738] 向中间体I-9 (21.51mg, 0.099mmol)、中间体238A (27mg, 0.099mmol) 和PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂加合物 (3.54mg, 4.34μmol) 中添加二噁烷 (1mL)。将混合物超声处理1分钟, 并用氩气冲洗。向其中添加碳酸钠 (0.197mL, 1.5M, 0.296mmol)。将反应混合物于微波中在100℃加热45分钟。LCMS指示反应完成。将反应混合物直接负载至40gISC0柱, 将其用己烷洗脱3分钟, 然后用0%至100%EtOAc/己烷的梯度洗脱20分钟。合并期望级分并浓缩。将化合物溶于DMSO并经由制备型LC/MS (方法D: 梯度: 50-100%B, 历经20分钟, 然后在100%B保持5分钟) 纯化。合并含有期望产物的级分并经由离心蒸发进行干燥, 得到实施例239 (35mg, 0.083mmol, 84%产率)。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 8.73 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 7.84 (d, J=11.3Hz, 1H), 7.80 (s, 1H), 5.16 (t, J=5.3Hz, 1H), 4.68-4.54 (m, 1H), 4.06 (s, 3H), 3.82-3.66 (m, 3H), 2.68-2.58 (m, 3H), 2.61 (s, 3H), 1.48 (d, J=6.7Hz, 3H)。LC-MS: 方法L, RT=2.28min, MS (ESI) m/z : 412.10 (M+H)⁺。分析型HPLC纯度(方法B): 97%。

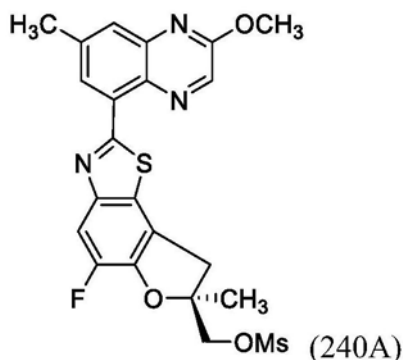
[2739] 实施例240

[2740] (S)-((5-氟-2-(2-甲氧基-7-甲基喹啉-5-基)-7-甲基-7,8-二氢苯并呋喃并[5,4-d]噻唑-7-基) 甲基) 氨基甲酸甲酯



[2742] 中间体240A: 甲磺酸(S)-((5-氟-2-(2-甲氧基-7-甲基喹啉-5-基)-7-甲基-7,8-二氢苯并呋喃并[5,4-d]噻唑-7-基) 甲基) 酯

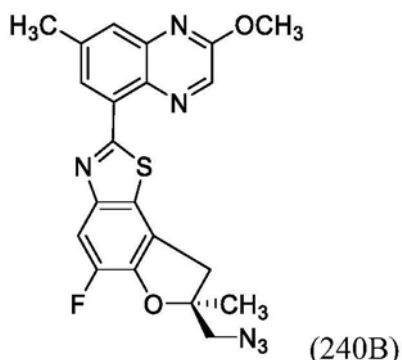
[2743]



[2744] 向实施例172 (115mg, 0.279mmol) 于DCM (3mL) 中的混悬液中添加甲磺酸氯 (0.032mL, 0.419mmol), 接着添加三乙胺 (0.195mL, 1.397mmol)。将混合物在室温搅拌30分钟。反应用1N HCl淬灭并用DCM萃取。合并的有机层用盐水洗涤, 经MgSO₄干燥并浓缩, 得到中间体240A (137mg, 0.280mmol, 100%产率), 其为黄色固体。该物质未经任何纯化直接用于下一步。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 8.62 (d, J=2.0Hz, 1H), 8.56 (s, 1H), 7.77 (d, J=0.7Hz, 1H), 7.74 (d, J=11.0Hz, 1H), 4.41 (s, 2H), 4.14 (s, 3H), 3.56 (d, J=15.8Hz, 1H), 3.28 (d, J=15.8Hz, 1H), 3.07 (s, 3H), 2.66 (s, 3H), 1.69 (s, 3H)。¹⁹F NMR (376MHz, 氯仿-d) δ -139.08 (s, 1F)。LC-MS: 方法B; .RT=4.44min, MS (ESI) m/z: 490.1 (M+H)⁺。

[2745] 中间体240B: (S) - 7 - (叠氮基甲基) - 5 - 氟 - 2 - (2 - 甲氧基 - 7 - 甲基喹啉 - 5 - 基) - 7 - 甲基 - 7,8 - 二氢苯并呋喃并[5,4-d]噻唑

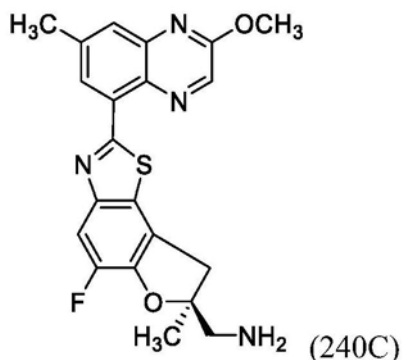
[2746]



[2747] 向中间体240A (137mg, 0.279mmol) 于DMF (4mL) 中的混悬液中添加NaN₃ (108.8mg, 1.674mmol)。将混合物在120℃加热15小时。将混合物冷却, 用EtOAc稀释和水, 用EtOAc萃取。合并的有机层用盐水洗涤, 用MgSO₄干燥并浓缩。通过快速色谱 (负载于氯仿中, 0%至100%EtOAc/己烷, 历时20分钟, 使用40g硅胶管柱) 纯化粗产物。合并期望级分并浓缩, 得到中间体240B (50mg, 0.115mmol, 41.1%产率), 其为黄色固体。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 8.62 (d, J=1.5Hz, 1H), 8.56 (s, 1H), 7.77 (d, J=0.9Hz, 1H), 7.74 (d, J=10.8Hz, 1H), 4.14 (s, 3H), 3.64 (d, J=12.8Hz, 1H), 3.56-3.43 (m, 2H), 3.23 (d, J=15.6Hz, 1H), 2.66 (s, 3H), 1.66 (s, 3H)。¹⁹F NMR (376MHz, 氯仿-d) δ -138.97 (s, 1F)。LC-MS: 方法C; .RT=2.66min, MS (ESI) m/z: 437.1 (M+H)⁺。

[2748] 中间体240C: (S) - (5 - 氟 - 2 - (2 - 甲氧基 - 7 - 甲基喹啉 - 5 - 基) - 7 - 甲基 - 7,8 - 二氢苯并呋喃并[5,4-d]噻唑 - 7 - 基) 甲胺

[2749]



[2750] 向中间体240B (50mg, 0.115mmol) 于THF/水/EtOH (1:1:1) (3mL) 中的混悬液中添加锌粉 (22.47mg, 0.344mmol), 然后添加 NH_4Cl (30.6mg, 0.573mmol)。将混合物在室温搅拌过夜, 然后在65℃搅拌45分钟。TLC和LCMS指示反应完成。混合物用EtOAc和水稀释, 用EtOAc萃取, 合并的有机层用饱和碳酸氢钠、盐水洗涤, 经硫酸钠干燥并浓缩, 得到中间体240C (47.2mg, 0.115mmol, 100%产率)。样品未经纯化即用于下一步。LC-MS: 方法C, RT = 2.15min, MS (ESI) m/z: 411.1 (M+H)⁺。

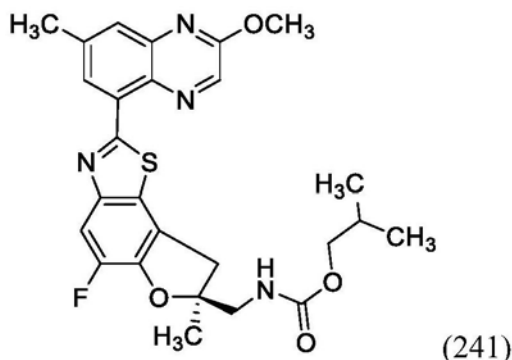
[2751] 实施例240:

[2752] 向中间体240C (15mg, 0.037mmol) 和吡啶 (0.044mL, 0.548mmol) 于DCM (1mL) 中的溶液中添加氯甲酸甲酯 (10.36mg, 0.110mmol)。将混合物在室温搅拌30分钟, 此时TLC和LCMS指示反应完成。反应用1N HCl淬灭, 用EtOAc萃取, 合并的有机层用饱和碳酸氢钠、盐水洗涤, 经硫酸钠干燥并浓缩。将化合物溶于DMSO并经由制备型LC/MS (方法D: 梯度: 45-100%B, 历经20分钟, 然后在100%B保持5分钟) 纯化。合并含有期望产物的级分并经由离心蒸发进行干燥, 得到实施例240 (4.6mg, 9.82 μmol , 26.9%产率)。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 8.75 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 7.97-7.77 (m, 2H), 7.52 (br. s., 1H), 4.09 (s, 3H), 3.45-3.41 (m, 6H), 3.27-3.18 (m, 1H), 2.64 (s, 3H), 1.51 (s, 3H)。LC-MS: 方法L, RT = 2.45min, MS (ESI) m/z: 469.35 (M+H)⁺。分析型HPLC纯度 (方法B): 100%。

[2753] 实施例241

[2754] (S) - ((5-氟-2-(2-甲氧基-7-甲基喹啉-5-基)-7-甲基-7,8-二氢苯并呋喃并[5,4-d]噻唑-7-基) 甲基) 氨基甲酸异丁酯

[2755]

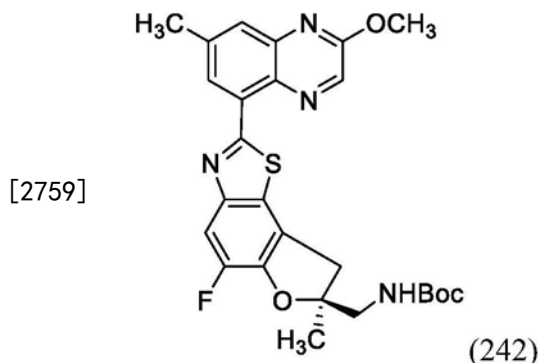


[2756] 向中间体240C (15mg, 0.037mmol) 和吡啶 (0.044mL, 0.548mmol) 于DCM (1mL) 中的溶液中添加氯甲酸异丁酯 (14.97mg, 0.110mmol)。将混合物在室温搅拌30分钟, 此时TLC和LCMS指示反应完成。反应用1N HCl淬灭, 用EtOAc萃取, 合并的有机层用饱和碳酸氢钠、盐水洗涤, 经硫酸钠干燥并浓缩。将化合物溶于DMSO并经由制备型LC/MS (方法D: 梯度: 70-100%

B, 历经16分钟, 然后在100%B保持5分钟) 纯化。合并含有期望产物的级分并经由离心蒸发进行干燥, 得到实施例241 (5.1mg, 9.79 μ mol, 26.8%产率)。 ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 8.74 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 7.87-7.81 (m, 2H), 7.46 (br. s., 1H), 4.07 (s, 3H), 3.69 (d, J=4.9Hz, 2H), 3.49 (d, J=15.9Hz, 1H), 3.26-3.14 (m, 1H), 2.62 (s, 3H), 2.54 (s, 2H), 1.80-1.67 (m, 1H), 1.50 (s, 3H), 0.85 (br. s., 1H), 0.76 (d, J=6.1Hz, 6H)。LC-MS: 方法L, RT=2.74min, MS (ESI) m/z: 511.05 (M+H) $^+$ 。分析型HPLC纯度(方法B): 98%。

[2757] 实施例242

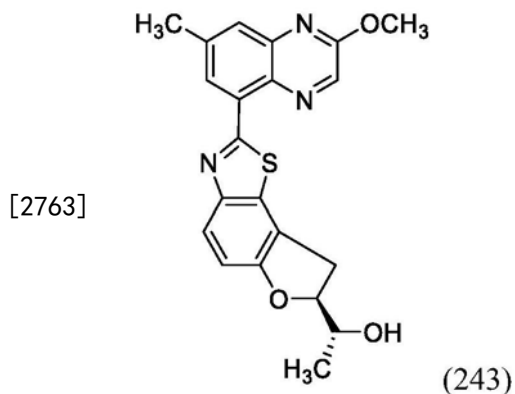
[2758] (S) - ((5-氟-2-(2-甲氧基-7-甲基喹喔啉-5-基)-7-甲基-7,8-二氢苯并呋喃并[5,4-d]噻唑-7-基) 甲基) 氨基甲酸叔丁酯



[2760] 向中间体240C (15mg, 0.037mmol) 和吡啶 (0.044mL, 0.548mmol) 于DCM (1mL) 中的溶液中添加BOC-酐 (0.110mL, 1N, 0.110mmol)。将混合物在室温搅拌30分钟, 此时TLC和LCMS指示反应完成。反应用1N HCl淬灭, 用EtOAc萃取, 合并的有机层用饱和碳酸氢钠、盐水洗涤, 经硫酸钠干燥并浓缩。将化合物溶于DMSO并经由制备型LC/MS (方法D: 梯度: 70-100%B, 历经16分钟, 然后在100%B保持5分钟) 纯化。合并含有期望产物的级分并经由离心蒸发进行干燥, 得到实施例242 (3.6mg, 6.70 μ mol, 18.33%产率)。 ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 8.75 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 7.86-7.80 (m, 2H), 7.16 (br. s., 1H), 4.07 (s, 3H), 3.48 (d, J=16.2Hz, 1H), 3.30 (br. s., 1H), 3.25-3.13 (m, 2H), 2.62 (s, 3H), 1.33 (s, 9H)。LC-MS: 方法L, RT=2.76min, MS (ESI) m/z: 511.05 (M+H) $^+$ 。分析型HPLC纯度(方法B): 95%。

[2761] 实施例243

[2762] (R) - 1 - ((S) - 2 - (2-甲氧基-7-甲基喹喔啉-5-基) - 7,8-二氢苯并呋喃并[5,4-d]噻唑-7-基) 乙醇

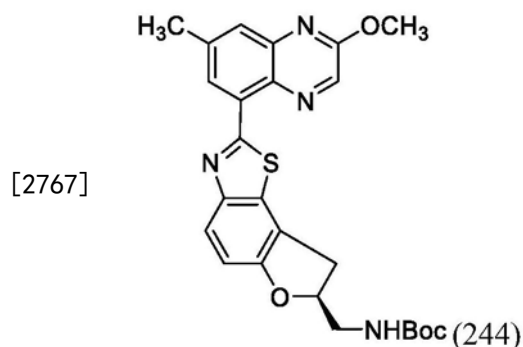


[2764] 使用以下条件对实施例190 (90mg, 0.229mmol) 进行手性SFC分离: 仪器: Berger II

Prep SFC; Chiralpak ID, 4.6x 250mm, 5微米; 流动相: 8% MeOH/92% CO₂; 流动条件: 2mL/min, 150巴, 40℃; 检测器波长: 220nm. 进样细节: 1mL 约30mg/mL 于MeOH中。将第一洗脱级分(第一峰, RT=8min)浓缩, 得到实施例243 (20mg, 0.050mmol, 22% 产率)。¹H NMR (500MHz, THF) δ 8.71 (d, J=1.7Hz, 1H), 8.55 (s, 1H), 7.80 (d, J=8.5Hz, 1H), 7.73 (d, J=0.8Hz, 1H), 6.92 (d, J=8.8Hz, 1H), 4.74 (ddd, J=9.4, 7.8, 5.1Hz, 1H), 4.14 (d, J=4.7Hz, 1H), 4.10 (s, 3H), 3.97-3.91 (m, 1H), 3.49-3.43 (m, 1H), 3.37-3.31 (m, 1H), 2.63 (s, 3H), 1.24 (d, J=6.3Hz, 3H); LC-MS: 方法H, 2至98%B。RT=1.03min, MS (ESI) m/z: 394.05 (M+H)⁺。分析型HPLC 纯度(方法A): 99% 纯度。

[2765] 实施例244

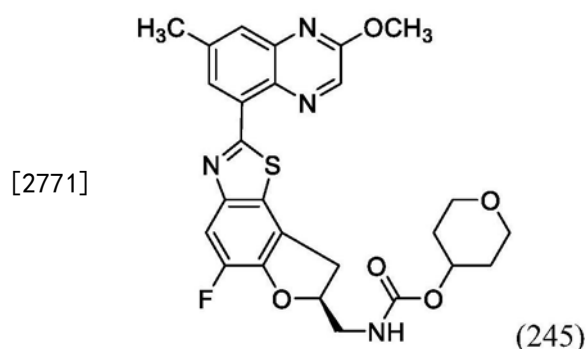
[2766] (S)-((2-(2-甲氧基-7-甲基喹啉-5-基)-7,8-二氢苯并呋喃并[5,4-d]噻唑-7-基)甲基)氨基甲酸叔丁酯



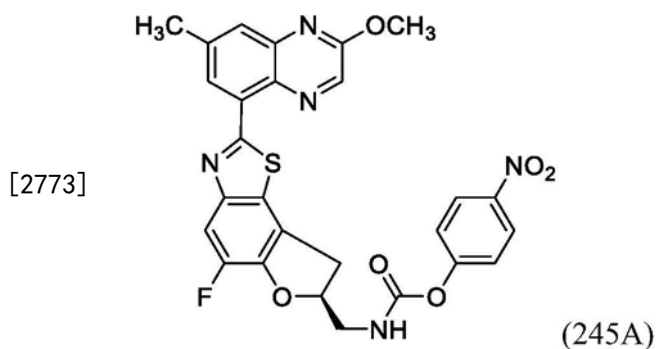
[2768] 向中间体224C (37.8mg, 0.1mmol) 和吡啶 (0.121mL, 1.500mmol) 于DCM (1mL) 中的溶液中添加BOC-酐 (0.150mL, 2N, 0.300mmol)。将混合物在室温搅拌30分钟, 此时TLC和LCMS指示反应完成。反应用1N HCl淬灭, 用EtOAc萃取, 合并的有机层用饱和碳酸氢钠、盐水洗涤, 经硫酸钠干燥并浓缩。将化合物溶于DMSO并经由制备型LC/MS (方法D: 梯度: 60-100%B, 历经20分钟, 然后在100%B保持5分钟) 纯化。合并含有期望产物的级分并经由离心蒸发进行干燥, 得到实施例244 (0.7mg, 1.463μmol, 1.463% 产率)。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 8.76 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 7.90 (d, J=8.5Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.13 (br.s., 1H), 7.04 (d, J=8.5Hz, 1H), 5.01 (br.s., 1H), 4.08 (s, 3H), 3.54-3.43 (m, 1H), 3.22-3.12 (m, 1H), 2.63 (s, 3H), 1.38 (s, 9H)。LC-MS: 方法L, RT=2.59min, MS (ESI) m/z: 479.1 (M+H)⁺。分析型HPLC 纯度(方法B): 100%。

[2769] 实施例245

[2770] (S)-((5-氟-2-(2-甲氧基-7-甲基喹啉-5-基)-7,8-二氢苯并呋喃并[5,4-d]噻唑-7-基)甲基)氨基甲酸四氢-2H-吡喃-4-基酯



[2772] 中间体245A: (S) - ((5-氟-2-(2-甲氧基-7-甲基喹喔啉-5-基)-7,8-二氢苯并呋喃并[5,4-d]噻唑-7-基)甲基)氨基甲酸4-硝基苯酯



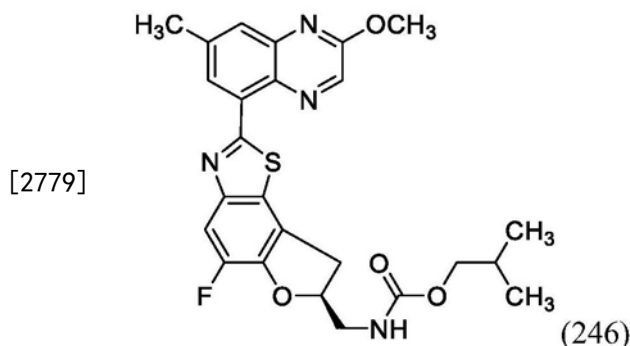
[2774] 向中间体202C (20mg, 0.050mmol) 和吡啶 (8.16μl, 0.101mmol) 于DCM (1mL) 中的溶液中添加氯甲酸4-硝基苯酯 (11.19mg, 0.055mmol)。将混合物在室温搅拌过夜, 此时TLC和LCMS指示反应完成。反应用1N HCl淬灭, 用EtOAc萃取, 合并的有机层用饱和碳酸氢钠、盐水洗涤, 经硫酸钠干燥并浓缩, 得到中间体245A (28.2mg, 0.050mmol, 100%产率)。LC-MS: 方法C, RT=2.44min, MS (ESI) m/z: 562.0 (M+H)⁺。

[2775] 实施例245:

[2776] 向中间体245A (28.1mg, 0.05mmol) 于THF (1mL) 中的溶液中添加四氢-2H-吡喃-4-醇 (51.1mg, 0.500mmol) 和KHDMS (0.10mL, 1M, 0.10mmol)。将混合物在室温搅拌30分钟。TLC和LCMS指示反应完成。反应用1N HCl淬灭, 用EtOAc萃取, 合并的有机层用饱和碳酸氢钠、盐水洗涤, 经硫酸钠干燥并浓缩。将化合物溶于DMSO并经由制备型LC/MS (方法D: 梯度: 50-100%B, 历经22分钟, 然后在100%B保持5分钟) 纯化。合并含有期望产物的级分并经由离心蒸发进行干燥, 得到实施例245 (0.7mg, 1.334μmol, 2.67%产率)。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 8.74 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 7.88-7.82 (m, 2H), 7.50 (br. s., 1H), 5.17 (br. s., 1H), 4.70 (br. s., 1H), 4.08 (s, 3H), 3.73 (d, J=17.1Hz, 2H), 3.61 (br. s., 2H), 3.40 (br. s., 2H), 3.35-3.14 (m, 2H), 2.63 (s, 3H), 1.82 (br. s., 2H), 1.45 (br. s., 2H)。LC-MS: 方法L, RT=2.37min, MS (ESI) m/z: 525.0 (M+H)⁺。分析型HPLC纯度 (方法B): 100%。

[2777] 实施例246

[2778] (S) - ((5-氟-2-(2-甲氧基-7-甲基喹喔啉-5-基)-7,8-二氢苯并呋喃并[5,4-d]噻唑-7-基)甲基)氨基甲酸异丁酯

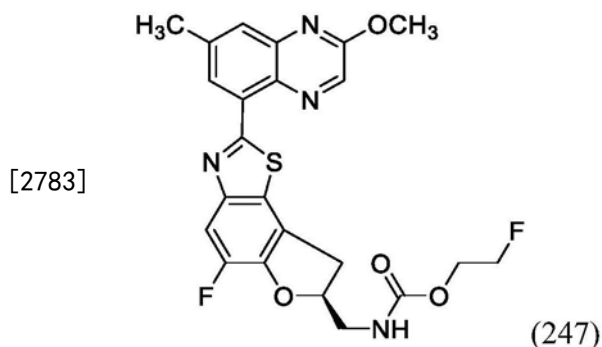


[2780] 向中间体202B (22.3mg, 0.053mmol) 于THF (1mL) 中的溶液中逐滴添加PMe₃/甲苯 (0.055mL, 1N, 0.055mmol)。将混合物在室温搅拌1小时。TLC和LCMS指示还原完成。将氯甲酸异丁酯 (8.65mg, 0.063mmol) 逐滴添加至混合物中并将混合物在室温搅拌1小时。反应用磷

酸盐缓冲液 (pH 7) 淬灭, 用EtOAc萃取。合并的有机层用饱和碳酸氢钠、盐水洗涤, 经硫酸钠干燥并浓缩。将粗品溶于DMSO并经由制备型LC/MS (方法D: 梯度: 60-100%B, 历经22分钟, 然后在100%B保持5分钟) 纯化。合并含有期望产物的级分并经由离心蒸发进行干燥, 得到实施例246 (7.2mg, 0.014mmol, 27.5%产率)。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 8.66 (s, 1H), 8.50 (br. s., 1H), 7.87-7.78 (m, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.48 (br. s., 1H), 5.16 (d, J=6.4Hz, 1H), 4.05 (s, 3H), 3.74 (d, J=6.4Hz, 1H), 3.89-3.64 (m, 1H), 3.62-3.46 (m, 1H), 3.39-3.30 (m, 2H), 3.27-3.17 (m, 1H), 2.59 (s, 3H), 1.95-1.68 (m, 1H), 0.83 (d, J=6.4Hz, 6H)。LC-MS: 方法L, RT=2.71min, MS (ESI) m/z: 497.1 (M+H)⁺。分析型HPLC纯度 (方法B): 100%。

[2781] 实施例247

[2782] (S)-((5-氟-2-(2-甲氧基-7-甲基喹啉-5-基)-7,8-二氢苯并呋喃并[5,4-d]噻唑-7-基)甲基)氨基甲酸2-氟乙基酯

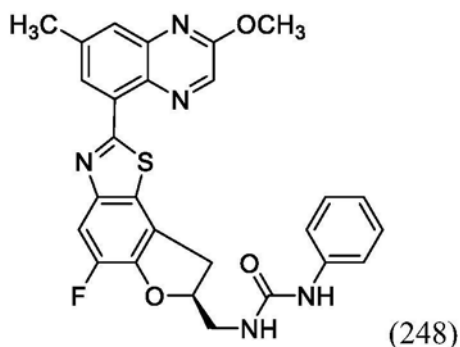


[2784] 向中间体202B (17.0mg, 0.04mmol) 于THF (1mL) 中的溶液中逐滴添加PMe₃/甲苯 (0.06mL, 1N, 0.06mmol)。将混合物在室温搅拌1小时。TLC和LCMS指示还原完成。将氯甲酸2-氟乙基酯 (7.59mg, 0.060mmol) 逐滴添加至混合物中并将混合物在室温搅拌1小时。反应用磷酸盐缓冲液 (pH 7) 淬灭, 用EtOAc萃取。合并的有机层用饱和碳酸氢钠、盐水洗涤, 经硫酸钠干燥并浓缩。将粗品溶于DMSO并经由制备型LC/MS (方法D: 梯度: 60-100%B, 历经22分钟, 然后在100%B保持5分钟) 纯化。合并含有期望产物的级分并经由离心蒸发进行干燥, 得到实施例247 (5.6mg, 0.012mmol, 28.8%产率)。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 8.70 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 7.95-7.71 (m, 2H), 7.66 (br. s., 1H), 5.16 (br. s., 1H), 4.60 (br. s., 1H), 4.50 (br. s., 1H), 4.28-4.14 (m, 2H), 4.06 (s, 3H), 3.41 (br. s., 2H), 3.27-3.13 (m, 2H), 2.60 (s, 3H)。LC-MS: 方法L, RT=2.37min, MS (ESI) m/z: 486.9 (M+H)⁺。分析型HPLC纯度 (方法B): 100%。

[2785] 实施例248

[2786] (S)-1-((5-氟-2-(2-甲氧基-7-甲基喹啉-5-基)-7,8-二氢苯并呋喃并[5,4-d]噻唑-7-基)甲基)-3-苯基脲

[2787]

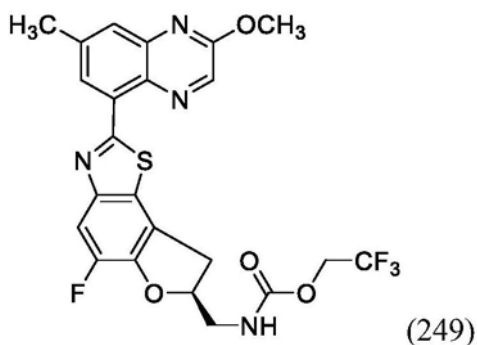


[2788] 向中间体202B (17.0mg, 0.04mmol) 于THF (1mL) 中的溶液中逐滴添加PMe₃/甲苯 (0.06mL, 1N, 0.06mmol)。将混合物在室温搅拌1小时。TLC和LCMS指示还原完成。将异氰酸苯酯 (7.15mg, 0.060mmol) 逐滴添加至混合物中, 并将混合物在室温搅拌1小时。反应用磷酸盐缓冲液 (pH 7) 淬灭, 用EtOAc萃取。合并的有机层用饱和碳酸氢钠、盐水洗涤, 经硫酸钠干燥并浓缩。将粗品溶于DMSO并经由制备型LC/MS (方法D: 梯度: 50-100%B, 历经22分钟, 然后在100%B保持5分钟) 纯化。合并含有期望产物的级分并经由离心蒸发进行干燥, 得到实施例248 (2.1mg, 4.07μmol, 10.18%产率)。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ8.62 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 7.79 (d, J=11.0Hz, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.36 (d, J=8.2Hz, 2H), 7.21 (t, J=7.5Hz, 2H), 6.89 (t, J=7.2Hz, 1H), 6.54-6.41 (m, 1H), 5.19 (br. s., 1H), 4.03 (s, 3H), 3.54 (br. s., 1H), 3.21 (dd, J=15.9, 7.3Hz, 1H), 2.57 (s, 3H)。LC-MS: 方法L, RT=2.45min, MS (ESI) m/z: 515.9 (M+H)⁺。分析型HPLC纯度 (方法B): 97%。

[2789] 实施例249

[2790] (S)-((5-氟-2-(2-甲氧基-7-甲基喹啉-5-基)-7,8-二氢苯并呋喃并[5,4-d]噻唑-7-基)甲基)氨基甲酸2,2,2-三氟乙基酯

[2791]

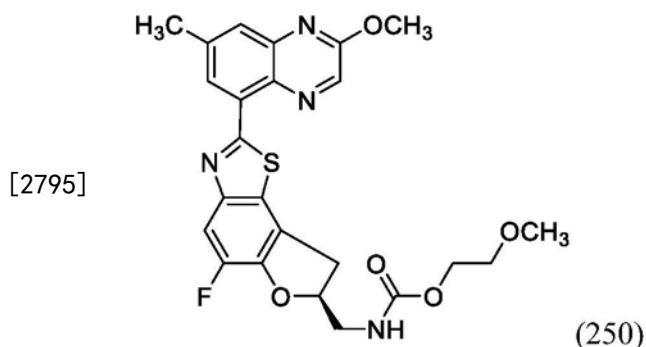


[2792] 向中间体202B (17.0mg, 0.04mmol) 于THF (1mL) 中的溶液中逐滴添加PMe₃/甲苯 (0.06mL, 1N, 0.06mmol)。将混合物在室温搅拌1小时。TLC和LCMS指示还原完成。将氯甲酸2,2,2-三氟乙基酯 (9.75mg, 0.060mmol) 逐滴添加至混合物中, 接着添加DIEA (0.014mL, 0.080mmol)。将混合物在室温搅拌1小时。反应用磷酸盐缓冲液 (pH 7) 淬灭, 用EtOAc萃取。合并的有机层用饱和碳酸氢钠、盐水洗涤, 经硫酸钠干燥并浓缩。将粗品溶于DMSO并经由制备型LC/MS (方法D: 梯度: 50-100%B, 历经22分钟, 然后在100%B保持5分钟) 纯化。合并含有期望产物的级分并经由离心蒸发进行干燥, 得到实施例249 (4.0mg, 7.66μmol, 19.14%产率)。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ8.60 (br. s., 1H), 8.45 (br. s., 1H), 8.04 (t, J=5.5Hz, 1H), 7.76 (d, J=11.0Hz, 1H), 7.72 (br. s., 1H), 5.15 (br. s., 1H), 4.71-4.58 (m, 2H), 4.03 (s, 3H), 3.57 (br. s., 1H), 3.50-3.39 (m, 2H), 3.17 (dd, J=15.9, 7.0Hz, 1H), 2.57 (s, 3H)。LC-

MS:方法L,RT=2.56min,MS (ESI) m/z:523.1 (M+H)⁺。分析型HPLC纯度(方法B):100%。

[2793] 实施例250

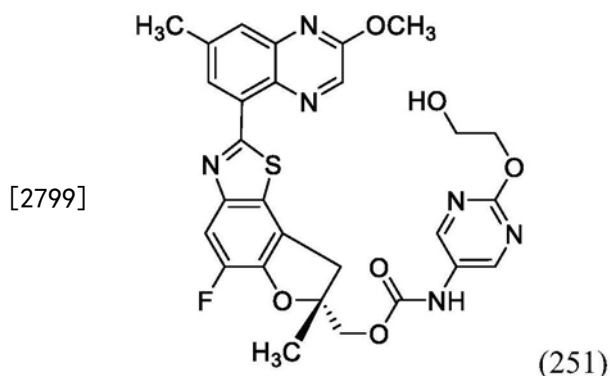
[2794] (S)-((5-氟-2-(2-甲氧基-7-甲基喹喔啉-5-基)-7,8-二氢苯并呋喃并[5,4-d]噻唑-7-基)甲基)氨基甲酸2-甲氧基乙酯



[2796] 向中间体202B (17.0mg, 0.04mmol) 于THF (1mL) 中的溶液中逐滴添加PMe₃/甲苯 (0.06mL, 1N, 0.06mmol)。将混合物在室温搅拌1小时。TLC和LCMS指示还原完成。将氯甲酸2-甲氧基乙酯 (8.31mg, 0.060mmol) 逐滴添加至混合物中, 接着添加DIEA (0.014mL, 0.080mmol)。将混合物在室温搅拌1小时。反应用磷酸盐缓冲液 (pH 7) 淬灭, 用EtOAc萃取。合并的有机层用饱和碳酸氢钠、盐水洗涤, 经硫酸钠干燥并浓缩。将粗品溶于DMSO并经由制备型LC/MS (方法D: 梯度: 45-90%B, 历经22分钟, 然后在100%B保持5分钟) 纯化。合并含有期望产物的级分并经由离心蒸发进行干燥, 得到实施例250 (2.8mg, 5.62μmol, 14.04%产率)。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 8.71 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 7.85-7.80 (m, 2H), 7.55 (br. s., 1H), 5.15 (br. s., 1H), 4.06 (s, 6H), 3.45 (br. s., 2H), 3.39 (br. s., 2H), 3.27-3.15 (m, 4H), 2.61 (s, 3H)。LC-MS: 方法L, RT=2.34min, MS (ESI) m/z: 498.9 (M+H)⁺。分析型HPLC纯度(方法B): 100%。

[2797] 实施例251

[2798] (2-(2-羟基乙氧基) 嘧啶-5-基) 氨基甲酸 (R)-((5-氟-2-(2-甲氧基-7-甲基喹喔啉-5-基)-7-甲基-7,8-二氢苯并呋喃并[5,4-d]噻唑-7-基) 甲基酯

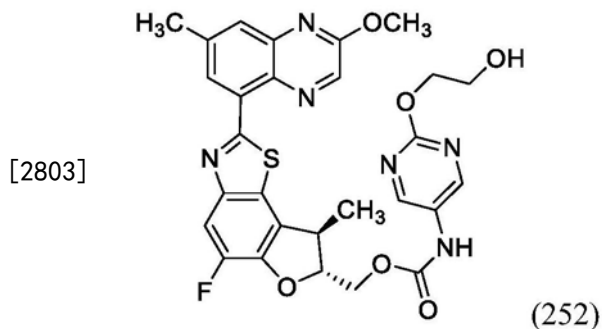


[2800] 将中间体I-57 (34.1mg, 0.127mmol) 与 (0.055mL, 0.675mmol) 和DIEA (0.044mL, 0.253mmol) 一起溶于DCM (1.0mL)。逐滴添加中间体182A (40mg, 0.084mmol) / 2mLDCM, 并将反应混合物在室温搅拌50分钟。反应用1.0N HCl (0.5mL) 淬灭。真空除去所有溶剂。将粗品在高真空下干燥1小时, 然后用THF (1.5mL) 和3mL 20:1MeOH/浓HCl在室温处理1.5小时。HPLC和LCMS指示甲硅烷基完全脱保护。真空除去溶剂。将粗品溶于THF/DMSO (1:1, 3mL) 并经由制

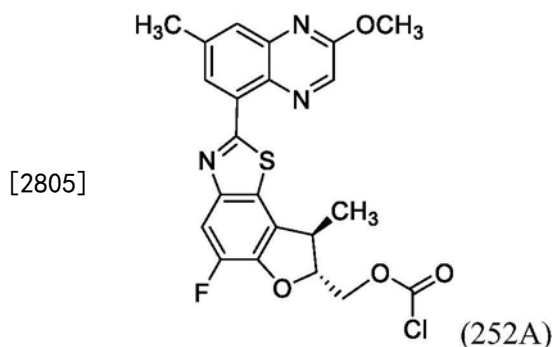
备型LC/MS (方法C, 45-90%B, 历经22分钟, 然后在100%B保持5分钟) 纯化。合并含有期望产物的级分并经由真空蒸发进行干燥, 得到实施例251 (8.1mg, 16%产率)。 ^1H NMR (500MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.87 (br. s., 1H), 8.66 (s, 1H), 8.59 (br. s., 2H), 8.51 (s, 1H), 7.82 (d, $J=10.1\text{Hz}$, 1H), 7.77 (s, 1H), 4.39 (br. s., 2H), 4.24 (br. s., 1H), 4.06 (s, 3H), 3.30 (d, $J=16.2\text{Hz}$, 1H), 2.60 (s, 3H), 1.60 (s, 3H); LC-MS: 方法C, 2至98%B。RT=2.24min, MS (ESI) m/z : 593.2 (M+H) $^+$ 。分析型HPLC纯度 (方法B): 100%。

[2801] 实施例252

[2802] (2-(2-羟基乙氧基)嘧啶-5-基)氨基甲酸((7R,8R)-5-氟-2-(2-甲氧基-7-甲基喹啉-5-基)-8-甲基-7,8-二氢苯并呋喃并[5,4-d]噻唑-7-基)甲基酯



[2804] 中间体252A: 氯甲酸((7R,8R)-5-氟-2-(2-甲氧基-7-甲基喹啉-5-基)-8-甲基-7,8-二氢苯并呋喃并[5,4-d]噻唑-7-基)甲基酯



[2806] 向实施例239 (30mg, 0.073mmol) 于THF (2ml) 中的溶液中添加15%光气/甲苯 (0.206ml, 0.292mmol), 接着添加DIEA (0.076ml, 0.437mmol)。将反应混合物在室温搅拌1小时, 此时LCMS (用MeOH淬灭) 指示反应完成。真空除去溶剂和过量光气, 得到中间体252A, 其未经纯化即用于下一步。LC-MS: 方法C, RT=2.63min, MS (ESI) m/z : 469.9 (M+H) $^+$ (氨基甲酸甲酯)。

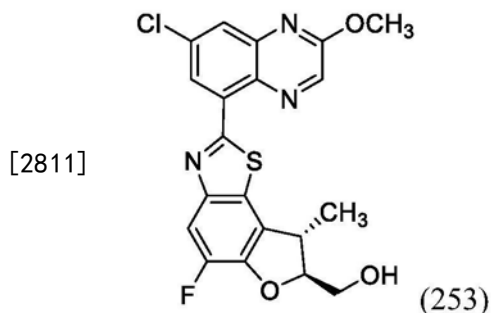
[2807] 实施例252:

[2808] 向中间体252A (17mg, 0.036mmol) / 二氯甲烷 (1mL) 中逐滴添加中间体I-57 (14.50mg, 0.054mmol) 和吡啶 (0.029ml, 0.359mmol) 于二氯甲烷 (0.5mL) 中的溶液。将反应混合物在室温搅拌1小时, 此时LCMS和HPLC指示反应完成。反应用1.0N HCl (0.5mL) 淬灭。真空除去溶剂。将粗样品在搞真空下干燥过夜, 然后在室温用THF (1mL) 和2mL 20:1MeOH/浓HCl处理1.0小时。TLC和LCMS指示完全脱保护。真空除去溶剂。将粗样品溶于DMSO并经由制备型LC/MS (方法D: 梯度: 45-90%B, 历经30分钟, 然后在100%B保持5分钟) 纯化。合并含有期望产物的级分并经由离心蒸发进行干燥, 得到实施例252 (3mg, 5.06 μ mol, 14.11%产率)。 ^1H

NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 9.93 (br. s., 1H), 8.71 (s, 1H), 8.60 (br. s., 2H), 8.53 (s, 1H), 7.86 (d, $J=10.4$ Hz, 1H), 7.79 (s, 1H), 4.89 (br. s., 1H), 4.55 (d, $J=11.3$ Hz, 1H), 4.42 (dd, $J=12.1, 6.0$ Hz, 1H), 4.24 (br. s., 1H), 4.05 (s, 3H), 3.77 (br. s., 1H), 3.50 (d, $J=4.0$ Hz, 3H), 2.60 (s, 3H), 1.52 (d, $J=6.1$ Hz, 3H)。LC-MS: 方法L, 0至100%B。RT=2.26min, MS (ESI) m/z : 593.0 (M+H)⁺。分析型HPLC纯度(方法B): 100%。

[2809] 实施例253

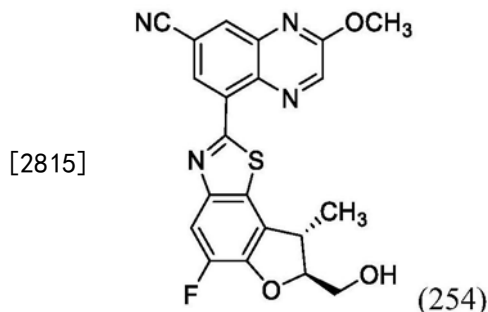
[2810] ((7S, 8S)-2-(7-氯-2-甲氧基喹啉-5-基)-5-氟-8-甲基-7,8-二氢苯并呋喃并[5,4-d]噻唑-7-基) 甲醇



[2812] 向中间体I-28 (9.58mg, 0.040mmol)、中间体238B (11mg, 0.040mmol) 和PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂加合物 (1.45mg, 1.77 μ mol) 中添加二噁烷 (1mL)。将混合物超声处理1分钟, 并用氩气冲洗。向其中添加碳酸钠 (80 μ l, 1.5M, 0.121mmol)。将反应混合物于微波中在100℃加热45分钟。LCMS指示反应完成。将反应混合物直接负载至40gISC0柱, 将其用己烷洗脱3分钟, 然后用0%至100%EtOAc/己烷的梯度洗脱20分钟。合并期望级分并浓缩。将化合物溶于DMSO并经由制备型LC/MS (方法D: 梯度: 60-100%B, 历经25分钟, 然后在100%B保持4分钟) 纯化。合并含有期望产物的级分并经由离心蒸发进行干燥, 得到实施例253 (10.5mg, 0.023mmol, 58.1%产率)。¹H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 8.80 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.86 (d, $J=11.0$ Hz, 1H), 5.16 (t, $J=5.6$ Hz, 1H), 4.63 (d, $J=3.7$ Hz, 1H), 4.07 (s, 3H), 3.82-3.68 (m, 3H), 1.48 (d, $J=6.7$ Hz, 3H)。LC-MS: 方法L, RT=2.57min, MS (ESI) m/z : 432.1 (M+H)⁺。分析型HPLC纯度(方法B): 96%。

[2813] 实施例254

[2814] 8-((7S, 8S)-5-氟-7-(羟基甲基)-8-甲基-7,8-二氢苯并呋喃并[5,4-d]噻唑-2-基)-3-甲氧基喹啉-6-甲腈

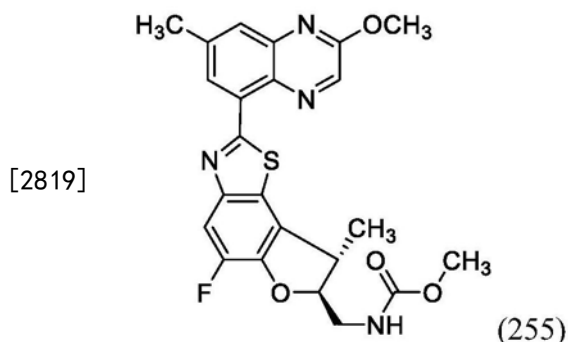


[2816] 向中间体I-38 (9.20mg, 0.040mmol)、中间体238B (10mg, 0.037mmol) 和PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂加合物 (1.313mg, 1.608 μ mol) 中添加二噁烷 (1mL)。将混合物超声处理1分钟, 并用氩气冲洗。向其中添加碳酸钠 (73.1 μ l, 1.5M, 0.110mmol)。将反应混合物于微波中在

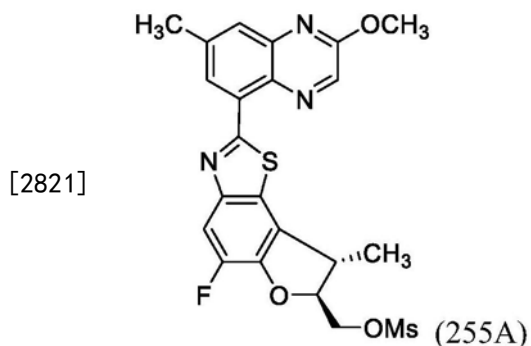
100℃加热45分钟。LCMS指示反应完成。将反应混合物直接负载至40g ISCO柱,将其用己烷洗脱3分钟,然后用0%至100%EtOAc/己烷的梯度洗脱20分钟。合并期望级分并浓缩。将化合物溶于DMSO并经由制备型LC/MS (方法D:梯度:45-90%B,历经20分钟,然后在100%B保持6分钟)纯化。合并含有期望产物的级分并经由离心蒸发进行干燥,得到实施例254 (3.0mg, 7.10μmol, 19.44%产率)。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ8.91 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 7.84 (d, J=11.0Hz, 1H), 4.64 (d, J=4.0Hz, 1H), 4.10 (s, 3H), 3.91-3.63 (m, 3H), 2.54 (s, 3H), 1.48 (d, J=6.7Hz, 3H)。LC-MS:方法L, RT=2.13min, MS (ESI) m/z:423.1 (M+H)⁺。分析型HPLC纯度(方法B):100%。

[2817] 实施例255

[2818] ((7S,8S)-5-氟-2-(2-甲氧基-7-甲基喹喔啉-5-基)-8-甲基-7,8-二氢苯并呋喃并[5,4-d]噻唑-7-基)甲基)氨基甲酸甲酯



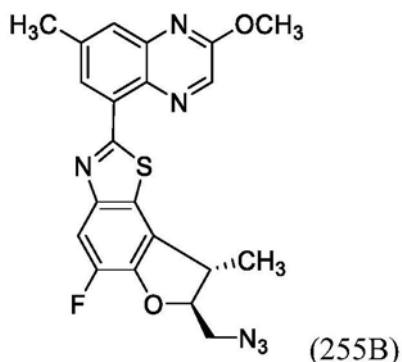
[2820] 中间体255A:甲磺酸((7S,8S)-5-氟-2-(2-甲氧基-7-甲基喹喔啉-5-基)-8-甲基-7,8-二氢苯并呋喃并[5,4-d]噻唑-7-基)甲基酯



[2822] 向实施例238 (30mg, 0.073mmol) 于DCM (2mL) 中的混悬液中添加甲磺酸氯 (8.47μl, 0.109mmol), 接着添加三乙胺 (0.051mL, 0.365mmol)。将混合物在室温搅拌1小时。反应用1N HCl淬灭并用DCM萃取。合并的有机层用盐水洗涤, 经MgSO₄干燥并浓缩, 得到中间体255A (35.7mg, 0.073mmol, 100%产率), 其为黄色固体。该物质未经任何纯化直接用于下一步。LC-MS:方法C; .RT=2.43min, MS (ESI) m/z:489.9 (M+H)⁺。

[2823] 中间体255B:(7S,8S)-7-(叠氮基甲基)-5-氟-2-(2-甲氧基-7-甲基喹喔啉-5-基)-8-甲基-7,8-二氢苯并呋喃并[5,4-d]噻唑

[2824]



[2825] 向中间体255A (35.7mg, 0.073mmol, 100%产率) 于DMF (2mL) 中的混悬液中添加 NaN_3 (9.49mg, 0.146mmol)。将混合物在75℃加热4小时。将混合物冷却并用EtOAc和水稀释, 用EtOAc萃取。合并的有机层用盐水洗涤, 用 MgSO_4 干燥并浓缩, 得到中间体255B (32mg, 0.073mmol, 100%产率), 其为黄色固体。该物质未经任何纯化直接用于下一步。LC-MS: 方法C; .RT=2.70min, MS (ESI) m/z : 436.9 (M+H)⁺。

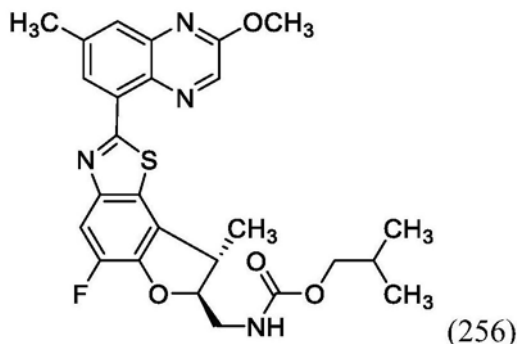
[2826] 实施例255:

[2827] 向中间体255B (0.016g, 0.036mmol) 于THF (1mL) 中的溶液中逐滴添加 PMe_3 /甲苯 (0.054mL, 0.054mmol)。将混合物在室温搅拌30分钟。TLC和LCMS指示还原完成。将氯甲酸甲酯 (5.10mg, 0.054mmol) 逐滴添加至混合物中, 接着添加DIEA (0.013mL, 0.072mmol)。将混合物在室温搅拌过夜, 用磷酸盐缓冲液 (pH 7) 淬灭, 用EtOAc萃取。合并的有机层用饱和碳酸氢钠、盐水洗涤, 经硫酸钠干燥并浓缩。将粗品溶于DMSO并经由制备型LC/MS (方法D: 梯度: 50-100%B, 历经20分钟, 然后在100%B保持7分钟) 纯化。合并含有期望产物的级分并经由离心蒸发进行干燥, 得到实施例255 (2.9mg, 6.19 μmol , 17.19%产率)。¹H NMR (500MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.74 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 7.86 (d, $J=11.3\text{Hz}$, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.54 (br. s., 1H), 4.65 (d, $J=6.1\text{Hz}$, 1H), 4.07 (s, 3H), 3.66 (t, $J=6.7\text{Hz}$, 1H), 3.56 (s, 3H), 3.44 (br. s., 1H), 3.35-3.28 (m, 1H), 2.61 (s, 3H), 1.46 (d, $J=6.7\text{Hz}$, 3H)。LC-MS: 方法L, RT=2.47min, MS (ESI) m/z : 469.2 (M+H)⁺。分析型HPLC纯度 (方法B): 100%。

[2828] 实施例256

[2829] (((7S, 8S)-5-氟-2-(2-甲氧基-7-甲基喹啉-5-基)-8-甲基-7,8-二氢苯并呋喃并[5,4-d]噻唑-7-基)甲基)氨基甲酸异丁酯

[2830]

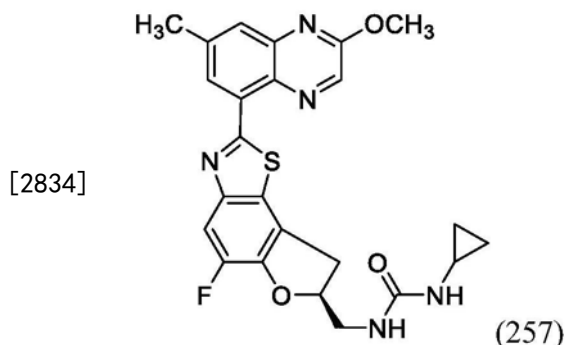


[2831] 向中间体255B (0.016g, 0.036mmol) 于THF (1mL) 中的溶液中逐滴添加 PMe_3 /甲苯 (0.054mL, 0.054mmol)。将混合物在室温搅拌30分钟。TLC和LCMS指示还原完成。将氯甲酸异丁酯 (7.38mg, 0.054mmol) 逐滴添加至混合物中, 接着添加DIEA (0.013mL, 0.072mmol)。将混

合物在室温搅拌过夜,用磷酸盐缓冲液(pH 7)淬灭,用EtOAc萃取。合并的有机层用饱和碳酸氢钠、盐水洗涤,经硫酸钠干燥并浓缩。将粗品溶于DMSO并经由制备型LC/MS(方法D:梯度:70-100%B,历经25分钟,然后在100%B保持4分钟)纯化。合并含有期望产物的级分并经由离心蒸发进行干燥,得到实施例256(1mg,1.861 μ mol,5.17%产率)。¹H NMR(500MHz, DMSO-d₆) δ 8.71(s,1H),8.52(s,1H),7.84(d,J=11.0Hz,1H),7.79(s,1H),7.50(br.s.,1H),4.65(d,J=6.1Hz,1H),4.06(s,3H),3.75(d,J=6.4Hz,2H),3.66(t,J=6.7Hz,1H),3.47-3.29(m,2H),1.90-1.71(m,1H),1.45(d,J=6.7Hz,3H),0.84(d,J=6.4Hz,6H)。LC-MS:方法L,RT=2.77min,MS(ESI)m/z:511.0(M+H)⁺。分析型HPLC纯度(方法B):95%。

[2832] 实施例257

[2833] (S)-1-环丙基-3-((5-氟-2-(2-甲氧基-7-甲基喹喔啉-5-基)-7,8-二氢苯并呋喃并[5,4-d]噻唑-7-基)甲基)脲

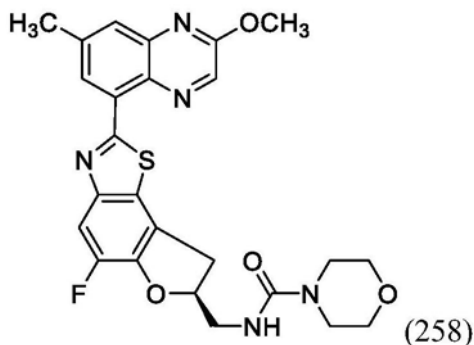


[2835] 向中间体202B(15mg,0.036mmol)于THF(1mL)中的溶液中逐滴添加PMe₃/甲苯(0.053mL,1M,0.053mmol)。将混合物在室温搅拌30分钟。TLC和LCMS指示还原完成。将异氰酸环丙酯(11.8mg,0.142mmol)逐滴添加至混合物中,并将混合物在室温搅拌1小时。反应用磷酸盐缓冲液(pH 7)淬灭,用EtOAc萃取。合并的有机层用饱和碳酸氢钠、盐水洗涤,经硫酸钠干燥并浓缩。将粗品溶于DMSO并经由制备型LC/MS(方法D:梯度:45-90%B,历经22分钟,然后在100%B保持5分钟)纯化。合并含有期望产物的级分并经由离心蒸发进行干燥,得到实施例257(2.1mg,4.38 μ mol,12.33%产率)。¹HNMR(500MHz,DMSO-d₆) δ 8.80(s,1H),8.77(s,1H),8.60(s,1H),7.93-7.81(m,2H),6.20(br.s.,1H),5.18(br.s.,1H),4.31(d,J=9.2Hz,1H),4.10(s,3H),3.69-3.41(m,3H),2.91(d,J=15.9Hz,1H),2.65(s,3H),0.54(d,J=7.6Hz,2H),0.30(d,J=13.1Hz,2H)。LC-MS:方法L,RT=2.22min,MS(ESI)m/z:480.1(M+H)⁺。分析型HPLC纯度(方法B):100%。

[2836] 实施例258

[2837] (S)-N-((5-氟-2-(2-甲氧基-7-甲基喹喔啉-5-基)-7,8-二氢苯并呋喃并[5,4-d]噻唑-7-基)甲基)吗啉-4-甲酰胺

[2838]

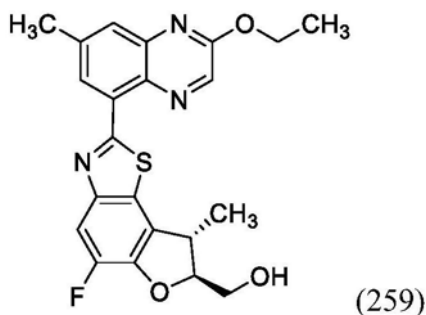


[2839] 向中间体202B (15mg, 0.036mmol) 和吗啉 (6.19mg, 0.071mmol) 于二噁烷 (1mL) 中的溶液中添加0.1mL 2M三乙基碳酸氢铵溶液 (通过将CO₂鼓泡至1.4mL TEA和3.6mL水的混合物中30分钟直至pH=8.5进行制备) 和PPh₃ (18.63mg, 0.071mmol)。将混合物用CO₂鼓泡, 密封并在室温搅拌过夜。TLC和LCMS指示反应完成。将反应混合物用水和EtOAc稀释, 用EtOAc萃取。合并的有机层用饱和碳酸氢钠、盐水洗涤, 经硫酸钠干燥并浓缩。将粗品溶于DMSO并经由制备型LC/MS (方法D: 梯度: 45-90%B, 历经22分钟, 然后在100%B保持5分钟) 纯化。合并含有期望产物的级分并经由离心蒸发进行干燥, 得到实施例258 (7.6mg, 0.015mmol, 42.0%产率)。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ8.69 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 7.89-7.76 (m, 2H), 6.89 (br. s., 1H), 5.16 (br. s., 1H), 4.05 (s, 3H), 3.40-3.01 (m, 12H), 2.60 (s, 3H)。LC-MS: 方法L, RT=2.16min, MS (ESI) m/z: 510.0 (M+H)⁺。分析型HPLC纯度 (方法B): 100%。

[2840] 实施例259

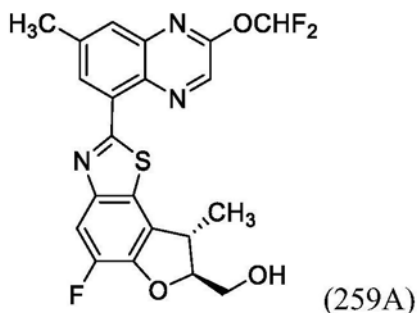
[2841] ((7S, 8S) -2- (2-乙氧基-7-甲基喹喔啉-5-基) -5-氟-8-甲基-7, 8-二氢苯并呋喃并[5, 4-d]噻唑-7-基) 甲醇

[2842]



[2843] 中间体259A: ((7S, 8S) -2- (2- (二氟甲氧基) -7-甲基喹喔啉-5-基) -5-氟-8-甲基-7, 8-二氢苯并呋喃并[5, 4-d]噻唑-7-基) 甲醇

[2844]



[2845] 向中间体I-53 (46.4mg, 0.183mmol)、中间体238B (50mg, 0.183mmol) 和PdCl₂ (dppf) -CH₂Cl₂加合物 (6.56mg, 8.04μmol) 中添加二噁烷 (1.5mL)。将混合物超声处理1分钟,

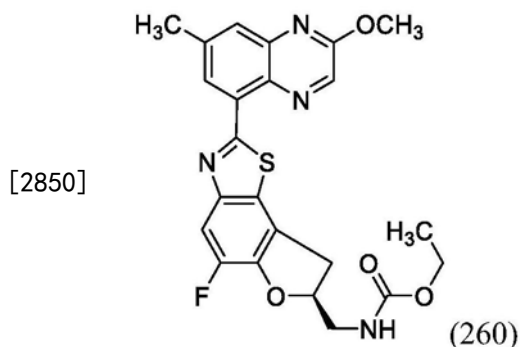
并用氩气冲洗。向其中添加碳酸钠(0.365mL, 1.5M, 0.548mmol)。将反应混合物于微波中在100℃加热1小时。LCMS指示反应完成。将反应混合物直接负载至40gISCO柱, 将其用己烷洗脱3分钟, 然后用0%至100%EtOAc/己烷的梯度洗脱20分钟。合并期望级分并浓缩, 得到中间体259A(75mg, 0.168mmol, 92%产率)。¹H NMR(400MHz, 氯仿-d) δ8.75(d, J=2.0Hz, 1H), 8.70(s, 1H), 7.79(d, J=0.4Hz, 1H), 7.73(d, J=11.0Hz, 1H), 7.91-7.43(m, 2H), 4.70(ddd, J=7.9, 5.1, 3.1Hz, 1H), 4.05(d, J=11.9Hz, 1H), 3.95-3.84(m, 1H), 3.82-3.72(m, 1H), 2.68(s, 3H), 1.61(d, J=6.8Hz, 3H)。¹⁹F NMR(376MHz, 氯仿-d) δ-89.74(s, 2F), -138.84(s, 1F)。LC-MS: 方法C, RT=2.40min, MS(ESI) m/z: 448.0 (M+H)⁺。

[2846] 实施例259:

[2847] 向中间体259A(15mg, 0.034mmol)于THF(1mL)中的混悬液中逐滴添加NaOEt(52.6μL, 20%, 0.134mmol)。将混合物在室温搅拌过夜。真空除去溶剂并将粗残余物再溶于EtOAc和1N HCl, 用EtOAc萃取, 合并的有机层用饱和碳酸氢钠、盐水洗涤, 经硫酸钠干燥并浓缩。将粗品溶于DMSO并经由制备型LC/MS(方法D: 梯度: 50-100%B, 历经15分钟, 然后在100%B保持5分钟)纯化。合并含有期望产物的级分并经由离心蒸发进行干燥, 得到实施例259(5.8mg, 0.014mmol, 40.7%产率)。¹H NMR(500MHz, DMSO-d₆) δ8.62(s, 1H), 8.46(s, 1H), 7.79(d, J=11.3Hz, 1H), 7.72(s, 1H), 4.66-4.58(m, 1H), 4.48(q, J=7.0Hz, 2H), 3.85-3.74(m, 1H), 3.73-3.66(m, 1H), 3.63(m, 1H), 2.57(s, 3H), 1.45(d, J=7.0Hz, 3H), 1.41(t, J=7.0Hz, 3H)。LC-MS: 方法L, RT=2.53min, MS(ESI) m/z: 426.2 (M+H)⁺。分析型HPLC纯度(方法B): 100%。

[2848] 实施例260

[2849] (S)-((5-氟-2-(2-甲氧基-7-甲基喹啉-5-基)-7,8-二氢苯并呋喃并[5,4-d]噻唑-7-基)甲基)氨基甲酸乙酯

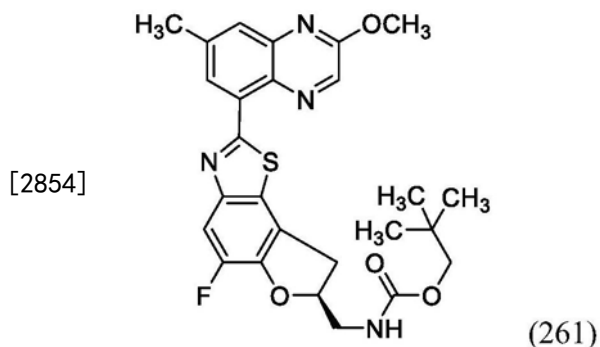


[2851] 向中间体202B(15mg, 0.036mmol)于THF(1mL)中的溶液中逐滴添加PMe₃/甲苯(0.053mL, 1M, 0.053mmol)。将混合物在室温搅拌30分钟。TLC和LCMS指示还原完成。将氯甲酸乙酯(7.81mg, 0.072mmol)逐滴添加至混合物中并将混合物在室温搅拌1小时。反应用磷酸盐缓冲液(pH 7)淬灭, 用EtOAc萃取。合并的有机层用饱和碳酸氢钠、盐水洗涤, 经硫酸钠干燥并浓缩。将粗品溶于DMSO并经由制备型LC/MS(方法D: 梯度: 50-95%B, 历经20分钟, 然后在100%B保持5分钟)纯化。合并含有期望产物的级分并经由离心蒸发进行干燥, 得到实施例260(4.9mg, 10.15μmol, 28.2%产率)。¹H NMR(500MHz, DMSO-d₆) δ8.74(s, 1H), 8.57(s, 1H), 7.92-7.80(m, 2H), 7.46(br. s., 1H), 5.16(br. s., 1H), 4.07(s, 3H), 4.00(d, J=6.4Hz, 2H), 3.57(dd, J=16.2, 9.5Hz, 1H), 3.41-3.22(m, 3H), 2.62(s, 3H), 1.14(t, J=6.6Hz, 3H)。

LC-MS: 方法L, RT=2.45min, MS (ESI) m/z: 469.0 (M+H)⁺。分析型HPLC纯度(方法B): 100%。

[2852] 实施例261

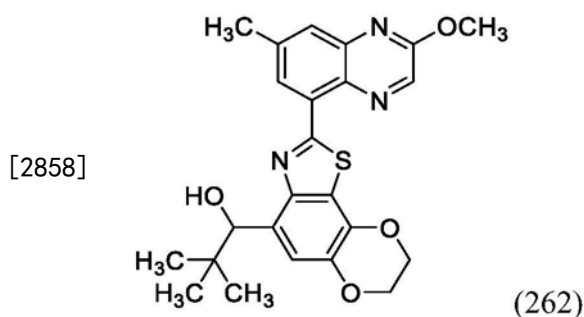
[2853] (S)-((5-氟-2-(2-甲氧基-7-甲基喹喔啉-5-基)-7,8-二氢苯并呋喃并[5,4-d]噻唑-7-基)甲基)氨基甲酸新戊酯



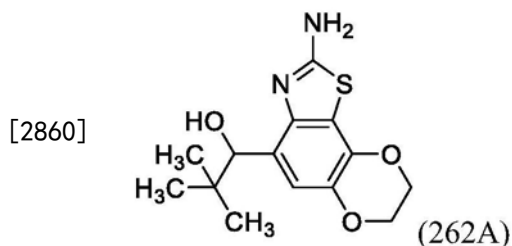
[2855] 向中间体202B (15mg, 0.036mmol) 于THF (1mL) 中的溶液中逐滴添加PMe₃/甲苯 (0.053mL, 1M, 0.053mmol)。将混合物在室温搅拌30分钟。TLC和LCMS指示还原完成。将氯甲酸新戊酯 (10.84mg, 0.072mmol) 逐滴添加至混合物中并将混合物在室温搅拌1小时。反应用磷酸盐缓冲液 (pH 7) 淬灭, 用EtOAc萃取。合并的有机层用饱和碳酸氢钠、盐水洗涤, 经硫酸钠干燥并浓缩。将粗品溶于DMSO并经由制备型LC/MS (方法D: 梯度: 60-100%B, 历经20分钟, 然后在100%B保持5分钟) 纯化。合并含有期望产物的级分并经由离心蒸发进行干燥, 得到实施例261 (5.2mg, 10.18μmol, 28.3%产率)。¹HNMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 8.69 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 7.82 (d, J=11.0Hz, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.49 (br. s., 1H), 5.25-5.08 (m, 1H), 4.06 (s, 3H), 3.67 (s, 2H), 3.59-3.51 (m, 1H), 3.43-3.30 (m, 2H), 3.24 (dd, J=15.9, 6.7Hz, 1H), 2.60 (s, 3H), 0.86 (s, 9H)。LC-MS: 方法L, RT=2.76min, MS (ESI) m/z: 533.2 (M+Na)⁺。分析型HPLC纯度(方法B): 100%。

[2856] 实施例262

[2857] 1-(2-(2-甲氧基-7-甲基喹喔啉-5-基)-7,8-二氢-[1,4]二氧杂环己烯并[2',3':3,4]苯并[1,2-d]噻唑-4-基)-2,2-二甲基丙-1-醇

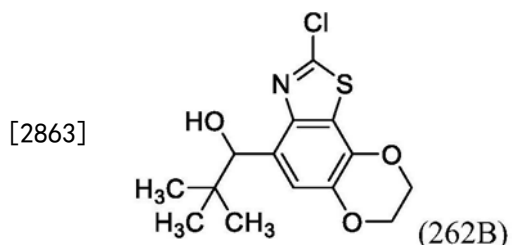


[2859] 中间体262A: 1-(2-氨基-7,8-二氢-[1,4]二氧杂环己烯并[2',3':3,4]苯并[1,2-d]噻唑-4-基)-2,2-二甲基丙-1-醇



[2861] 将中间体I-39 (50mg, 0.174mmol) 溶于THF (1.74mL)。然后添加氢化钠 (7.66mg, 0.192mmol)。15分钟后, 将反应混合物冷却至 -78℃ 并添加BuLi (2.5M于己烷中, 151μL, 0.348mmol)。30分钟后, 添加特戊醛 (45.0mg, 0.522mmol) 并将反应混合物温热至环境温度。反应达到环境温度后, 将其用EtOAc稀释并先后用水和盐水洗涤, 干燥 (Na₂SO₄), 过滤并真空浓缩, 得到中间体262A, 其直接用于后续步骤: LC-MS: 方法H, RT=0.74min, MS (ESI) m/z: 295.2 (M+H)⁺。

[2862] 中间体262B: 1-(2-氯-7,8-二氢-[1,4]二氧杂环己烯并[2',3':3,4]苯并[1,2-d]噻唑-4-基)-2,2-二甲基丙-1-醇



[2864] 将氯化铜(II) (32.6mg, 0.243mmol) 和叔丁腈 (30.9μL, 0.260mmol) 溶于MeCN (693μL) 并搅拌10分钟。将中间体262A (51mg, 0.173mmol) 溶于MeCN (1.04mL), 将铜溶液添加至混合物中并加热至60℃。2小时后, 反应混合物用EtOAc稀释, 先后用1N HCl、饱和NaHCO₃合盐水洗涤, 干燥 (Na₂SO₄), 过滤, 并真空浓缩。通过柱色谱 (ISCO, 12g硅胶柱, 19分钟, 梯度0至100% EtOAc/己烷) 纯化粗物质, 得到中间体262B (6.8mg, 0.022mmol, 12% over 2 steps): LC-MS: 方法H, RT=1.15min, MS (ESI) m/z: 314.0 (M+H)⁺。

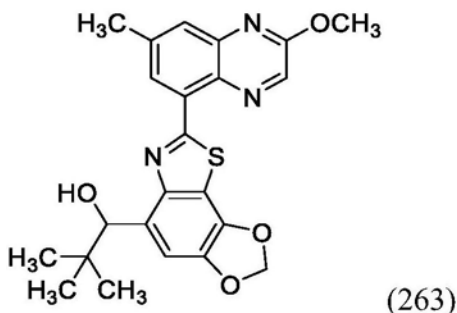
[2865] 实施例262:

[2866] 将中间体I-9 (7.81mg, 0.026mmol) 和中间体262B (6.8mg, 0.022mmol) 溶于DMF (217μL)。添加PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂加合物 (1.06mg, 1.3μmol) 并通过用氩气鼓泡将反应脱气15分钟。添加碳酸钠 (2M, 13.00μL, 0.026mmol) 并将反应脱气5分钟, 然后密封并于微波中加热至100℃且保持30分钟。将反应混合物于微波中加热至100℃且再保持30分钟。通过制备型HPLC (方法D, 50-100%B, 21分钟) 纯化粗物质, 得到实施例262 (3.7mg, 0.008mmol, 37%): ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 8.81 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.14 (s, 1H), 5.41 (d, J=4.6Hz, 1H), 5.28 (d, J=4.6Hz, 1H), 4.58-4.38 (m, 4H), 4.14 (s, 3H), 3.43 (s, 3H), 2.70 (s, 3H), 1.00 (s, 9H); LC-MS: 方法H, RT=1.34min, MS (ESI) m/z: 452.2 (M+H)⁺; 分析型HPLC方法B, 98%纯度。

[2867] 实施例263

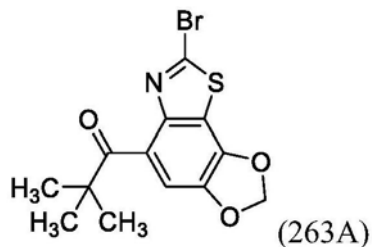
[2868] 1-(7-(2-甲氧基-7-甲基噻唑啉-5-基)-[1,3]二氧杂环戊烯并[4',5':3,4]苯并[1,2-d]噻唑-5-基)-2,2-二甲基丙-1-醇

[2869]



[2870] 中间体263A:1-(7-溴-[1,3]二氧杂环戊烯并[4',5':3,4]苯并[1,2-d]噻唑-5-基)-2,2-二甲基丙-1-酮

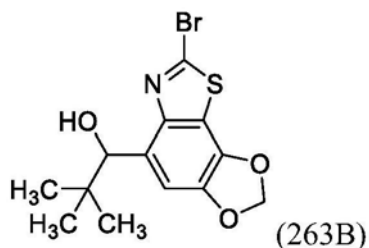
[2871]



[2872] 将中间体I-40 (50mg, 0.151mmol)、 Cs_2CO_3 (74.0mg, 0.227mmol) 和溴氯甲烷 (29.4mg, 0.227mmol) 溶于DMF (1.51mL) 并加热至110℃。2.5小时后, 将反应混合物冷却至环境温度, 用EtOAc稀释并先后用水和盐水洗涤, 干燥 (Na_2SO_4), 过滤, 并真空浓缩。通过柱色谱 (ISCO, 4g 硅胶柱, 15分钟, 梯度0至100% EtOAc/己烷) 纯化粗物质, 得到中间体263A (16.1mg, 0.047mmol, 31%), 其为白色固体: ^1H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 6.92 (d, $J=6.4\text{Hz}$, 1H), 6.17 (d, $J=0.4\text{Hz}$, 2H), 1.32 (s, 9H); LC-MS: 方法H, RT=1.17min, MS (ESI) m/z : 342/344 ($\text{M}+\text{H}$)⁺。

[2873] 中间体263B:1-(7-溴-[1,3]二氧杂环戊烯并[4',5':3,4]苯并[1,2-d]噻唑-5-基)-2,2-二甲基丙-1-醇

[2874]



[2875] 将中间体263A (26mg, 0.076mmol) 溶于MeOH (1.52mL) 并冷却至0℃。然后添加硼氢化钠 (8.62mg, 0.228mmol)。30分钟后, 反应混合物用EtOAc稀释, 先后用水和盐水洗涤, 干燥 (Na_2SO_4), 过滤并真空浓缩, 得到中间体263B (25mg, 0.073mmol, 96%), 其直接用于后续步骤: LC-MS: 方法H, RT=1.15min, MS (ESI) m/z : 344/346 ($\text{M}+\text{H}$)⁺。

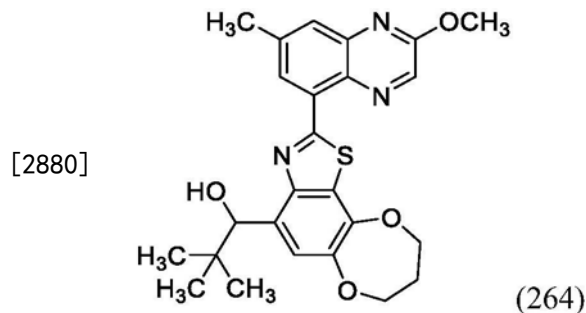
[2876] 实施例263:

[2877] 将中间体I-9 (24mg, 0.080mmol) 和中间体263B (25mg, 0.073mmol) 溶于DMF (726 μ L)。添加 $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\cdot\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 加合物 (3.56mg, 4.36 μ mol) 并通过用氩气鼓泡将反应脱气15分钟。添加 Na_2CO_3 (2M, 43.6 μ L, 0.087mmol) 并将反应脱气5分钟, 然后密封并于微波中加热至100℃且保持30分钟。通过制备型HPLC (方法D, 50-90%B, 20分钟) 纯化反应混合物, 得到实施例263 (14.2mg, 0.031mmol, 42%): ^1H NMR (500MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.74 (s, 1H), 8.55 (s, 1H),

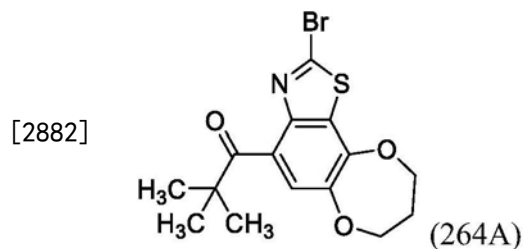
7.84 (s, 1H), 7.20 (s, 1H), 6.24 (s, 1H), 6.22 (s, 1H), 5.45 (d, J=4.6Hz, 1H), 5.32 (d, J=4.6Hz, 1H), 4.09 (s, 3H), 2.65 (s, 3H), 0.95 (s, 9H); LC-MS: 方法H, RT=1.28min, MS (ESI) m/z: 438.2 (M+H)⁺; 分析型HPLC方法B, 95%纯度。

[2878] 实施例264

[2879] 1-(2-(2-甲氧基-7-甲基喹啉-5-基)-8,9-二氢-7H-[1,4]二氧杂草并[2',3':3,4]苯并[1,2-d]噻唑-4-基)-2,2-二甲基丙-1-醇

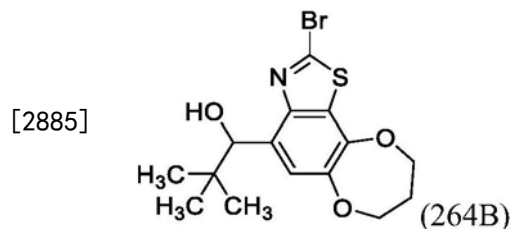


[2881] 中间体264A: 1-(2-溴-8,9-二氢-7H-[1,4]二氧杂草并[2',3':3,4]苯并[1,2-d]噻唑-4-基)-2,2-二甲基丙-1-酮



[2883] 将中间体I-40 (50mg, 0.151mmol)、Cs₂CO₃ (74.0mg, 0.227mmol) 和1,3-二溴丙烷 (45.9mg, 0.227mmol) 溶于DMF (1.51mL) 并加热至70℃。加热过夜后, 将反应混合物冷却至环境温度, 用EtOAc稀释并先后用水和盐水洗涤, 干燥 (Na₂SO₄), 过滤, 并真空浓缩。通过柱色谱 (ISCO, 12g硅胶柱, 17分钟, 梯度0至100% EtOAc/己烷) 纯化粗物质, 得到中间体264A (17.3mg, 0.047mmol, 31%), 其为透明油状物, 其直接用于后续步骤: LC-MS: 方法H, RT=1.20min, MS (ESI) m/z: 370/372 (M+H)⁺。

[2884] 中间体264B: 1-(2-溴-8,9-二氢-7H-[1,4]二氧杂草并[2',3':3,4]苯并[1,2-d]噻唑-4-基)-2,2-二甲基丙-1-醇



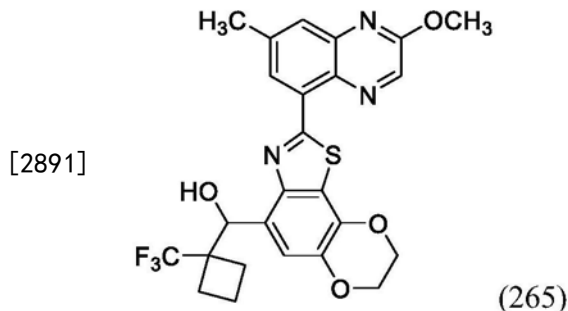
[2886] 将中间体264A (17.3mg, 0.047mmol) 溶于MeOH (934μL) 并冷却至0℃。然后添加硼氢化钠 (5.30mg, 0.140mmol)。1.5小时后, 反应混合物用EtOAc稀释, 先后用水和盐水洗涤, 干燥 (Na₂SO₄), 过滤并真空浓缩, 得到中间体264B (19.5mg, 0.052mmol, 100%), 其直接用于后续步骤: LC-MS: 方法H, RT=1.19min, MS (ESI) m/z: 372/374 (M+H)⁺。

[2887] 实施例264:

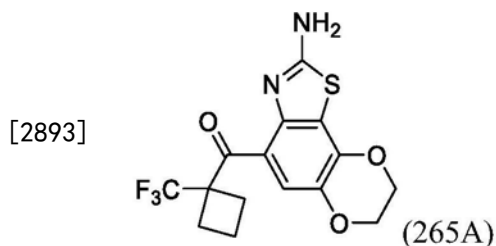
[2888] 将中间体I-9 (16.45mg, 0.055mmol) 和中间体264B (17mg, 0.046mmol) 溶于DMF (457 μ L)。添加PdCl₂(dppf)·CH₂Cl₂加合物 (2.24mg, 2.74 μ mol) 并通过用氩气鼓泡将反应脱气15分钟。添加Na₂CO₃ (2M, 27.4 μ L, 0.055mmol) 并将反应脱气5分钟, 然后密封并于微波中加热至100℃且保持30分钟。通过制备型HPLC (方法D, 50-100%B, 15分钟) 纯化粗物质, 得到实施例264 (10.7mg, 0.022mmol, 49%): LC-MS: 方法H, RT=1.38min, MS (ESI) m/z: 466.1 (M+H)⁺; 分析型HPLC方法B, 97%纯度。

[2889] 实施例265

[2890] (2-(2-甲氧基-7-甲基喹啉-5-基)-7,8-二氢-[1,4]二氧杂环己烯并[2',3':3,4]苯并[1,2-d]噻唑-4-基)(1-(三氟甲基)环丁基)甲醇

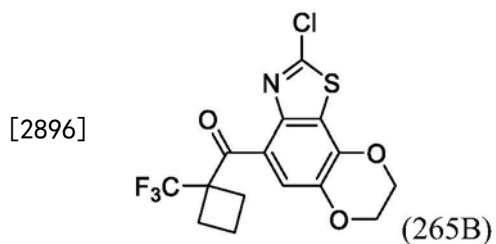


[2892] 中间体265A: (2-氨基-7,8-二氢-[1,4]二氧杂环己烯并[2',3':3,4]苯并[1,2-d]噻唑-4-基)(1-(三氟甲基)环丁基)甲酮



[2894] 将中间体I-39 (200mg, 0.697mmol) 溶于THF (6.97mL)。添加氢化钠 (30.6mg, 0.766mmol)。30分钟后, 将反应混合物冷却至-78℃并添加叔丁基锂 (1.5M于己烷中, 512 μ L, 0.871mmol)。1小时后, 添加1-(三氟甲基)环丁基甲酸乙酯 (180 μ L, 1.045mmol), 将反应混合物从冷却浴移开且保持5分钟, 将反应混合物用EtOAc稀释并先后用水和盐水洗涤, 干燥 (Na₂SO₄), 过滤并真空浓缩, 得到中间体265A, 其直接用于后续步骤: LC-MS: 方法H, RT=0.79min, MS (ESI) m/z: 359.1 (M+H)⁺。

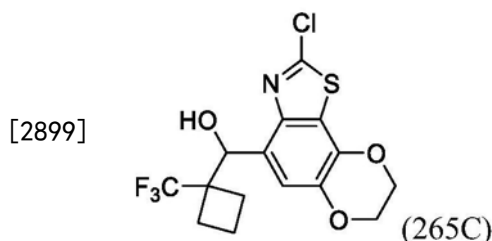
[2895] 中间体265B: (2-氯-7,8-二氢-[1,4]二氧杂环己烯并[2',3':3,4]苯并[1,2-d]噻唑-4-基)(1-(三氟甲基)环丁基)甲酮



[2897] 将中间体265A (250mg, 0.698mmol)、氯化铜(II) (131mg, 0.977mmol) 和叔丁腈 (124 μ L, 1.05mmol) 溶于MeCN (6.98mL) 并加热至60℃。1.5小时后, 反应混合物用EtOAc稀释, 先后

用1N HCl、饱和NaHCO₃合盐水洗涤,干燥(Na₂SO₄),过滤,并真空浓缩。通过柱色谱(ISCO,12g硅胶柱,17分钟,梯度0至100%EtOAc/己烷)纯化粗物质,得到中间体265B(32mg,0.085mmol,12% over 2 steps),其为白色固体:¹H NMR(400MHz,氯仿-d) δ7.30(s,1H),4.53-4.45(m,2H),4.43-4.37(m,2H),2.99-2.86(m,2H),2.73-2.61(m,2H),2.21-2.10(m,1H),2.00-1.85(m,1H);LC-MS:方法H,RT=1.18min,MS(ESI)m/z:378.1(M+H)⁺。

[2898] 中间体265C:(2-氯-7,8-二氢-[1,4]二氧杂环己烯并[2',3':3,4]苯并[1,2-d]噻唑-4-基)(1-(三氟甲基)环丁基)甲醇



[2900] 将中间体265B(52mg,0.138mmol)溶于MeOH(2.75mL)并冷却至0℃。然后添加硼氢化钠(15.6mg,0.413mmol)。2小时后,反应混合物用EtOAc稀释,先后用水和盐水洗涤,干燥(Na₂SO₄),过滤,并真空浓缩。通过手性SFC(Chiralcel AS-H,21x250mm,5微米;15%MeOH/85%CO₂,45mL/min,150巴,40℃)纯化粗物质,得到中间体265C(peak 1,RT=5.0min,19.4mg,0.051mmol,37%,>99% ee),其为透明油状物:¹H NMR(400MHz,氯仿-d) δ7.09(s,1H),5.30(d,J=8.1Hz,1H),4.47-4.41(m,2H),4.40-4.34(m,2H),3.99(d,J=8.1Hz,1H),2.68-2.55(m,1H),2.37-2.14(m,3H),1.99-1.85(m,1H),1.69-1.58(m,1H);LC-MS:方法H,RT=1.15min,MS(ESI)m/z:380.0(M+H)⁺。

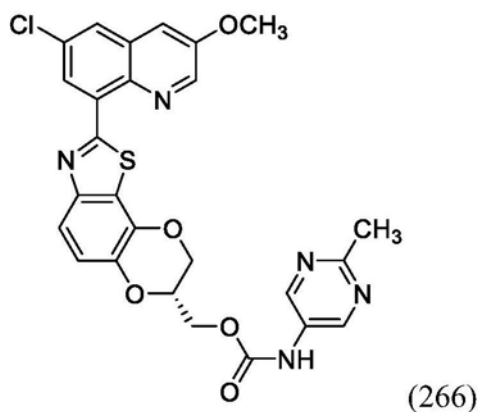
[2901] 实施例265:

[2902] 将中间体I-9(15.3mg,0.051mmol)和中间体265C(19.4mg,0.051mmol)溶于DMF(511μL)。添加PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂加合物(2.5mg,3.06μmol)并通过用氩气鼓泡将反应脱气15分钟。添加Na₂CO₃(2M,30.6μL,0.061mmol)并将反应脱气5分钟,然后密封并于微波中加热至100℃且保持30分钟。反应混合物用EtOAc稀释,先后用水和盐水洗涤,干燥(Na₂SO₄),过滤,并真空浓缩。通过柱色谱(ISCO,12g硅胶柱,17分钟,梯度0至100%EtOAc/己烷)纯化粗物质,得到实施例265(12.4mg,0.023mmol,46%),其为黄色固体:¹H NMR(500MHz,氯仿-d) δ8.58(s,1H),8.51(d,J=1.7Hz,1H),7.79(dd,J=1.8,1.0Hz,1H),7.03(s,1H),5.60(d,J=9.1Hz,1H),5.34(d,J=9.1Hz,1H),4.53-4.48(m,2H),4.42(q,J=3.9Hz,2H),4.16(s,3H),2.72(d,J=6.6Hz,1H),2.68(s,3H),2.44-2.31(m,2H),2.29-2.21(m,1H),1.91(d,J=11.0Hz,1H),1.67-1.61(m,1H);LC-MS:方法H,RT=1.35min,MS(ESI)m/z:518.0(M+H)⁺;分析型HPLC方法A,97.8%纯度。

[2903] 实施例266

[2904] (2-甲基嘧啶-5-基)氨基甲酸(R)-(2-(6-氯-3-甲氧基噻啉-8-基)-7,8-二氢-[1,4]二氧杂环己烯并[2',3':3,4]苯并[1,2-d]噻唑-7-基)甲基酯

[2905]

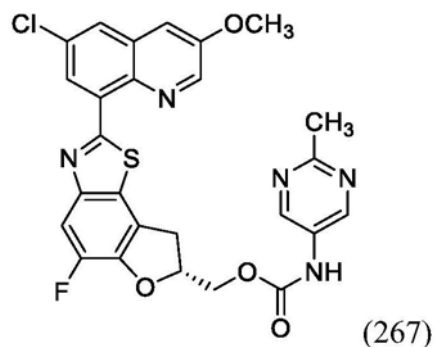


[2906] 将中间体I-41 (15mg, 0.047mmol)、中间体I-42 (18.4mg, 0.047mmol) 和PdCl₂(dppf) (2.06mg, 2.82μmol) 溶于1,4-二噁烷 (469μL) 和Na₂CO₃ (2M, 211μL, 0.422mmol) 并加热至100℃.1小时后,将反应混合物冷却至环境温度,用EtOAc稀释,先后用水和盐水洗涤,干燥 (Na₂SO₄),过滤,并真空浓缩。通过制备型HPLC (方法D, 45-85%B, 20分钟) 纯化粗物质,得到实施例266 (5.5mg, 0.010mmol, 21%): ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ10.17 (br.s., 1H), 8.90 (br.s., 1H), 8.76 (br.s., 2H), 8.63 (br.s., 1H), 8.19 (br.s., 1H), 7.93 (br.s., 1H), 7.68 (d, J=8.5Hz, 1H), 7.18 (d, J=8.5Hz, 1H), 4.65 (d, J=12.5Hz, 2H), 4.55-4.43 (m, 2H), 4.37-4.29 (m, 1H), 4.00 (s, 3H), 3.58 (s, 3H); LC-MS: 方法H, RT=1.22min, MS (ESI) m/z: 550.1 (M+H)⁺; 分析型HPLC方法B, 100%纯度。

[2907] 实施例267

[2908] (2-甲基嘧啶-5-基)氨基甲酸(R)-(2-(6-氯-3-甲氧基喹啉-8-基)-5-氟-7,8-二氢苯并呋喃并[5,4-d]噻唑-7-基)甲基酯

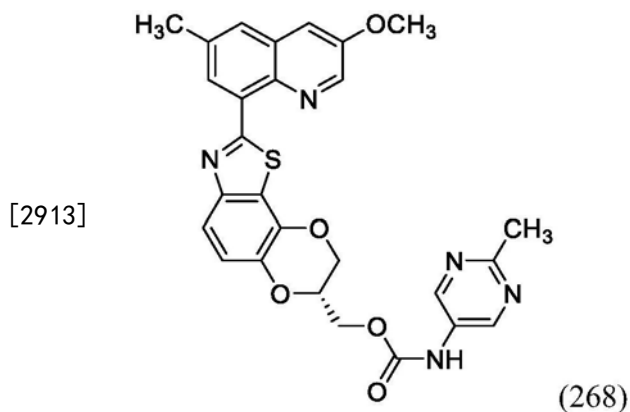
[2909]



[2910] 将中间体I-41 (15mg, 0.047mmol)、中间体I-45 (18.53mg, 0.047mmol) 和PdCl₂(dppf) (2.06mg, 2.82μmol) 溶于1,4-二噁烷 (469μL) 和Na₂CO₃ (2M, 211μL, 0.422mmol) 并加热至100℃.1小时后,将反应混合物冷却至环境温度,用EtOAc稀释,先后用水和盐水洗涤,干燥 (Na₂SO₄),过滤,并真空浓缩。通过制备型HPLC (方法D, 0-100%B, 3分钟) 纯化粗物质,得到实施例267 (3.8mg, 0.0066mmol, 14%): ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ10.11 (br.s., 1H), 8.92 (br.s., 1H), 8.75 (br.s., 2H), 8.65 (br.s., 1H), 8.22 (br.s., 1H), 7.96 (br.s., 1H), 7.92 (d, J=10.1Hz, 1H), 5.44 (br.s., 1H), 4.56 (d, J=12.2Hz, 1H), 4.43 (br.s., 1H), 4.00 (br.s., 3H), 3.73-3.65 (m, 2H); LC-MS: 方法H, RT=1.22min, MS (ESI) m/z: 552.0 (M+H)⁺; 分析型HPLC方法B, 96%纯度。

[2911] 实施例268

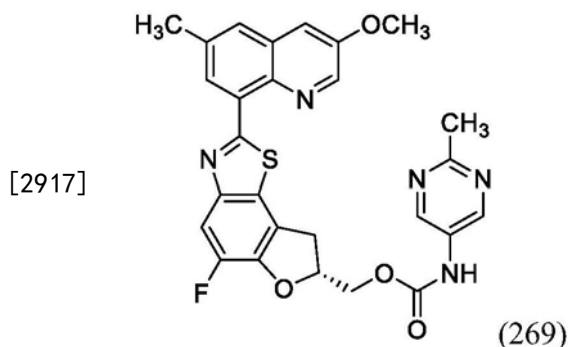
[2912] (2-甲基嘧啶-5-基)氨基甲酸(R)-(2-(3-甲氧基-6-甲基喹啉-8-基)-7,8-二氢-[1,4]二氧杂环己烯并[2',3':3,4]苯并[1,2-d]噻唑-7-基)甲基酯



[2914] 将中间体I-46 (15mg, 0.050mmol)、中间体I-42 (19.7mg, 0.050mmol) 和PdCl₂(dppf) (2.2mg, 3.01μmol) 溶于1,4-二噁烷 (501μL) 和Na₂CO₃ (2M, 226μL, 0.451mmol) 并加热至100℃。1小时后,将反应混合物冷却至环境温度并真空除去溶剂。通过制备型HPLC (方法D, 20-60%B, 15分钟) 纯化粗物质,得到实施例268 (10.5mg, 0.019mmol, 38.4%): ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ10.18 (br.s., 1H), 8.82 (br.s., 1H), 8.76 (br.s., 2H), 8.60 (s, 1H), 7.86 (d, J=8.5Hz, 2H), 7.64 (d, J=8.5Hz, 1H), 7.15 (d, J=8.5Hz, 1H), 4.64 (d, J=11.6Hz, 2H), 4.55-4.41 (m, 2H), 4.31 (dd, J=11.0, 7.3Hz, 1H), 3.98 (s, 3H), 2.60 (s, 3H), 2.56 (br.s., 3H); LC-MS: 方法H, RT=1.24min, MS (ESI) m/z: 530.1 (M+H)⁺; 分析型HPLC方法B, 97%纯度。

[2915] 实施例269

[2916] (2-甲基嘧啶-5-基)氨基甲酸(R)-(5-氟-2-(3-甲氧基-6-甲基喹啉-8-基)-7,8-二氢苯并呋喃并[5,4-d]噻唑-7-基)甲基酯

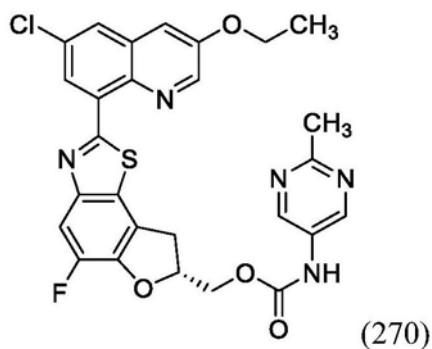


[2918] 将中间体I-46 (15mg, 0.050mmol)、中间体I-45 (19.8mg, 0.050mmol) 和PdCl₂(dppf) (2.2mg, 3.01μmol) 溶于1,4-二噁烷 (501μL) 和Na₂CO₃ (2M, 226μL, 0.451mmol) 并加热至100℃。1小时后,将反应混合物冷却至环境温度并真空浓缩。通过制备型HPLC (方法D, 45-90%B, 19分钟) 纯化粗物质,得到实施例269 (7.5mg, 0.013mmol, 27%): LC-MS: 方法H, RT=1.25min, MS (ESI) m/z: 532.2 (M+H)⁺; 分析型HPLC方法B, 98%纯度。

[2919] 实施例270

[2920] (2-甲基嘧啶-5-基)氨基甲酸(R)-(2-(6-氯-3-乙氧基喹啉-8-基)-5-氟-7,8-二氢苯并呋喃并[5,4-d]噻唑-7-基)甲基酯

[2921]

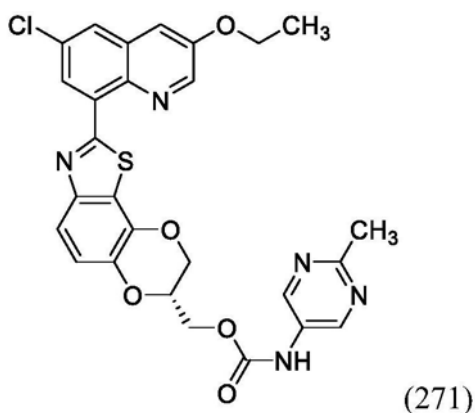


[2922] 将中间体I-48 (15mg, 0.045mmol)、中间体I-45 (17.8mg, 0.045mmol) 和PdCl₂(dppf) (1.97mg, 2.70μmol) 溶于1,4-二噁烷 (450μL) 和Na₂CO₃ (2M, 202μL, 0.405mmol) 并加热至100℃.1小时后,将反应混合物冷却至环境温度并真空浓缩。通过制备型HPLC (方法D, 50-100%B, 20分钟) 纯化粗物质,得到实施例270 (5.2mg, 0.009mmol, 20%): ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ10.04 (br.s., 1H), 8.80 (br.s., 1H), 8.67 (br.s., 2H), 8.55 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.90-7.77 (m, 2H), 5.37 (d, J=7.3Hz, 1H), 4.48 (d, J=12.2Hz, 1H), 4.35 (dd, J=12.1, 6.6Hz, 1H), 4.19 (q, J=6.6Hz, 2H), 3.61 (dd, J=15.7, 9.9Hz, 1H), 2.48 (s, 3H), 1.39 (t, J=6.7Hz, 3H) (One peak buried under溶剂); LC-MS: 方法H, 化合物未离子化; 分析型HPLC方法B, 98%纯度。

[2923] 实施例271

[2924] (2-甲基嘧啶-5-基)氨基甲酸(R)-(2-(6-氯-3-乙氧基喹啉-8-基)-7,8-二氢-[1,4]二氧杂环己烯并[2',3':3,4]苯并[1,2-d]噻唑-7-基)甲基酯

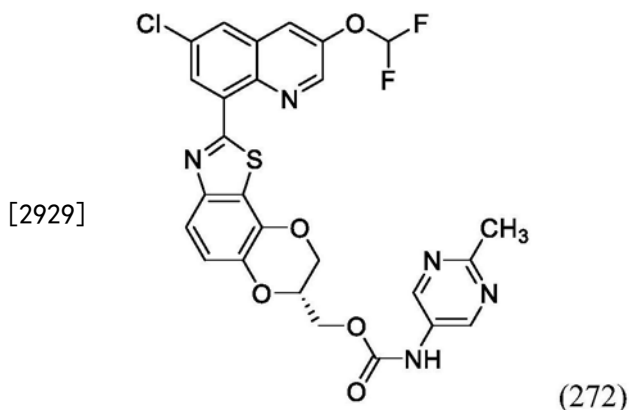
[2925]



[2926] 将中间体I-48 (15mg, 0.045mmol)、中间体I-42 (17.7mg, 0.045mmol) 和PdCl₂(dppf) (1.97mg, 2.70μmol) 溶于1,4-二噁烷 (450μL) 和Na₂CO₃ (2M, 202μL, 0.405mmol) 并加热至100℃.1小时后,将反应混合物冷却至环境温度并真空浓缩。将粗物质通过制备型HPLC (方法D, 50-100%B, 20分钟) 纯化,然后通过制备型HPLC (方法D, 45-90%B, 20分钟) 再纯化,得到实施例271 (3.2mg, 0.0056mmol, 12%): ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ10.18 (br.s., 1H), 8.89 (br.s., 1H), 8.77 (br.s., 2H), 8.63 (br.s., 1H), 8.17 (br.s., 1H), 7.92 (br.s., 1H), 7.67 (d, J=8.5Hz, 1H), 7.18 (d, J=8.5Hz, 1H), 4.66 (d, J=12.2Hz, 2H), 4.56-4.42 (m, 2H), 4.36-4.22 (m, 3H), 2.55 (d, J=3.7Hz, 3H), 1.47 (t, J=6.4Hz, 3H); LC-MS: 方法H, RT=1.09min, MS (ESI) m/z: 564.4 (M+H)⁺; 分析型HPLC方法B, 98%纯度。

[2927] 实施例272

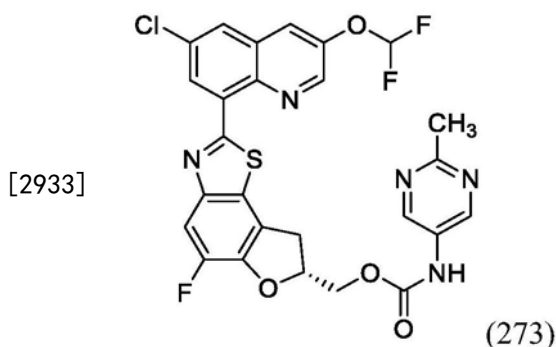
[2928] (2-甲基嘧啶-5-基)氨基甲酸(R)-(2-(6-氯-3-(二氟甲氧基)喹啉-8-基)-7,8-二氢-[1,4]二氧杂环己烯并[2',3':3,4]苯并[1,2-d]噻唑-7-基)甲基酯



[2930] 将中间体I-49 (15mg, 0.042mmol)、中间体I-42 (16.6mg, 0.042mmol) 和PdCl₂(dppf) (1.85mg, 2.53μmol) 溶于1,4-二噁烷 (422μL) 和Na₂CO₃ (190μL, 0.380mmol) 并加热至100℃。1小时后,将反应混合物冷却至环境温度并真空浓缩。通过制备型HPLC (方法D, 45-90%B, 20分钟) 纯化粗物质,得到实施例272 (3.1mg, 0.0053mmol, 12%):¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ10.18 (br.s., 1H), 9.10 (br.s., 1H), 8.77 (d, J=9.5Hz, 3H), 8.35 (br.s., 2H), 7.69 (d, J=8.5Hz, 1H), 7.66-7.33 (m, 1H), 7.20 (d, J=8.2Hz, 1H), 4.66 (d, J=12.2Hz, 2H), 4.56-4.42 (m, 2H), 4.33 (t, J=9.0Hz, 1H), 2.55 (br.s., 3H); LC-MS: 方法H, RT=1.11min, MS (ESI) m/z: 586.1 (M+H)⁺; 分析型HPLC方法B, 100%纯度。

[2931] 实施例273

[2932] (2-甲基嘧啶-5-基)氨基甲酸(R)-(2-(6-氯-3-(二氟甲氧基)喹啉-8-基)-5-氟-7,8-二氢苯并呋喃并[5,4-d]噻唑-7-基)甲基酯

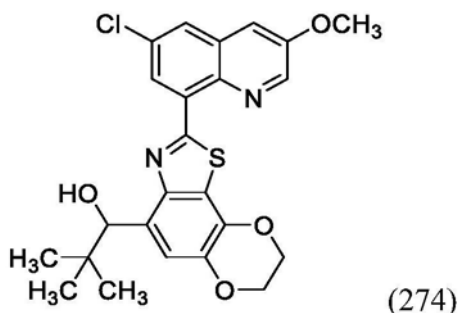


[2934] 将中间体I-49 (15mg, 0.042mmol)、中间体I-45 (16.7mg, 0.042mmol) 和PdCl₂(dppf) (1.85mg, 2.53μmol) 溶于1,4-二噁烷 (422μL) 和Na₂CO₃ (2M, 190μL, 0.380mmol) 并加热至100℃。1小时后,将反应混合物冷却至环境温度并真空浓缩。通过制备型HPLC (方法D, 30-90%B, 20分钟) 纯化粗物质,得到实施例273 (4.3mg, 0.0073mmol, 17%): LC-MS: 方法H, RT=1.10min, MS (ESI) m/z: 588.0 (M+H)⁺; 分析型HPLC方法B, 100%纯度。

[2935] 实施例274

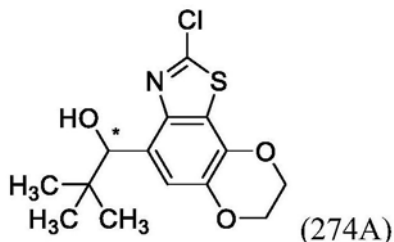
[2936] 1-(2-(6-氯-3-甲氧基喹啉-8-基)-7,8-二氢-[1,4]二氧杂环己烯并[2',3':3,4]苯并[1,2-d]噻唑-4-基)-2,2-二甲基丙-1-醇

[2937]



[2938] 中间体274A:1-(2-氯-7,8-二氢-[1,4]二氧杂环己烯并[2',3':3,4]苯并[1,2-d]噻唑-4-基)-2,2-二甲基丙-1-醇

[2939]



[2940] 通过制备型手性HPLC (Chiralpak AD, 16% EtOH/MeOH (50/50) /庚烷) 纯化中间体262B (145mg, 0.462mmol), 得到中间体274A (峰2, 对映异构体2, 42.3mg, 0.135mmol, 29.2%), 其为透明油状物 (^1H NMR和LCMS与中间体262B相同)。

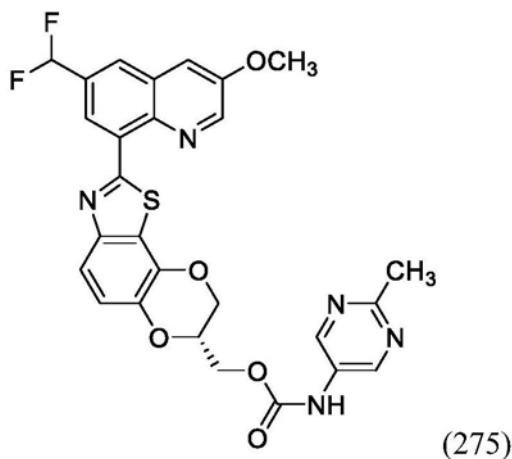
[2941] 实施例274:

[2942] 将中间体I-41 (15mg, 0.047mmol)、中间体274A (14.7mg, 0.047mmol) 和 $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (2.06mg, 2.82 μmol) 溶于1,4-二噁烷 (469 μL) 和 Na_2CO_3 (2M, 211 μL , 0.422mmol) 并加热至100 $^\circ\text{C}$ 。1小时后, 将反应混合物冷却至环境温度并真空浓缩。通过制备型HPLC (方法D, 60-100%B, 22分钟) 纯化粗物质, 得到实施例274 (5.9mg, 0.013mmol, 27%): ^1H NMR (500MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.93 (d, $J=2.7\text{Hz}$, 1H), 8.61 (d, $J=2.1\text{Hz}$, 1H), 8.21 (d, $J=2.1\text{Hz}$, 1H), 7.95 (d, $J=2.7\text{Hz}$, 1H), 7.10 (s, 1H), 5.35 (d, $J=4.6\text{Hz}$, 1H), 5.23 (d, $J=4.6\text{Hz}$, 1H), 4.51-4.34 (m, 4H), 4.01 (s, 3H), 0.99-0.88 (m, 9H); LC-MS: 方法H, RT=1.32min, MS (ESI) m/z : 471.1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$; 分析型HPLC方法B, 100%纯度。

[2943] 实施例275

[2944] (2-甲基嘧啶-5-基)氨基甲酸(R)-(2-(6-(二氟甲基)-3-甲氧基喹啉-8-基)-7,8-二氢-[1,4]二氧杂环己烯并[2',3':3,4]苯并[1,2-d]噻唑-7-基)甲基酯

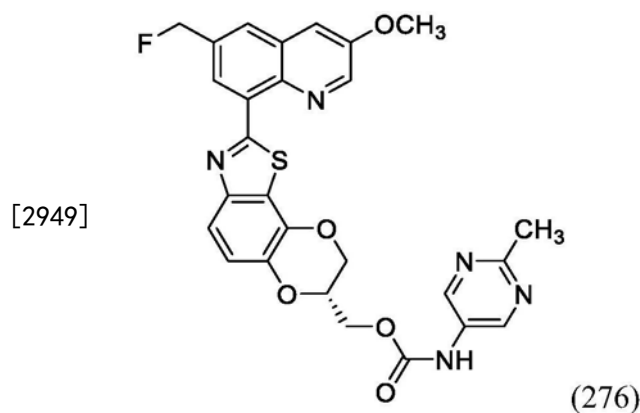
[2945]



[2946] 将中间体I-50 (17mg, 0.051mmol)、中间体I-42 (19.9mg, 0.051mmol) 和PdCl₂(dppf) (2.23mg, 3.04μmol) 溶于1,4-二噁烷 (507μL) 和Na₂CO₃ (2M, 228μL, 0.457mmol) 并加热至100℃。1小时后, 将反应混合物冷却至环境温度并真空浓缩。将粗物质通过制备型HPLC (方法D, 40-80%B, 20分钟) 纯化, 然后通过制备型HPLC (方法D, 40-80%B, 20分钟) 再纯化, 得到实施例275 (0.5mg, 0.0008mmol, 1.6%): ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ10.21 (br.s., 1H), 9.01 (br.s., 1H), 8.88 (s, 1H), 8.78 (br.s., 2H), 8.35 (s, 1H), 8.13 (br.s., 1H), 7.70 (d, J=8.9Hz, 1H), 7.54-7.28 (m, 1H), 7.19 (d, J=8.9Hz, 1H), 4.67 (d, J=11.3Hz, 2H), 4.58-4.42 (m, 2H), 4.34 (dd, J=11.3, 7.3Hz, 1H), 4.03 (s, 3H), 2.57-2.54 (s, 3H); LC-MS: 化合物未离子化; 分析型HPLC方法B, 94%纯度。

[2947] 实施例276

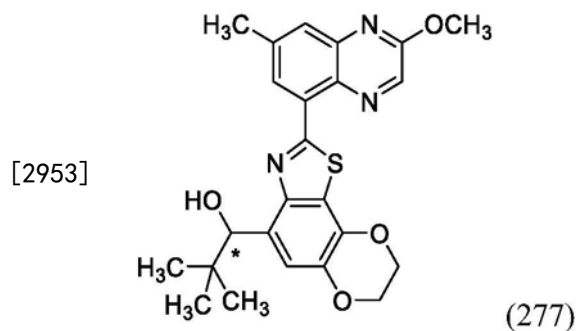
[2948] (2-甲基嘧啶-5-基)氨基甲酸(R)-(2-(6-(氟甲基)-3-甲氧基喹啉-8-基)-7,8-二氢-[1,4]二氧杂环己烯并[2',3':3,4]苯并[1,2-d]噻唑-7-基)甲基酯



[2950] 将中间体I-51 (12mg, 0.038mmol)、中间体I-42 (14.9mg, 0.038mmol) 和PdCl₂(dppf) (1.66mg, 2.27μmol) 溶于1,4-二噁烷 (378μL) 和Na₂CO₃ (2M, 170μL, 0.341mmol) 并加热至100℃。1小时后, 将反应混合物冷却至环境温度并真空浓缩。通过制备型HPLC (方法D, 30-70%B, 20分钟) 纯化粗物质, 得到实施例276 (0.6mg, 0.001mmol, 2.8%): ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ10.20 (br.s., 1H), 8.88 (d, J=2.7Hz, 1H), 8.77 (d, J=7.9Hz, 3H), 8.02 (s, 1H), 7.97 (d, J=2.7Hz, 1H), 7.66 (d, J=8.9Hz, 1H), 7.27-7.01 (m, 3H), 4.66 (d, J=11.0Hz, 2H), 4.57-4.43 (m, 2H), 4.33 (dd, J=11.3, 7.3Hz, 1H), 4.01 (s, 3H), 2.56 (s, 3H); LC-MS: 化合物未离子化; 分析型HPLC方法B, 95%纯度。

[2951] 实施例277

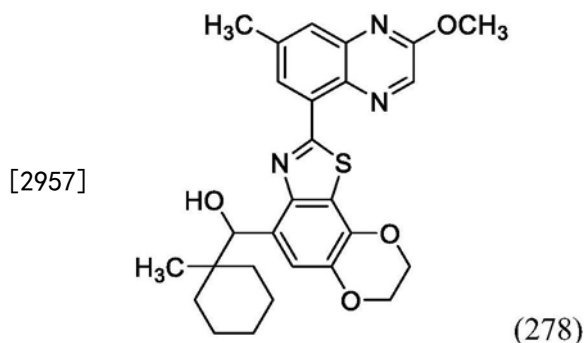
[2952] 1-(2-(2-甲氧基-7-甲基喹喔啉-5-基)-7,8-二氢-[1,4]二氧杂环己烯并[2',3':3,4]苯并[1,2-d]噻唑-4-基)-2,2-二甲基丙-1-醇



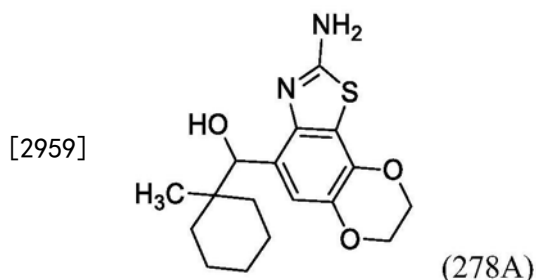
[2954] 实施例262 (0.027g, 0.089mmol) 进一步纯化 (12% MeOH/88% CO₂, 运行30分钟, Chiralpak IB, 30x 250mm, 5微米柱, 流速85mL/min, 150巴, 40℃和UV检测设定为220nm), 得到实施例277 (0.0036g, 7.57μmol, 8.49%产率): ¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ8.55 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 6.89 (s, 1H), 5.56 (d, J=9.5Hz, 1H), 4.73 (d, J=8.8Hz, 1H), 4.46 (d, J=4.2Hz, 2H), 4.38 (d, J=3.7Hz, 2H), 4.13 (s, 3H), 2.66 (s, 3H), 1.03 (s, 9H)。LC-MS: 方法H, RT=1.08min, MS (ESI) m/z: 452.2 (M+H)⁺。分析型HPLC方法B: 95%纯度。

[2955] 实施例278

[2956] (2-(2-甲氧基-7-甲基喹啉-5-基)-7,8-二氢-[1,4]二氧杂环己烯并[2',3':3,4]苯并[1,2-d]噻唑-4-基)(1-甲基环己基)甲醇



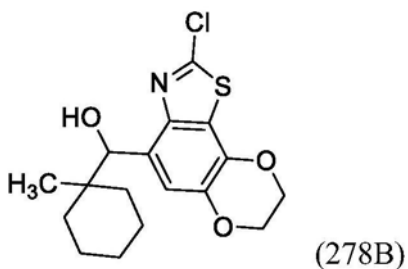
[2958] 中间体278A: (2-氨基-7,8-二氢-[1,4]二氧杂环己烯并[2',3':3,4]苯并[1,2-d]噻唑-4-基)(1-甲基环己基)甲醇



[2960] 将中间体I-39 (200mg, 0.697mmol) 溶于THF (6965μl)。添加NaH (30.6mg, 0.766mmol), 并将反应混合物搅拌30分钟。将反应混合物冷却至-78℃并添加BuLi (363μl, 0.836mmol), 并将反应混合物搅拌30分钟。添加1-甲基环己基甲醛 (88mg, 0.697mmol), 并将反应混合物温热至环境温度。将反应混合物搅拌10分钟并用水和EtOAc稀释。分开两层并用EtOAc回萃水层。合并的有机层用水洗涤, 用硫酸钠干燥, 并减压浓缩, 得到中间体278A (0.230g, 0.172mmol, 25%)。未经进一步纯化即使用。LC-MS: 方法H, RT=0.74min, MS (ESI) m/z: 335.3 (M+H)⁺。

[2961] 中间体278B: (2-氯-7,8-二氢-[1,4]二氧杂环己烯并[2',3':3,4]苯并[1,2-d]噻唑-4-基)(1-甲基环己基)甲醇

[2962]



[2963] 将氯化铜(II) (0.157g, 1.169mmol) 和叔丁腈 (0.139ml, 1.169mmol) 溶于MeCN (2.75ml) 并搅拌10分钟。将中间体278A (0.230g, 0.688mmol) 溶于MeCN (4.13ml) 并添加铜溶液。将反应混合物在60℃搅拌2.5小时。反应混合物用EtOAc稀释, 用1N HCl洗涤, 用饱和NaHCO₃洗涤, 用盐水洗涤, 用硫酸钠干燥, 过滤, 并真空浓缩, 得到中间体278B (0.049g, 0.097mmol, 14.09%产率)。未经进一步纯化即用于下一步。LC-MS: 方法H, RT=1.28min, MS (ESI) m/z: 354.2 (M+H)⁺。

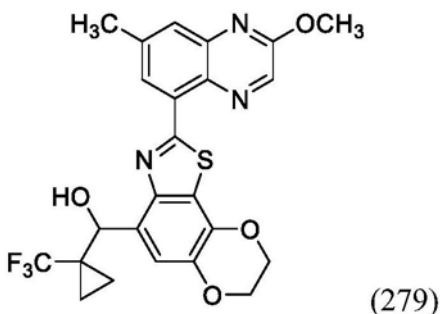
[2964] 实施例278:

[2965] 将中间体I-9 (0.021g, 0.071mmol) 和中间体278B (0.025g, 0.071mmol) 溶于DMF (0.706ml)。添加PdCl₂(dppf)·CH₂Cl₂加合物 (3.46mg, 4.24μmol) 并通过用氩气鼓泡将反应脱气15分钟。添加Na₂CO₃, 3M aq. soln (0.024ml, 0.071mmol) 并将反应脱气5分钟, 然后密封并于微波中加热至90℃且保持30分钟。将反应混合物浓缩, 再溶于DMF, 过滤, 并通过制备型HPLC (方法D, 50至100%B, 12分钟, 然后保持25分钟) 纯化, 得到实施例278 (0.00134g, 2.73μmol, 3.86%产率): ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 8.76 (s, 1H), 8.54 (d, J=1.9Hz, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.08 (s, 1H), 5.39 (d, J=5.0Hz, 1H), 5.15 (d, J=4.7Hz, 1H), 4.49-4.32 (m, 4H), 4.09 (s, 3H), 2.64 (s, 3H), 1.67-1.46 (m, 5H), 1.44-1.01 (m, 6H), 0.89 (s, 3H)。LC-MS: 方法H, RT=1.44min, MS (ESI) m/z: 492.1 (M+H)⁺。分析型HPLC方法B: 100%纯度。

[2966] 实施例279

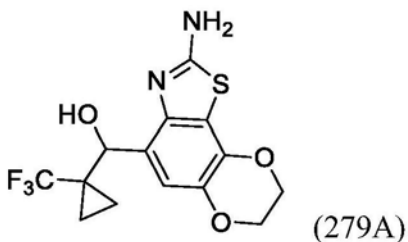
[2967] (2-(2-甲氧基-7-甲基喹啉-5-基)-7,8-二氢-[1,4]二氧杂环己烯并[2',3':3,4]苯并[1,2-d]噻唑-4-基)(1-(三氟甲基)环丙基)甲醇

[2968]



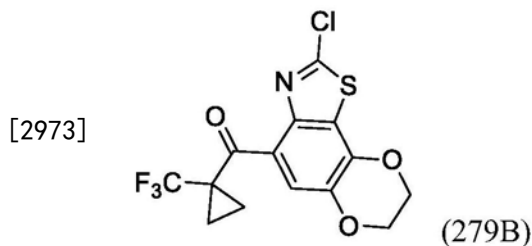
[2969] 中间体279A: (2-氨基-7,8-二氢-[1,4]二氧杂环己烯并[2',3':3,4]苯并[1,2-d]噻唑-4-基)(1-(三氟甲基)环丙基)甲酮

[2970]



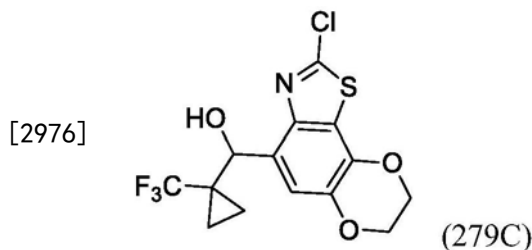
[2971] 将中间体 I-39 (200mg, 0.697mmol) 溶于 THF (6965 μ l)。添加 NaH (30.6mg, 0.766mmol), 并将反应混合物搅拌 30 分钟。将反应混合物冷却至 -78 $^{\circ}$ C 并添加 BuLi (363 μ l, 0.836mmol), 并将反应混合物搅拌 30 分钟。添加 1-(三氟甲基)环己基甲酸甲酯 (117mg, 0.697mmol) 并将反应混合物温热至环境温度。将反应混合物搅拌 10 分钟并用水和 EtOAc 稀释。分开两层并用 EtOAc 回萃水层。合并的有机层用水洗涤, 用硫酸钠干燥, 并减压浓缩, 得到中间体 279A (0.240g, 0.314mmol, 45%)。未经进一步纯化即使用。LC-MS: 方法 H, RT = 0.75min, MS (ESI) m/z: 345.1 (M+H)⁺。

[2972] 中间体 279B: (2-氯-7,8-二氢-[1,4]二氧杂环己烯并[2',3':3,4]苯并[1,2-d]噻唑-4-基)(1-(三氟甲基)环丙基)甲酮



[2974] 将氯化铜(II) (0.159g, 1.185mmol) 和叔丁腈 (0.141ml, 1.185mmol) 溶于 MeCN (2.79ml) 并搅拌 10 分钟。经中间体 279A (0.240g, 0.697mmol) 溶于 MeCN (4.18ml) 并添加铜溶液。将反应混合物在 60 $^{\circ}$ C 搅拌 2.5 小时。反应混合物用 EtOAc 稀释, 先后用 1N HCl、饱和 NaHCO₃ 合盐水洗涤, 干燥 (Na₂SO₄), 过滤, 并真空浓缩, 得到中间体 279B (0.0635g, 0.087mmol, 12.52% 产率)。未经进一步纯化即用于下一步。LC-MS: 方法 H, RT = 1.12min, MS (ESI) m/z: 364.0 (M+H)⁺。

[2975] 中间体 279C: (2-氯-7,8-二氢-[1,4]二氧杂环己烯并[2',3':3,4]苯并[1,2-d]噻唑-4-基)(1-(三氟甲基)环丙基)甲醇



[2977] 将中间体 279B (0.064g, 0.176mmol) 溶于 MeOH (1.760ml), 接着添加 NaBH₄ (6.66mg, 0.176mmol)。将反应混合物在室温搅拌 2 小时。将反应混合物用水和 EtOAc 稀释。分开两层, 有机层用盐水洗涤, 用硫酸钠干燥, 并减压浓缩, 得到中间体 279C (0.057g, 0.078mmol, 44.3% 产率)。LC-MS: 方法 H, RT = 1.08min, MS (ESI) m/z: 366.1 (M+H)⁺。

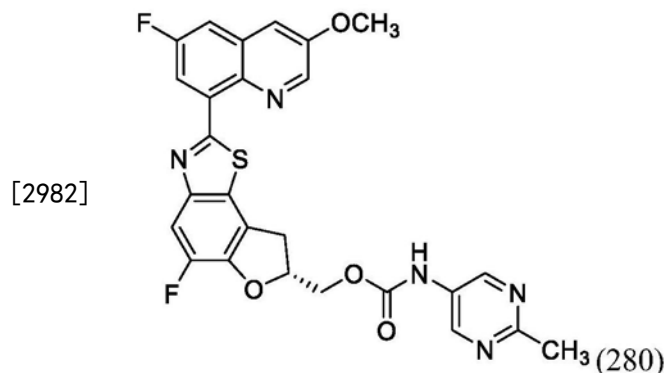
[2978] 实施例 279:

[2979] 将中间体 I-9 (0.016g, 0.055mmol) 和中间体 279C (0.020g, 0.055mmol) 溶于 DMF (0.547ml)。添加 PdCl₂(dppf)·CH₂Cl₂ 加合物 (2.68mg, 3.28 μ mol) 并通过用氩气鼓泡将反应脱气 15 分钟。添加 3M Na₂CO₃ 水溶液 (0.018ml, 0.055mmol) 并将反应脱气 5 分钟, 然后密封并于微波中加热至 90 $^{\circ}$ C 且保持 30 分钟。将反应混合物浓缩, 再溶于 DMF, 过滤, 并通过制备型 HPLC (方法 D, 50 至 100% B, 15 分钟, 然后保持 5 分钟) 纯化, 得到实施例 279 (0.0017g, 3.28 μ mol, 5.99% 产率): ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 8.74 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.15

(s, 1H), 5.87 (d, J=5.2Hz, 1H), 5.78 (d, J=5.5Hz, 1H), 4.48-4.34 (m, 4H), 4.06 (s, 3H), 2.61 (s, 3H), 1.25-1.14 (m, 2H), 0.91 (s, 2H), 0.53 (d, J=8.9Hz, 1H)。LC-MS: 方法H, RT=1.29min, MS (ESI) m/z: 504.1 (M+H)⁺。分析型HPLC方法B: 97%纯度。

[2980] 实施例280

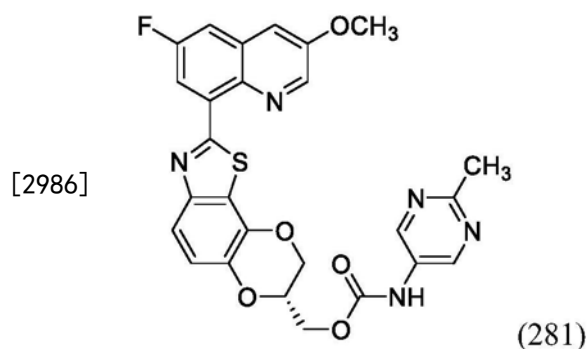
[2981] (2-甲基嘧啶-5-基)氨基甲酸(R)-(5-氟-2-(6-氟-3-甲氧基喹啉-8-基)-7,8-二氢苯并呋喃并[5,4-d]噻唑-7-基)甲基酯



[2983] 将中间体I-52 (0.010g, 0.033mmol) 和中间体I-45 (0.013g, 0.033mmol) 溶于DMF (0.330ml)。添加PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂加合物 (1.5mg, 1.98μmol) 并通过用氩气鼓泡将反应脱气15分钟。添加3M Na₂CO₃水溶液 (0.015ml, 0.055mmol) 并将反应脱气5分钟, 然后密封并于微波中加热至90℃且保持30分钟。将反应混合物浓缩, 再溶于DMF, 过滤, 并通过制备型HPLC (方法D, 30至70%B, 20分钟, 然后保持5分钟) 纯化, 得到实施例280 (0.005g, 8.78μmol, 26.6%产率): ¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 10.06 (br. s., 1H), 8.82 (br. s., 1H), 8.70 (br. s., 2H), 8.44 (d, J=9.5Hz, 1H), 7.90 (br. s., 1H), 7.85 (d, J=11.0Hz, 2H), 5.40 (d, J=7.3Hz, 1H), 4.56-4.33 (m, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.64 (dd, J=15.3, 10.1Hz, 1H), 3.40-2.87 (m, 1H), 2.50 (br. s., 3H)。LC-MS: 方法H, RT=1.03min, MS (ESI) m/z: 536.2 (M+H)⁺。分析型HPLC方法B: 98%纯度。

[2984] 实施例281

[2985] (2-甲基嘧啶-5-基)氨基甲酸(R)-(2-(6-氟-3-甲氧基喹啉-8-基)-7,8-二氢-[1,4]二氧杂环己烯并[2',3':3,4]苯并[1,2-d]噻唑-7-基)甲基酯

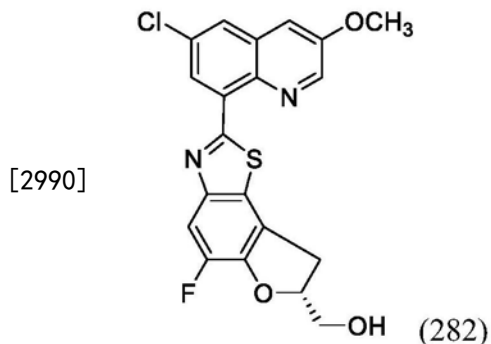


[2987] 将中间体I-52 (0.010g, 0.033mmol) 和中间体I-42 (0.013g, 0.033mmol) 溶于DMF (0.330ml)。添加PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂加合物 (1.5mg, 1.98μmol) 并通过用氩气鼓泡将反应脱气15分钟。添加3M Na₂CO₃水溶液 (0.015ml, 0.055mmol) 并将反应脱气5分钟, 然后密封并于微波中加热至90℃且保持30分钟。将反应混合物浓缩, 再溶于DMF, 过滤, 并通过制备型HPLC

(方法D, 30至70%B, 20分钟, 然后保持5分钟) 纯化, 得到实施例281 (0.0017g, 3.19 μ mol, 9.7%产率): ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 10.18 (br.s., 1H), 8.89 (br.s., 1H), 8.77 (br.s., 2H), 8.50 (d, J=9.5Hz, 1H), 7.96 (br.s., 1H), 7.91 (d, J=8.5Hz, 1H), 7.68 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.19 (d, J=8.5Hz, 1H), 4.66 (d, J=12.5Hz, 2H), 4.56-4.44 (m, 2H), 4.32 (t, J=9.0Hz, 1H), 4.01 (br.s., 3H), 2.58-2.55 (m, 3H)。LC-MS: 方法H, RT=1.02min, MS (ESI) m/z: 534.1 (M+H) $^+$ 。分析型HPLC方法B: 100%纯度。

[2988] 实施例282

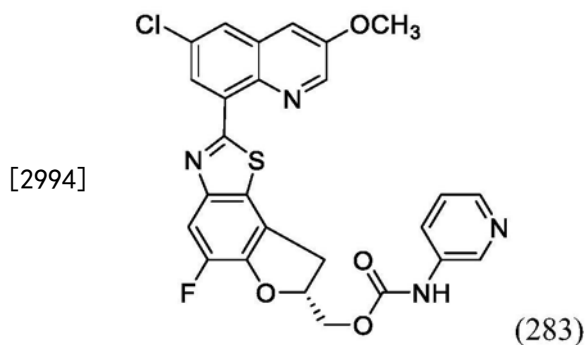
[2989] (R) - (2 - (6 - 氯 - 3 - 甲氧基喹啉 - 8 - 基) - 5 - 氟 - 7, 8 - 二氢苯并呋喃并[5, 4 - d]噻唑 - 7 - 基) 甲醇



[2991] 将中间体I-41 (63.0mg, 0.197mmol) 和中间体145D (60mg, 0.197mmol) 于甲苯/EtOH (3:1) (2.5mL) 中的溶液添加至PdCl₂ (dppf) - CH₂Cl₂ 加合物 (8.06mg, 9.86 μ mol)。将混合物用氩气冲洗1分钟。向其中添加1.5M Na₂CO₃ (0.278mL, 0.434mmol)。将反应混合物于微波中在140℃加热45分钟。HPLC指示反应完成。将反应混合物直接负载至硅胶柱上, 并通过快速色谱 (5%至75% EtOAc/己烷, 历时15分钟, 使用12g硅胶管柱) 纯化。合并期望级分并浓缩, 得到粗产物 (60mg), 将其于MeOH中研磨, 离心并收集固体, 得到实施例282 (36mg, 0.086mmol, 43.8%产率)。 ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 8.92 (br.s., 1H), 8.65 (br.s., 1H), 8.21 (br.s., 1H), 7.96 (br.s., 1H), 7.88 (d, J=11.3Hz, 1H), 5.15 (d, J=17.4Hz, 2H), 4.00 (s, 3H), 3.81-3.64 (m, 2H), 3.60-3.50 (m, 1H), 2.55 (s, 3H); LC-MS: 方法C, 2至98%B。RT=0.800min, MS (ESI) m/z: 417.00和419.00 (M+H) $^+$ 。分析型HPLC纯度 (方法B): 100%。

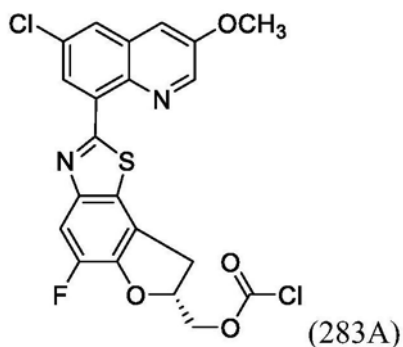
[2992] 实施例283

[2993] 吡啶-3-基氨基甲酸 (R) - (2 - (6 - 氯 - 3 - 甲氧基喹啉 - 8 - 基) - 5 - 氟 - 7, 8 - 二氢苯并呋喃并[5, 4 - d]噻唑 - 7 - 基) 甲基酯



[2995] 中间体283A: 氯甲酸 (R) - (2 - (6 - 氯 - 3 - 甲氧基喹啉 - 8 - 基) - 5 - 氟 - 7, 8 - 二氢苯并呋喃并[5, 4 - d]噻唑 - 7 - 基) 甲基酯

[2996]



[2997] 在室温,向实施例282 (36mg, 0.086mmol) 于THF (2mL) 中的混悬液中添加15%光气/甲苯 (0.247mL, 0.345mmol)。将反应混合物在室温搅拌1分钟,添加DIEA (0.045mL, 0.259mmol)。反应继续在室温继续40分钟。在高真空下完全除去溶剂,得到中间体283A (41.4mg, 0.086mmol, 100%产率), 其为微黄色固体。其未经任何纯化用于下一步。LC-MS: 方法H, 2至98%B。RT=1.13min, MS (ESI) m/z: 479.00和481.00

[2998] (M+H)⁺。

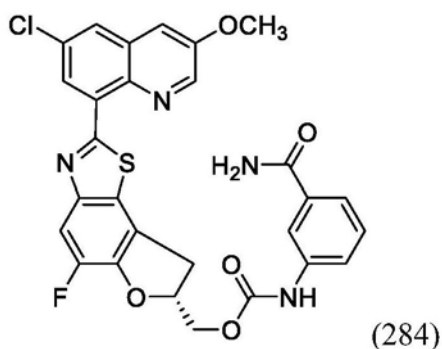
[2999] 实施例283:

[3000] 将吡啶-3-胺 (8.25mg, 0.088mmol) 与吡啶 (0.028mL, 0.351mmol) 一起溶于DCM (1.0mL)。逐滴添加中间体283A (21mg, 0.044mmol) / 2mL DCM, 并将反应混合物在室温搅拌30分钟。通过添加1.0N HCl (0.6mL) 淬灭反应。除去二氯甲烷。将混合物溶于THF/DMSO的混合物 (1:2, 6mL), 并经由制备型LC/MS (方法C, 45-100%B, 历经15分钟, 然后在100%B保持5分钟) 纯化。合并含有期望产物的级分并经由真空蒸发进行干燥, 得到实施例283 (20mg, 82%产率)。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ8.91 (br.s., 1H), 8.71 (br.s., 1H), 8.64 (br.s., 1H), 8.29 (br.s., 1H), 8.21 (br.s., 1H), 8.00 (br.s., 1H), 7.97-7.88 (m, 2H), 7.46 (br.s., 1H), 5.45 (d, J=7.3Hz, 1H), 4.56 (d, J=12.2Hz, 1H), 4.48-4.39 (m, 1H), 4.00 (br.s., 3H), 3.74-3.64 (m, 1H); LC-MS: 方法C, 2至98%B。RT=1.99min, MS (ESI) m/z: 537.20 (M+H)⁺。分析型HPLC纯度 (方法B): 99%。

[3001] 实施例284

[3002] (3-氨甲酰基苯基) 氨基甲酸 (R) - (2- (6-氯-3-甲氧基喹啉-8-基) -5-氟-7,8-二氢苯并呋喃并[5,4-d]噻唑-7-基) 甲基酯

[3003]

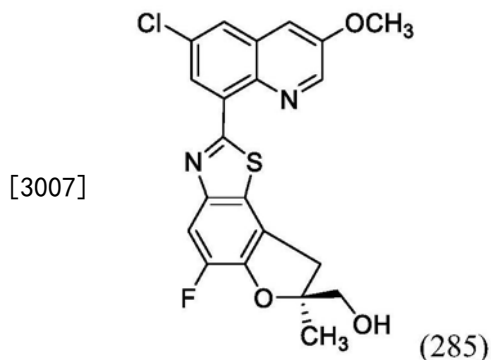


[3004] 将3-氨基苯甲酰胺 (11.93mg, 0.088mmol) 与吡啶 (0.028mL, 0.351mmol) 一起溶于DCM (1.0mL)。逐滴添加中间体283A (21mg, 0.044mmol) / 2mL DCM并将反应混合物在室温搅拌30分钟。通过添加1.0N HCl (0.6mL) 淬灭反应。除去二氯甲烷。将混合物溶于THF/DMSO的混合物 (1:2, 7mL), 并经由制备型LC/MS (方法C, 45-90%B, 历经22分钟, 然后在100%B保持5分

钟)纯化。合并含有期望产物的级分并经由真空蒸发进行干燥,得到实施例284(1.1mg, 4.3%产率)。¹H NMR(500MHz, DMSO-d₆) δ9.94(br.s., 1H), 8.93(br.s., 1H), 8.66(br.s., 1H), 8.22(br.s., 1H), 7.95-7.84(m, 2H), 7.59(br.s., 1H), 7.48(d, J=7.0Hz, 1H), 7.31(br.s., 2H), 5.45(br.s., 1H), 4.53(d, J=12.2Hz, 1H), 4.42(d, J=7.3Hz, 1H), 4.00(s., 3H), 3.75-3.64(m, 1H), 3.33(d, J=4.0Hz, 1H); LC-MS: 方法C, 2至98%B。RT=2.26min, MS (ESI) m/z: 579.00 (M+H)⁺。分析型HPLC纯度(方法B): 98%。

[3005] 实施例285

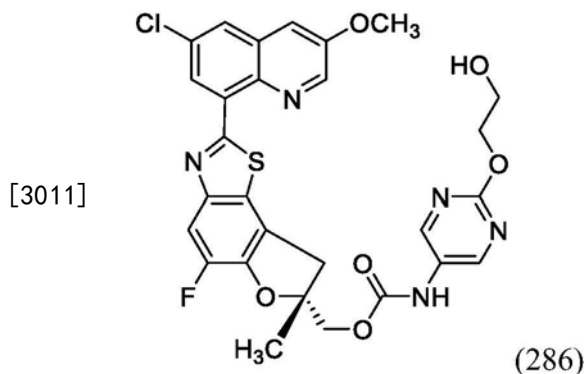
[3006] (S)-(2-(6-氯-3-甲氧基喹啉-8-基)-5-氟-7-甲基-7,8-二氢苯并呋喃并[5,4-d]噻唑-7-基)甲醇



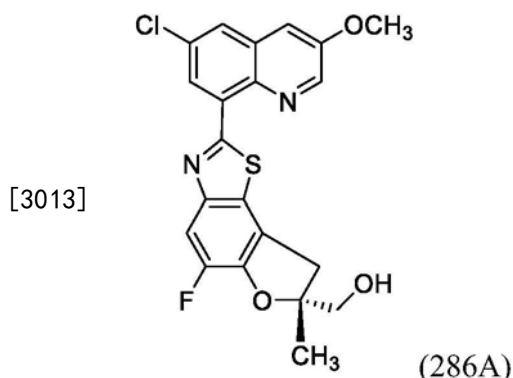
[3008] 将中间体I-41(49.0mg, 0.153mmol)和中间体172A(35mg, 0.128mmol)于甲苯/EtOH(3:1)(1.8mL)中的溶液添加至PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂加合物(5.22mg, 6.39μmol)。将混合物用氩气冲洗1分钟。向其中添加Na₂CO₃(2.0M, 0.170mL, 0.256mmol)。将反应混合物于微波中在140℃加热45分钟。HPLC指示反应完成。将反应混合物用稀释EtOAc/盐水。收集有机层,经硫酸钠干燥并浓缩。将粗品溶于DMSO并经由制备型LC/MS(方法C, 50-100%B, 历经22分钟,然后在100%B保持5分钟)纯化。合并含有期望产物的级分并经由真空蒸发进行干燥,得到实施例285(6.7mg, 12%产率)。¹H NMR(500MHz, DMSO-d₆) δ8.87(d, J=2.7Hz, 1H), 8.59(d, J=2.1Hz, 1H), 8.16(d, J=1.8Hz, 1H), 7.90(d, J=2.4Hz, 1H), 7.83(d, J=11.3Hz, 1H), 3.98(s, 3H), 3.66-3.56(m, 1H), 4.55-3.45(m, 2H), 3.18(d, J=15.6Hz, 1H), 1.49(s, 3H); LC-MS: 方法C, 2至98%B。RT=2.35min, MS (ESI) m/z: 431.25 (M+H)⁺。分析型HPLC纯度(方法B): 99%。

[3009] 实施例286

[3010] (2-(2-羟基乙氧基)嘧啶-5-基)氨基甲酸(R)-(2-(6-氯-3-甲氧基喹啉-8-基)-5-氟-7-甲基-7,8-二氢苯并呋喃并[5,4-d]噻唑-7-基)甲基酯

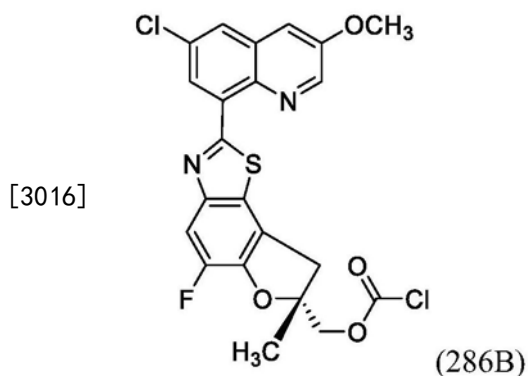


[3012] 中间体286A: (R) - (2- (6-氯-3-甲氧基喹啉-8-基) -5-氟-7-甲基-7,8-二氢苯并呋喃并[5,4-d]噻唑-7-基) 甲醇



[3014] 将中间体I-41 (169mg, 0.620mmol) 和中间体181A (175mg, 0.64mmol) 于甲苯/EtOH (3:1) (9mL) 中的溶液添加至PdCl₂(dppf)·CH₂Cl₂ (20.26mg, 0.025mmol)。将混合物用氩气冲洗1分钟。向其中添加Na₂CO₃ (2.0M, 0.70mL, 1.4mmol)。将反应混合物于微波中在140℃加热45分钟。将反应混合物用稀释EtOAc/盐水。收集有机层, 经硫酸钠干燥并浓缩。通过快速色谱 (负载于THF, 0%至85% THF/二氯甲烷, 历经15分钟, 使用40g硅胶管柱) 纯化粗产物。合并期望级分并浓缩, 并于MeOH中研磨, 得到中间体286A (37mg, 0.086mmol, 13.85%产率), 其为黄色固体。LC-MS: 方法H, 2至98%B。RT=1.11min, MS (ESI) m/z: 431.4和433.4 (M+H)⁺。

[3015] 中间体286B: 氯甲酸 (R) - (2- (6-氯-3-甲氧基喹啉-8-基) -5-氟-7-甲基-7,8-二氢苯并呋喃并[5,4-d]噻唑-7-基) 甲基酯



[3017] 在室温, 向中间体286A (37mg, 0.086mmol) 于THF (2.0mL) 中的混悬液中添加15%光气/甲苯 (0.245mL, 0.343mmol)。将反应混合物搅拌1分钟, 添加DIEA (0.045mL, 0.258mmol)。反应继续在室温继续40分钟, 此时HPLC和LCMS指示反应完成。在高真空下完全除去溶剂, 得到中间体286B (42mg, 0.085mmol, 99%产率), 其为微黄色固体。其未经任何纯化用于下一步。LC-MS: 方法H, 2至98%B。RT=1.17min, MS (ESI) m/z: 492.95和494.95 (M+H)⁺。

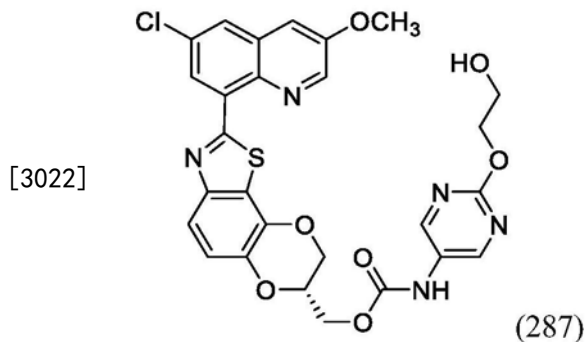
[3018] 实施例286:

[3019] 将中间体I-57 (32.8mg, 0.122mmol) 与吡啶 (0.052mL, 0.649mmol) 和DIEA (0.042mL, 0.243mmol) 一起溶于DCM (1.0mL)。逐滴添加中间体286B (40mg, 0.081mmol) / 2mL DCM并将反应混合物在室温搅拌50分钟。反应用1.0N HCl (0.5mL) 淬灭。真空除去所有溶剂。将粗品在高真空下干燥1小时, 然后用THF (1.5mL) 和3mL 20:1 MeOH/浓HCl在室温处理1.5小时。HPLC和LCMS指示甲硅烷基完全脱保护。真空除去溶剂。将粗品溶于THF/DMSO (1:1, 3mL)

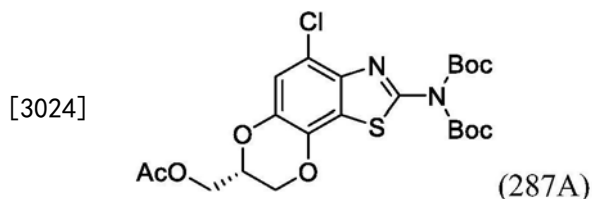
并经由制备型LC/MS (方法C, 45-90%B, 历经22分钟, 然后在100%B保持5分钟) 纯化。合并含有期望产物的级分并经由真空蒸发进行干燥, 得到实施例286 (24mg, 49%产率)。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ8.80 (br.s., 1H), 8.59 (br.s., 2H), 8.53 (br.s., 1H), 8.11 (s, 1H), 7.85 (br.s., 1H), 7.81 (d, J=10.7Hz, 1H), 4.39 (br.s., 2H), 4.23 (br.s., 1H), 3.96 (s, 3H), 3.31 (d, J=16.2Hz, 1H), 1.61 (s, 3H); LC-MS: 方法C, 2至98%B。RT=2.26min, MS (ESI) m/z: 612.1 (M+H)⁺。分析型HPLC纯度 (方法B): 100%。

[3020] 实施例287

[3021] (2-(2-羟基乙氧基)嘧啶-5-基)氨基甲酸(R)-(2-(6-氯-3-甲氧基喹啉-8-基)-7,8-二氢-[1,4]二氧杂环己烯并[2',3':3,4]苯并[1,2-d]噻唑-7-基)甲基酯

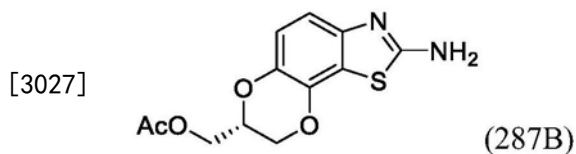


[3023] 中间体287A: 乙酸[(11R)-4-[双(叔丁氧基羰基)氨基]-7-氯-10,13-二氧杂-3-硫杂-5-氮杂三环[7.4.0.0^{2,6}]{2,6}]十三-1,4,6,8-四烯-11-基]甲基酯



[3025] 向中间体25F (1.0g, 3.18mmol) 于DCM (20mL) 中的混悬液中添加 (Boc)₂O (2.213mL, 9.53mmol) / 1.0mL DMC和DMAP (0.039g, 0.318mmol)。将反应混合物在室温搅拌1小时。将混合物浓缩并负载至120g ISCO柱, 将其用0-100%EtOAc/己烷洗脱40分钟。收集期望级分并浓缩, 得到中间体287A (1.5g, 2.91mmol, 92%产率)。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ7.07 (s, 1H), 4.50-4.41 (m, 2H), 4.38-4.31 (m, 2H), 4.19 (dd, J=11.3, 7.2Hz, 1H), 2.13 (s, 3H), 1.59 (s, 18H); LC-MS: 方法C, RT=2.39min, MS (ESI) m/z: 515 (M+H)⁺。

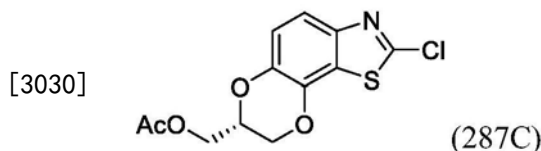
[3026] 中间体287B: 乙酸(R)-(2-氨基-7,8-二氢-[1,4]二氧杂环己烯并[2',3':3,4]苯并[1,2-d]噻唑-7-基)甲基酯



[3028] 将Pd(OAc)₂ (0.170g, 0.757mmol)、2-(二叔丁基膦基)联苯 (0.452g, 1.515mmol) 密封于微波小瓶中并脱气5次。添加MeOH (20mL), 并将混合物在室温搅拌10分钟。添加中间体287A (3.9g, 7.57mmol) 和甲酸钠 (1.545g, 22.72mmol) 于THF (12mL) 和MeOH (68mL) 中的混悬液。将反应混合物用氩气脱气5分钟, 密封并于油浴中在85°C加热至回流3小时。将反应混合

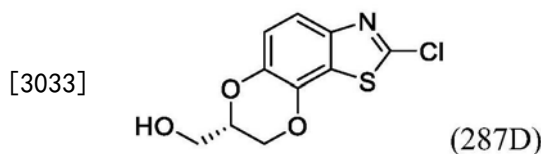
物浓缩并直接负载至330g ISCO柱上,将其用0-100%EtOAc洗脱60分钟。获得两种主要产物。第一洗脱峰为乙酸[(11R)-4-[双(叔丁氧基羰基)氨基]-10,13-二氧杂-3-硫杂-5-氮杂三环[7.4.0.0^{2,6}]]十三-1,4,6,8-四烯-11-基]甲基酯(0.9g,1.311mmol,17.31%产率);LC-MS:方法H,RT=2.38min,MS (ESI) (m/z) 481[M+H]⁺。第二洗脱峰为乙酸(R)-(2-((叔丁氧基羰基)氨基)-7,8-二氢-[1,4]二氧杂环己烯并[2',3':3,4]苯并[1,2-d]噻唑-7-基)甲基酯(1.89g,4.97mmol,65.6%产率)。¹H NMR(400MHz,氯仿-d) δ7.39(d,J=8.6Hz,1H),6.98(d,J=8.8Hz,1H),4.51-4.32(m,4H),4.20(dd,J=11.8,7.6Hz,1H),2.14(s,3H),1.59(s,9H)。LC-MS:方法H,RT=2.21min,MS (ESI) (m/z) 381[M+H]⁺。将上述两种产物溶于30ml DCM。添加TFA(29.2mL,379mmol)。将反应混合物在室温搅拌2小时。除去溶剂并用EtOAc稀释粗品,用1.5M K₂HPO₄洗涤,盐水。有机层经MgSO₄干燥并浓缩,得到中间体287B(1.8g)。¹H NMR(400MHz,氯仿-d) δ7.10(d,J=8.6Hz,1H),6.91(d,J=8.6Hz,1H),5.05(br.s.,2H),4.50-4.32(m,4H),4.18(dd,J=11.2,7.0Hz,1H),2.13(s,3H)。LC-MS:方法H,RT=1.45min,MS (ESI) (m/z) 270[M+H]⁺。

[3029] 中间体287C:乙酸(R)-(2-氯-7,8-二氢-[1,4]二氧杂环己烯并[2',3':3,4]苯并[1,2-d]噻唑-7-基)甲基酯



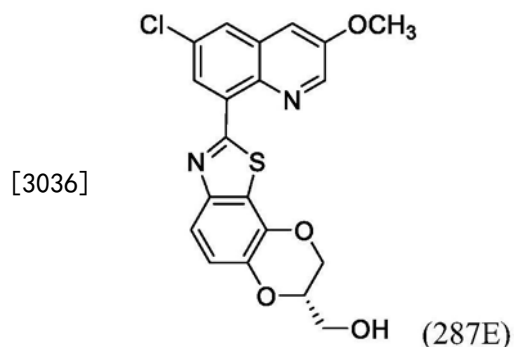
[3031] 向中间体287B(1.5g,4.55mmol)于无水乙腈(80mL)中的混悬液中添加CuCl₂(1.040g,7.73mmol),接着逐滴添加叔丁腈(1.052mL,7.96mmol)。将反应混合物在室温搅拌2小时。真空除去乙腈,将反应混合物用EtOAc稀释,用1.0N HCl淬灭。收集有机层,用0.5N HCl(2X)、1.5N K₂HPO₄、盐水洗涤并经硫酸钠干燥。蒸发溶剂后,用ISCO柱(用0%至70% EtOAc/己烷洗脱,历时45分钟)纯化粗产物。收集期望级分并浓缩,得到中间体287C(1.3g,4.34mmol,95%产率)。¹H NMR(400MHz,氯仿-d) δ7.48(d,J=8.8Hz,1H),7.08(d,J=8.8Hz,1H),4.59-4.41(m,2H),4.40-4.33(m,2H),4.21(dd,J=11.3,7.2Hz,1H),2.14(s,3H)。LC-MS:方法H,RT=2.03min,MS (ESI) (m/z) 299.9[M+H]⁺。

[3032] 中间体287D:(S)-(2-氯-7,8-二氢-[1,4]二氧杂环己烯并[2',3':3,4]苯并[1,2-d]噻唑-7-基)甲醇



[3034] 向用冰浴冷却的中间体287C(1.5g,5.00mmol)于THF(30mL)和MeOH(2mL)中的溶液中添加1.0N NaOH(7.51mL,7.51mmol)。将混合物搅拌1.5小时,然后用EtOAc/THF/水稀释。收集有机层,用饱和碳酸氢钠、盐水洗涤并经硫酸钠干燥。蒸发溶剂后,获得中间体287D(430mg,1.423mmol,100%产率),其为类白色固体。¹H NMR(400MHz,氯仿-d) δ7.48(d,J=8.6Hz,1H),7.08(d,J=8.8Hz,1H),4.47(dd,J=11.0,2.0Hz,1H),4.39-4.32(m,1H),4.31-4.22(m,1H),4.05-3.86(m,2H),1.90(t,J=6.4Hz,1H)。LC-MS:方法H,RT=1.89min,MS (ESI) (m/z) 258.0[M+H]⁺。

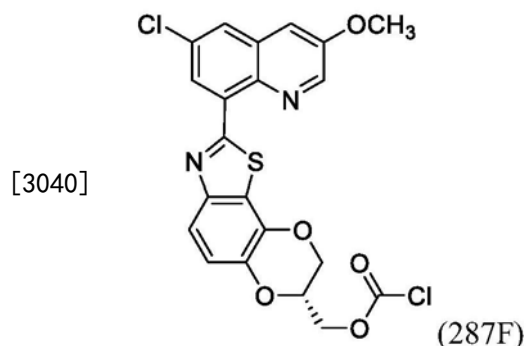
[3035] 中间体287E: (S) - (2- (6-氯-3-甲氧基喹啉-8-基) -7,8-二氢-[1,4]二氧杂环己烯并[2',3':3,4]苯并[1,2-d]噻唑-7-基) 甲醇



[3037] 将中间体I-41A (200mg, 0.734mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-双(1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷) (242mg, 0.954mmol)、乙酸钾 (216mg, 2.202mmol), PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂加合物 (23.97mg, 0.029mmol) 于二噁烷 (8mL) 中的混合物通过鼓泡氩气脱气5分钟。然后将其在105℃于油浴中加热4.0小时。HPLC指示反应完成。添加中间体287D (150mg, 0.362mmol, 49.3%产率), 接着添加1.5M碳酸钠 (1.345mL, 2.018mmol)。将反应混合物在105℃于油浴中加热2.0小时。HPLC指示反应完成。将反应混合物用稀释EtOAc/盐水。收集有机层, 用盐水洗涤, 经硫酸钠干燥并浓缩。将粗品溶于THF并通过柱色谱纯化 (2X)。通过快速色谱纯化粗产物 (负载于THF, 0%至85%THF/二氯甲烷, 历经15分钟, 使用40g硅胶管柱)。合并期望级分并浓缩, 得到中间体287E (150mg, 0.362mmol, 49.3%产率), 其为黄色固体。LC-MS: 方法H, 2至98%B。RT=1.05min, MS (ESI) m/z: 415.3和417.3 (M+H)⁺。

[3038] 中间体287F: 氯甲酸 (R) - (2- (6-氯-3-甲氧基喹啉-8-基) -7,8-二氢-[1,4]二氧杂环己烯并

[3039] [2',3':3,4]苯并[1,2-d]噻唑-7-基) 甲基酯



[3041] 在室温, 向中间体287E (35mg, 0.084mmol) 于THF (2.0mL) 中的混悬液中添加15%光气/甲苯 (0.241mL, 0.337mmol)。将反应混合物搅拌1分钟, 添加DIEA (0.044mL, 0.253mmol)。反应继续在室温继续40分钟。在高真空下除去溶剂, 得到中间体287F (40mg, 0.084mmol, 99%产率), 其为微黄色固体。其未经任何纯化用于下一步。LC-MS: 方法H, 2至98%B。RT=1.14min, MS (ESI) m/z: 476.95和478.95 (M+H)⁺。

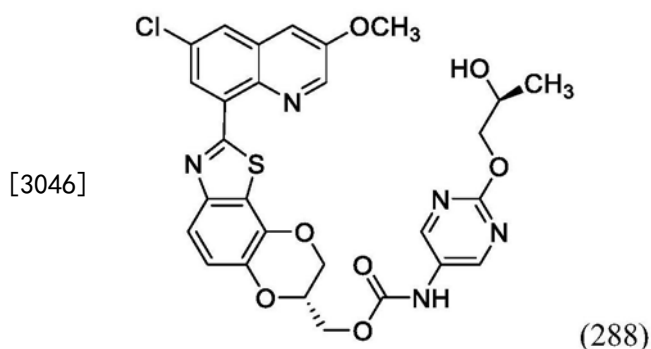
[3042] 实施例287:

[3043] 将中间体I-57 (33.9mg, 0.126mmol) 与吡啶 (0.054mL, 0.670mmol) 和DIEA (0.044mL, 0.251mmol) 一起溶于DCM (1.0mL)。逐滴添加中间体287F (40mg, 0.084mmol) / 2mL DCM并将反应混合物在室温搅拌50分钟。反应用1.0N HCl (0.5mL) 淬灭。真空除去所有溶剂。

将粗品在高真空下干燥1小时,然后在室温用THF (2.5mL) 和3mL 20:1MeOH/浓HCl处理1.5小时。HPLC和LCMS指示甲硅烷基完全脱保护。真空除去溶剂。将粗品溶于THF/DMSO (1:1, 3mL), 经由制备型LC/MS (方法C, 40-80%B, 历经22分钟, 然后在100%B保持2分钟) 纯化。合并含有期望产物的级分并经由真空蒸发进行干燥, 得到实施例287 (10mg, 19%产率)。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ10.01 (br. s., 1H), 8.83 (br. s., 1H), 8.63 (br. s., 2H), 8.56 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.86 (br. s., 1H), 7.64 (d, J=8.5Hz, 1H), 7.16 (d, J=8.9Hz, 1H), 4.68-4.61 (m, 2H), 4.52-4.41 (m, 2H), 4.34-4.25 (m, 3H), 3.97 (s, 3H), 3.71 (br. s., 1H), 3.62-3.56 (m, 2H); LC-MS: 方法C, 2至98%B。RT=2.24min, MS (ESI) m/z: 596.0 (M+H)⁺。分析型HPLC纯度 (方法B): 97.3%。

[3044] 实施例288

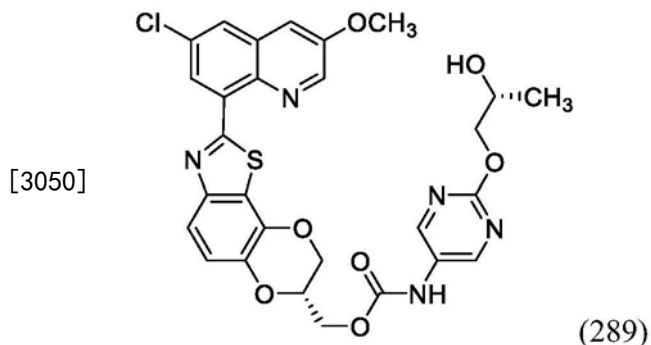
[3045] (2-((S)-2-羟基丙氧基)嘧啶-5-基)氨基甲酸((R)-2-(6-氯-3-甲氧基喹啉-8-基)-7,8-二氢-[1,4]二氧杂环己烯并[2',3':3,4]苯并[1,2-d]噻唑-7-基)甲基酯



[3047] 将中间体I-58 (30.3mg, 0.107mmol) 与吡啶 (0.046mL, 0.570mmol) 和DIEA (0.037mL, 0.214mmol) 一起溶于DCM (1.0mL)。逐滴添加中间体287F (34mg, 0.071mmol) /2mL DCM并将反应混合物在室温搅拌50分钟。反应用1.0N HCl (0.5mL) 淬灭。真空除去所有溶剂。将粗品在高真空下干燥1小时,然后在室温用THF (2.0mL) 和2.5mL 20:1MeOH/浓HCl处理1.5小时。HPLC和LCMS指示甲硅烷基完全脱保护。真空除去溶剂。将粗品溶于THF/DMSO (1:1, 3mL) 并经由制备型LC/MS (方法C, 45-90%B, 历经22分钟, 然后在100%B保持5分钟) 纯化。合并含有期望产物的级分并经由真空蒸发进行干燥, 得到实施例288 (23mg, 52%产率)。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ10.04 (br. s., 1H), 8.88 (d, J=2.7Hz, 1H), 8.64 (br. s., 2H), 8.60 (d, J=1.8Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.91 (d, J=2.4Hz, 1H), 7.66 (d, J=8.5Hz, 1H), 7.18 (d, J=8.5Hz, 1H), 4.71-4.63 (m, 2H), 4.54-4.42 (m, 2H), 4.32 (dd, J=11.0, 7.6Hz, 1H), 4.17-4.11 (m, 1H), 4.10-4.04 (m, 1H), 3.99 (s, 3H), 1.14 (d, J=6.4Hz, 3H); LC-MS: 方法C, 2至98%B。RT=2.21min, MS (ESI) m/z: 610.0 (M+H)⁺。分析型HPLC纯度 (方法B): 96%。

[3048] 实施例289

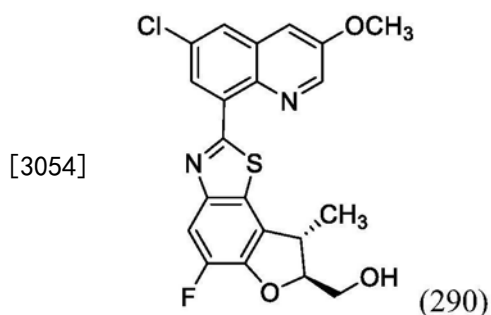
[3049] (2-((R)-2-羟基丙氧基)嘧啶-5-基)氨基甲酸((R)-2-(6-氯-3-甲氧基喹啉-8-基)-7,8-二氢-[1,4]二氧杂环己烯并[2',3':3,4]苯并[1,2-d]噻唑-7-基)甲基酯



[3051] 将中间体I-59 (30.3mg, 0.107mmol) 与吡啶 (0.046mL, 0.570mmol) 和DIEA (0.037mL, 0.214mmol) 一起溶于DCM (1.0mL)。逐滴添加中间体287F (34mg, 0.071mmol) /2mL DCM并将反应混合物在室温搅拌50分钟。反应用1.0N HCl (0.5mL) 淬灭。真空除去所有溶剂。将粗品在高真空下干燥1小时,然后在室温用THF (2.0mL) 和2.5mL of 20:1MeOH/浓HCl处理1.5小时。HPLC和LCMS指示甲硅烷基完全脱保护。真空除去溶剂。将粗品溶于THF/DMSO (1:1, 3mL) 并经由制备型LC/MS (方法C, 45-85%B, 历经25分钟, 然后在100%B保持4分钟) 纯化。合并含有期望产物的级分并经由真空蒸发进行干燥,得到实施例289 (3.8mg, 6.23 μ mol, 8.74%产率)。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 10.03 (br. s., 1H), 8.88 (d, J=2.7Hz, 1H), 8.64 (br. s., 2H), 8.60 (d, J=2.4Hz, 1H), 8.16 (d, J=2.1Hz, 1H), 7.91 (d, J=2.7Hz, 1H), 7.66 (d, J=8.9Hz, 1H), 7.18 (d, J=8.9Hz, 1H), 4.91 (d, J=4.9Hz, 1H), 4.71-4.62 (m, 2H), 4.54-4.42 (m, 2H), 4.32 (dd, J=11.3, 7.3Hz, 1H), 4.17-4.11 (m, 1H), 4.10-4.05 (m, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.97-3.94 (m, 1H), 1.14 (d, J=6.4Hz, 3H); LC-MS: 方法C, 2至98%B. RT=2.22min, MS (ESI) m/z: 610.1 (M+H)⁺. 分析型HPLC纯度 (方法B): 100%。

[3052] 实施例290

[3053] ((7S,8S)-2-(6-氯-3-甲氧基喹啉-8-基)-5-氟-8-甲基-7,8-二氢苯并呋喃并[5,4-d]噻唑-7-基) 甲醇

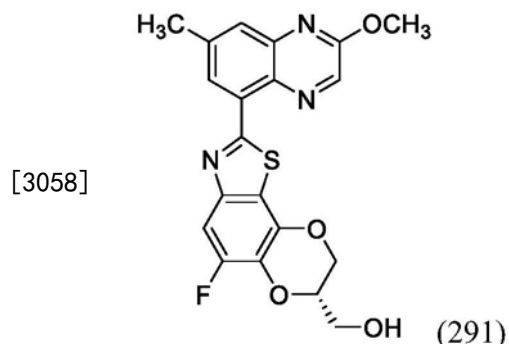


[3055] 向中间体I-41 (12.88mg, 0.054mmol)、中间体238B (13.5mg, 0.049mmol) 和PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂加合物 (1.772mg, 2.170 μ mol) 中添加二噁烷 (0.4mL)。将混合物超声处理1分钟,并用氩气冲洗。向其中添加碳酸钠 (99 μ l, 1.5M, 0.148mmol)。将反应混合物于微波中在100℃加热1小时。LCMS指示反应完成。将反应混合物浓缩并溶于2mL DMSO,经由制备型LC/MS (方法D: 梯度: 55-95%B, 历经25分钟, 然后在100%B保持4分钟) 将其纯化。合并含有期望产物的级分并经由离心蒸发进行干燥,得到实施例290 (11mg, 0.026mmol, 51.8%产率)。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 8.90 (d, J=2.4Hz, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.92 (br. s., 1H), 7.87 (d, J=11.3Hz, 1H), 5.17 (br. s., 1H), 4.65 (br. s., 1H), 3.99 (s, 3H), 3.84-3.69 (m,

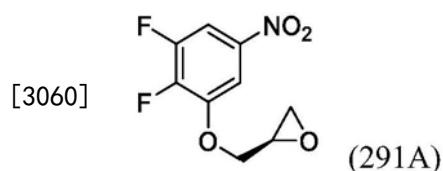
3H), 1.51 (d, J=7.0Hz, 3H)。LC-MS: 方法L, RT=2.35min, MS (ESI) m/z: 453.1 (M+H)⁺。分析型 HPLC 纯度 (方法B): 100%。

[3056] 实施例291

[3057] (S) - (5-氟-2-(2-甲氧基-7-甲基喹啉-5-基)-7,8-二氢-[1,4]二氧杂环己烯并[2',3':3,4]苯并[1,2-d]噻唑-7-基) 甲醇

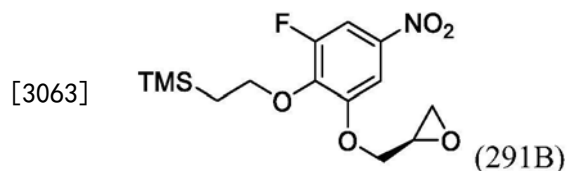


[3059] 中间体291A: (R) - 2-((2,3-二氟-5-硝基苯氧基)甲基)氧杂环丙烷



[3061] 向2,3-二氟-5-硝基苯酚 (1.7g, 9.71mmol) 于DMF (50mL) 中的溶液中添加3-硝基苯磺酸 (R) - 氧杂环丙-2-基甲基酯 (2.77g, 10.68mmol) 和Cs₂CO₃ (9.49g, 29.1mmol)。将混合物在室温搅拌过夜。LCMS指示反应完成。混合物用EtOAc和水稀释, 用EtOAc萃取。合并的有机层用盐水洗涤, 经MgSO₄干燥并浓缩。用120g ISC0柱 (用0-100% EtOAc/己烷洗脱40分钟) 纯化粗样品。收集期望级分并浓缩, 得到中间体291A (1.75g, 7.57mmol, 78% 产率), 其为黄色固体。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 7.96-7.60 (m, 2H), 4.51 (dd, J=11.3, 2.5Hz, 1H), 4.10 (dd, J=11.4, 5.9Hz, 1H), 3.51-3.32 (m, 1H), 2.97 (t, J=4.5Hz, 1H), 2.82 (dd, J=4.7, 2.5Hz, 1H)。¹⁹F NMR (376MHz, 氯仿-d) δ -131.89 (d, J=19.5Hz, 1F), -146.12 (d, J=19.5Hz, 1F)。LC-MS: 方法C, RT=1.74min, MS (ESI) m/z: 未示出 (M+H)⁺。

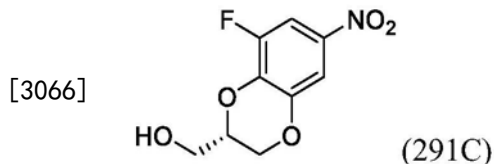
[3062] 中间体291B: (R) - (2-(2-氟-4-硝基-6-(氧杂环丙-2-基甲氧基)苯氧基)乙基)三甲基硅烷



[3064] 向中间体291A (1.75g, 7.57mmol, 78% 产率) 于THF (30mL) 中的溶液中添加2-(三甲基硅烷基)乙醇 (1.579mL, 11.03mmol) 和KHDMS (8.83mL, 1M, 8.83mmol) 在0℃。将混合物在0℃搅拌1小时。TLC和LCMS指示反应完成。将反应混合物用EtOAc和水稀释, 用1.0N HCl中和并用EtOAc萃取。合并的有机层用盐水洗涤, 经MgSO₄干燥并浓缩。用120g ISC0柱 (用0-60% EtOAc/己烷洗脱40分钟) 纯化粗样品。收集期望级分并浓缩, 获得中间体291B (2.42g, 7.35mmol, 100% 产率), 其为浅黄色固体。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 7.71 (dd, J=10.3,

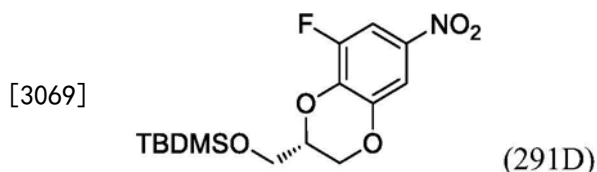
2.6Hz, 1H), 7.67-7.60 (m, 1H), 4.42 (dd, $J=11.2, 2.6$ Hz, 1H), 4.39-4.30 (m, 2H), 4.03 (dd, $J=11.2, 5.9$ Hz, 1H), 3.48-3.36 (m, 1H), 2.95 (t, $J=4.4$ Hz, 1H), 2.80 (dd, $J=4.8, 2.6$ Hz, 1H), 1.22-1.13 (m, 2H), 0.08 (s, 9H). ^{19}F NMR (376MHz, 氯仿-d) δ -125.72 (s, 1F)。LC-MS: 方法C, RT=2.27min, MS (ESI) m/z : 352 ($\text{M}+\text{Na}$) $^{+}$ 。

[3065] 中间体291C: (S) - (8-氟-6-硝基-2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烯-2-基) 甲醇



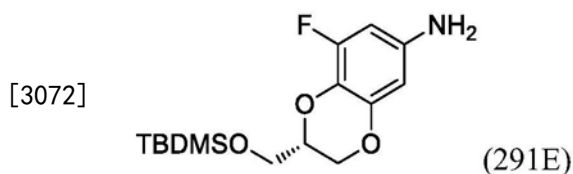
[3067] 向中间体291B (2.42g, 7.35mmol) 于THF (20mL) 中的溶液中添加TBAF (22.04mL, 1M, 22.04mmol)。将混合物在室温搅拌过夜。TLC和LCMS指示反应完成。混合物用EtOAc和水稀释, 用EtOAc萃取。合并的有机层用盐水洗涤, 经 MgSO_4 干燥并浓缩。用80g ISCO柱 (用0-100% EtOAc/己烷洗脱40分钟) 纯化粗样品。收集期望级分并浓缩, 得到中间体291C (1.35g, 5.89mmol, 80%产率), 其为黄色固体。 ^1H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 7.74-7.56 (m, 2H), 4.46 (dd, $J=11.7, 2.4$ Hz, 1H), 4.43-4.36 (m, 1H), 4.28-4.21 (m, 1H), 4.06-4.01 (m, 1H), 3.98-3.90 (m, 1H)。 ^{19}F NMR (376MHz, 氯仿-d) δ -131.73 (s, 1F)。LC-MS: 方法C, RT=1.53min, MS (ESI) m/z : 230.1 ($\text{M}+\text{H}$) $^{+}$ 。

[3068] 中间体291D: (R) - 叔丁基 ((8-氟-6-硝基-2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烯-2-基) 甲氧基) 二甲基硅烷



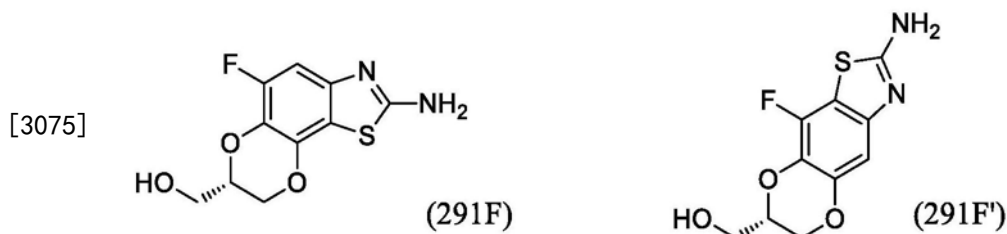
[3070] 向中间体291C (1.35g, 5.89mmol) 于DMF (20mL) 中的经搅拌溶液中添加TBDMS-Cl (1.332g, 8.84mmol) 和咪唑 (0.722g, 10.60mmol)。将反应混合物在室温搅拌过夜。LCMS和TLC指示反应完成。将混合物在EtOAc/水之间分配。有机层用水、盐水洗涤, 经硫酸钠干燥。蒸发溶剂后, 粗产物溶于少量氯仿并装载至80g硅胶管柱, 将其用己烷洗脱3分钟, 然后用0%至50% EtOAc/己烷的梯度洗脱15分钟。合并期望的级分并浓缩, 得到中间体291D (1.85g, 5.39mmol, 91%产率), 其为白色固体。 ^1H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 7.78-7.51 (m, 2H), 4.44 (dd, $J=11.7, 2.4$ Hz, 1H), 4.39-4.25 (m, 1H), 4.20 (dd, $J=11.6, 6.9$ Hz, 1H), 4.04-3.93 (m, 1H), 3.92-3.77 (m, 1H), 0.91 (s, 9H), 0.11 (d, $J=4.4$ Hz, 6H)。 ^{19}F NMR (376MHz, 氯仿-d) δ -132.01 (s, 1F)。LC-MS: 方法H, 2至98%B。RT=2.42min, MS (ESI) m/z : 344.2 ($\text{M}+\text{H}$) $^{+}$ 。

[3071] 中间体291E: (R) - 2-(((叔丁基二甲基甲硅烷基) 氧基) 甲基) -8-氟-2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烯-6-胺



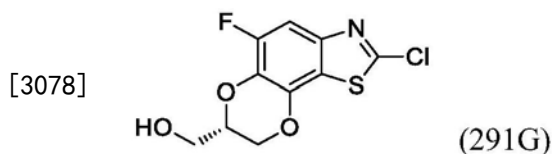
[3073] 向用水浴冷却的中间体291D (1.6g, 4.66mmol) 于MeOH (20mL) 和THF (2mL) 中的溶液中添加氯化铵 (3.99g, 74.5mmol) 和锌粉 (2.437g, 37.3mmol)。将混合物在室温搅拌3.0小时。LCMS和TLC指示反应完成。真空除去溶剂。残余物用EtOAc/1.5MKH₂PO₄稀释并在室温搅拌3分钟。将混合物经湿硅藻土垫过滤,以除去不溶性物质。收集滤液,有机层用盐水洗涤,经硫酸钠干燥。蒸发溶剂后,粗产物溶于少量氯仿并装载至40g硅胶管柱,将其用己烷洗脱3分钟,然后用0%至100%EtOAc/己烷的梯度洗脱20分钟。收集期望级分并浓缩,得到中间体291E (1.45g, 4.63mmol, 99%产率), 其为黄色油状物。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ6.08 (dd, J=11.9, 2.6Hz, 1H), 6.04-6.02 (m, 1H), 4.32 (dd, J=11.2, 2.2Hz, 1H), 4.21-4.12 (m, 1H), 4.11-4.01 (m, 1H), 3.93 (dd, J=10.7, 4.5Hz, 1H), 3.77 (dd, J=10.8, 7.3Hz, 1H), 0.93-0.85 (m, 9H), 0.13-0.02 (m, 6H)。¹⁹F NMR (376MHz, 氯仿-d) δ-135.99 (s, 1F)。LC-MS: 方法B, RT=3.41min, MS (ESI) m/z: 314.1 (M+H)⁺。

[3074] 中间体291F: (S) - (2-氨基-5-氟-7,8-二氢-[1,4]二氧杂环己烯并[2',3':3,4]苯并[1,2-d]噻唑-7-基) 甲醇和中间体291F': (S) - (2-氨基-9-氟-6,7-二氢-[1,4]二氧杂环己烯并[2',3':4,5]苯并[1,2-d]噻唑-7-基) 甲醇



[3076] 向中间体291E (650mg, 2.074mmol) / 乙腈 (10mL) 中添加硫氰酸铵 (174mg, 2.281mmol)。将混合物在室温搅拌10分钟。逐滴添加苄基三甲基三溴化铵 (809mg, 2.074mmol) / 乙腈 (2mL) (5min)。将混合物在室温搅拌过夜,接着在55℃加热3小时。混合物用EtOAc/饱和碳酸氢钠稀释。通过过滤除去不溶性物质。收集滤液的有机层,用盐水洗涤,经硫酸钠干燥。蒸发溶剂后,粗样品未经纯化用于下一步。TLC和NMR指示中间体291F和291F' 的区域异构体的混合物 (531mg, 2.072mmol, 100%产率)。LC-MS: 方法C, RT=1.08min, MS (ESI) (m/z): 257.1 [M+1]⁺。

[3077] 中间体291G: (S) - (2-氯-5-氟-7,8-二氢-[1,4]二氧杂环己烯并[2',3':3,4]苯并[1,2-d]噻唑-7-基) 甲醇和



[3079] 在氩气下,将叔丁腈 (0.463mL, 3.50mmol) 添加至氯化铜(II) (457mg, 3.40mmol) 于无水乙腈 (4mL)。将混合物在室温搅拌10分钟。逐滴添加中间体291F和291F' (531mg, 2.072mmol) 于无水乙腈 (4mL) 中的混悬液。将反应混合物在室温搅拌2小时。真空除去乙腈,将反应混合物用EtOAc稀释,用1.0N HCl淬灭。收集有机层,用0.5N HCl (2X)、饱和碳酸氢钠、盐水洗涤,经硫酸钠干燥。蒸发溶剂后,粗产物溶于少量氯仿并装载至40g硅胶管柱,将其用己烷洗脱3分钟,然后用0%至70%EtOAc/己烷的梯度洗脱20分钟。获得区域异构体的混合物 (660mg), 其为类白色固体。LC-MS: 方法C, RT=1.93min, MS (ESI) m/z: 276.0 [M+H]⁺。

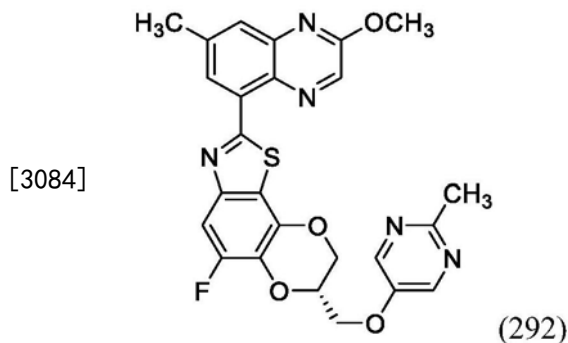
通过制备型SFC(柱:Lux Cellulose-4, 30x 250mm, 5微米, 流动相:10%MeOH/80%CO₂, 流动条件:100mL/min, 150巴, 40℃, 检测器波长:220nm, 进样细节:0.65mL约20mg/ml于MeOH中)分离区域异构体的混合物(400mg, 1.45mmol)。获得中间体291G(第1个峰, RT=9.25min, 140mg, 0.508mmol, 35.0%产率)。¹H NMR(400MHz, 氯仿-d) δ7.36(d, J=10.6Hz, 1H), 4.59-4.50(m, 1H), 4.42-4.30(m, 2H), 4.11-4.03(m, 1H), 4.00-3.91(m, 1H), 2.02(br.s., 1H)。¹⁹F NMR(376MHz, 氯仿-d) δ-135.16(s, 1F)。LC-MS:方法C, RT=1.93min, MS(ESI) m/z:276.0[M+H]⁺。

[3080] 实施例291:

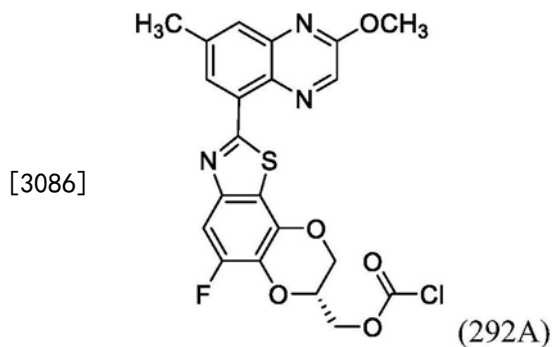
[3081] 向中间体I-9(29.3mg, 0.134mmol)、中间体291G(37mg, 0.134mmol)和PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂加合物(5.48mg, 6.71μmol)中添加甲苯/EtOH(3:1)(1.5mL)。将混合物超声处理1分钟,并用氩气冲洗。向其中添加碳酸钠(99μl, 1.5M, 0.148mmol)。将反应混合物于微波中在140℃加热45分钟。冷却至室温后,将混合物负载至40g ISCO柱(用0-100%EtOAc/DCM洗脱20分钟)上。收集期望级分并浓缩,得到粗制实施例291(30mg, 0.058mmol, 43.3%产率)。经由制备型LC/MS(方法D:梯度:45-90%B, 历经25分钟,然后在100%B保持4分钟)进一步纯化样品。¹H NMR(500MHz, DMSO-d₆) δ8.70(s, 1H), 8.52(s, 1H), 7.80(s, 1H), 7.60(d, J=10.8Hz, 1H), 4.61(d, J=11.1Hz, 1H), 4.35(br.s., 1H), 4.31-4.22(m, 1H), 4.06(s, 3H), 3.75(d, J=4.7Hz, 2H), 2.60(s, 3H)。LC-MS:方法L, RT=2.35min, MS(ESI) m/z:414(M+H)⁺。分析型HPLC纯度(方法B):98%。

[3082] 实施例292

[3083] (S)-5-氟-2-(2-甲氧基-7-甲基喹啉-5-基)-7-(((2-甲基嘧啶-5-基)氧基)甲基)-7,8-二氢-[1,4]二氧杂环己烯并[2',3':3,4]苯并[1,2-d]噻唑



[3085] 中间体292A:氯甲酸(R)-(5-氟-2-(2-甲氧基-7-甲基喹啉-5-基)-7,8-二氢-[1,4]二氧杂环己烯并[2',3':3,4]苯并[1,2-d]噻唑-7-基)甲基酯



[3087] 在室温,向实施例291(60mg, 0.0145mmol)于THF(2ml)中的溶液中添加15%光气/

甲苯 (0.409ml, 0.581mmol)。将反应混合物搅拌2分钟, 添加DIEA (0.152ml, 0.871mmol)。反应继续在室温继续40分钟, 此时HPLC和LCMS指示反应完成。在高真空下除去溶剂, 得到中间体292A (69mg, 100%产率), 其为微黄色固体。其未经任何纯化用于下一步。LC-MS: 方法H, 2至98%B。RT=2.25min, MS (ESI) m/z: 472和474 (M+H)⁺。

[3088] 实施例292:

[3089] 将中间体292A (69mg, 0.145mmo) / 二氯甲烷 (2mL) 逐滴添加至2-甲基嘧啶-5-胺 (31.7mg, 0.290mmol) 和吡啶 (0.094ml, 1.161mmol) 于二氯甲烷 (2mL) 中的溶液中。将反应混合物在室温搅拌0.5小时, 此时LCMS和HPLC指示反应完成。将反应混合物用0.5N HCl (2mL) 淬灭并用DCM萃取。合并的有机层用1N HCl、NaHCO₃和盐水洗涤, 用MgSO₄干燥并浓缩。用40g ISCO柱 (用0-100% EtOAc/DCM洗脱20分钟) 纯化粗品。收集期望级分并浓缩, 得到20mg期望产物。使用制备型HPLC (方法A, 65-100%B, 历经10分钟, 然后在100%B保持2分钟) 进一步纯化产物。合并含有期望产物的级分并经由离心蒸发干燥, 然后冻干, 得到实施例292 (35mg, 34.6%产率), 其为黄色冻干物。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 8.77 (s, 2H), 8.63 (d, J=1.8Hz, 1H), 8.55 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.54 (d, J=10.8Hz, 1H), 6.86-6.75 (m, 1H), 4.65 (d, J=4.6Hz, 1H), 4.60-4.54 (m, 3H), 4.36 (dd, J=11.6, 6.7Hz, 1H), 4.14 (s, 3H), 2.72 (s, 3H), 2.66 (s, 3H)。¹⁹F NMR (376MHz, 氯仿-d) δ -136.02 (s, 1F)。LC-MS: 方法H, 0至100%B。RT=2.49min, MS (ESI) m/z: 549.2 (M+H)⁺。分析型HPLC纯度 (方法B): 95%纯度。