



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 116332873 A

(43) 申请公布日 2023.06.27

(21) 申请号 202210783687.5

C·埃科诺莫 S·富苏

(22) 申请日 2020.03.13

(74) 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司 72001

(30) 优先权数据

62/818447 2019.03.14 US

专利代理师 罗文锋 彭昶

(62) 分案原申请数据

202080035755.9 2020.03.13

(51) Int.Cl.

C07D 285/10 (2006.01)

C07D 417/04 (2006.01)

C07D 417/12 (2006.01)

C07D 417/10 (2006.01)

C07D 417/14 (2006.01)

(71) 申请人 卡里科生命科学有限责任公司

地址 美国加利福尼亚州

申请人 艾伯维公司

A61P 3/04 (2006.01)

A61P 3/10 (2006.01)

A61P 3/00 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

(72) 发明人 A·博格丹 G·T·哈尔沃森

E·P·法尼 J·M·弗罗斯特

P·R·凯姆 M·A·马图伦克

M·奥康纳 R·希鲁迪

E·沃伊特 Z·熊 Q·I·张

C·鲍姆加特纳 J·艾伯特

权利要求书6页 说明书301页

序列表(电子公布)

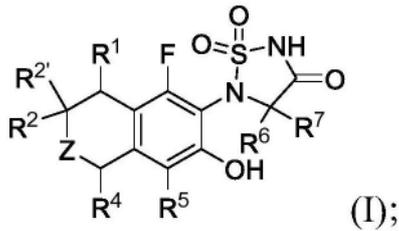
(54) 发明名称

蛋白酪氨酸磷酸酶抑制剂及其使用方法

(57) 摘要

本发明涉及蛋白酪氨酸磷酸酶抑制剂及其使用方法。本文提供了可用于抑制蛋白酪氨酸磷酸酶,例如2型非受体蛋白酪氨酸磷酸酶(PTPN2)和/或1型非受体蛋白酪氨酸磷酸酶(PTPN1),以及用于治疗积极响应于PTPN1或PTPN2抑制剂治疗的相关疾病、病症和疾患,例如癌症或代谢疾病的化合物、组合物和方法。

1. 一种化合物,所述化合物由式(I)表示:



或其药学上可接受的盐,其中:

Z选自以下组成的组:C(H) ( $R^3$ )、一个键和N( $R^8$ );

$R^1$ 选自以下组成的组:氢、卤素、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{3-6}$ 环烷基和-O- $C_{1-6}$ 烷基;

其中 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{3-6}$ 环烷基和-O- $C_{1-6}$ 烷基可以任选地在一个或多个可用碳上被一个、二个、三个或更多个取代基取代,所述取代基各自独立地选自 $R^g$ ;

$R^2$ 选自以下组成的组:氢、- $C_{1-6}$ 烷基、- $C_{2-6}$ 烯基、-O- $C_{1-6}$ 烷基、-NH<sub>2</sub>、-N( $R^a$ )- $C_{1-8}$ 烷基、-N( $R^a$ )- $C_{3-6}$ 环烷基、-N( $R^a$ )- $C_{1-6}$ 亚烷基- $C_{3-6}$ 环烷基、-N( $R^a$ )- $C_{1-6}$ 亚烷基-Si( $R^c$ )<sub>3</sub>- $C_{1-6}$ 亚烷基-N( $R^a$ )- $C_{1-6}$ 烷基、- $C_{1-6}$ 亚烷基-N( $R^a$ )- $C_{1-6}$ 亚烷基- $C_{3-6}$ 环烷基、- $C_{1-6}$ 亚烷基-N( $R^a$ )( $R^b$ )、-N( $R^a$ )-(C=N( $R^b$ ))- $C_{1-6}$ 烷基、-S(O)<sub>w</sub>- $C_{1-6}$ 烷基、-C(O)-N( $R^a$ )- $C_{1-6}$ 烷基、-N( $R^a$ )-C(O)- $C_{1-6}$ 烷基、-O-C(O)-N( $R^a$ )- $C_{1-6}$ 烷基、-O-C(O)-N( $R^a$ )-苯基、-N( $R^a$ )-C(O)-O- $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{3-6}$ 环烷基、- $C_{1-6}$ 亚烷基- $C_{3-6}$ 环烷基、-O- $C_{1-6}$ 亚烷基- $C_{3-6}$ 环烷基、5元至6元杂芳基、4元至6元杂环基、-N( $R^a$ )-4元至6元杂环基、- $C_{1-6}$ 亚烷基-4元至6元杂环基、-O- $C_{1-6}$ 亚烷基-4元至6元杂环基、-N( $R^a$ )- $C_{1-6}$ 亚烷基-4元至6元杂环基、-N( $R^a$ )- $C_{1-6}$ 亚烷基-5元至6元杂芳基和-N( $R^a$ )- $C_{1-6}$ 亚烷基-苯基;

其中- $C_{1-6}$ 烷基、- $C_{2-6}$ 烯基、-O- $C_{1-6}$ 烷基、-N( $R^a$ )- $C_{1-8}$ 烷基、-N( $R^a$ )- $C_{3-6}$ 环烷基、-N( $R^a$ )- $C_{1-6}$ 亚烷基- $C_{3-6}$ 环烷基、-N( $R^a$ )- $C_{1-6}$ 亚烷基-Si( $R^c$ )<sub>3</sub>- $C_{1-6}$ 亚烷基-N( $R^a$ )- $C_{1-6}$ 烷基、- $C_{1-6}$ 亚烷基-N( $R^a$ )- $C_{1-6}$ 亚烷基- $C_{3-6}$ 环烷基、-N( $R^a$ )-(C=N( $R^b$ ))- $C_{1-6}$ 烷基、-S(O)<sub>w</sub>- $C_{1-6}$ 烷基、-C(O)-N( $R^a$ )- $C_{1-6}$ 烷基、-N( $R^a$ )-C(O)- $C_{1-6}$ 烷基、-O-C(O)-N( $R^a$ )- $C_{1-6}$ 烷基、-O-C(O)-N( $R^a$ )-苯基、-N( $R^a$ )-C(O)-O- $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{3-6}$ 环烷基、- $C_{1-6}$ 亚烷基- $C_{3-6}$ 环烷基、-O- $C_{1-6}$ 亚烷基- $C_{3-6}$ 环烷基、5元至6元杂芳基、4元至6元杂环基、-N( $R^a$ )-4元至6元杂环基、- $C_{1-6}$ 亚烷基-4元至6元杂环基、-O- $C_{1-6}$ 亚烷基-4元至6元杂环基、-N( $R^a$ )- $C_{1-6}$ 亚烷基-4元至6元杂环基、-N( $R^a$ )- $C_{1-6}$ 亚烷基-5元至6元杂芳基和-N( $R^a$ )- $C_{1-6}$ 亚烷基-苯基可以任选地在一个或多个可用碳上被一个、二个、三个或更多个取代基取代,所述取代基各自独立地选自 $R^g$ ;

其中如果5元至6元杂芳基、4元至6元杂环基、-N( $R^a$ )-4元至6元杂环基、- $C_{1-6}$ 亚烷基-4元至6元杂环基、-O- $C_{1-6}$ 亚烷基-4元至6元杂环基、-N( $R^a$ )- $C_{1-6}$ 亚烷基-4元至6元杂环基或-N( $R^a$ )- $C_{1-6}$ 亚烷基-5元至6元杂芳基含有可取代的环氮原子,则所述环氮原子可以任选地被 $R^h$ 取代;并且

其中如果Z是C(H) ( $R^3$ ),则 $R^2$ 不是-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>;

$R^{2'}$ 选自以下组成的组:氢、-NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>和-N( $R^a$ )-N( $R^b$ )-C(O)-苯基;

$R^3$ 选自以下组成的组:氢、- $C_{1-6}$ 烷基、-O- $C_{1-6}$ 烷基、-O- $C_{1-6}$ 亚烷基- $C_{3-6}$ 环烷基、-N( $R^a$ )- $C_{1-6}$ 烷基、-N( $R^a$ )- $C_{1-6}$ 亚烷基- $C_{3-6}$ 环烷基、-S(O)<sub>w</sub>- $C_{1-6}$ 烷基、-C(O)-N( $R^a$ )- $C_{1-6}$ 烷基、-N( $R^a$ )-C(O)- $C_{1-6}$ 烷基和- $C_{1-6}$ 亚烷基-4元至6元杂环基;

其中- $C_{1-6}$ 烷基、-O- $C_{1-6}$ 烷基、-O- $C_{1-6}$ 亚烷基- $C_{3-6}$ 环烷基、-N( $R^a$ )- $C_{1-6}$ 烷基、-N( $R^a$ )- $C_{1-6}$ 亚

烷基-C<sub>3-6</sub>环烷基、-S(O)<sub>w</sub>-C<sub>1-6</sub>烷基、-C(O)-N(R<sup>a</sup>)-C<sub>1-6</sub>烷基、-N(R<sup>a</sup>)-C(O)-C<sub>1-6</sub>烷基和-C<sub>1-6</sub>亚烷基-4元至6元杂环基可以任选地在一个或多个可用碳上被一个、二个、三个或更多个取代基取代,所述取代基各自独立地选自R<sup>g</sup>;并且

其中如果-C<sub>1-6</sub>亚烷基-4元至6元杂环基含有可取代的环氮原子,则所述环氮原子可以任选地被R<sup>h</sup>取代;

R<sup>4</sup>选自由以下组成的组:氢、卤素、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>3-6</sub>环烷基和-C<sub>1-6</sub>亚烷基-4元至6元杂环基;

其中C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>3-6</sub>环烷基和-C<sub>1-6</sub>亚烷基-4元至6元杂环基可以任选地在一个或多个可用碳上被一个、二个、三个或更多个取代基取代,所述取代基各自独立地选自R<sup>g</sup>;并且

其中如果-C<sub>1-6</sub>亚烷基-4元至6元杂环基含有可取代的环氮原子,则所述环氮原子可以任选地被R<sup>h</sup>取代;

R<sup>5</sup>选自由以下组成的组:氢、氘、卤素、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>3-6</sub>环烷基和-C<sub>1-6</sub>亚烷基-4元至6元杂环基;

其中C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>3-6</sub>环烷基和-C<sub>1-6</sub>亚烷基-4元至6元杂环基可以任选地在一个或多个可用碳上被一个、二个、三个或更多个取代基取代,所述取代基各自独立地选自R<sup>g</sup>;并且

其中如果-C<sub>1-6</sub>亚烷基-4元至6元杂环基含有可取代的环氮原子,则所述环氮原子可以任选地被R<sup>h</sup>取代;

R<sup>6</sup>选自由以下组成的组:氢和氘;

R<sup>7</sup>选自由以下组成的组:氢和氘;

R<sup>8</sup>选自由以下组成的组:氢和C<sub>1-6</sub>烷基;

R<sup>g</sup>在每次出现时独立地选自由以下组成的组:氢、卤素、羟基、氰基、硝基、氧代、R<sup>a</sup>R<sup>b</sup>N-、R<sup>a</sup>R<sup>b</sup>N-C(O)-、R<sup>a</sup>R<sup>b</sup>N-SO<sub>w</sub>-、R<sup>a</sup>R<sup>b</sup>N-C(O)-N(R<sup>a</sup>)-、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>2-6</sub>烯基、C<sub>2-6</sub>炔基、C<sub>3-6</sub>环烷基、C<sub>3-6</sub>环烷基-C<sub>1-6</sub>亚烷基-、C<sub>1-6</sub>烷氧基、C<sub>3-6</sub>烯氧基、C<sub>3-6</sub>炔氧基、C<sub>3-6</sub>环烷氧基、C<sub>1-6</sub>烷基-C(O)-、C<sub>1-6</sub>烷基-O-C(O)-、C<sub>1-6</sub>烷基-C(O)-O-、C<sub>1-6</sub>烷基-S(O)<sub>w</sub>-、C<sub>1-6</sub>烷基-N(R<sup>a</sup>)-、C<sub>1-6</sub>烷基-N(R<sup>a</sup>)-C(O)-、C<sub>1-6</sub>烷基-C(O)-N(R<sup>a</sup>)-、C<sub>1-6</sub>烷基-N(R<sup>a</sup>)-C(O)-N(R<sup>a</sup>)-、C<sub>1-6</sub>烷基-N(R<sup>a</sup>)-SO<sub>w</sub>-、C<sub>3-6</sub>环烷基-N(R<sup>a</sup>)-SO<sub>w</sub>-、C<sub>1-6</sub>烷基-SO<sub>w</sub>-N(R<sup>a</sup>)-、C<sub>3-6</sub>环烷基-SO<sub>w</sub>-N(R<sup>a</sup>)-、C<sub>1-6</sub>烷氧基-C(O)-N(R<sup>a</sup>)-、C<sub>1-6</sub>烷基-C(O)-N(R<sup>a</sup>)-C<sub>1-6</sub>烷基-、C<sub>1-6</sub>烷基-N(R<sup>a</sup>)-C(O)-C<sub>1-6</sub>烷基-和C<sub>1-6</sub>烷氧基-C<sub>1-6</sub>烷基-;其中C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>2-6</sub>烯基、C<sub>2-6</sub>炔基、C<sub>3-6</sub>环烷基、-C<sub>1-6</sub>亚烷基-C<sub>3-6</sub>环烷基、C<sub>1-6</sub>烷氧基、C<sub>3-6</sub>烯氧基、C<sub>3-6</sub>炔氧基、C<sub>3-6</sub>环烷氧基、C<sub>1-6</sub>烷基-C(O)-、C<sub>1-6</sub>烷基-O-C(O)-、C<sub>1-6</sub>烷基-C(O)-O-、C<sub>1-6</sub>烷基-S(O)<sub>w</sub>-、C<sub>1-6</sub>烷基-N(R<sup>a</sup>)-、C<sub>1-6</sub>烷基-N(R<sup>a</sup>)-C(O)-、C<sub>1-6</sub>烷基-C(O)-N(R<sup>a</sup>)-、C<sub>1-6</sub>烷基-N(R<sup>a</sup>)-C(O)-N(R<sup>a</sup>)-、C<sub>1-6</sub>烷基-N(R<sup>a</sup>)-SO<sub>w</sub>-、C<sub>3-6</sub>环烷基-N(R<sup>a</sup>)-SO<sub>w</sub>-、C<sub>1-6</sub>烷基-SO<sub>w</sub>-N(R<sup>a</sup>)-、C<sub>3-6</sub>环烷基-SO<sub>w</sub>-N(R<sup>a</sup>)-、C<sub>1-6</sub>烷氧基-C(O)-N(R<sup>a</sup>)-、C<sub>1-6</sub>烷基-C(O)-N(R<sup>a</sup>)-C<sub>1-6</sub>烷基-、C<sub>1-6</sub>烷基-N(R<sup>a</sup>)-C(O)-C<sub>1-6</sub>烷基-和C<sub>1-6</sub>烷氧基-C<sub>1-6</sub>烷基-可以任选地被一个、二个、三个或更多个取代基取代,所述取代基各自独立地选自R<sup>p</sup>;

R<sup>h</sup>在每次出现时独立地选自由以下组成的组:C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>3-6</sub>烯基、C<sub>3-6</sub>炔基、C<sub>3-6</sub>环烷基、-C<sub>1-6</sub>亚烷基-C<sub>3-6</sub>环烷基、C<sub>1-6</sub>烷基-S(O)<sub>2</sub>-、C<sub>3-6</sub>环烷基-S(O)<sub>2</sub>-、C<sub>1-6</sub>烷基-C(O)-、C<sub>1-6</sub>烷氧基-C(O)-、R<sup>a</sup>R<sup>b</sup>N-C(O)-和R<sup>a</sup>R<sup>b</sup>N-SO<sub>2</sub>-;其中C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>3-6</sub>烯基、C<sub>3-6</sub>炔基、C<sub>3-6</sub>环烷基、C<sub>1-6</sub>烷基-S(O)<sub>2</sub>-、C<sub>3-6</sub>环烷基-S(O)<sub>2</sub>-、C<sub>1-6</sub>烷基-C(O)-、C<sub>1-6</sub>烷氧基-C(O)-、R<sup>a</sup>R<sup>b</sup>N-C(O)-和R<sup>a</sup>R<sup>b</sup>N-SO<sub>2</sub>-可以任选地被一个、二个、三个或更多个取代基取代,所述取代基各自独立地选自R<sup>p</sup>;

R<sup>p</sup>在每次出现时独立地选自由以下组成的组:卤素、羟基、氰基、C<sub>1-6</sub>烷氧基、C<sub>3-6</sub>环烷基、

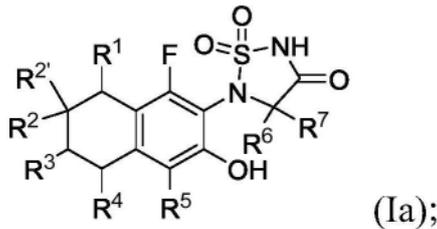
$R^aR^bN-$ 、 $R^aR^bN-$ 羰基-、 $R^aR^bN-SO_2-$ 和 $R^aR^bN-$ 羰基- $N(R^a)-$ ;

$R^a$ 和 $R^b$ 在每次出现时独立地选自由以下组成的组:氢和 $C_{1-6}$ 烷基;其中 $C_{1-6}$ 烷基可以任选地被一个或多个取代基取代,所述取代基各自独立地选自由以下组成的组:卤素、氰基、氧代和羟基;

或 $R^a$ 和 $R^b$ 与它们连接的氮一起形成4元至6元杂环基,其中4元至6元杂环基可以任选地被一个或多个取代基取代,所述取代基各自独立地选自由以下组成的组:卤素、氰基、氧代和羟基;

$R^c$ 在每次出现时独立地选自由以下组成的组:羟基、 $C_{1-4}$ 烷基和苯基;并且 $w$ 是0、1或2。

2. 如权利要求1所述的化合物,其中所述化合物由式(Ia)表示:



或其药学上可接受的盐,其中:

$R^1$ 选自由以下组成的组:氢、卤素、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{3-6}$ 环烷基和 $-O-C_{1-6}$ 烷基;

其中 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{3-6}$ 环烷基和 $-O-C_{1-6}$ 烷基可以任选地在—个或多个可用碳上被一个、二个、三个或更多个取代基取代,所述取代基各自独立地选自 $R^g$ ;

$R^2$ 选自由以下组成的组:氢、 $-C_{1-6}$ 烷基、 $-C_{2-6}$ 烯基、 $-O-C_{1-6}$ 烷基、 $-NH_2$ 、 $-N(R^a)-C_{1-8}$ 烷基、 $-N(R^a)-C_{3-6}$ 环烷基、 $-N(R^a)-C_{1-6}$ 亚烷基- $C_{3-6}$ 环烷基、 $-N(R^a)-C_{1-6}$ 亚烷基-Si( $R^c$ )<sub>3</sub>、 $-N(R^a)-(C=N(R^b))-C_{1-6}$ 烷基、 $-S(O)_w-C_{1-6}$ 烷基、 $-C(O)-N(R^a)-C_{1-6}$ 烷基、 $-N(R^a)-C(O)-C_{1-6}$ 烷基、 $-O-C(O)-N(R^a)-C_{1-6}$ 烷基、 $-O-C(O)-N(R^a)-$ 苯基、 $-N(R^a)-C(O)-O-C_{1-6}$ 烷基、 $C_{3-6}$ 环烷基、 $-C_{1-6}$ 亚烷基- $C_{3-6}$ 环烷基、 $-O-C_{1-6}$ 亚烷基- $C_{3-6}$ 环烷基、5元至6元杂芳基、4元至6元杂环基、 $-N(R^a)-4$ 元至6元杂环基、 $-C_{1-6}$ 亚烷基-4元至6元杂环基、 $-O-C_{1-6}$ 亚烷基-4元至6元杂环基、 $-N(R^a)-C_{1-6}$ 亚烷基-4元至6元杂环基、 $-N(R^a)-C_{1-6}$ 亚烷基-5元至6元杂芳基和 $-N(R^a)-C_{1-6}$ 亚烷基-苯基;

其中 $-C_{1-6}$ 烷基、 $-C_{2-6}$ 烯基、 $-O-C_{1-6}$ 烷基、 $-N(R^a)-C_{1-8}$ 烷基、 $-N(R^a)-C_{3-6}$ 环烷基、 $-N(R^a)-C_{1-6}$ 亚烷基- $C_{3-6}$ 环烷基、 $-N(R^a)-C_{1-6}$ 亚烷基-Si( $R^c$ )<sub>3</sub>、 $-N(R^a)-(C=N(R^b))-C_{1-6}$ 烷基、 $-S(O)_w-C_{1-6}$ 烷基、 $-C(O)-N(R^a)-C_{1-6}$ 烷基、 $-N(R^a)-C(O)-C_{1-6}$ 烷基、 $-O-C(O)-N(R^a)-C_{1-6}$ 烷基、 $-O-C(O)-N(R^a)-$ 苯基、 $-N(R^a)-C(O)-O-C_{1-6}$ 烷基、 $C_{3-6}$ 环烷基、 $-C_{1-6}$ 亚烷基- $C_{3-6}$ 环烷基、 $-O-C_{1-6}$ 亚烷基- $C_{3-6}$ 环烷基、5元至6元杂芳基、4元至6元杂环基、 $-N(R^a)-4$ 元至6元杂环基、 $-C_{1-6}$ 亚烷基-4元至6元杂环基、 $-O-C_{1-6}$ 亚烷基-4元至6元杂环基、 $-N(R^a)-C_{1-6}$ 亚烷基-4元至6元杂环基、 $-N(R^a)-C_{1-6}$ 亚烷基-5元至6元杂芳基和 $-N(R^a)-C_{1-6}$ 亚烷基-苯基可以任选地在—个或多个可用碳上被一个、二个、三个或更多个取代基取代,所述取代基各自独立地选自 $R^g$ ;并且

其中如果5元至6元杂芳基、4元至6元杂环基、 $-N(R^a)-4$ 元至6元杂环基、 $-C_{1-6}$ 亚烷基-4元至6元杂环基、 $-O-C_{1-6}$ 亚烷基-4元至6元杂环基、 $-N(R^a)-C_{1-6}$ 亚烷基-4元至6元杂环基或 $-N(R^a)-C_{1-6}$ 亚烷基-5元至6元杂芳基含有可取代的环氮原子,则所述环氮原子可以任选地被 $R^h$ 取代;

$R^2$ 选自由以下组成的组:氢、 $-NR^aR^b$ 和 $-N(R^a)-N(R^b)-C(O)-$ 苯基;

$R^3$ 选自由以下组成的组:氢、 $-C_{1-6}$ 烷基、 $-O-C_{1-6}$ 烷基、 $-O-C_{1-6}$ 亚烷基- $C_{3-6}$ 环烷基、 $-N(R^a)-$

$C_{1-6}$ 烷基、 $-N(R^a)-C_{1-6}$ 亚烷基- $C_{3-6}$ 环烷基、 $-S(O)_w-C_{1-6}$ 烷基、 $-C(O)-N(R^a)-C_{1-6}$ 烷基、 $-N(R^a)-C(O)-C_{1-6}$ 烷基和 $-C_{1-6}$ 亚烷基-4元至6元杂环基；

其中 $-C_{1-6}$ 烷基、 $-O-C_{1-6}$ 烷基、 $-O-C_{1-6}$ 亚烷基- $C_{3-6}$ 环烷基、 $-N(R^a)-C_{1-6}$ 烷基、 $-N(R^a)-C_{1-6}$ 亚烷基- $C_{3-6}$ 环烷基、 $-S(O)_w-C_{1-6}$ 烷基、 $-C(O)-N(R^a)-C_{1-6}$ 烷基、 $-N(R^a)-C(O)-C_{1-6}$ 烷基和 $-C_{1-6}$ 亚烷基-4元至6元杂环基可以任选地在一个或多个可用碳上被一个、二个、三个或更多个取代基取代，所述取代基各自独立地选自 $R^g$ ；并且

其中如果 $-C_{1-6}$ 亚烷基-4元至6元杂环基含有可取代的环氮原子，则所述环氮原子可以任选地被 $R^h$ 取代；

$R^4$ 选自由以下组成的组：氢、卤素、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{3-6}$ 环烷基和 $-C_{1-6}$ 亚烷基-4元至6元杂环基；

其中 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{3-6}$ 环烷基和 $-C_{1-6}$ 亚烷基-4元至6元杂环基可以任选地在一个或多个可用碳上被一个、二个、三个或更多个取代基取代，所述取代基各自独立地选自 $R^g$ ；并且

其中如果 $-C_{1-6}$ 亚烷基-4元至6元杂环基含有可取代的环氮原子，则所述环氮原子可以任选地被 $R^h$ 取代；

$R^5$ 选自由以下组成的组：氢、氘、卤素、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{3-6}$ 环烷基和 $-C_{1-6}$ 亚烷基-4元至6元杂环基；

其中 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{3-6}$ 环烷基和 $-C_{1-6}$ 亚烷基-4元至6元杂环基可以任选地在一个或多个可用碳上被一个、二个、三个或更多个取代基取代，所述取代基各自独立地选自 $R^g$ ；并且

其中如果 $-C_{1-6}$ 亚烷基-4元至6元杂环基含有可取代的环氮原子，则所述环氮原子可以任选地被 $R^h$ 取代；

$R^6$ 选自由以下组成的组：氢和氘；

$R^7$ 选自由以下组成的组：氢和氘；

$R^g$ 在每次出现时独立地选自由以下组成的组：氢、卤素、羟基、氰基、硝基、氧代、 $R^aR^bN-$ 、 $R^aR^bN-C(O)-$ 、 $R^aR^bN-SO_w-$ 、 $R^aR^bN-C(O)-N(R^a)-$ 、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{2-6}$ 烯基、 $C_{2-6}$ 炔基、 $C_{3-6}$ 环烷基、 $C_{3-6}$ 环烷基- $C_{1-6}$ 亚烷基-、 $C_{1-6}$ 烷氧基、 $C_{3-6}$ 烯氧基、 $C_{3-6}$ 炔氧基、 $C_{3-6}$ 环烷氧基、 $C_{1-6}$ 烷基- $C(O)-$ 、 $C_{1-6}$ 烷基- $O-C(O)-$ 、 $C_{1-6}$ 烷基- $C(O)-O-$ 、 $C_{1-6}$ 烷基- $S(O)_w-$ 、 $C_{1-6}$ 烷基- $N(R^a)-$ 、 $C_{1-6}$ 烷基- $N(R^a)-C(O)-$ 、 $C_{1-6}$ 烷基- $C(O)-N(R^a)$ 、 $C_{1-6}$ 烷基- $N(R^a)-C(O)-N(R^a)-$ 、 $C_{1-6}$ 烷基- $N(R^a)-SO_w-$ 、 $C_{3-6}$ 环烷基- $N(R^a)-SO_w-$ 、 $C_{1-6}$ 烷基- $SO_w-N(R^a)-$ 、 $C_{3-6}$ 环烷基- $SO_w-N(R^a)-$ 、 $C_{1-6}$ 烷氧基- $C(O)-N(R^a)-$ 、 $C_{1-6}$ 烷基- $C(O)-N(R^a)-C_{1-6}$ 烷基-、 $C_{1-6}$ 烷基- $N(R^a)-C(O)-C_{1-6}$ 烷基-和 $C_{1-6}$ 烷氧基- $C_{1-6}$ 烷基-；其中 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{2-6}$ 烯基、 $C_{2-6}$ 炔基、 $C_{3-6}$ 环烷基、 $-C_{1-6}$ 亚烷基- $C_{3-6}$ 环烷基、 $C_{1-6}$ 烷氧基、 $C_{3-6}$ 烯氧基、 $C_{3-6}$ 炔氧基、 $C_{3-6}$ 环烷氧基、 $C_{1-6}$ 烷基- $C(O)-$ 、 $C_{1-6}$ 烷基- $O-C(O)-$ 、 $C_{1-6}$ 烷基- $C(O)-O-$ 、 $C_{1-6}$ 烷基- $S(O)_w-$ 、 $C_{1-6}$ 烷基- $N(R^a)-$ 、 $C_{1-6}$ 烷基- $N(R^a)-C(O)-$ 、 $C_{1-6}$ 烷基- $C(O)-N(R^a)$ 、 $C_{1-6}$ 烷基- $N(R^a)-C(O)-N(R^a)-$ 、 $C_{1-6}$ 烷基- $N(R^a)-SO_w-$ 、 $C_{3-6}$ 环烷基- $N(R^a)-SO_w-$ 、 $C_{1-6}$ 烷基- $SO_w-N(R^a)-$ 、 $C_{3-6}$ 环烷基- $SO_w-N(R^a)-$ 、 $C_{1-6}$ 烷氧基- $C(O)-N(R^a)-$ 、 $C_{1-6}$ 烷基- $C(O)-N(R^a)-C_{1-6}$ 烷基-和 $C_{1-6}$ 烷氧基- $C_{1-6}$ 烷基-可以任选地被一个、二个、三个或更多个取代基取代，所述取代基各自独立地选自 $R^p$ ；

$R^h$ 在每次出现时独立地选自由以下组成的组： $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{3-6}$ 烯基、 $C_{3-6}$ 炔基、 $C_{3-6}$ 环烷基、 $-C_{1-6}$ 亚烷基- $C_{3-6}$ 环烷基、 $C_{1-6}$ 烷基- $S(O)_2-$ 、 $C_{3-6}$ 环烷基- $S(O)_2-$ 、 $C_{1-6}$ 烷基- $C(O)-$ 、 $C_{1-6}$ 烷氧基- $C(O)-$ 、 $R^aR^bN-C(O)-$ 和 $R^aR^bN-SO_2-$ ；其中 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{3-6}$ 烯基、 $C_{3-6}$ 炔基、 $C_{3-6}$ 环烷基、 $C_{1-6}$ 烷基- $S(O)_2-$ 、 $C_{3-6}$ 环烷基- $S(O)_2-$ 、 $C_{1-6}$ 烷基- $C(O)-$ 、 $C_{1-6}$ 烷氧基- $C(O)-$ 、 $R^aR^bN-C(O)-$ 和 $R^aR^bN-SO_2-$ 可

以任选地被一个、二个、三个或更多个取代基取代,所述取代基各自独立地选自 $R^p$ ;

$R^p$ 在每次出现时独立地选自由以下组成的组:卤素、羟基、氰基、 $C_{1-6}$ 烷氧基、 $C_{3-6}$ 环烷基、 $R^aR^bN$ -、 $R^aR^bN$ -羰基-、 $R^aR^bN-SO_2$ -和 $R^aR^bN$ -羰基- $N(R^a)$ -;

$R^a$ 和 $R^b$ 在每次出现时独立地选自由以下组成的组:氢和 $C_{1-6}$ 烷基;其中 $C_{1-6}$ 烷基可以任选地被一个或多个取代基取代,所述取代基各自独立地选自由以下组成的组:卤素、氰基、氧代和羟基;

或 $R^a$ 和 $R^b$ 与它们连接的氮一起形成4元至6元杂环基,其中4元至6元杂环基可以任选地被一个或多个取代基取代,所述取代基各自独立地选自由以下组成的组:卤素、氰基、氧代和羟基;

$R^c$ 在每次出现时独立地选自由以下组成的组:羟基、 $C_{1-4}$ 烷基和苯基;并且

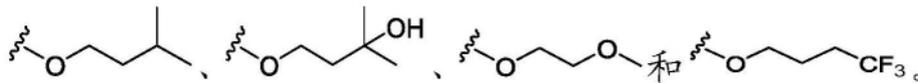
w是0、1或2。

3.如权利要求1或2所述的化合物,其中 $R^1$ 选自由以下组成的组:氢和氟。

4.如权利要求1至3中任一项所述的化合物,其中 $R^2$ 是 $-O-C_{1-6}$ 烷基;其中 $R^2$ 可以任选地被一个、二个、三个或更多个取代基取代,所述取代基各自独立地选自 $R^g$ 。

5.如权利要求4所述的化合物,其中 $R^2$ 可以任选地被一个、二个、三个或更多个取代基取代,所述取代基在每次出现时各自独立地选自由氟、羟基、 $C_{1-6}$ 烷氧基和 $R^aR^bN$ -组成的组。

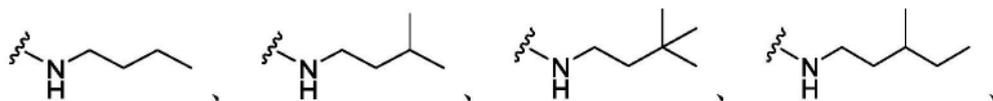
6.如权利要求4或5所述的化合物,其中 $R^2$ 选自由以下组成的组: $-OCH_3$ 、

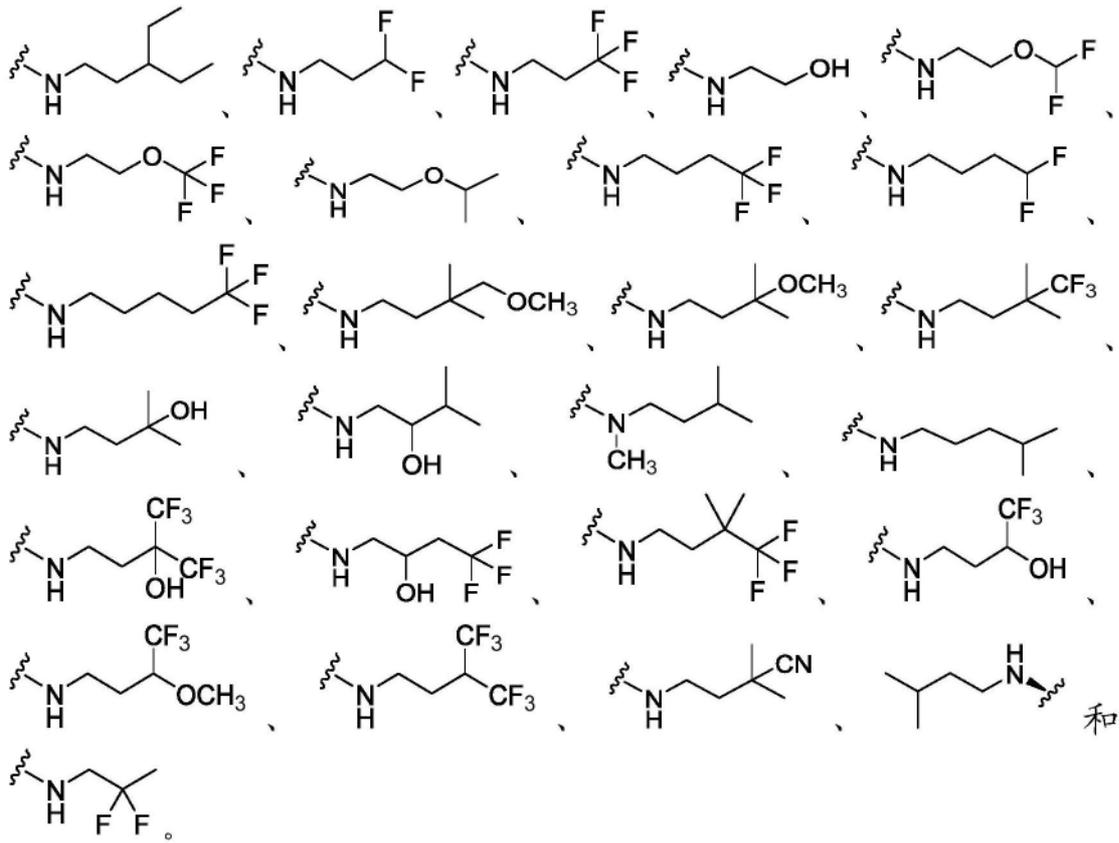


7.如权利要求1至3中任一项所述的化合物,其中 $R^2$ 是 $-N(R^a)-C_{1-8}$ 烷基,其中 $R^2$ 可以任选地被一个、二个、三个或更多个取代基取代,所述取代基各自独立地选自 $R^g$ 。

8.如权利要求7所述的化合物,其中 $R^2$ 可以任选地被一个、二个、三个或更多个取代基取代,所述取代基各自独立地选自由以下组成的组:氟、羟基、氰基和 $C_{1-6}$ 烷氧基,其中 $C_{1-6}$ 烷氧基可以任选地被一个、二个或三个氟取代。

9.如权利要求7或8所述的化合物,其中 $R^2$ 选自由以下组成的组:





10. 如权利要求1至3中任一项所述的化合物,其中R<sup>2</sup>是-C<sub>1-6</sub>亚烷基-C<sub>3-6</sub>环烷基。

## 蛋白酪氨酸磷酸酶抑制剂及其使用方法

[0001] 本申请为分案申请,原申请的申请日为2020年3月13日,申请号为202080035755.9 (PCT/US2020/022717),发明名称为“蛋白酪氨酸磷酸酶抑制剂及其使用方法”。

[0002] 相关申请的交叉参考

[0003] 本申请要求2019年3月14日申请的美国临时申请号62/818,447的优先权,所述美国临时申请的内容以引用的方式整体并入在此。

[0004] 背景

[0005] 靶向免疫逃避机制的癌症免疫治疗方案,包括检查点阻断(例如PD-1/PD-L1和CTLA-4阻断抗体),已经被证明在治疗多种癌症方面有效,显著改善了一些常规疗法难治性群体中的结果。然而,不完全临床反应以及固有或获得抗性的发展将会继续限制可能受益于检查点阻断的患者群体。

[0006] 2型非受体蛋白酪氨酸磷酸酶(PTPN2),也称为T细胞蛋白酪氨酸磷酸酶(TC-PTP),是通过从酪氨酸底物去除磷酸基来控制多个细胞调控过程的磷酸酪氨酸特异性磷酸酶的1类亚家族的细胞内成员。PTPN2被广泛表达,但表达在造血细胞和胎盘细胞中最高(Mosinger, B. Jr.等, Proc Natl Acad Sci USA 89:499-503;1992)。在人类中,通过存在两种剪接变体对PTPN2表达进行转录后控制:在剪接接点上游的C末端含有核定位信号的45kDa形式和具有C末端ER保留基序的48kDa经典形式(Tillmann U.等, Mol Cell Biol 14:3030-3040;1994)。45kDa同种型可以在某些细胞压力条件下被动地渗入胞质液。两种同种型都具有N末端磷酸酪氨酸磷酸酶催化结构域。PTPN2负调控非受体酪氨酸激酶(例如JAK1、JAK3)、受体酪氨酸激酶(例如INSR、EGFR、CSF1R、PDGFR)、转录因子(例如STAT1、STAT3、STAT5a/b)和Src家族激酶(例如Fyn、Lck)的信号传导。作为JAK-STAT途径的一个重要负调控因子,PTPN2功能是通过细胞因子受体(包括IFN $\gamma$ )直接调控信号传导。PTPN2催化结构域与PTPN1(也称为PTP1B)具有74%序列同源性,并且具有类似的酶动力学(Romsicki Y.等, Arch Biochem Biophys 414:40-50;2003)。

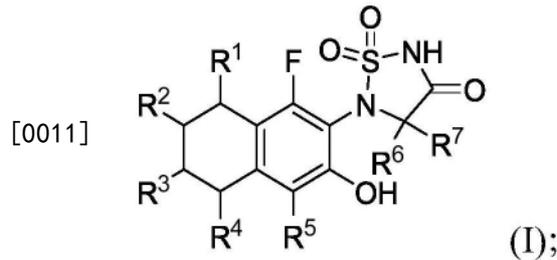
[0007] 在小鼠B16F10可移植肿瘤模型中使用CRISPR/Cas9基因组编辑进行功能丧失体内基因筛检的数据显示,肿瘤细胞中缺失Ptpn2基因改善了对GM-CSF分泌疫苗(GVAX)加PD-1检查点阻断的免疫治疗方案的反应(Manguso R. T.等, Nature 547:413-418;2017)。Ptpn2丧失通过增强IFN $\gamma$ 介导的对抗原呈递和生长抑制的作用使肿瘤对免疫治疗敏感。相同筛检还显示已知参与免疫逃避的基因(包括PD-L1和CD47)在免疫治疗选择性压力也被耗竭,而参与IFN $\gamma$ 信号传导途径的基因(包括IFNGR、JAK1和STAT1)被增浓。这些观测结果指向了增强IFN $\gamma$ 感测和信号传导的治疗策略在增强癌症免疫治疗方案的功效方面的推定作用。

[0008] 1型非受体蛋白酪氨酸磷酸酶(PTPN1),也称为蛋白酪氨酸磷酸酶-1B(PTP1B),已经被证明在胰岛素和瘦素信号传导中起关键作用,并且是下调胰岛素和瘦素受体信号传导途径二者的主要机制(Kenner K. A.等, J Biol Chem 271:19810-19816,1996)。缺乏PTPN1的动物具有改善的葡萄糖调控和脂质轮廓,并且在用高脂饮食处理时对体重增加具有抗性(Elchebly M.等, Science 283:1544-1548,1999)。因此,PTPN1抑制剂有望可用于治疗2型糖尿病、肥胖症和代谢综合征。

## 发明概要

[0009] 本发明至少部分针对用于抑制蛋白酪氨酸磷酸酶,例如2型非受体蛋白酪氨酸磷酸酶(PTPN2)和/或1型非受体蛋白酪氨酸磷酸酶((PTPN1),也称为蛋白酪氨酸磷酸酶1B(PTP1B))的化合物、组合物和方法。在一些实施方案中,本文公开了蛋白酪氨酸磷酸酶(例如PTPN2和/或PTPN1)的抑制剂,其包含本文公开的化合物。在其他实施方案中,本文公开了治疗积极响应于PTPN2或PTPN1抑制剂治疗的疾病或病症(例如癌症、2型糖尿病、肥胖症、代谢疾病或任何其他疾病、病症或疾患)的方法,所述方法包括施用有效量的本文公开的化合物。

[0010] 举例来说,本文公开了由式(I)表示的化合物:



[0012] 或其药学上可接受的盐,其中:

[0013] Z选自由以下组成的组:C(H) ( $R^3$ )、一个键和N( $R^8$ );

[0014]  $R^1$ 选自由以下组成的组:氢、卤素、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{3-6}$ 环烷基和- $O-C_{1-6}$ 烷基;

[0015] 其中 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{3-6}$ 环烷基和- $O-C_{1-6}$ 烷基可以任选地在一个或多个可用碳上被一个、二个、三个或更多个取代基取代,所述取代基各自独立地选自 $R^8$ ;

[0016]  $R^2$ 选自由以下组成的组:氢、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{2-6}$ 烯基、- $O-C_{1-6}$ 烷基、 $-NH_2$ 、 $-N(R^a)-C_{1-8}$ 烷基、 $-N(R^a)-C_{3-6}$ 环烷基、 $-N(R^a)-C_{1-6}$ 亚烷基- $C_{3-6}$ 环烷基、 $-N(R^a)-C_{1-6}$ 亚烷基-Si( $R^c$ )<sub>3</sub>、 $-C_{1-6}$ 亚烷基-N( $R^a$ )- $C_{1-6}$ 烷基、 $-C_{1-6}$ 亚烷基-N( $R^a$ )- $C_{1-6}$ 亚烷基- $C_{3-6}$ 环烷基、 $-C_{1-6}$ 亚烷基-N( $R^a$ )( $R^b$ )、 $-N(R^a)-(C=N(R^b))-C_{1-6}$ 烷基、 $-S(O)_w-C_{1-6}$ 烷基、 $-C(O)-N(R^a)-C_{1-6}$ 烷基、 $-N(R^a)-C(O)-C_{1-6}$ 烷基、 $-O-C(O)-N(R^a)-C_{1-6}$ 烷基、 $-O-C(O)-N(R^a)-$ 苯基、 $-N(R^a)-C(O)-O-C_{1-6}$ 烷基、 $C_{3-6}$ 环烷基、 $-C_{1-6}$ 亚烷基- $C_{3-6}$ 环烷基、 $-O-C_{1-6}$ 亚烷基- $C_{3-6}$ 环烷基、5元至6元杂芳基、4元至6元杂环基、 $-N(R^a)-4$ 元至6元杂环基、 $-C_{1-6}$ 亚烷基-4元至6元杂环基、 $-O-C_{1-6}$ 亚烷基-4元至6元杂环基、 $-N(R^a)-C_{1-6}$ 亚烷基-4元至6元杂环基、 $-N(R^a)-C_{1-6}$ 亚烷基-5元至6元杂芳基和 $-N(R^a)-C_{1-6}$ 亚烷基-苯基;

[0017] 其中 $-C_{1-6}$ 烷基、 $-C_{2-6}$ 烯基、 $-O-C_{1-6}$ 烷基、 $-N(R^a)-C_{1-8}$ 烷基、 $-N(R^a)-C_{3-6}$ 环烷基、 $-N(R^a)-C_{1-6}$ 亚烷基- $C_{3-6}$ 环烷基、 $-N(R^a)-C_{1-6}$ 亚烷基-Si( $R^c$ )<sub>3</sub>、 $-C_{1-6}$ 亚烷基-N( $R^a$ )- $C_{1-6}$ 烷基、 $-C_{1-6}$ 亚烷基-N( $R^a$ )- $C_{1-6}$ 亚烷基- $C_{3-6}$ 环烷基、 $-N(R^a)-(C=N(R^b))-C_{1-6}$ 烷基、 $-S(O)_w-C_{1-6}$ 烷基、 $-C(O)-N(R^a)-C_{1-6}$ 烷基、 $-N(R^a)-C(O)-C_{1-6}$ 烷基、 $-O-C(O)-N(R^a)-C_{1-6}$ 烷基、 $-O-C(O)-N(R^a)-$ 苯基、 $-N(R^a)-C(O)-O-C_{1-6}$ 烷基、 $C_{3-6}$ 环烷基、 $-C_{1-6}$ 亚烷基- $C_{3-6}$ 环烷基、 $-O-C_{1-6}$ 亚烷基- $C_{3-6}$ 环烷基、5元至6元杂芳基、4元至6元杂环基、 $-N(R^a)-4$ 元至6元杂环基、 $-C_{1-6}$ 亚烷基-4元至6元杂环基、 $-O-C_{1-6}$ 亚烷基-4元至6元杂环基、 $-N(R^a)-C_{1-6}$ 亚烷基-4元至6元杂环基、 $-N(R^a)-C_{1-6}$ 亚烷基-5元至6元杂芳基和 $-N(R^a)-C_{1-6}$ 亚烷基-苯基可以任选地在一个或多个可用碳上被一个、二个、三个或更多个取代基取代,所述取代基各自独立地选自 $R^8$ ;

[0018] 其中如果5元至6元杂芳基、4元至6元杂环基、 $-N(R^a)-4$ 元至6元杂环基、 $-C_{1-6}$ 亚烷

基-4元至6元杂环基、-O-C<sub>1-6</sub>亚烷基-4元至6元杂环基、-N(R<sup>a</sup>)-C<sub>1-6</sub>亚烷基-4元至6元杂环基或-N(R<sup>a</sup>)-C<sub>1-6</sub>亚烷基-5元至6元杂芳基含有可取代的环氮原子,则所述环氮原子可以任选地被R<sup>h</sup>取代;并且

[0019] 其中如果Z是C(H)(R<sup>3</sup>),则R<sup>2</sup>不是-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>;

[0020] R<sup>2'</sup>选自由以下组成的组:氢、-NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>和-N(R<sup>a</sup>)-N(R<sup>b</sup>)-C(O)-苯基;

[0021] R<sup>3</sup>选自由以下组成的组:氢、-C<sub>1-6</sub>烷基、-O-C<sub>1-6</sub>烷基、-O-C<sub>1-6</sub>亚烷基-C<sub>3-6</sub>环烷基、-N(R<sup>a</sup>)-C<sub>1-6</sub>烷基、-N(R<sup>a</sup>)-C<sub>1-6</sub>亚烷基-C<sub>3-6</sub>环烷基、-S(O)<sub>w</sub>-C<sub>1-6</sub>烷基、-C(O)-N(R<sup>a</sup>)-C<sub>1-6</sub>烷基、-N(R<sup>a</sup>)-C(O)-C<sub>1-6</sub>烷基和-C<sub>1-6</sub>亚烷基-4元至6元杂环基;

[0022] 其中-C<sub>1-6</sub>烷基、-O-C<sub>1-6</sub>烷基、-O-C<sub>1-6</sub>亚烷基-C<sub>3-6</sub>环烷基、-N(R<sup>a</sup>)-C<sub>1-6</sub>烷基、-N(R<sup>a</sup>)-C<sub>1-6</sub>亚烷基-C<sub>3-6</sub>环烷基、-S(O)<sub>w</sub>-C<sub>1-6</sub>烷基、-C(O)-N(R<sup>a</sup>)-C<sub>1-6</sub>烷基、-N(R<sup>a</sup>)-C(O)-C<sub>1-6</sub>烷基和-C<sub>1-6</sub>亚烷基-4元至6元杂环基可以任选地在—个或多个可用碳上被一个、二个、三个或更多个取代基取代,所述取代基各自独立地选自R<sup>g</sup>;并且

[0023] 其中如果-C<sub>1-6</sub>亚烷基-4元至6元杂环基含有可取代的环氮原子,则所述环氮原子可以任选地被R<sup>h</sup>取代;

[0024] R<sup>4</sup>选自由以下组成的组:氢、卤素、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>3-6</sub>环烷基和-C<sub>1-6</sub>亚烷基-4元至6元杂环基;

[0025] 其中C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>3-6</sub>环烷基和-C<sub>1-6</sub>亚烷基-4元至6元杂环基可以任选地在—个或多个可用碳上被一个、二个、三个或更多个取代基取代,所述取代基各自独立地选自R<sup>g</sup>;并且

[0026] 其中如果-C<sub>1-6</sub>亚烷基-4元至6元杂环基含有可取代的环氮原子,则所述环氮原子可以任选地被R<sup>h</sup>取代;

[0027] R<sup>5</sup>选自由以下组成的组:氢、氘、卤素、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>3-6</sub>环烷基和-C<sub>1-6</sub>亚烷基-4元至6元杂环基;

[0028] 其中C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>3-6</sub>环烷基和-C<sub>1-6</sub>亚烷基-4元至6元杂环基可以任选地在—个或多个可用碳上被一个、二个、三个或更多个取代基取代,所述取代基各自独立地选自R<sup>g</sup>;并且

[0029] 其中如果-C<sub>1-6</sub>亚烷基-4元至6元杂环基含有可取代的环氮原子,则所述环氮原子可以任选地被R<sup>h</sup>取代;

[0030] R<sup>6</sup>选自由以下组成的组:氢和氘;

[0031] R<sup>7</sup>选自由以下组成的组:氢和氘;

[0032] R<sup>8</sup>选自由以下组成的组:氢和C<sub>1-6</sub>烷基;

[0033] R<sup>g</sup>在每次出现时独立地选自由以下组成的组:氢、卤素、羟基、氰基、硝基、氧代、R<sup>a</sup>R<sup>b</sup>N-、R<sup>a</sup>R<sup>b</sup>N-C(O)-、R<sup>a</sup>R<sup>b</sup>N-SO<sub>w</sub>-、R<sup>a</sup>R<sup>b</sup>N-C(O)-N(R<sup>a</sup>)-、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>2-6</sub>烯基、C<sub>2-6</sub>炔基、C<sub>3-6</sub>环烷基、C<sub>3-6</sub>环烷基-C<sub>1-6</sub>亚烷基-、C<sub>1-6</sub>烷氧基、C<sub>3-6</sub>烯氧基、C<sub>3-6</sub>炔氧基、C<sub>3-6</sub>环烷氧基、C<sub>1-6</sub>烷基-C(O)-、C<sub>1-6</sub>烷基-O-C(O)-、C<sub>1-6</sub>烷基-C(O)-O-、C<sub>1-6</sub>烷基-S(O)<sub>w</sub>-、C<sub>1-6</sub>烷基-N(R<sup>a</sup>)-、C<sub>1-6</sub>烷基-N(R<sup>a</sup>)-C(O)-、C<sub>1-6</sub>烷基-C(O)-N(R<sup>a</sup>)-、C<sub>1-6</sub>烷基-N(R<sup>a</sup>)-C(O)-N(R<sup>a</sup>)-、C<sub>1-6</sub>烷基-N(R<sup>a</sup>)-SO<sub>w</sub>-、C<sub>3-6</sub>环烷基-N(R<sup>a</sup>)-SO<sub>w</sub>-、C<sub>1-6</sub>烷基-SO<sub>w</sub>-N(R<sup>a</sup>)-、C<sub>3-6</sub>环烷基-SO<sub>w</sub>-N(R<sup>a</sup>)-、C<sub>1-6</sub>烷氧基-C(O)-N(R<sup>a</sup>)-、C<sub>1-6</sub>烷基-C(O)-N(R<sup>a</sup>)-C<sub>1-6</sub>烷基-、C<sub>1-6</sub>烷基-N(R<sup>a</sup>)-C(O)-C<sub>1-6</sub>烷基-和C<sub>1-6</sub>烷氧基-C<sub>1-6</sub>烷基-;其中C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>2-6</sub>烯基、C<sub>2-6</sub>炔基、C<sub>3-6</sub>环烷基、-C<sub>1-6</sub>亚烷基-C<sub>3-6</sub>环烷基、C<sub>1-6</sub>烷氧基、C<sub>3-6</sub>烯氧基、C<sub>3-6</sub>炔氧基、C<sub>3-6</sub>环烷氧基、C<sub>1-6</sub>烷基-C(O)-、C<sub>1-6</sub>烷基-O-C(O)-、C<sub>1-6</sub>烷基-C(O)-O-、C<sub>1-6</sub>烷基-S(O)<sub>w</sub>-、C<sub>1-6</sub>烷基-N(R<sup>a</sup>)-、C<sub>1-6</sub>烷基-N(R<sup>a</sup>)-C(O)-、C<sub>1-6</sub>烷基-C(O)-N(R<sup>a</sup>)-、C<sub>1-6</sub>烷基-N

(R<sup>a</sup>)-C(O)-N(R<sup>a</sup>)-、C<sub>1-6</sub>烷基-N(R<sup>a</sup>)-SO<sub>w</sub>-、C<sub>3-6</sub>环烷基-N(R<sup>a</sup>)-SO<sub>w</sub>-、C<sub>1-6</sub>烷基-SO<sub>w</sub>-N(R<sup>a</sup>)-、C<sub>3-6</sub>环烷基-SO<sub>w</sub>-N(R<sup>a</sup>)-、C<sub>1-6</sub>烷氧基-C(O)-N(R<sup>a</sup>)-、C<sub>1-6</sub>烷基-C(O)-N(R<sup>a</sup>)-C<sub>1-6</sub>烷基-、C<sub>1-6</sub>烷基-N(R<sup>a</sup>)-C(O)-C<sub>1-6</sub>烷基-和C<sub>1-6</sub>烷氧基-C<sub>1-6</sub>烷基-可以任选地被一个、二个、三个或更多个取代基取代,所述取代基各自独立地选自R<sup>P</sup>;

[0034] R<sup>h</sup>在每次出现时独立地选自由以下组成的组:C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>3-6</sub>烯基、C<sub>3-6</sub>炔基、C<sub>3-6</sub>环烷基、-C<sub>1-6</sub>亚烷基-C<sub>3-6</sub>环烷基、C<sub>1-6</sub>烷基-S(O)<sub>2</sub>-、C<sub>3-6</sub>环烷基-S(O)<sub>2</sub>-、C<sub>1-6</sub>烷基-C(O)-、C<sub>1-6</sub>烷氧基-C(O)-、R<sup>a</sup>R<sup>b</sup>N-C(O)-和R<sup>a</sup>R<sup>b</sup>N-SO<sub>2</sub>-;其中C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>3-6</sub>烯基、C<sub>3-6</sub>炔基、C<sub>3-6</sub>环烷基、C<sub>1-6</sub>烷基-S(O)<sub>2</sub>-、C<sub>3-6</sub>环烷基-S(O)<sub>2</sub>-、C<sub>1-6</sub>烷基-C(O)-、C<sub>1-6</sub>烷氧基-C(O)-、R<sup>a</sup>R<sup>b</sup>N-C(O)-和R<sup>a</sup>R<sup>b</sup>N-SO<sub>2</sub>-可以任选地被一个、二个、三个或更多个取代基取代,所述取代基各自独立地选自R<sup>P</sup>;

[0035] R<sup>P</sup>在每次出现时独立地选自由以下组成的组:卤素、羟基、氰基、C<sub>1-6</sub>烷氧基、C<sub>3-6</sub>环烷基、R<sup>a</sup>R<sup>b</sup>N-、R<sup>a</sup>R<sup>b</sup>N-羰基-、R<sup>a</sup>R<sup>b</sup>N-SO<sub>2</sub>-和R<sup>a</sup>R<sup>b</sup>N-羰基-N(R<sup>a</sup>)-;

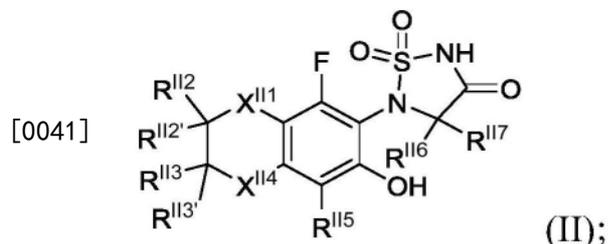
[0036] R<sup>a</sup>和R<sup>b</sup>在每次出现时独立地选自由以下组成的组:氢和C<sub>1-6</sub>烷基;其中C<sub>1-6</sub>烷基可以任选地被一个或多个取代基取代,所述取代基各自独立地选自由以下组成的组:卤素、氰基、氧代和羟基;

[0037] 或R<sup>a</sup>和R<sup>b</sup>与它们连接的氮一起形成4元至6元杂环基,其中4元至6元杂环基可以任选地被一个或多个取代基取代,所述取代基各自独立地选自由以下组成的组:卤素、氰基、氧代和羟基;

[0038] R<sup>c</sup>在每次出现时独立地选自由以下组成的组:羟基、C<sub>1-4</sub>烷基和苯基;并且

[0039] w是0、1或2。

[0040] 本文还公开了一种由式(II)表示的化合物:



[0042] 或其药学上可接受的盐,其中:

[0043] X<sup>II1</sup>选自由以下组成的组:0和C(R<sup>III1</sup>)(R<sup>III1'</sup>);

[0044] X<sup>II4</sup>选自由以下组成的组:0和C(R<sup>III4</sup>)(R<sup>III4'</sup>);

[0045] 其中X<sup>II1</sup>和X<sup>II4</sup>中至少一个是0;

[0046] R<sup>III1</sup>和R<sup>III1'</sup>各自独立地选自由以下组成的组:氢、卤素、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>2-6</sub>烯基、C<sub>2-6</sub>炔基和C<sub>3-6</sub>环烷基;

[0047] 其中C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>2-6</sub>烯基、C<sub>2-6</sub>炔基和C<sub>3-6</sub>环烷基可以任选地在在一个或多个可用碳上被一个、二个、三个或更多个取代基取代,所述取代基各自独立地选自R<sup>IIg</sup>;

[0048] R<sup>II2</sup>选自由以下组成的组:氢、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>2-6</sub>烯基、C<sub>2-6</sub>炔基、-O-C<sub>1-6</sub>烷基、-N(R<sup>IIa</sup>)-C<sub>1-6</sub>烷基、-N(R<sup>IIa</sup>)-C<sub>1-6</sub>亚烷基-C<sub>3-6</sub>环烷基、-S(O)<sub>2</sub>-C<sub>1-6</sub>烷基、-C(O)-N(R<sup>IIa</sup>)-C<sub>1-6</sub>烷基、-N(R<sup>IIa</sup>)-C(O)-C<sub>1-6</sub>烷基、-O-C(O)-N(R<sup>IIa</sup>)-C<sub>1-6</sub>烷基、-N(R<sup>IIa</sup>)-C(O)-O-C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>3-6</sub>环烷基、苯基、5元至6元杂芳基、4元至6元杂环基、-C<sub>1-6</sub>亚烷基-C<sub>3-6</sub>环烷基、-C<sub>1-6</sub>亚烷基-苯基、-C<sub>1-6</sub>亚烷基-5元至6元杂芳基、-C<sub>1-6</sub>亚烷基-4元至6元杂环基、-O-C<sub>1-6</sub>亚烷基-C<sub>3-6</sub>环烷基、-N(R<sup>IIa</sup>)-

4元至6元杂环基、-O-C<sub>1-6</sub>亚烷基-4元至6元杂环基、-N(R<sup>IIa</sup>)-C<sub>1-6</sub>亚烷基-4元至6元杂环基、-N(R<sup>IIa</sup>)-C<sub>1-6</sub>亚烷基-5元至6元杂芳基和-N(R<sup>IIa</sup>)-C<sub>1-6</sub>亚烷基-苯基；

[0049] 其中C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>2-6</sub>烯基、C<sub>2-6</sub>炔基、-O-C<sub>1-6</sub>烷基、-N(R<sup>IIa</sup>)-C<sub>1-6</sub>烷基、-N(R<sup>IIa</sup>)-C<sub>1-6</sub>亚烷基-C<sub>3-6</sub>环烷基、-S(O)<sub>2</sub>-C<sub>1-6</sub>烷基、-C(O)-N(R<sup>IIa</sup>)-C<sub>1-6</sub>烷基、-N(R<sup>IIa</sup>)-C(O)-C<sub>1-6</sub>烷基、-O-C(O)-N(R<sup>IIa</sup>)-C<sub>1-6</sub>烷基、-N(R<sup>IIa</sup>)-C(O)-O-C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>3-6</sub>环烷基、苯基、5元至6元杂芳基、4元至6元杂环基、-C<sub>1-6</sub>亚烷基-C<sub>3-6</sub>环烷基、-C<sub>1-6</sub>亚烷基-苯基、-C<sub>1-6</sub>亚烷基-5元至6元杂芳基、-C<sub>1-6</sub>亚烷基-4元至6元杂环基、-O-C<sub>1-6</sub>亚烷基-C<sub>3-6</sub>环烷基、-N(R<sup>IIa</sup>)-4元至6元杂环基、-O-C<sub>1-6</sub>亚烷基-4元至6元杂环基、-N(R<sup>IIa</sup>)-C<sub>1-6</sub>亚烷基-4元至6元杂环基、-N(R<sup>IIa</sup>)-C<sub>1-6</sub>亚烷基-5元至6元杂芳基和-N(R<sup>IIa</sup>)-C<sub>1-6</sub>亚烷基-苯基可以任选地在—个或多个可用碳上被一个、二个、三个或更多个取代基取代，所述取代基各自独立地选自R<sup>IIg</sup>；

[0050] 其中如果5元至6元杂芳基、4元至6元杂环基、-C<sub>1-6</sub>亚烷基-5元至6元杂芳基、-C<sub>1-6</sub>亚烷基-4元至6元杂环基、-N(R<sup>IIa</sup>)-4元至6元杂环基、-O-C<sub>1-6</sub>亚烷基-4元至6元杂环基、-N(R<sup>IIa</sup>)-C<sub>1-6</sub>亚烷基-4元至6元杂环基或-N(R<sup>IIa</sup>)-C<sub>1-6</sub>亚烷基-5元至6元杂芳基含有可取代的环氮原子，则所述环氮原子可以任选地被R<sup>IIh</sup>取代；并且

[0051] 其中如果R<sup>II2</sup>是-O-C<sub>1-6</sub>烷基、-N(R<sup>IIa</sup>)-C<sub>1-6</sub>烷基、-N(R<sup>IIa</sup>)-C<sub>1-6</sub>亚烷基-C<sub>3-6</sub>环烷基、-S(O)<sub>2</sub>-C<sub>1-6</sub>烷基、-N(R<sup>IIa</sup>)-C(O)-C<sub>1-6</sub>烷基、-O-C(O)-N(R<sup>IIa</sup>)-C<sub>1-6</sub>烷基、-N(R<sup>IIa</sup>)-C(O)-O-C<sub>1-6</sub>烷基、-O-C<sub>1-6</sub>亚烷基-C<sub>3-6</sub>环烷基、-N(R<sup>IIa</sup>)-4元至6元杂环基、-O-C<sub>1-6</sub>亚烷基-4元至6元杂环基、-N(R<sup>IIa</sup>)-C<sub>1-6</sub>亚烷基-4元至6元杂环基、-N(R<sup>IIa</sup>)-C<sub>1-6</sub>亚烷基-5元至6元杂芳基或-N(R<sup>IIa</sup>)-C<sub>1-6</sub>亚烷基-苯基；则X<sup>III1</sup>是C(R<sup>III1</sup>)(R<sup>III1</sup>)’并且X<sup>III4</sup>是O；

[0052] R<sup>II2</sup>’选自由以下组成的组：氢、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>2-6</sub>烯基、C<sub>2-6</sub>炔基、C<sub>3-6</sub>环烷基、苯基、5元至6元杂芳基、4元至6元杂环基、-C<sub>1-6</sub>亚烷基-C<sub>3-6</sub>环烷基、-C<sub>1-6</sub>亚烷基-苯基、-C<sub>1-6</sub>亚烷基-5元至6元杂芳基和-C<sub>1-6</sub>亚烷基-4元至6元杂环基；

[0053] 其中C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>2-6</sub>烯基、C<sub>2-6</sub>炔基、C<sub>3-6</sub>环烷基、苯基、5元至6元杂芳基、4元至6元杂环基、-C<sub>1-6</sub>亚烷基-C<sub>3-6</sub>环烷基、-C<sub>1-6</sub>亚烷基-苯基、-C<sub>1-6</sub>亚烷基-5元至6元杂芳基和-C<sub>1-6</sub>亚烷基-4元至6元杂环基可以任选地在—个或多个可用碳上被一个、二个、三个或更多个取代基取代，所述取代基各自独立地选自R<sup>IIg</sup>；

[0054] 其中如果5元至6元杂芳基、4元至6元杂环基、-C<sub>1-6</sub>亚烷基-5元至6元杂芳基或-C<sub>1-6</sub>亚烷基-4元至6元杂环基含有可取代的环氮原子，则所述环氮原子可以任选地被R<sup>IIh</sup>取代；

[0055] R<sup>II3</sup>和R<sup>II3</sup>’各自独立地选自由以下组成的组：氢、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>2-6</sub>烯基、C<sub>2-6</sub>炔基和C<sub>3-6</sub>环烷基；

[0056] 其中C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>2-6</sub>烯基、C<sub>2-6</sub>炔基和C<sub>3-6</sub>环烷基可以任选地在—个或多个可用碳上被一个、二个、三个或更多个取代基取代，所述取代基各自独立地选自R<sup>IIg</sup>；

[0057] R<sup>II4</sup>和R<sup>II4</sup>’各自独立地选自由以下组成的组：氢、卤素、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>2-6</sub>烯基、C<sub>2-6</sub>炔基和C<sub>3-6</sub>环烷基；

[0058] 其中C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>2-6</sub>烯基、C<sub>2-6</sub>炔基和C<sub>3-6</sub>环烷基可以任选地在—个或多个可用碳上被一个、二个、三个或更多个取代基取代，所述取代基各自独立地选自R<sup>IIg</sup>；

[0059] R<sup>II5</sup>选自由以下组成的组：氢、氘、卤素、C<sub>1-6</sub>烷基和C<sub>3-6</sub>环烷基；

[0060] 其中C<sub>1-6</sub>烷基和C<sub>3-6</sub>环烷基可以任选地在—个或多个可用碳上被一个、二个、三个或更多个取代基取代，所述取代基各自独立地选自R<sup>IIg</sup>；

[0061]  $R^{II6}$ 选自由以下组成的组:氢和氘;

[0062]  $R^{II7}$ 选自由以下组成的组:氢和氘;

[0063]  $R^{IIg}$ 在每次出现时独立地选自由以下组成的组:氢、卤素、羟基、氰基、硝基、氧代、 $R^{IIa}R^{IIb}N-$ 、 $R^{IIa}R^{IIb}N-C(O)-$ 、 $R^{IIa}R^{IIb}N-SO_w-$ 、 $R^{IIa}R^{IIb}N-C(O)-N(R^{IIIa})-$ 、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{2-6}$ 烯基、 $C_{2-6}$ 炔基、 $C_{3-6}$ 环烷基、 $C_{3-6}$ 环烷基- $C_{1-6}$ 亚烷基-、 $C_{1-6}$ 烷氧基、 $C_{3-6}$ 烯氧基、 $C_{3-6}$ 炔氧基、 $C_{3-6}$ 环烷氧基、 $C_{1-6}$ 烷基- $C(O)-$ 、 $C_{1-6}$ 烷基- $O-C(O)-$ 、 $C_{1-6}$ 烷基- $C(O)-O-$ 、 $C_{1-6}$ 烷基- $S(O)_w-$ 、 $C_{1-6}$ 烷基- $N(R^{IIa})-$ 、 $C_{1-6}$ 烷基- $N(R^{IIa})-C(O)-$ 、 $C_{1-6}$ 烷基- $C(O)-N(R^{IIa})-$ 、 $C_{1-6}$ 烷基- $N(R^{IIa})-C(O)-N(R^{IIa})-$ 、 $C_{1-6}$ 烷基- $N(R^{IIa})-SO_w-$ 、 $C_{3-6}$ 环烷基- $N(R^{IIa})-SO_w-$ 、 $C_{1-6}$ 烷基- $SO_w-N(R^{IIa})-$ 、 $C_{3-6}$ 环烷基- $SO_w-N(R^{IIa})-$ 、 $C_{1-6}$ 烷氧基- $C(O)-N(R^{IIa})-$ 、 $C_{1-6}$ 烷基- $C(O)-N(R^{IIa})-$ 、 $C_{1-6}$ 烷基-、 $C_{1-6}$ 烷基- $N(R^{IIa})-C(O)-C_{1-6}$ 烷基-和 $C_{1-6}$ 烷氧基- $C_{1-6}$ 烷基-;其中 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{2-6}$ 烯基、 $C_{2-6}$ 炔基、 $C_{3-6}$ 环烷基、 $C_{1-6}$ 亚烷基- $C_{3-6}$ 环烷基、 $C_{1-6}$ 烷氧基、 $C_{3-6}$ 烯氧基、 $C_{3-6}$ 炔氧基、 $C_{3-6}$ 环烷氧基、 $C_{1-6}$ 烷基- $C(O)-$ 、 $C_{1-6}$ 烷基- $O-C(O)-$ 、 $C_{1-6}$ 烷基- $C(O)-O-$ 、 $C_{1-6}$ 烷基- $S(O)_w-$ 、 $C_{1-6}$ 烷基- $N(R^{IIa})-$ 、 $C_{1-6}$ 烷基- $N(R^{IIa})-C(O)-$ 、 $C_{1-6}$ 烷基- $C(O)-N(R^{IIa})-$ 、 $C_{1-6}$ 烷基- $N(R^{IIa})-C(O)-N(R^{IIa})-$ 、 $C_{1-6}$ 烷基- $N(R^{IIa})-SO_w-$ 、 $C_{3-6}$ 环烷基- $N(R^{IIa})-SO_w-$ 、 $C_{1-6}$ 烷基- $SO_w-N(R^{IIa})-$ 、 $C_{3-6}$ 环烷基- $SO_w-N(R^{IIa})-$ 、 $C_{1-6}$ 烷氧基- $C(O)-N(R^{IIa})-$ 、 $C_{1-6}$ 烷基- $C(O)-N(R^{IIa})-$ 、 $C_{1-6}$ 烷基-、 $C_{1-6}$ 烷基- $N(R^{IIa})-C(O)-C_{1-6}$ 烷基-和 $C_{1-6}$ 烷氧基- $C_{1-6}$ 烷基-可以任选地被一个、二个、三个或更多个取代基取代,所述取代基各自独立地选自 $R^{IIP}$ ;

[0064]  $R^{IIh}$ 在每次出现时独立地选自由以下组成的组: $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{3-6}$ 烯基、 $C_{3-6}$ 炔基、 $C_{3-6}$ 环烷基、 $C_{1-6}$ 烷基- $S(O)_2-$ 、 $C_{3-6}$ 环烷基- $S(O)_2-$ 、 $C_{1-6}$ 烷基- $C(O)-$ 、 $C_{1-6}$ 烷氧基- $C(O)-$ 、 $R^{IIa}R^{IIb}N-C(O)-$ 和 $R^{IIa}R^{IIb}N-SO_2-$ ;其中 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{3-6}$ 烯基、 $C_{3-6}$ 炔基、 $C_{3-6}$ 环烷基、 $C_{1-6}$ 烷基- $S(O)_2-$ 、 $C_{3-6}$ 环烷基- $S(O)_2-$ 、 $C_{1-6}$ 烷基- $C(O)-$ 、 $C_{1-6}$ 烷氧基- $C(O)-$ 、 $R^{IIa}R^{IIb}N-C(O)-$ 和 $R^{IIa}R^{IIb}N-SO_2-$ 可以任选地被一个、二个、三个或更多个取代基取代,所述取代基各自独立地选自 $R^{IIP}$ ;

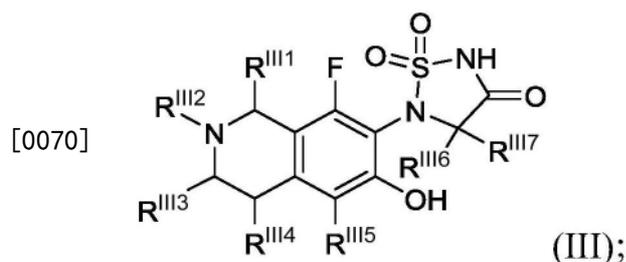
[0065]  $R^{IIP}$ 在每次出现时独立地选自由以下组成的组:卤素、羟基、氰基、 $C_{1-6}$ 烷氧基、 $C_{3-6}$ 环烷基、 $R^{IIa}R^{IIb}N-$ 、 $R^{IIa}R^{IIb}N-$ 羰基-、 $R^{IIa}R^{IIb}N-SO_2-$ 和 $R^{IIa}R^{IIb}N-$ 羰基- $N(R^{IIa})-$ ;

[0066]  $R^{IIa}$ 和 $R^{IIb}$ 在每次出现时独立地选自由以下组成的组:氢和 $C_{1-3}$ 烷基;其中 $C_{1-3}$ 烷基可以任选地被一个或多个取代基取代,所述取代基各自独立地选自由以下组成的组:卤素、氰基、氧代和羟基;

[0067] 或者 $R^{IIa}$ 和 $R^{IIb}$ 与它们连接的氮一起形成4元至6元杂环基,其中4元至6元杂环基可以任选地被一个或多个取代基取代,所述取代基各自独立地选自由以下组成的组:卤素、氰基、氧代和羟基;并且

[0068]  $w$ 是0、1或2。

[0069] 本文还公开了一种由式(III)表示的化合物:



[0071] 或其药学上可接受的盐,其中:

- [0072]  $R^{III1}$  选自由以下组成的组:氢、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{2-6}$ 烯基和 $C_{2-6}$ 炔基;
- [0073]  $R^{III2}$  选自由以下组成的组:氢、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{2-6}$ 烯基、 $C_{2-6}$ 炔基、 $C_{3-6}$ 环烷基、苯基、4元至7元杂环基、5元至6元杂芳基、 $-C_{1-6}$ 亚烷基- $C_{3-8}$ 环烷基、 $-C_{1-6}$ 亚烷基-苯基、 $-C_{1-6}$ 亚烷基-4元至7元杂环基、 $-C_{1-6}$ 亚烷基-5元至6元杂芳基、 $-C(O)-C_{1-6}$ 烷基、 $-C(O)-O-C_{1-6}$ 烷基、 $-C(O)-C_{1-6}$ 亚烷基- $C_{3-8}$ 环烷基、 $-C(O)-N(R^{IIIa})-C_{1-6}$ 烷基、 $-C(O)-N(R^{IIIa})-C_{1-6}$ 亚烷基- $C_{3-6}$ 环烷基、 $-C(O)-N(R^{IIIa})-C_{1-6}$ 亚烷基-苯基、 $-C(O)-N(R^{IIIa})-C_{1-6}$ 亚烷基-4元至7元杂环基、 $-C(O)-N(R^{IIIa})-C_{1-6}$ 亚烷基-5元至6元杂芳基、 $-C=N(R^{IIIa})-C_{1-6}$ 烷基和 $-S(O)_2-C_{1-6}$ 烷基;
- [0074] 其中 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{2-6}$ 烯基、 $C_{2-6}$ 炔基、 $C_{3-6}$ 环烷基、苯基、4元至7元杂环基、5元至6元杂芳基、 $-C_{1-6}$ 亚烷基- $C_{3-8}$ 环烷基、 $-C_{1-6}$ 亚烷基-苯基、 $-C_{1-6}$ 亚烷基-4元至7元杂环基、 $-C_{1-6}$ 亚烷基-5元至6元杂芳基、 $-C(O)-C_{1-6}$ 烷基、 $-C(O)-O-C_{1-6}$ 烷基、 $-C(O)-C_{1-6}$ 亚烷基- $C_{3-8}$ 环烷基、 $-C(O)-N(R^{IIIa})-C_{1-6}$ 烷基、 $-C(O)-N(R^{IIIa})-C_{1-6}$ 亚烷基- $C_{3-6}$ 环烷基、 $-C(O)-N(R^{IIIa})-C_{1-6}$ 亚烷基-苯基、 $-C(O)-N(R^{IIIa})-C_{1-6}$ 亚烷基-4元至7元杂环基、 $-C(O)-N(R^{IIIa})-C_{1-6}$ 亚烷基-5元至6元杂芳基、 $-C=N(R^{IIIa})-C_{1-6}$ 烷基和 $-S(O)_2-C_{1-6}$ 烷基可以任选地在一个或多个可用碳上被一个、二个、三个或更多个取代基取代,所述取代基各自独立地选自 $R^{IIIg}$ ;并且
- [0075] 其中如果4元至7元杂环基、5元至6元杂芳基、 $-C_{1-6}$ 亚烷基-4元至7元杂环基、 $-C_{1-6}$ 亚烷基-5元至6元杂芳基、 $-C(O)-N(R^{IIIa})-C_{1-6}$ 亚烷基-4元至7元杂环基或 $-C(O)-N(R^{IIIa})-C_{1-6}$ 亚烷基-5元至6元杂芳基含有可取代的环氮原子,则所述环氮原子可以任选地被 $R^{IIIh}$ 取代;
- [0076]  $R^{III3}$  选自由以下组成的组:氢、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{2-6}$ 烯基和 $C_{2-6}$ 炔基;
- [0077]  $R^{III4}$  选自由以下组成的组:氢、卤素、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{2-6}$ 烯基和 $C_{2-6}$ 炔基;
- [0078]  $R^{III4'}$  选自由以下组成的组:氢、卤素、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{2-6}$ 烯基和 $C_{2-6}$ 炔基;
- [0079]  $R^{III5}$  选自由以下组成的组:氢、卤素和 $C_{1-6}$ 烷基;
- [0080]  $R^{III6}$  选自由以下组成的组:氢和氘;
- [0081]  $R^{III7}$  选自由以下组成的组:氢和氘;
- [0082]  $R^{IIIg}$  在每次出现时独立地选自由以下组成的组:氢、卤素、羟基、氰基、硝基、氧代、 $R^{IIIa}R^{IIIb}N-$ 、 $R^{IIIa}R^{IIIb}N-C(O)-$ 、 $R^{IIIa}R^{IIIb}N-SO_w-$ 、 $R^{IIIa}R^{IIIb}N-C(O)-N(R^{IIIa})-$ 、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{2-6}$ 烯基、 $C_{2-6}$ 炔基、 $C_{3-6}$ 环烷基、 $C_{3-6}$ 环烷基- $C_{1-6}$ 亚烷基-、 $C_{1-6}$ 烷氧基、 $C_{3-6}$ 烯氧基、 $C_{3-6}$ 炔氧基、 $C_{3-6}$ 环烷氧基、 $C_{1-6}$ 烷基- $C(O)-$ 、 $C_{1-6}$ 烷基- $O-C(O)-$ 、 $C_{1-6}$ 烷基- $C(O)-O-$ 、 $C_{1-6}$ 烷基- $S(O)_w-$ 、 $C_{1-6}$ 烷基- $N(R^{IIIa})-$ 、 $C_{1-6}$ 烷基- $N(R^{IIIa})-C(O)-$ 、 $C_{1-6}$ 烷基- $C(O)-N(R^{IIIa})$ 、 $C_{1-6}$ 烷基- $N(R^{IIIa})-C(O)-N(R^{IIIa})-$ 、 $C_{1-6}$ 烷基- $N(R^{IIIa})-SO_w-$ 、 $C_{3-6}$ 环烷基- $N(R^{IIIa})-SO_w-$ 、 $C_{1-6}$ 烷基- $SO_w-N(R^{IIIa})-$ 、 $C_{3-6}$ 环烷基- $SO_w-N(R^{IIIa})-$ 、 $C_{1-6}$ 烷氧基- $C(O)-N(R^{IIIa})-$ 、 $C_{1-6}$ 烷基- $C(O)-N(R^{IIIa})-C_{1-6}$ 烷基-、 $C_{1-6}$ 烷基- $N(R^{IIIa})-C(O)-C_{1-6}$ 烷基-、 $C_{1-6}$ 烷氧基- $C_{1-6}$ 烷基-和5元至6元杂芳基;其中 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{2-6}$ 烯基、 $C_{2-6}$ 炔基、 $C_{3-6}$ 环烷基、 $-C_{1-6}$ 亚烷基- $C_{3-6}$ 环烷基、 $C_{1-6}$ 烷氧基、 $C_{3-6}$ 烯氧基、 $C_{3-6}$ 炔氧基、 $C_{3-6}$ 环烷氧基、 $C_{1-6}$ 烷基- $C(O)-$ 、 $C_{1-6}$ 烷基- $O-C(O)-$ 、 $C_{1-6}$ 烷基- $C(O)-O-$ 、 $C_{1-6}$ 烷基- $S(O)_w-$ 、 $C_{1-6}$ 烷基- $N(R^{IIIa})-$ 、 $C_{1-6}$ 烷基- $N(R^{IIIa})-C(O)-$ 、 $C_{1-6}$ 烷基- $C(O)-N(R^{IIIa})$ 、 $C_{1-6}$ 烷基- $N(R^{IIIa})-C(O)-N(R^{IIIa})-$ 、 $C_{1-6}$ 烷基- $N(R^{IIIa})-SO_w-$ 、 $C_{3-6}$ 环烷基- $N(R^{IIIa})-SO_w-$ 、 $C_{1-6}$ 烷基- $SO_w-N(R^{IIIa})-$ 、 $C_{3-6}$ 环烷基- $SO_w-N(R^{IIIa})-$ 、 $C_{1-6}$ 烷氧基- $C(O)-N(R^{IIIa})-$ 、 $C_{1-6}$ 烷基- $C(O)-N(R^{IIIa})-C_{1-6}$ 烷基-、 $C_{1-6}$ 烷基- $N(R^{IIIa})-C(O)-C_{1-6}$ 烷基-、 $C_{1-6}$ 烷氧基- $C_{1-6}$ 烷基-和5元至6元杂芳基可以任选地被一个、二个、三个或更多个取代基取代,所述取代基各自独立地选自 $R^{IIIp}$ ;

[0083]  $R^{IIIh}$ 在每次出现时独立地选自由以下组成的组： $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{3-6}$ 烯基、 $C_{3-6}$ 炔基、 $C_{3-6}$ 环烷基、 $C_{1-6}$ 烷基-S(0)<sub>2</sub>-、 $C_{3-6}$ 环烷基-S(0)<sub>2</sub>-、 $C_{1-6}$ 烷基-C(0)-、 $C_{1-6}$ 烷氧基-C(0)-、 $R^{IIIa}R^{IIIb}N-C(0)-$ 、 $R^{IIIa}R^{IIIb}N-SO_2-$ 和- $C_{1-6}$ 亚烷基-5元至6元杂芳基；其中 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{3-6}$ 烯基、 $C_{3-6}$ 炔基、 $C_{3-6}$ 环烷基、 $C_{1-6}$ 烷基-S(0)<sub>2</sub>-、 $C_{3-6}$ 环烷基-S(0)<sub>2</sub>-、 $C_{1-6}$ 烷基-C(0)-、 $C_{1-6}$ 烷氧基-C(0)-、 $R^{IIIa}R^{IIIb}N-C(0)-$ 、 $R^{IIIa}R^{IIIb}N-SO_2-$ 和- $C_{1-6}$ 亚烷基-5元至6元杂芳基可以任选地被一个、二个、三个或更多个取代基取代，所述取代基各自独立地选自 $R^{IIP}$ ；

[0084]  $R^{IIIP}$ 在每次出现时独立地选自由以下组成的组：卤素、羟基、氰基、 $C_{1-6}$ 烷氧基、 $C_{3-6}$ 环烷基、 $R^{IIIa}R^{IIIb}N-$ 、 $R^{IIIa}R^{IIIb}N-$ 羰基-、 $R^{IIIa}R^{IIIb}N-SO_2-$ 和 $R^{IIIa}R^{IIIb}N-$ 羰基-N( $R^{IIIa}$ )-；

[0085]  $R^{IIIa}$ 和 $R^{IIIb}$ 在每次出现时独立地选自由以下组成的组：氢和 $C_{1-3}$ 烷基；其中 $C_{1-3}$ 烷基可以任选地被一个或多个取代基取代，所述取代基各自独立地选自由以下组成的组：卤素、氰基、氧代和羟基；

[0086] 或者 $R^{IIIa}$ 和 $R^{IIIb}$ 与它们连接的氮一起形成4元至6元杂环基，其中4元至6元杂环基可以任选地被一个或多个取代基取代，所述取代基各自独立地选自由以下组成的组：卤素、氰基、氧代和羟基；并且

[0087] w是0、1或2。

[0088] 本文还公开了一种化合物，所述化合物选自由以下组成的组：

[0089] 5-[1-氟-3-羟基-7-(3-甲基丁氧基)-5,6,7,8-四氢萘-2-基]-1 $\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮；

[0090] 5-{7-[(2-环丙基乙基)氨基]-1-氟-3-羟基-5,6,7,8-四氢萘-2-基}-1 $\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮；

[0091] 5-{1-氟-3-羟基-7-[(3-甲基丁基)氨基]-5,6,7,8-四氢萘-2-基}-1 $\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮；

[0092] 5-{7-[(环丙基甲基)氨基]-1-氟-3-羟基-5,6,7,8-四氢萘-2-基}-1 $\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮；

[0093] 5-[(7R)-1-氟-3-羟基-7-甲氧基-5,6,7,8-四氢萘-2-基]-1 $\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮；

[0094] 5-[7-(2-环丙基乙基)-1-氟-3-羟基-5,6,7,8-四氢萘-2-基]-1 $\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮；

[0095] 5-[1-氟-3-羟基-7-(2-甲氧基乙氧基)-5,6,7,8-四氢萘-2-基]-1 $\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮；

[0096] 5-[7-(环丙基甲氧基)-1-氟-3-羟基-5,6,7,8-四氢萘-2-基]-1 $\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮；

[0097] 5-(1-氟-3-羟基-5,6,7,8-四氢萘-2-基)-1 $\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮；

[0098] 5-[(7S)-1-氟-3-羟基-7-甲氧基-5,6,7,8-四氢萘-2-基]-1 $\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮；

[0099] 5-(1-氟-3-羟基-7-甲氧基-5,6,7,8-四氢萘-2-基)-1 $\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮；

[0100] 5-(5-氟-7-羟基-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-6-基)-1 $\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮；

- [0101] 5-(5-氟-7-羟基-2,2-二甲基-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-6-基)-1 $\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮;
- [0102] 5-(8-氟-6-羟基-2,2-二甲基-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-7-基)-1 $\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮;
- [0103] 5-(1,4-二氟-3-羟基-7-甲氧基-5,6,7,8-四氢萘-2-基)-1 $\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮;
- [0104] 5-(7-{{2-(氮杂环丁-1-基)乙基}氨基}-1-氟-3-羟基-5,6,7,8-四氢萘-2-基)-1 $\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮;
- [0105] 5-{1-氟-3-羟基-7-[(3,3,3-三氟丙基)氨基]-5,6,7,8-四氢萘-2-基}-1 $\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮;
- [0106] 5-{{(7S)-1-氟-3-羟基-7-[(3-甲基丁基)氨基]-5,6,7,8-四氢萘-2-基}-1 $\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮};
- [0107] 5-{{(7R)-1-氟-3-羟基-7-[(3-甲基丁基)氨基]-5,6,7,8-四氢萘-2-基}-1 $\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮};
- [0108] 5-{7-[(3,3-二氟环丁基)甲氧基]-1-氟-3-羟基-5,6,7,8-四氢萘-2-基}-1 $\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮;
- [0109] 5-{1-氟-3-羟基-7-[(4,4,4-三氟丁基)氨基]-5,6,7,8-四氢萘-2-基}-1 $\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮;
- [0110] 5-{1-氟-3-羟基-7-[(4-甲氧基-3,3-二甲基丁基)氨基]-5,6,7,8-四氢萘-2-基}-1 $\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮;
- [0111] 5-{1-氟-3-羟基-7-[(3-甲氧基-3-甲基丁基)氨基]-5,6,7,8-四氢萘-2-基}-1 $\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮;
- [0112] 5-{1-氟-3-羟基-7-[(4,4,4-三氟-3,3-二甲基丁基)氨基]-5,6,7,8-四氢萘-2-基}-1 $\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮;
- [0113] 5-[1-氟-3-羟基-7-({2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙基}氨基)-5,6,7,8-四氢萘-2-基]-1 $\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮;
- [0114] 5-{7-[(2,2-二氟-2-苯基乙基)氨基]-1-氟-3-羟基-5,6,7,8-四氢萘-2-基}-1 $\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮;
- [0115] 5-{7-[(3-环丙基-2,2-二氟丙基)氨基]-1-氟-3-羟基-5,6,7,8-四氢萘-2-基}-1 $\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮;
- [0116] 5-{1-氟-3-羟基-7-[(3-羟基-3-甲基丁基)氨基]-5,6,7,8-四氢萘-2-基}-1 $\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮;
- [0117] 5-{1-氟-3-羟基-7-[甲基(3-甲基丁基)氨基]-5,6,7,8-四氢萘-2-基}-1 $\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮;
- [0118] 5-{1-氟-3-羟基-7-[(4-甲基戊基)氨基]-5,6,7,8-四氢萘-2-基}-1 $\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮;
- [0119] 5-(1-氟-3-羟基-7-{{[4,4,4-三氟-3-羟基-3-(三氟甲基)丁基]氨基}-5,6,7,8-四氢萘-2-基}-1 $\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮);
- [0120] 5-(1-氟-3-羟基-7-{{[4,4,4-三氟-3-(三氟甲基)丁基]氨基}-5,6,7,8-四氢萘-

- 2-基)-1 $\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮;
- [0121] 5-{7-[(2,2-二氟丙基)氨基]-1-氟-3-羟基-5,6,7,8-四氢萘-2-基}-1 $\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮;
- [0122] 5-{(7R)-7-[(2-环丙基乙基)氨基]-1-氟-3-羟基-5,6,7,8-四氢萘-2-基}-1 $\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮;
- [0123] 5-{(7S)-7-[(2-环丙基乙基)氨基]-1-氟-3-羟基-5,6,7,8-四氢萘-2-基}-1 $\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮;
- [0124] 5-(1-氟-3-羟基-7-{[2-(吡啶-2-基)乙基]氨基}-5,6,7,8-四氢萘-2-基)-1 $\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮;
- [0125] 5-{(7RS)-1-氟-3-羟基-7-[(3RS)-吡咯烷-3-基]-5,6,7,8-四氢萘-2-基}-1 $\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮;
- [0126] 5-{(7RS)-7-[(3RS)-1-(环丙烷磺酰基)吡咯烷-3-基]-1-氟-3-羟基-5,6,7,8-四氢萘-2-基}-1 $\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮;
- [0127] 5-{(7RS)-1-氟-3-羟基-7-[(3SR)-吡咯烷-3-基]-5,6,7,8-四氢萘-2-基}-1 $\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮;
- [0128] 5-{(7RS)-7-[(3SR)-1-(环丙烷磺酰基)吡咯烷-3-基]-1-氟-3-羟基-5,6,7,8-四氢萘-2-基}-1 $\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮;
- [0129] 5-{7-[1-(环丙基甲基)吡咯烷-3-基]-1-氟-3-羟基-5,6,7,8-四氢萘-2-基}-1 $\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮;
- [0130] 5-(1-氟-3-羟基-7-{[2-(1H-吡唑-1-基)乙基]氨基}-5,6,7,8-四氢萘-2-基)-1 $\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮;
- [0131] 5-[1-氟-3-羟基-7-(4,4,4-三氟丁氧基)-5,6,7,8-四氢萘-2-基]-1 $\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮;
- [0132] 5-(8-氟-6-羟基-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基)-1 $\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮;
- [0133] 5-[8-氟-6-羟基-2-(4-甲基戊酰基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基]-1 $\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮;
- [0134] 5-[8-氟-6-羟基-2-(4-甲基戊基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基]-1 $\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮;
- [0135] 5-{(7R)-1-氟-3-羟基-7-[(4,4,4-三氟丁基)氨基]-5,6,7,8-四氢萘-2-基}-1 $\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮;
- [0136] 5-{(7S)-1-氟-3-羟基-7-[(4,4,4-三氟丁基)氨基]-5,6,7,8-四氢萘-2-基}-1 $\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮;
- [0137] 5-[(7R)-1-氟-3-羟基-7-({2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙基}氨基)-5,6,7,8-四氢萘-2-基]-1 $\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮;
- [0138] 苯基氨基甲酸8-氟-6-羟基-7-(1,1,4-三氧代-1 $\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-2-基)-1,2,3,4-四氢萘-2-基酯;
- [0139] 4-{[8-氟-6-羟基-7-(1,1,4-三氧代-1 $\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-2-基)-1,2,3,4-四氢萘-2-基]氨基}-2,2-二甲基丁腈;
- [0140] 5-{1-氟-3-羟基-7-[(4,4,4-三氟-3-羟基丁基)氨基]-5,6,7,8-四氢萘-2-基}-1

$\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮;

[0141] 5- {1-氟-3-羟基-7-[(4,4,4-三氟-3-甲氧基丁基)氨基]-5,6,7,8-四氢萘-2-基}- $1\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮;

[0142] 5-[8-氟-6-羟基-2-(5,5,5-三氟戊基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基]- $1\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮;

[0143] 5-(1-氟-3-羟基-7-{(3-甲基丁基)[(吡啶-2-基)甲基]氨基}-5,6,7,8-四氢萘-2-基)- $1\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮;

[0144] 5-(1-氟-3-羟基-7-{[(吡啶-2-基)甲基]氨基}-5,6,7,8-四氢萘-2-基)- $1\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮;

[0145] 5- {1-氟-3-羟基-7-[(4,4,4-三氟-2-羟基丁基)氨基]-5,6,7,8-四氢萘-2-基}- $1\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮;

[0146] 5-(7- {[2-(二氟甲氧基)乙基]氨基}-1-氟-3-羟基-5,6,7,8-四氢萘-2-基)- $1\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮;

[0147] 5-(8-氟-6-羟基-2-戊酰胺基-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基)- $1\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮;

[0148] 5-[2-(3-环丙基丙基)-8-氟-6-羟基-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基]- $1\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮;

[0149] 5-[2-(2-氮杂螺[3.3]庚-6-基)-8-氟-6-羟基-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基]- $1\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮;

[0150] 5-[8-氟-6-羟基-2-(6,6,6-三氟己基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基]- $1\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮;

[0151] 5- {2-[(3,3-二氟环丁基)甲基]-8-氟-6-羟基-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基}- $1\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮;

[0152] 5-[2-(氮杂环丁-3-基)-8-氟-6-羟基-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基]- $1\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮;

[0153] 5-(8-氟-6-羟基-2- {2-[(丙-2-基)氨基]乙基}-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基)- $1\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮;

[0154] 5- {2-[(氮杂环丁-3-基)甲基]-8-氟-6-羟基-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基}- $1\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮;

[0155] 5- {2-[(氮杂环丁-3-基)甲基]-8-氟-6-羟基-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基}- $1\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮;

[0156] 5-(1-氟-3-羟基-7-{(3-甲基丁基)[2-(吡啶-2-基)乙基]氨基}-5,6,7,8-四氢萘-2-基)- $1\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮;

[0157] 5- {8-氟-6-羟基-2-[(螺[2.3]己-5-基)甲基]-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基}- $1\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮;

[0158] 5-(1-氟-3-羟基-7- {[2-(三氟甲氧基)乙基]氨基}-5,6,7,8-四氢萘-2-基)- $1\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮;

[0159] 5-[8-氟-6-羟基-2-(3-羟基-3-甲基丁基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基]- $1\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮;

- [0160] 8-氟-6-羟基-7-(1,1,4-三氧代-1 $\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-2-基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-甲酸3-羟基丁酯;
- [0161] 5-{1-氟-3-羟基-7-[3-(丙-2-基)吡咯烷-1-基]-5,6,7,8-四氢萘-2-基}-1 $\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮;
- [0162] 5-{7-[(2-环己基乙基)氨基]-1-氟-3-羟基-5,6,7,8-四氢萘-2-基}-1 $\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮;
- [0163] 5-{7-[(3,3-二甲基丁基)氨基]-1-氟-3-羟基-5,6,7,8-四氢萘-2-基}-1 $\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮;
- [0164] 5-[7-(丁基氨基)-1-氟-3-羟基-5,6,7,8-四氢萘-2-基]-1 $\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮;
- [0165] 5-{(7S)-1-氟-3-羟基-7-[(4,4,4-三氟-3,3-二甲基丁基)氨基]-5,6,7,8-四氢萘-2-基}-1 $\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮;
- [0166] 5-{(7R)-1-氟-3-羟基-7-[(4,4,4-三氟-3,3-二甲基丁基)氨基]-5,6,7,8-四氢萘-2-基}-1 $\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮;
- [0167] 5-{7-[(2-环戊基乙基)氨基]-1-氟-3-羟基-5,6,7,8-四氢萘-2-基}-1 $\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮;
- [0168] 5-[2-(2-环己基乙基)-8-氟-6-羟基-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基]-1 $\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮;
- [0169] 5-{1-氟-3-羟基-7-[(2-羟基乙基)氨基]-5,6,7,8-四氢萘-2-基}-1 $\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮;
- [0170] 5-{1-氟-3-羟基-7-[2-(丙-2-基)吗啉-4-基]-5,6,7,8-四氢萘-2-基}-1 $\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮;
- [0171] 5-{1-氟-3-羟基-7-[(2R)-2-(丙-2-基)吗啉-4-基]-5,6,7,8-四氢萘-2-基}-1 $\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮;
- [0172] 5-{8-氟-6-羟基-2-[(吡咯烷-2-基)甲基]-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基}-1 $\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮;
- [0173] 5-{8-氟-6-羟基-2-[(吡啶-2-基)甲基]-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基}-1 $\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮;
- [0174] 5-{7-[(2-环丁基乙基)氨基]-1-氟-3-羟基-5,6,7,8-四氢萘-2-基}-1 $\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮;
- [0175] 5-[1-氟-3-羟基-7-({2-[(丙-2-基)氧基]乙基}氨基)-5,6,7,8-四氢萘-2-基]-1 $\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮;
- [0176] 5-{1-氟-3-羟基-7-[(2-羟基-3-甲基丁基)氨基]-5,6,7,8-四氢萘-2-基}-1 $\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮;
- [0177] 5-{7-[(2-环丙基-2-羟基乙基)氨基]-1-氟-3-羟基-5,6,7,8-四氢萘-2-基}-1 $\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮;
- [0178] 5-(1-氟-3-羟基-7-[[3-(三甲基硅烷基)丙基]氨基]-5,6,7,8-四氢萘-2-基)-1 $\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮;
- [0179] 5-[1-氟-3-羟基-7-({3-[羟基(二甲基)硅烷基]丙基}氨基)-5,6,7,8-四氢萘-2-

- 基]-1 $\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮;
- [0180] 5-[8-氟-6-羟基-2-(吡啶-2-基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基]-1 $\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮;
- [0181] 5-{2-[2-(3,3-二氟环丁基)乙基]-8-氟-6-羟基-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基}-1 $\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮;
- [0182] 5-{8-氟-6-羟基-2-[2-(吡咯烷-1-基)乙基]-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基}-1 $\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮;
- [0183] 5-{2-[2-(3,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)乙基]-8-氟-6-羟基-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基}-1 $\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮;
- [0184] N-[8-氟-6-羟基-7-(1,1,4-三氧代-1 $\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-2-基)-1,2,3,4-四氢萘-2-基]-3-甲基丁酰胺;
- [0185] 5-{8-氟-6-羟基-2-[3-(环氧乙烷-4-基)丙基]-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基}-1 $\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮;
- [0186] 5-[1-氟-3-羟基-7-(3-羟基-3-甲基丁氧基)-5,6,7,8-四氢萘-2-基]-1 $\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮;
- [0187] 5-[(7R)-7-氨基-1-氟-3-羟基-5,6,7,8-四氢萘-2-基]-1 $\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮;
- [0188] 5-[(7R)-7-[(4,4-二氟丁基)氨基]-1-氟-3-羟基-5,6,7,8-四氢萘-2-基]-1 $\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮;
- [0189] 5-[(7R)-7-[(2-环戊基乙基)氨基]-1-氟-3-羟基-5,6,7,8-四氢萘-2-基]-1 $\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮;
- [0190] 5-[(7R)-7-[(2-环丁基乙基)氨基]-1-氟-3-羟基-5,6,7,8-四氢萘-2-基]-1 $\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮;
- [0191] 5-[(7R)-7-[[2-(3,3-二氟环丁基)乙基]氨基]-1-氟-3-羟基-5,6,7,8-四氢萘-2-基]-1 $\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮;
- [0192] 5-[(7R)-1-氟-3-羟基-7-[(3-甲基戊基)氨基]-5,6,7,8-四氢萘-2-基]-1 $\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮;
- [0193] 5-[(7R)-7-[(3-乙基戊基)氨基]-1-氟-3-羟基-5,6,7,8-四氢萘-2-基]-1 $\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮;
- [0194] 8-氟-6-羟基-N-(3-甲基丁基)-7-(1,1,4-三氧代-1 $\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-2-基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-甲酰胺;
- [0195] 8-氟-6-羟基-N-(2-甲基丙基)-7-(1,1,4-三氧代-1 $\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-2-基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-甲酰胺;
- [0196] 5-{8-氟-6-羟基-2-[3-(吡啶-3-基)丙基]-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基}-1 $\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮;
- [0197] 5-{2-[(3,5-二甲基-1,2-恶唑-4-基)甲基]-8-氟-6-羟基-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基}-1 $\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮;
- [0198] 5-{8-氟-6-羟基-2-[2-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)乙基]-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基}-1 $\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮;

- [0199] 5- {8-氟-6-羟基-2-[2-(咪啉-5-基)乙基]-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基}-1 $\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮;
- [0200] 5- {2-[2-(3,5-二甲基-1,2-恶唑-4-基)乙基]-8-氟-6-羟基-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基}-1 $\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮;
- [0201] 5- {2-[(3,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)甲基]-8-氟-6-羟基-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基}-1 $\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮;
- [0202] 5- {8-氟-6-羟基-2-[(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)甲基]-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基}-1 $\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮;
- [0203] 5- {8-氟-6-羟基-2-[2-(环氧乙烷-4-基)乙基]-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基}-1 $\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮;
- [0204] 5-[2-(2-环己基-2-羟基乙基)-8-氟-6-羟基-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基]-1 $\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮;
- [0205] 5-[8-氟-6-羟基-2-(2-甲氧基乙基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基]-1 $\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮;
- [0206] 5-[8-氟-6-羟基-2-(3-甲氧基丙基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基]-1 $\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮;
- [0207] 5-[2-(3-氨基丙基)-8-氟-6-羟基-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基]-1 $\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮;
- [0208] 5- {8-氟-6-羟基-2-[3-(哌啉-4-基)丙基]-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基}-1 $\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮;
- [0209] 5-[8-氟-6-羟基-2-(3-甲基丁基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基]-1 $\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮;
- [0210] 8-氟-6-羟基-7-(1,1,4-三氧代-1 $\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-2-基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-甲酸叔丁酯;
- [0211] 5- {8-氟-6-羟基-2-[(7-氧杂双环[2.2.1]庚-2-基)甲基]-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基}-1 $\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮;
- [0212] 5- {7-[(3,3-二氟丙基)氨基]-1-氟-3-羟基-5,6,7,8-四氢萘-2-基}-1 $\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮;
- [0213] 5-(8-氟-6-羟基-2-[1-[(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)甲基]氮杂环丁-3-基]-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基)-1 $\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮;
- [0214] 5- {8-氟-6-羟基-2-[2-(7-氧杂双环[2.2.1]庚-2-基)乙基]-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基}-1 $\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮;
- [0215] 5-(2-{2-[1-(2,2-二氟乙基)-3,5-二甲基-1H-吡唑-4-基]乙基}-4,4,8-三氟-6-羟基-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基)-1 $\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮;
- [0216] 5-(4-{[8-氟-6-羟基-7-(1,1,4-三氧代-1 $\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-2-基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基]甲基}-3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)-2,2-二甲基戊腈;
- [0217] 5- {8-氟-6-羟基-2-[(哌啉-4-基)甲基]-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基}-1 $\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮;
- [0218] 5- {8-氟-6-羟基-2-[3-(吗啉-4-基)丙基]-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基}-1 $\lambda^6$ ,2,

5-噻二唑烷-1,1,3-三酮;

[0219] 5-[8-氟-6-羟基-2-[2-(哌啶-4-基)乙基]-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基]-1 $\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮;

[0220] 5-(8-氟-6-羟基-2-[2-[(1s,3r)-3-(三氟甲氧基)环丁基]乙基]-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基)-1 $\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮;

[0221] 5-[8-氟-6-羟基-2-[3-(4-甲基哌嗪-1-基)丙基]-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基]-1 $\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮;

[0222] 5-(8-氟-6-羟基-2-[2-[(丙-2-基)氧基]乙基]-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基)-1 $\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮;

[0223] 5-[1-氟-3-羟基-7-({2-[(1s,3r)-3-(三氟甲氧基)环丁基]乙基}氨基)-5,6,7,8-四氢萘-2-基]-1 $\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮;

[0224] 5-(1-氟-3-羟基-7-[(1s,3s)-3-(三氟甲氧基)环丁基]氨基)-5,6,7,8-四氢萘-2-基)-1 $\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮;

[0225] 5-(8-氟-6-羟基-2-[1-[(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)甲基]哌啶-4-基]-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基)-1 $\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮;

[0226] 5-(8-氟-6-羟基-2-[2-[(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)甲基]-2-氮杂螺[3.3]庚-6-基]-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基)-1 $\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮;

[0227] 5-(2-[2-[1-(二氟甲基)-3,5-二甲基-1H-吡唑-4-基]乙基]-8-氟-6-羟基-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基)-1 $\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮;

[0228] 5-[2-[2-(双环[2.2.1]庚-1-基)乙基]-8-氟-6-羟基-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基]-1 $\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮;

[0229] 5-[7-氨基-1-氟-3-羟基-7-(丙-2-烯-1-基)-5,6,7,8-四氢萘-2-基]-1 $\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮;

[0230] N'-[8-氟-6-羟基-2-丙基-7-(1,1,4-三氧代-1 $\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-2-基)-1,2,3,4-四氢萘-2-基]苯甲酰肼;

[0231] 5-[8-氟-6-羟基-2-(3-羟基丁基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基]-1 $\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮;

[0232] 5-(8-氟-6-羟基-2-[2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙基]-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基)-1 $\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮;

[0233] 5-[8-氟-6-羟基-2-(3-羟基丙基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基]-1 $\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮;

[0234] 5-[2-[(2S)-2-氨基丙基]-8-氟-6-羟基-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基]-1 $\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮;

[0235] 5-[2-[(2R)-2-氨基丙基]-8-氟-6-羟基-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基]-1 $\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮;

[0236] 5-[8-氟-6-羟基-2-[2-(哌嗪-1-基)乙基]-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基]-1 $\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮;

[0237] 5-(8-氟-6-羟基-2-[[外消旋-(1R,2R)-2-(吡啶-4-基)环丙基]甲基]-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基)-1 $\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮;

- [0238] 5-[2-(2-环戊基-2-甲氧基乙基)-8-氟-6-羟基-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基]-1 $\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮;
- [0239] 5-{2-[ (2R)-2-氨基-4-环己基丁酰基]-8-氟-6-羟基-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基}-1 $\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮;
- [0240] 5-(8-氟-6-羟基-2-{3-[ (丙-2-基) 氧基] 丙基}-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基)-1 $\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮;
- [0241] 5-{8-氟-6-羟基-2-[2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基) 乙基]-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基}-1 $\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮;
- [0242] 5-(2-{2-[1-(2,2-二氟乙基)-3,5-二甲基-1H-吡唑-4-基] 乙基}-8-氟-6-羟基-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基)-1 $\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮;
- [0243] 5-[7-氨基-1-氟-3-羟基-7-(4-甲基戊基)-5,6,7,8-四氢萘-2-基]-1 $\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮;
- [0244] 5-(7-氨基-1-氟-3-羟基-7-丙基-5,6,7,8-四氢萘-2-基)-1 $\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮;
- [0245] 5-{2-[2-(1,3-二甲基-1H-吡唑-4-基) 乙基]-8-氟-6-羟基-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基}-1 $\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮;
- [0246] 5-{2-[2-(1,5-二甲基-1H-吡唑-4-基) 乙基]-8-氟-6-羟基-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基}-1 $\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮;
- [0247] N-(环丙基甲基)-8-氟-6-羟基-7-(1,1,4-三氧代-1 $\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-2-基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-甲酰胺;
- [0248] 5-{(7S)-7-[(3,3-二氟丙基) 氨基]-1-氟-3-羟基-5,6,7,8-四氢萘-2-基}-1 $\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮;
- [0249] 5-{(7R)-7-[(3,3-二氟丙基) 氨基]-1-氟-3-羟基-5,6,7,8-四氢萘-2-基}-1 $\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮;
- [0250] 8-氟-6-羟基-N-[(环氧乙烷-4-基) 甲基]-7-(1,1,4-三氧代-1 $\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-2-基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-甲酰胺;
- [0251] N-[(3,3-二氟环丁基) 甲基]-8-氟-6-羟基-7-(1,1,4-三氧代-1 $\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-2-基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-甲酰胺;
- [0252] 8-氟-6-羟基-N-[(氧杂环戊基-2-基) 甲基]-7-(1,1,4-三氧代-1 $\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-2-基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-甲酰胺;
- [0253] N-(2-环丙基乙基)-8-氟-6-羟基-7-(1,1,4-三氧代-1 $\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-2-基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-甲酰胺;
- [0254] N-[(1,3-二甲基-1H-吡唑-5-基) 甲基]-8-氟-6-羟基-7-(1,1,4-三氧代-1 $\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-2-基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-甲酰胺;
- [0255] 5-{2-[2-(1-叔丁基-3,5-二甲基-1H-吡唑-4-基) 乙基]-8-氟-6-羟基-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基}-1 $\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮;
- [0256] 5-[2-(氨基甲基)-4-氟-6-羟基-2,3-二氢-1H-茛基-5-基]-1 $\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮;
- [0257] 5-(4-氟-6-羟基-2-[(3-甲基丁基) 氨基] 甲基)-2,3-二氢-1H-茛基-5-基)-1 $\lambda^6$ ,

2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮;

[0258] 5-(2-[[双(3-甲基丁基)氨基]甲基]-4-氟-6-羟基-2,3-二氢-1H-茛基-5-基)-1 $\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮

[0259] 8-氟-6-羟基-N-[(氧杂环戊基-3-基)甲基]-7-(1,1,4-三氧代-1 $\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-2-基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-甲酰胺;

[0260] N-[(1,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)甲基]-8-氟-6-羟基-7-(1,1,4-三氧代-1 $\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-2-基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-甲酰胺;

[0261] 8-氟-6-羟基-N-[(1-甲基-1H-吡唑-5-基)甲基]-7-(1,1,4-三氧代-1 $\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-2-基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-甲酰胺;

[0262] 5-(2-{2-[3,5-二甲基-1-(丙-2-基)-1H-吡唑-4-基]乙基}-8-氟-6-羟基-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基)-1 $\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮;

[0263] 5-(2-[[3-环丙基丙基)氨基]甲基]-4-氟-6-羟基-2,3-二氢-1H-茛基-5-基)-1 $\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮;

[0264] 5-(4-氟-6-羟基-2-[(2-甲基丙基)氨基]甲基)-2,3-二氢-1H-茛基-5-基)-1 $\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮;

[0265] 5-{2-[2-(1-乙基-3,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)乙基]-8-氟-6-羟基-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基}-1 $\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮;

[0266] N-(2,2-二甲基丙基)-8-氟-6-羟基-7-(1,1,4-三氧代-1 $\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-2-基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-甲酰胺;

[0267] 8-氟-6-羟基-N-(3-甲氧基丙基)-7-(1,1,4-三氧代-1 $\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-2-基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-甲酰胺;

[0268] 8-氟-6-羟基-N-(3-甲氧基-2,2-二甲基丙基)-7-(1,1,4-三氧代-1 $\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-2-基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-甲酰胺;

[0269] N-[2-(二甲基氨基)乙基]-8-氟-6-羟基-7-(1,1,4-三氧代-1 $\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-2-基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-甲酰胺;

[0270] 8-氟-6-羟基-N-[2-(1-甲基环丙基)乙基]-7-(1,1,4-三氧代-1 $\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-2-基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-甲酰胺;

[0271] 8-氟-6-羟基-N-(2-甲氧基乙基)-7-(1,1,4-三氧代-1 $\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-2-基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-甲酰胺;

[0272] 8-氟-6-羟基-N-[(氧杂环丁-3-基)甲基]-7-(1,1,4-三氧代-1 $\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-2-基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-甲酰胺;

[0273] 8-氟-6-羟基-N-(2-苯基乙基)-7-(1,1,4-三氧代-1 $\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-2-基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-甲酰胺;

[0274] N-[3-(二甲基氨基)丙基]-8-氟-6-羟基-7-(1,1,4-三氧代-1 $\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-2-基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-甲酰胺;

[0275] 5-[2-(3-环己基丙基)-8-氟-6-羟基-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基]-1 $\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮;

[0276] 5-(7-[[3,5-二甲基-1,2-恶唑-4-基)甲基]氨基]-1-氟-3-羟基-5,6,7,8-四氢萘-2-基)-1 $\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮;

- [0277] 5- {2- [3- (2,2-二甲基环丙基)丙基]-8-氟-6-羟基-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基}- $1\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮;
- [0278] 5- [(3S)-5-氟-7-羟基-3-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基]- $1\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮;
- [0279] 5- (7- {[2- (3,5-二甲基-1,2-恶唑-4-基)乙基]氨基}-1-氟-3-羟基-5,6,7,8-四氢萘-2-基)- $1\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮;
- [0280] 5- [(2R)-4-氟-6-羟基-2- {[ (3-甲基丁基)氨基]甲基}-2,3-二氢-1H-茛基-5-基]- $1\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮;
- [0281] 5- [(2S)-4-氟-6-羟基-2- {[ (3-甲基丁基)氨基]甲基}-2,3-二氢-1H-茛基-5-基]- $1\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮;
- [0282] 5- [8-氟-6-羟基-2- (4-甲氧基丁基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基]- $1\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮;
- [0283] 5- (8-氟-6-羟基-2- {3- [3- (三氟甲基)苯基]丙基}-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基)- $1\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮;
- [0284] 5- (8-氟-6-羟基-2- {2-甲基-3- [4- (丙-2-基)苯基]丙基}-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基)- $1\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮;
- [0285] 5- {2- [4- (5,5-二甲基-1,3-二恶烷-2-基)丁基]-8-氟-6-羟基-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基}- $1\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮;
- [0286] 5- {8-氟-6-羟基-2- [2- (2,6,6-三甲基环己-1-烯-1-基)乙基]-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基}- $1\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮;
- [0287] 5- (8-氟-6-羟基-2-戊基-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基)- $1\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮;
- [0288] 5- {8-氟-2- [3- (4-氟苯基)丙基]-6-羟基-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基}- $1\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮;
- [0289] [(1r,4r)-4- {2- [8-氟-6-羟基-7- (1,1,4-三氧代- $1\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-2-基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基]乙基]环己基]氨基甲酸叔丁酯;
- [0290] 5- {2- [3- (4-叔丁基苯基)丙基]-8-氟-6-羟基-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基}- $1\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮;
- [0291] 5- [8-氟-6-羟基-2- (3,5,5-三甲基己基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基]- $1\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮;
- [0292] 5- {8-氟-2- [3- (2-氟苯基)丙基]-6-羟基-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基}- $1\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮;
- [0293] 4,4,8-三氟-6-羟基-7- (1,1,4-三氧代- $1\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-2-基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-甲酸3-羟基丁酯;
- [0294] 5- (2- {[ (2-环丁基乙基)氨基]甲基}-4-氟-6-羟基-2,3-二氢-1H-茛基-5-基)- $1\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮;
- [0295] 5- {2- [2- (3,5-二甲基-1,2-恶唑-4-基)乙基]-4,4,8-三氟-6-羟基-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基}- $1\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮;
- [0296] 5- [(7R)-1-氟-3-羟基-7- {[ (3R)-3-羟基丁基]氨基}-5,6,7,8-四氢萘-2-基]-1

$\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮;

[0297] 5-{(7R)-1-氟-3-羟基-7-[(4-羟基-3,3-二甲基丁基)氨基]-5,6,7,8-四氢萘-2-基}- $1\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮;

[0298] 5-[1-氟-3-羟基-6-(3-羟基-3-甲基丁氧基)-5,6,7,8-四氢萘-2-基]- $1\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮;

[0299] 5-[6-(环丙基甲氧基)-1-氟-3-羟基-5,6,7,8-四氢萘-2-基]- $1\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮;

[0300] 5-{6-[(4,4-二氟丁基)氨基]-1-氟-3-羟基-5,6,7,8-四氢萘-2-基}- $1\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮;

[0301] 5-[6-(4,4-二氟丁氧基)-1-氟-3-羟基-5,6,7,8-四氢萘-2-基]- $1\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮;

[0302] 5-{1-氟-3-羟基-6-[(3-甲基丁基)氨基]-5,6,7,8-四氢萘-2-基}- $1\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮;

[0303] 5-[1-氟-3-羟基-6-(3-甲基丁氧基)-5,6,7,8-四氢萘-2-基]- $1\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮;

[0304] 5-{1-氟-3-羟基-6-[(3-羟基-3-甲基丁基)氨基]-5,6,7,8-四氢萘-2-基}- $1\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮;

[0305] (2-[[5-氟-7-羟基-6-(1,1,4-三氧代- $1\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-2-基)-1,2,3,4-四氢萘-2-基]氧基]乙基)氨基甲酸叔丁酯;

[0306] 5-(1-氟-3-羟基-6-甲氧基-5,6,7,8-四氢萘-2-基)- $1\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮;

[0307] 5-{6-[(环丙基甲基)氨基]-1-氟-3-羟基-5,6,7,8-四氢萘-2-基}- $1\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮;

[0308] 5-[6-(2-氨基乙氧基)-1-氟-3-羟基-5,6,7,8-四氢萘-2-基]- $1\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮;

[0309] 5-{2-[2-(3,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)乙基]-4,4,8-三氟-6-羟基-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基}- $1\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮;

[0310] N-(环己基甲基)-8-氟-6-羟基-7-(1,1,4-三氧代- $1\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-2-基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-甲酰胺;

[0311] N-[8-氟-6-羟基-7-(1,1,4-三氧代- $1\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-2-基)-1,2,3,4-四氢萘-2-基]乙酰胺;

[0312] 5-[1-氟-3-羟基-7-(4-甲基戊基)-5,6,7,8-四氢萘-2-基]- $1\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮;

[0313] 5-(8-氟-6-羟基-2-[[2(2S)-5-氧代吡咯烷-2-基]甲基]-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基)- $1\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮;

[0314] 5-[(3S)-5-氟-7-羟基-3-(4-甲基戊基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基]- $1\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮;

[0315] 及其药学上可接受的盐。

[0316] 在一些实施方案中,本文公开的化合物被配制为包含所公开的化合物和药学上可

接受的载体的药学上可接受的组合物。

[0317] 本文还公开了一种在有需要的患者中治疗癌症的方法,所述方法包括向所述患者施用有效量的本文公开的化合物与额外治疗剂的组合。在一些实施方案中,所述额外治疗剂是免疫治疗剂。举例来说,在一些实施方案中,所述免疫治疗剂选自自由以下组成的组:抗PD-1抗体、抗PD-L1抗体和抗CTLA-4抗体。

[0318] 举例来说,本文公开了一种在有需要的患者中治疗癌症的方法,所述方法包括向所述患者施用有效量的本文公开的化合物。

[0319] 本文还提供了一种在有需要的患者中治疗2型糖尿病的方法,所述方法包括向所述患者施用有效量的本文公开的化合物。

[0320] 本文公开了例如一种在有需要的患者中治疗和/或控制肥胖症的方法,所述方法包括向所述患者施用有效量的本文公开的化合物。

[0321] 举例来说,本文公开了一种在有需要的过重或肥胖患者中抑制进一步体重增加的方法,所述方法包括向所述患者施用有效量的本文公开的化合物。

[0322] 本文还公开了一种在有需要的患者中治疗代谢疾病的方法,所述方法包括向所述患者施用有效量的本文公开的化合物。

[0323] 在一些实施方案中,所述方法包括治疗癌症。在一些实施方案中,所述癌症包括胰腺癌、乳腺癌、多发性骨髓瘤、黑素瘤或分泌细胞癌。在一些实施方案中,所述方法包括治疗代谢疾病。在一些实施方案中,所述代谢疾病包括非酒精性脂肪性肝炎(NASH)、非酒精性脂肪性肝病(NAFLD)、肝脏纤维化、肥胖症、2型糖尿病、心脏病、动脉粥样硬化、关节炎、胱氨酸症、苯丙酮酸尿症、增殖性视网膜病、代谢综合征或卡恩斯-塞尔氏病(Kearns-Sayre disease)。

[0324] 本文还公开了一种用于在有需要的患者中治疗癌症的组合物,其中所述组合物包含本文公开的化合物与额外治疗剂的组合。在一些实施方案中,所述额外治疗剂是免疫治疗剂。举例来说,在一些实施方案中,所述免疫治疗剂选自自由以下组成的组:抗PD-1抗体、抗PD-L1抗体和抗CTLA-4抗体。

[0325] 举例来说,本文公开了一种用于在有需要的患者中治疗癌症的组合物,其中所述组合物包含本文公开的化合物。

[0326] 本文还提供了一种用于在有需要的患者中治疗2型糖尿病的组合物,其中所述组合物包含本文公开的化合物。

[0327] 本文公开了例如一种用于在有需要的患者中治疗和/或控制肥胖症的组合物,其中所述组合物包含本文公开的化合物。

[0328] 举例来说,本文公开了一种用于在有需要的过重或肥胖患者中抑制进一步体重增加的组合物,其中所述组合物包含本文公开的化合物。

[0329] 本文还公开了一种用于在有需要的患者中治疗代谢疾病的组合物,其中所述组合物包含本文公开的化合物。

[0330] 在一些实施方案中,所述癌症包括胰腺癌、乳腺癌、多发性骨髓瘤、黑素瘤或分泌细胞癌。在一些实施方案中,所述代谢疾病包括非酒精性脂肪性肝炎(NASH)、非酒精性脂肪性肝病(NAFLD)、肝脏纤维化、肥胖症、2型糖尿病、心脏病、动脉粥样硬化、关节炎、胱氨酸症、苯丙酮酸尿症、增殖性视网膜病、代谢综合征或卡恩斯-塞尔氏病。

[0331] 序列表的简单描述

[0332] 通过引用整体并入本文的是命名为“CLS-016W0 SEQ ID List\_ST25.txt”的序列列表,包括SEQ ID NO:1至SEQ ID NO:3,其包括本文公开的氨基酸序列。所述序列列表已经呈ASCII文本形式通过EFS随同提交。所述序列列表首先创建于2020年2月19日,大小是7256字节。

[0333] 附图简述

[0334] 详细描述

[0335] 本发明至少部分针对用于抑制蛋白酪氨酸磷酸酶,例如2型非受体蛋白酪氨酸磷酸酶(PTPN2)和/或1型非受体蛋白酪氨酸磷酸酶((PTPN1),也称为蛋白酪氨酸磷酸酶1B(PTP1B))的化合物、组合物和方法。

[0336] 定义

[0337] 化学定义

[0338] 以下更详细地描述具体官能团的定义和化学术语。根据化学与物理手册(第75版内封面)元素周期表(CAS版本)来鉴定化学元素,并且总体上如其中所描述来定义具体官能团。另外,一般有机化学原理以及具体官能部分和反应性描述于以下文献中:Thomas Sorrell,Organic Chemistry,University Science Books,Sausalito,1999;Smith和March,March's Advanced Organic Chemistry,第5版,John Wiley&Sons,Inc.,New York,2001;Larock,Comprehensive Organic Transformations,VCH Publishers,Inc.,New York,1989;以及Carruthers,Some Modern Methods of Organic Synthesis,第3版,Cambridge University Press,Cambridge,1987。

[0339] 本文使用的缩写具有它们在化学和生物学领域内的常规含义。本文所示的化学结构和化学式是根据化学领域中已知的化学价的标准规则来构建。

[0340] 本文描述的化合物可以包含一个或多个不对称中心,并且因此可以呈多种异构形式存在,例如镜像异构体和/或非镜像异构体。举例来说,本文描述的化合物可以呈个别镜像异构体、非镜像异构体或几何异构体形式,或者可以呈立体异构体混合物形式,包括外消旋混合物和富含一种或多种立体异构体的混合物。可以通过本领域技术人员已知的方法从混合物分离异构体,包括手性高压液相色谱法(HPLC)以及手性盐形成和结晶;或者可以通过不对称合成来制备优选的异构体。参见例如Jacques等,Enantiomers,Racemates and Resolutions(Wiley Interscience,New York,1981);Wilen等,Tetrahedron 33:2725(1977);Eliel,Stereochemistry of Carbon Compounds(McGraw-Hill,NY,1962);和Wilen,Tables of Resolving Agents and Optical Resolutions第268页(E.L.Eliel编,Univ.of Notre Dame Press,Notre Dame,IN 1972)。本发明另外涵盖本文描述为基本上不含其他异构体的个别异构体和替代地描述为多种异构体的混合物的化合物。

[0341] 如本文所用,纯镜像异构化合物基本上不含所述化合物的其他镜像异构体或立体异构体(即,呈镜像异构过量)。换言之,化合物的“S”形式基本上不含化合物的“R”形式,并且因此呈“R”形式镜像异构过量。术语“镜像异构纯”或“纯镜像异构体”表示化合物包含超过75重量%、超过80重量%、超过85重量%、超过90重量%、超过91重量%、超过92重量%、超过93重量%、超过94重量%、超过95重量%、超过96重量%、超过97重量%、超过98重量%、超过99重量%、超过99.5重量%或超过99.9重量%的镜像异构体。在某些实施方案

中,重量是基于化合物的所有镜像异构体或立体异构体的总重量。

[0342] 在本文提供的组合物中,镜像异构纯化合物可以与其他活性或非活性成分一起存在。举例来说,包含镜像异构纯R-化合物的药物组合物可以包含例如约90%赋形剂和约10%镜像异构纯R-化合物。在某些实施方案中,此类组合物中的镜像异构纯R-化合物可以例如包含以化合物的总重量计至少约95重量%R-化合物和至多约5重量%S-化合物。举例来说,包含镜像异构纯S-化合物的药物组合物可以包含例如约90%赋形剂和约10%镜像异构纯S-化合物。在某些实施方案中,此类组合物中的镜像异构纯S-化合物可以例如包含以组合物的总重量计至少约95重量%S-化合物和至多约5重量%R-化合物。在某些实施方案中,可以在极少或无赋形剂或载体的情况下配制活性成分。

[0343] 如本文所用,“同位素增浓变体”是指所公开的具有一个或多个同位素取代的化合物,其中一个或多个原子被原子质量或质量数与自然界中通常发现的原子质量或质量数不同的原子置换。可以并入本发明化合物中的同位素的实例包括氢、碳、氮、氧、磷、硫、氟和氯的同位素,分别如 $^2\text{H}$ 、 $^3\text{H}$ 、 $^{13}\text{C}$ 、 $^{14}\text{C}$ 、 $^{15}\text{N}$ 、 $^{18}\text{O}$ 、 $^{17}\text{O}$ 、 $^{31}\text{P}$ 、 $^{32}\text{P}$ 、 $^{35}\text{S}$ 、 $^{18}\text{F}$ 和 $^{36}\text{Cl}$ 。举例来说,氢(H)可以呈任何同位素形式,包括 $^1\text{H}$ 、 $^2\text{H}$ (D或氘)和 $^3\text{H}$ (T或氚);碳(C)可以呈任何同位素形式,包括 $^{12}\text{C}$ 、 $^{13}\text{C}$ 和 $^{14}\text{C}$ ;氧(O)可以呈任何同位素形式,包括 $^{16}\text{O}$ 和 $^{18}\text{O}$ ;等等。举例来说,如本文公开的同位素增浓变体可以有一个或多个氢原子被氘置换。

[0344] 冠词“一”在本文可以用于指一个或多个(即,至少一个)该冠词的语法受词。举例来说,“一类似物”意指一个类似物或多个类似物。

[0345] 当列出值的范围时,它意欲涵盖所述范围内的各个值和子范围。举例来说,“ $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ 烷基”意欲涵盖 $\text{C}_1$ 、 $\text{C}_2$ 、 $\text{C}_3$ 、 $\text{C}_4$ 、 $\text{C}_5$ 、 $\text{C}_6$ 、 $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ 、 $\text{C}_1$ - $\text{C}_5$ 、 $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ 、 $\text{C}_1$ - $\text{C}_3$ 、 $\text{C}_1$ - $\text{C}_2$ 、 $\text{C}_2$ - $\text{C}_6$ 、 $\text{C}_2$ - $\text{C}_5$ 、 $\text{C}_2$ - $\text{C}_4$ 、 $\text{C}_2$ - $\text{C}_3$ 、 $\text{C}_3$ - $\text{C}_6$ 、 $\text{C}_3$ - $\text{C}_5$ 、 $\text{C}_3$ - $\text{C}_4$ 、 $\text{C}_4$ - $\text{C}_6$ 、 $\text{C}_4$ - $\text{C}_5$ 和 $\text{C}_5$ - $\text{C}_6$ 烷基。

[0346] 以下术语意欲具有以下随其呈现的含义,并且可用于理解本发明的描述和预定范围。

[0347] “烷基”是指具有1至20个碳原子的直链或支链饱和烃基基团(“ $\text{C}_1$ - $\text{C}_{20}$ 烷基”)。在一些实施方案中,烷基具有1至12个碳原子(“ $\text{C}_1$ - $\text{C}_{12}$ 烷基”)。在一些实施方案中,烷基具有1至8个碳原子(“ $\text{C}_1$ - $\text{C}_8$ 烷基”)。在一些实施方案中,烷基具有1至6个碳原子(“ $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ 烷基”)。在一些实施方案中,烷基具有1至5个碳原子(“ $\text{C}_1$ - $\text{C}_5$ 烷基”)。在一些实施方案中,烷基具有1至4个碳原子(“ $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ 烷基”)。在一些实施方案中,烷基具有1至3个碳原子(“ $\text{C}_1$ - $\text{C}_3$ 烷基”)。在一些实施方案中,烷基具有1至2个碳原子(“ $\text{C}_1$ - $\text{C}_2$ 烷基”)。在一些实施方案中,烷基具有1个碳原子(“ $\text{C}_1$ 烷基”)。在一些实施方案中,烷基具有2至6个碳原子(“ $\text{C}_2$ - $\text{C}_6$ 烷基”)。 $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ 烷基的实例包括甲基( $\text{C}_1$ )、乙基( $\text{C}_2$ )、正丙基( $\text{C}_3$ )、异丙基( $\text{C}_3$ )、正丁基( $\text{C}_4$ )、叔丁基( $\text{C}_4$ )、仲丁基( $\text{C}_4$ )、异丁基( $\text{C}_4$ )、正戊基( $\text{C}_5$ )、3-戊基( $\text{C}_5$ )、戊基( $\text{C}_5$ )、新戊基( $\text{C}_5$ )、3-甲基-2-丁基( $\text{C}_5$ )、叔戊基( $\text{C}_5$ )和正己基( $\text{C}_6$ )。烷基的其他实例包括正庚基( $\text{C}_7$ )、正辛基( $\text{C}_8$ )等等。烷基的各个实例可以独立地任选地被取代,即,未取代(“未取代的烷基”)或者被一个或多个取代基取代(“取代的烷基”);例如1至5个取代基、1至3个取代基或1个取代基。在某些实施方案中,烷基是未取代的 $\text{C}_{1-10}$ 烷基(例如,  $-\text{CH}_3$ )。在某些实施方案中,烷基是被取代的 $\text{C}_{1-6}$ 烷基。常用烷基缩写包括Me( $-\text{CH}_3$ )、Et( $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ )、iPr( $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ )、nPr( $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ )、n-Bu( $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ )或i-Bu( $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ )。

[0348] 除非另外阐述,否则术语“亚烷基”本身或作为另一个取代基的一部分时意指衍生

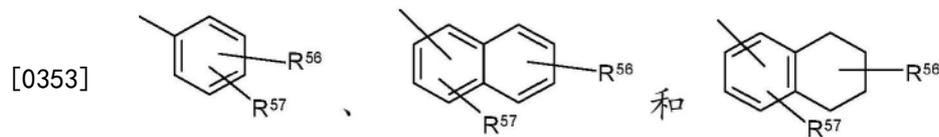
自烷基的二价基团,例如但不限于 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 。典型地,烷基(或亚烷基)将具有1至24个碳原子,其中具有10个或更少碳原子的那些基团在本发明中是优选的。除非另外阐述,否则术语“伸烯基”本身或作为另一个取代基的一部分时意指衍生自烯烃的二价基团。亚烷基可以描述为例如 $\text{C}_1-\text{C}_6$ 元亚烷基,其中术语“元”是指该部分内的非氢原子。

[0349] “烯基”是指具有2至20个碳原子、一个或多个碳碳双键而没有三键的直链或支链烃基基团(“ $\text{C}_2-\text{C}_{20}$ 烯基”)。在一些实施方案中,烯基具有2至10个碳原子(“ $\text{C}_2-\text{C}_{10}$ 烯基”)。在一些实施方案中,烯基具有2至8个碳原子(“ $\text{C}_2-\text{C}_8$ 烯基”)。在一些实施方案中,烯基具有2至6个碳原子(“ $\text{C}_2-\text{C}_6$ 烯基”)。在一些实施方案中,烯基具有2至5个碳原子(“ $\text{C}_2-\text{C}_5$ 烯基”)。在一些实施方案中,烯基具有2至4个碳原子(“ $\text{C}_2-\text{C}_4$ 烯基”)。在一些实施方案中,烯基具有2至3个碳原子(“ $\text{C}_2-\text{C}_3$ 烯基”)。在一些实施方案中,烯基具有2个碳原子(“ $\text{C}_2$ 烯基”)。所述一个或多个碳碳双键可以是内部的(如在2-丁烯基中)或末端的(如在1-丁烯基中)。 $\text{C}_2-\text{C}_4$ 烯基的实例包括乙烯基( $\text{C}_2$ )、1-丙烯基( $\text{C}_3$ )、2-丙烯基( $\text{C}_3$ )、1-丁烯基( $\text{C}_4$ )、2-丁烯基( $\text{C}_4$ )、丁二烯基( $\text{C}_4$ )等等。 $\text{C}_2-\text{C}_6$ 烯基的实例包括前述 $\text{C}_{2-4}$ 烯基以及戊烯基( $\text{C}_5$ )、戊二烯基( $\text{C}_5$ )、己烯基( $\text{C}_6$ )等等。烯基的其他实例包括庚烯基( $\text{C}_7$ )、辛烯基( $\text{C}_8$ )、辛三烯基( $\text{C}_8$ )等等。烯基的各个实例可以独立地任选地被取代,例如,未取代(“未取代的烯基”)或者被一个或多个取代基,例如1至5个取代基、1至3个取代基或1个取代基取代(“取代的烯基”)。在某些实施方案中,烯基是未取代的 $\text{C}_{2-10}$ 烯基。在某些实施方案中,烯基是取代的 $\text{C}_{2-6}$ 烯基。

[0350] “芳基”是指芳香族环系统(“ $\text{C}_6-\text{C}_{14}$ 芳基”)中具有6至14个环碳原子和零个杂原子的单环或多环(例如,双环或三环) $4n+2$ 芳香族环系统基团(例如,环阵列中具有6、10或14个共用 $\pi$ 电子)。在一些实施方案中,芳基具有六个环碳原子(“ $\text{C}_6$ 芳基”;例如苯基)。在一些实施方案中,芳基具有十个环碳原子(“ $\text{C}_{10}$ 芳基”;例如萘基,诸如1-萘基和2-萘基)。在一些实施方案中,芳基具有十四个环碳原子(“ $\text{C}_{14}$ 芳基”;例如蒽基)。芳基可以描述为例如 $\text{C}_6-\text{C}_{10}$ 元芳基,其中术语“元”是指所述部分内的非氢环原子。芳基包括但不限于苯基、萘基、茛基和四氢萘基。芳基的各个实例可以独立地任选地被取代,例如未取代(“未取代的芳基”)或者被一个或多个取代基取代(“取代的芳基”)。在某些实施方案中,芳基是未取代的 $\text{C}_6-\text{C}_{14}$ 芳基。在某些实施方案中,芳基是取代的 $\text{C}_6-\text{C}_{14}$ 芳基。

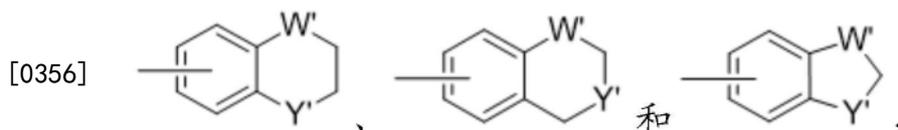
[0351] 在某些实施方案中,芳基被选自卤代- $\text{C}_1-\text{C}_8$ 烷基、卤代- $\text{C}_1-\text{C}_8$ 烷基、卤氧基- $\text{C}_1-\text{C}_8$ 烷基、氰基、羟基、烷氧基- $\text{C}_1-\text{C}_8$ 烷基和氨基的一个或多个基团取代。

[0352] 代表性取代的芳基的实例包括以下



[0354] 其中 $\text{R}^{56}$ 和 $\text{R}^{57}$ 之一可以是氢,并且 $\text{R}^{56}$ 和 $\text{R}^{57}$ 中至少一个各自独立地选自 $\text{C}_1-\text{C}_8$ 烷基、卤代- $\text{C}_1-\text{C}_8$ 烷基、4元至10元杂环基、烷酰基、烷氧基- $\text{C}_1-\text{C}_8$ 烷基、杂芳氧基、烷基氨基、芳基氨基、杂芳基氨基、 $\text{NR}^{58}\text{COR}^{59}$ 、 $\text{NR}^{58}\text{SOR}^{59}$ 、 $\text{NR}^{58}\text{SO}_2\text{R}^{59}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{O}$ 烷基、 $\text{C}(\text{O})\text{O}$ 芳基、 $\text{CONR}^{58}\text{R}^{59}$ 、 $\text{CONR}^{58}\text{OR}^{59}$ 、 $\text{NR}^{58}\text{R}^{59}$ 、 $\text{SO}_2\text{NR}^{58}\text{R}^{59}$ 、S-烷基、S(O)-烷基、S(O)<sub>2</sub>-烷基、S-芳基、S(O)-芳基、S(O)<sub>2</sub>-芳基;或者 $\text{R}^{56}$ 和 $\text{R}^{57}$ 可以连接以形成任选地含有一个或多个选自N、O或S的杂原子的5至8个原子的环状环(饱和或不饱和)。

[0355] 具有稠合杂环基的其他代表性芳基包括以下:



[0357] 其中各个W'选自C(R<sup>66</sup>)<sub>2</sub>、NR<sup>66</sup>、O和S;并且各个Y'选自羰基、NR<sup>66</sup>、O和S;并且R<sup>66</sup>独立地为氢、C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>烷基、C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>环烷基、4元至10元杂环基、C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>芳基和5元至10元杂芳基。

[0358] “亚芳基”和“亚杂芳基”单独或作为另一个取代基的一部分时意指分别衍生自芳基和杂芳基的二价基团。杂芳基的非限制性实例包括吡啶基、嘧啶基、苯硫基、噻吩基、呋喃基、吡咯基、苯并恶二唑基、苯并二氧杂环戊烯基、苯并二恶烷基、噻萘基、吡咯并吡啶基、吡啶基、喹啉基、喹喔啉、吡啶并吡嗪基、喹啉酮基、苯并异恶唑基、咪唑并吡啶基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、苯并苯硫基、苯基、萘基、联苯、吡咯基、吡啶基、咪唑基、吡嗪基、恶唑基、异恶唑基、噻唑基、呋喃基噻吩基、吡啶基、嘧啶基、苯并噻唑基、嘌呤基、苯并咪唑基、异喹啉基、噻二唑基、恶二唑基、吡咯基、二唑基、三唑基、四唑基、苯并噻二唑基、异噻唑基、吡啶并嘧啶基、吡咯并嘧啶基、苯并三唑基、苯并恶唑基或喹啉基。以上实例可能被取代或未被取代,并且以上各个杂芳基实例的二价基团是亚杂芳基的非限制性实例。

[0359] 除非另外阐述,否则“卤代”或“卤素”独立地或作为另一个取代基的一部分时意指氟(F)、氯(Cl)、溴(Br)或碘(I)原子。术语“卤化物”本身或作为另一个取代基的一部分时是指氟化物、氯化物、溴化物或碘化物原子。在某些实施方案中,卤代基团是氟或氯。

[0360] 另外,诸如“卤代烷基”等术语意在包括单卤代烷基和多卤代烷基。举例来说,术语“卤代-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基”包括但不限于氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、2,2,2-三氟乙基、4-氯丁基、3-溴丙基等等。

[0361] 除非另外阐述,否则术语“杂烷基”本身或与另一个术语组合时意指非环状稳定直链或支链或其组合,包括至少一个碳原子和至少一个选自由以下组成的组的杂原子:O、N、P、Si和S,并且其中氮和硫原子可以任选地被氧化,而且氮杂原子可以任选地被季铵化。杂原子O、N、P、S和Si可以位于杂烷基的任何内部位置或位于烷基与分子其余部分连接的位置上。示例性杂烷基包括但不限于:-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-NH-CH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-N(CH<sub>3</sub>)-CH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>-S-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>、-S(O)-CH<sub>3</sub>、-S(O)<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-S(O)<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>、-CH=CH-O-CH<sub>3</sub>、-Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>-CH=N-OCH<sub>3</sub>、-CH=CH-N(CH<sub>3</sub>)-CH<sub>3</sub>、-O-CH<sub>3</sub>和-O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>。至多两个或三个杂原子可以连续,举例来说,诸如-CH<sub>2</sub>-NH-OCH<sub>3</sub>和-CH<sub>2</sub>-O-Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>。在叙述“杂烷基”,继而叙述具体的杂烷基,诸如-CH<sub>2</sub>O-CH<sub>3</sub>、-NR<sup>B</sup>R<sup>C</sup>等等时,应当理解,术语杂烷基和-CH<sub>2</sub>O-CH<sub>3</sub>或-NR<sup>B</sup>R<sup>C</sup>并非冗余的或互相排斥的。相反,叙述具体的杂烷基是为了增加清楚程度。因此,术语“杂烷基”在本文不应当被解释为排除具体的杂烷基,诸如-CH<sub>2</sub>O-CH<sub>3</sub>、-NR<sup>B</sup>R<sup>C</sup>等等。

[0362] 类似地,除非另外阐述,否则术语“亚杂烷基”本身或作为另一个取代基的一部分时意指衍生自杂烷基的二价基团,例如但不限于-CH<sub>2</sub>O-和-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O-。亚杂烷基可以描述为例如2元至7元亚杂烷基,其中术语“元”是指所述部分内的非氢原子。对于亚杂烷基,杂原子还可能占据任一个或两个链末端(例如,亚烷氧基、亚烷二氧基、亚烷氨基、亚烷二氨基等等)。更进一步,对于亚烷基和亚杂烷基连接基团,书写连接基团的化学式的方向不暗示连接基团的取向。举例来说,式-C(O)<sub>2</sub>R'-可以表示-C(O)<sub>2</sub>R'-和-R'C(O)<sub>2</sub>-。

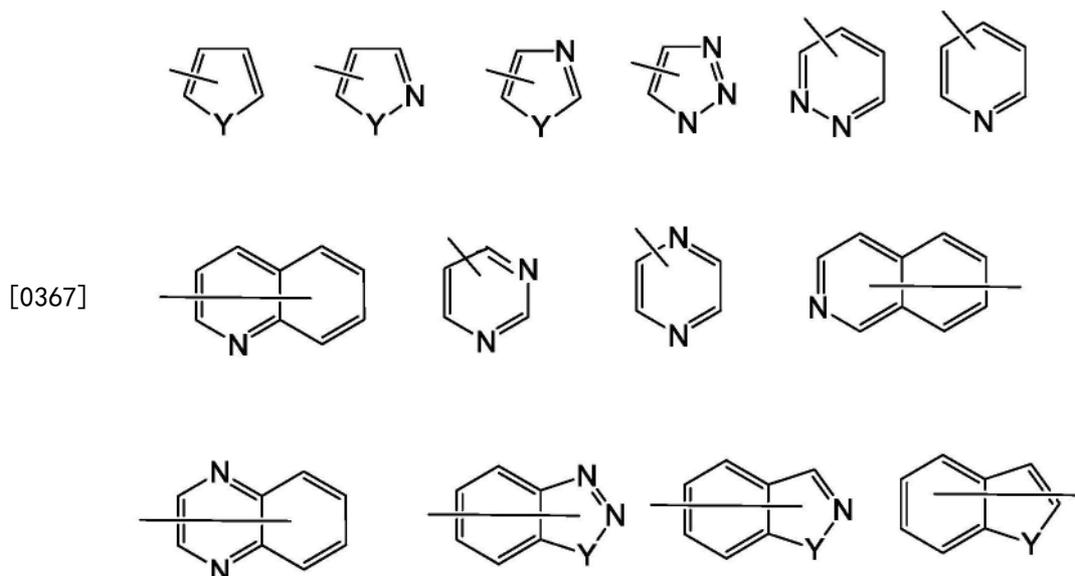
[0363] “芳基”是指芳香族环系统中有有环碳原子和1至4个杂原子的5元至10元单环或多环4n+2芳香族环系统基团(例如,环阵列中具有6或10个共用π电子),其中各个杂原子独立

地选自氮、氧和硫(“5元至10元杂芳基”)。在含有一个或多个氮原子的杂芳基中,在原子价允许时,连接点可以是碳或氮原子。杂芳基双环系统可以在一个或两个环中包括一个或多个杂原子。“杂芳基”还包括其中如以上定义的杂芳基环与一个或多个芳基稠合的环系统,其中连接点在芳基或杂芳基环上,而且在此类情况下,环成员的数目表示稠合(芳基/杂芳基)环系统中的环成员数目。其中一个环不含有杂原子的双环杂芳基(例如,吡啶基、喹啉基、咪唑基等等)的连接点可以在任一个环上,即,带有杂原子的环(例如2-吡啶基)或不含有杂原子的环(例如5-吡啶基)。杂芳基可以描述为例如6元至10元杂芳基,其中术语“元”是指所述部分内的非氢环原子。

[0364] 在一些实施方案中,杂芳基是芳香族环系统中具有环碳原子和1至4个环杂原子的5元至10元芳香族环系统,其中各个杂原子独立地选自氮、氧和硫(“5元至10元杂芳基”)。在一些实施方案中,杂芳基是芳香族环系统中具有环碳原子和1至4个环杂原子的5元至8元芳香族环系统,其中各个杂原子独立地选自氮、氧和硫(“5元至8元杂芳基”)。在一些实施方案中,杂芳基是芳香族环系统中具有环碳原子和1至4个环杂原子的5元至6元芳香族环系统,其中各个杂原子独立地选自氮、氧和硫(“5元至6元杂芳基”)。在一些实施方案中,5元至6元杂芳基具有1至3个选自氮、氧和硫的环杂原子。在一些实施方案中,5元至6元杂芳基具有1至2个选自氮、氧和硫的环杂原子。在一些实施方案中,5元至6元杂芳基具有1个选自氮、氧和硫的环杂原子。杂芳基的各个实例可以独立地任选地被取代,即,未被取代(“未取代的杂芳基”)或者被一个或多个取代基取代(“取代的杂芳基”)。在某些实施方案中,杂芳基是未取代的5元至14元杂芳基。在某些实施方案中,杂芳基是取代的5元至14元杂芳基。

[0365] 含有一个杂原子的示例性5元杂芳基包括但不限于吡咯基、咪唑基和苯硫基。含有两个杂原子的示例性5元杂芳基包括但不限于咪唑基、吡唑基、恶唑基、异恶唑基、噻唑基和异噻唑基。含有三个杂原子的示例性5元杂芳基包括但不限于三唑基、恶二唑基和噻二唑基。含有四个杂原子的示例性5元杂芳基包括但不限于四唑基。含有一个杂原子的示例性6元杂芳基包括但不限于吡啶基。含有两个杂原子的示例性6元杂芳基包括但不限于哒嗪基、嘧啶基和吡嗪基。含有三个或四个杂原子的示例性6元杂芳基分别包括但不限于三嗪基和四嗪基。含有一个杂原子的示例性7元杂芳基包括但不限于氮杂环庚三烯基、氧杂环庚三烯基和硫杂环庚三烯基。示例性5,6-双环杂芳基包括但不限于吡啶基、异吡啶基、吡唑基、苯并三唑基、苯并硫苯基、异苯并硫苯基、苯并咪唑基、苯并恶唑基、苯并异恶唑基、苯并恶二唑基、苯并噻唑基、苯并异噻唑基、苯并噻二唑基、吡啶嗪基和嘌呤基。示例性6,6-双环杂芳基包括但不限于萘啶基、喹啶基、喹啉基、异喹啉基、噌啉基、喹喔啉、酞嗪基和喹啉基。

[0366] 代表性杂芳基的实例包括以下各式:



[0368] 其中各个Y选自羰基、N、NR<sup>65</sup>、O和S；并且R<sup>65</sup>独立地为氢、C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>烷基、C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>环烷基、4元至10元杂环基、C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>芳基和5元至10元杂芳基。

[0369] “环烷基”是指非芳香族环系统中具有3至10个环碳原子(“C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>环烷基”)和零个杂原子的非芳香族环状烃基基团。在一些实施方案中,环烷基具有3至8个环碳原子(“C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>环烷基”)。在一些实施方案中,环烷基具有3至6个环碳原子(“C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>环烷基”)。在一些实施方案中,环烷基具有3至6个环碳原子(“C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>环烷基”)。在一些实施方案中,环烷基具有5至10个环碳原子(“C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub>环烷基”)。环烷基可以描述为例如C<sub>4</sub>-C<sub>7</sub>元环烷基,其中术语“元”是指所述部分内的非氢环原子。示例性C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>环烷基包括但不限于环丙基(C<sub>3</sub>)、环丙烯基(C<sub>3</sub>)、环丁基(C<sub>4</sub>)、环丁烯基(C<sub>4</sub>)、环戊基(C<sub>5</sub>)、环戊烯基(C<sub>5</sub>)、环己基(C<sub>6</sub>)、环己烯基(C<sub>6</sub>)、环己二烯基(C<sub>6</sub>)等等。示例性C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>环烷基包括但不限于前述C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>环烷基以及环庚烷基(C<sub>7</sub>)、环庚烯基(C<sub>7</sub>)、环庚二烯基(C<sub>7</sub>)、环庚三烯基(C<sub>7</sub>)、环辛基(C<sub>8</sub>)、环辛烯基(C<sub>8</sub>)、立方烷基(C<sub>8</sub>)、双环[1.1.1]戊基(C<sub>5</sub>)、双环[2.2.2]辛基(C<sub>8</sub>)、双环[2.1.1]己基(C<sub>6</sub>)、双环[3.1.1]庚基(C<sub>7</sub>)等等。示例性C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>环烷基包括但不限于前述C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>环烷基以及环壬基(C<sub>9</sub>)、环壬烯基(C<sub>9</sub>)、环癸基(C<sub>10</sub>)、环癸烯基(C<sub>10</sub>)、八氢-1H-茛基(C<sub>9</sub>)、十氢萘基(C<sub>10</sub>)、螺[4.5]癸基(C<sub>10</sub>)等等。如前述实例说明,在某些实施方案中,环烷基是单环的(“单环环烷基”)或者含有稠合、桥接或螺环系统,诸如双环系统(“双环环烷基”),而且可以是饱和的或者可以是部分不饱和的。“环烷基”还包括其中如以上定义中环烷基环与一个或多个芳基稠合的环系统,其中连接点在环烷基环上,而且在此类情况下,碳数目继续表示环烷基环系统中的碳数目。环烷基的各个实例可以独立地任选地被取代,例如,未被取代(“未取代的环烷基”)或者被一个或多个取代基取代(“取代的环烷基”)。在某些实施方案中,环烷基是未取代的C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>环烷基。在某些实施方案中,环烷基是取代的C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>环烷基。

[0370] 在一些实施方案中,“环烷基”是具有3至10个环碳原子的单环饱和环烷基(“C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>环烷基”)。在一些实施方案中,环烷基具有3至8个环碳原子(“C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>环烷基”)。在一些实施方案中,环烷基具有3至6个环碳原子(“C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>环烷基”)。在一些实施方案中,环烷基具有5至6个环碳原子(“C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub>环烷基”)。在一些实施方案中,环烷基具有5至10个环碳原子(“C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub>环烷基”)。C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub>环烷基的实例包括环戊基(C<sub>5</sub>)和环己基(C<sub>5</sub>)。C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>环烷基的实例包括前述C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub>

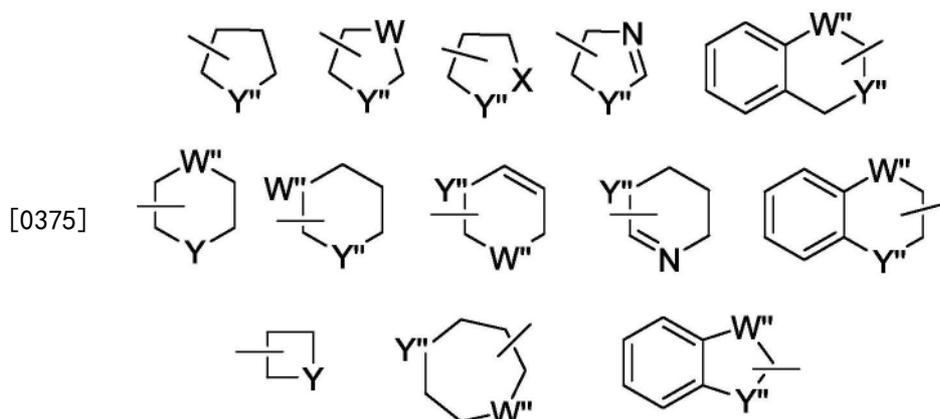
环烷基以及环丙基(C<sub>3</sub>)和环丁基(C<sub>4</sub>)。C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>环烷基的实例包括前述C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>环烷基以及环庚烷基(C<sub>7</sub>)和环辛基(C<sub>8</sub>)。除非另外规定,否则环烷基的各个实例独立地未被取代(“未取代的环烷基”)或者被一个或多个取代基取代(“取代的环烷基”)。在某些实施方案中,环烷基是未取代的C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>环烷基。在某些实施方案中,环烷基是取代的C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>环烷基。

[0371] “杂环基”或“杂环”是指具有环碳原子和1至4个环杂原子的3元至10元非芳香族环系统基团,其中各个杂原子独立地选自氮、氧、硫、硼、磷和硅(“3元至10元杂环基”)。在含有一个或多个氮原子的杂环基中,在原子价允许时,连接点可以是碳或氮原子。杂环基可以是单环的(“单环杂环基”)或者稠合、桥接或螺环系统,诸如双环系统(“双环杂环基”),而且可以是饱和的或者可以是部分不饱和的。杂环基双环系统可以在一个或两个环中包括一个或多个杂原子。“杂环基”还包括其中如以上定义的杂环基环与一个或多个环烷基稠合的环系统,其中连接点在环烷基或杂环基环上,或者其中如以上定义的杂环基环与一个或多个芳基或杂芳基稠合的环系统,其中连接点在杂环基环上,而且在此类情况下,环成员数目继续表示杂环基环系统中的环成员数目。杂环基可以描述为例如3元至7元杂环基,其中术语“元”是指该部分内的非氢环原子,即,碳、氮、氧、硫、硼、磷和硅。杂环基的各个实例可以独立地任选地被取代,例如,未被取代(“未取代的杂环基”)或者被一个或多个取代基取代(“取代的杂环基”)。在某些实施方案中,杂环基是未取代的3元至10元杂环基。在某些实施方案中,杂环基是取代的3元至10元杂环基。

[0372] 在一些实施方案中,杂环基是具有环碳原子和1至4个环杂原子的5元至10元非芳香族环系统,其中各个杂原子独立地选自氮、氧、硫、硼、磷和硅(“5元至10元杂环基”)。在一些实施方案中,杂环基是具有环碳原子和1至4个环杂原子的5元至8元非芳香族环系统,其中各个杂原子独立地选自氮、氧和硫(“5元至8元杂环基”)。在一些实施方案中,杂环基是具有环碳原子和1至4个环杂原子的5元至6元非芳香族环系统,其中各个杂原子独立地选自氮、氧和硫(“5元至6元杂环基”)。在一些实施方案中,5元至6元杂环基具有1至3个选自氮、氧和硫的环杂原子。在一些实施方案中,5元至6元杂环基具有1至2个选自氮、氧和硫的环杂原子。在一些实施方案中,5元至6元杂环基具有一个选自氮、氧和硫的环杂原子。

[0373] 含有一个杂原子的示例性3元杂环基包括但不限于氮杂环丙基、氧杂环丙基、硫杂环丙基。含有一个杂原子的示例性4元杂环基包括但不限于氮杂环丁基、氧杂环丁基和硫杂环丁基。含有一个杂原子的示例性5元杂环基包括但不限于四氢呋喃基、二氢呋喃基、四氢硫苯基、二氢硫苯基、吡咯烷基、二氢吡咯基和吡咯基-2,5-二酮。含有两个杂原子的示例性5元杂环基包括但不限于二氧杂环戊基、氧硫杂环戊基、二硫杂环戊基和恶唑烷-2-酮。含有三个杂原子的示例性5元杂环基包括但不限于三唑啉基、恶二唑啉基和噻二唑啉基。含有一个杂原子的示例性6元杂环基包括但不限于哌啶基、四氢吡喃基、二氢吡啶基和硫杂环己基。含有两个杂原子的示例性6元杂环基包括但不限于哌嗪基、吗啉基、二噻烷基、二氧杂环己基。含有两个杂原子的示例性6元杂环基包括但不限于三嗪烷基。含有一个杂原子的示例性7元杂环基包括但不限于氮杂环庚烷基、氧杂环庚烷基和硫杂环庚烷基。含有一个杂原子的示例性8元杂环基包括但不限于氮杂环辛基、氧杂环辛基和硫杂环辛基。与C<sub>6</sub>芳基环稠合的示例性5元杂环基(本文也称为5,6-双环杂环)包括但不限于吡啶基、异吡啶基、二氢苯并呋喃基、二氢苯并噻吩基、苯并恶唑啉酮基等等。与芳基环稠合的示例性6元杂环基(本文也称为6,6-双环杂环)包括但不限于四氢喹啉基、四氢异喹啉基等等。

[0374] 杂环基的特定实例示于以下说明性实例中：



[0376] 其中各个W''选自CR<sup>67</sup>、C(R<sup>67</sup>)<sub>2</sub>、NR<sup>67</sup>、O和S；并且各个Y''选自NR<sup>67</sup>、O和S；并且R<sup>67</sup>独立地为氢、C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>烷基、C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>环烷基、4元至10元杂环基、C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>芳基和5元至10元杂芳基。这些杂环基环可以任选地被一个或多个基团取代，所述基团选自由以下组成的组：酰基、酰基氨基、酰氧基、烷氧基、烷氧羰基、烷氧羰基氨基、氨基、取代的氨基、氨基羰基（例如，酰胺基）、氨基羰基氨基、氨基磺酰基、磺酰胺基、芳基、芳氧基、叠氨基、羧基、氰基、环烷基、卤素、羟基、酮基、硝基、硫醇、-S-烷基、-S-芳基、-S(O)-烷基、-S(O)-芳基、-S(O)<sub>2</sub>-烷基和-S(O)<sub>2</sub>-芳基。取代基包括提供例如内酰胺和脲衍生物的羰基或硫代羰基。

[0377] “含氮杂环基”基团意指含有至少一个氮原子的4元至7元非芳香族环状基团，例如但不限于吗啉、哌啶（例如2-哌啶基、3-哌啶基和4-哌啶基）、吡咯烷（例如2-吡咯烷基和3-吡咯烷基）、氮杂环丁烷、吡咯烷酮、咪唑啉、咪唑烷酮、2-吡唑啉、吡唑烷、哌嗪和N-烷基哌嗪，诸如N-甲基哌嗪。特定实例包括氮杂环丁烷、哌啶酮和哌嗪酮。

[0378] “氨基”是指基团-NR<sup>70</sup>R<sup>71</sup>，其中R<sup>70</sup>和R<sup>71</sup>各自独立地为氢、C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>烷基、C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>环烷基、4元至10元杂环基、C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>芳基和5元至10元杂芳基。在一些实施方案中，氨基是指NH<sub>2</sub>。

[0379] “氰基”是指基团-CN。

[0380] “羟基”是指基团-OH。

[0381] 在一些实施方案中，所公开的化合物的一个或多个氮原子（如果存在）被氧化成相应的N-氧化物。

[0382] 如本文定义的烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基任选地被取代（例如，“取代”或“未取代”的烷基、“取代”或“未取代”的烯基、“取代”或“未取代”的炔基、“取代”或“未取代”的环烷基、“取代”或“未取代”的杂环基、“取代”或“未取代”的芳基或者“取代”或“未取代”的杂芳基）。一般来说，术语“取代”无论在术语“任选地”之前与否都意指基团（例如碳或氮原子）上存在的至少一个氢被置换为容许的取代基，例如取代后产生稳定化合物，例如不会自发进行转化（诸如通过重排、环化、消除或其他反应）的化合物的取代基。除非另外指出，否则“取代”的基团在所述基团的一个或多个可取代位置上具有取代基，而且当任何指定结构中多于一个位置被取代时，各个位置上的取代基是相同或不同的。预期术语“取代”包括被有机化合物的所有容许取代基，诸如本文描述的导致形成稳定化合物的取代基中的任一个取代。本发明涵盖任何和所有此类组合以得到稳定化合物。出于本发明的目的，诸如氮等杂原子可以具有氢取代基和/或如本文描述的满足杂原子的原子价并且导致形成稳定部分的任何合适的取代基。

[0383] 两个或更多个取代基可以任选地接合以形成芳基、杂芳基、环烷基或杂环烷基。发现此类所谓的成环取代基通常但未必连接至环状基础结构。在一个实施方案中,成环取代基连接至基本结构的相邻成员。举例来说,连接至环状基本结构的相邻成员的两个成环取代基产生了稠合环结构。在另一个实施方案中,成环取代基连接至基本结构的单个成员。举例来说,连接至环状基本结构的单个成员的两个成环取代基产生了螺环结构。在另一个实施方案中,成环取代基连接至基本结构的非相邻成员。

[0384] “反离子”或“阴离子反离子”是与阳离子季氨基缔合以获得电子中性的带负电基团。示例性反离子包括卤离子(例如, $F^-$ 、 $Cl^-$ 、 $Br^-$ 、 $I^-$ )、 $NO_3^-$ 、 $ClO_4^-$ 、 $OH^-$ 、 $H_2PO_4^-$ 、 $HSO_4^-$ 、磺酸根离子(例如,甲磺酸根、三氟甲磺酸根、对甲苯磺酸根、苯磺酸根、10-樟脑磺酸根、萘-2-磺酸根、萘-1-磺酸-5-磺酸根、乙-1-磺酸-2-磺酸根等等)和羧酸根离子(例如醋酸根、乙酸根、丙酸根、苯甲酸根、甘油酸根、乳酸根、酒石酸根、乙醇酸根等等)。

[0385] 术语“药学上可接受的盐”意在包括取决于本文描述的化合物上发现的特定取代基,用相对无毒的酸或碱制备的活性化合物的盐。当本发明化合物含有相对酸性的官能度时,可以通过使此类化合物的中性形式与足量的所期望的碱(纯的或在合适的惰性溶剂中)接触来获得碱加成盐。药学上可接受的碱加成盐的实例包括钠、钾、钙、铵、有机氨基或镁盐或类似的盐。当本发明化合物含有相对碱性的官能度时,可以通过使此类化合物的中性形式与足量的所期望的酸(纯的或在合适的惰性溶剂中)接触来获得酸加成盐。药学上可接受的酸加成盐的实例包括来源于无机酸(如盐酸、氢溴酸、硝酸、碳酸、单氢碳酸、磷酸、单氢磷酸、二氢磷酸、硫酸、单氢硫酸、氢碘酸或亚磷酸等等)的盐,以及衍生自相对无毒的有机酸(如醋酸、丙酸、异丁酸、马来酸、丙二酸、苯甲酸、琥珀酸、辛二酸、富马酸、乳酸、扁桃酸、酞酸、苯磺酸、对甲苯基磺酸、柠檬酸、酒石酸、甲磺酸等等)的盐。还包括诸如精氨酸等氨基酸的盐,以及如葡萄糖醛酸或半乳糖醛酸等有机酸的盐(参见例如Berge等, *Journal of Pharmaceutical Science* 66:1-19(1977))。本发明的某些具体化合物含有允许所述化合物转化成碱或酸加成盐的碱性和酸性官能度。本领域技术人员已知的其他药学上可接受的载体适用于本发明。盐倾向于更易溶于呈相应游离碱形式的水性或其他质子性溶剂中。在其他情况下,制剂可以是处在第一缓冲液中,例如处在pH范围是4.5至5.5的1mM至50mM组氨酸、0.1%至2%蔗糖、2%至7%甘露醇中的冻干粉剂,其在使用前与第二缓冲液组合。

[0386] 因此,本发明化合物可以作为盐,诸如与药学上可接受的酸的盐存在。本发明包括此类盐。此类盐的实例包括盐酸盐、氢溴酸盐、硫酸盐、甲磺酸盐、硝酸盐、马来酸盐、醋酸盐、柠檬酸盐、富马酸盐、酒石酸盐(例如(+)-酒石酸盐、(-)-酒石酸盐或其混合物,包括外消旋混合物)、琥珀酸盐、苯甲酸盐和与诸如谷氨酸等氨基酸的盐。这些盐可以通过本领域技术人员已知的方法来制备。

[0387] 优选通过使盐与碱或酸接触并以常规方式分离母体化合物来再生化合物的中性形式。化合物的母体形式在某些物理性质(诸如在极性溶剂中的溶解度)方面不同于各种盐形式。

[0388] 如本文所用,术语“盐”是指本发明方法中使用的化合物的酸或碱盐。可接受的盐的说明性实例是无机酸(盐酸、氢溴酸、磷酸等等)盐、有机酸(乙酸、丙酸、谷氨酸、柠檬酸等等)盐、季铵(碘甲烷、碘乙烷等等)盐。

[0389] 本发明的某些化合物具有不对称碳原子(光学或手性中心)或双键;镜像异构体、

外消旋物、非镜像异构体、互变异构体、几何异构体、可以依据绝对立体化学针对氨基酸定义为(R)-或(S)-或(D)-或(L)-的立体异构形式,而且个别异构体涵盖在本发明的范围内。本发明化合物不包括本领域中已知过于不稳定而无法合成和/或分离的那些化合物。本发明意在包括呈外消旋和光学纯形式的化合物。光学活性(R)-异构体和(S)-异构体或(D)-异构体和(L)-异构体可以使用手性合成子或手性试剂来制备,或使用常规技术加以拆分。当本文描述的化合物含有烯烃键或其他几何不对称中心时,而且除非另外说明,否则希望所述化合物包括E和Z几何异构体。

[0390] 如本文所用,术语“异构体”是指具有相同数目和种类的原子并且因此具有相同的分子量但在原子的结构排列或构象方面不同的化合物。

[0391] 如本文所用,术语“互变异构体”是指平衡时存在而且容易从一种异构体形式转化成另一种异构体形式的两种或更多种结构异构体之一。

[0392] 本领域技术人员应当显而易见,某些本发明化合物可以呈互变异构体形式存在,所述化合物的所有此类互变异构体形式都在本发明的范围内。

[0393] “治疗”包括预防或延迟疾病的症状、并发症或生物化学症候发作,减轻或改善症状,或者阻滞或抑制疾病、疾患或病症进一步发展。“治疗”包括引起疾患、疾病、病症等等改善的任何作用,例如减轻、减少、调节或消除。举例来说,本文的某些方法通过降低或减少或预防癌症发生、生长、转移或进展或者减轻癌症的症状来治疗癌症。术语“治疗”及其词形变化包括预防损伤、病变、疾患或疾病(例如预防本文描述的疾病、病症或疾患的一种或多种症状的发展)。

[0394] “有效量”是足以实现所述目的(例如,实现其施用效果、治疗疾病、降低酶活性、增加酶活性,或者减轻疾病或疾患的一种或多种症状)的量。“有效量”的实例是足以有助于治疗、预防或减轻疾病的一种或多种症状的量,其还可以称为“治疗有效量”。药物的“预防有效量”是当施用给受试者时将会具有预定的预防作用,例如预防或延迟损伤、疾病、病变或疾患发作(或复发)或者降低损伤、疾病、病变或疾患或其症状发作(或复发)的可能性的药物的量。完全预防作用未必通过施用一个剂量就发生,而且可能仅在施用一系列剂量之后发生。因此,可以在一次或多次施用中施用预防有效量。确切的量将取决于治疗目的,而且应当可以由本领域技术人员使用已知的技术确定(参见例如Lieberman, *Pharmaceutical Dosage Forms* (第1-3卷,1992); Lloyd, *The Art, Science and Technology of Pharmaceutical Compounding* (1999); Pickar, *Dosage Calculations* (1999); 以及 Remington: *The Science and Practice of Pharmacy*, 第20版,2003, Gennaro编, Lippincott, Williams&Wilkins)。

[0395] “减轻”一种或多种症状(和这个短语的语法等效物)意指降低症状的严重程度或频率或者消除症状。

[0396] “对照组”或“对照实验”是根据其普通含义使用,并且是指如同平行实验中那样处理实验受试者或试剂但省略实验程序、试剂或变量的实验。在一些情况下,使用对照组作为评估实验效果的比较标准。

[0397] “接触”根据其平常普通含义使用,并且是指允许至少两种不同的物质(例如化学化合物,包括生物分子,或细胞)足够接近以便反应、相互作用或物理接触的过程。然而,应当了解,所得反应产物可以由所加入的试剂之间的反应直接产生或者由反应混合物中可能

产生的来自于一种或多种所加入的试剂的中间物产生。术语“接触”可以包括允许两种物质反应、相互作用或物理接触,其中所述两种物质可以是如本文所描述的化合物和蛋白质或酶,例如蛋白酪氨酸磷酸酶,例如2型非受体蛋白酪氨酸磷酸酶(PTPN2)或1型非受体蛋白酪氨酸磷酸酶(PTPN1)。

[0398] 如本文所定义,术语“抑制”等等在提到蛋白质抑制剂(例如拮抗剂)相互作用时意指使蛋白质的活性或功能相对于不存在抑制剂时的蛋白质活性或功能受到负面影响。在一些实施方案中,抑制是指减轻疾病或疾病症状。在一些实施方案中,抑制是指降低信号转导途径或信号传导途径的活性。因此,抑制包括至少部分、部分或完全地阻断刺激;降低、预防或延迟激活;或者使信号转导或酶活性或蛋白质的量不激活、减敏或下调。在一些实施方案中,抑制是指降低蛋白酪氨酸磷酸酶,例如2型非受体蛋白酪氨酸磷酸酶(PTPN2)或1型非受体蛋白酪氨酸磷酸酶(PTPN1)的活性。因此,抑制可以包括至少部分、部分或完全地降低刺激;降低或减少激活;或者使信号转导或酶活性或蛋白酪氨酸磷酸酶,例如2型非受体蛋白酪氨酸磷酸酶(PTPN2)或1型非受体蛋白酪氨酸磷酸酶(PTPN1)的量不激活、减敏或下调。

[0399] 有需要的“患者”或“受试者”是指罹患或倾向于可以通过施用如本文提供的化合物或药物组合物加以治疗的疾病或疾患的活生物体。非限制性实例包括人、其他哺乳动物、牛、大鼠、小鼠、家犬、猴、山羊、绵羊、奶牛、鹿和其他非哺乳动物。在一些实施方案中,患者是人。在一些实施方案中,患者是驯养的动物。在一些实施方案中,患者是狗。在一些实施方案中,患者是鹦鹉。在一些实施方案中,患者是家畜动物。在一些实施方案中,患者是哺乳动物。在一些实施方案中,患者是猫。在一些实施方案中,患者是马。在一些实施方案中,患者是牛。在一些实施方案中,患者是犬科动物。在一些实施方案中,患者是猫科动物。在一些实施方案中,患者是猿。在一些实施方案中,患者是猴。在一些实施方案中,患者是小鼠。在一些实施方案中,患者是实验动物。在一些实施方案中,患者是大鼠。在一些实施方案中,患者是仓鼠。在一些实施方案中,患者是试验动物。在一些实施方案中,患者是新生动物。在一些实施方案中,患者是新生人类。在一些实施方案中,患者是新生哺乳动物。在一些实施方案中,患者是老年动物。在一些实施方案中,患者是老年人。在一些实施方案中,患者是老年哺乳动物。在一些实施方案中,患者是老年病患者。

[0400] “疾病”、“病症”或“疾患”是指能够用本文提供的化合物、药物组合物或方法治疗的患者或受试者的生存状态或健康状态。在一些实施方案中,本文描述的化合物和方法包括减轻或消除疾病、病症或疾患的一种或多种症状,例如通过施用本文公开的化合物、其药学上可接受的盐或者包含本文公开的化合物或其药学上可接受的盐和药学上可接受的载体的药物组合物。

[0401] 如本文所用,术语“信号传导途径”是指细胞组分与任选存在的细胞外组分(例如蛋白质、核酸、小分子、离子、脂质)之间的一系列相互作用,它将一种组分的变化传达至一种或多种其他组分,后者又可能将变化传达至其他组分,所述变化任选地传播至其他信号传导路径组分。

[0402] “药学上可接受的赋形剂”和“药学上可接受的载体”是指有助于向受试者施用活性剂并且被受试者吸收而且可以包括在本发明的组合物中而不会对患者造成显著不利毒理学作用的物质。药学上可接受的赋形剂的非限制性实例包括水、NaCl、标准生理盐水溶液、乳酸化林格氏溶液(Ringer's solution)、标准蔗糖、标准葡萄糖、粘合剂、填充剂、崩解

剂、润滑剂、包衣剂、甜味剂、调味剂、盐溶液(诸如林格氏溶液)、醇类、油类、明胶、碳水化合物(诸如乳糖、直链淀粉或淀粉)、脂肪酸酯、羟甲基纤维素、聚乙烯吡咯烷和颜料等等。此类制剂可以经过灭菌,并且在需要时与不会与本发明化合物发生不利反应的助剂,诸如润滑剂、防腐剂、稳定剂、润湿剂、乳化剂、用于影响渗透压的盐、缓冲剂、着色剂和/或芳香族物质等等混合。本领域技术人员应当认识到其他药物赋形剂可用于本发明。

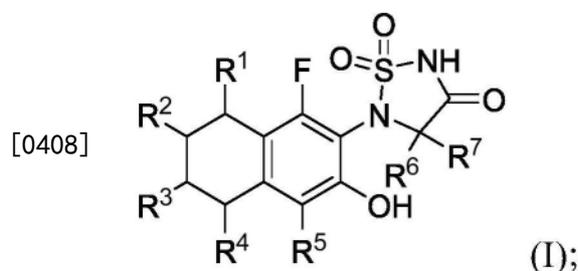
[0403] 术语“制剂”意在包括以囊封材料作为载体从而提供胶囊的活性化合物制剂,其中所述活性组分(有或无其他载体)被载体围绕,因此与其缔合。类似地,包括扁囊剂和口含锭。片剂、粉剂、胶囊剂、丸剂、扁囊剂和口含锭可以用作适合口服施用的固体剂型。

[0404] 如本文所用,术语“施用”意指向受试者口服施用、以栓剂形式施用、局部接触、静脉内、肠胃外、腹膜内、肌肉内、病变内、鞘内、颅内、鼻内或皮下施用,或植入缓慢释放装置,例如微型渗透泵。施用是通过任何途径,包括肠胃外和经粘膜(例如口腔、舌下、上颌、牙龈、鼻、阴道、直肠或经皮)。肠胃外施用包括例如静脉内、肌肉内、动脉内、皮内、皮下、腹膜内、心室内和颅内。其他递送模式包括但不限于使用脂质体制剂、静脉内输注、经皮贴片等。“共同施用”意指本文描述的化合物或组合物在施用一种或多种额外疗法(例如抗癌剂、化疗剂或免疫治疗剂)的同时、之前或之后施用。本文描述的化合物或组合物可以单独施用或可以共同施用至患者。共同施用意在包括同时或顺序施用单独或组合(多于一种化合物或剂)的化合物或组合物。因此,需要时还可以将制剂与其他活性物质组合(例如,以减少代谢降解)。

[0405] 如本文所用,术语“PTPN2”是指2型非受体蛋白酪氨酸磷酸酶。术语“PTPN1”是指1型非受体蛋白酪氨酸磷酸酶(PTPN1),也称为蛋白酪氨酸磷酸酶-1B(PTP1B)。

[0406] 化合物

[0407] 本文公开了例如一种由式(I)表示的化合物:



[0409] 或其药学上可接受的盐,其中:

[0410] Z选自由以下组成的组:C(H) ( $R^3$ )、一个键和N( $R^8$ );

[0411]  $R^1$ 选自由以下组成的组:氢、卤素、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{3-6}$ 环烷基和-O- $C_{1-6}$ 烷基;

[0412] 其中 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{3-6}$ 环烷基和-O- $C_{1-6}$ 烷基可以任选地在一个或多个可用碳上被一个、二个、三个或更多个取代基取代,所述取代基各自独立地选自 $R^6$ ;

[0413]  $R^2$ 选自由以下组成的组:氢、- $C_{1-6}$ 烷基、- $C_{2-6}$ 烯基、-O- $C_{1-6}$ 烷基、-NH<sub>2</sub>、-N( $R^a$ )- $C_{1-8}$ 烷基、-N( $R^a$ )- $C_{3-6}$ 环烷基、-N( $R^a$ )- $C_{1-6}$ 亚烷基- $C_{3-6}$ 环烷基、-N( $R^a$ )- $C_{1-6}$ 亚烷基-Si( $R^c$ )<sub>3</sub>、- $C_{1-6}$ 亚烷基-N( $R^a$ )- $C_{1-6}$ 烷基、- $C_{1-6}$ 亚烷基-N( $R^a$ )- $C_{1-6}$ 亚烷基- $C_{3-6}$ 环烷基、- $C_{1-6}$ 亚烷基-N( $R^a$ )( $R^b$ )、-N( $R^a$ )-(C=N( $R^b$ ))- $C_{1-6}$ 烷基、-S(O)<sub>w</sub>- $C_{1-6}$ 烷基、-C(O)-N( $R^a$ )- $C_{1-6}$ 烷基、-N( $R^a$ )-C(O)- $C_{1-6}$ 烷基、-O-C(O)-N( $R^a$ )- $C_{1-6}$ 烷基、-O-C(O)-N( $R^a$ )-苯基、-N( $R^a$ )-C(O)-O- $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{3-6}$ 环烷基、- $C_{1-6}$ 亚烷基- $C_{3-6}$ 环烷基、-O- $C_{1-6}$ 亚烷基- $C_{3-6}$ 环烷基、5元至6元杂芳基、4元至6元杂环基、-N

(R<sup>a</sup>) -4元至6元杂环基、-C<sub>1-6</sub>亚烷基-4元至6元杂环基、-O-C<sub>1-6</sub>亚烷基-4元至6元杂环基、-N(R<sup>a</sup>) -C<sub>1-6</sub>亚烷基-4元至6元杂环基、-N(R<sup>a</sup>) -C<sub>1-6</sub>亚烷基-5元至6元杂芳基和-N(R<sup>a</sup>) -C<sub>1-6</sub>亚烷基-苯基；

[0414] 其中-C<sub>1-6</sub>烷基、-C<sub>2-6</sub>烯基、-O-C<sub>1-6</sub>烷基、-N(R<sup>a</sup>) -C<sub>1-8</sub>烷基、-N(R<sup>a</sup>) -C<sub>3-6</sub>环烷基、-N(R<sup>a</sup>) -C<sub>1-6</sub>亚烷基-C<sub>3-6</sub>环烷基、-N(R<sup>a</sup>) -C<sub>1-6</sub>亚烷基-Si(R<sup>c</sup>)<sub>3</sub>、-C<sub>1-6</sub>亚烷基-N(R<sup>a</sup>) -C<sub>1-6</sub>烷基、-C<sub>1-6</sub>亚烷基-N(R<sup>a</sup>) -C<sub>1-6</sub>亚烷基-C<sub>3-6</sub>环烷基、-N(R<sup>a</sup>) -C(O) -C<sub>1-6</sub>烷基、-S(O)<sub>w</sub>-C<sub>1-6</sub>烷基、-C(O) -N(R<sup>a</sup>) -C<sub>1-6</sub>烷基、-N(R<sup>a</sup>) -C(O) -C<sub>1-6</sub>烷基、-O-C(O) -N(R<sup>a</sup>) -C<sub>1-6</sub>烷基、-O-C(O) -N(R<sup>a</sup>) -苯基、-N(R<sup>a</sup>) -C(O) -O-C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>3-6</sub>环烷基、-C<sub>1-6</sub>亚烷基-C<sub>3-6</sub>环烷基、-O-C<sub>1-6</sub>亚烷基-C<sub>3-6</sub>环烷基、5元至6元杂芳基、4元至6元杂环基、-N(R<sup>a</sup>) -4元至6元杂环基、-C<sub>1-6</sub>亚烷基-4元至6元杂环基、-O-C<sub>1-6</sub>亚烷基-4元至6元杂环基、-N(R<sup>a</sup>) -C<sub>1-6</sub>亚烷基-4元至6元杂环基、-N(R<sup>a</sup>) -C<sub>1-6</sub>亚烷基-5元至6元杂芳基和-N(R<sup>a</sup>) -C<sub>1-6</sub>亚烷基-苯基可以任选地在一个或多个可用碳上被一个、二个、三个或更多个取代基取代，所述取代基各自独立地选自R<sup>g</sup>；

[0415] 其中如果5元至6元杂芳基、4元至6元杂环基、-N(R<sup>a</sup>) -4元至6元杂环基、-C<sub>1-6</sub>亚烷基-4元至6元杂环基、-O-C<sub>1-6</sub>亚烷基-4元至6元杂环基、-N(R<sup>a</sup>) -C<sub>1-6</sub>亚烷基-4元至6元杂环基或-N(R<sup>a</sup>) -C<sub>1-6</sub>亚烷基-5元至6元杂芳基含有可取代的环氮原子，则所述环氮原子可以任选地被R<sup>h</sup>取代；并且

[0416] 其中如果Z是C(H)(R<sup>3</sup>)，则R<sup>2</sup>不是-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>；

[0417] R<sup>2</sup>' 选自由以下组成的组：氢、-NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>和-N(R<sup>a</sup>) -N(R<sup>b</sup>) -C(O) -苯基；

[0418] R<sup>3</sup>选自由以下组成的组：氢、-C<sub>1-6</sub>烷基、-O-C<sub>1-6</sub>烷基、-O-C<sub>1-6</sub>亚烷基-C<sub>3-6</sub>环烷基、-N(R<sup>a</sup>) -C<sub>1-6</sub>烷基、-N(R<sup>a</sup>) -C<sub>1-6</sub>亚烷基-C<sub>3-6</sub>环烷基、-S(O)<sub>w</sub>-C<sub>1-6</sub>烷基、-C(O) -N(R<sup>a</sup>) -C<sub>1-6</sub>烷基、-N(R<sup>a</sup>) -C(O) -C<sub>1-6</sub>烷基和-C<sub>1-6</sub>亚烷基-4元至6元杂环基；

[0419] 其中-C<sub>1-6</sub>烷基、-O-C<sub>1-6</sub>烷基、-O-C<sub>1-6</sub>亚烷基-C<sub>3-6</sub>环烷基、-N(R<sup>a</sup>) -C<sub>1-6</sub>烷基、-N(R<sup>a</sup>) -C<sub>1-6</sub>亚烷基-C<sub>3-6</sub>环烷基、-S(O)<sub>w</sub>-C<sub>1-6</sub>烷基、-C(O) -N(R<sup>a</sup>) -C<sub>1-6</sub>烷基、-N(R<sup>a</sup>) -C(O) -C<sub>1-6</sub>烷基和-C<sub>1-6</sub>亚烷基-4元至6元杂环基可以任选地在一个或多个可用碳上被一个、二个、三个或更多个取代基取代，所述取代基各自独立地选自R<sup>g</sup>；并且

[0420] 其中如果-C<sub>1-6</sub>亚烷基-4元至6元杂环基含有可取代的环氮原子，则所述环氮原子可以任选地被R<sup>h</sup>取代；

[0421] R<sup>4</sup>选自由以下组成的组：氢、卤素、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>3-6</sub>环烷基和-C<sub>1-6</sub>亚烷基-4元至6元杂环基；

[0422] 其中C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>3-6</sub>环烷基和-C<sub>1-6</sub>亚烷基-4元至6元杂环基可以任选地在一个或多个可用碳上被一个、二个、三个或更多个取代基取代，所述取代基各自独立地选自R<sup>g</sup>；并且

[0423] 其中如果-C<sub>1-6</sub>亚烷基-4元至6元杂环基含有可取代的环氮原子，则所述环氮原子可以任选地被R<sup>h</sup>取代；

[0424] R<sup>5</sup>选自由以下组成的组：氢、氘、卤素、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>3-6</sub>环烷基和-C<sub>1-6</sub>亚烷基-4元至6元杂环基；

[0425] 其中C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>3-6</sub>环烷基和-C<sub>1-6</sub>亚烷基-4元至6元杂环基可以任选地在一个或多个可用碳上被一个、二个、三个或更多个取代基取代，所述取代基各自独立地选自R<sup>g</sup>；并且

[0426] 其中如果-C<sub>1-6</sub>亚烷基-4元至6元杂环基含有可取代的环氮原子，则所述环氮原子可以任选地被R<sup>h</sup>取代；

[0427]  $R^6$ 选自自由以下组成的组:氢和氘;

[0428]  $R^7$ 选自自由以下组成的组:氢和氘;

[0429]  $R^8$ 选自自由以下组成的组:氢和 $C_{1-6}$ 烷基;

[0430]  $R^9$ 在每次出现时独立地选自自由以下组成的组:氢、卤素、羟基、氰基、硝基、氧代、 $R^aR^bN-$ 、 $R^aR^bN-C(O)-$ 、 $R^aR^bN-SO_w-$ 、 $R^aR^bN-C(O)-N(R^a)-$ 、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{2-6}$ 烯基、 $C_{2-6}$ 炔基、 $C_{3-6}$ 环烷基、 $C_{3-6}$ 环烷基- $C_{1-6}$ 亚烷基-、 $C_{1-6}$ 烷氧基、 $C_{3-6}$ 烯氧基、 $C_{3-6}$ 炔氧基、 $C_{3-6}$ 环烷氧基、 $C_{1-6}$ 烷基- $C(O)-$ 、 $C_{1-6}$ 烷基- $O-C(O)-$ 、 $C_{1-6}$ 烷基- $C(O)-O-$ 、 $C_{1-6}$ 烷基- $S(O)_w-$ 、 $C_{1-6}$ 烷基- $N(R^a)-$ 、 $C_{1-6}$ 烷基- $N(R^a)-C(O)-$ 、 $C_{1-6}$ 烷基- $C(O)-N(R^a)$ 、 $C_{1-6}$ 烷基- $N(R^a)-C(O)-N(R^a)-$ 、 $C_{1-6}$ 烷基- $N(R^a)-SO_w-$ 、 $C_{3-6}$ 环烷基- $N(R^a)-SO_w-$ 、 $C_{1-6}$ 烷基- $SO_w-N(R^a)-$ 、 $C_{3-6}$ 环烷基- $SO_w-N(R^a)-$ 、 $C_{1-6}$ 烷氧基- $C(O)-N(R^a)-$ 、 $C_{1-6}$ 烷基- $C(O)-N(R^a)-C_{1-6}$ 烷基-、 $C_{1-6}$ 烷基- $N(R^a)-C(O)-C_{1-6}$ 烷基-和 $C_{1-6}$ 烷氧基- $C_{1-6}$ 烷基-;其中 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{2-6}$ 烯基、 $C_{2-6}$ 炔基、 $C_{3-6}$ 环烷基、 $C_{1-6}$ 亚烷基- $C_{3-6}$ 环烷基、 $C_{1-6}$ 烷氧基、 $C_{3-6}$ 烯氧基、 $C_{3-6}$ 炔氧基、 $C_{3-6}$ 环烷氧基、 $C_{1-6}$ 烷基- $C(O)-$ 、 $C_{1-6}$ 烷基- $O-C(O)-$ 、 $C_{1-6}$ 烷基- $C(O)-O-$ 、 $C_{1-6}$ 烷基- $S(O)_w-$ 、 $C_{1-6}$ 烷基- $N(R^a)-$ 、 $C_{1-6}$ 烷基- $N(R^a)-C(O)-$ 、 $C_{1-6}$ 烷基- $C(O)-N(R^a)$ 、 $C_{1-6}$ 烷基- $N(R^a)-C(O)-N(R^a)-$ 、 $C_{1-6}$ 烷基- $N(R^a)-SO_w-$ 、 $C_{3-6}$ 环烷基- $N(R^a)-SO_w-$ 、 $C_{1-6}$ 烷基- $SO_w-N(R^a)-$ 、 $C_{3-6}$ 环烷基- $SO_w-N(R^a)-$ 、 $C_{1-6}$ 烷氧基- $C(O)-N(R^a)-$ 、 $C_{1-6}$ 烷基- $C(O)-N(R^a)-C_{1-6}$ 烷基-、 $C_{1-6}$ 烷基- $N(R^a)-C(O)-C_{1-6}$ 烷基-和 $C_{1-6}$ 烷氧基- $C_{1-6}$ 烷基-可以任选地被一个、二个、三个或更多个取代基取代,所述取代基各自独立地选自 $R^P$ ;

[0431]  $R^h$ 在每次出现时独立地选自自由以下组成的组: $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{3-6}$ 烯基、 $C_{3-6}$ 炔基、 $C_{3-6}$ 环烷基、 $C_{1-6}$ 亚烷基- $C_{3-6}$ 环烷基、 $C_{1-6}$ 烷基- $S(O)_2-$ 、 $C_{3-6}$ 环烷基- $S(O)_2-$ 、 $C_{1-6}$ 烷基- $C(O)-$ 、 $C_{1-6}$ 烷氧基- $C(O)-$ 、 $R^aR^bN-C(O)-$ 和 $R^aR^bN-SO_2-$ ;其中 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{3-6}$ 烯基、 $C_{3-6}$ 炔基、 $C_{3-6}$ 环烷基、 $C_{1-6}$ 烷基- $S(O)_2-$ 、 $C_{3-6}$ 环烷基- $S(O)_2-$ 、 $C_{1-6}$ 烷基- $C(O)-$ 、 $C_{1-6}$ 烷氧基- $C(O)-$ 、 $R^aR^bN-C(O)-$ 和 $R^aR^bN-SO_2-$ 可以任选地被一个、二个、三个或更多个取代基取代,所述取代基各自独立地选自 $R^P$ ;

[0432]  $R^P$ 在每次出现时独立地选自自由以下组成的组:卤素、羟基、氰基、 $C_{1-6}$ 烷氧基、 $C_{3-6}$ 环烷基、 $R^aR^bN-$ 、 $R^aR^bN-$ 羰基-、 $R^aR^bN-SO_2-$ 和 $R^aR^bN-$ 羰基- $N(R^a)-$ ;

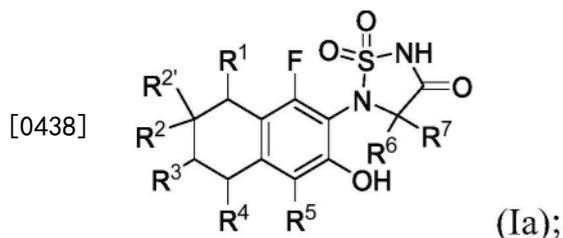
[0433]  $R^a$ 和 $R^b$ 在每次出现时独立地选自自由以下组成的组:氢和 $C_{1-6}$ 烷基;其中 $C_{1-6}$ 烷基可以任选地被一个或多个取代基取代,所述取代基各自独立地选自自由以下组成的组:卤素、氰基、氧代和羟基;

[0434] 或 $R^a$ 和 $R^b$ 与它们连接的氮一起形成4元至6元杂环基,其中4元至6元杂环基可以任选地被一个或多个取代基取代,所述取代基各自独立地选自自由以下组成的组:卤素、氰基、氧代和羟基;

[0435]  $R^c$ 在每次出现时独立地选自自由以下组成的组:羟基、 $C_{1-4}$ 烷基和苯基;并且

[0436]  $w$ 是0、1或2。

[0437] 举例来说,本文公开的化合物可以由式(Ia)表示:



[0439] 或其药学上可接受的盐,其中:

[0440]  $R^1$ 选自由以下组成的组:氢、卤素、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{3-6}$ 环烷基和- $O-C_{1-6}$ 烷基;

[0441] 其中 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{3-6}$ 环烷基和- $O-C_{1-6}$ 烷基可以任选地在一个或多个可用碳上被一个、二个、三个或更多个取代基取代,所述取代基各自独立地选自 $R^g$ ;

[0442]  $R^2$ 选自由以下组成的组:氢、 $-C_{1-6}$ 烷基、 $-C_{2-6}$ 烯基、 $-O-C_{1-6}$ 烷基、 $-NH_2$ 、 $-N(R^a)-C_{1-8}$ 烷基、 $-N(R^a)-C_{3-6}$ 环烷基、 $-N(R^a)-C_{1-6}$ 亚烷基- $C_{3-6}$ 环烷基、 $-N(R^a)-C_{1-6}$ 亚烷基-Si( $R^c$ )<sub>3</sub>、 $-N(R^a)-(C=N(R^b))-C_{1-6}$ 烷基、 $-S(O)_w-C_{1-6}$ 烷基、 $-C(O)-N(R^a)-C_{1-6}$ 烷基、 $-N(R^a)-C(O)-C_{1-6}$ 烷基、 $-O-C(O)-N(R^a)-C_{1-6}$ 烷基、 $-O-C(O)-N(R^a)-$ 苯基、 $-N(R^a)-C(O)-O-C_{1-6}$ 烷基、 $C_{3-6}$ 环烷基、 $-C_{1-6}$ 亚烷基- $C_{3-6}$ 环烷基、 $-O-C_{1-6}$ 亚烷基- $C_{3-6}$ 环烷基、5元至6元杂芳基、4元至6元杂环基、 $-N(R^a)-4$ 元至6元杂环基、 $-C_{1-6}$ 亚烷基-4元至6元杂环基、 $-O-C_{1-6}$ 亚烷基-4元至6元杂环基、 $-N(R^a)-C_{1-6}$ 亚烷基-4元至6元杂环基、 $-N(R^a)-C_{1-6}$ 亚烷基-5元至6元杂芳基和 $-N(R^a)-C_{1-6}$ 亚烷基-苯基;

[0443] 其中 $-C_{1-6}$ 烷基、 $-C_{2-6}$ 烯基、 $-O-C_{1-6}$ 烷基、 $-N(R^a)-C_{1-8}$ 烷基、 $-N(R^a)-C_{3-6}$ 环烷基、 $-N(R^a)-C_{1-6}$ 亚烷基- $C_{3-6}$ 环烷基、 $-N(R^a)-C_{1-6}$ 亚烷基-Si( $R^c$ )<sub>3</sub>、 $-N(R^a)-(C=N(R^b))-C_{1-6}$ 烷基、 $-S(O)_w-C_{1-6}$ 烷基、 $-C(O)-N(R^a)-C_{1-6}$ 烷基、 $-N(R^a)-C(O)-C_{1-6}$ 烷基、 $-O-C(O)-N(R^a)-C_{1-6}$ 烷基、 $-O-C(O)-N(R^a)-$ 苯基、 $-N(R^a)-C(O)-O-C_{1-6}$ 烷基、 $C_{3-6}$ 环烷基、 $-C_{1-6}$ 亚烷基- $C_{3-6}$ 环烷基、 $-O-C_{1-6}$ 亚烷基- $C_{3-6}$ 环烷基、5元至6元杂芳基、4元至6元杂环基、 $-N(R^a)-4$ 元至6元杂环基、 $-C_{1-6}$ 亚烷基-4元至6元杂环基、 $-O-C_{1-6}$ 亚烷基-4元至6元杂环基、 $-N(R^a)-C_{1-6}$ 亚烷基-4元至6元杂环基、 $-N(R^a)-C_{1-6}$ 亚烷基-5元至6元杂芳基和 $-N(R^a)-C_{1-6}$ 亚烷基-苯基可以任选地在一个或多个可用碳上被一个、二个、三个或更多个取代基取代,所述取代基各自独立地选自 $R^g$ ;并且

[0444] 其中如果5元至6元杂芳基、4元至6元杂环基、 $-N(R^a)-4$ 元至6元杂环基、 $-C_{1-6}$ 亚烷基-4元至6元杂环基、 $-O-C_{1-6}$ 亚烷基-4元至6元杂环基、 $-N(R^a)-C_{1-6}$ 亚烷基-4元至6元杂环基或 $-N(R^a)-C_{1-6}$ 亚烷基-5元至6元杂芳基含有可取代的环氮原子,则所述环氮原子可以任选地被 $R^h$ 取代;

[0445]  $R^2'$ 选自由以下组成的组:氢、 $-NR^aR^b$ 和 $-N(R^a)-N(R^b)-C(O)-$ 苯基;

[0446]  $R^3$ 选自由以下组成的组:氢、 $-C_{1-6}$ 烷基、 $-O-C_{1-6}$ 烷基、 $-O-C_{1-6}$ 亚烷基- $C_{3-6}$ 环烷基、 $-N(R^a)-C_{1-6}$ 烷基、 $-N(R^a)-C_{1-6}$ 亚烷基- $C_{3-6}$ 环烷基、 $-S(O)_w-C_{1-6}$ 烷基、 $-C(O)-N(R^a)-C_{1-6}$ 烷基、 $-N(R^a)-C(O)-C_{1-6}$ 烷基和 $-C_{1-6}$ 亚烷基-4元至6元杂环基;

[0447] 其中 $-C_{1-6}$ 烷基、 $-O-C_{1-6}$ 烷基、 $-O-C_{1-6}$ 亚烷基- $C_{3-6}$ 环烷基、 $-N(R^a)-C_{1-6}$ 烷基、 $-N(R^a)-C_{1-6}$ 亚烷基- $C_{3-6}$ 环烷基、 $-S(O)_w-C_{1-6}$ 烷基、 $-C(O)-N(R^a)-C_{1-6}$ 烷基、 $-N(R^a)-C(O)-C_{1-6}$ 烷基和 $-C_{1-6}$ 亚烷基-4元至6元杂环基可以任选地在一个或多个可用碳上被一个、二个、三个或更多个取代基取代,所述取代基各自独立地选自 $R^g$ ;并且

[0448] 其中如果 $-C_{1-6}$ 亚烷基-4元至6元杂环基含有可取代的环氮原子,则所述环氮原子可以任选地被 $R^h$ 取代;

[0449]  $R^4$ 选自由以下组成的组:氢、卤素、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{3-6}$ 环烷基和 $-C_{1-6}$ 亚烷基-4元至6元杂环基;

[0450] 其中 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{3-6}$ 环烷基和 $-C_{1-6}$ 亚烷基-4元至6元杂环基可以任选地在一个或多个可用碳上被一个、二个、三个或更多个取代基取代,所述取代基各自独立地选自 $R^g$ ;并且

[0451] 其中如果 $-C_{1-6}$ 亚烷基-4元至6元杂环基含有可取代的环氮原子,则所述环氮原子可以任选地被 $R^h$ 取代;

[0452]  $R^5$ 选自由以下组成的组:氢、氘、卤素、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{3-6}$ 环烷基和 $-C_{1-6}$ 亚烷基-4元至6

元杂环基；

[0453] 其中 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{3-6}$ 环烷基和 $-C_{1-6}$ 亚烷基-4元至6元杂环基可以任选地在一个或多个可用碳上被一个、二个、三个或更多个取代基取代，所述取代基各自独立地选自 $R^g$ ；并且

[0454] 其中如果 $-C_{1-6}$ 亚烷基-4元至6元杂环基含有可取代的环氮原子，则所述环氮原子可以任选地被 $R^h$ 取代；

[0455]  $R^6$ 选自自由以下组成的组：氢和氘；

[0456]  $R^7$ 选自自由以下组成的组：氢和氘；

[0457]  $R^g$ 在每次出现时独立地选自自由以下组成的组：氢、卤素、羟基、氰基、硝基、氧代、 $R^aR^bN-$ 、 $R^aR^bN-C(O)-$ 、 $R^aR^bN-SO_w-$ 、 $R^aR^bN-C(O)-N(R^a)-$ 、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{2-6}$ 烯基、 $C_{2-6}$ 炔基、 $C_{3-6}$ 环烷基、 $C_{3-6}$ 环烷基- $C_{1-6}$ 亚烷基-、 $C_{1-6}$ 烷氧基、 $C_{3-6}$ 烯氧基、 $C_{3-6}$ 炔氧基、 $C_{3-6}$ 环烷氧基、 $C_{1-6}$ 烷基- $C(O)-$ 、 $C_{1-6}$ 烷基- $O-C(O)-$ 、 $C_{1-6}$ 烷基- $C(O)-O-$ 、 $C_{1-6}$ 烷基- $S(O)_w-$ 、 $C_{1-6}$ 烷基- $N(R^a)-$ 、 $C_{1-6}$ 烷基- $N(R^a)-C(O)-$ 、 $C_{1-6}$ 烷基- $C(O)-N(R^a)$ 、 $C_{1-6}$ 烷基- $N(R^a)-C(O)-N(R^a)-$ 、 $C_{1-6}$ 烷基- $N(R^a)-SO_w-$ 、 $C_{3-6}$ 环烷基- $N(R^a)-SO_w-$ 、 $C_{1-6}$ 烷基- $SO_w-N(R^a)-$ 、 $C_{3-6}$ 环烷基- $SO_w-N(R^a)-$ 、 $C_{1-6}$ 烷氧基- $C(O)-N(R^a)-$ 、 $C_{1-6}$ 烷基- $C(O)-N(R^a)-C_{1-6}$ 烷基-、 $C_{1-6}$ 烷基- $N(R^a)-C(O)-C_{1-6}$ 烷基-和 $C_{1-6}$ 烷氧基- $C_{1-6}$ 烷基-；其中 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{2-6}$ 烯基、 $C_{2-6}$ 炔基、 $C_{3-6}$ 环烷基、 $-C_{1-6}$ 亚烷基- $C_{3-6}$ 环烷基、 $C_{1-6}$ 烷氧基、 $C_{3-6}$ 烯氧基、 $C_{3-6}$ 炔氧基、 $C_{3-6}$ 环烷氧基、 $C_{1-6}$ 烷基- $C(O)-$ 、 $C_{1-6}$ 烷基- $O-C(O)-$ 、 $C_{1-6}$ 烷基- $C(O)-O-$ 、 $C_{1-6}$ 烷基- $S(O)_w-$ 、 $C_{1-6}$ 烷基- $N(R^a)-$ 、 $C_{1-6}$ 烷基- $N(R^a)-C(O)-$ 、 $C_{1-6}$ 烷基- $C(O)-N(R^a)$ 、 $C_{1-6}$ 烷基- $N(R^a)-C(O)-N(R^a)-$ 、 $C_{1-6}$ 烷基- $N(R^a)-SO_w-$ 、 $C_{3-6}$ 环烷基- $N(R^a)-SO_w-$ 、 $C_{1-6}$ 烷基- $SO_w-N(R^a)-$ 、 $C_{3-6}$ 环烷基- $SO_w-N(R^a)-$ 、 $C_{1-6}$ 烷氧基- $C(O)-N(R^a)-$ 、 $C_{1-6}$ 烷基- $C(O)-N(R^a)-C_{1-6}$ 烷基-、 $C_{1-6}$ 烷基- $N(R^a)-C(O)-C_{1-6}$ 烷基-和 $C_{1-6}$ 烷氧基- $C_{1-6}$ 烷基-可以任选地被一个、二个、三个或更多个取代基取代，所述取代基各自独立地选自 $R^p$ ；

[0458]  $R^h$ 在每次出现时独立地选自自由以下组成的组： $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{3-6}$ 烯基、 $C_{3-6}$ 炔基、 $C_{3-6}$ 环烷基、 $-C_{1-6}$ 亚烷基- $C_{3-6}$ 环烷基、 $C_{1-6}$ 烷基- $S(O)_2-$ 、 $C_{3-6}$ 环烷基- $S(O)_2-$ 、 $C_{1-6}$ 烷基- $C(O)-$ 、 $C_{1-6}$ 烷氧基- $C(O)-$ 、 $R^aR^bN-C(O)-$ 和 $R^aR^bN-SO_2-$ ；其中 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{3-6}$ 烯基、 $C_{3-6}$ 炔基、 $C_{3-6}$ 环烷基、 $C_{1-6}$ 烷基- $S(O)_2-$ 、 $C_{3-6}$ 环烷基- $S(O)_2-$ 、 $C_{1-6}$ 烷基- $C(O)-$ 、 $C_{1-6}$ 烷氧基- $C(O)-$ 、 $R^aR^bN-C(O)-$ 和 $R^aR^bN-SO_2-$ 可以任选地被一个、二个、三个或更多个取代基取代，所述取代基各自独立地选自 $R^p$ ；

[0459]  $R^p$ 在每次出现时独立地选自自由以下组成的组：卤素、羟基、氰基、 $C_{1-6}$ 烷氧基、 $C_{3-6}$ 环烷基、 $R^aR^bN-$ 、 $R^aR^bN-$ 羰基-、 $R^aR^bN-SO_2-$ 和 $R^aR^bN-$ 羰基- $N(R^a)-$ ；

[0460]  $R^a$ 和 $R^b$ 在每次出现时独立地选自自由以下组成的组：氢和 $C_{1-6}$ 烷基；其中 $C_{1-6}$ 烷基可以任选地被一个或多个取代基取代，所述取代基各自独立地选自自由以下组成的组：卤素、氰基、氧代和羟基；

[0461] 或 $R^a$ 和 $R^b$ 与它们连接的氮一起形成4元至6元杂环基，其中4元至6元杂环基可以任选地被一个或多个取代基取代，所述取代基各自独立地选自自由以下组成的组：卤素、氰基、氧代和羟基；

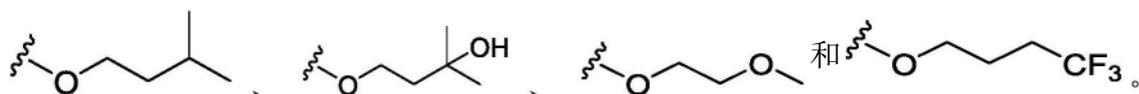
[0462]  $R^c$ 在每次出现时独立地选自自由以下组成的组：羟基、 $C_{1-4}$ 烷基和苯基；并且

[0463]  $w$ 是0、1或2。

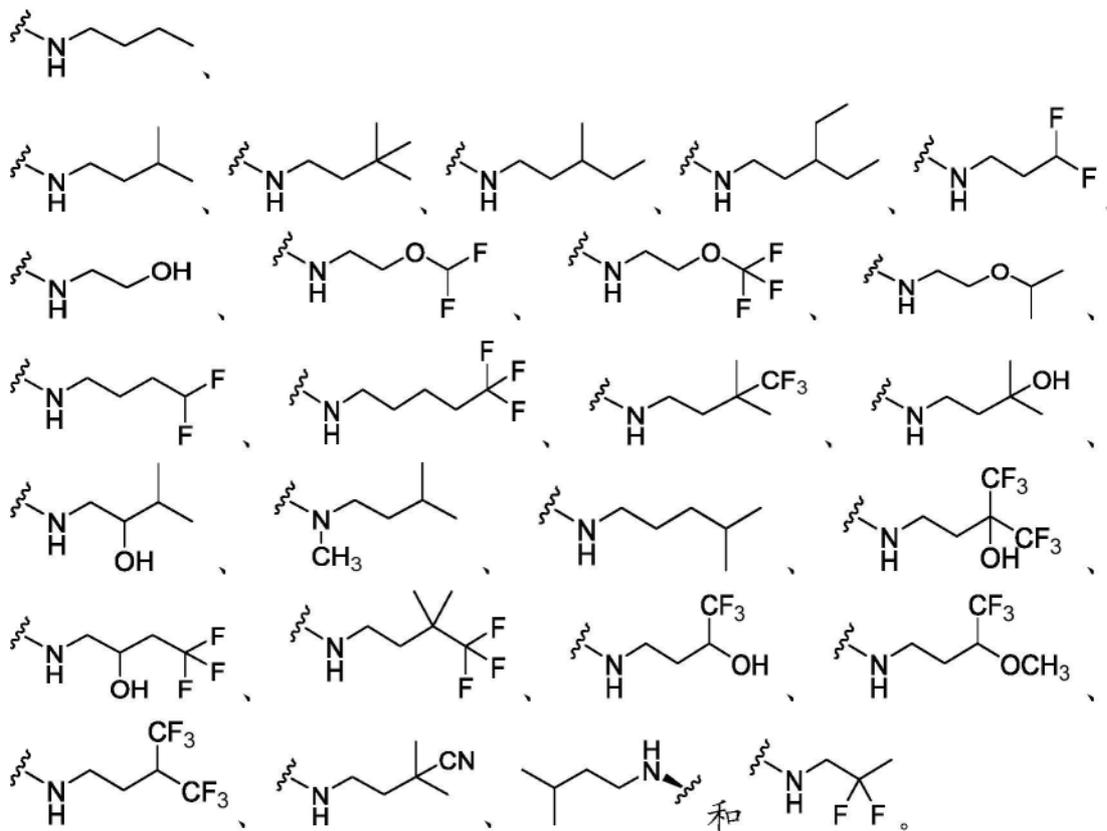
[0464] 在一些实施方案中， $R^1$ 选自自由以下组成的组：氢和氟。在一些实施方案中， $R^1$ 是氢。

[0465] 在某些实施方案中， $R^2$ 是 $-O-C_{1-6}$ 烷基；其中 $R^2$ 可以任选地被一个、二个、三个或更多个取代基取代，所述取代基各自独立地选自 $R^g$ 。在一些实施方案中， $R^2$ 可以任选地被一个、二

个、三个或更多个取代基取代,所述取代基在每次出现时各自独立地选自由氟、羟基、 $C_{1-6}$ 烷氧基和  $R^a R^b N$ -组成的组。举例来说,  $R^2$  可以选自由以下组成的组:  $-OCH_3$ 、



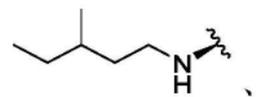
[0466] 在其他实施方案中,  $R^2$  是  $-N(R^a)-C_{1-8}$  烷基; 其中  $R^2$  可以任选地被一个、二个、三个或更多个取代基取代, 所述取代基各自独立地选自  $R^g$ 。在一些实施方案中,  $R^2$  可以任选地被一个、二个、三个或更多个取代基取代, 所述取代基各自独立地选自由氟、羟基、氰基和  $C_{1-6}$  烷氧基组成的组, 其中  $C_{1-6}$  烷氧基可以任选地被一个、二个或三个氟取代。在一些实施方案中,  $R^a$  是氢。在一些实施方案中,  $R^2$  是  $-N(R^a)-C_5$  烷基。举例来说,  $R^2$  可以选自由以下组成的组:

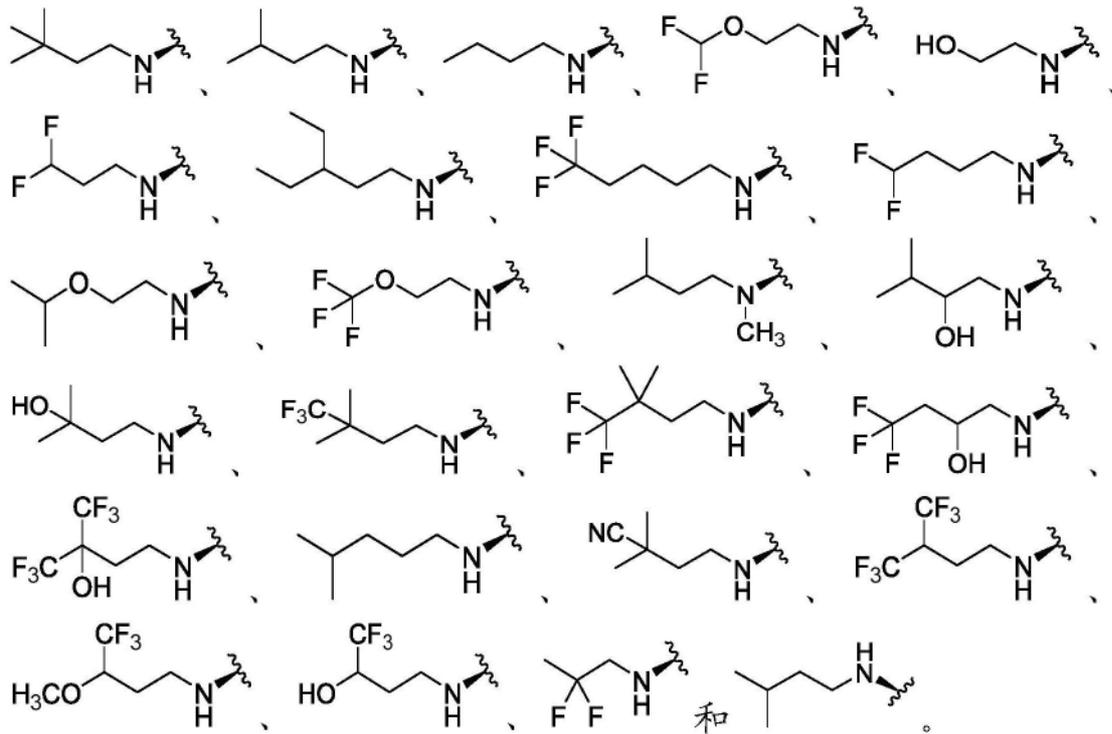


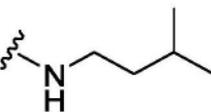
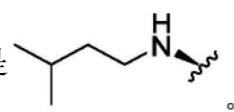
[0467] 在一些实施方案中,  $R^2$  选自由以下组成的组:  $-NH_2$ 、 $-N(R^a)-C_{1-8}$  烷基、 $-N(R^a)-C_{3-6}$  环烷基、 $-N(R^a)-C_{1-6}$  亚烷基- $C_{3-6}$  环烷基、 $-N(R^a)-C_{1-6}$  亚烷基- $Si(R^c)_3$ 、 $-N(R^a)-4$  元至 6 元杂环基、 $-N(R^a)-C_{1-6}$  亚烷基-4 元至 6 元杂环基、 $-N(R^a)-C_{1-6}$  亚烷基-5 元至 6 元杂芳基和  $-N(R^a)-C_{1-6}$  亚烷基-苯基, 而且所述部分连接至四氢萘双环以形成  $R$ -镜像异构体;

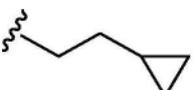
[0468] 其中  $-N(R^a)-C_{1-8}$  烷基、 $-N(R^a)-C_{3-6}$  环烷基、 $-N(R^a)-C_{1-6}$  亚烷基- $C_{3-6}$  环烷基、 $-N(R^a)-C_{1-6}$  亚烷基- $Si(R^c)_3$ 、 $-N(R^a)-4$  元至 6 元杂环基、 $-N(R^a)-C_{1-6}$  亚烷基-4 元至 6 元杂环基、 $-N(R^a)-C_{1-6}$  亚烷基-5 元至 6 元杂芳基和  $-N(R^a)-C_{1-6}$  亚烷基-苯基可以任选地在 一个或多个可用碳上被一个、二个、三个或更多个取代基取代, 所述取代基各自独立地选自  $R^g$ ; 并且

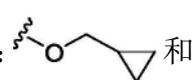
[0469] 其中如果  $-N(R^a)-4$  元至 6 元杂环基、 $-N(R^a)-C_{1-6}$  亚烷基-4 元至 6 元杂环基或  $-N(R^a)-C_{1-6}$  亚烷基-5 元至 6 元杂芳基含有可取代的环氮原子, 则所述环氮原子可以任选地被  $R^h$  取代。

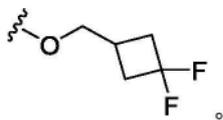
[0470] 举例来说,  $R^2$  可以选自由以下组成的组: 



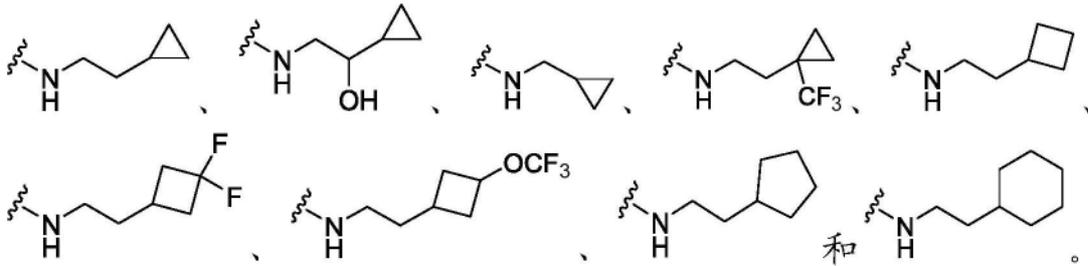
[0471] 在一些实施例中,  $R^2$  是  在其他实施例中,  $R^2$  是 .

[0472] 在一些实施例中,  $R^2$  是  $-C_{1-6}$  亚烷基- $C_{3-6}$  环烷基。举例来说,  $R^2$  可以由  表示。

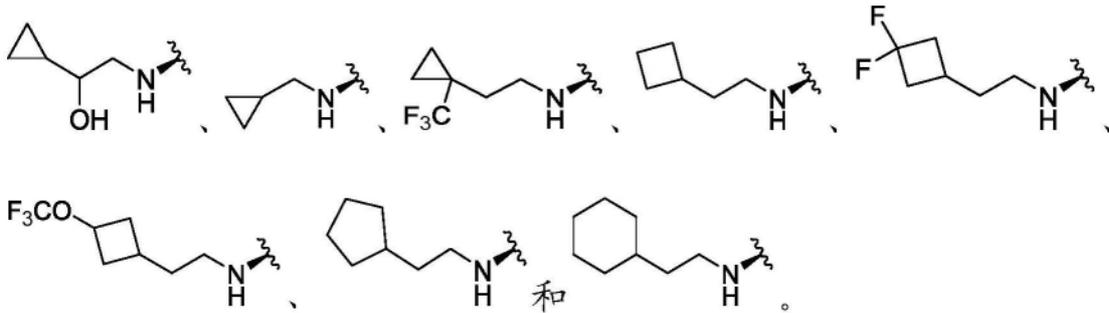
[0473] 在其他实施方案中,  $R^2$  是  $-O-C_{1-6}$  亚烷基- $C_{3-6}$  环烷基, 其中  $R^2$  可以任选地被一个、二个、三个或更多个取代基取代, 所述取代基各自独立地选自  $R^g$ 。在一些实施方案中,  $R^2$  可以任选地被一个、二个或三个氟原子取代。举例来说,  $R^2$  可以选自由以下组成的组:  和



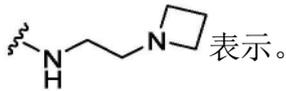
[0474] 在其他实施方案中,  $R^2$  是  $-N(R^a)-C_{1-6}$  亚烷基- $C_{3-6}$  环烷基, 其中  $R^2$  可以任选地被一个、二个、三个或更多个取代基取代, 所述取代基各自独立地选自  $R^g$ 。举例来说,  $R^2$  可以选自由以下组成的组:

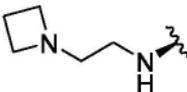


[0475] 举例来说, R<sup>2</sup>可以选自由以下组成的组:

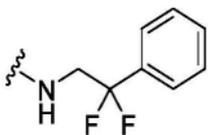


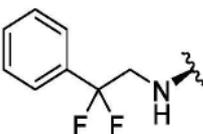
[0476] 在其他实施方案中, R<sup>2</sup>是 -N(R<sup>a</sup>)-C<sub>1-6</sub>亚烷基-4元至6元杂环基。举例来说, R<sup>2</sup>可以由



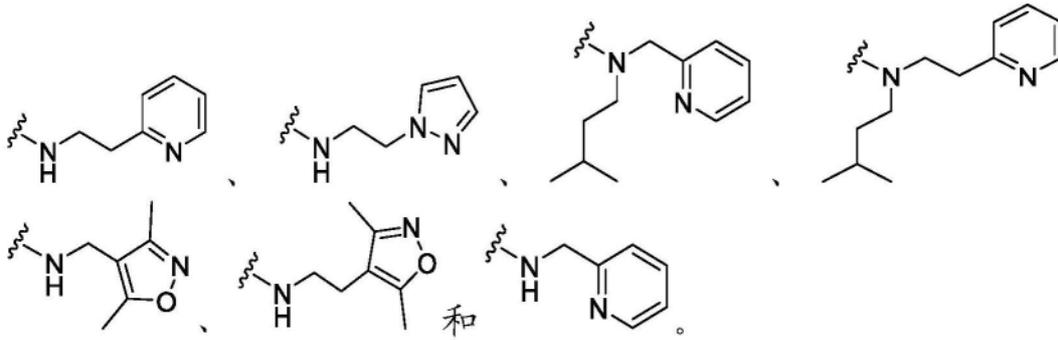
[0477] 举例来说, R<sup>2</sup>可以由  表示。

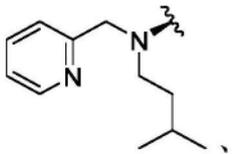
[0478] 在某些实施方案中, R<sup>2</sup>是 -N(R<sup>a</sup>)-C<sub>1-6</sub>亚烷基-苯基, 其中R<sup>2</sup>可以任选地被一个、二个、三个或更多个取代基取代, 所述取代基各自独立地选自R<sup>g</sup>。在一些实施方案中, R<sup>2</sup>可以任

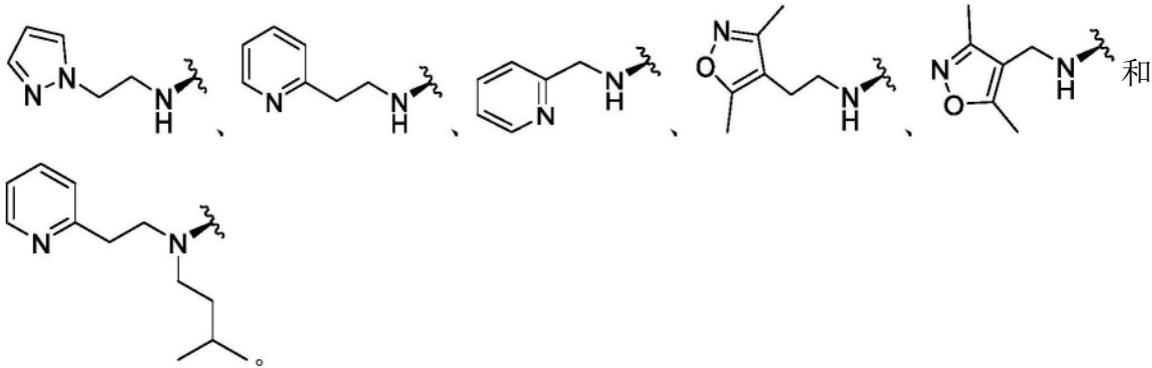
选地被一个、二个或三个氟原子取代。举例来说, R<sup>2</sup>可以由  表示。

[0479] 举例来说, R<sup>2</sup>可以由  表示。

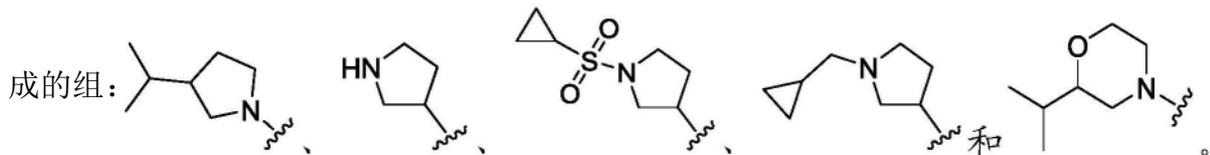
[0480] 在一些实施方案中, R<sup>2</sup>是 -N(R<sup>a</sup>)-C<sub>1-6</sub>亚烷基-5元至6元杂芳基, 其中R<sup>2</sup>可以任选地被一个、二个、三个或更多个取代基取代, 所述取代基各自独立地选自R<sup>g</sup>。举例来说, R<sup>2</sup>可以选自由以下组成的组:

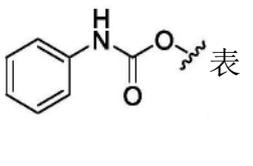


[0481] 举例来说, R<sup>2</sup> 可以自由以下组成的组: 

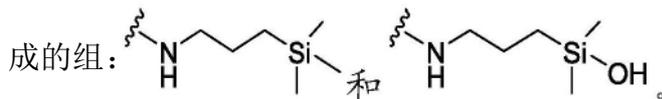


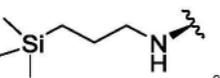
[0482] 在其他实施方案中, R<sup>2</sup> 是4元至6元杂环基, 其中4元至6元杂环基可以任选地被一个、二个、三个或更多个取代基取代, 所述取代基各自独立地选自R<sup>s</sup>, 并且其中如果4元至6元杂环基含有可取代的环氮原子, 则所述环氮原子可以任选地被R<sup>h</sup>取代。举例来说, R<sup>2</sup> 可以是吡咯烷基, 其中吡咯烷基可以任选地被R<sup>h</sup>取代。在一些实施方案中, R<sup>h</sup> 选自由以下组成的组: C<sub>1-6</sub>烷基、-C<sub>1-6</sub>亚烷基-C<sub>3-6</sub>环烷基和C<sub>3-6</sub>环烷基-S(O)<sub>2</sub>-。举例来说, R<sup>2</sup> 可以自由以下组



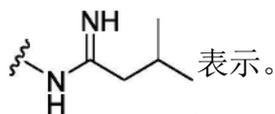
[0483] 在其他实施例中, R<sup>2</sup> 是-O-C(O)-N(R<sup>a</sup>)-苯基。举例来说, R<sup>2</sup> 可以由  表示。

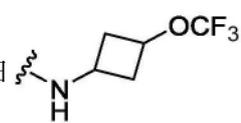
[0484] 在一些实施例中, R<sup>2</sup> 是-N(R<sup>a</sup>)-C<sub>1-6</sub>亚烷基-Si(R<sup>c</sup>)<sub>3</sub>。举例来说, R<sup>2</sup> 可以自由以下组

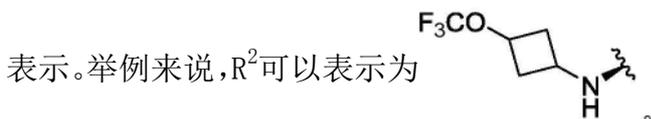


[0485] 举例来说, R<sup>2</sup> 可以自由以下组成的组:  和 。

[0486] 在一些实施例中, R<sup>2</sup> 是-N(R<sup>a</sup>)-(C=N(R<sup>b</sup>))-C<sub>1-6</sub>烷基。举例来说, R<sup>2</sup> 可以由

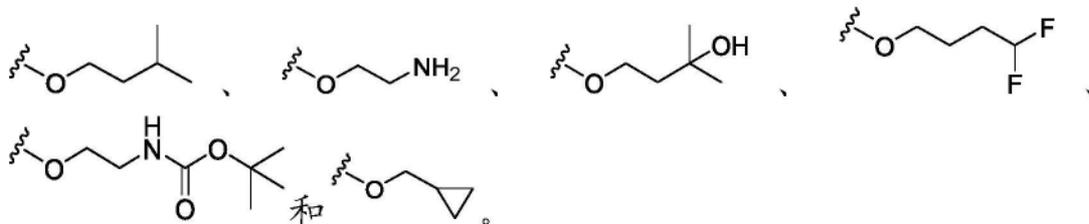


[0487] 在一些实施方案中,  $R^2$  是  $-N(R^a) - C_{3-6}$  环烷基, 其中  $R^2$  可以任选地被一个、二个、三个或更多个取代基取代, 所述取代基各自独立地选自  $R^g$ 。举例来说,  $R^2$  可以由  表示。

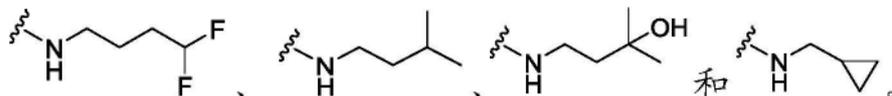


[0488] 在其他实施方案中,  $R^2$  是氢。在其他实施方案中,  $R^2$  选自由以下组成的组: 氢和  $-NH_2$ 。

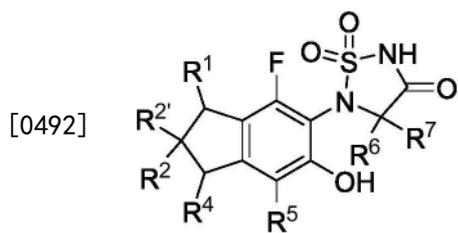
[0489] 在一些实施方案中,  $R^3$  是氢。在其他实施方案中,  $R^3$  选自由以下组成的组:  $-O - C_{1-6}$  烷基和  $-O - C_{1-6}$  亚烷基- $C_{3-6}$  环烷基, 其中  $R^3$  可以任选地被一个、二个、三个或更多个取代基取代, 所述取代基各自独立地选自  $R^g$ 。举例来说,  $R^3$  可以选自由以下组成的组:  $-OCH_3$ 、



[0490] 在一些实施方案中,  $R^3$  选自由以下组成的组:  $-N(R^a) - C_{1-6}$  烷基和  $-N(R^a) - C_{1-6}$  亚烷基- $C_{3-6}$  环烷基, 其中  $R^3$  可以任选地被一个、二个、三个或更多个取代基取代, 所述取代基各自独立地选自  $R^g$ 。举例来说,  $R^3$  可以选自由以下组成的组:

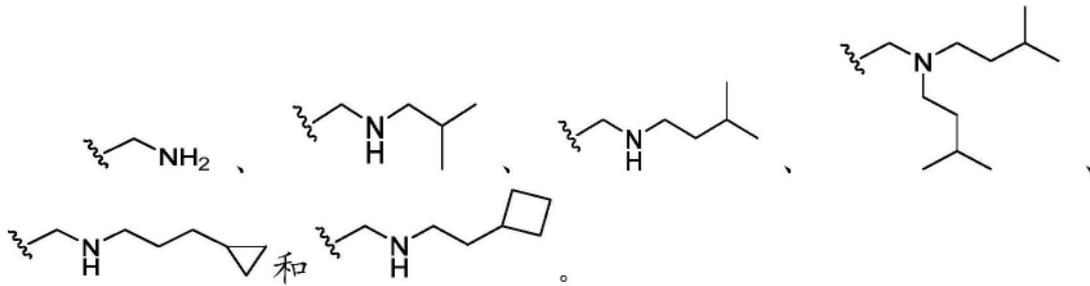


[0491] 本文还公开了一种由式 I (c) 表示的化合物:



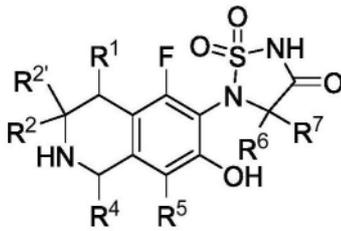
[0493] 在一些实施方案中,  $R^2$  选自由以下组成的组:  $-C_{1-6}$  亚烷基- $N(R^a) - C_{1-6}$  烷基、 $-C_{1-6}$  亚烷基- $N(R^a) (R^b)$  和  $-C_{1-6}$  亚烷基- $N(R^a) - C_{1-6}$  亚烷基- $C_{3-6}$  环烷基, 其中  $R^2$  可以任选地被一个、二个、三个或更多个取代基取代, 所述取代基各自独立地选自  $R^g$ 。举例来说,  $R^2$  可以选自由以下组成的组:

[0494]



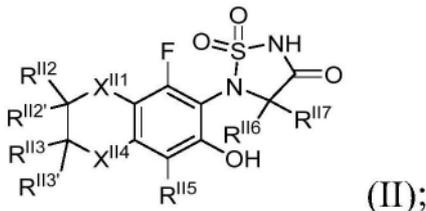
[0495] 本文还公开了一种由式I (d) 表示的化合物:

[0496]

[0497] 在一些实施方案中, R<sup>2</sup>是C<sub>1-6</sub>烷基。[0498] 在其他实施方案中, R<sup>4</sup>是氢。在其他实施方案中, R<sup>5</sup>选自由以下组成的组: 氢和氟。在某些实施方案中, R<sup>6</sup>是氢。在其他实施方案中, R<sup>7</sup>是氢。

[0499] 本文还公开了一种由式(II)表示的化合物:

[0500]



(II);

[0501] 或其药学上可接受的盐, 其中:

[0502] X<sup>111</sup>选自由以下组成的组: 0和C(R<sup>111</sup>) (R<sup>111'</sup>);[0503] X<sup>114</sup>选自由以下组成的组: 0和C(R<sup>114</sup>) (R<sup>114'</sup>);[0504] 其中X<sup>111</sup>和X<sup>114</sup>中至少一者是0;[0505] R<sup>111</sup>和R<sup>111'</sup>各自独立地选自由以下组成的组: 氢、卤素、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>2-6</sub>烯基、C<sub>2-6</sub>炔基和C<sub>3-6</sub>环烷基;[0506] 其中C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>2-6</sub>烯基、C<sub>2-6</sub>炔基和C<sub>3-6</sub>环烷基可以任选地在的一个或多个可用碳上被一个、二个、三个或更多个取代基取代, 所述取代基各自独立地选自R<sup>11g</sup>;[0507] R<sup>112</sup>选自由以下组成的组: 氢、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>2-6</sub>烯基、C<sub>2-6</sub>炔基、-O-C<sub>1-6</sub>烷基、-N(R<sup>11a</sup>)-C<sub>1-6</sub>烷基、-N(R<sup>11a</sup>)-C<sub>1-6</sub>亚烷基-C<sub>3-6</sub>环烷基、-S(O)<sub>2</sub>-C<sub>1-6</sub>烷基、-C(O)-N(R<sup>11a</sup>)-C<sub>1-6</sub>烷基、-N(R<sup>11a</sup>)-C(O)-C<sub>1-6</sub>烷基、-O-C(O)-N(R<sup>11a</sup>)-C<sub>1-6</sub>烷基、-N(R<sup>11a</sup>)-C(O)-O-C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>3-6</sub>环烷基、苯基、5元至6元杂芳基、4元至6元杂环基、-C<sub>1-6</sub>亚烷基-C<sub>3-6</sub>环烷基、-C<sub>1-6</sub>亚烷基-苯基、-C<sub>1-6</sub>亚烷基-5元至6元杂芳基、-C<sub>1-6</sub>亚烷基-4元至6元杂环基、-O-C<sub>1-6</sub>亚烷基-C<sub>3-6</sub>环烷基、-N(R<sup>11a</sup>)-4元至6元杂环基、-O-C<sub>1-6</sub>亚烷基-4元至6元杂环基、-N(R<sup>11a</sup>)-C<sub>1-6</sub>亚烷基-4元至6元杂环基、-N(R<sup>11a</sup>)-C<sub>1-6</sub>亚烷基-5元至6元杂芳基和-N(R<sup>11a</sup>)-C<sub>1-6</sub>亚烷基-苯基;[0508] 其中C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>2-6</sub>烯基、C<sub>2-6</sub>炔基、-O-C<sub>1-6</sub>烷基、-N(R<sup>11a</sup>)-C<sub>1-6</sub>烷基、-N(R<sup>11a</sup>)-C<sub>1-6</sub>亚烷基-C<sub>3-6</sub>环烷基、-S(O)<sub>2</sub>-C<sub>1-6</sub>烷基、-C(O)-N(R<sup>11a</sup>)-C<sub>1-6</sub>烷基、-N(R<sup>11a</sup>)-C(O)-C<sub>1-6</sub>烷基、-O-C

(O)-N(R<sup>IIa</sup>)-C<sub>1-6</sub>烷基、-N(R<sup>IIa</sup>)-C(O)-O-C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>3-6</sub>环烷基、苯基、5元至6元杂芳基、4元至6元杂环基、-C<sub>1-6</sub>亚烷基-C<sub>3-6</sub>环烷基、-C<sub>1-6</sub>亚烷基-苯基、-C<sub>1-6</sub>亚烷基-5元至6元杂芳基、-C<sub>1-6</sub>亚烷基-4元至6元杂环基、-O-C<sub>1-6</sub>亚烷基-C<sub>3-6</sub>环烷基、-N(R<sup>IIa</sup>)-4元至6元杂环基、-O-C<sub>1-6</sub>亚烷基-4元至6元杂环基、-N(R<sup>IIa</sup>)-C<sub>1-6</sub>亚烷基-4元至6元杂环基、-N(R<sup>IIa</sup>)-C<sub>1-6</sub>亚烷基-5元至6元杂芳基和-N(R<sup>IIa</sup>)-C<sub>1-6</sub>亚烷基-苯基可以任选地在一个或多个可用碳上被一个、二个、三个或更多个取代基取代,所述取代基各自独立地选自R<sup>IIg</sup>;

[0509] 其中如果5元至6元杂芳基、4元至6元杂环基、-C<sub>1-6</sub>亚烷基-5元至6元杂芳基、-C<sub>1-6</sub>亚烷基-4元至6元杂环基、-N(R<sup>IIa</sup>)-4元至6元杂环基、-O-C<sub>1-6</sub>亚烷基-4元至6元杂环基、-N(R<sup>IIa</sup>)-C<sub>1-6</sub>亚烷基-4元至6元杂环基或-N(R<sup>IIa</sup>)-C<sub>1-6</sub>亚烷基-5元至6元杂芳基含有可取代的环氮原子,则所述环氮原子可以任选地被R<sup>IIh</sup>取代;并且

[0510] 其中如果R<sup>II2</sup>是-O-C<sub>1-6</sub>烷基、-N(R<sup>IIa</sup>)-C<sub>1-6</sub>烷基、-N(R<sup>IIa</sup>)-C<sub>1-6</sub>亚烷基-C<sub>3-6</sub>环烷基、-S(O)<sub>2</sub>-C<sub>1-6</sub>烷基、-N(R<sup>IIa</sup>)-C(O)-C<sub>1-6</sub>烷基、-O-C(O)-N(R<sup>IIa</sup>)-C<sub>1-6</sub>烷基、-N(R<sup>IIa</sup>)-C(O)-O-C<sub>1-6</sub>烷基、-O-C<sub>1-6</sub>亚烷基-C<sub>3-6</sub>环烷基、-N(R<sup>IIa</sup>)-4元至6元杂环基、-O-C<sub>1-6</sub>亚烷基-4元至6元杂环基、-N(R<sup>IIa</sup>)-C<sub>1-6</sub>亚烷基-4元至6元杂环基、-N(R<sup>IIa</sup>)-C<sub>1-6</sub>亚烷基-5元至6元杂芳基或-N(R<sup>IIa</sup>)-C<sub>1-6</sub>亚烷基-苯基;则X<sup>III1</sup>是C(R<sup>III1</sup>)(R<sup>III1</sup>)并且X<sup>III4</sup>是O;

[0511] R<sup>III2</sup>选自由以下组成的组:氢、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>2-6</sub>烯基、C<sub>2-6</sub>炔基、C<sub>3-6</sub>环烷基、苯基、5元至6元杂芳基、4元至6元杂环基、-C<sub>1-6</sub>亚烷基-C<sub>3-6</sub>环烷基、-C<sub>1-6</sub>亚烷基-苯基、-C<sub>1-6</sub>亚烷基-5元至6元杂芳基和-C<sub>1-6</sub>亚烷基-4元至6元杂环基;

[0512] 其中C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>2-6</sub>烯基、C<sub>2-6</sub>炔基、C<sub>3-6</sub>环烷基、苯基、5元至6元杂芳基、4元至6元杂环基、-C<sub>1-6</sub>亚烷基-C<sub>3-6</sub>环烷基、-C<sub>1-6</sub>亚烷基-苯基、-C<sub>1-6</sub>亚烷基-5元至6元杂芳基和-C<sub>1-6</sub>亚烷基-4元至6元杂环基可以任选地在一个或多个可用碳上被一个、二个、三个或更多个取代基取代,所述取代基各自独立地选自R<sup>IIg</sup>;

[0513] 其中如果5元至6元杂芳基、4元至6元杂环基、-C<sub>1-6</sub>亚烷基-5元至6元杂芳基或-C<sub>1-6</sub>亚烷基-4元至6元杂环基含有可取代的环氮原子,则所述环氮原子可以任选地被R<sup>IIh</sup>取代;

[0514] R<sup>III3</sup>和R<sup>III3'</sup>各自独立地选自由以下组成的组:氢、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>2-6</sub>烯基、C<sub>2-6</sub>炔基和C<sub>3-6</sub>环烷基;

[0515] 其中C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>2-6</sub>烯基、C<sub>2-6</sub>炔基和C<sub>3-6</sub>环烷基可以任选地在一个或多个可用碳上被一个、二个、三个或更多个取代基取代,所述取代基各自独立地选自R<sup>IIg</sup>;

[0516] R<sup>III4</sup>和R<sup>III4'</sup>各自独立地选自由以下组成的组:氢、卤素、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>2-6</sub>烯基、C<sub>2-6</sub>炔基和C<sub>3-6</sub>环烷基;

[0517] 其中C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>2-6</sub>烯基、C<sub>2-6</sub>炔基和C<sub>3-6</sub>环烷基可以任选地在一个或多个可用碳上被一个、二个、三个或更多个取代基取代,所述取代基各自独立地选自R<sup>IIg</sup>;

[0518] R<sup>III5</sup>选自由以下组成的组:氢、氘、卤素、C<sub>1-6</sub>烷基和C<sub>3-6</sub>环烷基;

[0519] 其中C<sub>1-6</sub>烷基和C<sub>3-6</sub>环烷基可以任选地在一个或多个可用碳上被一个、二个、三个或更多个取代基取代,所述取代基各自独立地选自R<sup>IIg</sup>;

[0520] R<sup>III6</sup>选自由以下组成的组:氢和氘;

[0521] R<sup>III7</sup>选自由以下组成的组:氢和氘;

[0522] R<sup>IIg</sup>在每次出现时独立地选自由以下组成的组:氢、卤素、羟基、氰基、硝基、氧代、R<sup>IIa</sup>R<sup>IIb</sup>N-、R<sup>IIa</sup>R<sup>IIb</sup>N-C(O)-、R<sup>IIa</sup>R<sup>IIb</sup>N-SO<sub>w</sub>-、R<sup>IIa</sup>R<sup>IIb</sup>N-C(O)-N(R<sup>IIIa</sup>)-、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>2-6</sub>烯基、C<sub>2-6</sub>

炔基、C<sub>3-6</sub>环烷基、C<sub>3-6</sub>环烷基-C<sub>1-6</sub>亚烷基、C<sub>1-6</sub>烷氧基、C<sub>3-6</sub>烯氧基、C<sub>3-6</sub>炔氧基、C<sub>3-6</sub>环烷氧基、C<sub>1-6</sub>烷基-C(O)-、C<sub>1-6</sub>烷基-O-C(O)-、C<sub>1-6</sub>烷基-C(O)-O-、C<sub>1-6</sub>烷基-S(O)<sub>w</sub>-、C<sub>1-6</sub>烷基-N(R<sup>IIa</sup>)-、C<sub>1-6</sub>烷基-N(R<sup>IIa</sup>)-C(O)-、C<sub>1-6</sub>烷基-C(O)-N(R<sup>IIa</sup>)-、C<sub>1-6</sub>烷基-N(R<sup>IIa</sup>)-C(O)-N(R<sup>IIa</sup>)-、C<sub>1-6</sub>烷基-N(R<sup>IIa</sup>)-SO<sub>w</sub>-、C<sub>3-6</sub>环烷基-N(R<sup>IIa</sup>)-SO<sub>w</sub>-、C<sub>1-6</sub>烷基-SO<sub>w</sub>-N(R<sup>IIa</sup>)-、C<sub>3-6</sub>环烷基-SO<sub>w</sub>-N(R<sup>IIa</sup>)-、C<sub>1-6</sub>烷氧基-C(O)-N(R<sup>IIa</sup>)-、C<sub>1-6</sub>烷基-C(O)-N(R<sup>IIa</sup>)-C<sub>1-6</sub>烷基-、C<sub>1-6</sub>烷基-N(R<sup>IIa</sup>)-C(O)-C<sub>1-6</sub>烷基-和C<sub>1-6</sub>烷氧基-C<sub>1-6</sub>烷基-；其中C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>2-6</sub>烯基、C<sub>2-6</sub>炔基、C<sub>3-6</sub>环烷基、C<sub>1-6</sub>亚烷基、C<sub>3-6</sub>环烷基、C<sub>1-6</sub>烷氧基、C<sub>3-6</sub>烯氧基、C<sub>3-6</sub>炔氧基、C<sub>3-6</sub>环烷氧基、C<sub>1-6</sub>烷基-C(O)-、C<sub>1-6</sub>烷基-O-C(O)-、C<sub>1-6</sub>烷基-C(O)-O-、C<sub>1-6</sub>烷基-S(O)<sub>w</sub>-、C<sub>1-6</sub>烷基-N(R<sup>IIa</sup>)-、C<sub>1-6</sub>烷基-N(R<sup>IIa</sup>)-C(O)-、C<sub>1-6</sub>烷基-N(R<sup>IIa</sup>)-C(O)-N(R<sup>IIa</sup>)-、C<sub>1-6</sub>烷基-N(R<sup>IIa</sup>)-SO<sub>w</sub>-、C<sub>3-6</sub>环烷基-N(R<sup>IIa</sup>)-SO<sub>w</sub>-、C<sub>1-6</sub>烷基-SO<sub>w</sub>-N(R<sup>IIa</sup>)-、C<sub>3-6</sub>环烷基-SO<sub>w</sub>-N(R<sup>IIa</sup>)-、C<sub>1-6</sub>烷氧基-C(O)-N(R<sup>IIa</sup>)-、C<sub>1-6</sub>烷基-C(O)-N(R<sup>IIa</sup>)-C<sub>1-6</sub>烷基-、C<sub>1-6</sub>烷基-N(R<sup>IIa</sup>)-C(O)-C<sub>1-6</sub>烷基-和C<sub>1-6</sub>烷氧基-C<sub>1-6</sub>烷基-可以任选地被一个、二个、三个或更多个取代基取代，所述取代基各自独立地选自R<sup>IIP</sup>；

[0523] R<sup>IIf</sup>在每次出现时独立地选自由以下组成的组：C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>3-6</sub>烯基、C<sub>3-6</sub>炔基、C<sub>3-6</sub>环烷基、C<sub>1-6</sub>烷基-S(O)<sub>2</sub>-、C<sub>3-6</sub>环烷基-S(O)<sub>2</sub>-、C<sub>1-6</sub>烷基-C(O)-、C<sub>1-6</sub>烷氧基-C(O)-、R<sup>IIa</sup>R<sup>IIb</sup>N-C(O)-和R<sup>IIa</sup>R<sup>IIb</sup>N-SO<sub>2</sub>-；其中C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>3-6</sub>烯基、C<sub>3-6</sub>炔基、C<sub>3-6</sub>环烷基、C<sub>1-6</sub>烷基-S(O)<sub>2</sub>-、C<sub>3-6</sub>环烷基-S(O)<sub>2</sub>-、C<sub>1-6</sub>烷基-C(O)-、C<sub>1-6</sub>烷氧基-C(O)-、R<sup>IIa</sup>R<sup>IIb</sup>N-C(O)-和R<sup>IIa</sup>R<sup>IIb</sup>N-SO<sub>2</sub>-可以任选地被一个、二个、三个或更多个取代基取代，所述取代基各自独立地选自R<sup>IIP</sup>；

[0524] R<sup>IIP</sup>在每次出现时独立地选自由以下组成的组：卤素、羟基、氰基、C<sub>1-6</sub>烷氧基、C<sub>3-6</sub>环烷基、R<sup>IIa</sup>R<sup>IIb</sup>N-、R<sup>IIa</sup>R<sup>IIb</sup>N-羰基-、R<sup>IIa</sup>R<sup>IIb</sup>N-SO<sub>2</sub>-和R<sup>IIa</sup>R<sup>IIb</sup>N-羰基-N(R<sup>IIa</sup>)-；

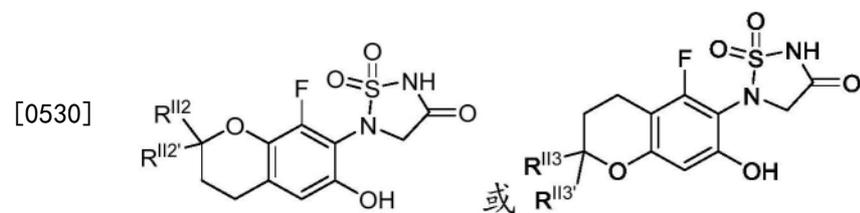
[0525] R<sup>IIa</sup>和R<sup>IIb</sup>在每次出现时独立地选自由以下组成的组：氢和C<sub>1-3</sub>烷基；其中C<sub>1-3</sub>烷基可以任选地被一个或多个取代基取代，所述取代基各自独立地选自由以下组成的组：卤素、氰基、氧代和羟基；

[0526] 或者R<sup>IIa</sup>和R<sup>IIb</sup>与它们连接的氮一起形成4元至6元杂环基，其中4元至6元杂环基可以任选地被一个或多个取代基取代，所述取代基各自独立地选自由以下组成的组：卤素、氰基、氧代和羟基；并且

[0527] w是0、1或2。

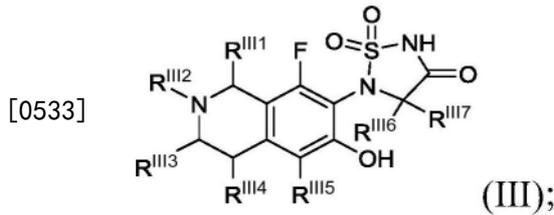
[0528] 在一些实施方案中，R<sup>II5</sup>、R<sup>II6</sup>和R<sup>II7</sup>各自是氢。在其他实施方案中，R<sup>III1</sup>和R<sup>III1'</sup>，抑或R<sup>III4</sup>和R<sup>III4'</sup>，各自是氢。

[0529] 在某些实施方案中，本文公开的化合物由下式表示：



[0531] 举例来说，R<sup>II2</sup>和R<sup>II2'</sup>可以各自独立地选自由以下组成的组：氢和-CH<sub>3</sub>。举例来说，R<sup>II3</sup>和R<sup>II3'</sup>可以各自独立地选自由以下组成的组：氢和-CH<sub>3</sub>。

[0532] 本文还公开了一种由式(III)表示的化合物：



[0534] 或其药学上可接受的盐,其中:

[0535]  $R^{III1}$  选自由以下组成的组:氢、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{2-6}$ 烯基和 $C_{2-6}$ 炔基;

[0536]  $R^{III2}$  选自由以下组成的组:氢、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{2-6}$ 烯基、 $C_{2-6}$ 炔基、 $C_{3-6}$ 环烷基、苯基、4元至7元杂环基、5元至6元杂芳基、 $-C_{1-6}$ 亚烷基- $C_{3-8}$ 环烷基、 $-C_{1-6}$ 亚烷基-苯基、 $-C_{1-6}$ 亚烷基-4元至7元杂环基、 $-C_{1-6}$ 亚烷基-5元至6元杂芳基、 $-C(O)-C_{1-6}$ 烷基、 $-C(O)-O-C_{1-6}$ 烷基、 $-C(O)-C_{1-6}$ 亚烷基- $C_{3-8}$ 环烷基、 $-C(O)-N(R^{IIIa})-C_{1-6}$ 烷基、 $-C(O)-N(R^{IIIa})-C_{1-6}$ 亚烷基- $C_{3-6}$ 环烷基、 $-C(O)-N(R^{IIIa})-C_{1-6}$ 亚烷基-苯基、 $-C(O)-N(R^{IIIa})-C_{1-6}$ 亚烷基-4元至7元杂环基、 $-C(O)-N(R^{IIIa})-C_{1-6}$ 亚烷基-5元至6元杂芳基、 $-C=N(R^{IIIa})-C_{1-6}$ 烷基和 $-S(O)_2-C_{1-6}$ 烷基;

[0537] 其中 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{2-6}$ 烯基、 $C_{2-6}$ 炔基、 $C_{3-6}$ 环烷基、苯基、4元至7元杂环基、5元至6元杂芳基、 $-C_{1-6}$ 亚烷基- $C_{3-8}$ 环烷基、 $-C_{1-6}$ 亚烷基-苯基、 $-C_{1-6}$ 亚烷基-4元至7元杂环基、 $-C_{1-6}$ 亚烷基-5元至6元杂芳基、 $-C(O)-C_{1-6}$ 烷基、 $-C(O)-O-C_{1-6}$ 烷基、 $-C(O)-C_{1-6}$ 亚烷基- $C_{3-8}$ 环烷基、 $-C(O)-N(R^{IIIa})-C_{1-6}$ 烷基、 $-C(O)-N(R^{IIIa})-C_{1-6}$ 亚烷基- $C_{3-6}$ 环烷基、 $-C(O)-N(R^{IIIa})-C_{1-6}$ 亚烷基-苯基、 $-C(O)-N(R^{IIIa})-C_{1-6}$ 亚烷基-4元至7元杂环基、 $-C(O)-N(R^{IIIa})-C_{1-6}$ 亚烷基-5元至6元杂芳基、 $-C=N(R^{IIIa})-C_{1-6}$ 烷基和 $-S(O)_2-C_{1-6}$ 烷基可以任选地在一个或多个可用碳上被一个、二个、三个或更多个取代基取代,所述取代基各自独立地选自 $R^{IIIg}$ ;并且

[0538] 其中如果4元至7元杂环基、5元至6元杂芳基、 $-C_{1-6}$ 亚烷基-4元至7元杂环基、 $-C_{1-6}$ 亚烷基-5元至6元杂芳基、 $-C(O)-N(R^{IIIa})-C_{1-6}$ 亚烷基-4元至7元杂环基或 $-C(O)-N(R^{IIIa})-C_{1-6}$ 亚烷基-5元至6元杂芳基含有可取代的环氮原子,则所述环氮原子可以任选地被 $R^{IIIh}$ 取代;

[0539]  $R^{III3}$  选自由以下组成的组:氢、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{2-6}$ 烯基和 $C_{2-6}$ 炔基;

[0540]  $R^{III4}$  选自由以下组成的组:氢、卤素、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{2-6}$ 烯基和 $C_{2-6}$ 炔基;

[0541]  $R^{III4'}$  选自由以下组成的组:氢、卤素、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{2-6}$ 烯基和 $C_{2-6}$ 炔基;

[0542]  $R^{III5}$  选自由以下组成的组:氢、卤素和 $C_{1-6}$ 烷基;

[0543]  $R^{III6}$  选自由以下组成的组:氢和氘;

[0544]  $R^{III7}$  选自由以下组成的组:氢和氘;

[0545]  $R^{IIIg}$  在每次出现时独立地选自由以下组成的组:氢、卤素、羟基、氰基、硝基、氧代、 $R^{IIIa}R^{IIIb}N-$ 、 $R^{IIIa}R^{IIIb}N-C(O)-$ 、 $R^{IIIa}R^{IIIb}N-SO_w-$ 、 $R^{IIIa}R^{IIIb}N-C(O)-N(R^{IIIa})-$ 、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{2-6}$ 烯基、 $C_{2-6}$ 炔基、 $C_{3-6}$ 环烷基、 $C_{3-6}$ 环烷基- $C_{1-6}$ 亚烷基-、 $C_{1-6}$ 烷氧基、 $C_{3-6}$ 烯氧基、 $C_{3-6}$ 炔氧基、 $C_{3-6}$ 环烷氧基、 $C_{1-6}$ 烷基- $C(O)-$ 、 $C_{1-6}$ 烷基- $O-C(O)-$ 、 $C_{1-6}$ 烷基- $C(O)-O-$ 、 $C_{1-6}$ 烷基- $S(O)_w-$ 、 $C_{1-6}$ 烷基- $N(R^{IIIa})-$ 、 $C_{1-6}$ 烷基- $N(R^{IIIa})-C(O)-$ 、 $C_{1-6}$ 烷基- $C(O)-N(R^{IIIa})-$ 、 $C_{1-6}$ 烷基- $N(R^{IIIa})-C(O)-N(R^{IIIa})-$ 、 $C_{1-6}$ 烷基- $N(R^{IIIa})-SO_w-$ 、 $C_{3-6}$ 环烷基- $N(R^{IIIa})-SO_w-$ 、 $C_{1-6}$ 烷基- $SO_w-N(R^{IIIa})-$ 、 $C_{3-6}$ 环烷基- $SO_w-N(R^{IIIa})-$ 、 $C_{1-6}$ 烷氧基- $C(O)-N(R^{IIIa})-$ 、 $C_{1-6}$ 烷基- $C(O)-N(R^{IIIa})-C_{1-6}$ 烷基-、 $C_{1-6}$ 烷基- $N(R^{IIIa})-C(O)-C_{1-6}$ 烷基-、 $C_{1-6}$ 烷氧基- $C_{1-6}$ 烷基-和5元至6元杂芳基;其中 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{2-6}$ 烯基、 $C_{2-6}$ 炔基、 $C_{3-6}$ 环烷基、 $-C_{1-6}$ 亚烷基- $C_{3-6}$ 环烷基、 $C_{1-6}$ 烷氧基、 $C_{3-6}$ 烯氧基、 $C_{3-6}$ 炔氧基、 $C_{3-6}$ 环

烷氧基、 $C_{1-6}$ 烷基-C(O)-、 $C_{1-6}$ 烷基-O-C(O)-、 $C_{1-6}$ 烷基-C(O)-O-、 $C_{1-6}$ 烷基-S(O)<sub>w</sub>-、 $C_{1-6}$ 烷基-N(R<sup>IIIa</sup>)-、 $C_{1-6}$ 烷基-N(R<sup>IIIa</sup>)-C(O)-、 $C_{1-6}$ 烷基-C(O)-N(R<sup>IIIa</sup>)-、 $C_{1-6}$ 烷基-N(R<sup>IIIa</sup>)-C(O)-N(R<sup>IIIa</sup>)-、 $C_{1-6}$ 烷基-N(R<sup>IIIa</sup>)-SO<sub>w</sub>-、 $C_{3-6}$ 环烷基-N(R<sup>IIIa</sup>)-SO<sub>w</sub>-、 $C_{1-6}$ 烷基-SO<sub>w</sub>-N(R<sup>IIIa</sup>)-、 $C_{3-6}$ 环烷基-SO<sub>w</sub>-N(R<sup>IIIa</sup>)-、 $C_{1-6}$ 烷氧基-C(O)-N(R<sup>IIIa</sup>)-、 $C_{1-6}$ 烷基-C(O)-N(R<sup>IIIa</sup>)- $C_{1-6}$ 烷基-、 $C_{1-6}$ 烷基-N(R<sup>IIIa</sup>)-C(O)- $C_{1-6}$ 烷基-、 $C_{1-6}$ 烷氧基- $C_{1-6}$ 烷基-和5元至6元杂芳基可以任选地被一个、二个、三个或更多个取代基取代,所述取代基各自独立地选自R<sup>IIIP</sup>;

[0546] R<sup>IIIh</sup>在每次出现时独立地选自由以下组成的组: $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{3-6}$ 烯基、 $C_{3-6}$ 炔基、 $C_{3-6}$ 环烷基、 $C_{1-6}$ 烷基-S(O)<sub>2</sub>-、 $C_{3-6}$ 环烷基-S(O)<sub>2</sub>-、 $C_{1-6}$ 烷基-C(O)-、 $C_{1-6}$ 烷氧基-C(O)-、R<sup>IIIa</sup>R<sup>IIIb</sup>N-C(O)-、R<sup>IIIa</sup>R<sup>IIIb</sup>N-SO<sub>2</sub>-和- $C_{1-6}$ 亚烷基-5元至6元杂芳基;其中 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{3-6}$ 烯基、 $C_{3-6}$ 炔基、 $C_{3-6}$ 环烷基、 $C_{1-6}$ 烷基-S(O)<sub>2</sub>-、 $C_{3-6}$ 环烷基-S(O)<sub>2</sub>-、 $C_{1-6}$ 烷基-C(O)-、 $C_{1-6}$ 烷氧基-C(O)-、R<sup>IIIa</sup>R<sup>IIIb</sup>N-C(O)-、R<sup>IIIa</sup>R<sup>IIIb</sup>N-SO<sub>2</sub>-和- $C_{1-6}$ 亚烷基-5元至6元杂芳基可以任选地被一个、二个、三个或更多个取代基取代,所述取代基各自独立地选自R<sup>IIIP</sup>;

[0547] R<sup>IIIP</sup>在每次出现时独立地选自由以下组成的组:卤素、羟基、氰基、 $C_{1-6}$ 烷氧基、 $C_{3-6}$ 环烷基、R<sup>IIIa</sup>R<sup>IIIb</sup>N-、R<sup>IIIa</sup>R<sup>IIIb</sup>N-羰基-、R<sup>IIIa</sup>R<sup>IIIb</sup>N-SO<sub>2</sub>-和R<sup>IIIa</sup>R<sup>IIIb</sup>N-羰基-N(R<sup>IIIa</sup>)-;

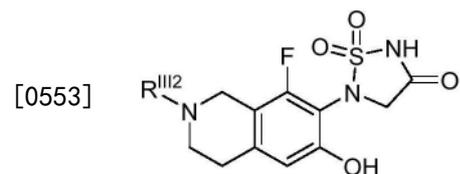
[0548] R<sup>IIIa</sup>和R<sup>IIIb</sup>在每次出现时独立地选自由以下组成的组:氢和 $C_{1-3}$ 烷基;其中 $C_{1-3}$ 烷基可以任选地被一个或多个取代基取代,所述取代基各自独立地选自由以下组成的组:卤素、氰基、氧代和羟基;

[0549] 或者R<sup>IIIa</sup>和R<sup>IIIb</sup>与它们连接的氮一起形成4元至6元杂环基,其中4元至6元杂环基可以任选地被一个或多个取代基取代,所述取代基各自独立地选自由以下组成的组:卤素、氰基、氧代和羟基;并且

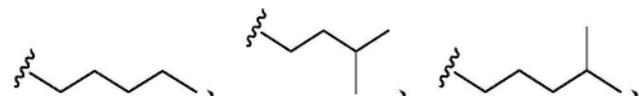
[0550] w是0、1或2。

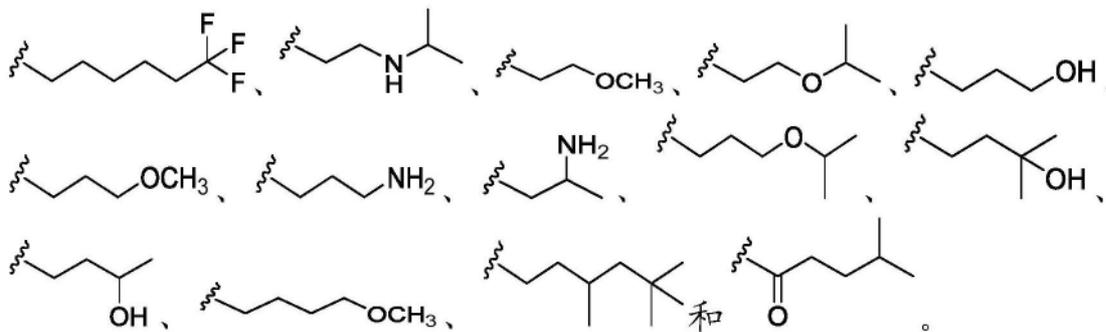
[0551] 在一些实施方案中,R<sup>III5</sup>选自由以下组成的组:氢和氟。在其他实施方案中,R<sup>III6</sup>和R<sup>III7</sup>各自是氢。在其他实施方案中,R<sup>III4</sup>和R<sup>III4'</sup>各自独立地选自由氢和氟组成的组。在其他实施方案中,R<sup>III1</sup>、R<sup>III3</sup>、R<sup>III4</sup>和R<sup>III4'</sup>各自是氢。

[0552] 举例来说,本文公开一种由下式表示的化合物:

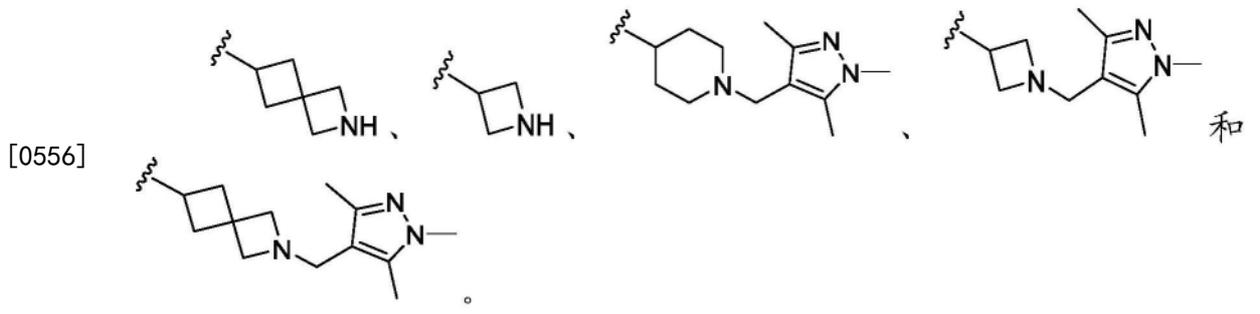


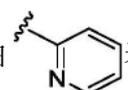
[0554] 在一些实施方案中,R<sup>III2</sup>选自由以下组成的组:氢、 $C_{1-6}$ 烷基和-C(O)- $C_{1-6}$ 烷基,其中R<sup>III2</sup>可以任选地被一个、二个、三个或更多个取代基取代,所述取代基各自独立地选自R<sup>IIIg</sup>。举例来说,R<sup>III2</sup>可以选自由以下组成的组:氢、



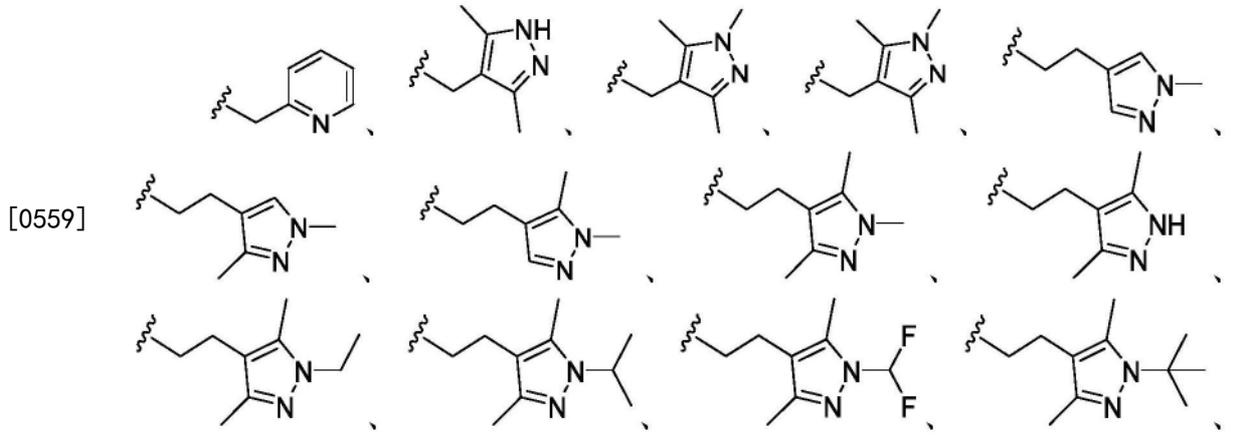


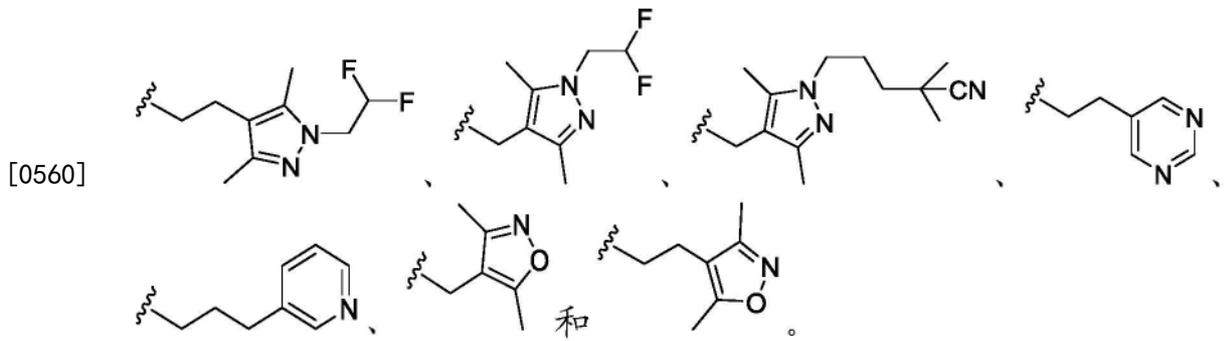
[0555] 在其他实施方案中,  $R^{III2}$  是4元至7元杂环基, 其中4元至7元杂环基可以任选地在 一个或多个可用碳上被一个、二个、三个或更多个取代基取代, 所述取代基各自独立地选自  $R^{IIIg}$ ; 并且其中如果4元至7元杂环基含有可取代的环氮原子, 则所述环氮原子可以任选地 被  $R^{IIIh}$  取代。举例来说,  $R^{III2}$  可以选自由以下组成的组:



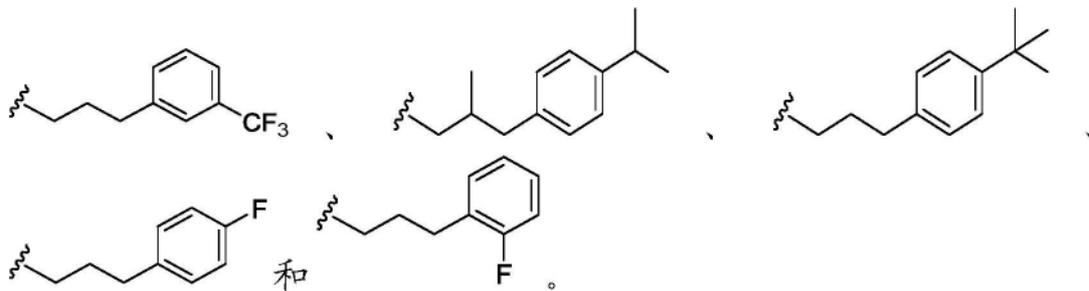
[0557] 在某些实施方案中,  $R^{III2}$  是5元至6元杂芳基, 其中5元至6元杂芳基可以任选地在 一个或多个可用碳上被一个、二个、三个或更多个取代基取代, 所述取代基各自独立地选自  $R^{IIIg}$ ; 并且其中如果4元至7元杂环基含有可取代的环氮原子, 则所述环氮原子可以任选地 被  $R^{IIIh}$  取代。举例来说,  $R^{III2}$  可以由  表示。

[0558] 在一些实施方案中,  $R^{III2}$  是  $-C_{1-6}$  亚烷基-5元至6元杂芳基, 其中  $-C_{1-6}$  亚烷基-5元至 6元杂芳基可以任选地在 一个或多个可用碳上被一个、二个、三个或更多个取代基取代, 所 述取代基各自独立地选自  $R^{IIIg}$ ; 并且其中如果4元至7元杂芳基含有可取代的环氮原子, 则 所述环氮原子可以任选地被  $R^{IIIh}$  取代。举例来说,  $R^{III2}$  可以选自由以下组成的组:

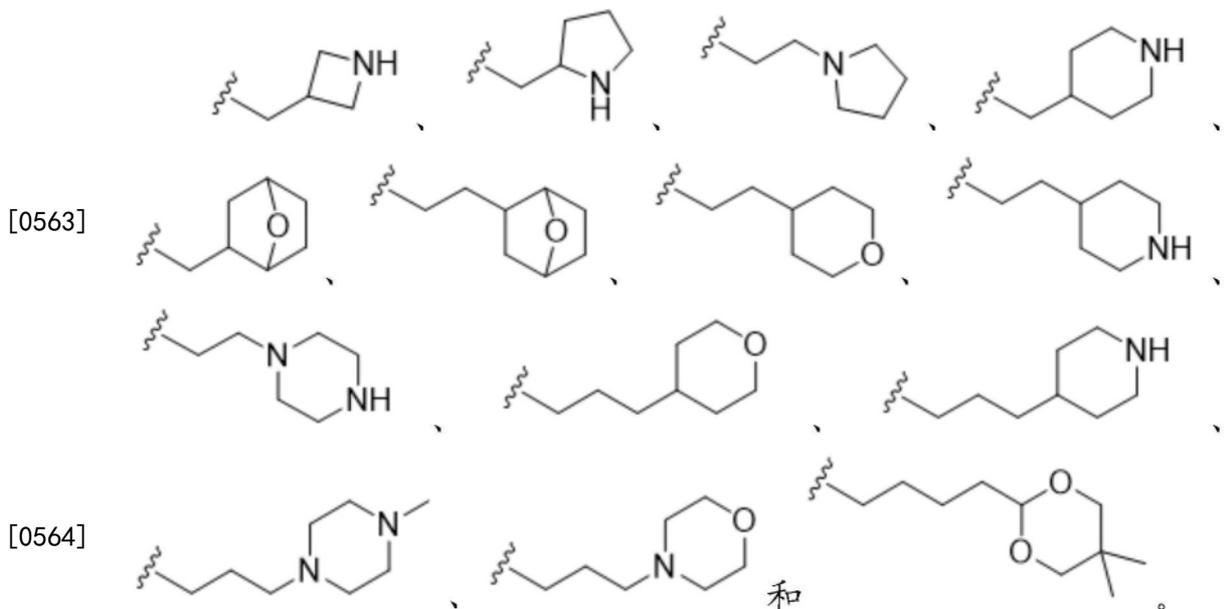




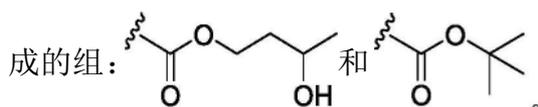
[0561] 在其他实施方案中,  $R^{III2}$  是  $-C_{1-6}$  亚烷基-苯基, 其中  $R^{III2}$  可以任选地被一个、二个、三个或更多个取代基取代, 所述取代基各自独立地选自  $R^{IIIg}$ 。举例来说,  $R^{III2}$  可以选自由以下组成的组:



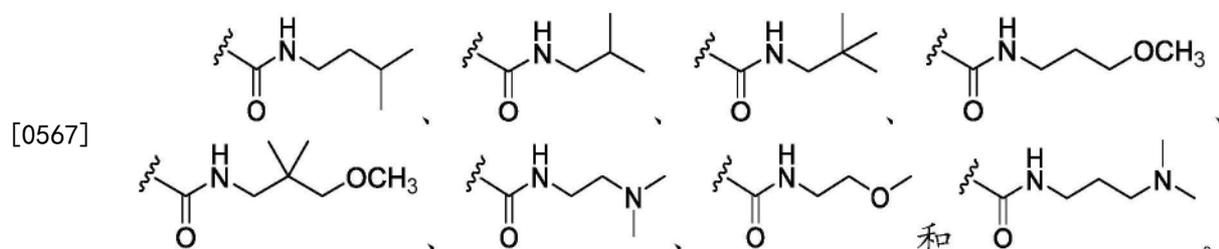
[0562] 在其他实施方案中,  $R^{III2}$  是  $-C_{1-6}$  亚烷基-4元至7元杂环基, 其中  $-C_{1-6}$  亚烷基-4元至7元杂环基可以任选地在—个或多个可用碳上被一个、二个、三个或更多个取代基取代, 所述取代基各自独立地选自  $R^{IIIg}$ ; 并且其中如果  $-C_{1-6}$  亚烷基-4元至7元杂环基含有可取代的环氮原子, 则所述环氮原子可以任选地被  $R^{IIIh}$  取代。举例来说,  $R^{III2}$  可以选自由以下组成的组:



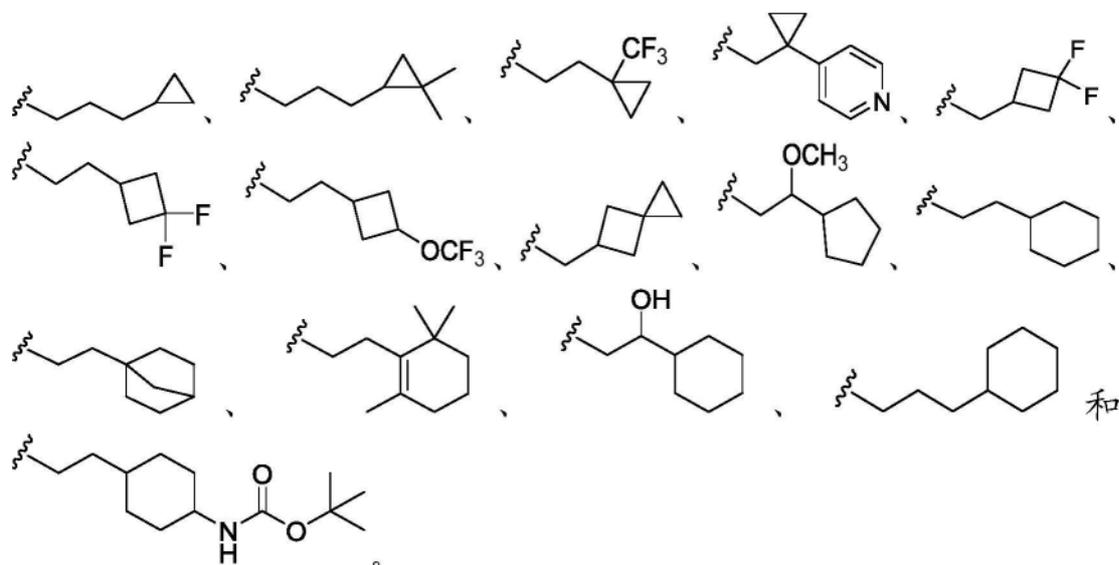
[0565] 在一些实施方案中,  $R^{III2}$  是  $-C(O)-O-C_{1-6}$  烷基, 其中  $R^{III2}$  可以任选地被一个、二个、三个或更多个取代基取代, 所述取代基各自独立地选自  $R^{IIIg}$ 。举例来说,  $R^{III2}$  选自由以下组



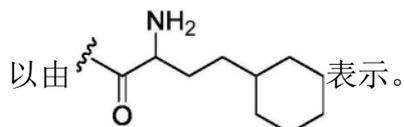
[0566] 在其他实施方案中,  $R^{III2}$  是  $-C(O)-N(R^{IIIa})-C_{1-6}$  烷基, 其中  $R^{III2}$  可以任选地被一个、二个、三个或更多个取代基取代, 所述取代基各自独立地选自  $R^{IIIg}$ 。举例来说,  $R^{III2}$  可以选自由以下组成的组:



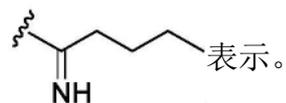
[0568] 在其他实施方案中,  $R^{III2}$  是  $-C_{1-6}$  亚烷基- $C_{3-8}$  环烷基, 其中  $R^{III2}$  可以任选地被一个、二个、三个或更多个取代基取代, 所述取代基各自独立地选自  $R^{IIIg}$ 。举例来说,  $R^{III2}$  可以选自由以下组成的组:



[0569] 在一些实施方案中,  $R^{III2}$  是  $-C(O)-C_{1-6}$  亚烷基- $C_{3-8}$  环烷基, 其中  $R^{III2}$  可以任选地被一个、二个、三个或更多个取代基取代, 所述取代基各自独立地选自  $R^{IIIg}$ 。举例来说,  $R^{III2}$  可

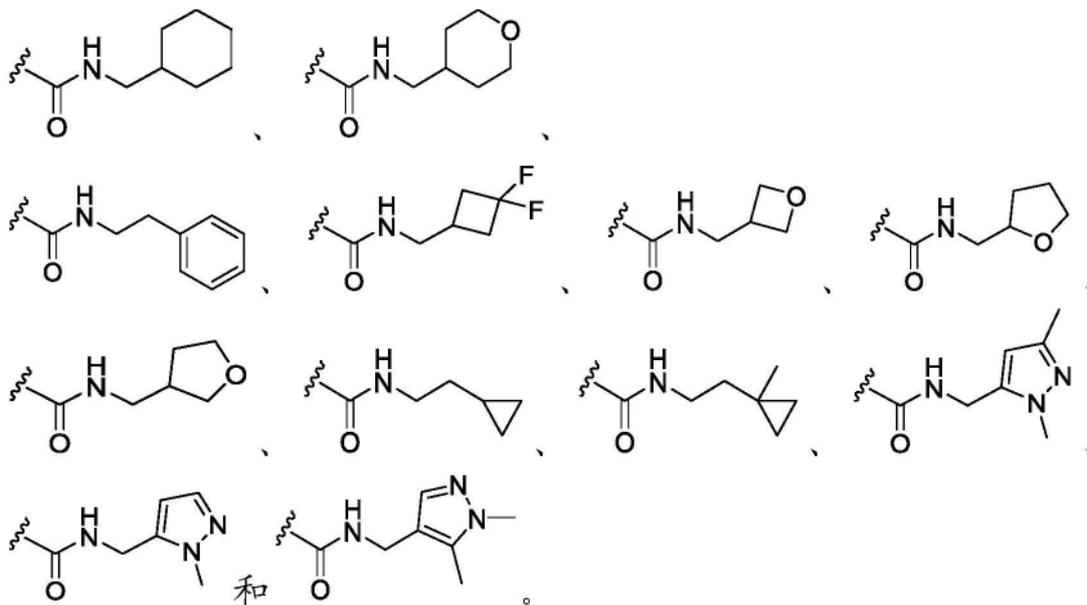


[0570] 在一些实施例中,  $R^{III2}$  是  $-C=N(R^{IIIa})-C_{1-6}$  烷基。举例来说,  $R^{III2}$  可以由



[0571] 在其他实施方案中,  $R^{III2}$  选自由以下组成的组:  $-C(O)-N(R^{IIIa})-C_{1-6}$  亚烷基- $C_{3-6}$  环烷基、 $-C(O)-N(R^{IIIa})-C_{1-6}$  亚烷基-苯基、 $-C(O)-N(R^{IIIa})-C_{1-6}$  亚烷基-4元至7元杂环基和  $-C(O)-N(R^{IIIa})-C_{1-6}$  亚烷基-5元至6元杂芳基, 其中  $-C(O)-N(R^{IIIa})-C_{1-6}$  亚烷基- $C_{3-6}$  环烷基、 $-C(O)-N(R^{IIIa})-C_{1-6}$  亚烷基-苯基、 $-C(O)-N(R^{IIIa})-C_{1-6}$  亚烷基-4元至7元杂环基或  $-C(O)-N$

(R<sup>IIIa</sup>) -C<sub>1-6</sub>亚烷基-5元至6元杂芳基可以任选地在一个或多个可用碳上被一个、二个、三个或更多个取代基取代,所述取代基各自独立地选自R<sup>IIIg</sup>;并且其中如果-C(O)-N(R<sup>IIIa</sup>)-C<sub>1-6</sub>亚烷基-4元至7元杂环基或-C(O)-N(R<sup>IIIa</sup>)-C<sub>1-6</sub>亚烷基-5元至6元杂芳基含有可取代的环氮原子,则所述环氮原子可以任选地被R<sup>IIIh</sup>取代。举例来说,R<sup>III2</sup>可以选自由以下组成的组:



[0572] 本文还公开了一种选自由以下组成的组的化合物:

[0573] 5-[1-氟-3-羟基-7-(3-甲基丁氧基)-5,6,7,8-四氢萘-2-基]-1 $\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮;

[0574] 5-{7-[(2-环丙基乙基)氨基]-1-氟-3-羟基-5,6,7,8-四氢萘-2-基}-1 $\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮;

[0575] 5-{1-氟-3-羟基-7-[(3-甲基丁基)氨基]-5,6,7,8-四氢萘-2-基}-1 $\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮;

[0576] 5-{7-[(环丙基甲基)氨基]-1-氟-3-羟基-5,6,7,8-四氢萘-2-基}-1 $\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮;

[0577] 5-[(7R)-1-氟-3-羟基-7-甲氧基-5,6,7,8-四氢萘-2-基]-1 $\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮;

[0578] 5-[7-(2-环丙基乙基)-1-氟-3-羟基-5,6,7,8-四氢萘-2-基]-1 $\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮;

[0579] 5-[1-氟-3-羟基-7-(2-甲氧基乙氧基)-5,6,7,8-四氢萘-2-基]-1 $\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮;

[0580] 5-[7-(环丙基甲氧基)-1-氟-3-羟基-5,6,7,8-四氢萘-2-基]-1 $\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮;

[0581] 5-(1-氟-3-羟基-5,6,7,8-四氢萘-2-基)-1 $\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮;

[0582] 5-[(7S)-1-氟-3-羟基-7-甲氧基-5,6,7,8-四氢萘-2-基]-1 $\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮;

[0583] 5-(1-氟-3-羟基-7-甲氧基-5,6,7,8-四氢萘-2-基)-1 $\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮;

- [0584] 5-(5-氟-7-羟基-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-6-基)-1 $\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮;
- [0585] 5-(5-氟-7-羟基-2,2-二甲基-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-6-基)-1 $\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮;
- [0586] 5-(8-氟-6-羟基-2,2-二甲基-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-7-基)-1 $\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮;
- [0587] 5-(1,4-二氟-3-羟基-7-甲氧基-5,6,7,8-四氢萘-2-基)-1 $\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮;
- [0588] 5-(7-{[2-(氮杂环丁-1-基)乙基]氨基}-1-氟-3-羟基-5,6,7,8-四氢萘-2-基)-1 $\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮;
- [0589] 5-{1-氟-3-羟基-7-[(3,3,3-三氟丙基)氨基]-5,6,7,8-四氢萘-2-基}-1 $\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮;
- [0590] 5-{(7S)-1-氟-3-羟基-7-[(3-甲基丁基)氨基]-5,6,7,8-四氢萘-2-基}-1 $\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮;
- [0591] 5-{(7R)-1-氟-3-羟基-7-[(3-甲基丁基)氨基]-5,6,7,8-四氢萘-2-基}-1 $\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮;
- [0592] 5-{7-[(3,3-二氟环丁基)甲氧基]-1-氟-3-羟基-5,6,7,8-四氢萘-2-基}-1 $\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮;
- [0593] 5-{1-氟-3-羟基-7-[(4,4,4-三氟丁基)氨基]-5,6,7,8-四氢萘-2-基}-1 $\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮;
- [0594] 5-{1-氟-3-羟基-7-[(4-甲氧基-3,3-二甲基丁基)氨基]-5,6,7,8-四氢萘-2-基}-1 $\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮;
- [0595] 5-{1-氟-3-羟基-7-[(3-甲氧基-3-甲基丁基)氨基]-5,6,7,8-四氢萘-2-基}-1 $\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮;
- [0596] 5-{1-氟-3-羟基-7-[(4,4,4-三氟-3,3-二甲基丁基)氨基]-5,6,7,8-四氢萘-2-基}-1 $\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮;
- [0597] 5-[1-氟-3-羟基-7-({2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙基}氨基)-5,6,7,8-四氢萘-2-基]-1 $\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮;
- [0598] 5-{7-[(2,2-二氟-2-苯基乙基)氨基]-1-氟-3-羟基-5,6,7,8-四氢萘-2-基}-1 $\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮;
- [0599] 5-{7-[(3-环丙基-2,2-二氟丙基)氨基]-1-氟-3-羟基-5,6,7,8-四氢萘-2-基}-1 $\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮;
- [0600] 5-{1-氟-3-羟基-7-[(3-羟基-3-甲基丁基)氨基]-5,6,7,8-四氢萘-2-基}-1 $\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮;
- [0601] 5-{1-氟-3-羟基-7-[甲基(3-甲基丁基)氨基]-5,6,7,8-四氢萘-2-基}-1 $\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮;
- [0602] 5-{1-氟-3-羟基-7-[(4-甲基戊基)氨基]-5,6,7,8-四氢萘-2-基}-1 $\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮;
- [0603] 5-(1-氟-3-羟基-7-[[4,4,4-三氟-3-羟基-3-(三氟甲基)丁基]氨基]-5,6,7,8-

- 四氢萘-2-基)-1 $\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮;
- [0604] 5-(1-氟-3-羟基-7-[4,4,4-三氟-3-(三氟甲基)丁基]氨基)-5,6,7,8-四氢萘-2-基)-1 $\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮;
- [0605] 5-{7-[(2,2-二氟丙基)氨基]-1-氟-3-羟基-5,6,7,8-四氢萘-2-基)-1 $\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮;
- [0606] 5-{(7R)-7-[(2-环丙基乙基)氨基]-1-氟-3-羟基-5,6,7,8-四氢萘-2-基)-1 $\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮;
- [0607] 5-{(7S)-7-[(2-环丙基乙基)氨基]-1-氟-3-羟基-5,6,7,8-四氢萘-2-基)-1 $\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮;
- [0608] 5-(1-氟-3-羟基-7-[2-(吡啶-2-基)乙基]氨基)-5,6,7,8-四氢萘-2-基)-1 $\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮;
- [0609] 5-{(7RS)-1-氟-3-羟基-7-[(3RS)-吡咯烷-3-基]-5,6,7,8-四氢萘-2-基)-1 $\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮;
- [0610] 5-{(7RS)-7-[(3RS)-1-(环丙烷磺酰基)吡咯烷-3-基]-1-氟-3-羟基-5,6,7,8-四氢萘-2-基)-1 $\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮;
- [0611] 5-{(7RS)-1-氟-3-羟基-7-[(3SR)-吡咯烷-3-基]-5,6,7,8-四氢萘-2-基)-1 $\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮;
- [0612] 5-{(7RS)-7-[(3SR)-1-(环丙烷磺酰基)吡咯烷-3-基]-1-氟-3-羟基-5,6,7,8-四氢萘-2-基)-1 $\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮;
- [0613] 5-{7-[1-(环丙基甲基)吡咯烷-3-基]-1-氟-3-羟基-5,6,7,8-四氢萘-2-基)-1 $\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮;
- [0614] 5-(1-氟-3-羟基-7-[2-(1H-吡唑-1-基)乙基]氨基)-5,6,7,8-四氢萘-2-基)-1 $\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮;
- [0615] 5-[1-氟-3-羟基-7-(4,4,4-三氟丁氧基)-5,6,7,8-四氢萘-2-基)-1 $\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮;
- [0616] 5-(8-氟-6-羟基-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基)-1 $\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮;
- [0617] 5-[8-氟-6-羟基-2-(4-甲基戊酰基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基)-1 $\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮;
- [0618] 5-[8-氟-6-羟基-2-(4-甲基戊基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基)-1 $\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮;
- [0619] 5-{(7R)-1-氟-3-羟基-7-[(4,4,4-三氟丁基)氨基]-5,6,7,8-四氢萘-2-基)-1 $\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮;
- [0620] 5-{(7S)-1-氟-3-羟基-7-[(4,4,4-三氟丁基)氨基]-5,6,7,8-四氢萘-2-基)-1 $\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮;
- [0621] 5-[(7R)-1-氟-3-羟基-7-({2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙基}氨基)-5,6,7,8-四氢萘-2-基)-1 $\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮;
- [0622] 苯基氨基甲酸8-氟-6-羟基-7-(1,1,4-三氧代-1 $\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-2-基)-1,2,3,4-四氢萘-2-基酯;
- [0623] 4-[[8-氟-6-羟基-7-(1,1,4-三氧代-1 $\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-2-基)-1,2,3,4-四氢

萘-2-基]氨基}-2,2-二甲基丁腈;

[0624] 5-{1-氟-3-羟基-7-[(4,4,4-三氟-3-羟基丁基)氨基]-5,6,7,8-四氢萘-2-基}-1 $\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮;

[0625] 5-{1-氟-3-羟基-7-[(4,4,4-三氟-3-甲氧基丁基)氨基]-5,6,7,8-四氢萘-2-基}-1 $\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮;

[0626] 5-[8-氟-6-羟基-2-(5,5,5-三氟戊基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基]-1 $\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮;

[0627] 5-(1-氟-3-羟基-7-[(3-甲基丁基)[(吡啶-2-基)甲基]氨基]-5,6,7,8-四氢萘-2-基)-1 $\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮;

[0628] 5-(1-氟-3-羟基-7-[(吡啶-2-基)甲基]氨基)-5,6,7,8-四氢萘-2-基)-1 $\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮;

[0629] 5-{1-氟-3-羟基-7-[(4,4,4-三氟-2-羟基丁基)氨基]-5,6,7,8-四氢萘-2-基}-1 $\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮;

[0630] 5-(7-{[2-(二氟甲氧基)乙基]氨基}-1-氟-3-羟基-5,6,7,8-四氢萘-2-基)-1 $\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮;

[0631] 5-(8-氟-6-羟基-2-戊酰氨基-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基)-1 $\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮;

[0632] 5-[2-(3-环丙基丙基)-8-氟-6-羟基-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基]-1 $\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮;

[0633] 5-[2-(2-氮杂螺[3.3]庚-6-基)-8-氟-6-羟基-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基]-1 $\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮;

[0634] 5-[8-氟-6-羟基-2-(6,6,6-三氟己基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基]-1 $\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮;

[0635] 5-{2-[(3,3-二氟环丁基)甲基]-8-氟-6-羟基-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基}-1 $\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮;

[0636] 5-[2-(氮杂环丁-3-基)-8-氟-6-羟基-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基]-1 $\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮;

[0637] 5-(8-氟-6-羟基-2-{2-[(丙-2-基)氨基]乙基}-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基)-1 $\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮;

[0638] 5-{2-[(氮杂环丁-3-基)甲基]-8-氟-6-羟基-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基}-1 $\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮;

[0639] 5-{2-[(氮杂环丁-3-基)甲基]-8-氟-6-羟基-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基}-1 $\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮;

[0640] 5-(1-氟-3-羟基-7-[(3-甲基丁基)[2-(吡啶-2-基)乙基]氨基]-5,6,7,8-四氢萘-2-基)-1 $\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮;

[0641] 5-{8-氟-6-羟基-2-[(螺[2.3]己-5-基)甲基]-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基}-1 $\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮;

[0642] 5-(1-氟-3-羟基-7-[[2-(三氟甲氧基)乙基]氨基]-5,6,7,8-四氢萘-2-基)-1 $\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮;

- [0643] 5-[8-氟-6-羟基-2-(3-羟基-3-甲基丁基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基]-1 $\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮;
- [0644] 8-氟-6-羟基-7-(1,1,4-三氧代-1 $\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-2-基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-甲酸3-羟基丁酯;
- [0645] 5-{1-氟-3-羟基-7-[3-(丙-2-基)吡咯烷-1-基]-5,6,7,8-四氢萘-2-基}-1 $\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮;
- [0646] 5-{7-[(2-环己基乙基)氨基]-1-氟-3-羟基-5,6,7,8-四氢萘-2-基}-1 $\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮;
- [0647] 5-{7-[(3,3-二甲基丁基)氨基]-1-氟-3-羟基-5,6,7,8-四氢萘-2-基}-1 $\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮;
- [0648] 5-[7-(丁基氨基)-1-氟-3-羟基-5,6,7,8-四氢萘-2-基]-1 $\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮;
- [0649] 5-{(7S)-1-氟-3-羟基-7-[(4,4,4-三氟-3,3-二甲基丁基)氨基]-5,6,7,8-四氢萘-2-基}-1 $\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮;
- [0650] 5-{(7R)-1-氟-3-羟基-7-[(4,4,4-三氟-3,3-二甲基丁基)氨基]-5,6,7,8-四氢萘-2-基}-1 $\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮;
- [0651] 5-{7-[(2-环戊基乙基)氨基]-1-氟-3-羟基-5,6,7,8-四氢萘-2-基}-1 $\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮;
- [0652] 5-[2-(2-环己基乙基)-8-氟-6-羟基-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基]-1 $\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮;
- [0653] 5-{1-氟-3-羟基-7-[(2-羟基乙基)氨基]-5,6,7,8-四氢萘-2-基}-1 $\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮;
- [0654] 5-{1-氟-3-羟基-7-[2-(丙-2-基)吗啉-4-基]-5,6,7,8-四氢萘-2-基}-1 $\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮;
- [0655] 5-{1-氟-3-羟基-7-[(2R)-2-(丙-2-基)吗啉-4-基]-5,6,7,8-四氢萘-2-基}-1 $\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮;
- [0656] 5-{8-氟-6-羟基-2-[(吡咯烷-2-基)甲基]-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基}-1 $\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮;
- [0657] 5-{8-氟-6-羟基-2-[(吡啶-2-基)甲基]-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基}-1 $\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮;
- [0658] 5-{7-[(2-环丁基乙基)氨基]-1-氟-3-羟基-5,6,7,8-四氢萘-2-基}-1 $\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮;
- [0659] 5-[1-氟-3-羟基-7-({2-[(丙-2-基)氧基]乙基)氨基}-5,6,7,8-四氢萘-2-基]-1 $\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮;
- [0660] 5-{1-氟-3-羟基-7-[(2-羟基-3-甲基丁基)氨基]-5,6,7,8-四氢萘-2-基}-1 $\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮;
- [0661] 5-{7-[(2-环丙基-2-羟基乙基)氨基]-1-氟-3-羟基-5,6,7,8-四氢萘-2-基}-1 $\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮;
- [0662] 5-(1-氟-3-羟基-7-[[3-(三甲基硅烷基)丙基]氨基]-5,6,7,8-四氢萘-2-基)-1

- $\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮;
- [0663] 5-[1-氟-3-羟基-7-({3-[羟基(二甲基)硅烷基]丙基}氨基)-5,6,7,8-四氢萘-2-基]- $\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮;
- [0664] 5-[8-氟-6-羟基-2-(吡啶-2-基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基]- $\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮;
- [0665] 5-{2-[2-(3,3-二氟环丁基)乙基]-8-氟-6-羟基-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基}- $\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮;
- [0666] 5-{8-氟-6-羟基-2-[2-(吡咯烷-1-基)乙基]-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基}- $\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮;
- [0667] 5-{2-[2-(3,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)乙基]-8-氟-6-羟基-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基}- $\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮;
- [0668] N-[8-氟-6-羟基-7-(1,1,4-三氧代- $\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-2-基)-1,2,3,4-四氢萘-2-基]-3-甲基丁酰胺;
- [0669] 5-{8-氟-6-羟基-2-[3-(环氧乙烷-4-基)丙基]-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基}- $\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮;
- [0670] 5-[1-氟-3-羟基-7-(3-羟基-3-甲基丁氧基)-5,6,7,8-四氢萘-2-基]- $\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮;
- [0671] 5-[(7R)-7-氨基-1-氟-3-羟基-5,6,7,8-四氢萘-2-基]- $\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮;
- [0672] 5-[(7R)-7-[(4,4-二氟丁基)氨基]-1-氟-3-羟基-5,6,7,8-四氢萘-2-基]- $\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮;
- [0673] 5-[(7R)-7-[(2-环戊基乙基)氨基]-1-氟-3-羟基-5,6,7,8-四氢萘-2-基]- $\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮;
- [0674] 5-[(7R)-7-[(2-环丁基乙基)氨基]-1-氟-3-羟基-5,6,7,8-四氢萘-2-基]- $\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮;
- [0675] 5-[(7R)-7-[[2-(3,3-二氟环丁基)乙基]氨基]-1-氟-3-羟基-5,6,7,8-四氢萘-2-基]- $\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮;
- [0676] 5-[(7R)-1-氟-3-羟基-7-[(3-甲基戊基)氨基]-5,6,7,8-四氢萘-2-基]- $\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮;
- [0677] 5-[(7R)-7-[(3-乙基戊基)氨基]-1-氟-3-羟基-5,6,7,8-四氢萘-2-基]- $\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮;
- [0678] 8-氟-6-羟基-N-(3-甲基丁基)-7-(1,1,4-三氧代- $\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-2-基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-甲酰胺;
- [0679] 8-氟-6-羟基-N-(2-甲基丙基)-7-(1,1,4-三氧代- $\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-2-基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-甲酰胺;
- [0680] 5-{8-氟-6-羟基-2-[3-(吡啶-3-基)丙基]-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基}- $\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮;
- [0681] 5-{2-[(3,5-二甲基-1,2-恶唑-4-基)甲基]-8-氟-6-羟基-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基}- $\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮;

- [0682] 5- {8-氟-6-羟基-2-[2-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)乙基]-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基}-1 $\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮;
- [0683] 5- {8-氟-6-羟基-2-[2-(咪啉-5-基)乙基]-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基}-1 $\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮;
- [0684] 5- {2-[2-(3,5-二甲基-1,2-恶唑-4-基)乙基]-8-氟-6-羟基-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基}-1 $\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮;
- [0685] 5- {2-[(3,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)甲基]-8-氟-6-羟基-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基}-1 $\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮;
- [0686] 5- {8-氟-6-羟基-2-[(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)甲基]-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基}-1 $\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮;
- [0687] 5- {8-氟-6-羟基-2-[2-(环氧乙烷-4-基)乙基]-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基}-1 $\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮;
- [0688] 5-[2-(2-环己基-2-羟基乙基)-8-氟-6-羟基-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基]-1 $\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮;
- [0689] 5-[8-氟-6-羟基-2-(2-甲氧基乙基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基]-1 $\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮;
- [0690] 5-[8-氟-6-羟基-2-(3-甲氧基丙基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基]-1 $\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮;
- [0691] 5-[2-(3-氨基丙基)-8-氟-6-羟基-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基]-1 $\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮;
- [0692] 5- {8-氟-6-羟基-2-[3-(哌啉-4-基)丙基]-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基}-1 $\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮;
- [0693] 5-[8-氟-6-羟基-2-(3-甲基丁基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基]-1 $\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮;
- [0694] 8-氟-6-羟基-7-(1,1,4-三氧代-1 $\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-2-基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-甲酸叔丁酯;
- [0695] 5- {8-氟-6-羟基-2-[(7-氧杂双环[2.2.1]庚-2-基)甲基]-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基}-1 $\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮;
- [0696] 5- {7-[(3,3-二氟丙基)氨基]-1-氟-3-羟基-5,6,7,8-四氢萘-2-基}-1 $\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮;
- [0697] 5-(8-氟-6-羟基-2-{1-[(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)甲基]氮杂环丁-3-基}-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基)-1 $\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮;
- [0698] 5- {8-氟-6-羟基-2-[2-(7-氧杂双环[2.2.1]庚-2-基)乙基]-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基}-1 $\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮;
- [0699] 5-(2-{2-[1-(2,2-二氟乙基)-3,5-二甲基-1H-吡唑-4-基]乙基}-4,4,8-三氟-6-羟基-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基)-1 $\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮;
- [0700] 5-(4-{[8-氟-6-羟基-7-(1,1,4-三氧代-1 $\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-2-基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基]甲基}-3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)-2,2-二甲基戊腈;
- [0701] 5- {8-氟-6-羟基-2-[(哌啉-4-基)甲基]-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基}-1 $\lambda^6$ ,2,5-

噻二唑烷-1,1,3-三酮;

[0702] 5-[8-氟-6-羟基-2-[3-(吗啉-4-基)丙基]-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基]-1 $\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮;

[0703] 5-[8-氟-6-羟基-2-[2-(哌啶-4-基)乙基]-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基]-1 $\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮;

[0704] 5-(8-氟-6-羟基-2-[2-[(1s,3r)-3-(三氟甲氧基)环丁基]乙基]-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基)-1 $\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮;

[0705] 5-[8-氟-6-羟基-2-[3-(4-甲基哌嗪-1-基)丙基]-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基]-1 $\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮;

[0706] 5-(8-氟-6-羟基-2-[2-[(丙-2-基)氧基]乙基]-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基)-1 $\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮;

[0707] 5-[1-氟-3-羟基-7-({2-[(1s,3r)-3-(三氟甲氧基)环丁基]乙基}氨基)-5,6,7,8-四氢萘-2-基]-1 $\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮;

[0708] 5-(1-氟-3-羟基-7-[(1s,3s)-3-(三氟甲氧基)环丁基]氨基)-5,6,7,8-四氢萘-2-基)-1 $\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮;

[0709] 5-(8-氟-6-羟基-2-[1-[(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)甲基]哌啶-4-基]-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基)-1 $\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮;

[0710] 5-(8-氟-6-羟基-2-[2-[(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)甲基]-2-氮杂螺[3.3]庚-6-基]-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基)-1 $\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮;

[0711] 5-(2-[2-[1-(二氟甲基)-3,5-二甲基-1H-吡唑-4-基]乙基]-8-氟-6-羟基-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基)-1 $\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮;

[0712] 5-[2-[2-(双环[2.2.1]庚-1-基)乙基]-8-氟-6-羟基-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基]-1 $\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮;

[0713] 5-[7-氨基-1-氟-3-羟基-7-(丙-2-烯-1-基)-5,6,7,8-四氢萘-2-基]-1 $\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮;

[0714] N'-[8-氟-6-羟基-2-丙基-7-(1,1,4-三氧代-1 $\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-2-基)-1,2,3,4-四氢萘-2-基]苯甲酰肼;

[0715] 5-[8-氟-6-羟基-2-(3-羟基丁基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基]-1 $\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮;

[0716] 5-(8-氟-6-羟基-2-[2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙基]-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基)-1 $\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮;

[0717] 5-[8-氟-6-羟基-2-(3-羟基丙基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基]-1 $\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮;

[0718] 5-[2-[(2S)-2-氨基丙基]-8-氟-6-羟基-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基]-1 $\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮;

[0719] 5-[2-[(2R)-2-氨基丙基]-8-氟-6-羟基-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基]-1 $\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮;

[0720] 5-[8-氟-6-羟基-2-[2-(哌嗪-1-基)乙基]-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基]-1 $\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮;

- [0721] 5-(8-氟-6-羟基-2-[[外消旋-(1R,2R)-2-(吡啶-4-基)环丙基]甲基]-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基)-1 $\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮;
- [0722] 5-[2-(2-环戊基-2-甲氧基乙基)-8-氟-6-羟基-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基]-1 $\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮;
- [0723] 5-{2-[ (2R)-2-氨基-4-环己基丁酰基]-8-氟-6-羟基-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基}-1 $\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮;
- [0724] 5-(8-氟-6-羟基-2-{3-[ (丙-2-基)氧基]丙基}-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基)-1 $\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮;
- [0725] 5-{8-氟-6-羟基-2-[2-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)乙基]-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基}-1 $\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮;
- [0726] 5-(2-{2-[1-(2,2-二氟乙基)-3,5-二甲基-1H-吡啶-4-基]乙基}-8-氟-6-羟基-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基)-1 $\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮;
- [0727] 5-[7-氨基-1-氟-3-羟基-7-(4-甲基戊基)-5,6,7,8-四氢萘-2-基]-1 $\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮;
- [0728] 5-(7-氨基-1-氟-3-羟基-7-丙基-5,6,7,8-四氢萘-2-基)-1 $\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮;
- [0729] 5-{2-[2-(1,3-二甲基-1H-吡啶-4-基)乙基]-8-氟-6-羟基-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基}-1 $\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮;
- [0730] 5-{2-[2-(1,5-二甲基-1H-吡啶-4-基)乙基]-8-氟-6-羟基-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基}-1 $\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮;
- [0731] N-(环丙基甲基)-8-氟-6-羟基-7-(1,1,4-三氧代-1 $\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-2-基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-甲酰胺;
- [0732] 5-{(7S)-7-[(3,3-二氟丙基)氨基]-1-氟-3-羟基-5,6,7,8-四氢萘-2-基}-1 $\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮;
- [0733] 5-{(7R)-7-[(3,3-二氟丙基)氨基]-1-氟-3-羟基-5,6,7,8-四氢萘-2-基}-1 $\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮;
- [0734] 8-氟-6-羟基-N-[(环氧乙烷-4-基)甲基]-7-(1,1,4-三氧代-1 $\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-2-基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-甲酰胺;
- [0735] N-[(3,3-二氟环丁基)甲基]-8-氟-6-羟基-7-(1,1,4-三氧代-1 $\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-2-基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-甲酰胺;
- [0736] 8-氟-6-羟基-N-[(氧杂环戊基-2-基)甲基]-7-(1,1,4-三氧代-1 $\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-2-基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-甲酰胺;
- [0737] N-(2-环丙基乙基)-8-氟-6-羟基-7-(1,1,4-三氧代-1 $\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-2-基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-甲酰胺;
- [0738] N-[(1,3-二甲基-1H-吡啶-5-基)甲基]-8-氟-6-羟基-7-(1,1,4-三氧代-1 $\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-2-基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-甲酰胺;
- [0739] 5-{2-[2-(1-叔丁基-3,5-二甲基-1H-吡啶-4-基)乙基]-8-氟-6-羟基-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基}-1 $\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮;
- [0740] 5-[2-(氨基甲基)-4-氟-6-羟基-2,3-二氢-1H-茛基-5-基]-1 $\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-

1,1,3-三酮;

[0741] 5-(4-氟-6-羟基-2-[(3-甲基丁基)氨基]甲基)-2,3-二氢-1H-茛基-5-基)-1 $\lambda^6$ , 2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮;

[0742] 5-(2-[[双(3-甲基丁基)氨基]甲基]-4-氟-6-羟基-2,3-二氢-1H-茛基-5-基)-1 $\lambda^6$ , 2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮;

[0743] 8-氟-6-羟基-N-[(氧杂环戊基-3-基)甲基]-7-(1,1,4-三氧代-1 $\lambda^6$ , 2,5-噻二唑烷-2-基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-甲酰胺;

[0744] N-[(1,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)甲基]-8-氟-6-羟基-7-(1,1,4-三氧代-1 $\lambda^6$ , 2,5-噻二唑烷-2-基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-甲酰胺;

[0745] 8-氟-6-羟基-N-[(1-甲基-1H-吡唑-5-基)甲基]-7-(1,1,4-三氧代-1 $\lambda^6$ , 2,5-噻二唑烷-2-基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-甲酰胺;

[0746] 5-(2-{2-[3,5-二甲基-1-(丙-2-基)-1H-吡唑-4-基]乙基}-8-氟-6-羟基-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基)-1 $\lambda^6$ , 2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮;

[0747] 5-(2-[[3-环丙基丙基)氨基]甲基]-4-氟-6-羟基-2,3-二氢-1H-茛基-5-基)-1 $\lambda^6$ , 2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮;

[0748] 5-(4-氟-6-羟基-2-[(2-甲基丙基)氨基]甲基)-2,3-二氢-1H-茛基-5-基)-1 $\lambda^6$ , 2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮;

[0749] 5-{2-[2-(1-乙基-3,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)乙基]-8-氟-6-羟基-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基)-1 $\lambda^6$ , 2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮;

[0750] N-(2,2-二甲基丙基)-8-氟-6-羟基-7-(1,1,4-三氧代-1 $\lambda^6$ , 2,5-噻二唑烷-2-基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-甲酰胺;

[0751] 8-氟-6-羟基-N-(3-甲氧基丙基)-7-(1,1,4-三氧代-1 $\lambda^6$ , 2,5-噻二唑烷-2-基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-甲酰胺;

[0752] 8-氟-6-羟基-N-(3-甲氧基-2,2-二甲基丙基)-7-(1,1,4-三氧代-1 $\lambda^6$ , 2,5-噻二唑烷-2-基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-甲酰胺;

[0753] N-[2-(二甲基氨基)乙基]-8-氟-6-羟基-7-(1,1,4-三氧代-1 $\lambda^6$ , 2,5-噻二唑烷-2-基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-甲酰胺;

[0754] 8-氟-6-羟基-N-[2-(1-甲基环丙基)乙基]-7-(1,1,4-三氧代-1 $\lambda^6$ , 2,5-噻二唑烷-2-基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-甲酰胺;

[0755] 8-氟-6-羟基-N-(2-甲氧基乙基)-7-(1,1,4-三氧代-1 $\lambda^6$ , 2,5-噻二唑烷-2-基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-甲酰胺;

[0756] 8-氟-6-羟基-N-[(氧杂环丁-3-基)甲基]-7-(1,1,4-三氧代-1 $\lambda^6$ , 2,5-噻二唑烷-2-基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-甲酰胺;

[0757] 8-氟-6-羟基-N-(2-苯基乙基)-7-(1,1,4-三氧代-1 $\lambda^6$ , 2,5-噻二唑烷-2-基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-甲酰胺;

[0758] N-[3-(二甲基氨基)丙基]-8-氟-6-羟基-7-(1,1,4-三氧代-1 $\lambda^6$ , 2,5-噻二唑烷-2-基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-甲酰胺;

[0759] 5-[2-(3-环己基丙基)-8-氟-6-羟基-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基]-1 $\lambda^6$ , 2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮;

- [0760] 5-(7-[[ (3,5-二甲基-1,2-恶唑-4-基) 甲基] 氨基]-1-氟-3-羟基-5,6,7,8-四氢萘-2-基)-1 $\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮;
- [0761] 5-{2-[3-(2,2-二甲基环丙基) 丙基]-8-氟-6-羟基-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基}-1 $\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮;
- [0762] 5-[(3S)-5-氟-7-羟基-3-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基]-1 $\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮;
- [0763] 5-(7-[[2-(3,5-二甲基-1,2-恶唑-4-基) 乙基] 氨基]-1-氟-3-羟基-5,6,7,8-四氢萘-2-基)-1 $\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮;
- [0764] 5-[(2R)-4-氟-6-羟基-2-[[ (3-甲基丁基) 氨基] 甲基]-2,3-二氢-1H-茛基-5-基]-1 $\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮;
- [0765] 5-[(2S)-4-氟-6-羟基-2-[[ (3-甲基丁基) 氨基] 甲基]-2,3-二氢-1H-茛基-5-基]-1 $\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮;
- [0766] 5-[8-氟-6-羟基-2-(4-甲氧基丁基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基]-1 $\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮;
- [0767] 5-(8-氟-6-羟基-2-{3-[3-(三氟甲基) 苯基] 丙基}-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基)-1 $\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮;
- [0768] 5-(8-氟-6-羟基-2-{2-甲基-3-[4-(丙-2-基) 苯基] 丙基}-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基)-1 $\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮;
- [0769] 5-{2-[4-(5,5-二甲基-1,3-二恶烷-2-基) 丁基]-8-氟-6-羟基-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基}-1 $\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮;
- [0770] 5-{8-氟-6-羟基-2-[2-(2,6,6-三甲基环己-1-烯-1-基) 乙基]-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基}-1 $\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮;
- [0771] 5-(8-氟-6-羟基-2-戊基-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基)-1 $\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮;
- [0772] 5-{8-氟-2-[3-(4-氟苯基) 丙基]-6-羟基-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基}-1 $\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮;
- [0773] [(1r,4r)-4-{2-[8-氟-6-羟基-7-(1,1,4-三氧代-1 $\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-2-基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基] 乙基] 环己基] 氨基甲酸叔丁酯;
- [0774] 5-{2-[3-(4-叔丁基苯基) 丙基]-8-氟-6-羟基-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基}-1 $\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮;
- [0775] 5-[8-氟-6-羟基-2-(3,5,5-三甲基己基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基]-1 $\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮;
- [0776] 5-{8-氟-2-[3-(2-氟苯基) 丙基]-6-羟基-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基}-1 $\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮;
- [0777] 4,4,8-三氟-6-羟基-7-(1,1,4-三氧代-1 $\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-2-基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-甲酸3-羟基丁酯;
- [0778] 5-(2-[[ (2-环丁基乙基) 氨基] 甲基]-4-氟-6-羟基-2,3-二氢-1H-茛基-5-基)-1 $\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮;
- [0779] 5-{2-[2-(3,5-二甲基-1,2-恶唑-4-基) 乙基]-4,4,8-三氟-6-羟基-1,2,3,4-四

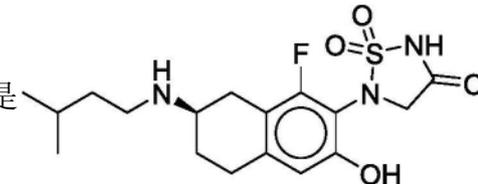
- 氢异喹啉-7-基}-1 $\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮;
- [0780] 5-[(7R)-1-氟-3-羟基-7-[(3R)-3-羟基丁基]氨基]-5,6,7,8-四氢萘-2-基]-1 $\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮;
- [0781] 5-[(7R)-1-氟-3-羟基-7-[(4-羟基-3,3-二甲基丁基)氨基]-5,6,7,8-四氢萘-2-基]-1 $\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮;
- [0782] 5-[1-氟-3-羟基-6-(3-羟基-3-甲基丁氧基)-5,6,7,8-四氢萘-2-基]-1 $\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮;
- [0783] 5-[6-(环丙基甲氧基)-1-氟-3-羟基-5,6,7,8-四氢萘-2-基]-1 $\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮;
- [0784] 5-[6-[(4,4-二氟丁基)氨基]-1-氟-3-羟基-5,6,7,8-四氢萘-2-基]-1 $\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮;
- [0785] 5-[6-(4,4-二氟丁氧基)-1-氟-3-羟基-5,6,7,8-四氢萘-2-基]-1 $\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮;
- [0786] 5-[1-氟-3-羟基-6-[(3-甲基丁基)氨基]-5,6,7,8-四氢萘-2-基]-1 $\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮;
- [0787] 5-[1-氟-3-羟基-6-(3-甲基丁氧基)-5,6,7,8-四氢萘-2-基]-1 $\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮;
- [0788] 5-[1-氟-3-羟基-6-[(3-羟基-3-甲基丁基)氨基]-5,6,7,8-四氢萘-2-基]-1 $\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮;
- [0789] (2-[[5-氟-7-羟基-6-(1,1,4-三氧代-1 $\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-2-基)-1,2,3,4-四氢萘-2-基]氧基]乙基)氨基甲酸叔丁酯;
- [0790] 5-(1-氟-3-羟基-6-甲氧基-5,6,7,8-四氢萘-2-基)-1 $\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮;
- [0791] 5-[6-[(环丙基甲基)氨基]-1-氟-3-羟基-5,6,7,8-四氢萘-2-基]-1 $\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮;
- [0792] 5-[6-(2-氨基乙氧基)-1-氟-3-羟基-5,6,7,8-四氢萘-2-基]-1 $\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮;
- [0793] 5-[2-[2-(3,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)乙基]-4,4,8-三氟-6-羟基-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基]-1 $\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮;
- [0794] N-(环己基甲基)-8-氟-6-羟基-7-(1,1,4-三氧代-1 $\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-2-基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-甲酰胺;
- [0795] N-[8-氟-6-羟基-7-(1,1,4-三氧代-1 $\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-2-基)-1,2,3,4-四氢萘-2-基]乙酰胺;
- [0796] 5-[1-氟-3-羟基-7-(4-甲基戊基)-5,6,7,8-四氢萘-2-基]-1 $\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮;
- [0797] 5-(8-氟-6-羟基-2-[[2(2S)-5-氧代吡咯烷-2-基]甲基]-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基)-1 $\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮;
- [0798] 5-[(3S)-5-氟-7-羟基-3-(4-甲基戊基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基]-1 $\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮;

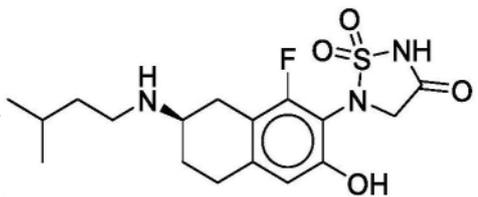
[0799] 及其药学上可接受的盐。

[0800] 在一些实施方案中,所述化合物是5-{(7R)-1-氟-3-羟基-7-[(3-甲基丁基)氨基]-5,6,7,8-四氢萘-2-基}-1λ<sup>6</sup>,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮或其药学上可接受的盐。

[0801] 在一些实施方案中,所述化合物是5-{(7R)-1-氟-3-羟基-7-[(3-甲基丁基)氨基]-5,6,7,8-四氢萘-2-基}-1λ<sup>6</sup>,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮。

[0802] 在一些实施方案中,所述化合物是5-{(7R)-1-氟-3-羟基-7-[(3-甲基丁基)氨基]-5,6,7,8-四氢萘-2-基}-1λ<sup>6</sup>,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮的药学上可接受的盐。

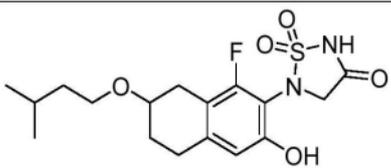
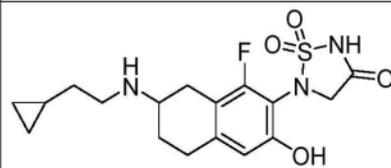
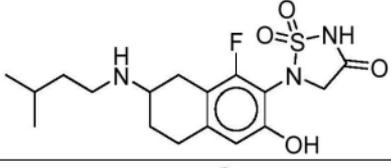
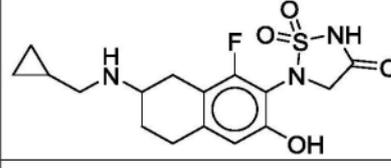
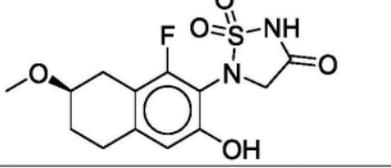
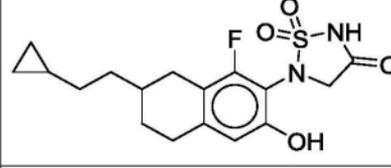
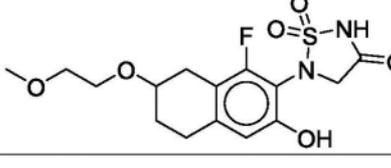
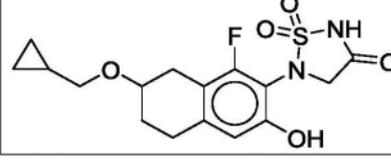
[0803] 在一些实施方案中,所述化合物是  或其药学上可接受的盐。

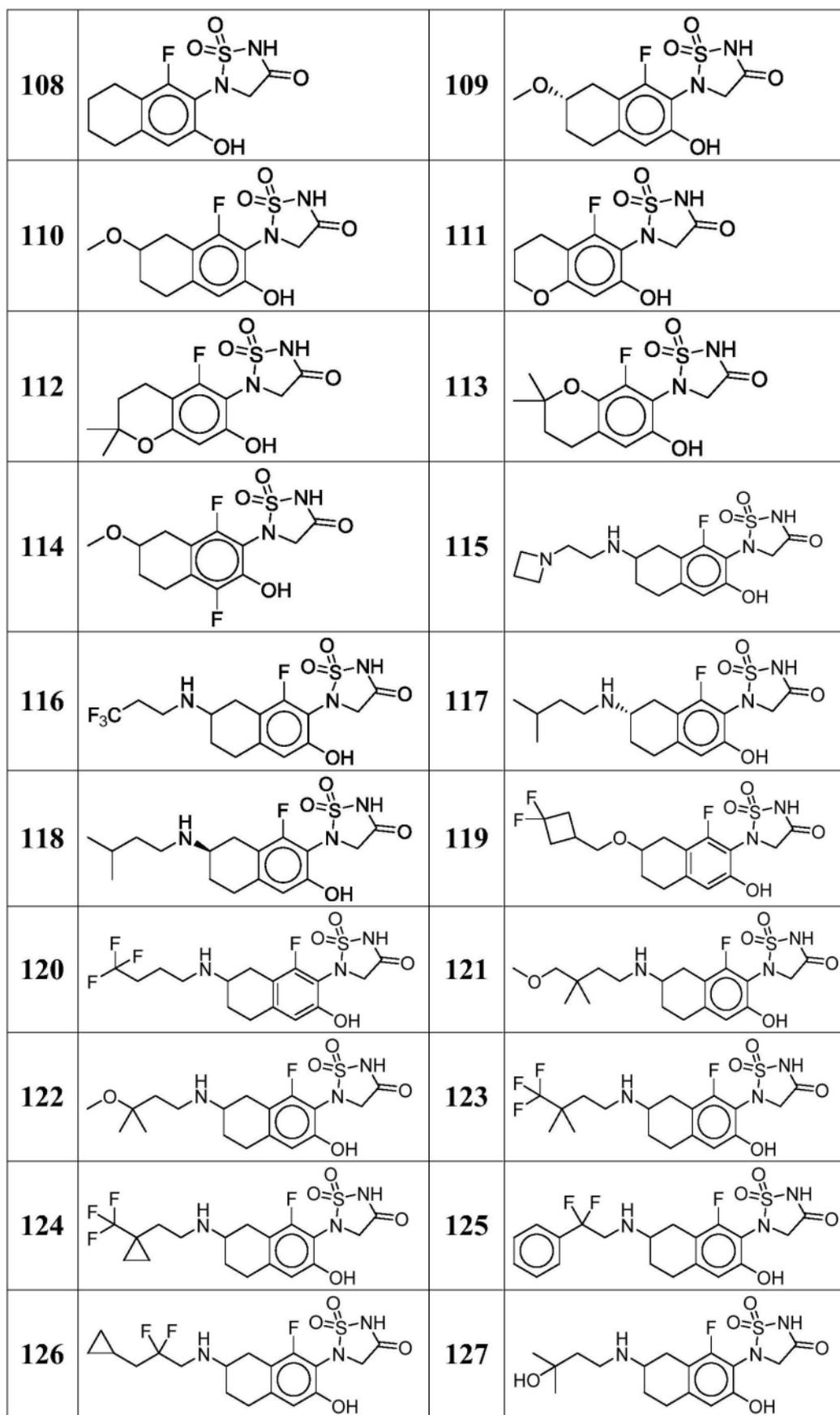
[0804] 在一些实施方案中,所述化合物是  。

[0805] 在一些实施方案中,本文公开的化合物被配制为包含所公开的化合物和药学上可接受的载体的药学上可接受的组合物。

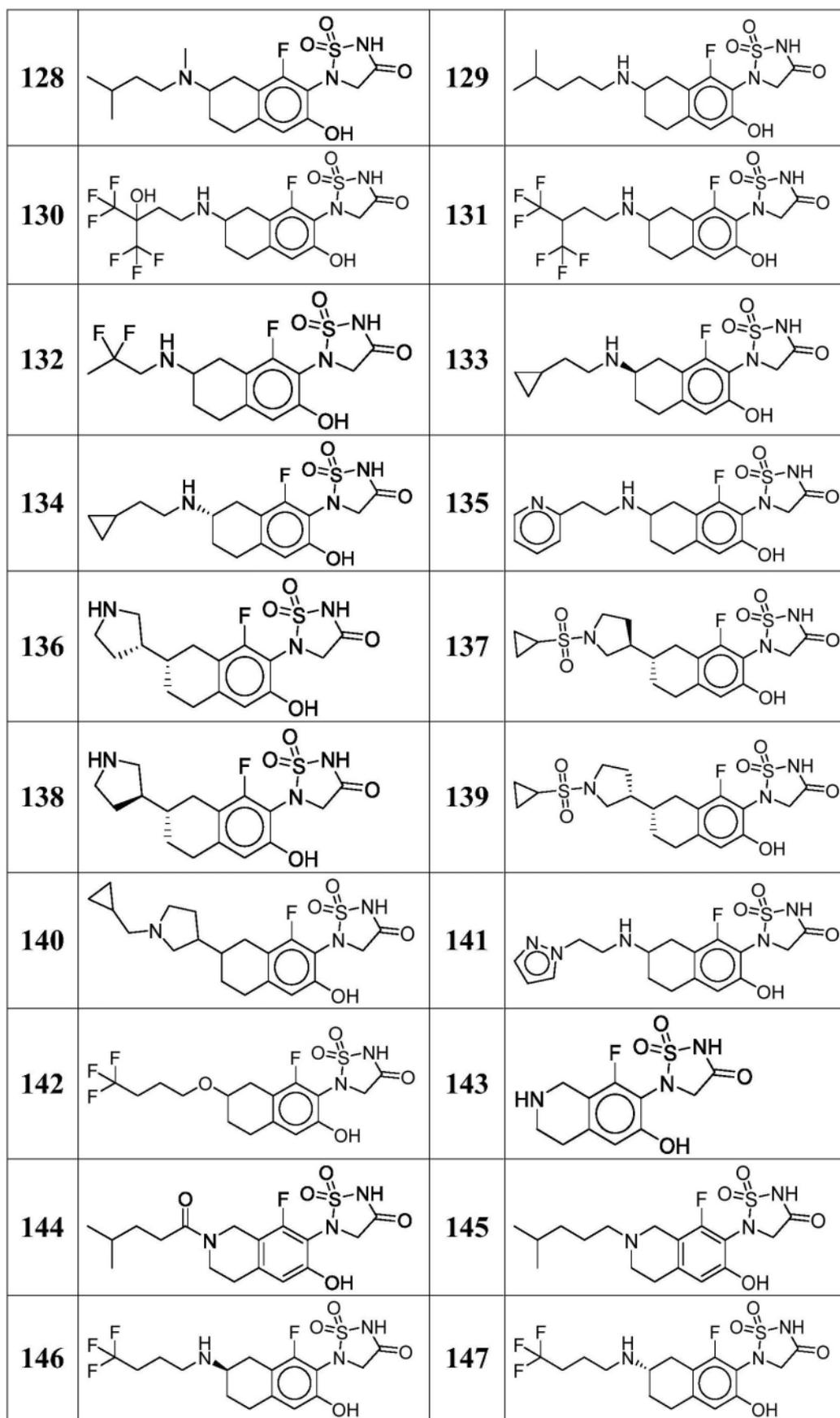
[0806] 在一些实施方案中,本文公开的化合物选自表1所示的化合物。

[0807] 表1: 示例性本发明化合物。

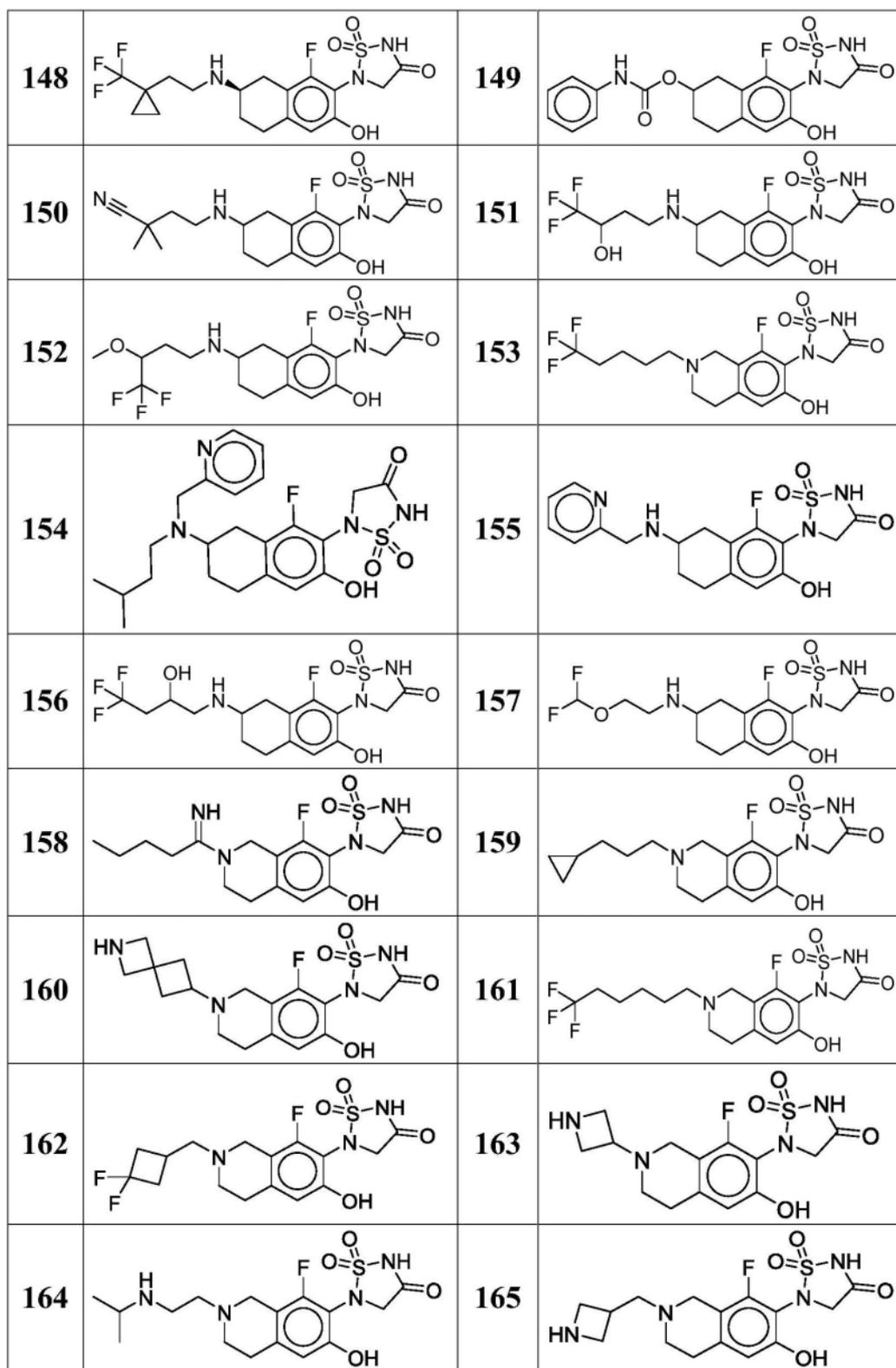
化合物编号	结构	化合物编号	结构
100		101	
102		103	
104		105	
106		107	



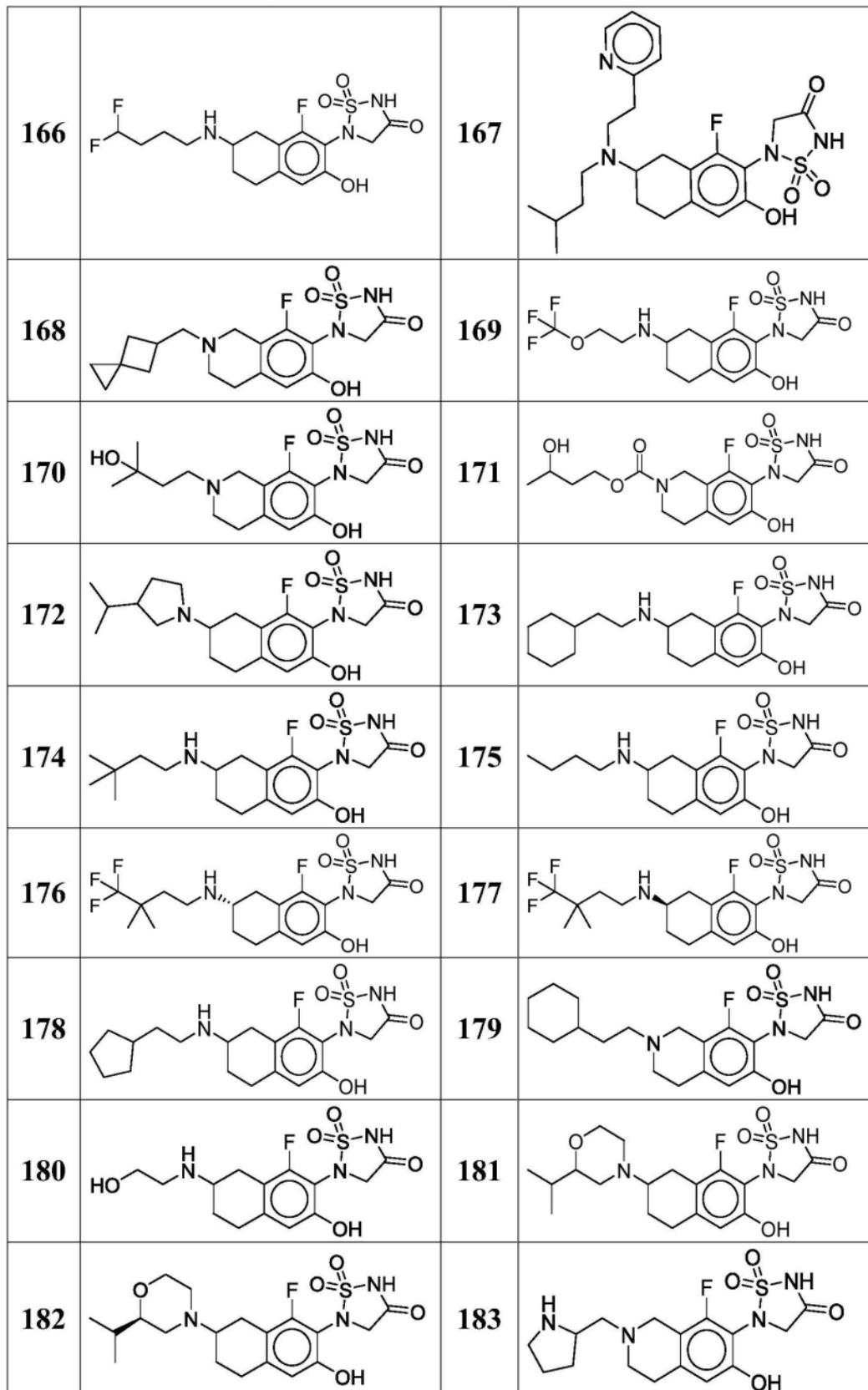
[0809]



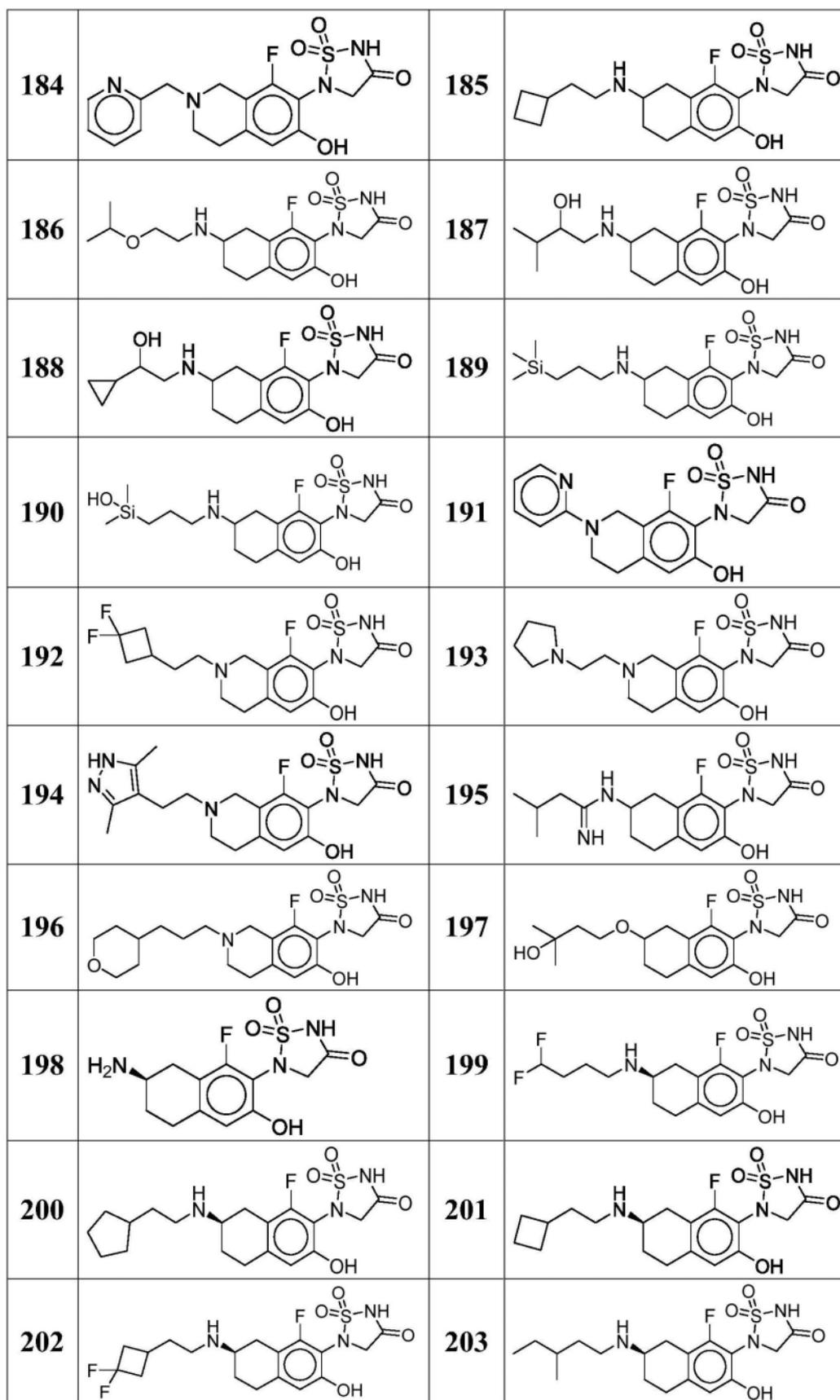
[0810]



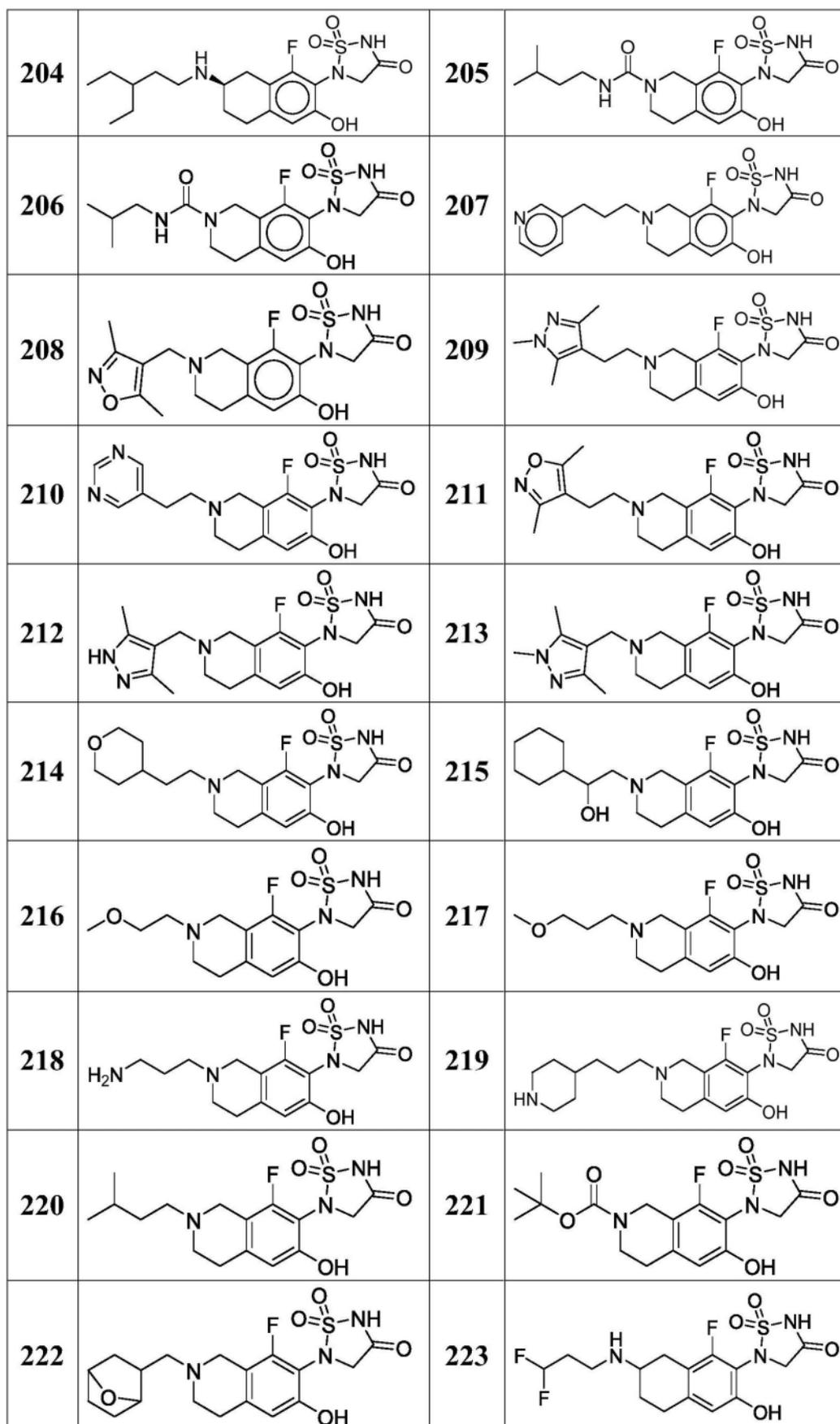
[0811]



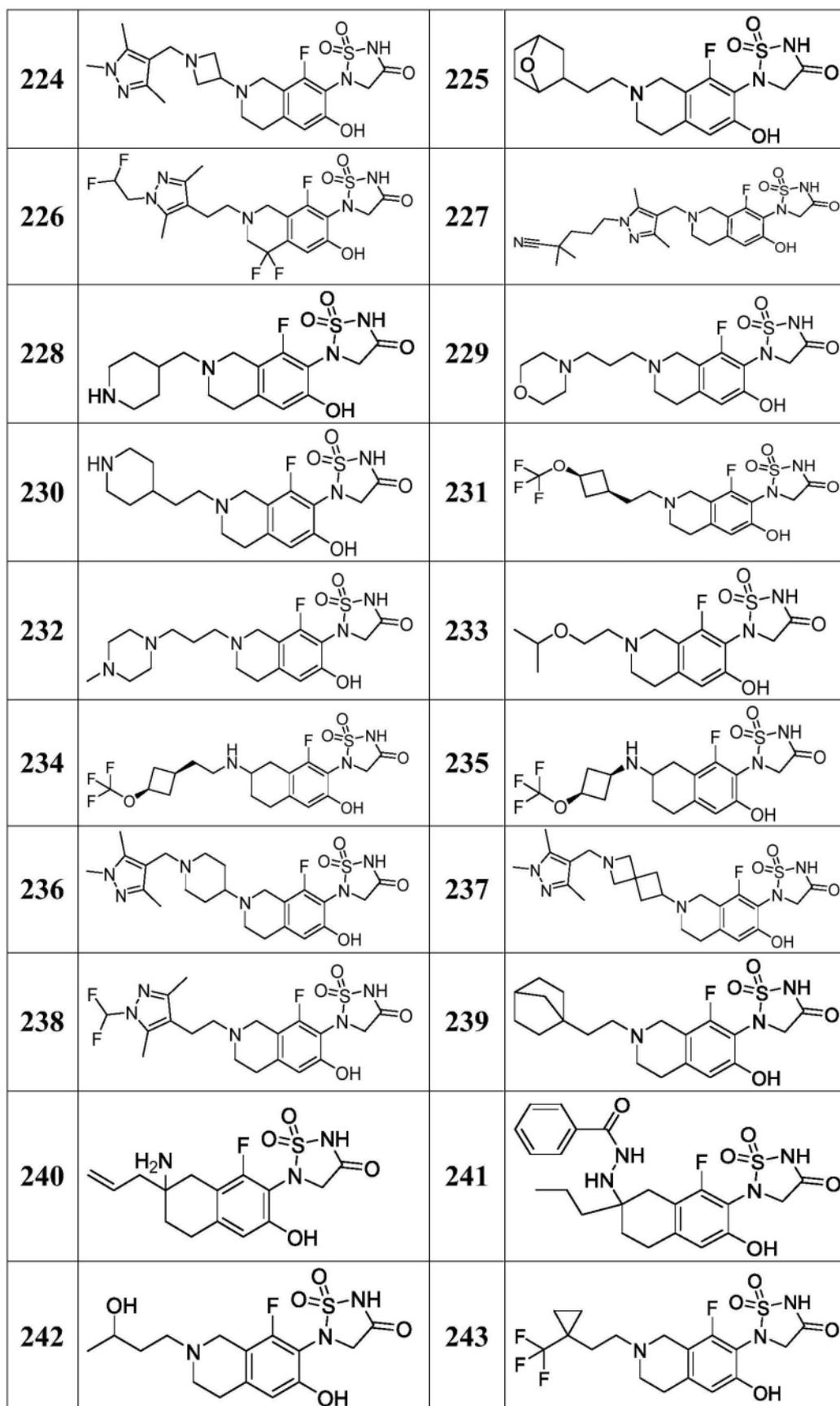
[0812]



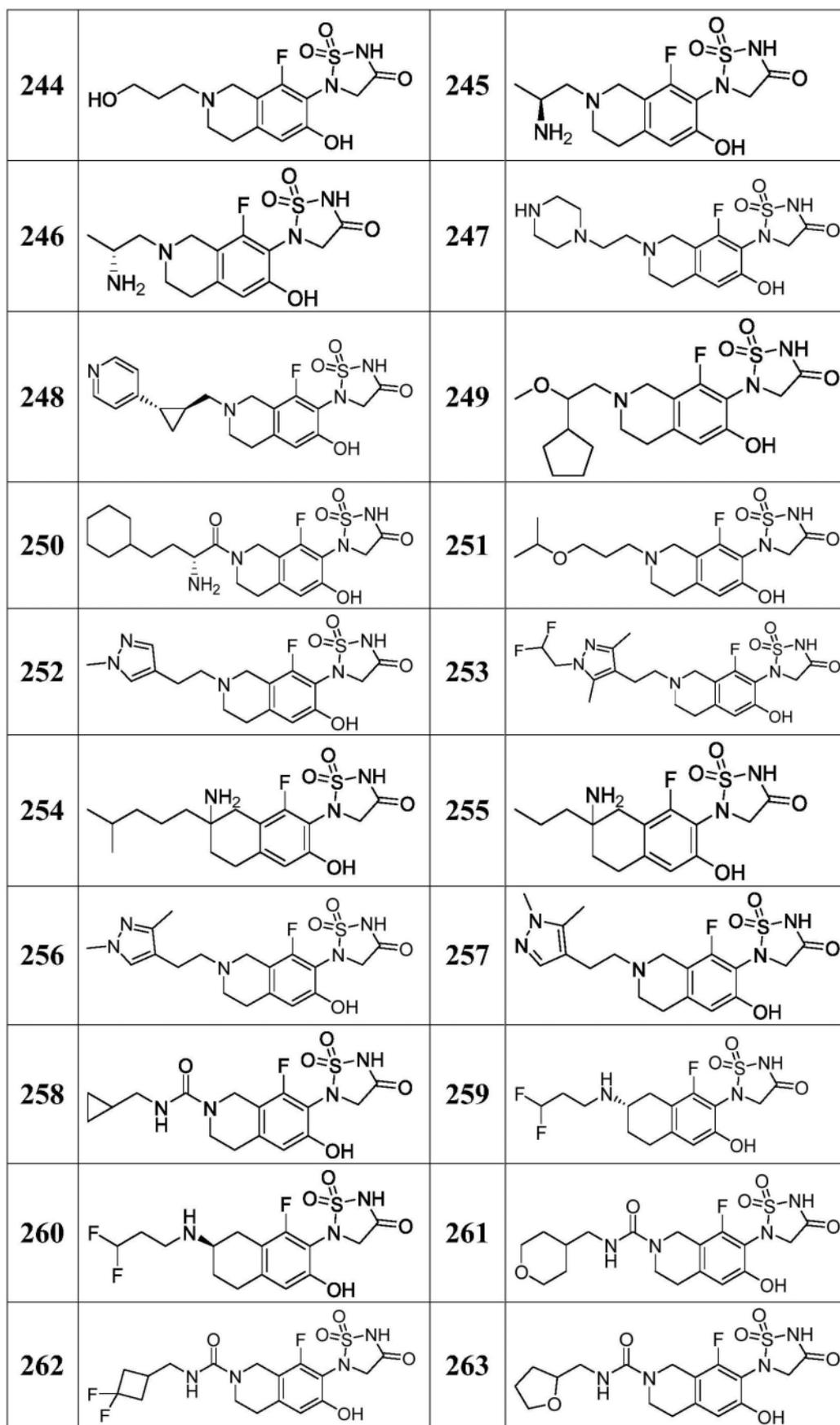
[0813]



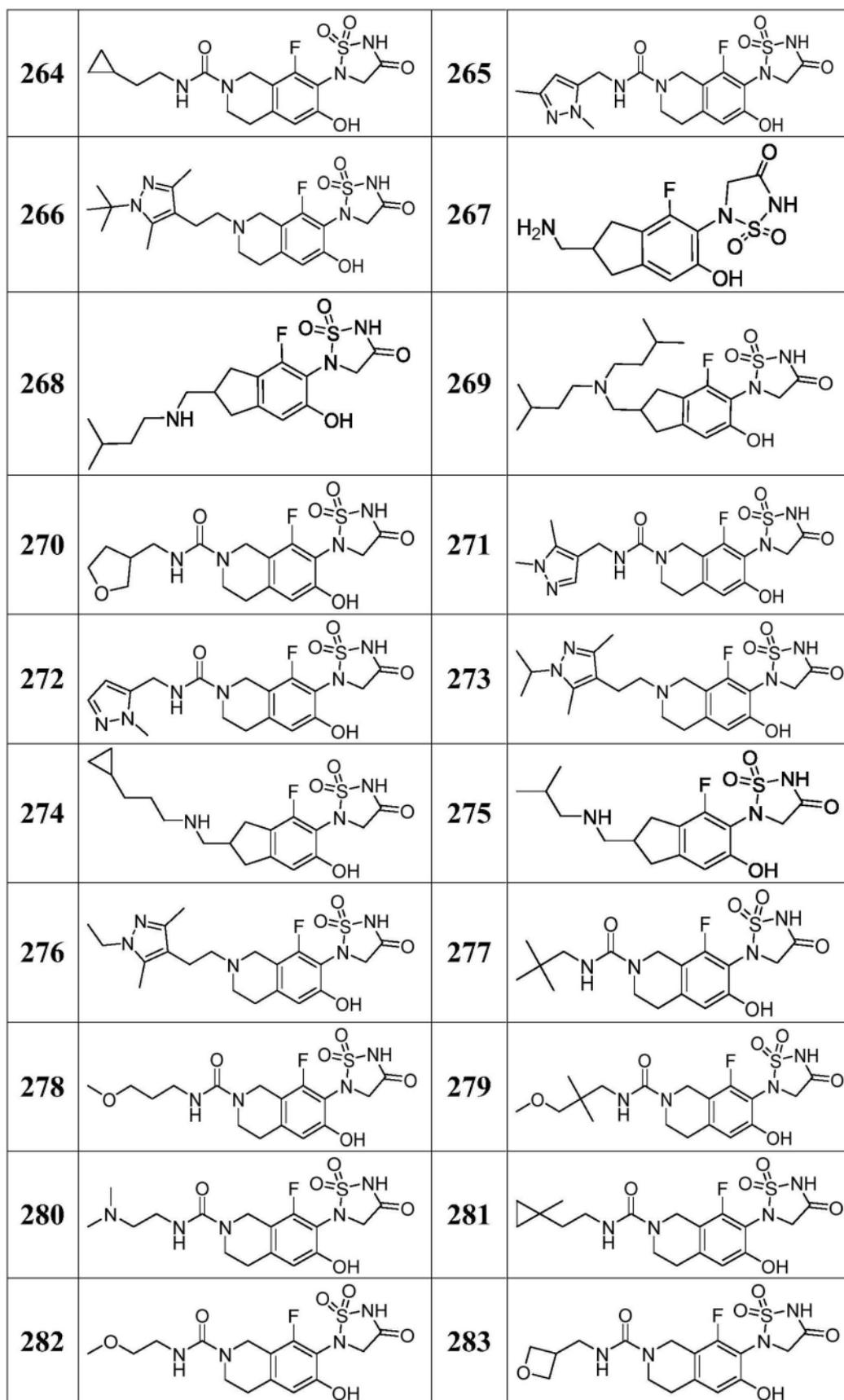
[0814]



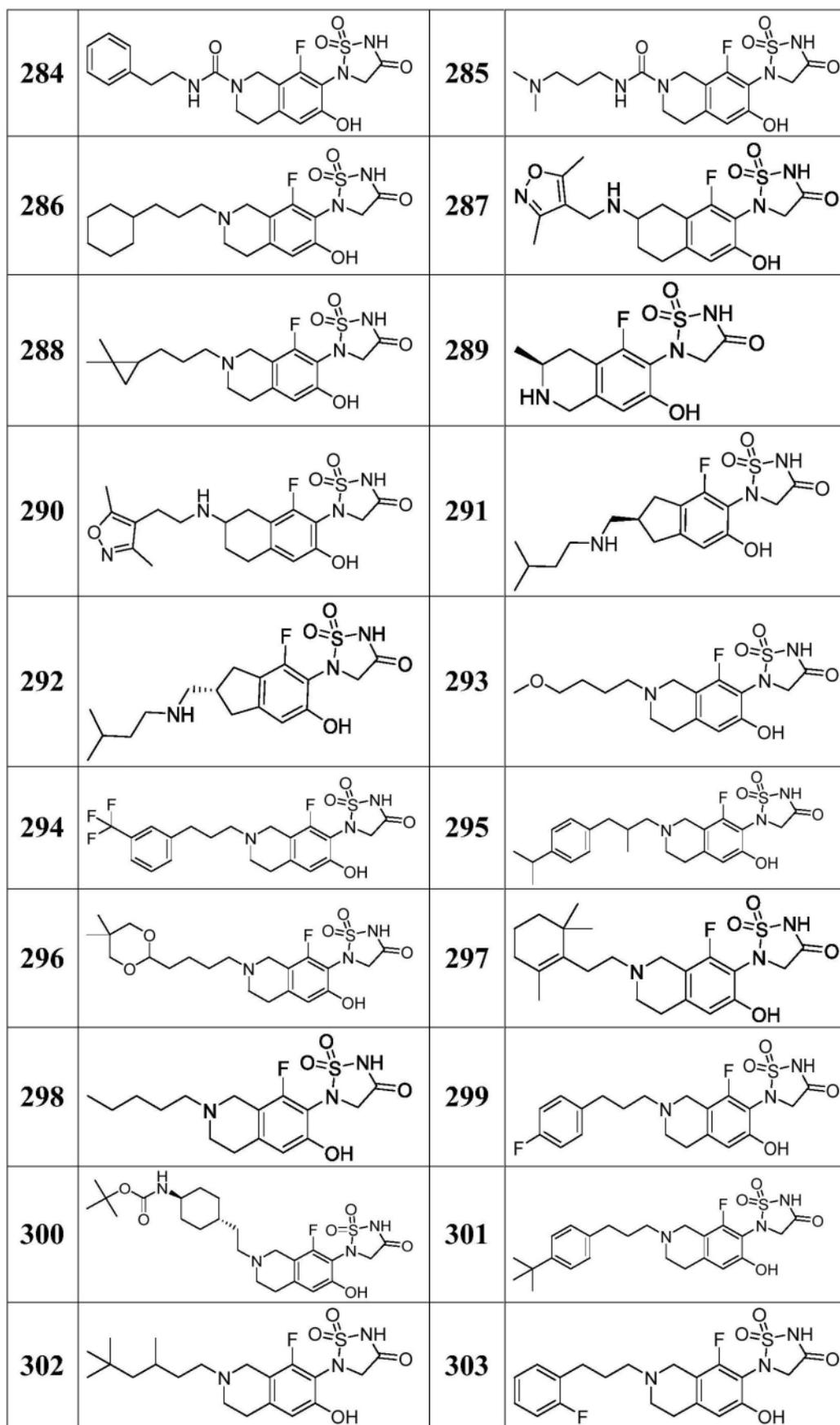
[0815]



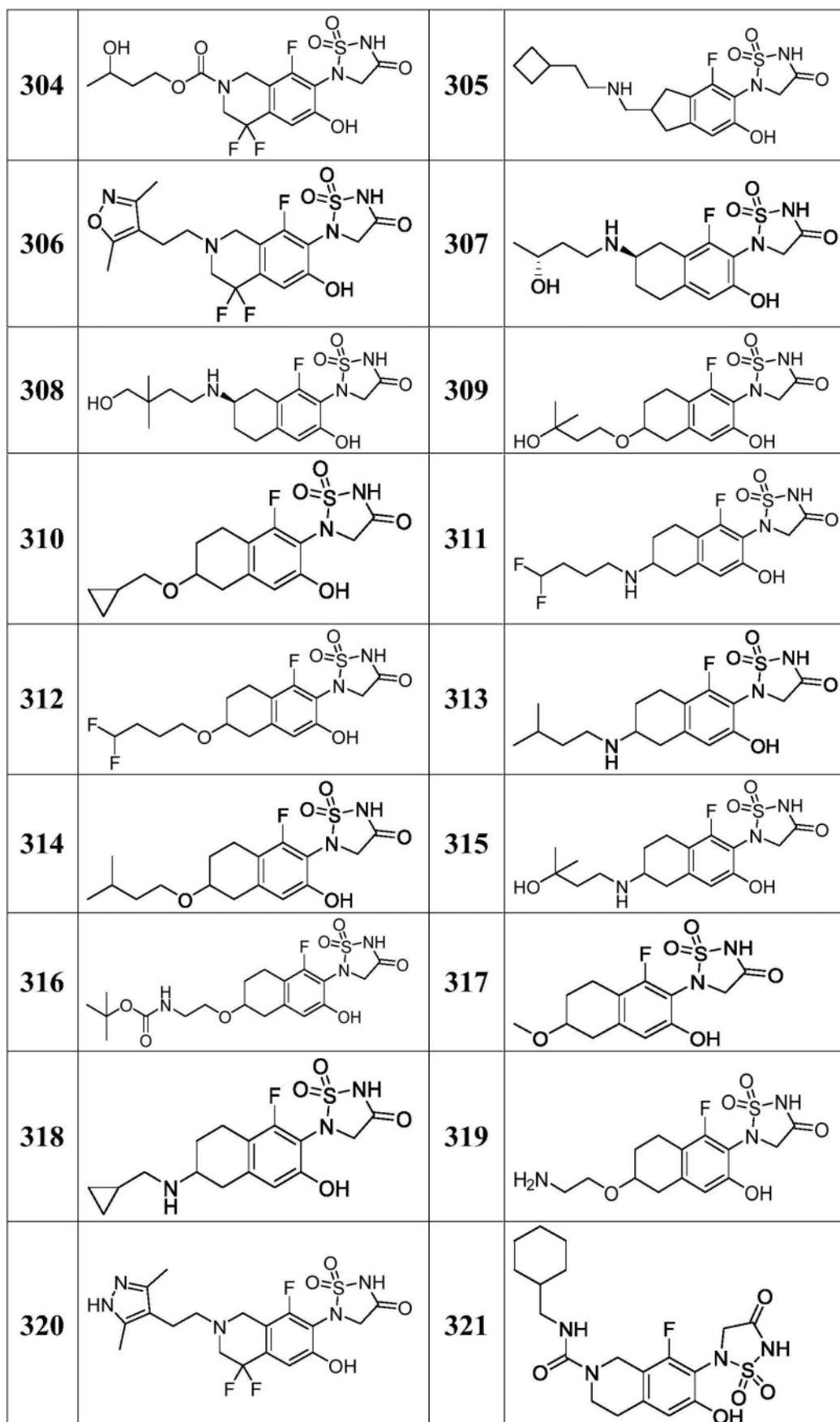
[0816]



[0817]

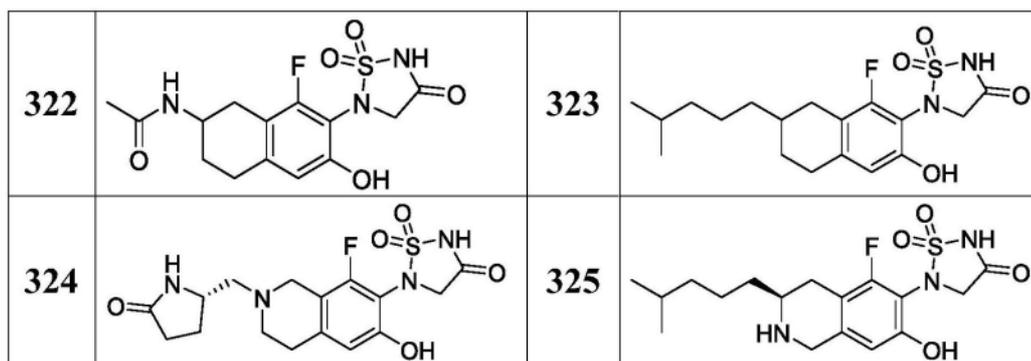


[0818]



[0819]

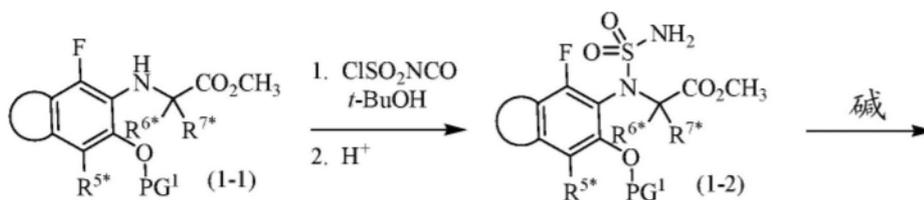
[0820]



[0821] 制造示例性化合物的方法

[0822] 结合以下合成方案和方法,可以更好地理解本发明化合物,所述合成方案和方法说明了可以制备所述化合物的手段。可以通过多种合成程序来制备本发明化合物。代表性合成程序示于但不限于方案1至方案19中。变量 $R^1$ 、 $R^{II1}$ 、 $R^{III1}$ 、 $R^{IIII1}$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^{II3}$ 、 $R^{III3}$ 、 $R^{IIII3}$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^{II5}$ 、 $R^{III5}$ 、 $R^6$ 、 $R^{II6}$ 、 $R^{III6}$ 、 $R^7$ 、 $R^{II7}$ 、 $R^{III7}$ 和 $R^a$ 如本文,例如发明概述中所详述来定义。

[0823] 方案1:用于合成示例性本发明化合物的代表性方案。

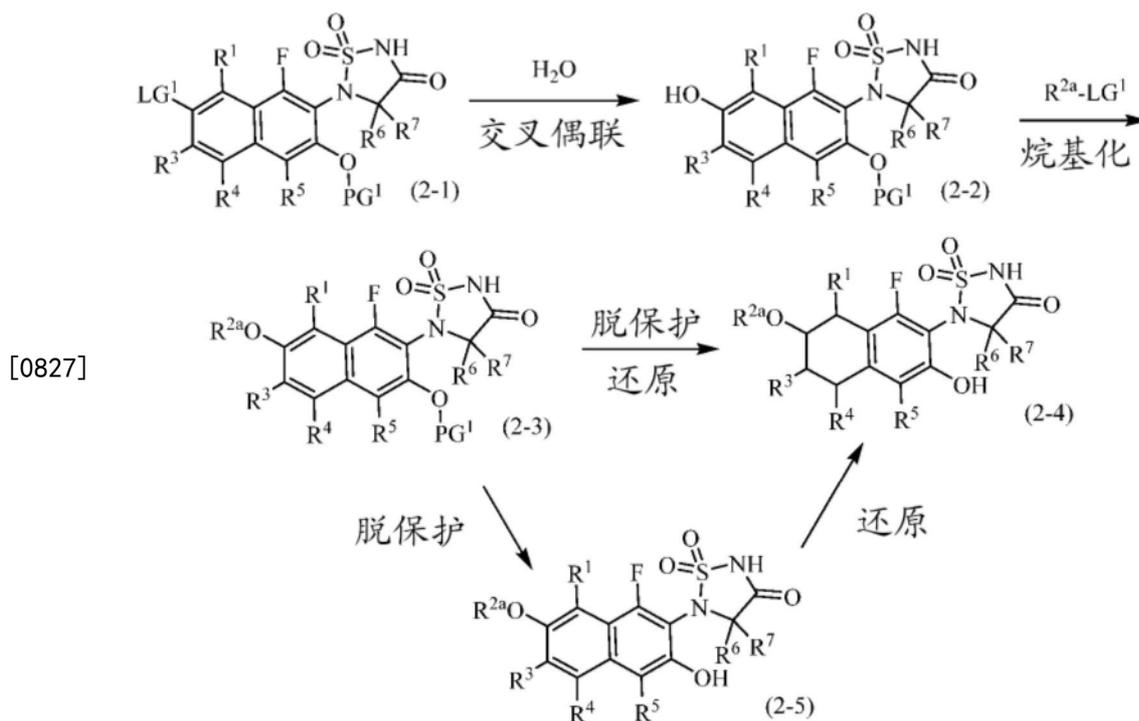


[0824]



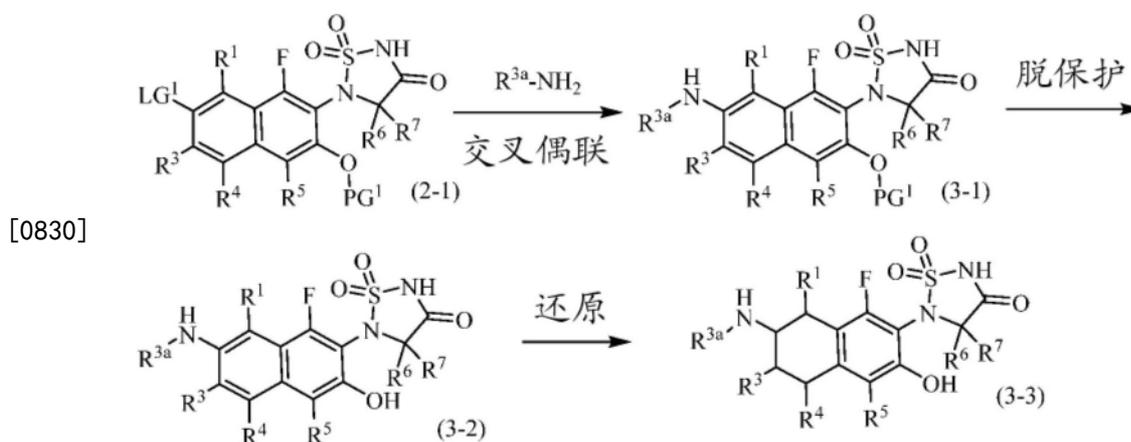
[0825] 如方案1中所示,可以由式(1-1)化合物制备式(1-4)化合物,其中 $R^{5*}$ 是 $R^5$ 、 $R^{II5}$ 或 $R^{III5}$ , $R^{6*}$ 是 $R^6$ 、 $R^{II6}$ 或 $R^{III6}$ ,并且 $R^{7*}$ 是 $R^7$ 、 $R^{II7}$ 或 $R^{III7}$ 。如以下实施例和方案中所描述制备的式(1-1)化合物,其中 $\text{PG}^1$ 是保护基,诸如苯甲基,可以在第一个步骤中跟氯磺酰基异氰酸酯与叔丁醇的预成混合物在诸如但不限于冷却(-10至10°C)的二氯甲烷等溶剂中、在诸如三乙胺或二异丙基乙胺等叔胺碱存在下反应。然后可以在酸性条件(诸如含三氟乙酸的二氯甲烷或含盐酸的二恶烷)下处理中间物,得到式(1-2)化合物。可以使式(1-2)化合物在环境温度下或附近与诸如甲醇钠的醇盐碱在诸如四氢呋喃等溶剂中反应,得到式(1-3)化合物。可以去除式(1-3)化合物的保护基 $\text{PG}^1$ ,得到式(1-4)化合物。当 $\text{PG}^1$ 是苯甲基时,可以通过催化氢化来实现脱保护。式(1-4)化合物是代表性式(I)、式(II)和式(III)化合物。

[0826] 方案2:用于合成示例性本发明化合物的代表性方案。



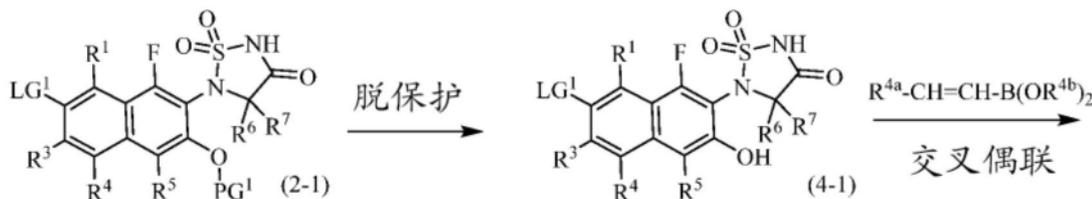
[0828] 如方案2中所示,可以由式(2-1)化合物制备式(2-4)化合物,其中 $\text{LG}^1$ 是离去基,诸如氯、溴、碘或磺酸根,并且 $\text{PG}^1$ 是保护基,诸如但不限于苯甲基。可以使式(2-1)化合物在钯催化的交叉偶联条件,包括催化剂或预催化剂、诸如碳酸铯等碱以及诸如N,N-二甲基甲酰胺和水等加热溶剂混合物下与水交叉偶联,得到式(2-2)化合物。可以在诸如碳酸铯等碱和诸如N,N-二甲基甲酰胺等溶剂存在下用式 $\text{R}^{2a}\text{-LG}^1$ 化合物对式(2-2)化合物进行烷基化,其中 $\text{R}^{2a}$ 是任选地被取代的 $\text{C}_{1-6}$ 烷基、 $\text{C}_{3-6}$ 环烷基 $\text{C}_{1-6}$ 亚烷基或(3元至6元杂环基) $\text{C}_{1-6}$ 亚烷基,并且 $\text{LG}^1$ 是离去基,诸如氯、溴、碘或磺酸根,得到式(2-3)化合物。可以在诸如2,2,2-三氟乙醇等溶剂中使用催化氢化(130-150psi)在30至50小时内将式(2-3)化合物转化为式(2-4)化合物以去除两个保护基 $\text{PG}^1$ ,并还原芳香族环。替代地,可以使用本领域技术人员已知的方法对式(2-3)化合物进行脱保护,得到式(2-5)化合物。当 $\text{PG}^1$ 是苯甲基时,在五甲基苯存在下在冷二氯甲烷中用三氯化硼处理式(2-3)化合物,得到式(2-5)化合物。然后可以在催化氢化条件下在乙酸中将式(2-5)化合物转化为式(2-4)化合物。式(2-4)化合物是代表性式(I)化合物。

[0829] 方案3:用于合成示例性本发明化合物的代表性方案。

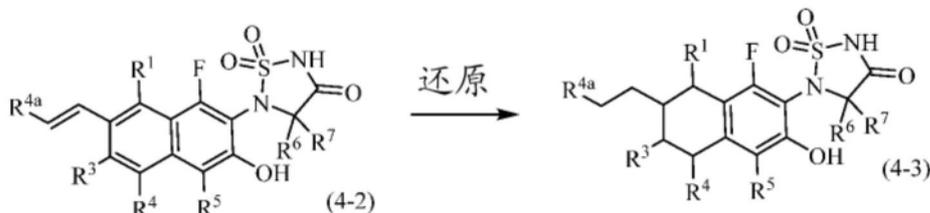


[0831] 如方案3中所示,可以由式(2-1)化合物制备式(3-3)化合物,其中 $LG^1$ 是离去基,诸如氯、溴、碘或磺酸根,并且 $PG^1$ 是保护基,诸如但不限于苯甲基。可以使式(2-1)化合物在钯催化的交叉偶联条件(包括催化剂或预催化剂、配位基、诸如碳酸铯等碱和诸如叔戊醇等经过加热的溶剂)下与式 $R^{3a}-NH_2$ 的胺交叉偶联,其中 $R^{3a}$ 是任选地被取代的 $C_{1-6}$ 烷基、任选地被取代的 $C_{1-6}$ 环烷基 $C_{1-6}$ 亚烷基、任选地被取代的4元至6元杂环基、任选地被取代的(4元至6元杂环基) $C_{1-6}$ 亚烷基、任选地被取代的(5元至6元杂芳基) $C_{1-6}$ 亚烷基或任选地被取代的苯基- $C_{1-6}$ 亚烷基,得到式(3-1)化合物。可以如方案2中所描述对式(3-1)化合物进行脱保护,得到式(3-2)化合物。可以使用催化氢化条件在乙酸或甲醇与乙酸的混合物中将式(3-2)化合物还原为式(3-3)化合物。式(3-3)化合物是代表性式(I)化合物。

[0832] 方案4:用于合成示例性本发明化合物的代表性方案。

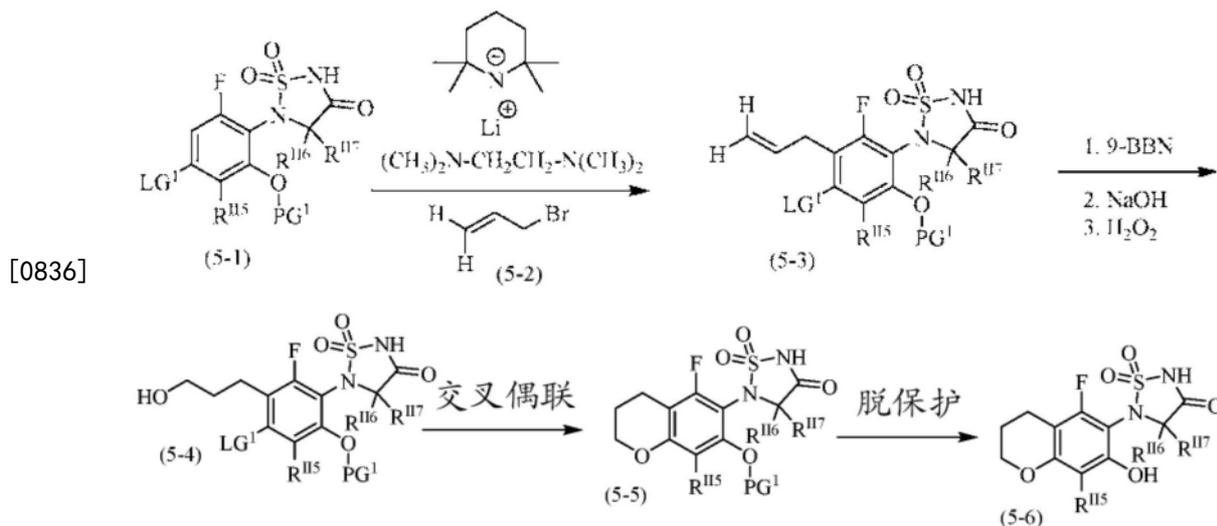


[0833]



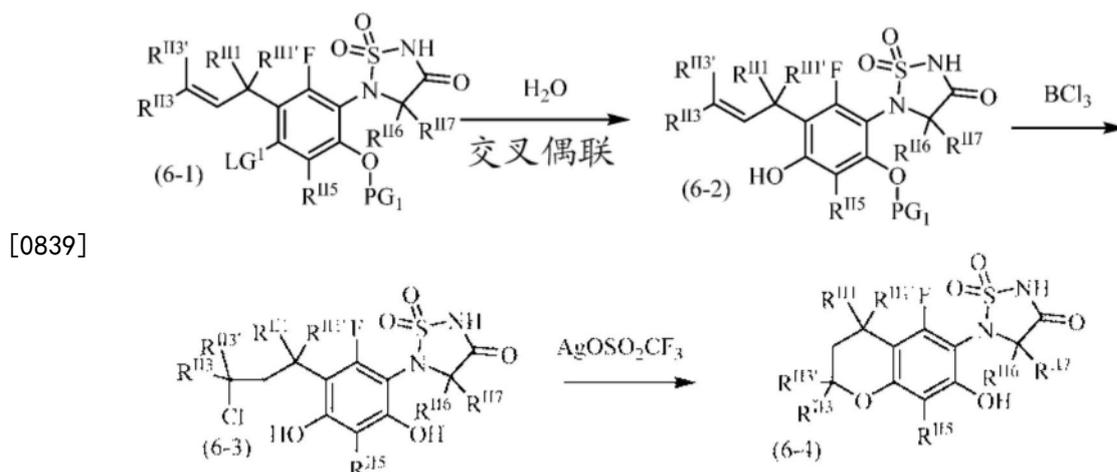
[0834] 如方案4中所示,可以由式(2-1)化合物制备式(4-3)化合物,其中 $LG^1$ 是离去基,诸如氯、溴、碘或磺酸根,并且 $PG^1$ 是保护基,诸如但不限于苯甲基。可以使用本领域技术人员已知的方法对式(2-1)化合物进行脱保护,得到式(4-1)化合物。当 $PG^1$ 是苯甲基时,在五甲基苯存在下在冷二氯甲烷中用三氯化硼处理式(2-1)化合物,得到式(4-1)化合物。可以使式(4-1)化合物例如在铃木反应条件下与 $R^{4a}-CH=CH-B(OR^{4b})_2$ 交叉偶联,其中 $-B(OR^{4b})_2$ 表示硼酸或硼酸酯,并且 $R^{4a}$ 是任选地被取代的 $C_{3-6}$ 环烷基和任选地被取代的4元至6元杂环基,得到式(4-2)化合物。在催化氢化条件下,在诸如但不限于2,2,2-三氟乙醇等溶剂中还原式(4-2)化合物,得到式(4-3)化合物。式(4-3)化合物是代表性式(I)化合物。

[0835] 方案5:用于合成示例性本发明化合物的代表性方案。



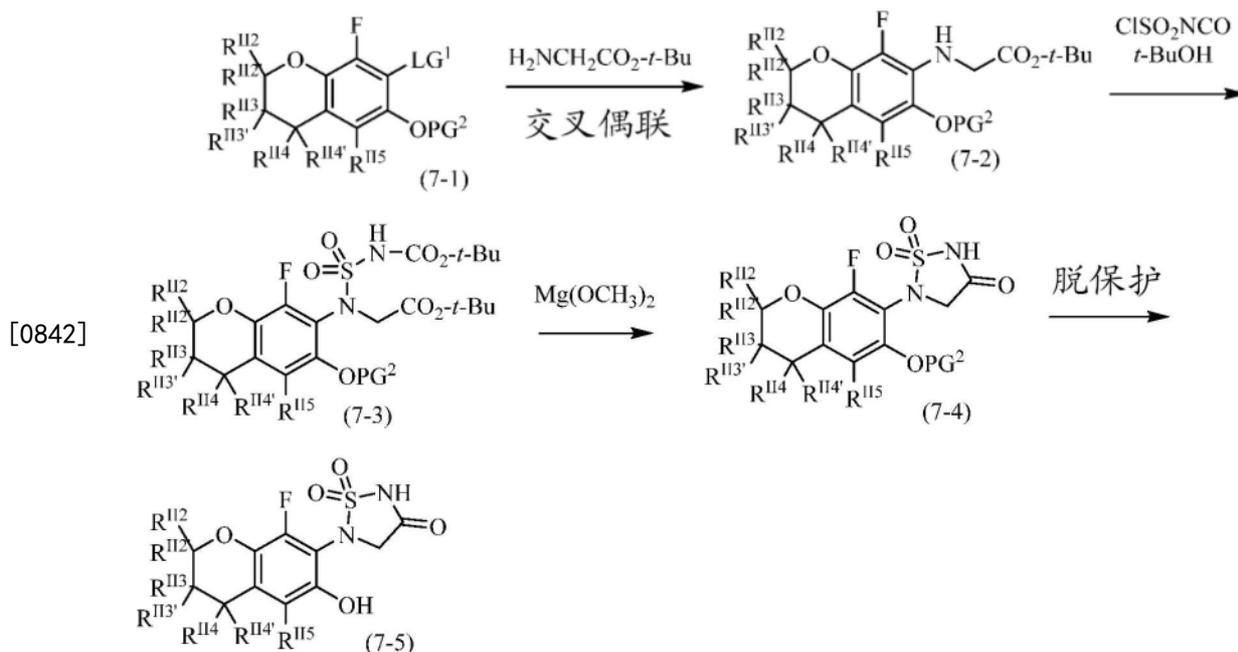
[0837] 如方案5中所示,可以由式(5-1)化合物制备式(5-6)化合物,其中 $\text{LG}^1$ 是离去基,诸如氯、溴、碘或磺酸根,并且 $\text{PG}^1$ 是保护基,诸如但不限于苯甲基。可以使式(5-1)化合物在N,N,N',N'-四甲基乙二胺存在下在诸如冷四氢呋喃等溶剂中与诸如2,2,6,6-四甲基哌啶-1-氨基锂等碱反应,然后用烯丙基溴(5-2)处理,得到式(5-3)化合物。可以按三步硼氢化-氧化顺序处理式(5-3)化合物,得到式(5-4)化合物。然后,式(5-4)化合物可以在适当的钯催化交叉偶联反应条件下反应,得到式(5-5)的色烷。可以使用本领域技术人员已知的方法对式(5-5)化合物进行脱保护,得到式(5-6)化合物。当 $\text{PG}^1$ 是苯甲基时,在五甲基苯存在下在冷二氯甲烷中用三氯化硼处理式(5-5)化合物,得到式(5-6)化合物。式(5-6)化合物是代表性式(II)化合物。

[0838] 方案6:用于合成示例性本发明化合物的代表性方案。



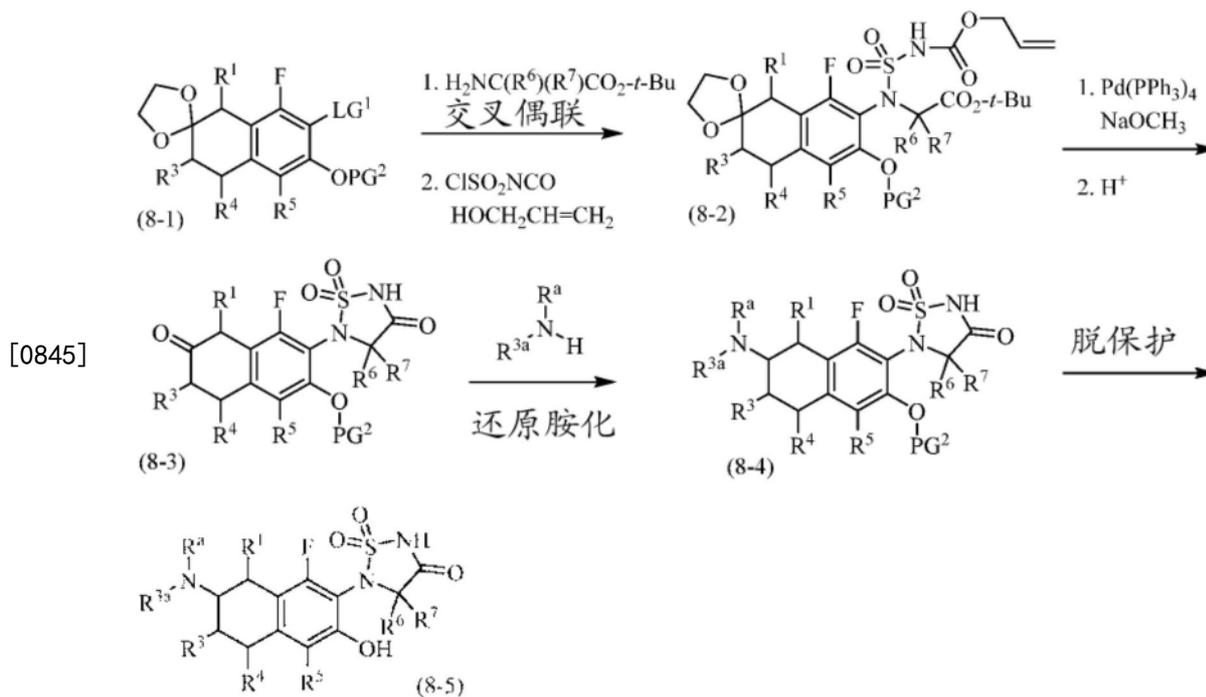
[0840] 如方案6中所示,可以由式(6-1)化合物制备式(6-4)化合物,其中 $\text{LG}^1$ 是离去基,诸如氯、溴、碘或磺酸根,并且 $\text{PG}^1$ 是保护基,诸如但不限于苯甲基。可以使以类似于方案5中的式(5-3)化合物的方式制备的式(6-1)化合物与水交叉偶联,得到式(6-2)化合物。可以使式(6-2)化合物在五甲基苯存在下在冷二氯甲烷中与三氯化硼反应,得到式(6-3)化合物。可以在诸如三氟甲磺酸银等银盐存在下使式(6-3)化合物环化,得到式(6-4)化合物。式(6-4)化合物是代表性式(II)化合物。

[0841] 方案7:用于合成示例性本发明化合物的代表性方案。



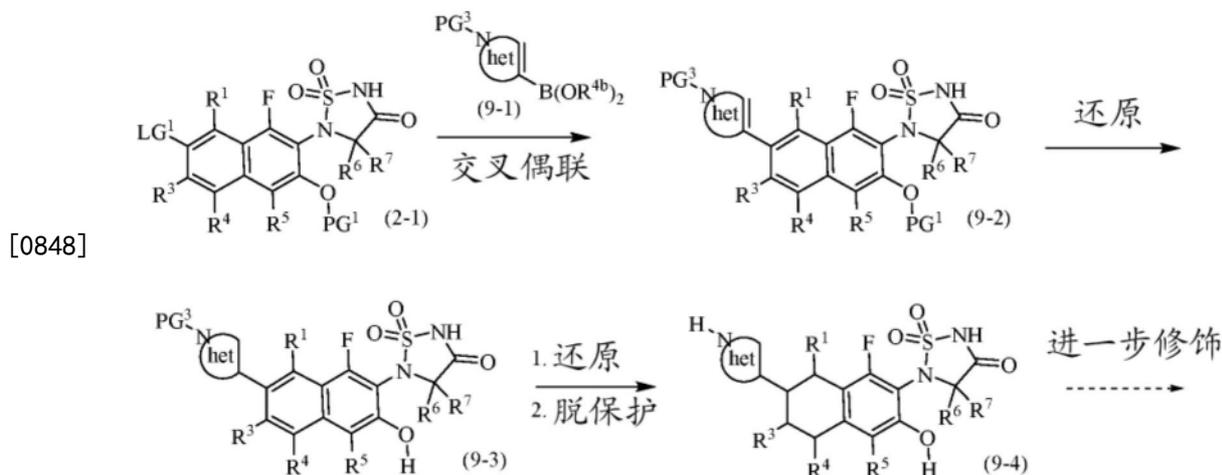
[0843] 如方案7中所示,可以由式(7-1)化合物制备式(7-5)化合物,其中 $\text{LG}^1$ 是离去基,诸如氯、溴、碘或磺酸根,并且 $\text{PG}^2$ 是保护基,诸如但不限于(甲氧基乙氧基)甲基。可以使式(7-1)化合物在钯催化剂、配位基和碱存在下与 $\text{H}_2\text{NCH}_2\text{CO}_2-t\text{-Bu}$ 交叉偶联,得到式(7-2)化合物。然后可以在诸如三乙胺或二异丙基乙胺等叔胺碱存在下使式(7-2)化合物与氯磺酰基异氰酸酯和叔丁醇的预成混合物在诸如但不限于经冷却二氯甲烷等溶剂中反应,得到式(7-3)化合物。然后可以使式(7-3)化合物与含 $\text{Mg}(\text{OCH}_3)_2$ 的甲醇在诸如2-甲基四氢呋喃等加热溶剂中反应,得到式(7-4)的环化化合物。然后可以在本领域技术人员已知的条件下并且取决于特定保护基通过去除保护基 $\text{PG}^2$ 将式(7-4)化合物转化为式(7-5)化合物。当 $\text{PG}^2$ 是(甲氧基乙氧基)甲基时,用诸如含4MHC1的二恶烷等酸处理,得到式(7-5)化合物。式(7-5)化合物是代表性式(II)化合物。

[0844] 方案8:用于合成示例性本发明化合物的代表性方案。



[0846] 如方案8中所示,可以由式(8-1)化合物制备式(8-5)化合物,其中 $\text{LG}^1$ 是离去基,诸如氯、溴、碘或磺酸根,并且 $\text{PG}^2$ 是保护基,诸如但不限于(甲氧基乙氧基)甲基。因此,可以使式(8-1)化合物在本领域技术人员已知的条件下与胺 $\text{H}_2\text{NC}(\text{R}^6)(\text{R}^7)\text{CO}_2-t\text{-Bu}$ 交叉偶联。然后在诸如冷二氯甲烷等溶剂中用氯磺酰基异氰酸酯和烯丙醇等预成混合物处理,得到式(8-2)化合物。在诸如甲醇钠等碱存在下用四(三苯基膦)钯(0)处理式(8-2)化合物可以得到相应的1 $\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮部分。然后可以通过在诸如但不限于甲酸等酸性条件下处理去除二氧戊环部分,得到式(8-3)化合物。式(8-3)化合物可以用胺 $\text{R}^{3a}(\text{R}^a)\text{NH}$ 还原胺化,其中 $\text{R}^{3a}$ 如方案3中所描述,得到式(8-4)化合物。替代地, $\text{R}^{3a}$ 和 $\text{R}^a$ 以及它们连接的氮可以连接以形成可用于使式(8-3)化合物还原胺化的4元至8元杂环。可以如本领域技术人员已知并且取决于特定保护基来去除保护基 $\text{PG}^2$ ,得到式(8-5)化合物。当 $\text{PG}^2$ 是(甲氧基乙氧基)甲基时,用诸如含4M HCl的二恶烷等酸处理,得到式(8-5)化合物。式(8-5)化合物是代表性式(I)化合物。

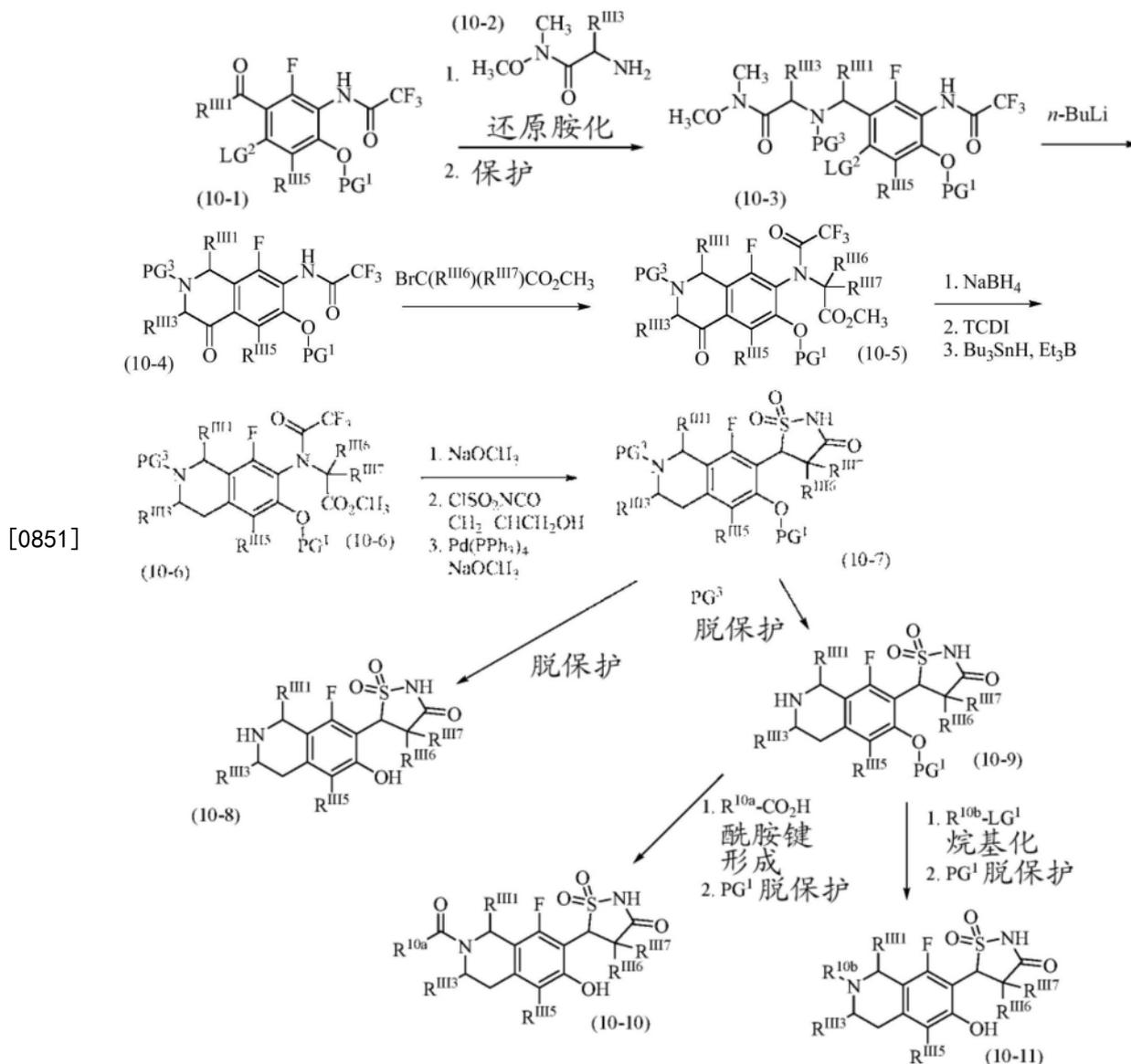
[0847] 方案9:用于合成示例性本发明化合物的代表性方案。



[0849] 如方案9中所示,可以由式(2-1)化合物制备式(9-4)化合物,其中 $\text{LG}^1$ 是离去基,诸

如氯、溴、碘或磺酸根,并且PG<sup>1</sup>是保护基,诸如但不限于苯甲基。可以使式(2-1)化合物在钯催化的反应条件下,诸如铃木反应条件下与式(9-1)化合物交叉偶联,其中-B(OR<sup>4b</sup>)<sub>2</sub>表示硼酸或硼酸酯,PG<sup>3</sup>是胺保护基,诸如叔丁氧羰基,并且“het”是含环氮的杂环基,得到式(9-2)化合物。在催化氢化条件下处理使杂环基环饱和并去除了保护基PG<sup>1</sup>,得到式(9-3)化合物。可以在催化氢化条件下进一步还原式(9-3)化合物,并且可以在第二步骤中去掉保护基PG<sup>3</sup>,得到式(9-4)化合物。当PG<sup>3</sup>是叔丁氧羰基时,用诸如三氟乙酸的二氯甲烷溶液等酸进行处理适用于保护基去除。式(9-4)化合物是代表性式(I)化合物。可以进一步修饰式(9-4)化合物,如通过烷基化或酰化,得到额外的式(I)化合物。

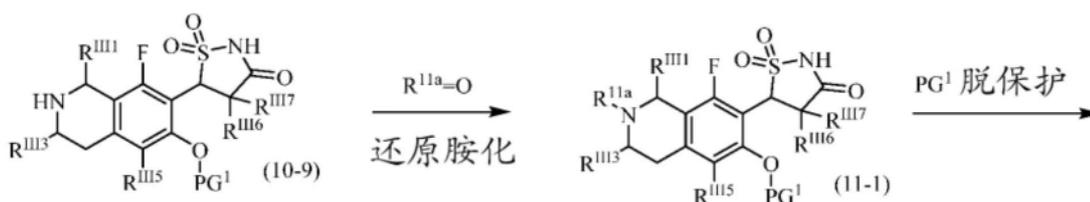
[0850] 方案10:用于合成示例性本发明化合物的代表性方案。



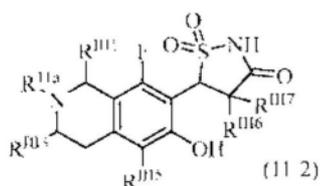
[0852] 如方案10中所示,可以由式(10-1)化合物制备式(10-8)、式(10-10)和式(10-11)化合物,其中LG<sup>2</sup>是离去基,诸如氯、溴或碘,并且PG<sup>1</sup>是保护基,诸如但不限于苯甲基。可以使式(10-1)化合物在还原胺化条件下与式(10-2)化合物反应。然后用诸如但不限于叔丁氧羰基等氮保护基保护所形成的胺,得到式(10-3)化合物。可以用正丁基锂处理式(10-3)化合物,从而引起环化,得到式(10-4)化合物。可以在诸如但不限于1,2,2,6,6-五甲基哌啶等碱

存在下在诸如加热过的N,N-二甲基甲酰胺等经过加热的溶剂中用溴乙酸BrC(R<sup>III6</sup>) (R<sup>III7</sup>) CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>将式(10-4)化合物的酰胺氮烷基化,得到式(10-5)化合物。在三步工艺中,可以将羰基还原为相应的亚甲基。在第一步骤中,用诸如硼氢化钠等还原剂处理,得到相应的醇。第二步骤是在碱存在下用1,1'-硫代羰基二咪唑(TCDI)处理,得到相应的1H-咪唑-1-硫代甲酸酯。在第三步骤中可以用氢化三丁基锡和三乙基硼烷处理1H-咪唑-1-甲酸酯,得到式(10-6)的四氢异喹啉。可以在升温甲醇中用甲醇钠处理式(10-6)化合物,以去除三氟乙酰基部分。然后在诸如冷二氯甲烷等溶剂中用氯磺酰基异氰酸酯和烯丙醇的预成混合物处理,得到烯丙氧羰基磺酰脲。在诸如甲醇钠等碱存在下用四(三苯基膦)钼(0)处理烯丙氧羰基磺酰脲可以得到式(10-7)化合物的相应1λ<sup>6</sup>,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮部分。同时去除保护基PG<sup>1</sup>和PG<sup>3</sup>,得到式(10-8)化合物。当PG<sup>1</sup>是苯甲基并且PG<sup>3</sup>是叔丁氧羰基时,在1,2,3,4,5-五甲基苯存在下在冷二氯甲烷中用三氯化硼处理,去除苯甲基和叔丁氧羰基二者。替代地,可以选择性地从式(10-7)化合物去除保护基PG<sup>3</sup>,得到式(10-9)化合物。当PG<sup>3</sup>是叔丁氧羰基时,用诸如三氟乙酸的二氯甲烷溶液等酸处理得到了式(10-9)化合物。可以在酰胺键形成条件下用式R<sup>10a</sup>-CO<sub>2</sub>H的羧酸处理式(10-9)化合物,其中R<sup>10a</sup>是任选地被取代的C<sub>1-6</sub>烷基,然后随后将PG<sup>1</sup>去除,得到式(10-10)化合物。一组酰胺键形成条件包括在诸如二异丙基乙胺等叔胺碱存在下在诸如二氯甲烷等溶剂中用四氟硼酸2-(1H-苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基铵(TBTU)处理。当PG<sup>1</sup>是苯甲基时,在1,2,3,4,5-五甲基苯存在下在冷二氯甲烷中用三氯化硼处理,去除苯甲基保护基。还可以用式R<sup>10b</sup>-LG<sup>1</sup>的化合物将式(10-9)化合物烷基化,其中R<sup>10b</sup>是任选地被取代的C<sub>1-6</sub>烷基、任选地被取代的-C<sub>1-6</sub>亚烷基-C<sub>3-6</sub>环烷基、任选地被取代的C<sub>1-6</sub>亚烷基-苯基、任选地被取代的C<sub>1-6</sub>亚烷基-(4元至6元)杂环基和任选地被取代的C<sub>1-6</sub>亚烷基-(5元至6元)杂芳基,并且LG<sup>1</sup>是离去基,诸如氯、溴、碘或磺酸根,然后脱去保护基,得到式(10-11)化合物。一组烷基化条件包括在诸如碳酸铯等碱存在下、在升温乙腈中用式R<sup>10b</sup>-LG<sup>1</sup>的化合物处理式(10-9)化合物。然后,当PG<sup>1</sup>是苯甲基时,在1,2,3,4,5-五甲基苯存在下在冷二氯甲烷中用三氯化硼处理,去除苯甲基保护基,得到式(10-11)化合物。式(10-8)、式(10-10)和式(10-11)化合物是代表性式(III)化合物。

[0853] 方案11:用于合成示例性本发明化合物的代表性方案。



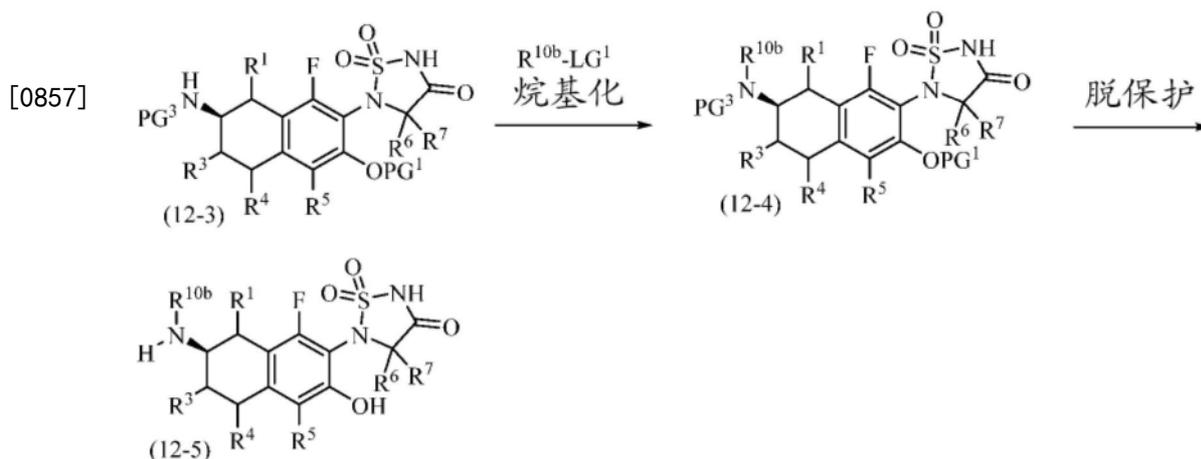
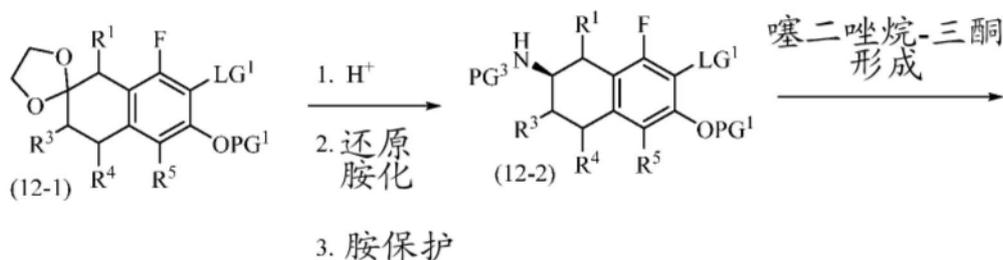
[0854]



[0855] 如方案11中所示,可以由式(10-9)化合物制备式(11-2)化合物,其中PG<sup>1</sup>是保护基,诸如但不限于苯甲基。可以使式(10-9)化合物与式R<sup>11a</sup>=O的化合物在还原胺化条件下反应,得到式(11-1)化合物。R<sup>11a</sup>是任选地被取代的C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>2-6</sub>烯基、C<sub>2-6</sub>炔基、C<sub>3-6</sub>环烷基、-C<sub>1-6</sub>亚烷基-C<sub>3-7</sub>环烷基、-C<sub>1-6</sub>亚烷基-苯基、-C<sub>1-6</sub>亚烷基-4元至6元杂环基、-C<sub>1-6</sub>亚烷基-

5元至6元杂芳基、4元至8元杂环、-(4元至7元杂环)-C<sub>1-6</sub>亚烷基-5元至6元杂芳基。R<sup>11a</sup>可以如针对R<sup>1112</sup>所描述那样任选地被取代。R<sup>11a</sup>=O是C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>2-6</sub>烯基、C<sub>2-6</sub>炔基、C<sub>3-6</sub>环烷基、H-C<sub>1-6</sub>亚烷基-C<sub>3-7</sub>环烷基、H-C<sub>1-6</sub>亚烷基-苯基、H-C<sub>1-6</sub>亚烷基-4元至6元杂环基、H-C<sub>1-6</sub>亚烷基-5元至6元杂芳基、4元至8元杂环、H-(4元至7元杂环)-C<sub>1-6</sub>亚烷基-5元至6元杂芳基的相应醛或相应酮。可以使用本领域技术人员已知的方法并且取决于PG<sup>1</sup>的性质而对式(11-1)化合物进行脱保护,得到式(11-1)化合物。当PG<sup>1</sup>是苯甲基时,在1,2,3,4,5-五甲基苯存在下在冷二氯甲烷中用三氯化硼处理,去除苯甲基保护基,得到式(11-2)化合物。替代地,当PG<sup>1</sup>是苯甲基时,在催化或转移氢化条件下处理,去除苯甲基保护基,得到式(11-2)化合物。可以使用本领域技术人员已知的方法进一步修饰式(11-1)化合物和式(11-2)化合物。式(11-2)化合物是代表性式(III)化合物。

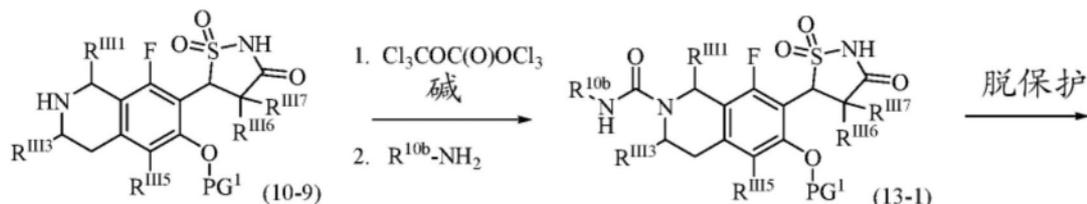
[0856] 方案12:用于合成示例性本发明化合物的代表性方案。



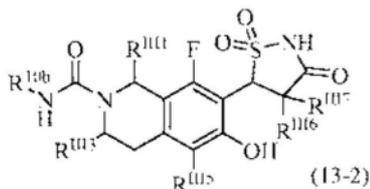
[0858] 如方案12中所示,可以由式(12-1)化合物制备式(12-5)化合物,其中R<sup>10b</sup>是任选地被取代的C<sub>1-6</sub>烷基、任选地被取代的-C<sub>1-6</sub>亚烷基-C<sub>3-6</sub>环烷基、任选地被取代的C<sub>1-6</sub>亚烷基-苯基、任选地被取代的C<sub>1-6</sub>亚烷基-(4元至6元)杂环基和任选地被取代的C<sub>1-6</sub>亚烷基-(5元至6元)杂芳基。可以在三步工艺中将式(12-1)化合物转化为式(12-2)化合物,其中PG<sup>1</sup>是保护基,诸如苯甲基。可以在本领域技术人员已知的酸性条件下去除式(12-1)化合物的二氧戊环。还原胺化可以引入胺部分-NH<sub>2</sub>。还原胺化可以在本领域技术人员已知的条件下进行。一组立体选择性条件包括用磷酸二氢钠、盐酸、仲丁胺、吡哆醛-5-磷酸酯和Codexis<sup>®</sup> ATA-025处理。可以通过在形成苯甲基氧羰基PG<sup>3</sup>保护基的碱存在下用氯甲酸苯甲酯处理将所得胺保护为苯甲基氧羰基。然后可以使用方案8中描述的噻二唑烷-三酮形成顺序将式(12-2)化合物转化为式(12-3)化合物。可以如流程10中所描述用R<sup>10b</sup>-LG<sup>1</sup>将式(12-2)化合物烷基化,得到式(12-4)化合物。取决于PG<sup>1</sup>和PG<sup>3</sup>,可以逐步或同时去除式(12-4)化合物的保护基,得到式(12-5)化合物。举例来说,当PG<sup>1</sup>是苯甲基并且PG<sup>3</sup>是苯甲基氧羰基时,在五甲基苯存

在下在冷二氯甲烷中用三氯化硼处理,同时去除两个保护基。式(12-5)化合物是代表性式(I)化合物。

[0859] 方案13:用于合成示例性本发明化合物的代表性方案。

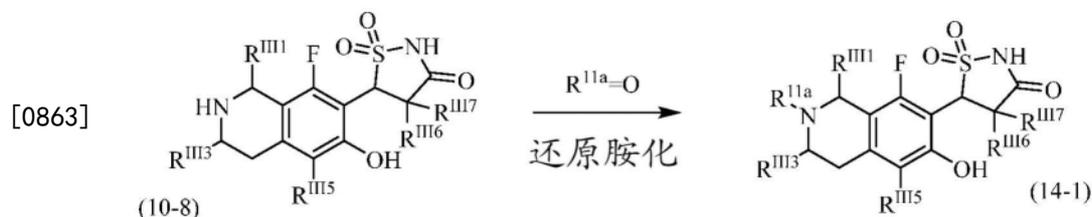


[0860]



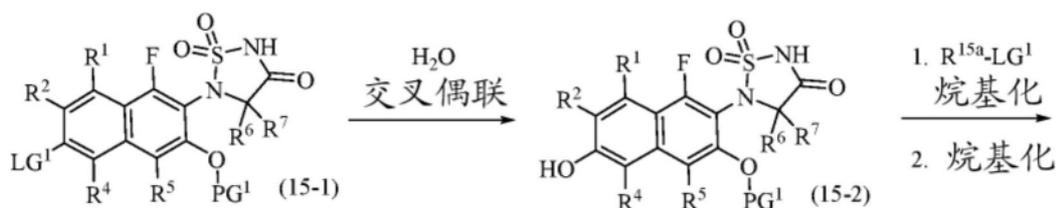
[0861] 如方案13中所示,可以由式(10-9)化合物制备式(13-2)化合物。可以使式(10-9)化合物与三光气在诸如但不限于叔胺等碱存在下反应。然后用胺 $R^{10b}-NH_2$ 处理,其中 $R^{10b}$ 是任选地被取代的 $C_{1-6}$ 烷基、任选地被取代的 $-C_{1-6}$ 亚烷基- $C_{3-6}$ 环烷基、任选地被取代的 $C_{1-6}$ 亚烷基-苯基、任选地被取代的 $C_{1-6}$ 亚烷基-(4元至6元)杂环基和任选地被取代的 $C_{1-6}$ 亚烷基-(5元至6元)杂芳基,得到式(13-1)化合物。使用本领域技术人员已知的方法并且取决于 $PG^1$ 来实现去除保护基 $PG^1$ 。当 $PG^1$ 是苯甲基时,在1,2,3,4,5-五甲基苯存在下在冷二氯甲烷中用三氯化硼处理,去除苯甲基保护基,得到式(13-2)化合物。式(13-2)化合物是代表性式(III)化合物。

[0862] 方案14:用于合成示例性本发明化合物的代表性方案。

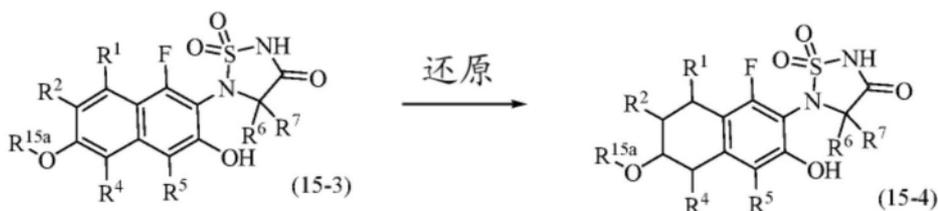


[0864] 如方案14中所示,可以由式(10-8)化合物制备式(14-1)化合物。可以使式(10-8)化合物与式 $R^{11a}=O$ 的化合物在还原胺化条件下反应,得到式(14-1)化合物。 $R^{11a}$ 是任选地被取代的 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{2-6}$ 烯基、 $C_{2-6}$ 炔基、 $C_{3-6}$ 环烷基、 $-C_{1-6}$ 亚烷基- $C_{3-7}$ 环烷基、 $-C_{1-6}$ 亚烷基-苯基、 $-C_{1-6}$ 亚烷基-4元至6元杂环基、 $-C_{1-6}$ 亚烷基-5元至6元杂芳基、4元至8元杂环、-(4元至7元杂环)- $C_{1-6}$ 亚烷基-5元至6元杂芳基。 $R^{11a}$ 可以如针对 $R^{III2}$ 所描述那样任选地被取代。 $R^{11a}=O$ 是 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{2-6}$ 烯基、 $C_{2-6}$ 炔基、 $C_{3-6}$ 环烷基、 $H-C_{1-6}$ 亚烷基- $C_{3-7}$ 环烷基、 $H-C_{1-6}$ 亚烷基-苯基、 $H-C_{1-6}$ 亚烷基-4元至6元杂环基、 $H-C_{1-6}$ 亚烷基-5元至6元杂芳基、4元至8元杂环、 $H$ - (4元至7元杂环)- $C_{1-6}$ 亚烷基-5元至6元杂芳基的相应醛或相应酮。可以用诸如氰基硼氢化钠或硼氢化钠或固体负载型等效物等常规试剂进行还原胺化。可以使用本领域技术人员已知的方法进一步修饰式(14-1)化合物。式(14-1)化合物是代表性式(III)化合物。

[0865] 方案15:用于合成示例性本发明化合物的代表性方案。



[0866]

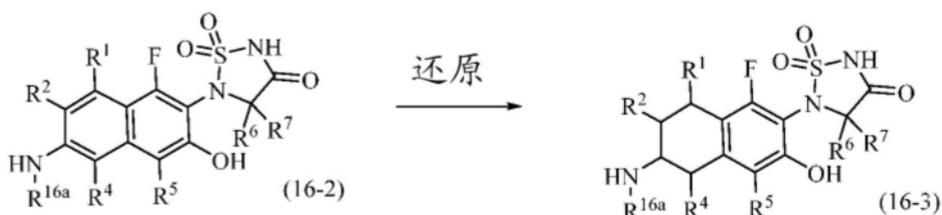


[0867] 如方案15中所示,可以由式(15-1)化合物制备式(15-4)化合物。式(15-1)化合物可以在钯催化的交叉偶联条件,包括催化剂或预催化剂、任选配位基、诸如碳酸铯等碱和诸如N,N-二甲基乙酰胺等加热过的溶剂下与水交叉偶联,得到式(15-2)化合物。可以用式 $\text{R}^{15a}\text{-LG}^1$ 的化合物将式(15-2)化合物烷基化,其中 $\text{R}^{15a}$ 是任选地被取代的 $\text{C}_{1-6}$ 烷基、任选地被取代的 $-\text{C}_{1-6}$ 亚烷基- $\text{C}_{3-6}$ 环烷基、任选地被取代的 $\text{C}_{1-6}$ 亚烷基-苯基、任选地被取代的 $\text{C}_{1-6}$ 亚烷基-(4元至6元)杂环基和任选地被取代的 $\text{C}_{1-6}$ 亚烷基-(5元至6元)杂芳基,并且 $\text{LG}^1$ 是离去基,诸如氯、溴、碘或磺酸根,然后脱去保护基,得到式(15-3)化合物。一组烷基化条件包括在诸如碳酸铯等碱存在下、在N,N-二甲基甲酰胺中用式 $\text{R}^{15a}\text{-LG}^1$ 的化合物处理式(15-2)化合物。然后,当 $\text{PG}^1$ 是苯甲基时,在10%钯/碳存在下在乙醇中用甲酸铵处理,去除苯甲基保护基,得到式(15-3)化合物。可以在诸如三氟乙醇等溶剂中在10%钯/碳存在下用氢气(大约120psi)还原式(15-3)化合物,得到式(15-4)化合物。式(15-4)化合物是代表性式(I)化合物。

[0868] 方案16:用于合成示例性本发明化合物的代表性方案。



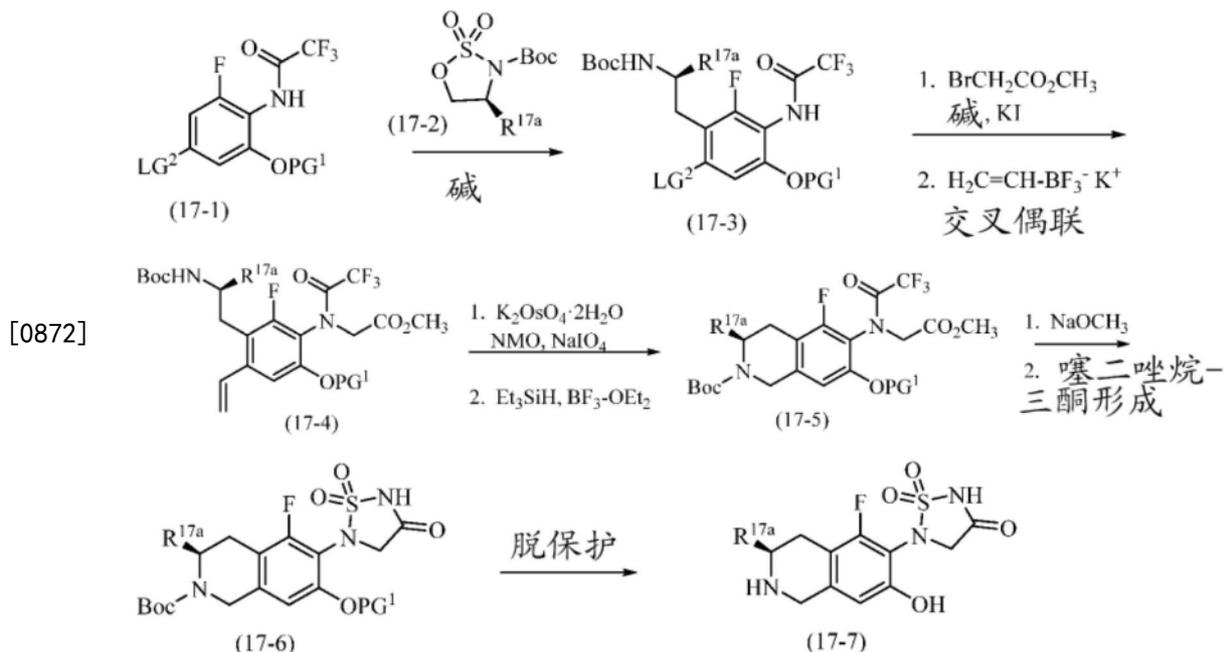
[0869]



[0870] 如方案16中所示,可以由式(15-1)化合物制备式(16-3)化合物。可以使式(15-1)化合物在钯催化的交叉偶联条件(包括催化剂或预催化剂、任选配位基、诸如碳酸铯等碱和诸如N,N-二甲基乙酰胺等加热过的溶剂混合物)下与胺 $\text{R}^{16a}\text{-NH}_2$ 交叉偶联,得到式(16-1)化合物。可以在本领域技术人员已知的条件下并且取决于所使用的特定保护基来去除保护基

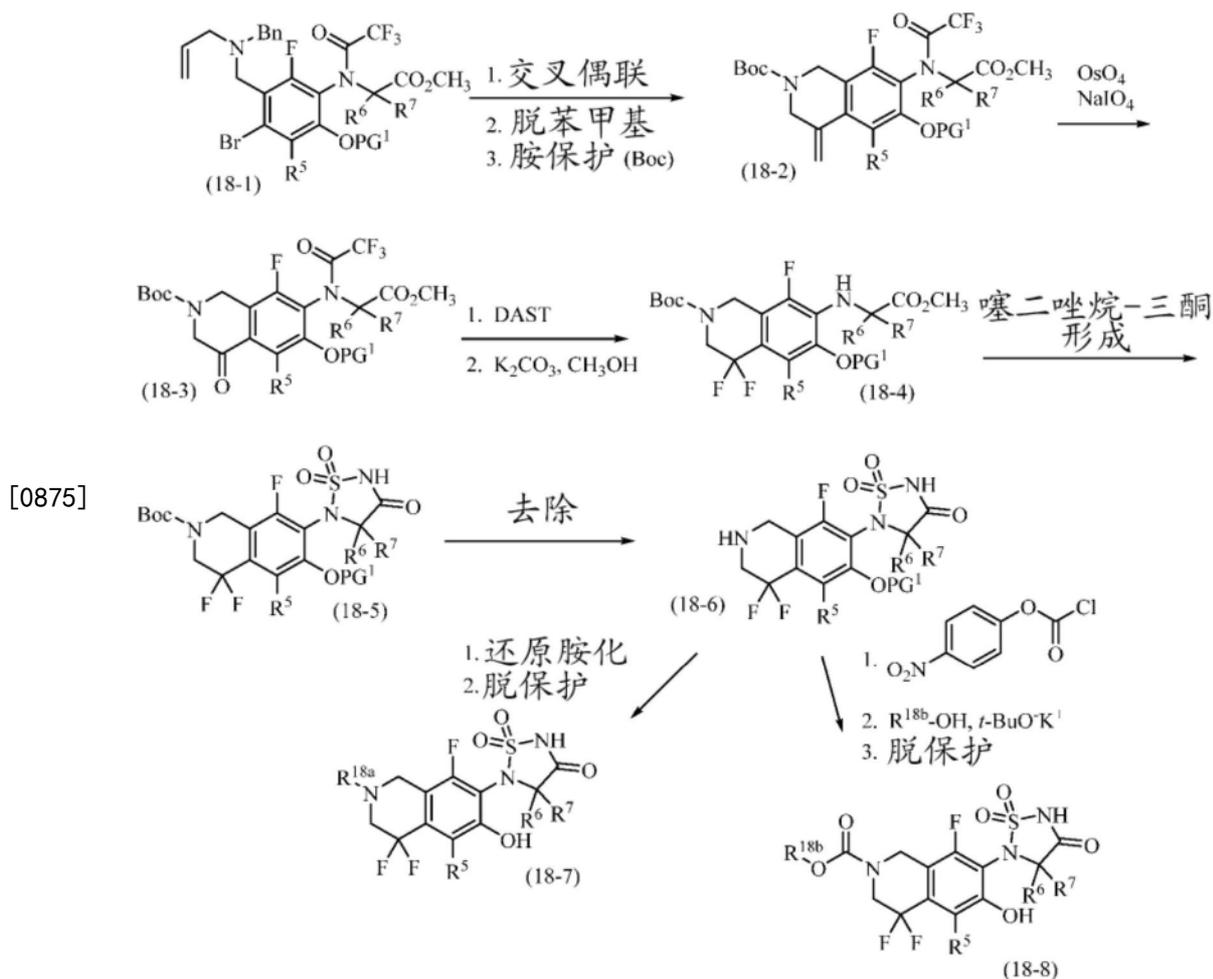
PG<sup>1</sup>。当PG<sup>1</sup>是苯甲基时,在五甲基苯存在下在冷二氯甲烷中用三氯化硼处理或替代地在转移氢化条件下处理,去除保护基,得到式(16-2)化合物。可以在诸如三氟乙醇等溶剂中在10%钯/碳存在下用氢气(大约120psi)还原式(16-2)化合物,得到式(16-3)化合物。式(16-3)化合物是代表性式(I)化合物。

[0871] 方案17:用于合成示例性本发明化合物的代表性方案。



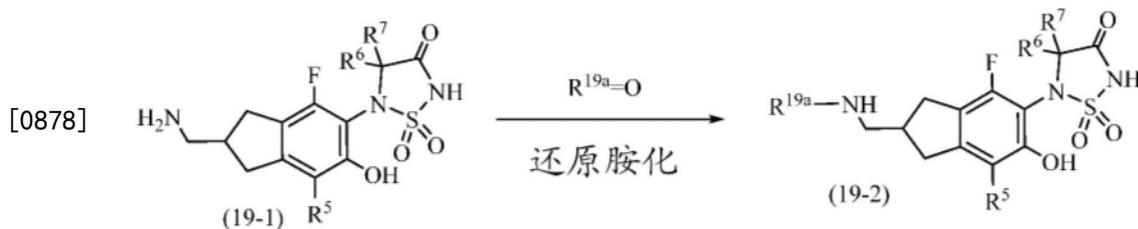
[0873] 如方案17中所示,可以由式(17-1)化合物制备式(17-7)化合物。可用诸如二异丙基氨基锂等碱处理式(17-1)化合物,其中LG<sup>2</sup>是离去基,诸如氯、溴或碘,并且PG<sup>1</sup>是保护基,诸如苯甲基,然后用式(17-2)的恶噻唑烷2,2-二氧化物处理,其中Boc是叔丁氧羰基并且R<sup>17a</sup>是任选地被取代的烷基、任选地被取代的-C<sub>1-6</sub>亚烷基-C<sub>3-6</sub>环烷基或任选地被取代的-C<sub>1-6</sub>亚烷基-4元至6元杂环基,得到式(17-3)化合物。可以在碱和碘化钾存在下用溴乙酸甲酯使式(17-3)化合物烷基化。然后与乙烯基三氟硼酸钾交叉偶联,得到式(17-4)化合物。可以在N-甲基吗啉N-氧化物和偏过碘酸钠存在下用二水合锇酸钾将式(17-4)化合物氧化为相应的醛。可以在三氟化硼二乙基醚存在下用三乙基硅烷将中间物醛环化,得到式(17-5)化合物。可以通过用甲醇钠处理从式(17-5)化合物去除三氟乙酰胺基。可以遵循方案8中描述的步骤形成噻二唑烷-三酮,得到式(17-6)化合物。可以取决于PG<sup>1</sup>,使用本领域技术人员已知的条件同时或逐步从式(17-6)化合物去除保护基Boc和PG<sup>1</sup>,得到式(17-7)化合物。举例来说,当PG<sup>1</sup>是苯甲基时,转移氢化将会选择性地去除PG<sup>1</sup>。然后暴露于盐酸的二恶烷溶液将会去除叔丁氧羰基保护基。式(17-7)化合物是代表性式(I)化合物。

[0874] 方案18:用于合成示例性本发明化合物的代表性方案。



[0876] 如方案18中所示,可以由式(18-1)化合物制备式(18-7)化合物和式(18-8)化合物。可以在三步方法中将式(18-1)化合物转化为式(18-2)化合物,其中 $\text{PG}^1$ 是保护基,诸如苯甲基。在交叉偶联反应条件下处理式(18-1)化合物,形成双环结构。可以通过在诸如1,2-二氯乙烷等溶剂中用氯甲酸1-氯乙酯和8-双(二甲基氨基)萘处理从四氢异喹啉的氮选择性地去除苯甲基。可以通过在诸如碳酸氢钠等碱存在下、在诸如四氢呋喃与水的混合物等溶剂中用二碳酸二-叔丁酯处理而将暴露的胺保护为叔丁氧羰基。可以用四氧化锇和过碘酸钠使式(18-2)化合物氧化,得到式(18-3)的相应酮化合物。可以用二乙基氨基三氟化硫(DAST)处理式(18-3)化合物,以便将酮转化为相应的二氟亚甲基。然后用碳酸钾的甲醇溶液处理,去除三氟乙酰基部分,得到式(18-4)化合物。可以如方案8中所描述那样处理式(18-4)化合物,以构建噻二唑烷-三酮,得到式(18-5)化合物。可以通过在酸性条件下,诸如用三氟乙酸的二氯甲烷溶液处理从式(18-5)化合物去除叔丁氧羰基保护基,得到式(18-6)化合物。可以使用本领域技术人员已知的程序对式(18-6)化合物进行还原胺化,然后脱去保护基,得到式(18-7)化合物,其中 $\text{R}^{18\text{a}}$ 是 $\text{C}_{1-6}$ 烷基、 $\text{C}_{2-6}$ 烯基、 $\text{C}_{2-6}$ 炔基、 $\text{C}_{3-6}$ 环烷基、4元至7元杂环基、 $-\text{C}_{1-6}$ 亚烷基- $\text{C}_{3-8}$ 环烷基、 $-\text{C}_{1-6}$ 亚烷基-苯基、 $-\text{C}_{1-6}$ 亚烷基-4元至7元杂环基或 $-\text{C}_{1-6}$ 亚烷基-5元至6元杂芳基。还可以将式(18-6)化合物转化为式(18-8)化合物。可以在叔胺碱存在下用氯甲酸4-硝基苯酯处理式(18-6)化合物。然后,在诸如叔丁醇钾等碱存在下用醇 $\text{R}^{18\text{b}}-\text{OH}$ (其中 $\text{R}^{18\text{b}}$ 是任选地被取代的 $\text{C}_{1-6}$ 烷基)处理,继而去掉 $\text{PG}^1$ 保护基,得到式(18-8)化合物。式(18-7)和式(18-8)化合物是代表性式(III)化合物。

[0877] 方案19:用于合成示例性本发明化合物的代表性方案。



[0879] 如方案19中所示,可以由式(19-1)化合物获得式(19-2)化合物。可以如实例中所描述制备式(19-1)化合物。可以在本领域技术人员已知的条件下用醛或酮( $R^{19a}=O$ )对式(19-1)化合物进行还原胺化,得到式(19-2)化合物。 $R^{19a}$ 是 $-C_{1-6}$ 烷基、 $-C_{1-6}$ 亚烷基、 $-N(R^a)-C_{1-6}$ 烷基、 $-C_{1-6}$ 亚烷基、 $-N(R^a)-C_{1-6}$ 亚烷基、 $-C_{3-6}$ 环烷基、 $-C_{3-6}$ 环烷基、 $-C_{1-6}$ 亚烷基- $-C_{3-6}$ 环烷基或 $-C_{1-6}$ 亚烷基-4元至6元杂环基,其中各个部分可以任选地被取代。式(19-2)化合物是代表性式(I)化合物。

[0880] 药物组合物

[0881] 本发明提供了包含本文公开的化合物,例如式(I)、式(II)或式(III)化合物的药物组合物。在一些实施方案中,所述药物组合物还包含药学上可接受的赋形剂。在一些实施方案中,本文公开的化合物,例如式(I)、式(II)或式(III)化合物是以有效量提供在所述药物组合物中。在一些实施方案中,所述有效量是治疗有效量。在某些实施方案中,所述有效量是预防有效量。

[0882] 可以通过药理学领域已知的任何方法来制备本文描述的药物组合物。一般来说,此类制备方法包括以下步骤:使所公开的化合物(“活性成分”)与载体和/或一种或多种其他辅助成分相关联,然后在必要和/或期望时将产物成形和/或包装成所期望的单剂量或多剂量单位。药物组合物可以呈散装形式、作为单个单位剂量和/或作为多个单个单位剂量制备、包装和/或出售。如本文所用,“单位剂量”是包含预定量的活性成分的药物组合物的离散量。活性成分的量一般等于将施用至受试者的活性成分的剂量和/或此类剂量的方便部分,诸如此类剂量的一半或三分之一。

[0883] 本发明的药物组合物中的本文公开的化合物,例如式(I)、式(II)或式(III)化合物、药学上可接受的赋形剂和/或任何额外成分的相对量将取决于所治疗的受试者的身份、体型和/或状况,而且还取决于组合物的施用途径。举例来说,所述组合物可以包含介于0.1%与100%(w/w)之间的本文公开的化合物。

[0884] 术语“药学上可接受的赋形剂”是指不破坏与它一起配制的化合物的药理活性的无毒载体、佐剂、稀释剂或媒介物。可用于制造本发明的药物组合物的药学上可接受的赋形剂是药物配制领域众所周知的那些赋形剂中的任一种,而且包括惰性稀释剂、分散和/或造粒剂、表面活性剂和/或乳化剂、崩解剂、粘合剂、防腐剂、缓冲剂、润滑剂和/或油。可用于制造本发明的药物组合物的药学上可接受的赋形剂包括但不限于离子交换剂、氧化铝、硬脂酸铝、卵磷脂、血清蛋白(诸如人血清白蛋白)、缓冲物质,诸如磷酸盐、甘氨酸、山梨酸、山梨酸钾、饱和植物脂肪酸的偏甘油酯混合物、水、盐或电解质,诸如硫酸鱼精蛋白、磷酸氢二钠、磷酸氢钾、氯化钠、锌盐、胶体二氧化硅、三硅酸镁、聚乙烯吡咯烷酮、纤维素基物质、聚乙二醇、羧甲基纤维素钠、聚丙烯酸酯、蜡、聚乙烯聚氧丙烯嵌段聚合物、聚乙二醇和羊毛脂。

[0885] 本发明的组合物可以口服、经肠胃外(包括皮下、肌肉内、静脉内和皮内)、通过吸入喷雾、局部、直肠、经鼻、经口腔、经阴道或通过植入式储库施用。在一些实施方案中,所提供的化合物或组合物是经静脉内或口服施用。

[0886] 如本文所用,术语“肠胃外”包括经皮下、静脉内、肌肉内、眼内、玻璃体内、关节内、滑膜内、胸骨内、鞘内、肝内、腹膜内、病变内和颅内注射或输注技术。优选地,所述组合物是口服、皮下、腹膜内或静脉内施用。本发明组合物的无菌可注射形式可以是水性或油性悬浮液。这些悬浮液可以根据本领域中已知的技术使用合适的分散或润湿剂和悬浮剂进行配制。无菌可注射制剂还可以是处于无毒肠胃外可接受的稀释剂或溶剂中的无菌可注射溶液或悬浮液,例如,呈1,3-丁二醇溶液形式。可以采用的可接受媒介物和溶剂是水、林格氏溶液和等渗透压氯化钠溶液。另外,无菌不挥发油类通常用作溶剂或悬浮介质。

[0887] 本发明的药学上可接受的组合物可以呈任何口服可接受的剂型口服施用,包括但不限于胶囊剂、片剂、水性悬浮液或溶液。在供口服使用的片剂的情况下,常用载体包括乳糖和玉米淀粉。典型地还加入润滑剂,诸如硬脂酸镁。对于呈胶囊剂形式口服施用,可用的稀释剂包括乳糖和干玉米淀粉。当需要口服使用的水性悬浮液时,将活性成分与乳化和悬浮剂组合。需要时还可以加入某些甜味剂、调味剂或着色剂。在一些实施方案中,所提供的口服制剂经过配制以用于立即释放或持续/延迟释放。在一些实施方案中,所述组合物适于经口腔或舌下施用,包括片剂、口含锭和软锭剂。本文公开的化合物还可以呈微囊封形式。

[0888] 本发明的组合物可以通过经皮、通过局部途径递送,配制为施用棒、溶液、悬浮液、乳液、凝胶、乳膏、软膏、糊剂、胶冻、涂剂、粉剂和气雾剂。口服制剂包括适合被患者摄入的片剂、丸剂、粉剂、糖锭、胶囊剂、液体、口含锭、扁囊剂、凝胶、糖浆、浆液、悬浮液等。固体形式制剂包括粉剂、片剂、丸剂、胶囊、扁囊、栓剂和可分散颗粒剂。液体形式制剂包括溶液、悬浮液和乳液,例如水或水/丙二醇溶液。本发明的组合物可以另外包括用于提供持续释放和/或安慰的组分。此类组分包括高分子量、阴离子拟粘膜聚合物、胶凝聚糖和细粉状药物载体基质。这些组分更详细论述于美国专利号4,911,920、5,403,841、5,212,162和4,861,760中。这些专利的全部内容出于所有目的以全文引用的方式并入本文。本发明的组合物还可以作为微球体递送以便在体内缓慢释放。举例来说,微球体可以通过皮内注射在皮下缓慢释放的含药物微球体(参见Rao, *J. Biomater Sci. Polym. Ed.* 7:623-645, 1995)、作为生物可降解并且可注射的凝胶制剂(参见例如Gao *Pharm. Res.* 12:857-863, 1995)或作为口服施用的微球体(参见例如Eyles, *J. Pharm. Pharmacol.* 49:669-674, 1997)来施用。在另一个实施方案中,本发明组合物的制剂可以通过使用与细胞膜融合或被吞噬的脂质体,例如,通过采用结合至细胞表面膜蛋白受体从而引起吞噬的与脂质体连接的受体配体进行递送。通过使用脂质体,尤其在脂质体表面携带对靶细胞具特异性或以其他方式优先针对具体性器官的受体配体时,可以聚焦本发明组合物体内递送至靶细胞中。(参见例如Al-Muhammed, *J. Microencapsul.* 13:293-306, 1996; Chonn, *Curr. Opin. Biotechnol.* 6:698-708, 1995; Ostro, *J. Hosp. Pharm.* 46:1576-1587, 1989)。本发明的组合物还可以作为纳米颗粒递送。

[0889] 替代地,本发明的药学上可接受的组合物可以呈供直肠施用的栓剂形式施用。本发明的药学上可接受的组合物还可以局部施用,尤其当治疗目标包括局部施用容易企及的区域或器官时,包括眼、皮肤或下肠道疾病。容易针对这些区域或器官中的每一个制备合适的局部制剂。

[0890] 在一些实施方案中,为了延长药物的作用,通常期望减缓来自皮下或肌肉内注射的药物的吸收。这可以通过使用具有不良水溶解度的结晶或非晶态材料的液体悬浮液来实现。药物的吸收速率则取决于它的溶解速率,而溶解速率又可能取决于晶体大小和晶体形式。替代地,通过将药物溶解或悬浮在油媒介物中来实现肠胃外施用的药物形式的延迟吸收。

[0891] 尽管对本文提供的药物组合物的描述主要针对适合施用至人类的药物组合物,但本领域技术人员应当理解,此类组合物一般适合施用至各种动物。应当充分理解可以对适合施用至人类的药物组合物进行修饰以使所述组合物适合施用至各种动物,并且普通兽药物理学家可以利用普通实验来设计和/或进行此类修饰。

[0892] 出于施用容易性和剂量均匀性,本文提供的化合物,例如式(I)、式(II)或式(III)化合物典型地配制为剂量单位形式,例如单个单位剂型。然而,应当理解,本发明的组合物的总每日用量将由主治医师在合理医学判断范围内决定。用于任何特定受试者或生物体的具体治疗有效剂量水平将取决于多种因素,包括所治疗的疾病和病症的严重程度;所采用的具体活性成分的活性;所采用的具体组合物;受试者的年龄、体重、一般健康状况、性别和饮食;所采用的具体活性成分的施用时间、施用途径和排泄速率;治疗的持续时间;与所采用的具体活性成分组合或同时使用的药物;和医学领域中众所周知的类似因素。

[0893] 实现有效量所需的化合物的确切量将因受试者而异,取决于例如受试者的物种、年龄和一般状况、副作用或病症的严重程度、特定化合物的特性、施用模式等等。可以每天三次、每天两次、每天一次、每隔一天、每第三天、每周、每两周、每三周或每四周递送所期望的剂量。在某些实施方案中,可以使用多次施用(例如,两次、三次、四次、五次、六次、七次、八次、九次、十次、十一次、十二次、十三次、十四次或更多次施用)来递送所期望的剂量。

[0894] 应当理解,如本文描述的剂量范围提供关于将所提供的药物组合物施用至成人的指导。欲施用至例如儿童或青少年的量可以由医学从业者或本领域技术人员确定,并且可以低于或等于施用至成人的量。

[0895] 还应当理解,本文公开的化合物或组合物可以与一种或多种其他药剂组合施用。化合物或组合物可以与改善其生物利用度、降低和/或改变其代谢、抑制其排泄和/或改变其体内分布的其他药剂组合施用。还应当理解,所采用的疗法对相同病症可以实现所期望的效果,和/或它可以实现不同的效果。

[0896] 化合物或组合物可以与一种或多种其他药剂同时、在其之前或之后施用,这可用于例如组合疗法。药剂包括治疗活性剂。药剂还包括预防活性剂。每一种其他药剂可以按针对所述药剂确定的剂量和/或时间表来施用。其他药剂还可以与彼此和/或与本文描述的化合物或组合物一起以单次剂量施用或以不同的剂量分开施用。方案中采用的特定组合将考虑本发明化合物与其他药剂的相容性和/或欲实现的治疗和/或预防效果。一般来说,组合中使用的其他药剂有望以不超过它们单独使用时的水平的水平使用。在一些实施方案中,组合中所使用的水平将低于单独使用的水平。

[0897] 示例性其他药剂包括但不限于抗增殖剂、抗癌剂、抗糖尿病剂、消炎剂、免疫抑制剂和止痛剂。药剂包括有机小分子,诸如药物化合物(例如,如美国联邦法规(CFR)提供的由美国食品与药物管理局批准的化合物)、肽、蛋白质、碳水化合物、单糖、寡糖、多糖、核蛋白、粘蛋白、脂蛋白、合成多肽或蛋白质、与蛋白质、糖蛋白、类固醇、核酸、DNA、RNA、核苷酸、核

昔、寡核苷酸、反义寡核苷酸、脂质、激素、维生素和细胞连接的小分子。

[0898] 由本发明提供的药物组合物包括其中含有治疗有效量,即,以对实现其预定目的有效的量的活性成分(例如本文,包括实施方案或实施例描述的化合物)的组合物。对特定应用有效的实际量将尤其取决于所治疗的疾患。当在诸多方法中施用以治疗疾病时,此类组合物将含有对实现所期望的结果,例如抑制靶分子(例如PTPN2和/或PTPN1)的活性和/或减轻、消除或减缓疾病症状的进展有效的量的活性成分。本文公开的化合物的治疗有效量的确定完全在本领域技术人员的能力范围内,尤其根据本文的详细公开内容。

[0899] 施用至哺乳动物的剂量和频率(单次剂量或多次剂量)可以取决于多种因素,例如所述哺乳动物是否罹患另一种疾病和它的施用途径;接受者的体型、年龄、性别、健康、体重、身体质量指数和饮食;所治疗的疾病的症状的性质和程度、并行治疗的种类、所治疗的疾病的并发症或其他健康相关问题。其他治疗方案或治疗剂可以与本文公开的方法、化合物和组合物联合使用。对确定剂量的调节和控制(例如频率和持续时间)完全在本领域技术人员的能力范围内。

[0900] 对于本文描述的任何化合物,治疗有效量可以由细胞培养测定法初步确定。目标浓度将是能够实现本文描述的方法的那些活性化合物的浓度,如使用本文描述或本领域已知的方法所测量。

[0901] 如本领域众所周知,用于人类的治疗有效量还可以由动物模型确定。举例来说,用于人类的剂量可以经过配制以实现发现在动物中有效的浓度。在人类中的剂量可以通过如以上所描述来监测化合物有效性并且向上或向下调节剂量加以调节。基于以上描述的方法和其他方法调节剂量以便在人类中实现最大功效完全在本领域一般技术人员的能力范围内。

[0902] 剂量可以取决于患者的要求和所采用的化合物。在本发明的上下文中,施用至患者的剂量应当足以在一段时间内影响患者的有益治疗反应。剂量的大小还将由任何不利副作用的存在、性质和程度决定。特定情形的适当剂量的确定在医师的技术范围内。一般来说,以小于化合物的最佳剂量的较小剂量开始治疗。此后,以小增量增加剂量,直至在多种情形下达到最佳效果。可以个别地调节剂量用量和间隔以提供对所治疗的特定临床适应症有效的施用化合物水平。这将提供与受试者的疾病状态的严重程度相称的治疗方案。

[0903] 利用本文提供的教授内容,可以计划不会造成实质性毒性但对治疗特定患者显示的临床症状有效的有效预防性或治疗性治疗方案。这个计划将包括通过考虑诸如化合物功效、相对生物利用度、患者体重、不利副作用的存在和严重程度、优选施用模式和所选剂的毒性概况等因素而谨慎地选择活性化合物。

[0904] 本发明还涵盖药盒(例如药物包装)。本文提供的药盒可用于预防和/或治疗疾病(例如,癌症、2型糖尿病、肥胖症、代谢疾病或本文描述的其他疾病或疾患)。

[0905] 所提供的药盒可以包含本发明的药物组合物或化合物和容器(例如,小瓶、安瓿、瓶子、注射器和/或分配器套装,或其他合适的容器)。在一些实施方案中,所提供的药盒可以任选地还包括第二容器,所述第二容器包含用于稀释或悬浮本发明药物组合物或化合物的药物赋形剂。在一些实施方案中,将容器和第二容器中提供的本发明药物组合物或化合物组合以形成一个单位剂型。

[0906] 因此,在一方面,提供药盒,所述药盒包括第一容器,所述第一容器包含本文公开

的化合物。在某些实施方案中,所述药盒可用于预防和/或治疗受试者的增殖性疾病。在某些实施方案中,所述药盒还包括关于向受试者施用所公开的化合物以预防和/或治疗本文描述的疾病的说明书。

[0907] 治疗方法

[0908] 本发明提供了包含本文公开的化合物,例如式(I)、式(II)或式(III)化合物的化合物、组合物和方法。在一些实施方案中,本文公开的化合物、组合物和方法用于预防或治疗疾病、病症或疾患。示例性疾病、病症或疾患包括但不限于癌症、2型糖尿病、代谢综合征、肥胖症或代谢疾病。

[0909] 癌症

[0910] 在一些实施方案中,本文公开的化合物,例如式(I)、式(II)或式(III)化合物用于治疗癌症。如本文所用,“癌症”是指人类癌症和癌瘤、肉瘤、腺癌、淋巴瘤、白血病、黑素瘤等,包括实体和淋巴癌、肾癌、乳腺癌、肺癌、膀胱癌、结肠癌、卵巢癌、前列腺癌、胰腺癌、胃癌、脑癌、头颈癌、皮肤癌、子宫癌、睾丸癌、神经胶质瘤、食道癌、肝癌(包括肝肿瘤)、淋巴瘤,包括B急性成淋巴细胞性淋巴瘤、非霍奇金氏淋巴瘤(non-Hodgkin's lymphomas)(例如伯基特氏淋巴瘤(Burkitt's lymphomas)、小细胞淋巴瘤和大细胞淋巴瘤)、霍奇金氏淋巴瘤、白血病(包括AML、ALL和CML)和/或多发性骨髓瘤。在一些其他情况下,“癌症”是指肺癌、乳腺癌、卵巢癌、白血病、淋巴瘤、黑素瘤、胰腺癌、肉瘤、膀胱癌、骨癌、脑癌、宫颈癌、结肠癌、食道癌、胃癌、肝癌、头颈癌、肾癌、骨髓瘤、甲状腺癌、前列腺癌、转移性癌症或癌瘤。

[0911] 如本文所用,术语“癌症”是指在哺乳动物中发现的所有类型的癌症、赘瘤或恶性肿瘤,包括白血病、淋巴瘤、癌瘤和肉瘤。可以用本文提供的化合物、药物组合物或方法治疗的示例性癌症包括淋巴瘤、肉瘤、膀胱癌、骨癌、脑肿瘤、宫颈癌、结肠癌、食道癌、胃癌、头颈癌、肾癌、骨髓瘤、甲状腺癌、白血病、前列腺癌、乳腺癌(例如ER阳性、ER阴性、化疗抗性、赫赛汀(herceptin)抗性、HER2阳性、阿霉素(doxorubicin)抗性、它莫西芬抗性、导管癌、小叶癌、原发性、转移性)、卵巢癌、胰腺癌、肝癌(例如肝细胞癌)、肺癌(例如非小细胞肺癌、鳞状细胞肺癌、腺癌、大细胞肺癌、小细胞肺癌、类癌瘤、肉瘤)、多形性成胶质细胞瘤、神经胶质瘤或黑素瘤。其他实例包括甲状腺癌、内分泌系统癌、脑癌、乳腺癌、宫颈癌、结肠癌、头颈癌、肝癌、肾癌、肺癌、非小细胞肺癌、黑素瘤、间皮瘤、卵巢癌、肉瘤、胃癌、子宫癌或髓母细胞瘤、霍奇金氏病、非霍奇金氏淋巴瘤、多发性骨髓瘤、成神经细胞瘤、神经胶质瘤、多形性成胶质细胞瘤、卵巢癌、横纹肌肉瘤、原发性血小板增多症、原发性巨球蛋白血症、原发性脑肿瘤、癌症、恶性胰脏胰岛素瘤、恶性类癌瘤、膀胱癌、恶变前皮肤病变、睾丸癌、淋巴瘤、甲状腺癌、成神经细胞瘤、食道癌、生殖泌尿道癌、恶性高钙血症、子宫内膜癌、肾上腺皮层癌、内分泌或外分泌胰脏赘瘤、髓样甲状腺癌、髓样甲状腺癌瘤、黑素瘤、结肠直肠癌、乳头状甲状腺癌、肝细胞癌、柏哲德氏乳头病(Paget's Disease of the Nipple)、叶状肿瘤、小叶癌瘤、导管癌瘤、胰脏星形细胞癌、肝脏星形细胞癌或前列腺癌。

[0912] 术语“白血病”广义上是指血液形成器官的渐进性恶性病,而且一般以血液和骨髓中的白细胞及其前驱细胞的畸态增殖和发育为特征。白血病在临床上一般基于以下各项进行分类:(1)疾病的持续时间和特征:急性或慢性;(2)所涉及的细胞类型:骨髓(骨髓原性)、淋巴(淋巴原性)或单核细胞性;以及(3)血液中的异常细胞数目增加或不增加:白血性或非白血性(亚白血性)。可以用本文提供的化合物、药物组合物或方法治疗的示例性白血病包

括例如急性非淋巴细胞白血病、慢性淋巴细胞性白血病、急性粒细胞性白血病、慢性粒细胞性白血病、急性前骨髓细胞性白血病、成人T细胞白血病、非白血性白血病、白细胞性白血病、嗜碱性白血病、母细胞白血病、牛白血病、慢性髓细胞性白血病、皮肤白血病、胚胎性白血病、嗜酸性粒细胞性白血病、格罗斯氏白血病(Gross' leukemia)、毛细胞性白血病、成红细胞性白血病、血胚细胞性白血病、组织细胞性白血病、干细胞性白血病、急性单核细胞性白血病、白细胞减少性白血病、淋巴性白血病、成淋巴细胞性白血病、淋巴细胞性白血病、淋巴原性白血病、淋巴细胞样白血病、淋巴肉瘤细胞性白血病、肥大细胞性白血病、巨核细胞性白血病、成小髓细胞性白血病、单核细胞性白血病、成髓细胞性白血病、骨髓性白血病、骨髓粒细胞性白血病、骨髓单核细胞性白血病、内格利氏白血病(Naegeli leukemia)、浆细胞性白血病、多发性骨髓瘤、浆细胞性白血病、前髓细胞性白血病、里德尔细胞性白血病(Rieder cell leukemia)、希林氏白血病(Schilling's leukemia)、干细胞性白血病、亚白血性白血病或未分化细胞性白血病。

[0913] 术语“肉瘤”一般是指由胚胎结缔组织样物质组成的肿瘤,而且一般由包埋在纤维状或同质物质中的紧密堆积细胞构成。可以用本文提供的化合物、药物组合物或方法治疗的肉瘤包括软骨肉瘤、纤维肉瘤、淋巴肉瘤、黑素肉瘤、粘液肉瘤、骨肉瘤、阿贝美西氏肉瘤(Abemethy'ssarcoma)、脂肉瘤、脂肪肉瘤、肺泡状软部肉瘤、釉母细胞肉瘤、葡萄样肉瘤、绿色肉瘤、绒膜癌瘤、胚胎性肉瘤、威尔姆斯瘤肉瘤(Wilms' tumor sarcoma)、子宫内膜肉瘤、基质肉瘤、尤因氏肉瘤(Ewing's sarcoma)、筋膜肉瘤、成纤维细胞肉瘤、巨细胞肉瘤、粒细胞肉瘤、霍奇金氏肉瘤、自发多发性有色出血性肉瘤、B细胞性成免疫细胞肉瘤、淋巴瘤、T细胞性成免疫细胞肉瘤、詹森氏肉瘤(Jensen's sarcoma)、卡波西氏肉瘤(Kaposi's sarcoma)、枯氏细胞肉瘤(Kupffer cell sarcoma)、血管肉瘤、白血病性肉瘤、恶性间叶瘤肉瘤、骨膜外肉瘤、网状细胞肉瘤、劳斯氏肉瘤(Rous sarcoma)、浆液囊性肉瘤、滑膜肉瘤或毛细血管扩张肉瘤。

[0914] 术语“黑素瘤”被视为意指由皮肤和其他器官的黑素细胞系统产生的肿瘤。可以用本文提供的化合物、药物组合物或方法治疗的黑素瘤包括例如肢端雀斑样痣黑素瘤、无黑素性黑素瘤、良性青少年性黑素瘤、克劳德曼氏黑素瘤(Cloudman's melanoma)、S91黑素瘤、哈-帕二氏黑素瘤(Harding-Passey melanoma)、青少年性黑素瘤、恶性雀斑样痣黑素瘤、恶性黑素瘤、结节性黑素瘤、甲下黑素瘤或浅表扩散性黑素瘤。

[0915] 术语“癌瘤”是指倾向于浸润周围组织并引起转移的由上皮细胞组成的恶性新生物。可以用本文提供的化合物、药物组合物或方法治疗的示例性癌瘤包括例如甲状腺髓样癌、家族性甲状腺髓样癌、腺癌、腺泡癌、腺囊性癌、腺样囊性癌、腺瘤癌、肾上腺皮质癌、肺泡癌、肺泡细胞癌、基底细胞癌、基底样癌、基底鳞状细胞癌、支气管肺泡癌、支气管癌、支气管原性癌、脑状癌、胆管细胞癌、绒毛膜癌、胶样癌、粉刺癌、子宫体癌、筛状癌、铠甲状癌、皮肤癌、柱状癌、柱状细胞癌、管癌、管状癌、硬膜癌、胚胎癌、脑样癌、表皮样癌、上皮腺癌、外生性癌、溃疡前癌、纤维状癌、胶样癌、胶状癌、巨细胞癌、巨细胞癌、腺癌、粒层细胞癌、毛发基质癌、血样癌、肝细胞癌、许特莱氏细胞癌(Hurthle cell carcinoma)、透明癌、肾上腺样癌、婴儿胚胎癌、原位癌、表皮内癌、上皮内癌、克罗姆佩切氏癌(Krompecher's carcinoma)、库尔奇基氏细胞癌(Kulchitzky-cell carcinoma)、大细胞癌、扁豆状癌、豆状癌、脂肪瘤性癌、小叶癌、淋巴上皮癌、髓质癌、髓样癌、黑素癌、黑痣癌、粘液样癌、粘液癌、

粘液细胞癌、粘液表皮样癌、粘液性癌、粘液腺癌、粘液瘤样癌、鼻咽癌、燕麦细胞癌、骨化性癌、骨样癌、乳头状癌、门静脉周癌、侵袭前癌、蜂状上皮细胞癌、糜烂性癌、肾脏肾细胞癌、储备细胞癌、肉瘤癌、施奈德氏癌、硬化癌、阴囊癌、印戒细胞癌、单纯性癌、小细胞癌、马铃薯状癌、球状细胞癌、梭形细胞癌、海绵状癌、鳞状癌、鳞状细胞癌、线状癌、毛细血管扩张性癌、毛细血管扩张癌、移行细胞癌、结节性癌、管状癌、结节性癌、疣状癌或绒毛状癌。

[0916] 在一些实施方案中,本文公开的化合物,例如式(I)、式(II)或式(III)化合物用于治疗胰腺癌、乳腺癌、多发性骨髓瘤、分泌细胞癌。举例来说,本文的某些方法通过降低或减少或预防癌症的发生、生长、转移或进展来治疗癌症。在一些实施方案中,本文描述的方法可以用于通过减轻或消除癌症症状来治疗癌症。在一些实施方案中,本文公开的化合物,例如式(I)、式(II)或式(III)化合物可以作为组合物中的单一剂或与组合物中的另一种剂组合用于治疗本文描述的癌症(例如,胰腺癌、乳腺癌、多发性骨髓瘤、分泌细胞癌)。

[0917] 在一些实施方案中,化合物(本文描述的化合物,例如式(I)、式(II)或式(III)化合物)和组合物(例如,包含本文描述的化合物,例如式(I)、式(II)或式(III)化合物的组合物)与癌症免疫疗法(例如检查点阻断抗体)一起用于治疗例如罹患本文描述的疾病或病症(例如异常细胞生长,例如癌症(例如本文描述的癌症))的受试者(例如人类受试者)。本文描述的方法包括向存在异常细胞生长(诸如癌症)的受试者施用本文描述的化合物,例如式(I)、式(II)或式(III)化合物和免疫疗法。示例性免疫疗法包括但不限于以下。

[0918] 在一些实施方案中,所述免疫治疗剂是抑制免疫检查点阻断途径的化合物(例如,配体、抗体)。在一些实施方案中,所述免疫治疗剂是抑制吡咯啉2,3-双氧合酶(IDO)途径的化合物。在一些实施方案中,所述免疫治疗剂是拮抗STING途径的化合物。癌症免疫疗法是指使用免疫系统治疗癌症。用于治疗癌症的三组免疫疗法包括基于细胞的治疗、基于抗体的治疗和细胞因子治疗。所有群组都利用癌细胞在其表面上呈递可以被免疫系统检测到的细微不同的结构(例如分子结构;抗原、蛋白质、分子、碳水化合物)。癌症免疫疗法(例如抗肿瘤免疫疗法或抗肿瘤免疫治疗剂)包括但不限于免疫检查点抗体(例如PD-1抗体、PD-L1抗体、PD-L2抗体、CTLA-4抗体、TIM3抗体、LAG3抗体、TIGIT抗体);以及癌症疫苗(例如抗肿瘤疫苗或基于新抗原的疫苗,诸如肽或RNA疫苗)。

[0919] 基于细胞的治疗(例如癌症疫苗)通常涉及从罹患癌症的受试者的血液抑或肿瘤取出免疫细胞。对肿瘤具有特异性的免疫细胞将被激活、生长并返回罹患癌症的受试者,其中免疫细胞提供针对癌症的免疫反应。可以按这种方式使用的细胞类型有例如自然杀伤细胞、淋巴因子激活杀伤细胞、细胞毒性T细胞、树突状细胞、CAR-T治疗(例如,被T细胞工程改造以靶向特定抗原的嵌合抗原受体T细胞)、TIL治疗(例如施用肿瘤浸润淋巴细胞)、TCR基因治疗、蛋白质疫苗和核酸疫苗。示例性基于细胞的治疗是Provence。在一些实施方案中,基于细胞的治疗是CAR-T治疗。

[0920] 白介素-2和干扰素- $\alpha$ 是调控和协调免疫系统的行为的蛋白质细胞因子的实例。

[0921] 利用新抗原的癌症疫苗

[0922] 新抗原是由肿瘤特异性突变基因编码的抗原。技术创新使得有可能剖析对由于肿瘤特异性突变而产生的患者特异性新抗原的免疫反应,并且新兴数据表明此类新抗原的识别是临床免疫疗法活性的主要因素。这些观察结果表明新抗原负载可以在癌症免疫治疗中形成生物标记物。正在开发许多新颖治疗方法来选择性地增强针对这类抗原的T细胞反应

性。一种靶向新抗原的方法是通过癌症疫苗。可以使用肽或RNA,例如合成肽或合成RNA来开发这些疫苗。

[0923] 抗体疗法是由免疫系统产生并结合至细胞表面上的靶抗原的抗体蛋白。抗体典型地由一个或多个免疫球蛋白基因或其片段编码。在正常生理学中,免疫系统使用抗体来抵抗病原体。每一种抗体对一种或数种蛋白质具有特异性,并且使用结合至癌症抗原的那些抗体例如用于治疗癌症。抗体能够特异性地结合抗原或抗原决定基(Fundamental Immunology,第3版,Paul,W.E编,Raven Press,N.Y.(1993)。即使在异源蛋白质和其他生物制剂群体存在下,也与相应的抗原或抗原决定基发生特异性结合。抗体的特异性结合表明它以远大于与无关抗原结合的亲和力结合至它的靶抗原或抗原决定基。亲和力的相对差异通常高出至少25%,更通常高出至少50%,最通常高出至少100%。所述相对差异可以是例如至少2倍、至少5倍、至少10倍、至少25倍、至少50倍、至少100倍或至少1000倍。

[0924] 示例性抗体类型包括但不限于人源、人源化、嵌合、单克隆、多克隆、单链、抗体结合片段和双功能抗体。一旦结合至癌症抗原,抗体就可以诱导抗体依赖性细胞介导的细胞毒性,激活补体系统,预防受体与其配体相互作用,或者递送化疗或辐射的有效负载,这些都可能致细胞死亡。用于治疗癌症的示例性抗体包括但不限于阿仑单抗(Alemtuzumab)、贝伐珠单抗(Bevacizumab)、本妥昔单抗维多汀(Bretuximab vedotin)、西妥昔单抗(Cetuximab)、吉妥珠单抗奥佐米星(Gemtuzumab ozogamicin)、替伊莫单抗(Ibritumomab tiuxetan)、伊匹单抗(Ipilimumab)、奥法木单抗(Ofatumumab)、帕尼单抗(Panitumumab)、利妥昔单抗(Rituximab)、托西莫单抗(Tositumomab)、曲妥珠单抗(Trastuzumab)、纳武单抗(Nivolumab)、派姆单抗(Pembrolizumab)、阿维鲁单抗(Avelumab)、度伐鲁单抗(durvalumab)和皮地珠单抗(pidilizumab)。

[0925] 检查点阻断抗体

[0926] 在一些实施方案中,本文描述的方法包括治疗罹患本文描述的疾病或病症的人类受试者,所述方法包括施用包含癌症免疫疗法(例如免疫治疗剂)的组合物。在一些实施方案中,所述免疫治疗剂是抑制免疫检查点阻断途径的化合物(例如抑制剂或抗体)。在正常生理条件下,免疫检查点蛋白维持自身耐受性(例如防止自身免疫力)并在免疫系统响应于例如病原体感染时保护组织免受损害。作为重要的免疫抗性机制,免疫检查点蛋白可能因肿瘤而失调(Pardoll,Nature Rev.Cancer,2012,12,252-264)。共刺激受体激动剂或抑制信号拮抗剂(例如免疫检查点蛋白)扩增了抗原特异性T细胞反应。阻断免疫检查点的抗体不直接靶向肿瘤细胞,而是典型地靶向淋巴细胞受体或其配体以增强内源抗肿瘤活性。

[0927] 示例性检查点阻断抗体包括但不限于抗CTLA-4、抗PD-1、抗LAG3(例如,针对淋巴细胞激活基因3的抗体)和抗TIM3(例如,针对T细胞膜蛋白3的抗体)。示例性抗CTLA-4抗体包括但不限于伊匹单抗(ipilimumab)和曲美木单抗(tremelimumab)。示例性抗PD-1配体包括但不限于PD-L1(例如B7-H1和CD274)和PD-L2(例如B7-DC和CD273)。示例性抗PD-1抗体包括但不限于纳武单抗(例如MDX-1106、BMS-936558或ONO-4538)、CT-011、AMP-224、派姆单抗(商标名Keytruda)和MK-3475。示例性PD-L1特异性抗体包括但不限于BMS936559(例如MDX-1105)、MEDI4736和MPDL-3280A。示例性检查点阻断抗体还包括但不限于IMP321和MGA271。

[0928] T调控细胞(例如CD4+、CD25+或T-reg)还参与维持自身抗原与非自身(例如外来)

抗原之间的区分,并且可以代表许多癌症中抑制免疫反应的重要机制。T-reg细胞可以由胸腺产生(例如“天然T-reg”),或者可以在周围耐受性诱导的情形下从成熟T细胞分化(例如“诱导性T-reg”)。使T-reg细胞的作用最小化的策略将因此有望促进对肿瘤的免疫反应。

#### [0929] IDO途径抑制剂

[0930] IDO途径通过抑制T细胞功能和促成局部肿瘤免疫逃避来调控免疫反应。抗原呈递细胞(APC)的IDO表达可能导致色胺酸耗竭,并且引起抗原特异性T细胞能量和调控T细胞募集。一些肿瘤甚至表达IDO以便从免疫系统屏蔽它们自身。抑制IDO或IDO途径的化合物激活免疫系统以侵袭癌症(例如受试者的肿瘤)。示例性IDO途径抑制剂包括吲哚莫德(indoximod)、依帕卡司他(epacadostat)和EOS200271。

#### [0931] STING途径激动剂

[0932] 干扰素基因刺激物(STING)是在响应于胞质核酸配体激活I型干扰素中起重要作用的衔接蛋白。证据表明STING途径参与诱导抗肿瘤免疫反应。举例来说,激活癌细胞中的STING依赖性途径可以导致免疫细胞的肿瘤浸润和抗癌免疫反应调节。正在开发STING激动剂作为一类癌症治疗剂。示例性STING激动剂包括MK-1454和ADU-S100。

#### [0933] 共刺激抗体

[0934] 在一些实施方案中,本文描述的方法包括治疗罹患本文描述的疾病或病症的人类受试者,所述方法包括施用包含癌症免疫疗法(例如免疫治疗剂)的组合物。在一些实施方案中,所述免疫治疗剂是共刺激抑制剂或抗体。在一些实施方案中,本文描述的方法包括耗竭或激活抗4-1BB、抗OX40、抗GITR、抗CD27和抗CD40及其变体。

[0935] 本发明的方法预期单次以及多次施用治疗有效量的如本文描述的化合物。化合物,例如本文描述的化合物,可以取决于受试者疾患的性质、严重性和程度定期施用。在一些实施方案中,本文描述的化合物是以单次剂量形式施用。在一些实施方案中,本文描述的化合物以多次剂量形式施用。

#### [0936] 代谢疾病

[0937] 在一些实施方案中,本文公开的化合物,例如式(I)、式(II)或式(III)化合物,被用于治疗代谢疾病。如本文所用,术语“代谢疾病”是指影响受试者的代谢过程的疾病或疾患。可以用本文公开的化合物,例如式(I)、式(II)或式(III)化合物治疗的示例性代谢疾病包括非酒精性脂肪性肝炎(NASH)、非酒精性脂肪性肝病(NAFLD)、肝脏纤维化、肥胖症、心脏病、动脉粥样硬化、关节炎、胱氨酸症、糖尿病(例如I型糖尿病、II型糖尿病或妊娠期糖尿病)、代谢综合征、苯丙酮酸尿症、增生性视网膜病或卡恩斯-塞尔病。

[0938] 在一些实施方案中,本文公开的化合物,例如式(I)、式(II)或式(III)化合物,被用于通过减少或消除疾病的症状来治疗代谢疾病(例如本文描述的代谢疾病)。在一些实施方案中,治疗方法包括减少或消除症状,包括血压升高、血糖水平升高、体重增加、疲劳、视力模糊、腹痛、胀气、便秘、腹泻、黄疸等等。在一些实施方案中,本文公开的化合物,例如式(I)、式(II)或式(III)化合物可以作为组合物中的单一剂或与组合物中的另一种剂组合用于治疗代谢疾病。

[0939] 在一些实施方案中,本文公开的化合物作为包括所公开的例如式(I)、式(II)或式(III)化合物和药学上可接受的赋形剂的药物组合物提供。在所述方法的实施方案中,将所公开的化合物例如式(I)、式(II)或式(III)与第二剂(例如治疗剂)共同施用。在所述方法

的其他实施方案中,将所公开的化合物例如式(I)、式(II)或式(III)与第二剂(例如治疗剂)共同施用,以治疗有效量施用。

#### [0940] 组合疗法

[0941] 本发明提供了一种药物组合物,其包含本文公开的化合物,例如式(I)、式(II)或式(III)化合物,以及第二剂(例如第二治疗剂)。在一些实施方案中,所述药物组合物包括治疗有效量的第二剂(例如第二治疗剂)。在一些实施方案中,所述第二剂是用于治疗癌症、代谢疾病(例如2型糖尿病或肥胖症)或者顺利响应于PTPN2或PTPN1抑制剂治疗的疾病或病症的剂。

[0942] 本文描述的化合物可以与彼此、与已知可用于治疗癌症、代谢疾病(例如2型糖尿病或肥胖症)或者顺利响应于PTPN2或PTPN1抑制剂治疗的疾病或病症的其他活性剂、或与单独可能无效但可能有助于活性剂的功效的辅助剂组合使用。

[0943] 在一些实施方案中,共同施用包括一种活性剂在第二活性剂的0.5、1、2、4、6、8、10、12、16、20或24小时内施用。共同施用包括同时、大致同时(例如彼此在约1、5、10、15、20或30分钟内)或按任何顺序相继施用两种活性剂。在一些实施方案中,共同施用可以通过共同配制,即,制备包括两种活性剂的单一药物组合物来实现。在其他实施方案中,活性剂可以分开配制。在另一个实施方案中,活性剂和/或辅助剂可以彼此连接或结合。在一些实施方案中,本文描述的化合物可以与用于癌症、代谢疾病(例如2型糖尿病或肥胖症)或者顺利响应于PTPN2或PTPN1抑制剂治疗的疾病或病症的治疗组合。在诸多实施方案中,所述第二剂是抗癌剂。在诸多实施方案中,所述第二剂是化疗剂。在诸多实施方案中,所述第二剂是用于治疗代谢疾病的剂。在诸多实施方案中,所述第二剂是抗糖尿病剂。在一些实施方案中,所述第二剂是抗肥胖剂。

#### [0944] 抗癌剂

[0945] “抗癌剂”根据其平常普通含义加以使用,并且是指具有抗赘生性质或能够抑制细胞生长或增殖的组合物(例如化合物、药物、拮抗剂、抑制剂、调节剂)。在一些实施方案中,抗癌剂是化疗剂。在一些实施方案中,抗癌剂是本文鉴定的在治疗癌症的方法中具有有效用的剂。在一些实施方案中,抗癌剂是被FDA或除美国以外的国家的类似管理机构批准用于治疗癌症的剂。抗癌剂的实例包括但不限于MEK(例如MEK1、MEK2或MEK1和MEK2)抑制剂(例如XL518、CI-1040、PD035901、司美替尼(selumetinib)/AZD6244、GSK1120212/曲美替尼(trametinib)、GDC-0973、ARRY-162、ARRY-300、AZD8330、PD0325901、U0126、PD98059、TAK-733、PD318088、AS703026、BAY 869766)、烷基化剂(例如环磷酰胺、异环磷酰胺(ifosfamide)、苯丁酸氮芥、白消安(busulfan)、美法仑(melphalan)、甲二氯二乙胺、尿嘧啶氮芥、噻替派(thiotepa)、亚硝基脲、氮芥类(例如甲二氯二乙胺、环磷酰胺、苯丁酸氮芥、美法仑)、乙烯亚胺和甲基三聚氰胺(例如六甲基三聚氰胺、噻替派)、烷基磺酸酯(例如白消安)、亚硝基脲(例如卡莫司汀(carmustine)、洛莫司汀(lomustine)、司莫司汀(semustine)、链脲霉素)、三氮烯(达卡巴嗪(decarbazine))、抗代谢物(例如5-硫唑嘌呤、甲酰四氢叶酸、卡培他滨(capecitabine)、氟达拉滨(fludarabine)、吉西他滨(gemcitabine)、培美曲塞(pemetrexed)、雷替曲塞(raltitrexed)、叶酸类似物(例如胺甲喋呤)或嘧啶类似物(例如氟尿嘧啶、氟尿苷、阿糖胞苷)、嘌呤类似物(例如巯基嘌呤、硫鸟嘌呤、喷司他汀(pentostatin))等)、植物碱(例如长春新碱(vincristine)、长春花碱

(vinblastine)、长春瑞滨(vinorelbine)、长春地辛(vindesine)、鬼臼毒素(podophyllotoxin)、太平洋紫杉醇(paclitaxel)、欧洲紫杉醇(docetaxel)等)、拓扑异构酶抑制剂(例如伊立替康(irinotecan)、拓扑替康(topotecan)、安吡啶(amsacrine)、依托泊苷(etoposide)(VP 16)、磷酸依托泊苷、替尼泊苷(teniposide)等)、抗肿瘤抗生素(例如阿霉素、阿德里霉素(adriamycin)、道诺霉素(daunorubicin)、表阿霉素(epirubicin)、放线菌素(actinomycin)、博来霉素(bleomycin)、丝裂霉素(mitomycin)、米托蒽醌(mitoxantrone)、普卡霉素(plicamycin)等)、铂基化合物(例如顺铂(cisplatin)、奥沙利铂(oxaloplatin)、卡铂(carboplatin))、葱二酮(例如米托蒽醌)、取代的脲(例如羟基脲)、甲基胍衍生物(例如丙卡巴胍(procarbazine))、肾上腺皮质抑制剂(例如米托坦(mitotane)、氨鲁米特(aminoglutethimide))、表鬼臼毒素(例如依托泊苷)、抗生素(例如道诺霉素、阿霉素、博来霉素)、酶(例如L-天冬酰胺酶)、有丝分裂原激活蛋白激酶信号传导抑制剂(例如U0126、PD98059、PD184352、PD0325901、ARRY-142886、SB239063、SP600125、BAY43-9006、渥曼青霉素(wortmannin)或LY294002、Syk抑制剂、mTOR抑制剂、抗体(例如rituxan)、棉酚、genasense、多酚E、氯福辛(Chlorofusin)、全反式视黄酸(ATRA)、苔藓抑素、肿瘤坏死因子相关细胞凋亡诱导配体(TRAIL)、5-氮杂-2'-脱氧胞苷、全反式视黄酸、阿霉素、长春新碱、依托泊苷、吉西他滨、伊马替尼(imatinib)(Gleevec.RTM.)、格尔德霉素(geldanamycin)、17-N-烯丙基氨基-17-脱甲氧基格尔德霉素(17-AAG)、夫拉平度(flavopiridol)、LY294002、硼替佐米(bortezomib)、曲妥珠单抗、BAY11-7082、PKC412、PD184352、20-表-1,25-二羟基维生素D3;5-乙炔基尿嘧啶;阿比特龙(abiraterone);阿柔比星(aclarubicin);酰基富烯(acylfulvene);腺环戊醇(adecypenol);阿多来新(adozelesin);阿地白介素(aldesleukin);ALL-TK拮抗剂;六甲蜜胺(altretamine);氨莫司汀(ambamustine);阿米多斯(amidox);阿米福汀(amifostine);氨基乙酰丙酸(aminolevulinic acid);氨柔比星(amrubicin);安吡啶(amsacrine);阿那格雷(anagrelide);阿那曲唑(anastrozole);穿心莲内酯(andrographolide);血管生成抑制剂;拮抗剂D;拮抗剂G;安雷利克斯(antarelix);抗背侧化成形性蛋白(anti-dorsalizing morphogenetic protein)-1;抗雄激素(antiandrogen)、前列腺癌;抗雌激素药(antiestrogen);抗癌酮(antineoplaston);反义寡核苷酸;甘氨酸蚜肠菌素(aphidicolin glycinolate);细胞凋亡基因调节剂;细胞凋亡调节剂;无嘌呤核苷酸;ara-CDP-DL-PTBA;精氨酸脱氨酶;阿舒拉宁(asulacrine);阿他美坦(atamestane);阿莫司汀(atrimustine);阿司他汀(axinastatin)1;阿司他汀2;阿司他汀3;阿扎司琼(azasetron);阿扎毒素(azatoxin);重氮酪氨酸;浆果赤霉素III衍生物;巴拉诺(balanol);巴马司他(batimastat);BCR/ABL拮抗剂;苯并二氢卟吩;苯甲酰十字孢碱; $\beta$ 内酰胺衍生物; $\beta$ -阿勒新(beta-alethine); $\beta$ 克拉霉素(betaclamycin)B;桦木酸; $\beta$ FGF抑制剂;比卡米特(bicalutamide);比生群(bisantrene);双氮杂环丙基精胺;双奈法德(bisnafide);比司群(bistratene)A;比折来新(bizelesin);布雷福特(breflate);溴匹立明(bropirimine);布度钛(budotitane);丁胱亚磺基胍;卡泊三醇(calcipotriol);卡弗他丁(calphostin)C;喜树碱衍生物;金丝雀痘IL-2;卡培他滨;羧酰胺-氨基-三唑;甲酰氨基三唑;CaRestM3;CARN 700;软骨衍生抑制剂;卡折来新(carzelesin);酪蛋白激酶抑制剂(ICOS);栗精胺(castanospermine);杀菌肽B;西曲瑞克(cetrorelix);二氢卟吩;氯喹磺酰胺;西卡前列素

(cicaprost); 顺卞啉; 克拉屈滨 (cladribine); 克罗米芬 (clomifene) 类似物; 克霉唑 (clotrimazole); 考利斯霉素 (collismycin) A; 考利斯霉素 B; 考布他汀 (combretastatin) A4; 考布他汀类似物; 康进宁 (conagenin); 卡那贝西汀 (crambescidin) 816; 克立那醇 (crisnatol); 念珠藻素 (cryptophycin) 8; 念珠藻素 A 衍生物; 湾果素 (curacin) A; 环戊蒽醌 (cyclopentantraquinones); 环普拉坦 (cycloplatan); 塞培霉素 (cypemycin); 阿糖胞苷十八烷基磷酸酯; 细胞溶解因子; 细胞抑素; 达昔单抗 (dacliximab); 地西他滨 (decitabine); 脱氢膜海鞘素 (dehydrodidemnin) B; 地洛瑞林 (deslorelin); 地塞米松 (dexamethasone); 右异环磷酰胺 (dexifosfamide); 右雷佐生 (dexrazoxane); 右维拉帕米 (dexverapamil); 地吡醌 (diaziquone); 膜海鞘素 B; 地多西 (didox); 二乙基正精胺; 二氢-5-氮杂胞苷; 9-二氧霉素; 二苯基螺莫斯汀 (diphenyl spiromustine); 二十二醇; 多拉司琼 (dolasetron); 脱氧氟尿苷; 屈洛昔芬 (droloxifene); 屈大麻酚 (dronabinol); 倍癌霉素 (duocarmycin) SA; 依布硒 (ebselen); 依考莫司汀 (ecomustine); 依地福新 (edelfosine); 依决洛单抗 (edrecolomab); 依氟鸟氨酸 (eflornithine); 榄香烯 (elemene); 乙噻替氟 (emitefur); 表阿霉素 (epirubicin); 依立雄胺 (epristeride); 雌莫斯汀 (estramustine) 类似物; 雌激素激动剂; 雌激素拮抗剂; 依他硝唑 (etanidazole); 磷酸依托泊苷; 依西美坦 (exemestane); 法倔唑 (fadrozole); 法扎拉滨 (fazarabine); 维甲酰酚胺 (fenretinide); 非格司亭 (filgrastim); 非那雄胺 (finasteride); 夫拉平度; 氟卓斯汀 (flezelastine); 夫卢丝龙 (fluasterone); 氟达拉滨; 氟代道诺霉素 (fluorodaunorunicin); 福酚美克 (forfenimex); 福美坦 (formestane); 福司曲星 (fostriecin); 福莫司汀 (fotemustine); 德克萨斯卞啉钆 (gadolinium texaphyrin); 硝酸镓; 加洛他滨 (galocitabine); 加尼瑞克 (ganirelix); 明胶酶抑制剂; 吉西他滨; 谷胱甘肽抑制剂; 赫舒凡 (hepsulfam); 调节蛋白 (heregulin); 环己基双乙酰胺; 金丝桃素 (hypericin); 伊班膦酸 (ibandronic acid); 伊达比星 (idarubicin); 艾多昔芬 (idoxifene); 伊决孟酮 (idramantone); 伊莫福新 (ilmofosine); 伊洛马司他 (ilomastat); 咪唑并吡啶酮; 咪喹莫特 (imiquimod); 免疫刺激肽; 胰岛素样生长因子-1 受体抑制剂; 干扰素激动剂; 干扰素; 白介素; 碘苄胍 (iobenguane); 碘阿霉素; 4-甘薯苦醇 (ipomeanol); 伊罗普拉 (iroplact); 伊索拉定 (irsogladine); 异苯格唑 (isobengazole); 异高软海绵素 (isohomohalicondrin) B; 伊他司琼 (itasetron); 杰斯普拉克立德 (jasplakinolide); 卡哈拉立德 (kahalalide) F; 三醋酸片螺素 (lamellarin) -N; 兰瑞肽; 雷纳霉素 (leinamycin); 来格司亭 (lenograstim); 蘑菇多糖硫酸酯; 立托司他汀 (leptolstatin); 来曲唑 (letrozole); 白血病抑制因子; 白细胞 $\alpha$ 干扰素; 亮丙瑞林 (leuprolide) + 雌激素 + 孕酮; 亮丙瑞林; 左旋咪唑 (levamisole); 利阿唑 (liarazole); 线性聚胺类似物; 亲脂性二糖肽; 亲脂性铂化合物; 立索克林酰胺 (lissoclinamide) 7; 洛铂 (lobaplatin); 蚯蚓磷脂 (lombricine); 洛美曲索 (lometrexol); 氯尼达明 (lonidamine); 洛索蒽醌 (losoxantrone); 洛伐他汀 (lovastatin); 洛索立宾 (loxoribine); 勒托替康 (lurtotecan); 德克萨斯卞啉钆; 利索茶碱 (lysofylline); 溶解肽; 美坦辛 (maitansine); 慢诺他汀 (mannostatin) A; 马立马司他 (marimastat); 马索罗酚 (masoprocol); 马斯平 (maspin); 基质溶解蛋白 (matrilysin) 抑制剂; 基质金属蛋白酶抑制剂; 美诺立尔 (menogaril); 麦尔巴隆 (merbarone); 美替瑞林 (meterelin); 蛋氨酸酶; 灭吐灵 (metoclopramide); MIF 抑制剂; 米非司酮 (mifepristone); 米替福新 (miltefosine); 米

立司亭(mirimostim);错配双链RNA;米托胍脘(mitoguazone);二溴卫矛醇(mitolactol);丝裂霉素类似物;米托萘胺(mitonafide);米托毒素(mitotoxin)成纤维细胞生长因子-肥皂草素;米托蒽醌(mitoxantrone);莫法罗汀(mofarotene);莫拉司亭(molgramostim);单克隆抗体人绒毛膜促性腺激素;单磷酸基脂质A+分支杆菌细胞壁骨架;莫哌达醇(mopidamol);多药物抗性基因抑制剂;基于多肿瘤抑制剂1的疗法;芥类抗癌剂;印度洋海绵胺(mycaperoxide)B;分枝杆菌细胞壁提取物;米亚普龙(myriaporone);N-乙酰基地那林(acetyldinaline);N-取代的苯甲酰胺;那法瑞林(nafarelin);纳格瑞替(nagrestip);纳洛酮(naloxone)+镇痛新(pentazocine);纳帕万(napavin);萘萘二醇(naphterpin);那托司亭(nartograstim);奈达铂(nedaplatin);奈莫柔比星(nemorubicin);奈立膦酸(neridronic acid);中性内肽酶;尼鲁米特(nilutamide);尼萨霉素(nisamycin);氮氧化物调节剂;硝基氧抗氧化剂;尼托林(nitrullyn);06-苯甲基鸟嘌呤;奥曲肽(octreotide);奥可斯酮(okicenone);寡核苷酸;奥那司酮(onapristone);昂丹司琼(ondansetron);昂丹司琼;奥莱辛(oracin);口服细胞因子诱导剂;奥马铂(ormaplatin);奥沙特隆(osaterone);奥沙利铂(oxaliplatin);氧杂奥诺霉素(oxaunomycin);帕劳胺(palauamine);棕榈酰根霉素(palmitoylrhizoxin);帕米磷酸(pamidronic acid);人参炔三醇(panaxytriol);帕诺米芬(panomifene);副菌铁素(parabactin);帕折普汀(pazelliptine);培门冬酶(pegaspargase);培得星(peldesine);戊聚硫钠(pentosan polysulfate sodium);喷司他丁(pentostatin);喷托唑(pentrozole);全氟溴烷(perflubron);培磷酰胺(perfosfamide);紫苏子醇(perillyl alcohol);苯那霉素(phenazinomycin);乙酸苯酯(phenylacetate);磷酸酶抑制剂;皮西巴尼(picibanil);盐酸毛果芸香碱(pilocarpine hydrochloride);吡柔比星(pirarubicin);吡曲克辛(piritrexim);胎盘素(placetin)A;胎盘素B;纤维蛋白溶酶原激活因子抑制剂;铂错合物;铂化合物;铂-三胺错合物;卜吩姆钠(porfimer sodium);泊非霉素(porfiromycin);强的松(prednisone);丙基双吡啶酮;前列腺素(prostaglandin)J2;蛋白酶体抑制剂;基于蛋白A的免疫调节剂;蛋白激酶C抑制剂;微藻蛋白激酶C抑制剂;蛋白酪氨酸磷酸酶抑制剂;嘌呤核苷磷酸化酶抑制剂;紫红素(purpurins);吡唑啉吡啶(pyrazoloacridine);吡哆醛化血红蛋白聚氧乙烯结合物;raf拮抗剂;雷替曲塞(raltitrexed);雷莫司琼(ramosetron);ras法尼基蛋白转移酶抑制剂;ras抑制剂;ras-GAP抑制剂;脱甲瑞替普汀(retelliptine demethylated);依替膦酸铼Re186;根霉素(rhizoxin);核糖酶;RII维甲酰胺(retinamide);罗谷亚胺(rogletimide);罗希吐碱(rohitukine);罗莫肽(romurtide);罗喹美克(roquinimex);卢比格酮(rubiginone)B1;卢伯西(ruboxyl);沙芬戈(safingol);伞托平(saintopin);SarCNU;萨可菲醇(sarcophytol)A;沙格司亭(sargramostim);Sdi 1模拟物;司莫司汀;衰老源性抑制剂1;有义寡核苷酸;信号转导抑制剂;信号转导调节剂;单链抗原结合蛋白;西佐喃(sizofuran);索布佐生(sobuzoxane);硼卡钠(sodiumborocaptate);苯基乙酸钠;索尔醇(solverol);生长调节素结合蛋白;索纳明(sonermin);膦门冬酸(sparfosic acid);斯卡霉素(spicamycin)D;螺莫司汀(spiromustine);脾五肽(splenopentin);海绵抑素(spongistatin)1;角鲨胺(squalamine);干细胞抑制剂;干细胞分裂抑制剂;斯提酰胺(stipiamide);基质分解素抑制剂;斯菲诺辛(sulfinosine);超活性血管活性肠肽拮抗剂;苏拉迪塔(suradista);苏拉

明(suramin);苦马豆碱(swainsonine);合成粘多糖;他莫司汀(tallimustine);他莫昔芬甲碘化物(tamoxifenmethiodide);牛磺莫司汀(tauromustine);他扎罗汀(tazarotene);替可加兰钠(tecogalan sodium);替加氟(tegafur);碲吡喃洋(tellurapyrylium);端粒酶抑制剂;替莫泊芬(temoporfin);替莫唑胺(temozolomide);替尼泊昔;十氧化四氯;四佐胺(tetrazomine);泰立拉汀(thaliblastine);噻可拉林(thiocoraline);血小板生成素;血小板生成素模拟物;胸腺法新(thymalfasin);胸腺生成素受体激动剂;胸腺曲南(thymotrigan);促甲状腺激素;本紫红素乙酯锡;替拉扎明(tirapazamine);二氯环戊二烯钛;拓扑森汀(topsentin);托瑞米芬(toremifene);全能干细胞因子;翻译抑制剂;维甲酸(tretinoin);三乙酰基尿苷;曲西立滨(triciribine);三甲曲沙(trimetrexate);曲普瑞林(triptorelin);托烷司琼(tropisetron);妥罗雄脲(turosteride);酪氨酸激酶抑制剂;酪氨酸磷酸化抑素;UBC抑制剂;乌苯美司(ubenimex);泌尿生殖窦源性生长抑制因子;尿酸酶受体拮抗剂;伐普肽(vapreotide);瓦立奥林(variolin)B;载体系统,红细胞基因疗法;维拉雷琐(velaresol);藜芦明(veramine);瓦尔丁(verdins);维替泊芬(verteporfin);长春瑞滨;维夏汀(vinxaltine);维他辛(vitaxin);伏氯唑(vorozole);扎诺特隆(zanoterone);折尼铂(zeniplatin);亚苾维C(zilasorb);净司他丁斯酯(zinostatin stimalamer)、阿德力霉素、放线菌素(Dactinomycin)、博来霉素、长春花碱、顺铂、阿西维辛(acivicin);阿柔比星;盐酸阿考达唑(acodazole hydrochloride);阿克罗宁(acronine);阿多来新;阿地白介素;六甲蜜胺;安波霉素(ambomycin);醋酸阿美蒽醌(ametantrone acetate);氨鲁米特;安吡啶;阿那曲唑;安曲霉素(anthramycin);天冬酰胺酶;曲林菌素(asperlin);阿扎胞苷(azacitidine);氮替派;固氮霉素(azotomycin);巴马司他;苯甲替派(benzodepa);比卡米特;盐酸比生群;二甲磺酸双奈法德;比折来新;硫酸博来霉素;布喹那钠(brequinar sodium);溴匹立明;白消安;放线菌素C(cactinomycin);二甲睾酮(calusterone);卡拉酰胺(caracemide);卡贝替姆(carbetimer);卡铂;卡莫司汀;盐酸卡柔比星(carubicin hydrochloride);卡折来新;西地芬戈(cedefingol);苯丁酸氮芥;西罗霉素(cirolemycin);克拉屈滨;甲磺酸克立那托;环磷酰胺;阿糖胞苷;达卡巴嗪(dacarbazine);盐酸道诺霉素;地西他滨;右奥马铂(dexormaplatin);地扎瓜宁(dezaguanine);甲磺酸地扎瓜宁;地吡醌;阿霉素;盐酸阿霉素;屈洛昔芬;柠檬酸屈洛昔芬;丙酸屈他雄酮(dromostanolonepropionate);达佐霉素(duazomycin);依达曲沙(edatrexate);盐酸依氟鸟氨酸;依沙芦星(elsamitrucin);恩洛铂(enloplatin);恩普氨酯(enpromate);依匹哌啶(epipropidine);盐酸表阿霉素;厄布洛唑(erbulozole);盐酸伊索比星(esorubicin hydrochloride);雌莫斯汀(estramustine);雌莫司汀磷酸钠;依他硝唑;依托泊苷;磷酸依托泊苷;艾托卜宁(etoprine);盐酸法倔唑;法扎拉滨;维甲酰胺;氟尿苷(floxuridine);磷酸氟达拉滨;氟尿嘧啶;氟西他滨(flucitabine);磷喹酮(fosquidone);福司曲星钠;吉西他滨;盐酸吉西他滨;羟基脲;盐酸伊达比星;异环磷酰胺;伊莫福新;白介素II(包括重组白介素II或rIL.sub.2)、干扰素 $\alpha$ -2a;干扰素 $\alpha$ -2b;干扰素 $\alpha$ -n1;干扰素 $\alpha$ -n3;干扰素 $\beta$ -1a;干扰素 $\gamma$ -1b;异丙铂(iproplatin);盐酸伊立替康;醋酸兰瑞肽(lanreotide acetate);来曲唑;醋酸亮丙瑞林;盐酸利阿唑;洛美曲索钠;洛莫司汀;盐酸洛索蒽醌;马索罗酚;美登素(maytansine);盐酸甲二氯二乙胺;醋酸甲地孕酮(megestrol acetate);醋酸美仑孕酮(melengestrol acetate);美法仑;美诺立尔;巯基噻

呤;胺甲喋呤;胺甲喋呤钠;氯苯胺啶;美妥替哌 (meturedopa);米度胺(mitindomide);米托卡星(mitocarcin);丝裂红体(mitocromin);米托吉林(mitogillin);米托马星(mitomalcin);丝裂霉素;米托司培(mitosper);米托坦;盐酸米托蒽醌;霉酚酸(mycophenolic acid);诺考达唑(nocodazole);诺加霉素(nogalamycin);奥马铂;奥昔舒仑(oxisuran);培门冬酶;培利霉素(peliomycin);戊氮芥(pentamustine);硫酸培洛霉素(peplomycin sulfate);培磷酰胺;哌泊溴烷(pipobroman);哌泊舒凡(piposulfan);盐酸吡罗蒽醌(piroxantrone hydrochloride);普卡霉素;普洛美坦(plomestane);卜吩姆钠;泊非霉素;泼尼氮芥(prednimustine);盐酸丙卡巴肼;嘌呤霉素(puromycin);盐酸嘌呤霉素;吡唑呋林(pyrazofurin);利波腺苷(ribozine);罗谷亚胺(roglitimide);沙芬戈;盐酸沙芬戈;司莫司汀;辛曲秦(simtrazene);斯帕福斯特钠(sparfosate sodium);司帕霉素(sparsomycin);盐酸螺旋锗;螺莫司汀;螺铂(spiroplatin);链黑霉素;链脲霉素;磺氯苯脲(sulofenur);他利霉素(talisomycin);替可加兰钠;替加氟;盐酸替洛蒽醌(teloxantrone hydrochloride);替莫泊芬;替尼泊苷;替罗昔隆(teroxirone);睾内酯(testolactone);硫咪嘌呤(thiamiprine);硫鸟嘌呤(thioguanine);塞替派;噻唑呋林(tiazofurin);替拉扎明;柠檬酸托瑞米芬;醋酸曲托龙(trestolone acetate);磷酸曲西立滨;三甲曲沙;葡糖醛酸三甲曲沙;曲普瑞林;盐酸妥布氯唑(tubulozole hydrochloride);尿嘧啶氮芥;乌瑞替派(uredepa);伐普肽;维替泊芬;硫酸长春花碱;硫酸长春新碱;长春地辛;硫酸长春地辛;硫酸长春匹定(vinepidine sulfate);硫酸长春苷酯(vinglycin sulfate);硫酸长春罗辛(vinleurosine sulfate);酒石酸长春瑞滨;硫酸长春罗定(vinrosidine sulfate);硫酸长春利定(vinzolidine sulfate);伏氯唑;折尼铂;净司他丁;盐酸佐柔比星(zorubicin hydrochloride)、使细胞停滞在G2-M期和/或调节微管形成或稳定性的剂(例如Taxol,即,太平洋紫杉醇)、包含紫杉烷骨架的化合物紫杉德(Taxotere)、厄布洛唑(即,R-55104)、多拉司他汀(Dolastatin)10(即,DLS-10和NSC-376128)、依西酸米伏布林(Mivobulin isethionate)(即,作为CI-980)、长春新碱、NSC-639829、圆皮海绵内酯(即,作为NVP-XX-A-296)、ABT-751(Abbott,即,E-7010)、海洋素(Altorhyrtin)(例如海洋素A和海洋素C)、海绵抑素(例如海绵抑素1、海绵抑素2、海绵抑素3、海绵抑素4、海绵抑素5、海绵抑素6、海绵抑素7、海绵抑素8和海绵抑素9)、盐酸西马多丁(Cemadotin hydrochloride)(即,LU-103793和SC-D-669356)、埃博霉素(Epothilone)(例如埃博霉素A、埃博霉素B、埃博霉素C(即,脱氧埃博霉素A或dEpoA)、埃博霉素D(即,KOS-862、dEpoB和脱氧埃博霉素B)、埃博霉素E、埃博霉素F、埃博霉素B N-氧化物、埃博霉素A N-氧化物、16-氮杂-埃博霉素B、21-氨基埃博霉素B(即,BMS-310705)、21-羟基埃博霉素D(即,脱氧埃博霉素F和dEpoF)、26-氟埃博霉素、奥里斯他汀(Auristatin)PE(即,NSC-654663)、索博列多汀(Soblidotin)(即,TZT-1027)、LS-4559-P(Pharmacia,即,LS-4577)、LS-4578(Pharmacia,即,LS-477-P)、LS-4477(Pharmacia)、LS-4559(Pharmacia)、RPR-112378(Aventis)、硫酸长春新碱、DZ-3358(Daiichi)、FR-182877(Fujisawa,即,WS-9885B)、GS-164(Takeda)、GS-198(Takeda)、KAR-2(Hungarian Academy of Sciences)、BSF-223651(BASF,即,ILX-651和LU-223651)、SAH-49960(Lilly/Novartis)、SDZ-268970(Lilly/Novartis)、AM-97(Armad/Kyowa Hakko)、AM-132(Armad)、AM-138(Armad/KyowaHakko)、IDN-5005(Indena)、Cryptophycin 52(即,LY-355703)、AC-7739(Ajinomoto,即,AVE-8063A

和CS-39.HCl)、AC-7700(Ajinomoto,即,AVE-8062、AVE-8062A、CS-39-L-Ser.HCl和RPR-258062A)、维替乐福酰胺(Vitilevuamide)、微管溶素(Tubulysin)A、加纳单索(Canadensol)、矢车菊黄素(即,NSC-106969)、T-138067(Tularik,即,T-67、TL-138067和TI-138067)、COBRA-1(Parker Hughes Institute,即,DDE-261和WHI-261)、H10(Kansas State University)、H16(Kansas State University)、奥可西丁(Oncocidin)A1(即,BT0-956和DIME)、DDE-313(ParkerHughes Institute)、费加诺利德(Fijianolide)B、劳利玛利德(Laulimalide)、SPA-2(Parker Hughes Institute)、SPA-1(Parker Hughes Institute,即,SPIKET-P)、3-IAABU(Cytoskeleton/Mt.Sinai School ofMedicine,即,MF-569)、Narcosine(也称为NSC-5366)、诺斯卡品(Nascapine)、D-24851(AstaMedica)、A-105972(Abbott)、哈密特林(Hemiasterlin)、3-BAABU(Cytoskeleton/Mt.Sinai School of Medicine,即,MF-191)、TMPN(Arizona State University)、乙酰丙酮二茂钒、T-138026(Tularik)、孟沙醇(Monsatrol)、因纳诺新(Inanocine)(即,NSC-698666)、3-IAABE(Cytoskeleton/Mt.Sinai School of Medicine)、A-204197(Abbott)、T-607(Tularik,即,T-900607)、RPR-115781(Aventis)、艾榴塞洛素(Elleutherobin)(诸如脱甲基艾榴塞洛素、去乙酰基艾榴塞洛素、异艾榴塞洛素A和Z-艾榴塞洛素)、卡利巴昔(Caribaeoside)、卡利巴林(Caribaeolin)、软海绵素(Halichondrin)B、D-64131(Asta Medica)、D-68144(Asta Medica)、二氮嗪(Diazonamide)A、A-293620(Abbott)、NPI-2350(Nereus)、箭根薯酮内酯(Taccalonolide)A、TUB-245(Aventis)、A-259754(Abbott)、带佐斯他汀(Diozostatin)、(-)-苯基阿斯丁(Phenylahistin)(即,NSCL-96F037)、D-68838(Asta Medica)、D-68836(Asta Medica)、肌基质蛋白(Myoseverin)B、D-43411(Zentaris,即,D-81862)、A-289099(Abbott)、A-318315(Abbott)、HTI-286(即,SPA-110三氟乙酸盐)(Wyeth)、D-82317(Zentaris)、D-82318(Zentaris)、SC-12983(NCI)、瑞尔斯他汀磷酸钠(Resverastatin phosphate sodium)、BPR-0Y-007(National Health Research Institutes)和SSR-250411(Sanofi)、类固醇(例如地塞米松)、非那雄胺、芳香酶抑制剂、促性腺素释放激素激动剂(GnRH)诸如戈舍瑞林(goserelin)或亮丙瑞林、肾上腺类固醇(例如强的松)、孕酮(例如羟助孕酮己酯、醋酸甲地孕酮(megestrol acetate)、醋酸甲羟助孕酮)、雌激素(例如二乙基己烯雌酚、乙炔雌二醇)、抗雌激素药(例如它莫西芬)、雄激素(例如丙酸睾酮、氟羟甲睾酮)、抗雄激素(例如氟他胺(flutamide))、免疫刺激剂(例如卡介苗(BCG)、左旋咪唑、白介素-2、 $\alpha$ -干扰素等)、单克隆抗体(例如抗CD20、抗HER2、抗CD52、抗HLA-DR和抗VEGF单克隆抗体)、免疫毒素(例如抗CD33单克隆抗体-卡奇霉素结合物、抗CD22单克隆抗体-假单胞菌外毒素结合物等)、放射免疫疗法(例如与 $^{111}\text{In}$ 、 $^{90}\text{Y}$ 或 $^{131}\text{I}$ 等结合的抗CD20单克隆抗体)、雷公藤内酯(triptolide)、高三尖杉酯碱(homoharringtonine)、放线菌素、阿霉素、表阿霉素、拓扑替康、依曲康唑(itraconazole)、长春地辛、西立伐他汀(cerivastatin)、长春新碱、脱氧腺苷、舍曲林(sertraline)、匹伐他汀(pitavastatin)、伊立替康、氯苯吩嗪(clofazimine)、5-壬氧基色胺、维罗非尼(vemurafenib)、达拉非尼(dabrafenib)、埃罗替尼(erlotinib)、吉非替尼(gefitinib)、EGFR抑制剂、表皮生长因子受体(EGFR)靶向性疗法或治疗剂(例如吉非替尼(Iressa<sup>TM</sup>)、埃罗替尼(Tarceva<sup>TM</sup>)、西妥昔单抗(Erbix<sup>TM</sup>)、拉帕替尼(lapatinib)(Tykerb<sup>TM</sup>)、帕尼单抗(Vectibix<sup>TM</sup>)、凡德他尼(vandetanib)(Caprelsa<sup>TM</sup>)、阿法替尼(afatinib)/BIBW2992、CI-1033/卡奈替尼(canertinib)、来那替尼

(neratinib)/HKI-272、CP-724714、TAK-285、AST-1306、ARRY334543、ARRY-380、AG-1478、达克替尼(dacomitinib)/PF299804、OSI-420/脱甲基埃罗替尼、AZD8931、AEE788、培利替尼(pelitinib)/EKB-569、CUDC-101、WZ8040、WZ4002、WZ3146、AG-490、XL647、PD153035、BMS-599626)、索拉非尼(sorafenib)、伊马替尼、舒尼替尼(sunitinib)、达沙替尼(dasatinib)等等。

[0946] “化疗”或“化疗剂”根据其平常普通含义使用并且是指具有抗增生性质或能够抑制细胞生长或增殖的化学组合物或化合物。

[0947] 另外,本文描述的化合物可以与常规免疫治疗剂共同施用,包括但不限于免疫刺激剂(例如卡介苗(Bacillus Calmette-Guerin,BCG)、左旋咪唑、白介素-2、 $\alpha$ -干扰素等)、单克隆抗体(例如抗CD20、抗HER2、抗CD52、抗HLA-DR和抗VEGF单克隆抗体)、免疫毒素(例如抗CD33单克隆抗体-卡奇霉素(calicheamicin)结合物、抗CD22单克隆抗体-假单胞菌外毒素结合物等)和放射免疫疗法(例如与 $^{111}\text{In}$ 、 $^{90}\text{Y}$ 或 $^{131}\text{I}$ 结合的抗CD20单克隆抗体等)。

[0948] 在另一个实施方案中,本文描述的化合物可以与任选地与针对肿瘤抗原的抗体结合的常规放射治疗剂共同施用,包括但不限于放射性核素,诸如 $^{47}\text{Sc}$ 、 $^{64}\text{Cu}$ 、 $^{67}\text{Cu}$ 、 $^{89}\text{Sr}$ 、 $^{86}\text{Y}$ 、 $^{87}\text{Y}$ 、 $^{90}\text{Y}$ 、 $^{105}\text{Rh}$ 、 $^{111}\text{Ag}$ 、 $^{111}\text{In}$ 、 $^{117\text{m}}\text{Sn}$ 、 $^{149}\text{Pm}$ 、 $^{153}\text{Sm}$ 、 $^{166}\text{Ho}$ 、 $^{177}\text{Lu}$ 、 $^{186}\text{Re}$ 、 $^{188}\text{Re}$ 、 $^{211}\text{At}$ 和 $^{212}\text{Bi}$ 。

## 实施例

[0949] 为了可以更充分地理解本文描述的公开内容,阐述了以下实施例。提供了本申请中描述的合成和生物学实施例以说明本文提供的化合物、药物组合物和方法,而绝不应当被视为限制它们的范围。

### [0950] 合成方案

[0951] 本文提供的化合物可以使用以下所示的本领域技术人员众所周知的特定合成方案的修改方案,由容易获得的起始材料制备。应当了解,除非另外阐述,否则在提供典型或优选工艺条件(即,反应温度、时间、反应物的摩尔比、溶剂、压力等)的情况下,还可以使用其他工艺条件。最佳反应条件可以随所使用的特定反应物或溶剂而变化,但所述条件可以由本领域技术人员通过常规优化程序来确定。在标题为制造示例性化合物的方法的部分中另外描述了与制造示例性本发明化合物的方法有关的一般流程。

[0952] 另外,如本领域技术人员显而易见,常规保护基对防止某些官能团进行不希望的反应可能是必需的。选择特定官能团的合适保护基团以及保护和脱保护的合适条件在本领域中是众所周知的。举例来说,众多保护基以及它们的引入和去除描述于Greene等,Protecting Groups in Organic Synthesis,第二版,Wiley,New York,1991和其中引用的参考文献中。

### [0953] 缩写

[0954] AcOH或HOAc用于乙酸;APCI用于大气压化学电离;9-BBN用于9-硼杂双环[3.3.1]壬烷;BrettPhos用于2-(二环己基膦基)3,6-二甲氧基-2',4',6'-三异丙基-1,1'-联苯;BrettPhos Pd G3预催化剂用于甲磺酸[(2-(二环己基膦基)-3,6-二甲氧基-2',4',6'-三异丙基-1,1'-联苯)-2-(2'-氨基-1,1'-联苯)]钯(II);t-BuBrettPhos Pd G3预催化剂用于甲磺酸2-(二-叔丁基膦基)-2',4',6'-三异丙基-3,6-二甲氧基-1,1'-联苯)-2-(2'-氨基-1,1'-联苯)]钯(II);DCM用于二氯甲烷;DMF用于N,N-二甲基甲酰胺;DMSO用于二甲亚砜;

ESI用于电喷雾电离;HPLC用于高效液相色谱法;i.d.用于内径;MS用于质谱;NMR用于核磁共振;ppm用于百万分率;psi用于磅/平方英寸;PTFE用于聚四氟乙烯;RockPhos用于2-(叔丁基)膦基-2',4',6'-三异丙基-3-甲氧基-6-甲基联苯;RockPhos Pd G3预催化剂用于甲磺酸[(2-二-叔丁基膦基-3-甲氧基-6-甲基-2',4',6'-三异丙基-1,1'-联苯)-2-(2-氨基联苯)]钯(II);SFC用于超临界流体色谱法;TCDI用于1,1'-硫代羰基二咪唑;THF用于四氢呋喃;TLC用于薄层色谱法;v/v用于体积/体积;w/v用于重量/体积;并且w/w用于重量/重量。

[0955] 实施例1:5-[1-氟-3-羟基-7-(3-甲基丁氧基)-5,6,7,8-四氢萘-2-基]-1 $\lambda$ <sup>6</sup>,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮(化合物100)

[0956] 实施例1A:3-(苯甲氧基)-7-溴萘-2-甲酸苯甲酯

[0957] 在23°C下将7-溴-3-羟基-2-萘甲酸(100g,374mmol)和碳酸铯(366g,1123mmol)在N,N-二甲基甲酰胺(749mL)中的混合物快速搅拌5分钟。此后,加入溴甲苯(89.0mL,749mmol),并且使内部温度升至49°C。90分钟之后,将淡黄色混合物倒入H<sub>2</sub>O(1.5L)中,并且通过过滤收集所得白色沉淀物。用H<sub>2</sub>O(3×1L)和叔丁基甲基醚/庚烷(1:2,2×300mL)相继洗涤所收集的沉淀物,然后在45°C下真空(15毫巴)干燥至恒重,得到呈灰白色固体状的标题化合物(160.3g,358mmol,96%产率)。MS(APCI<sup>+</sup>)m/z449[M+H]<sup>+</sup>。

[0958] 实施例1B:3-(苯甲氧基)-7-溴萘-2-甲酸

[0959] 向实施例1A的产物(150.1g,336mmol)、水(746mL)和甲醇(1.49L)的混合物中加入单水合氢氧化锂(28.2g,671mmol)。通过顶置式机械搅拌来搅拌稠浆液并且加热至70°C的内部温度。3小时之后,在冰浴中将混合物冷却至室温并且在5分钟内加入6M HCl(168mL),产生灰白色固体沉淀。通过过滤收集固体并且用H<sub>2</sub>O(2×1L)洗涤,与叔丁基甲基醚(2×300mL)一起湿磨,并且在65°C下真空干燥至恒重,得到呈白色固体状的标题化合物(101.5g,284mmol,85%产率)。MS(APCI<sup>+</sup>)m/z 358[M+H]<sup>+</sup>。

[0960] 实施例1C:3-(苯甲氧基)-7-溴萘-2-胺

[0961] 向实施例1B的产物(101g,283mmol)在甲苯(794mL)和叔丁醇(794mL)中的悬浮液中加入三乙胺(41.8mL,300mmol)。在氮气下将混浊淡黄色溶液加热至80°C的内部温度,并在90分钟内逐滴加入叠氮磷酸二苯酯(64.4mL,300mmol),整个反应在防爆屏后进行。在5小时之后,将反应混合物冷却至室温,用H<sub>2</sub>O(1.5L)稀释,并且用乙酸乙酯(2×400mL)萃取。合并的有机层用盐水(2×150mL)洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并浓缩,得到白色固体。所述固体未进行进一步纯化便送至水解。

[0962] 向粗中间物加入二乙烯三胺(253mL,2.34mol)。在氮气下将异质悬浮液加热至130°C的内部温度,此时形成同质深橙色溶液。13小时之后,在冰浴中将混合物冷却至室温,并且在3分钟内缓慢加入H<sub>2</sub>O(800mL),使黄色固体沉淀并且伴随放热至53°C的内部温度。一旦所述异质悬浮液已经冷却至室温,便将粗固体溶解在CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(1.5L)中并分离诸层。水层用CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(3×150mL)反萃取。合并的有机层用盐水(3×100mL)洗涤,经硫酸钠干燥,过滤,并且真空去除挥发性物质,得到橙色固体。将所述固体与异丙醇(250mL)合并以形成浆液,然后过滤。再次将所得固体与异丙醇(2×100mL)合并,并且通过过滤分离固体。在35°C下真空(13毫巴)干燥固体,得到呈白色固体状的标题化合物(68.48g,209mmol,74%产率,两个步骤)。MS(APCI<sup>+</sup>)m/z329[M+H]<sup>+</sup>。

[0963] 实施例1D: {[3-(苯甲氧基)-7-溴萘-2-基]氨基}乙酸甲酯

[0964] 向实施例1C的产物(67.8g, 207mmol)和碳酸钾(57.1g, 413mmol)在N,N-二甲基甲酰胺(354mL)和H<sub>2</sub>O中的混合物(1.861mL, 103mmol)加入2-溴乙酸甲酯(29.3mL, 310mmol)。在室温下将悬浮液剧烈搅拌5分钟,然后加热至60°C的内部温度。4小时之后,将悬浮液冷却至室温并且分配在H<sub>2</sub>O(400mL)与乙酸乙酯(400mL)之间。水层用乙酸乙酯(2×100mL)萃取,而合并的有机层用饱和氯化铵水溶液(3×60mL)洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并浓缩,得到浅米色固体。将固体与庚烷(100mL)一起湿磨,并且通过过滤分离所得米色固体,用额外的庚烷(2×30mL)洗涤并且在35°C下真空(15毫巴)干燥至恒重,得到呈灰白色固体状的标题化合物(68.52g, 171mmol, 83%产率)。MS (APCI<sup>+</sup>)m/z401 [M+H]<sup>+</sup>。

[0965] 实施例1E: {[3-(苯甲氧基)-7-溴-1-氟萘-2-基]氨基}乙酸甲酯

[0966] 在5分钟内向实施例1D的产物(15g, 37.5mmol)在N,N-二甲基甲酰胺(300mL)中的2°C溶液加入1-氯甲基-4-氟-1,4-重氮二环[2.2.2]辛烷双(四氟硼酸酯)(15.93g, 45.0mmol)在N,N-二甲基甲酰胺(100mL)中的溶液。将所得溶液搅拌15分钟,然后用0.33M硫代硫酸钠溶液(300mL,放热)淬灭。用乙酸乙酯(150mL)和饱和氯化铵水溶液(75mL)稀释混合物并且在室温下搅拌15分钟。分离诸层,并且用乙酸乙酯(3×75mL)萃取水层。合并的有机层用饱和氯化铵水溶液(4×75mL)和盐水(75mL)洗涤,然后经硫酸钠干燥,过滤并且真空浓缩,得到橙色固体。向粗固体中加入乙酸乙酯(30mL),并且将混合物声波处理30秒。然后在15分钟内通过加料漏斗缓慢加入庚烷(150mL)。通过过滤收集所得黄色固体并且用33% v/v乙酸乙酯/庚烷(3×60mL)洗涤。丢弃固体,并且真空浓缩滤液,得到黄色/橙色固体,将它与无水乙醇(45mL)一起湿磨,加热至55°C的内部温度并搅拌30分钟,然后缓慢冷却至室温。通过过滤收集所得黄色固体,然后用无水乙醇(30mL)洗涤,并且在50°C下真空(15毫巴)干燥至恒重,得到呈浅黄色固体状的标题化合物(10.1g, 24.25mmol, 64.7%产率)。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δppm 7.79 (d, J=2.1Hz, 1H), 7.65 (dd, J=8.7, 1.7Hz, 1H), 7.56-7.51 (m, 2H), 7.46-7.35 (m, 3H), 7.38-7.31 (m, 2H), 7.28 (s, 1H), 5.64 (td, J=6.7, 2.5Hz, 1H), 5.28 (s, 2H), 4.21 (dd, J=6.8, 4.0Hz, 2H), 3.61 (s, 3H); MS (ESI<sup>+</sup>)m/z418, 420 [M+H]<sup>+</sup>。

[0967] 实施例1F: {[3-(苯甲氧基)-7-溴-1-氟萘-2-基](氨磺酰基)氨基}乙酸甲酯

[0968] 向异氰酸氯磺酰酯(2.26mL, 26.0mmol)在二氯甲烷(43.5mL)中的0°C溶液中缓慢加入叔丁醇(2.5mL, 26.0mmol),使得内部温度保持在10°C以下。在0°C下搅拌30分钟之后,通过加料漏斗缓慢加入实施例1E的产物(7.25g, 17.34mmol)和三乙胺(4.83mL, 34.7mmol)在二氯甲烷(29.0mL)中的预成溶液,使得内部温度保持在10°C以下。在完全加入后,用二氯甲烷(12.5mL)冲洗加料漏斗。在0°C下将所得溶液搅拌30分钟,然后允许升温至室温。1小时之后,用H<sub>2</sub>O(73mL)淬灭反应混合物。分离诸层,并且用二氯甲烷(2×36mL)萃取水层。合并的有机层用1M硫酸氢钠(2×73mL)洗涤。水性洗涤液用二氯甲烷(DCM)(36mL)反萃取,并且使合并的有机层经硫酸钠干燥,过滤并且真空浓缩,得到橙色发泡体,未进行纯化便使用。MS (APCI<sup>+</sup>)m/z541, 543 [M-叔丁基+H]<sup>+</sup>。

[0969] 向粗中间物在二氯甲烷(41mL)中的溶液中加入三氟乙酸(20mL, 260mmol),并且在室温下搅拌所得深色溶液。30分钟之后,通过经由加料漏斗缓慢加入饱和碳酸氢钠水溶液(230mL)淬灭反应。分离诸层,并且用二氯甲烷(2×50mL)萃取水层。将合并的有机层浓缩,得到橙色发泡体,使它悬浮在二氯甲烷(20mL)中并搅拌5分钟,得到浆液,通过经由加料漏

斗逐滴加入庚烷 (40mL) 进行稀释。通过过滤收集所得黄色固体,用25%v/v二氯甲烷/庚烷 (2×20mL) 洗涤并且在50℃下真空 (15毫巴) 干燥至恒重,得到标题化合物 (7.5g, 15.05mmol, 87%产率)。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δppm 8.11 (d, J=2.0Hz, 1H), 7.84-7.80 (m, 1H), 7.67 (dd, J=8.8, 2.0Hz, 1H), 7.58-7.53 (m, 2H), 7.44-7.36 (m, 3H), 7.36-7.30 (m, 1H), 7.07 (s, 2H), 5.26 (s, 2H), 4.47 (d, J=17.9Hz, 1H), 4.31 (d, J=17.8Hz, 1H), 3.54 (s, 3H); MS (ESI<sup>+</sup>) m/z 497, 499 [M+H]<sup>+</sup>。

[0970] 实施例1G: 5-[3-(苯甲氧基)-7-溴-1-氟萘-2-基]-1λ<sup>6</sup>, 2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮

[0971] 通过注射器向实施例1F的产物 (24.14g, 48.5mmol) 在四氢呋喃 (THF) (241mL) 中的室温溶液中加入甲醇钠溶液 (16.65mL, 72.8mmol) (25重量%甲醇溶液), 并且在室温下搅拌所得溶液。20分钟之后, 用1M盐酸 (240mL) 淬灭反应并且用乙酸乙酯 (120mL) 稀释。分离诸层, 并且用乙酸乙酯 (2×120mL) 萃取水层。合并的有机层用盐水与1M盐酸的4:1混合物 (120mL) 洗涤, 然后经硫酸钠干燥, 过滤并浓缩至40mL总体积, 得到深红色溶液, 用二氯甲烷 (75mL) 稀释并浓缩至40mL总体积。所得黄色悬浮液用二氯甲烷 (72mL) 稀释, 然后用庚烷 (72mL) 缓慢稀释。将悬浮液声波处理30秒并且在室温下搅拌5分钟。通过过滤收集所得白色固体, 然后用25%v/v二氯甲烷/庚烷 (72mL) 洗涤并且在50℃下真空 (15毫巴) 干燥至恒重, 得到标题化合物 (16.4g, 35.2mmol, 72.5%产率)。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δppm 8.16 (d, J=2.0Hz, 1H), 7.87 (dd, J=8.9, 1.4Hz, 1H), 7.74 (dd, J=8.8, 2.0Hz, 1H), 7.54-7.48 (m, 3H), 7.47-7.29 (m, 3H), 5.28 (s, 2H), 4.54 (s, 2H); MS (ESI<sup>-</sup>) m/z 463, 465 [M-H]<sup>-</sup>。

[0972] 实施例1H: 5-[3-(苯甲氧基)-1-氟-7-羟基萘-2-基]-1λ<sup>6</sup>, 2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮铵盐

[0973] 在500mL圆底烧瓶中合并实施例1G的产物 (9g, 19.34mmol)、甲磺酸[(2-二-叔丁基膦基-3-甲氧基-6-甲基-2',4',6'-三异丙基-1,1'-联苯)-2-(2-氨基联苯)]钯(II) (RockPhos Pd G3预催化剂, 0.324g, 0.387mmol) 和碳酸铯 (18.9g, 58.0mmol)。将固体置于真空下并搅拌5分钟, 然后用氮气填充烧瓶并加入N,N-二甲基甲酰胺 (90mL) 与H<sub>2</sub>O (1.045mL, 58.0mmol) 的预成混合物。通过五次真空/氮气回填对所得悬浮液进行脱气, 然后加热至80℃的内部温度。3小时之后, 将反应混合物冷却至室温, 通过缓慢加入1M盐酸 (100mL) 进行淬灭, 并且用乙酸乙酯 (100mL) 稀释。分离诸层, 并且用乙酸乙酯 (2×50mL) 萃取水层。合并的有机层用饱和氯化铵水溶液 (4×50mL) 洗涤。合并的水性洗涤液用乙酸乙酯 (3×50mL) 反萃取。合并的有机萃取物用盐水与1M盐酸的4:1混合物 (50mL) 洗涤, 然后经硫酸钠干燥, 过滤并浓缩, 得到粘稠深色油。将粗油溶解在乙腈 (9mL) 中, 然后在剧烈搅拌下在5分钟内经由加料漏斗加入叔丁基甲基醚 (180mL)。通过过滤去除所得黑色固体并且用50%v/v叔丁基甲基醚/乙酸乙酯 (2×45mL) 洗涤。丢弃固体, 并且真空浓缩滤液。用甲醇 (9mL) 稀释所得深色油, 然后加入氨在甲醇中的溶液 (2.76mL, 7M, 19.34mmol)。通过经由加料漏斗缓慢加入50%v/v乙酸乙酯/庚烷 (135mL) 来稀释所得溶液。通过过滤收集所得固体, 然后依序用冷滤液和50%v/v乙酸乙酯/庚烷 (45mL) 洗涤, 并且在50℃下真空 (15毫巴) 干燥至恒重, 得到呈铵盐形式的标题化合物 (6.33g, 15.10mmol, 78%产率)。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δppm 9.81 (s, 1H), 7.68 (dd, J=8.9, 1.4Hz, 1H), 7.60-7.49 (m, 2H), 7.39-7.31 (m, 2H), 7.33-7.26 (m, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.14 (d, J=2.5Hz, 1H), 7.10 (dd, J=8.8, 2.5Hz, 1H), 5.19 (s, 2H), 4.08

(s, 2H); MS (ESI<sup>-</sup>) m/z 401 [M-H]<sup>-</sup>。

[0974] 实施例1I: 5-[3-(苯甲氧基)-1-氟-7-(3-甲基丁氧基)萘-2-基]-1λ<sup>6</sup>, 2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮

[0975] 在室温下将实施例1H (300mg, 0.746mmol)、碳酸铯 (486mg, 1.491mmol) 和1-溴-3-甲基丁烷 (169mg, 1.18mmol) 在N,N-二甲基甲酰胺 (DMF) (2mL) 中的混合物搅拌14小时。向反应混合物中加入2N Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0.7mL) 和乙酸乙酯 (10mL), 得到悬浮液。通过过滤来收集固体, 得到标题化合物 (260mg, 74% 产率)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δppm 7.74 (dd, J=9.1, 1.5Hz, 1H), 7.59-7.52 (m, 2H), 7.41-7.22 (m, 5H), 7.19 (dd, J=9.0, 2.5Hz, 1H), 5.22 (s, 2H), 4.12 (t, J=6.7Hz, 2H), 4.08 (s, 2H), 1.83 (dp, J=13.3, 6.6Hz, 1H), 1.68 (q, J=6.6Hz, 2H), 0.96 (d, J=6.6Hz, 6H); MS (APCI<sup>-</sup>) m/z 471.4 [M-H]<sup>-</sup>。

[0976] 实施例1J: 5-[1-氟-3-羟基-7-(3-甲基丁氧基)-5,6,7,8-四氢萘-2-基]-1λ<sup>6</sup>, 2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮

[0977] 在20mL Parr® Barnstead Hastelloy C反应器中向实施例1I (140mg, 0.296mmol) 在2,2,2-三氟乙醇 (1.5mL) 中的溶液加入10% Pd/C (144mg, 1.353mmol), 并且在35°C下在140psi氢气下将混合物搅拌40小时。再加入10% Pd/C (140mg, 1.316mmol), 在35°C下在140psi氢气下继续氢化90小时。过滤反应混合物, 浓缩并通过制备型HPLC在Phenomenex® C8 (2) Luna® 5μm AXIA™ 150×30mm柱上进行纯化, 用乙腈(A) 和0.1% 三氟乙酸/水(B) 梯度以50mL/min的流速洗脱 (0-0.5分钟, 5%A; 0.5-8.5分钟, 线性梯度05-100%A; 8.7-10.7分钟, 100%A; 10.7-11分钟, 线性梯度100-05%A), 得到含杂质的标题化合物。再次通过制备型HPLC在Phenomenex® C8 (2) Luna® 5μm AXIA™ 150×30mm柱上进一步纯化标题化合物, 用乙腈(A) 和0.1% 三氟乙酸/水(B) 梯度以50mL/min的流速洗脱 (0-0.5分钟, 5%A; 0.5-20.5分钟, 线性梯度05-100%A; 20.7-22.7分钟, 100%A; 22.7-23分钟, 线性梯度100-05%A), 得到标题化合物 (12mg, 0.031mmol, 10.5% 产率)。<sup>1</sup>H NMR (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δppm 10.00 (s, 1H), 6.47 (s, 1H), 4.35 (s, 2H), 3.70 (m, 1H), 3.48 (m, 2H), 2.82 (dd, J=16.4, 4.9Hz, 1H), 2.74 (m, 1H), 2.68-2.58 (m, 1H), 2.50-2.43 (m, 1H), 1.90-1.81 (m, 1H), 1.79-1.70 (m, 1H), 1.64 (m, 1H), 1.38 (q, J=6.8Hz, 2H), 0.86 (dd, J=6.7, 2.1Hz, 6H); MS (APCI<sup>-</sup>) m/z 385.3 [M-H]<sup>-</sup>。

[0978] 实施例2: 5-{7-[(2-环丙基乙基)氨基]-1-氟-3-羟基-5,6,7,8-四氢萘-2-基}-1λ<sup>6</sup>, 2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮 (化合物101)

[0979] 实施例2A: 5-{3-(苯甲氧基)-7-[(2-环丙基乙基)氨基]-1-氟萘-2-基}-1λ<sup>6</sup>, 2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮

[0980] 在20mL释压小瓶中, 将来自实施例1G的产物 (0.500g, 1.075mmol)、碳酸铯 (1.050g, 3.22mmol) 和甲磺酸[(2-二-环己基膦基-3,6-二甲氧基-2',4',6'-三异丙基-1,1'-联苯)-2-(2'-氨基-1,1'-联苯)]钯(II) (BrettPhos Pd G3预催化剂, 0.029g, 0.032mmol) 和2-(二-环己基膦基)-3,6-二甲氧基-2',4',6'-三异丙基-1,1'-联苯 (BrettPhos, 0.017g, 0.032mmol) 合并, 并且置于真空下5分钟。然后用氮气填充容器, 并依序加入叔戊醇 (10mL) 和2-环丙基乙胺 (0.203mL, 2.15mmol)。将混合物置于真空下, 然后进行氮气回填, 持续5个周期, 搅拌10分钟 (变成悬浮液), 然后加热至90°C。24小时之后, 将反应混合物冷却至室温, 然后用1M盐酸 (8mL) 淬灭。水层用乙酸乙酯 (3×5mL) 萃取, 而合并的

有机层用盐水与1M盐酸的4:1混合物洗涤。然后使有机级分经硫酸钠干燥,过滤并且真空浓缩。将粗油溶解在乙腈中并浓缩(2×5mL),得到标题化合物,未进行纯化用于下一步。MS (APCI<sup>-</sup>)m/z 468[M-H]<sup>-</sup>。

[0981] 实施例2B:5-{7-[(2-环丙基乙基)氨基]-1-氟-3-羟基萘-2-基}-1λ<sup>6</sup>,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮

[0982] 沿烧瓶侧壁向来自实施例2A的产物(2.15mmol)和五甲基苯(0.637g,4.30mmol)在二氯甲烷(20mL)中的内部温度为-78℃的悬浮液中缓慢加入三氯化硼溶液(12.9mL,12.89mmol,1M二氯甲烷溶液),使得内部温度保持在-65℃以下。5分钟之后,去除冷却浴并允许溶液升温。在达到0℃的内部温度后,将反应物再冷却至-78℃并且依序用乙酸乙酯(5mL)和乙醇(5mL)进行淬灭。将混合物升温至室温,然后真空浓缩,得到固体。将固体与庚烷(3×10mL)、1:1庚烷/乙酸乙酯(2×5mL)和乙腈(2×3mL)一起湿磨,得到呈固体状的标题化合物(0.654g,1.73mmol,80%产率)。<sup>1</sup>H NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δppm 7.45(dd,J=8.9,1.6Hz,1H),6.97(dd,J=8.9,2.3Hz,1H),6.88(d,J=1.4Hz,1H),6.61(d,J=2.2Hz,1H),5.82(t,J=5.5Hz,1H),4.07(s,2H),3.14(td,J=7.0,4.2Hz,2H),1.51(q,J=7.0Hz,2H),0.84(tdd,J=10.2,7.5,3.8Hz,1H),0.50-0.37(m,2H),0.14-0.06(m,2H);MS(ESI<sup>-</sup>)m/z 378[M-H]<sup>-</sup>。

[0983] 实施例2C:2:5-{7-[(2-环丙基乙基)氨基]-1-氟-3-羟基-5,6,7,8-四氢萘-2-基}-1λ<sup>6</sup>,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮

[0984] 在Parr振荡器中,将呈固体形式的10%钯/碳(0.443g,0.416mmol)加入来自实施例2B的产物(0.654g,1.725mmol)在乙酸(6mL)与甲醇(3mL)的混合物中的溶液中。用氮气吹扫反应器,然后在25℃下在氢气(120psi)下搅拌,直至氢气吸收完毕(2周)。用氮气吹扫反应器,并且过滤粗反应混合物,用甲醇洗涤固体。然后真空浓缩滤液,得到棕色固体,通过反相制备型HPLC、Waters XBridge<sup>TM</sup> C185μm OBD柱30×100mm、流速40mL/min、5-60%CH<sub>3</sub>OH/缓冲液(0.025M碳酸氢铵水溶液,用氢氧化铵调节至pH 10)梯度进行纯化,在210nm下观测,得到标题化合物(0.114g,0.297mmol,14%产率)。<sup>1</sup>H NMR(501MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δppm 9.28(s,1H),8.43(s,2H),6.47(s,1H),3.94(d,J=1.6Hz,2H),3.17(d,J=3.0Hz,1H),3.13-3.05(m,3H),2.81(dt,J=17.3,4.7Hz,1H),2.73(ddd,J=17.1,11.1,5.3Hz,1H),2.57-2.47(m,1H),2.17(dt,J=12.9,4.1Hz,1H),1.68(qd,J=11.6,5.5Hz,1H),1.52(q,J=7.2Hz,2H),0.76(ddd,J=12.5,8.0,4.9Hz,1H),0.50-0.41(m,2H),0.13(q,J=4.9Hz,2H);MS(ESI<sup>-</sup>)m/z 382[M-H]<sup>-</sup>。

[0985] 实施例3:5-{1-氟-3-羟基-7-[(3-甲基丁基)氨基]-5,6,7,8-四氢萘-2-基}-1λ<sup>6</sup>,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮(化合物102)

[0986] 实施例3A:5-{3-(苯甲氧基)-1-氟-7-[(3-甲基丁基)氨基]萘-2-基}-1λ<sup>6</sup>,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮

[0987] 在20mL释压小瓶中,将来自实施例1G的产物(0.500g,1.075mmol)、碳酸铯(1.050g,3.22mmol)、甲磺酸[(2-(二-环己基膦基)-3,6-二甲氧基-2',4',6'-三异丙基-1,1'-联苯)-2-(2'-氨基-1,1'-联苯)]钯(II)(BrettPhos Pd G3预催化剂,0.029g,0.032mmol)和2-(二-环己基膦基)-3,6-二甲氧基-2',4',6'-三异丙基-1,1'-联苯(BrettPhos,0.017g,0.032mmol)合并,并且置于真空下5分钟。用氮气填充容器,然后依序加入叔戊醇(10mL)和异戊胺(0.25mL,2.149mmol)。在真空下将反应混合物脱气5个周期并

用氮气回填,搅拌10分钟,然后加热至90℃。24小时之后,将反应混合物冷却至室温,然后用1M盐酸(8mL)淬灭。水层用乙酸乙酯(3×5mL)萃取。合并的有机层用盐水与1M盐酸的4:1混合物洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并真空浓缩。将粗产物溶解在乙腈中并浓缩(2×5mL),得到标题化合物,未进行纯化用于下一步。MS (APCI<sup>-</sup>) m/z 470 [M-H]<sup>-</sup>。

[0988] 实施例3B:5-{1-氟-3-羟基-7-[(3-甲基丁基)氨基]萘-2-基}-1λ<sup>6</sup>,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮

[0989] 沿烧瓶侧壁向来自实施例3A的产物(理论值2.149mmol)和五甲基苯(0.637g,4.30mmol)在二氯甲烷(20mL)中的内部温度为-78℃的悬浮液中缓慢加入三氯化硼溶液(12.9mL,12.9mmol,1M二氯甲烷溶液),使得内部温度保持在-65℃以下。5分钟之后,去除冷却浴并允许溶液升温。在达到0℃的内部温度后,将反应物再冷却至-78℃,然后依序用乙酸乙酯(5mL)和乙醇(5mL)进行淬灭。将混合物升温至室温,然后真空浓缩。将固体与庚烷(3×10mL)、然后与1:1庚烷/乙酸乙酯(2×5mL)和乙腈(2×3mL)一起湿磨,得到标题化合物(0.475g,1.25mmol,58%产率)。<sup>1</sup>H NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δppm 9.86(s,1H),7.53(d,J=8.9Hz,1H),7.08(dd,J=8.9,2.3Hz,1H),6.94(s,1H),6.78(s,1H),4.39(s,2H),3.16-3.07(m,2H),172(dq,J=13.3,6.7Hz,1H),1.51(q,J=7.1Hz,2H),0.93(d,J=6.7Hz,6H);MS(ESI<sup>-</sup>) m/z 380 [M-H]<sup>-</sup>。

[0990] 实施例3C:5-{1-氟-3-羟基-7-[(3-甲基丁基)氨基]-5,6,7,8-四氢萘-2-基}-1λ<sup>6</sup>,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮

[0991] 在Parr振荡器中,将10%钯/碳(0.458g,0.430mmol)加入来自实施例3B的产物(0.4572g,1.199mmol)在乙酸(5mL)中的溶液中,用氮气吹扫反应器,然后在25℃下在120psi氢气下搅拌,直至氢气吸收完毕(2周)。用氮气吹扫反应器,并且过滤粗反应混合物,用甲醇洗涤固体。然后真空浓缩滤液,并且通过反相制备型HPLC、Waters XBridge<sup>TM</sup> C185μm OBD柱30×100mm、流速40mL/min、5-60%甲醇/缓冲液(0.025M碳酸氢铵水溶液,用氢氧化铵调节至pH 10)梯度纯化残余物,在210nm下观测,得到标题化合物(0.143g,0.371mmol,31%产率)。<sup>1</sup>H NMR(501MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δppm 9.22(s,1H),8.39(br s,2H),6.47(s,1H),3.93(s,2H),3.43-3.35(m,1H),3.09(dd,J=16.0,5.6Hz,1H),3.03(td,J=7.0,2.1Hz,2H),2.81(dt,J=17.2,4.7Hz,1H),2.73(ddd,J=17.0,11.0,5.3Hz,1H),2.56-2.51(m,1H),2.20-2.13(m,1H),1.68(ddt,J=17.2,13.1,6.0Hz,2H),1.50(dt,J=9.7,6.8Hz,2H),0.92(d,J=6.6Hz,6H);MS(ESI<sup>-</sup>) m/z 384 [M-H]<sup>-</sup>。

[0992] 实施例4:5-{7-[(环丙基甲基)氨基]-1-氟-3-羟基-5,6,7,8-四氢萘-2-基}-1λ<sup>6</sup>,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮(化合物103)

[0993] 实施例4A:5-{3-(苯甲氧基)-7-[(环丙基甲基)氨基]-1-氟萘-2-基}-1λ<sup>6</sup>,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮

[0994] 在20mL释压小瓶中,将来自实施例1G的产物(0.50g,1.08mmol)、碳酸铯(1.05g,3.22mmol)、甲磺酸[(2-二-环己基膦基-3,6-二甲氧基-2',4',6'-三异丙基-1,1'-联苯)-2-(2'-氨基-1,1'-联苯)]钯(II)(BrettPhos Pd G3预催化剂,0.029g,0.032mmol)和2-(二-环己基膦基)3,6-二甲氧基-2',4',6'-三异丙基-1,1'-联苯(BrettPhos,0.017g,0.032mmol)合并,并且置于真空下5分钟。然后用氮气填充容器,并依序加入叔戊醇(10mL)和环丙基甲胺(0.19mL,2.15mmol)。在真空下将混合物脱气5个周期并且用氮气回填,搅拌

10分钟,然后加热至90℃。7小时之后,将反应混合物冷却至室温,然后用1M盐酸(8mL)淬灭。水层用乙酸乙酯(3×5mL)萃取。合并的有机层用盐水与1M盐酸的4:1混合物洗涤,然后经硫酸钠干燥,过滤并真空浓缩。将粗产物溶解在乙腈中并浓缩(2×5mL),得到标题化合物,未进行纯化便用于下一步。MS (APCI<sup>-</sup>) m/z 454 [M-H]<sup>-</sup>。

[0995] 实施例4B: 5-{7-[(环丙基甲基)氨基]-1-氟-3-羟基萘-2-基}-1λ<sup>6</sup>,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮

[0996] 沿烧瓶侧壁向来自实施例4A的产物(1.075mmol)在二氯甲烷(10mL)中的内部温度为-78℃的悬浮液中缓慢加入三氯化硼溶液(6.45mL,6.45mmol,1M二氯甲烷溶液),使得内部温度保持在-65℃以下。5分钟之后,去除冷却浴并允许溶液升温。在达到0℃的内部温度后,将反应物再冷却至-78℃,然后依序用乙酸乙酯(5mL)和乙醇(5mL)进行淬灭。将混合物升温至室温,然后真空浓缩。将残余物与庚烷(3×5mL)、然后与1:1庚烷/乙酸乙酯(2×3mL)和乙腈(2×3mL)一起湿磨,得到标题化合物(0.129g,0.353mmol,33%产率)。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δppm 10.06 (s, 1H), 7.60 (d, J=8.9Hz, 1H), 7.19 (dd, J=8.9, 2.3Hz, 1H), 6.97 (d, J=4.8Hz, 2H), 4.42 (s, 2H), 3.05 (d, J=6.8Hz, 2H), 1.13-1.03 (m, 1H), 0.57-0.47 (m, 2H), 0.31-0.25 (m, 2H); MS (ESI<sup>-</sup>) m/z 364 [M-H]<sup>-</sup>。

[0997] 实施例4C: 5-{7-[(环丙基甲基)氨基]-1-氟-3-羟基-5,6,7,8-四氢萘-2-基}-1λ<sup>6</sup>,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮

[0998] 在Parr振荡器中,将10%钨/碳(0.122g,0.115mmol)加入来自实施例4B的产物(0.068g,0.187mmol)在乙酸(2mL)中的溶液中。用氮气吹扫反应器,然后在25℃下在120psi氢气下搅拌,直至氢气吸收完毕(2周)。用氮气吹扫反应器,过滤粗反应混合物,并且用甲醇洗涤固体。然后真空浓缩滤液,并且通过反相制备型HPLC、Waters XBridge<sup>TM</sup> C185μm OBD柱30×100mm、流速40mL/min、5-30%甲醇/缓冲液(0.025M碳酸氢铵水溶液,用氢氧化铵调节至pH 10)梯度纯化残余物,在205nm下观测,得到呈铵盐形式的标题化合物(0.0046g,0.012mmol,6%产率)。<sup>1</sup>H NMR (501MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δppm 9.07 (s, 1H), 6.42 (s, 1H), 3.92 (d, J=1.6Hz, 2H), 3.07-3.00 (m, 1H), 2.78-2.71 (m, 1H), 2.69-2.60 (m, 2H), 2.37-2.28 (m, 1H), 2.01-1.95 (m, 1H), 1.86-1.80 (m, 1H), 1.67-1.61 (m, 1H), 1.56-1.49 (m, 1H), 0.87-0.80 (m, 1H), 0.49-0.44 (m, 2H), 0.23-0.18 (m, 2H); MS (ESI<sup>-</sup>) m/z 368 [M-H]<sup>-</sup>。

[0999] 实施例5: 5-[(7R)-1-氟-3-羟基-7-甲氧基-5,6,7,8-四氢萘-2-基]-1λ<sup>6</sup>,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮(化合物104)

[1000] 实施例5A: 3-(苯甲氧基)-7-甲氧基萘-2-甲酸苯甲酯

[1001] 在23℃下将3-羟基-7-甲氧基-2-萘甲酸(75g,344mmol)和碳酸铯(336g,1031mmol)在N,N-二甲基甲酰胺(687mL)中的混合物快速搅拌5分钟。此后加入溴甲苯(84mL,705mmol)。90分钟之后,将混合物倒入H<sub>2</sub>O(1L)中并用乙酸乙酯(4×300mL)萃取。合并的有机层用饱和氯化铵水溶液(3×100mL)洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并且真空浓缩,得到棕色固体。通过过滤收集粗固体,用叔丁基甲基醚:庚烷(1:2,3×100mL)浆液化,然后在40℃下真空(12毫巴)干燥,得到呈米色固体状的标题化合物(122.5g,307mmol,89%产率)。MS (APCI<sup>+</sup>) m/z 399 [M+H]<sup>+</sup>。

[1002] 实施例5B: 3-(苯甲氧基)-7-甲氧基萘-2-甲酸

[1003] 向实施例5A的产物(122.5g,307mmol)在甲醇(780mL)中的悬浮液中加入6M氢氧化

钠水溶液 (154mL, 922mmol)。用顶置式机械搅拌器搅拌异质棕色浆液并加热至68℃的内部温度。15分钟之后,在冰浴中将混合物冷却至室温,并且在5分钟内加入6M HCl (250mL)。通过过滤收集灰白色固体,用H<sub>2</sub>O (3×500mL) 洗涤,并且在65℃下真空干燥至恒重,得到呈白色固体状的标题化合物 (84.1g, 273mmol, 89%产率)。MS (APCI<sup>+</sup>) m/z 309 [M+H]<sup>+</sup>。

[1004] 实施例5C: 3-(苯甲氧基)-7-甲氧基萘-2-胺

[1005] 向实施例5B的产物 (84.1g, 273mmol) 在甲苯 (766mL) 和叔丁醇 (766mL) 中的悬浮液加入三乙胺 (40.3mL, 289mmol)。在氮气下将同质黑色溶液加热至80℃的内部温度,并在90分钟内逐滴加入叠氮磷酸二苯酯 (62.2mL, 289mmol), 整个反应在防爆屏后进行。在5小时之后,将反应物冷却至室温,用H<sub>2</sub>O (1.5L) 稀释,并且用乙酸乙酯 (3×150mL) 萃取。合并的有机层用盐水 (2×100mL) 洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并浓缩,得到180.1g深棕色固体。所述固体未进行进一步纯化便送至水解。

[1006] 向粗中间物加入二乙烯三胺 (475mL, 4.40mol)。在氮气下将异质悬浮液加热至130℃的内部温度,此时形成同质深橙色溶液。16小时之后,在冰浴中将混合物冷却至室温,并且在3分钟内缓慢加入H<sub>2</sub>O (1.5L),使黄色固体沉淀并且伴随放热至62℃的内部温度。一旦所述异质悬浮液已经冷却至室温,便将粗固体溶解在CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1.5L) 中并分离诸层。水层用CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3×150mL) 反萃取,而合并的有机层用盐水 (3×100mL) 洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并且真空浓缩,得到78.8g橙色固体。用异丙醇 (50mL) 将固体浆液化,通过过滤加以收集,用异丙醇 (1×50mL) 再浆液化,并且在35℃下真空 (15毫巴) 干燥,得到呈黄色固体状的标题化合物 (60.12g, 215mmol, 79%产率,两个步骤)。MS (APCI<sup>+</sup>) m/z 280 [M+H]<sup>+</sup>。

[1007] 实施例5D: {[3-(苯甲氧基)-7-甲氧基萘-2-基]氨基} 乙酸甲酯

[1008] 向实施例5C的产物 (59.2g, 212mmol) 和碳酸钾 (58.6g, 424mmol) 在N,N-二甲基甲酰胺 (363mL) 和H<sub>2</sub>O中的混合物 (1.91mL, 106mmol) 加入2-溴乙酸甲酯 (30.1mL, 318mmol)。在室温下将悬浮液剧烈搅拌5分钟,然后加热至60℃的内部温度。70分钟之后,将悬浮液冷却至室温并且用H<sub>2</sub>O (600mL) 和乙酸乙酯 (500mL) 稀释。水层用乙酸乙酯 (2×300mL) 萃取,而合并的有机层用饱和氯化铵水溶液 (3×60mL) 洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并浓缩,得到104.3g浅米色固体。将固体与庚烷 (200mL) 一起湿磨。通过过滤收集所得米色固体,用额外的庚烷 (2×30mL) 洗涤,并且在35℃下真空 (15毫巴) 干燥,得到呈灰白色固体状的标题化合物 (72.27g, 206mmol, 97%产率)。MS (APCI<sup>+</sup>) m/z 352 [M+H]<sup>+</sup>。

[1009] 实施例5E: {[3-(苯甲氧基)-1-氟-7-甲氧基萘-2-基]氨基} 乙酸甲酯

[1010] 向实施例5D的产物 (30.0g, 85mmol) 与N-氟苯磺酰胺 (26.9g, 85mmol) 的混合物中加入四氢呋喃 (THF) (854mL), 并且在室温下搅拌所得同质黄色溶液。90分钟之后,通过加入五水合硫代硫酸钠 (10.59g, 42.7mmol) 在水 (150mL) 中的溶液来淬灭残余氧化剂,并且在室温下将混合物搅拌30分钟。此后,加入乙酸乙酯 (600mL), 分离水层,并且依序用碳酸钠 (18.10g, 171mmol) 在水 (30mL) 中的溶液和水: 盐水 (1:1, 1×20mL) 洗涤有机层。有机级分经硫酸钠干燥,过滤并且真空浓缩,得到亮黄色/橙色固体。将所述固体与叔丁基甲基醚 (300mL) 一起湿磨,通过过滤收集,并且用叔丁基甲基醚 (2×100mL) 洗涤滤饼 (N-(苯基磺酰基) 苯磺酰胺)。浓缩滤液,得到34.6g深红色油,通过快速色谱法 (750g SiO<sub>2</sub>, 庚烷至20%乙酸乙酯/庚烷) 进行纯化,得到呈黄色固体状的标题化合物 (16.07g, 43.5mmol, 51%产率)。MS (APCI<sup>+</sup>) m/z 370 [M+H]<sup>+</sup>。

[1011] 实施例5F: {[3-(苯甲氧基)-1-氟-7-甲氧基萘-2-基](氨磺酰基)氨基}乙酸甲酯

[1012] 向异氰酸氯磺酰酯(5.13mL, 59.1mmol)在二氯甲烷(83mL)中的0℃溶液中缓慢加入叔丁醇(5.65mL, 59.1mmol),使得内部温度保持低于10℃。在0℃下搅拌30分钟之后,通过加料漏斗缓慢加入实施例5E的产物(14.55g, 39.4mmol)和三乙胺(10.98mL, 79mmol)在二氯甲烷(68.9mL)中的预成溶液,使得内部温度保持在10℃以下。在完全加入后,用二氯甲烷(23mL)冲洗加料漏斗。在0℃下将所得溶液搅拌30分钟,然后用H<sub>2</sub>O(20mL)淬灭反应混合物。分离诸层,并且用二氯甲烷(2×30mL)萃取水层。合并的有机层用盐水(1×30mL)洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并且真空浓缩,得到橙色油。将残余物溶解在乙酸乙酯(200mL)中并且用水:盐水(1:1, 2×50mL)洗涤以去除残余的盐酸三乙胺。有机层经硫酸钠干燥,过滤,并且真空浓缩,得到{[3-(苯甲氧基)-1-氟-7-甲氧基萘-2-基][(叔丁氧羰基)氨磺酰基]氨基}乙酸甲酯,未进行纯化便使用。

[1013] 向{[3-(苯甲氧基)-1-氟-7-甲氧基萘-2-基][(叔丁氧羰基)氨磺酰基]氨基}乙酸甲酯在二氯甲烷(98mL)中的溶液加入三氟乙酸(45.5mL, 591mmol),并且在室温下搅拌所得深色溶液。20分钟之后,通过经由加料漏斗缓慢加入饱和碳酸氢钠水溶液(691mL)淬灭反应。分离诸层,并且用二氯甲烷(2×50mL)萃取水层。将合并的有机层浓缩,得到深红色油;在加入叔丁基甲基醚(60mL)后,黄色固体沉淀,通过过滤加以收集,用叔丁基甲基醚(2×30mL)洗涤并且在35℃下真空(15毫巴)干燥,得到呈淡黄色固体状的标题化合物(13.23g, 29.5mmol, 75%产率,两个步骤)。MS (ESI<sup>+</sup>) m/z 449 [M+H]<sup>+</sup>。

[1014] 实施例5G: 5-(1-氟-3-羟基-7-甲氧基萘-2-基)-1λ<sup>6</sup>, 2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮

[1015] 向实施例5F的产物(13.23g, 29.5mmol)在四氢呋喃(THF) (355mL)中的室温溶液加入固体叔丁醇钾(3.31g, 29.5mmol),并且在室温下搅拌所得溶液。10分钟之后,用1M盐酸(90mL)淬灭反应并且用乙酸乙酯(400mL)稀释。分离诸层,并且用乙酸乙酯(2×120mL)萃取水层。合并的有机层用盐水(3×50mL)洗涤,然后经硫酸钠干燥,过滤并浓缩。粗5-[3-(苯甲氧基)-1-氟-7-甲氧基萘-2-基]-1λ<sup>6</sup>, 2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮未进行进一步纯化便用于后续反应。

[1016] 在干氮气气氛下将粗中间物、5-[3-(苯甲氧基)-1-氟-7-甲氧基萘-2-基]-1λ<sup>6</sup>, 2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮(12.28g, 29.5mmol)和五甲基苯(13.11g, 88mmol)在二氯甲烷(147mL)中的混合物冷却至-76℃的内部温度。然后,在15分钟内逐滴加入三氯化硼(59.0mL, 59.0mmol)在CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>中的1M溶液,以免内部温度升高超过-72℃。在加入过程中,反应物转为深棕色并且变为同质的。观测到不完全转化,并再加入三氯化硼(2×5.90mL, 2×5.90mmol),引起完全转化。在-75℃下,在氮气下在15分钟内经由套管转移CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>: 甲醇(10:1, 140mL)来淬灭反应,然后在氮气下在20分钟内缓慢升温至室温。真空去除挥发性物质,得到棕色/褐色固体,通过过滤加以收集,并且用庚烷(5×40mL)和CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(3×40mL)进行浆液化。将粗固体悬浮在异丙醇(75mL)中,升温直至材料溶解,然后允许在1小时内缓慢冷却至室温。通过过滤收集固体,用庚烷(2×30mL)洗涤,并且在真空(15毫巴)中在60℃下干燥,得到5.11g白色固体。浓缩母液,并重复所述过程,再得到1.96g白色固体。合并批料,获得标题化合物(7.07g, 21.67mmol, 73.5%产率,两个步骤)。<sup>1</sup>H NMR (甲醇-d<sub>4</sub>) δppm 7.60 (dd, J=9.1, 1.5Hz, 1H), 7.25 (d, J=2.6, 1H), 7.16 (dd, J=9.1, 2.6Hz, 1H), 7.04 (s, 1H), 4.56 (s, 2H), 3.89 (s, 3H); MS (ESI<sup>-</sup>) m/z 325 [M-H]<sup>-</sup>。

[1017] 实施例5H:5- {3- [(苯甲氧基) 甲氧基]-1-氟-7-甲氧基-5,6,7,8-四氢萘-2-基}-2- [(苯甲氧基) 甲基]-1 $\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮

[1018] 将实施例5G的中间物(785mg,1.89mmol)在乙酸(10mL)中的溶液加入干10%Pd/C(800mg)。在200psi氢气压力和25°C下将混合物搅拌46小时。过滤之后,将滤液浓缩至最小体积。加入甲苯(5mL),将混合物浓缩至最小体积,并将之重复第二次以去除残余的乙酸。在真空烘箱中在50°C下干燥所得固体,得到含有大量脱-OCH<sub>3</sub>副产物的粗5-(1-氟-3-羟基-7-甲氧基-5,6,7,8-四氢萘-2-基)-1 $\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮。该混合物未进行纯化便用于下一步。MS(ESI<sup>-</sup>)m/z 329[M-H]<sup>-</sup>。

[1019] 在环境温度下搅拌前一步的粗5-(1-氟-3-羟基-7-甲氧基-5,6,7,8-四氢萘-2-基)-1 $\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮和二氯甲烷(6.2mL)的溶液,并且加入N,N-二异丙基乙胺(0.988mL,5.66mmol)。逐滴加入苯甲基氯甲基醚(0.655mL,4.71mmol)并且在环境温度下继续搅拌。1小时之后,用乙酸乙酯(20mL)稀释反应混合物,用饱和NaHCO<sub>3</sub>水溶液(10mL)和盐水(2mL)洗涤,干燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)并浓缩。通过快速色谱法(40g SiO<sub>2</sub>,庚烷至50%叔丁基甲基醚/庚烷,梯度洗脱)纯化残余物,得到标题化合物(318mg,0.557mmol,30%产率,两个步骤)。<sup>1</sup>H NMR(501MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) $\delta$ ppm 7.38-7.21(m,10H),6.88(s,1H),5.31(s,2H),5.21(s,2H),4.65(s,2H),4.62(s,2H),4.61(s,2H),3.69(dtd,J=7.5,5.0,2.6Hz,1H),3.29(s,3H),2.89-2.77(m,2H),2.71(dt,J=17.3,6.2Hz,1H),2.61(dd,J=16.8,5.8Hz,1H),1.92-1.78(m,2H);MS(APCI<sup>+</sup>)m/z 588[M+H<sub>2</sub>O]<sup>+</sup>。

[1020] 实施例5I:5- {(7R)-3- [(苯甲氧基) 甲氧基]-1-氟-7-甲氧基-5,6,7,8-四氢萘-2-基}-2- [(苯甲氧基) 甲基]-1 $\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮

[1021] 通过在ChromScope<sup>TM</sup>软件控制下运行的Waters SFC 80Q系统上进行的制备型SFC对实施例5H的外消旋物质进行纯化。制备型SFC系统配备有CO<sub>2</sub>泵、调节泵、自动化回压调节器(ABPR)、UV检测器和6位级分收集器。移动相由超临界CO<sub>2</sub>构成,由加压至350psi的干透未检定CO<sub>2</sub>杜瓦瓶供应,以甲醇为改质剂,流速是80g/min。柱设在环境温度下,并设定反压调节器以维持120巴。将样品以1mL(50mg)注射液形式负载至改质剂流中。将移动相等度维持在30%助溶剂:CO<sub>2</sub>下。级分收集是临界值触发的。所述仪器配备有尺寸为30mm内径 $\times$ 250mm长度并且具有5 $\mu$ m颗粒的Diacel CHIRALPAK<sup>®</sup> 30cm柱。合并含有所期望的产物的较早洗脱级分并浓缩,得到标题化合物(97mg,0.17mmol,31%产率)。浓缩含有相反镜像异构体的较晚洗脱级分并用于实施例10中。表征数据与实施例5H的产物一致,并且任意指定绝对立体化学。

[1022] 实施例5J:5- [(7R)-1-氟-3-羟基-7-甲氧基-5,6,7,8-四氢萘-2-基]-1 $\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮

[1023] 将实施例5I的产物(94mg,0.17mmol)在四氢呋喃(2mL)中的溶液加入湿20%Pd(OH)<sub>2</sub>/C(190mg),并且在60psi氢气和25°C下将混合物搅拌18小时。过滤混合物,并且浓缩滤液。通过制备型HPLC在Phenomenex<sup>®</sup> Luna<sup>®</sup> C8(2) 5 $\mu$ m 100 Å AXIA<sup>TM</sup>柱(30mm $\times$ 225mm)上纯化残余物。以50mL/min的流速使用乙腈(A)和0.1%三氟乙酸/水(B)梯度(0-1.0分钟,5%A;1.0-8.5分钟,线性梯度5-100%A;8.5-11.5分钟,100%A;11.5-12.0分钟,线性梯度95-5%A)。注入含样品的1.5mL二甲亚砜:甲醇(1:1)。使用由以下模块组成的自定义纯化系统:Waters LC4000制备型泵;Waters 996二极管-阵列检测器;Waters 717+自动取样器;

Waters SAT/IN模块, Alltech Varex III蒸发光散射检测器; Gilson 506C界面箱; 和两个 Gilson FC204级分收集器。使用Waters Millennium32软件来控制系统, 使用Abbott开发的 Visual Basic应用程序自动进行级分收集器控制和级分追踪。基于UV信号临界值收集级分, 然后通过FinniganNavigator上使用正APCI电离, 使用流速为0.8mL/min的70:30甲醇:10mM NH<sub>4</sub>OH(水溶液)进行流动注入分析质谱来分析所选级分。使用运行Navigator 1.8软件的FinniganNavigator和由Abbott开发的Visual Basic应用程序控制的用于级分注入的Gilson 215液体处理器获取环注入质谱。合并含有产物的级分并冻干, 得到实施例5J (34mg, 0.10mmol, 63%产率)。表征数据与来自实施例11的最终产物一致, 并且任意指定绝对立体化学。

[1024] 实施例6: 5-[7-(2-环丙基乙基)-1-氟-3-羟基-5,6,7,8-四氢萘-2-基]-1λ<sup>6</sup>, 2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮(化合物105)

[1025] 实施例6A: 5-(7-溴-1-氟-3-羟基萘-2-基)-1λ<sup>6</sup>, 2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮

[1026] 将干燥250mL圆底烧瓶装入实施例1G的产物(4g, 8.60mmol)和1,2,3,4,5-五甲基苯(2.55g, 17.2mmol)。用干氮气吹扫容器5分钟, 然后装入CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(80mL)。将混浊白色悬浮液冷却至-78℃并且在15分钟内逐滴加入三氯硼烷(25.8mL, 25.8mmol)在CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>中的1M溶液。加入完毕后将反应物搅拌30分钟, 然后在-78℃下用乙酸乙酯(30mL)淬灭, 然后快速加入甲醇(5.22mL)。然后在氮气下在20分钟内将混合物缓慢升温至环境温度。在减压下去除挥发性物质, 得到灰白色固体。用乙酸乙酯/庚烷(1:1, 30mL)将固体浆液化, 搅拌5分钟, 然后通过过滤进行分离。用额外的乙酸乙酯:庚烷(1:1, 2×5mL)和庚烷(2×5mL)依序将所得固体浆液化, 并且再次通过过滤进行分离。将所得固体干燥至恒重, 得到呈白色固体状的标题化合物(2.9g, 7.73mmol, 90%产率)。<sup>1</sup>H NMR(501MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δppm 10.89(s, 1H), 8.09(d, J=2.0Hz, 1H), 7.78(dd, J=9.0, 1.3Hz, 1H), 7.64(dd, J=8.8, 2.0Hz, 1H), 7.15(s, 1H), 4.50(s, 2H)。

[1027] 实施例6B: 5-{7-[(E)-2-环丙基乙烯基]-1-氟-3-羟基萘-2-基}-1λ<sup>6</sup>, 2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮

[1028] 向实施例6A的产物(0.134g, 0.36mmol)的溶液中加入二恶烷:水(3:1, 3.6mL, 0.1M), 然后加入(E)-2-(2-环丙基乙烯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼戊环(0.139g, 0.714mmol)和碳酸钾(0.148g, 1.072mmol)。用N<sub>2</sub>对该悬浮液鼓泡10分钟, 然后加入1,1'-双(二-叔丁基膦基)二茂铁二氯化钨。继续鼓泡5分钟, 然后在80℃下将两相悬浮液加热12小时。允许混合物冷却至环境温度, 并且在减压下去除挥发性物质。使所得残余物经SiO<sub>2</sub>(0-25%甲醇/乙酸乙酯)纯化, 产生标题化合物(0.048g, 0.132mmol, 37%)。MS(ESI<sup>-</sup>)m/z 361[M-H]<sup>-</sup>。

[1029] 实施例6C: 5-[7-(2-环丙基乙基)-1-氟-3-羟基-5,6,7,8-四氢萘-2-基]-1λ<sup>6</sup>, 2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮

[1030] 在20mL Parr® BarnsteadHastelloy C反应器中将实施例6B的产物(0.048g, 0.132mmol)和三氟乙醇(2mL)加入干10%Pd/C(0.014g, 0.132mmol)。允许在氢气(158psi)下在25℃下将混合物搅拌86小时。过滤反应混合物, 并且用甲醇洗涤滤饼。在减压下浓缩滤液, 产生粗产物, 通过反相HPLC(Phenomenex® C8(2) Luna® 5μm AXIA™ 150×30mm, 乙腈/水(含0.1%三氟乙酸)3%至100%梯度, 18分钟(3mL/min至100mL/min)进行纯化, 得到

标题化合物(0.013g,27%)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δppm 6.37(s,1H),3.89(s,2H),2.76-2.55(m,3H),2.06-1.95(m,1H),1.83-1.75(m,1H),1.66-1.47(m,1H),1.39(q,J=7.0Hz,2H),1.30-1.18(m,3H),0.64(pd,J=7.3,3.7Hz,1H),0.40-0.30(m,2H),-0.07(d,J=4.5Hz,2H);MS(ESI<sup>-</sup>)m/z367[M-H]<sup>-</sup>。

[1031] 实施例7:5-[1-氟-3-羟基-7-(2-甲氧基乙氧基)-5,6,7,8-四氢萘-2-基]-1λ<sup>6</sup>,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮(化合物106)

[1032] 实施例7A:5-[3-(苯甲氧基)-1-氟-7-(2-甲氧基乙氧基)萘-2-基]-1λ<sup>6</sup>,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮

[1033] 在75℃下将实施例1H的产物(97mg,0.24mmol)、1-溴-2-甲氧基乙烷(66.7mg,0.480mmol)和碳酸铯(180mg,0.552mmol)在N,N-二甲基甲酰胺(0.8mL)中的混合物搅拌40分钟。过滤溶液并且在减压下浓缩。通过快速柱色谱法在硅胶上纯化残余物,用二氯甲烷和二氯甲烷:甲醇(10:1)依序洗脱,得到标题化合物(100mg,0.217mmol,90%产率)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δppm 7.76(d,J=8Hz,1H),7.56(d,J=8Hz,2H),7.37(t,J=8Hz,2H),7.32(m,1H),7.30(br s,1H),7.25(d,J=2Hz,1H),7.21(dd,J=8,2Hz,1H),5.21(s,2H),4.21(m,2H),4.08(s,2H),3.72(m,2H),3.33(s,3H);MS(ESI<sup>-</sup>)m/z 459[M-H]<sup>-</sup>。

[1034] 实施例7B:5-[1-氟-3-羟基-7-(2-甲氧基乙氧基)-5,6,7,8-四氢萘-2-基]-1λ<sup>6</sup>,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮

[1035] 将实施例7A(320mg,0.695mmol)在乙酸(4mL)中的溶液置于20mL Parr® Barnstead Hastelloy C反应器中。加入10%Pd/C(320mg,3.01mmol),并且在25℃下在140psi氢气气氛下将混合物搅拌15小时。过滤反应混合物并浓缩。通过制备型HPLC在Phenomenex® C8(2) Luna® 5μm AXIA™ 150×30mm柱上纯化残余物,用乙腈(A)和10mM乙酸铵/水(B)以50mL/min的流速洗脱(0-1.0分钟,5%A;1.0-8.5分钟,线性梯度5-100%A;8.5-11.5分钟,100%A;11.5-12.0分钟,线性梯度95-5%A),得到标题化合物(30mg,0.080mmol,11.53%产率)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δppm 6.42(d,J=1.4Hz,1H),3.93(s,2H),3.79-3.69(m,1H),3.66-3.52(m,2H),3.44(t,J=4.8Hz,2H),3.24(s,3H),2.82(dd,J=16.6,4.9Hz,1H),2.80-2.68(m,1H),2.66-2.51(m,1H),2.46(dd,J=16.4,6.4Hz,1H),1.88-1.80(m,1H),1.78-1.69(m,1H);MS(APCI<sup>-</sup>)m/z 373.2[M-H]<sup>-</sup>。

[1036] 实施例8:5-[7-(环丙基甲氧基)-1-氟-3-羟基-5,6,7,8-四氢萘-2-基]-1λ<sup>6</sup>,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮(化合物107)

[1037] 实施例8A:5-[3-(苯甲氧基)-7-(环丙基甲氧基)-1-氟萘-2-基]-1λ<sup>6</sup>,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮

[1038] 在室温下将实施例1H(300mg,0.746mmol)、碳酸铯(486mg,1.491mmol)和(溴甲基)环丙烷(151mg,1.118mmol)在N,N-二甲基甲酰胺(DMF)(3mL)中的混合物搅拌2小时。然后加入2NNa<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(1.5mL),并且用乙酸乙酯(20mL)萃取反应混合物。丢弃有机层。用2NHCl将水层酸化至pH 1-2并且用乙酸乙酯(3×25mL)萃取。合并的有机级分用盐水洗涤,经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥并浓缩,得到标题化合物(230mg,0.504mmol,67.6%产率),未进行进一步纯化便于于下一步。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δppm 7.77(dd,J=9.0,1.5Hz,1H),7.52-7.41(m,2H),7.40-7.27(m,4H),7.25(dd,J=9.0,2.6Hz,1H),7.20(d,J=2.6Hz,1H),5.20(s,2H),4.46(s,2H),3.92(d,J=7.0Hz,2H),1.31-1.17(m,1H),0.61-0.50(m,2H),0.38-0.29(m,2H);MS

(APCI<sup>+</sup>)m/z457.0[M+H]<sup>+</sup>。

[1039] 实施例8B:5-[7-(环丙基甲氧基)-1-氟-3-羟基-5,6,7,8-四氢萘-2-基]-1 $\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮

[1040] 使用实施例7B中描述的程序,由实施例8A制备标题化合物。<sup>1</sup>H NMR(501MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) $\delta$ ppm 6.42(s,1H),3.93(s,2H),3.73(m,1H),3.31(dd,J=6.8,4.1Hz,2H),2.82(dd,J=16.5,4.9Hz,1H),2.73(m,1H),2.65-2.52(m,1H),2.45(m,1H),1.85(m,1H),1.71(m,1H),1.04-0.93(m,1H),0.48-0.39(m,2H),0.16(m,2H)。MS(APCI<sup>-</sup>)m/z369.2[M-H]<sup>-</sup>。

[1041] 实施例9:5-(1-氟-3-羟基-5,6,7,8-四氢萘-2-基)-1 $\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮(化合物108)

[1042] 在25mL Parr® BarnsteadHastelloy C反应器中将实施例1H的产物(1.0g,2.49mmol)和乙酸(16.2mL)加入干10%Pd/C(1.0g,9.4mmol),并且在氢气(140psi)下在25℃下将混合物搅拌48小时。然后通过硅藻土垫过滤混合物,并且在减压下从滤液去除挥发性物质,得到粗残余物(900mg)。通过制备型HPLC[Waters XBridge™ C185 $\mu$ mOBD柱,50 $\times$ 100mm,流速90mL/min,3-100%乙腈/缓冲液(0.1%三氟乙酸)梯度]纯化粗残余物的一部分(600mg),得到标题化合物(23mg,0.077mmol,5%产率)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) $\delta$ ppm 6.46(s,1H),4.33(s,2H),2.67-2.60(m,2H),2.56-2.51(m,2H),1.69(h,J=5.5,4.8Hz,4H);MS(APCI<sup>-</sup>)m/z 299[M-H]<sup>-</sup>。

[1043] 实施例10:5-[(7S)-1-氟-3-羟基-7-甲氧基-5,6,7,8-四氢萘-2-基]-1 $\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮(化合物109)

[1044] 浓缩实施例5I的较晚洗脱峰的级分,得到5-[(7S)-3-[(苯甲氧基)甲氧基]-1-氟-7-甲氧基-5,6,7,8-四氢萘-2-基]-2-[(苯甲氧基)甲基]-1 $\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮(88mg,0.15mmol,28%产率)。根据实施例5J的程序对该物质进行氢解,得到标题化合物(30mg,0.091mmol,60%产率)。表征数据与实施例11的最终产物一致,并且任意指定绝对立体化学。

[1045] 实施例11:5-(1-氟-3-羟基-7-甲氧基-5,6,7,8-四氢萘-2-基)-1 $\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮(化合物110)

[1046] 将实施例5G的产物(203mg,0.622mmol)在乙酸(2mL)中的溶液加入干10%Pd/C(209mg)。在24psi氢气压力和25℃下将混合物搅拌13小时。过滤之后,将滤液浓缩至最小体积。通过制备型HPLC在2个偶联的 Phenomenex® C8(2) Luna® 5 $\mu$ m AXIA™ 100 Å柱(各30mm $\times$ 150mm)上纯化残余物。以50mL/min的流速使用乙腈(A)和10mM乙酸铵/水(B)梯度(0-0.5分钟,5%A;0.5-8.5分钟,线性梯度05-100%A;8.7-10.7分钟,100%A;10.7-11分钟,线性梯度100-05%A)。注入含样品的1.5mL二甲亚砜:甲醇(1:1)。使用由以下模块组成的 Agilent 1100系列纯化系统:具有API电喷雾源的Agilent 1100系列LC/MSD SL质谱仪;两个Agilent 1100系列制备型泵;Agilent 1100系列等度泵;具有制备型(0.3mm)流动池的Agilent 1100系列二极管阵列检测器;Agilent主动式分流器、IFC-PAL级分收集器/自动取样器。质谱仪的补充泵使用3:1甲醇:水(含0.1%甲酸),流速是1mL/min。当目标质量的萃取离子色谱图(EIC)超过该方法中的指定临界值时自动触发级分收集。使用Agilent Chemstation(Rev B.10.03)、Agilent A2Prep和Leap FractPal软件控制系统,以自定义化学工作站宏进行数据输出。浓缩含有所期望的产物的级分并加入甲醇(5mL)。对浆液进行声

波处理并过滤。收集的固体用甲醇(2×1mL)洗涤并且在真空烘箱中在50℃下干燥,得到标题化合物(19.3mg,0.058mmol,9.4%产率)。<sup>1</sup>H NMR(501MHz,甲醇-d<sub>4</sub>) δppm 6.48(s,1H), 4.56(s,1H), 4.24(s,2H), 3.72-3.64(m,1H), 3.40(s,3H), 2.93(dd, J=16.7, 5.0Hz, 1H), 2.84(dt, J=17.2, 6.4Hz, 1H), 2.69(dt, J=17.0, 6.8Hz, 1H), 2.59(dd, J=16.6, 6.6Hz, 1H), 2.02-1.93(m, 1H), 1.82(ddt, J=12.7, 8.0, 4.0Hz, 1H); MS(ESI<sup>-</sup>) m/z 329[M-H]<sup>-</sup>。

[1047] 实施例12:5-(5-氟-7-羟基-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-6-基)-1λ<sup>6</sup>,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮(化合物111)

[1048] 实施例12A:1-(苯甲氧基)-5-溴-3-氟-2-硝基苯。

[1049] 沿烧瓶侧壁向5-溴-1,3-二氟-2-硝基苯(40g,168mmol)和苯甲醇(18.4mL,176mmol)在四氢呋喃(800mL)中的-60℃悬浮液中缓慢加入叔丁醇钾溶液(176mL,176mmol,1M四氢呋喃溶液),使得内部温度保持在-50℃以下。完全加入之后,将混合物搅拌5分钟,然后用饱和氯化铵水溶液(40mL)淬灭,用水(200mL)和乙酸乙酯(200mL)稀释并升温至室温。水层用乙酸乙酯(200mL)萃取。合并的有机层用盐水(160mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并且真空浓缩,得到固体。将庚烷(500mL)加入粗固体,将混合物加热至65℃的内部温度,然后缓慢冷却至室温,并通过过滤收集固体。用冷母液和额外的庚烷(120mL)洗涤固体,然后在真空烘箱中在60℃下干燥至恒重,得到39.95g标题化合物。浓缩母液,然后使固体从庚烷(100mL)沉淀,得到额外的7.56g标题化合物。标题化合物的总回收率是47.5g,146mmol,87%产率。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δppm 7.63(t, J=1.7Hz, 1H), 7.57(dd, J=9.3, 1.7Hz, 1H), 7.46-7.32(m, 5H), 5.36(s, 2H)。

[1050] 实施例12B:2-(苯甲氧基)-4-溴-6-氟苯胺。

[1051] 通过加料漏斗向实施例12A的产物(5.68g,17.4mmol)和锌粉(5.70g,87mmol)在四氢呋喃(56.8mL)与甲醇(56.8mL)的混合物中的悬浮液缓慢加入饱和氯化铵水溶液(28.4mL),使得内部温度保持在30℃以下。剧烈搅拌1小时之后,将混合物滤过Celite<sup>®</sup>(5g),并且用乙酸乙酯(56.8mL)洗涤固体。用盐水(56.8mL)洗涤滤液,然后用乙酸乙酯(28.4mL)萃取水层。合并的有机层用水(28.4mL)和盐水(22.7mL)依序洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并且真空浓缩,得到标题化合物(5.2g,17.5mmol,100%产率),未进行纯化便用于下一步。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δppm 7.52-7.45(m, 2H), 7.43-7.36(m, 2H), 7.36-7.30(m, 1H), 6.99-6.93(m, 2H), 5.16(s, 2H), 4.83(s, 2H); MS(ESI<sup>+</sup>) m/z 296[M+H]<sup>+</sup>。

[1052] 实施例12C:N-(2-(苯甲氧基)-4-溴-6-氟苯基)-2,2,2-三氟乙酰胺。

[1053] 向实施例12B的产物(5.6g,18.96mmol)和吡啶(2.30mL,28.4mmol)在乙腈(56mL)中的内部温度在16℃以下的溶液中缓慢加入三氟乙酸酐(3.48mL,24.6mmol)。5分钟之后,用二氯甲烷(56mL)和水(56mL)稀释反应混合物。水层用二氯甲烷(28mL)萃取,而合并的有机层用盐水(28mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并且真空浓缩,得到标题化合物(7.41g,18.9mmol,100%产率),未进行纯化便用于下一步。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δppm 11.04(s, 1H), 7.45-7.29(m, 8H), 5.24(s, 2H); MS(ESI<sup>-</sup>) m/z 390[M-H]<sup>-</sup>。

[1054] 实施例12D:2-(N-(2-(苯甲氧基)-4-溴-6-氟苯基)-2,2,2-三氟乙酰胺基)乙酸甲酯。

[1055] 向实施例12C的产物(7.40g,18.9mmol)和碳酸钾(7.82g,56.6mmol)在二甲基甲酰胺(37mL)中的悬浮液加入溴乙酸甲酯(2.09mL,22.6mmol)。将所得悬浮液加热至60℃的内

部温度后维持30分钟,然后冷却至室温并且用1M盐酸(74mL)淬灭。用乙酸乙酯(74mL,2×37mL)萃取粗混合物水溶液,并且将合并的有机层用饱和氯化铵水溶液(2×37mL)和盐水(37mL)依序洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并且真空浓缩,得到粗标题化合物(9.130g,19.67mmol,104%产率),未进行纯化便用于下一步(假定100%产率)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δppm 7.47-7.30(m,7H),5.25(d,J=11.8Hz,1H),5.21(d,J=11.9Hz,1H),4.52(d,J=17.0Hz,1H),4.29(d,J=17.0Hz,1H),3.60(s,3H);MS(ESI<sup>-</sup>)m/z481[M-H]<sup>-</sup>。

[1056] 实施例12E:2-((2-(苯甲氧基)-4-溴-6-氟苯基)氨基)乙酸甲酯。

[1057] 向实施例12D的产物(8.76g,18.87mmol)在甲醇(76.8mL)中的溶液加入甲醇钠溶液(10.8mL,47.2mmol,25重量%甲醇溶液)溶液,并将所得溶液加热至60℃的内部温度。10分钟之后,将反应混合物冷却至室温,用乙酸乙酯(87.6mL)稀释,用饱和氯化铵水溶液(17.5mL)淬灭并且用水(43.8mL)稀释。水层用乙酸乙酯(2×43.8mL)萃取,并且合并的有机层用盐水(26.3mL)洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并且真空浓缩,得到粗标题化合物(7.281g,19.77mmol,105%产率),未进行纯化便用于下一步,假定100%产率。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δppm 7.49-7.45(m,2H),7.44-7.38(m,2H),7.37-7.32(m,1H),7.02-7.00(m,1H),6.98(dd,J=11.8,2.2Hz,1H),5.22(td,J=6.9,2.7Hz,1H),5.16(s,2H),4.04(dt,J=7.0,3.8Hz,2H),3.59(s,3H);MS(ESI<sup>+</sup>)m/z368[M+H]<sup>+</sup>。

[1058] 实施例12F:2-((2-(苯甲氧基)-4-溴-6-氟苯基)(N-(叔丁氧羰基)氨磺酰基)氨基)乙酸甲酯

[1059] 向异氰酸氯磺酰酯(2.46mL,28.3mmol)在二氯甲烷中的0℃溶液中缓慢加入叔丁醇(2.71mL,28.3mmol),使得内部温度保持在10℃以下。搅拌30分钟之后,通过加料漏斗逐滴加入实施例12E的产物(6.95g,18.88mmol)和三乙胺(5.26mL,37.8mmol)在二氯甲烷(27.8mL)中的预成溶液,使得内部温度不会升至10℃以上。30分钟之后,将反应混合物升温至室温,然后用水(70mL)淬灭。分离诸层,并且用二氯甲烷(2×35mL)萃取水层。合并的有机层用1M硫酸氢钠水溶液(40mL)洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并且真空浓缩。使粗固体自1:1庚烷/乙酸乙酯(24mL)沉淀,用冷庚烷(21mL)洗涤并且在真空烘箱中在60℃下干燥至恒重,得到标题化合物(9.8188g,17.94mmol,95%产率)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δppm 11.31(s,1H),7.48-7.41(m,2H),7.40-7.34(m,2H),7.34-7.26(m,1H),7.22(dd,J=9.0,2.1Hz,1H),7.15(t,J=1.8Hz,1H),5.24(d,J=13.0Hz,1H),5.18(d,J=13.0Hz,1H),4.60(d,J=17.8Hz,1H),4.34(d,J=17.8Hz,1H),3.52(s,3H),1.28(s,9H);MS(ESI<sup>-</sup>)m/z545[M-H]<sup>-</sup>。

[1060] 实施例12G:2-((2-(苯甲氧基)-4-溴-6-氟苯基)(氨磺酰基)氨基)乙酸甲酯。

[1061] 向来自实施例12F的产物(25.1g,45.9mmol)在二氯甲烷(100mL)中的溶液中加入三氟乙酸(53.0mL,688mmol)。30分钟之后,用氯仿(125mL)稀释反应物并且真空浓缩。用乙酸乙酯(150mL)稀释粗残余物,并且用饱和磷酸二钠水溶液(200mL)淬灭至最终pH为7。分离诸层,并且用乙酸乙酯(125mL)萃取水层。合并的有机层用盐水(75mL)洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并浓缩,得到呈稠黄色糖浆状的标题化合物(21.76g,48.7mmol,106%产率),未进行纯化便用于下一步,假定100%产率。<sup>1</sup>H NMR(500MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δppm 7.53-7.49(m,2H),7.43-7.39(m,2H),7.37-7.32(m,1H),7.24-7.18(m,2H),7.06(s,2H),5.21(s,2H),4.40(d,J=17.8Hz,1H),4.22(d,J=17.8Hz,1H),3.57(s,3H);MS(ESI<sup>+</sup>)m/z447[M+H]<sup>+</sup>。

[1062] 实施例12H:5-[2-(苯甲氧基)-4-溴-6-氟苯基]-1λ<sup>6</sup>,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮

[1063] 通过注射器向实施例12G的产物(29.769g,66.6mmol)在四氢呋喃(300mL)中的溶液缓慢加入甲醇钠溶液(22.8mL,100mmol,25重量%甲醇溶液)。30分钟之后,用1M盐酸(150mL)淬灭反应并且用乙酸乙酯(3×150mL)萃取。合并的有机层用盐水(90mL)洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并浓缩。通过加热至80℃将残余物溶解在乙酸乙酯(180mL)中。在维持温度的同时通过加料漏斗逐滴加入庚烷(90mL)。在完全加入后,将悬浮液缓慢冷却至室温,并且通过过滤来收集所得固体并且在真空烘箱中在50℃下干燥至恒重,得到标题化合物(17.564g,42.3mmol,64%产率)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δppm 7.53-7.46(m,2H),7.40-7.25(m,3H),7.22-7.15(m,2H),7.13(s,4H),5.19(s,2H),3.95(s,2H);MS(ESI<sup>-</sup>)m/z414[M-H]<sup>-</sup>。

[1064] 实施例12I:5-[6-(苯甲氧基)-4-溴-2-氟-3-(丙-2-烯-1-基)苯基]-1λ<sup>6</sup>,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮

[1065] 在5分钟内向2,2,6,6-四甲基哌啶(0.474mL,3.13mmol)在四氢呋喃(5mL)中的0℃溶液中缓慢加入正丁基锂溶液(1.2mL,3mmol,2.5M己烷溶液)。将所得溶液搅拌30分钟,然后冷却至-78℃的内部温度,并且沿烧瓶侧壁缓慢加入实施例12H的产物(0.5g,1.204mmol)在四氢呋喃(2.5mL)中的溶液,使得内部温度保持在-65℃以下,继而加入N,N,N',N'-四甲基乙二胺(0.200mL,1.325mmol)。在-78℃下将所得红色溶液搅拌1小时,然后通过注射器加入烯丙基溴(0.11mL,1.271mmol)。允许所得溶液缓慢升温至室温过夜,然后用1M盐酸淬灭,并且用乙酸乙酯稀释。分离诸层,并且用乙酸乙酯(2×)萃取水层。合并的有机层用盐水洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并且真空浓缩。将残余物溶解在二氯甲烷中,加入三乙胺(0.336mL,2.408mmol),并且将粗物质负载至40g Gold® Teledyne ISCO柱上,然后通过柱色谱法利用0-10%甲醇/二氯甲烷(加入有0.1%三乙胺)梯度进行纯化,得到呈三乙胺盐形式的标题化合物(0.3915g,0.352mmol,29.2%产率)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δppm 7.53-7.04(m,6H),5.90-5.70(m,1H),5.14(s,2H),5.01(dt,J=10.1,1.7Hz,1H),4.95(dt,J=17.2,1.9Hz,1H),3.92(s,2H),3.43-3.35(m,2H);MS(ESI<sup>-</sup>)m/z 454[M-H]<sup>-</sup>。

[1066] 实施例12J:5-[6-(苯甲氧基)-4-溴-2-氟-3-(3-羟基丙基)苯基]-1λ<sup>6</sup>,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮

[1067] 在5分钟内向实施例12I的产物(0.3910g,0.703mmol,三乙胺盐)在四氢呋喃(7.8mL)中的溶液缓慢加入9-硼杂双环[3.3.1]壬烷溶液(3.4mL,1.7mmol,0.5M四氢呋喃溶液)。2小时之后,将反应混合物冷却至0℃并缓慢加入1M氢氧化钠水溶液(1.7mL,1.7mmol),使得内部温度保持在6℃以下,然后逐滴加入过氧化氢水溶液(0.301mL,4.92mmol,50重量%水溶液),使得内部温度保持在15℃以下。1小时之后,通过依序加入1M盐酸和1M硫代硫酸钠水溶液来淬灭反应混合物。用乙酸乙酯(3×)萃取粗混合物,并且将合并的有机层用盐水洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并且真空浓缩。将残余物溶解在1:1二氯甲烷/乙腈中并且加入三乙胺(0.196mL,1.405mmol),然后将溶液负载至40g Gold® Teledyne ISCO柱上,并且通过运行0-10%甲醇/二氯甲烷(加入有0.1%三乙胺)梯度进行纯化,得到呈三乙胺盐形式的标题化合物(0.2796g,0.487mmol,69.3%产率)。<sup>1</sup>H NMR(501MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δppm 7.51-7.44(m,2H),7.39-7.27(m,3H),7.23-7.14(m,1H),4.54(t,J=5.1Hz,1H),5.16(s,2H),3.96(s,2H),3.44(q,J=6.2Hz,2H),2.66(td,J=8.0,2.1Hz,2H),1.66-1.56(m,2H);MS(ESI<sup>-</sup>)m/z471[M-H]<sup>-</sup>。

[1068] 实施例12K:5-[7-(苯甲氧基)-5-氟-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-6-基]-1 $\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮

[1069] 在20mL释压小瓶中,向碳酸铯(0.381g,1.170mmol)、2-二(叔丁基)膦基-2',4',6'-三异丙基-3-甲氧基-6-甲基联苯(RockPhos,9mg,0.019mmol)和甲磺酸[(2-二-叔丁基膦基-3-甲氧基-6-甲基-2',4',6'-三异丙基-1,1'-联苯)-2-(2-氨基联苯)]钯(II)(RockPhos Pd G3预催化剂,16mg,0.019mmol)的混合物中加入实施例12J的产物(0.224g,0.390mmol,三乙胺盐)在N,N-二甲基乙酰胺(6.5mL)中的悬浮液。通过5个周期的真空/氮气回填对所得悬浮液进行脱气,然后加热至100℃。4小时之后将反应混合物冷却至室温并且用1M盐酸淬灭。用乙酸乙酯(3 $\times$ )萃取粗混合物。然后将合并的有机层用饱和氯化铵水溶液(3 $\times$ )和盐水洗涤。合并的水层用乙酸乙酯反萃取,并且使合并的有机层经硫酸钠干燥,过滤并且真空浓缩,得到呈橙色油状的粗标题化合物,未进行纯化便用于下一步。MS (APCI<sup>-</sup>) m/z 391[M-H]<sup>-</sup>。

[1070] 实施例12L:5-(5-氟-7-羟基-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-6-基)-1 $\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮

[1071] 沿烧瓶侧壁向实施例12K的产物(0.191g,0.487mmol)和五甲基苯(0.144g,0.973mmol)在二氯甲烷(3.8mL)中的-78℃悬浮液中缓慢加入三氯化硼溶液(1.46mL,1.46mmol,1M二氯甲烷溶液),使得内部温度不会升至-70℃以上。在完全加入后,去除冷却浴,并允许反应混合物升温至0℃,然后再冷却至-78℃,并且用乙酸乙酯(2mL)和乙醇(2mL)依序进行淬灭,并升温至室温。真空浓缩粗反应混合物,得到残余物,将之与庚烷(3 $\times$ 5mL)和1:1庚烷/乙酸乙酯(2 $\times$ 5mL)一起湿磨。通过反相制备型HPLC在Phenomenex® Luna® C8(2) 5 $\mu$ m 100 Å AXIA™柱(30mm $\times$ 75mm)上使用乙腈(A)和10mM乙酸铵/水(B)梯度以50mL/min流速进一步纯化固体(0-1.0分钟,5%A;1.0-8.5分钟,线性梯度5-100%A;8.5-11.5分钟,100%A;11.5-12.0分钟,线性梯度95-5%A),得到呈铵盐形式的标题化合物(13.0mg,0.041mmol,8.4%产率)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ ppm 6.08(d,J=1.8Hz,1H),4.07(dd,J=5.9,4.2Hz,2H),3.89(s,2H),2.55(t,J=6.4Hz,2H),1.86(qd,J=6.4,4.1Hz,2H);MS (ESI<sup>-</sup>) m/z 301[M-H]<sup>-</sup>。

[1072] 实施例13:5-(5-氟-7-羟基-2,2-二甲基-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-6-基)-1 $\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮(化合物112)

[1073] 实施例13A:5-[6-(苯甲氧基)-4-溴-2-氟-3-(3-甲基丁-2-烯-1-基)苯基]-1 $\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮

[1074] 在5分钟内向2,2,6,6-四甲基哌啶(0.949mL,6.26mmol)在四氢呋喃(10mL)中的0℃溶液中缓慢加入正丁基锂溶液(1.2mL,3mmol,2.5M己烷溶液)。将所得溶液搅拌30分钟,然后冷却至-78℃的内部温度,并且沿烧瓶侧壁缓慢加入实施例12H的产物(1.0g,2.4mmol)在四氢呋喃(5mL)中的溶液,使得内部温度保持在-65℃以下,然后加入N,N,N',N'-四甲基乙二胺(0.400mL,2.65mmol)。在-78℃下将所得溶液搅拌1小时,然后通过注射器加入1-溴-3-甲基丁-2-烯(0.623mL,4.82mmol,90%纯度)。允许所得溶液缓慢升温至室温过夜,然后用1M盐酸淬灭,并且用乙酸乙酯稀释。分离诸层,并且用乙酸乙酯(2 $\times$ )萃取水层。合并的有机层用盐水洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并且真空浓缩。将残余物溶解在二氯甲烷中,加入三乙胺(0.336mL,2.408mmol),并且将物质负载至80g Gold® Teledyne ISCO柱上,然后通过

柱色谱法利用0-10%甲醇/二氯甲烷(加入有0.1%三乙胺)的梯度进行纯化,得到呈三乙胺盐形式的标题化合物(0.5033g,0.861mmol,35.8%产率)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δppm 7.65-7.08(m,6H),5.74(s,1H),5.19(s,2H),3.96(s,2H),3.40-3.33(m,2H),1.73(s,3H),1.65(s,3H);MS(ESI<sup>-</sup>)m/z483[M-H]<sup>-</sup>。

[1075] 实施例13B:5-[6-(苯甲氧基)-2-氟-4-羟基-3-(3-甲基丁-2-烯-1-基)苯基]-1λ<sup>6</sup>,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮

[1076] 在20mL释压小瓶中,将碳酸铯(0.785g,2.41mmol)、2-二(叔丁基)膦基-2',4',6'-三异丙基-3-甲氧基-6-甲基联苯(RockPhos,19mg,0.040mmol)和甲磺酸[(2-二-叔丁基膦基-3-甲氧基-6-甲基-2',4',6'-三异丙基-1,1'-联苯)-2-(2-氨基联苯)]钯(II)(RockPhos Pd G3预催化剂,34mg,0.040mmol)加入实施例13A的产物(0.4693g,0.803mmol,三乙胺盐)在N,N-二甲基乙酰胺(9.4mL)中的悬浮液,然后加入水(0.145mL,8.03mmol)。通过将小瓶置于真空下然后用氮气回填5个周期对所得悬浮液进行脱气。然后将反应混合物加热至90℃。7小时之后将反应混合物冷却至室温并且用1M盐酸淬灭。用乙酸乙酯(3×)萃取粗混合物,然后将合并的有机层用饱和氯化铵水溶液(3×)和盐水洗涤。合并的水层用乙酸乙酯反萃取,并且合并的有机层经硫酸钠干燥,过滤并真空浓缩。将残余物溶解在二氯甲烷中,加入三乙胺(0.336mL,2.408mmol),并且将粗物质负载至24g Gold® Teledyne ISCO柱上,然后通过柱色谱法利用0-10%甲醇/二氯甲烷(加入了0.1%三乙胺)的梯度进行纯化,得到呈三乙胺盐形式的标题化合物(0.5033g,0.861mmol,35.8%产率)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δppm 7.55-7.43(m,3H),7.34(ddt,J=10.1,7.5,2.7Hz,3H),7.31-7.20(m,2H),6.34(d,J=1.5Hz,1H),5.04(s,2H),3.89(s,2H),3.36-3.30(m,2H),1.68(d,J=1.3Hz,3H),1.62(d,J=1.5Hz,3H);MS(ESI<sup>-</sup>)m/z419[M-H]<sup>-</sup>。

[1077] 实施例13C:5-[3-(3-氯-3-甲基丁基)-2-氟-4,6-二羟基苯基]-1λ<sup>6</sup>,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮

[1078] 沿烧瓶侧壁向实施例13B的产物(0.2428g,0.465mmol)和五甲基苯(0.138g,0.931mmol)在二氯甲烷(5mL)中的-78℃悬浮液中缓慢加入三氯化硼溶液(2.79mL,2.79mmol,1M二氯甲烷溶液),使得内部温度不会升至-70℃以上。在完全加入后,去除冷却浴并且允许反应混合物升温至0℃。然后将混合物再冷却至-78℃并且用乙酸乙酯(1mL)和乙醇(1mL)依序进行淬灭并升温至室温。真空浓缩粗反应混合物,并且将残余物与庚烷(3×5mL)一起湿磨,得到标题化合物,未进行进一步纯化便用于下一步。MS(APCI<sup>-</sup>)m/z 365[M-H]<sup>-</sup>。

[1079] 实施例13D:5-(5-氟-7-羟基-2,2-二甲基-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-6-基)-1λ<sup>6</sup>,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮

[1080] 向实施例13C的产物(0.171g,0.465mmol)在乙腈(5mL)中的溶液中加入三氟甲磺酸银(0.239g,0.931mmol),并且将所得悬浮液加热至80℃的内部温度。15小时之后,将混合物冷却至室温,用甲醇稀释并通过硅藻土过滤。用1:1甲醇/乙腈充分洗涤固体,并且真空浓缩滤液。通过反相制备型HPLC、Waters XBridge™ C185μm OBD柱50×100mm、流速100mL/min、5-40%乙腈/缓冲液(0.025M碳酸氢铵水溶液,用氢氧化铵调节至pH 10)的梯度纯化残余物,在210nm下观测,得到呈铵盐形式的标题化合物(0.009g,0.026mmol,5.57%产率)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δppm 6.04(d,J=1.8Hz,1H),3.89(s,2H),2.55(t,J=6.8Hz,2H),

1.71 (t, J=6.8Hz, 2H), 1.25 (s, 6H); MS (ESI<sup>-</sup>) m/z 329 [M-H]<sup>-</sup>。

[1081] 实施例14: 5-(8-氟-6-羟基-2,2-二甲基-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-7-基)-1 $\lambda^6$ , 2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮(化合物113)

[1082] 实施例14A: 2-氟-4-甲氧基-1-((2-甲基丁-3-炔-2-基)氧基)苯

[1083] 在环境温度下向3-氯-3-甲基-1-丁炔(1.9mL, 16mmol)和2-氟-4-甲氧基苯酚(3.9mL, 35mmol)在N,N-二甲基甲酰胺(35mL)中的溶液中加入碘化钾(9.93g, 59.8mmol)、碳酸钾(9.72g, 70.4mmol)和碘化铜(I)(0.134g, 0.704mmol)。注意到5°C至10°C(内部)的放热量。将反应混合物加热至65°C。2.5小时之后,再加入1当量3-氯-3-甲基-1-丁炔并且在65°C下继续搅拌。4小时之后,将反应混合物冷却至环境温度,并且加入水和乙酸乙酯;然后再搅拌20分钟。分离诸层,并且用水和盐水洗涤有机相,干燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>),过滤并浓缩。使残余物通过玻璃漏斗(140mm直径)中的SiO<sub>2</sub>塞(50mm),用30%叔丁基甲基醚:庚烷(1500mL)洗脱。浓缩滤液,并且通过色谱法(330g SiO<sub>2</sub>;用0%至20%叔丁基甲基醚:庚烷洗脱)进一步纯化残余物,得到5.91g(81%)标题化合物。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ ppm 7.31 (t, J=9.1Hz, 1H), 6.65 (dd, J=12.1, 3.0Hz, 1H), 6.59 (ddd, J=8.9, 3.0, 1.4Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 2.50 (s, 1H), 1.62 (s, 6H)。

[1084] 实施例14B: 8-氟-6-甲氧基-2,2-二甲基-2H-色烯

[1085] 向实施例14A(15.2g, 73.0mmol)在1,2-二氯乙烷(100mL)中的环境温度溶液中加入双(三氟甲磺酰基)酰亚胺三苯基膦金(I)(0.540g, 0.730mmol)。3小时之后,用额外的170mg金催化剂处理混合物并搅拌过夜。浓缩深色混合物,并将残余物置于750g SiO<sub>2</sub>柱顶部并且用0%至60%CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:庚烷洗脱,浓缩之后得到油。将残余物溶解在200mL CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>中,用MgSO<sub>4</sub>(5g)和脱色炭(22g)处理,并且搅拌90分钟。通过硅藻土塞过滤混合物,并浓缩滤液,得到10.83g(71%)标题化合物。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ ppm 6.53 (dd, J=12.2, 2.8Hz, 1H), 6.35 (dd, J=2.9, 1.5Hz, 1H), 6.28 (dd, J=9.8, 1.7Hz, 1H), 5.69 (d, J=9.9Hz, 1H), 3.74 (s, 3H), 1.45 (s, 6H)。

[1086] 实施例14C: 8-氟-6-甲氧基-2,2-二甲基色烷

[1087] 在环境温度下将实施例14B(6.60g, 28.5mmol)在四氢呋喃(70mL)中的溶液加入250mL耐压瓶中的5%Pd/C(7.19g, 31.5mmol)。然后在氢气(50psi)下将混合物振荡1.2小时。过滤混合物,并浓缩滤液,得到90%纯度的标题化合物(6.1g)。<sup>1</sup>H NMR(501MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ ppm 6.54 (ddd, J=12.7, 2.9, 1.4Hz, 1H), 6.39 (dt, J=2.9, 1.6Hz, 1H), 3.84-3.63 (m, 3H), 2.76 (app t, J=6.6Hz, 2H), 1.81 (app t, J=6.8, 2H), 1.44-1.29 (m, 6H)。

[1088] 实施例14D: 8-氟-6-((2-甲氧基乙氧基)甲氧基)-2,2-二甲基色烷

[1089] 向实施例14C(2.00g, 9.51mmol)在CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(40mL)中的-10°C溶液加入1M BBr<sub>3</sub>的CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>溶液(47.6mL, 47.6mmol)。4小时之后,用沿烧瓶内侧加入的甲醇小心地淬灭混合物,保持内部温度在10°C以下。一旦放热停止后,便加入过量甲醇(150mL),去除冰浴,并且允许混合物升温至环境温度。在60°C水浴中浓缩混合物,并且再次从甲醇中浓缩所得残余物(2 $\times$ )。苯酚8-氟-2,2-二甲基色烷-6-酚未进行进一步纯化便使用。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, 甲醇-d<sub>4</sub>)  $\delta$ ppm 6.36 (ddd, J=12.2, 2.1, 1.4Hz, 1H), 6.31 (ddt, J=2.7, 1.8, 1.0Hz, 1H), 2.72 (app t, J=6.7, 0.9Hz, 2H), 1.79 (app t, J=6.8Hz, 2H), 1.30 (s, 6H)。

[1090] 向8-氟-2,2-二甲基色烷-6-酚(1.8g, 9.2mmol)在四氢呋喃(40mL)中的环境温度

溶液中加入含1M 2-甲基丙-2-酸钾的四氢呋喃(13.7mL,13.7mmol)。15分钟之后,加入1-(氯甲氧基)-2-甲氧基乙烷(1.6mL,14mmol)并继续搅拌15分钟。用氯化铵(饱和水溶液)淬灭混合物混合物,转移至含有水(100mL)和乙酸乙酯(100mL)的分液漏斗并振荡。用1M HCl(100mL)、饱和NaHCO<sub>3</sub>(100mL)、水(100mL)和盐水(50mL)洗涤有机相,干燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>),过滤并浓缩。通过色谱法纯化残余物以去除基线杂质(220g SiO<sub>2</sub>,用50%至100%叔丁基甲基醚:庚烷洗脱),得到标题化合物(85%产率)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,CDCl<sub>3</sub>) δppm 6.68(ddt,J=12.4,2.9,0.7Hz,1H),6.57(ddt,J=2.6,1.7,1.0Hz,1H),5.16(s,2H),3.87-3.76(m,2H),3.63-3.51(m,2H),3.39(s,3H),2.80-2.71(m,2H),1.80(t,J=6.8Hz,2H),1.36(s,6H)。

[1091] 实施例14E:8-氟-7-碘-6-((2-甲氧基乙氧基)甲氧基)-2,2-二甲基色烷

[1092] 以保持内部温度<-60℃的速率向实施例14D(2.28g,8.02mmol)和四甲基乙二胺(2.4mL,16mmol)在四氢呋喃(50mL)中的-66℃溶液中加入1.4Ms-BuLi/环己烷(8.0mL,11mmol)。继续搅拌3小时。向该混合物中加入I<sub>2</sub>/四氢呋喃(6.7mL,16.84mmol)。15分钟之后,允许反应物升温至环境温度。用饱和NH<sub>4</sub>Cl淬灭反应物,转移至含有水和乙酸乙酯的分液漏斗,并且与饱和亚硫酸氢钠一起振荡。用1MHCl、饱和NaHCO<sub>3</sub>、水和盐水洗涤有机相,然后干燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>),过滤并浓缩,得到标题化合物(94%产率)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δppm 6.77(dd,J=2.0,1.1Hz,1H),5.22(s,2H),3.81-3.72(m,2H),3.53-3.43(m,2H),3.24(s,3H),2.79-2.64(m,2H),1.77(m,2H),1.29(s,6H)。

[1093] 实施例14F:({8-氟-6-[(2-甲氧基乙氧基)甲氧基]-2,2-二甲基-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-7-基}氨基)乙酸叔丁酯

[1094] 向实施例14E(3.00g,7.31mmol)和2-氨基乙酸叔丁酯(1.2mL,8.8mmol)在二恶烷(50mL)中的环境温度溶液加入碳酸铯(4.77g,14.6mmol)、甲磺酸[(2-二-环己基磷基-3,6-二甲氧基-2',4',6'-三异丙基-1,1'-联苯)-2-(2'-氨基-1,1'-联苯)]钯(II)(BrettPhos Pd G3,0.663g,0.731mmol)和2-(二-环己基磷基)3,6-二甲氧基-2',4',6'-三异丙基-1,1'-联苯(BrettPhos,0.393g,0.731mmol)。对混合物进行脱气(3×真空/吹扫N<sub>2</sub>);然后加热至98℃。90分钟之后,低于10%转化。加入额外的BrettPhos(0.1当量)和BrettPhos Pd G3(0.1当量)并继续加热。2小时之后,反应完毕。浓缩反应混合物,并且使残余物分配在水与乙酸乙酯(乳液)之间。用另一份水(乳液)和盐水洗涤有机相,然后浓缩。通过色谱法(220g SiO<sub>2</sub>,用0%至50%乙酸乙酯:庚烷洗脱)纯化残余物,得到2.56g(67%)标题化合物。<sup>1</sup>H NMR(500MHz,CDCl<sub>3</sub>) δppm 6.60(dt,J=2.1,0.9Hz,1H),5.20(s,2H),4.41(td,J=6.2,2.6Hz,1H),3.96(dd,J=6.0,2.1Hz,2H),3.90-3.79(m,2H),3.63-3.52(m,2H),3.39(s,3H),2.66(m,2H),1.77(m,2H),1.45(s,9H),1.34(s,6H)。

[1095] 实施例14G:([(叔丁氧羰基)氨磺酰基]{8-氟-6-[(2-甲氧基乙氧基)甲氧基]-2,2-二甲基-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-7-基}氨基)乙酸叔丁酯

[1096] 向氯磺酰异氰酸酯(0.80mL,9.3mmol)在CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(20mL)中的-5℃溶液中加入2-甲基丙-2-醇(0.89mL,9.3mmol)。30分钟之后,加入实施例14F(2.56g,6.19mmol)和三乙胺(1.7mL,12mmol)在CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(20mL)中的溶液,并且将混合物搅拌1小时。将反应混合物转移至含有CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>的分液漏斗并且用盐水洗涤。浓缩有机相,并且将残余物溶解在叔丁基甲基醚中并用水(乳液)和盐水洗涤,然后干燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>),过滤并浓缩,得到3.32g(81%)标题化合物(90%纯度)。<sup>1</sup>H NMR(501MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δppm 6.82-6.77(m,1H),5.22(d,J=7.0Hz,1H),5.15

(d, J=7.0Hz, 1H), 4.66 (d, J=17.4Hz, 1H), 4.12 (d, J=17.4Hz, 1H), 3.79-3.67 (m, 2H), 3.47 (t, J=4.8Hz, 2H), 3.24 (s, 3H), 2.74 (app t, J=6.8Hz, 2H), 1.77 (app t, J=6.9Hz, 2H), 1.43 (d, J=10.7Hz, 9H), 1.32 (s, 9H), 1.30 (s, 3H), 1.27 (s, 3H)。

[1097] 实施例14H:5-(8-氟-6-羟基-2,2-二甲基-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-7-基)-1 $\lambda^6$ , 2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮

[1098] 向实施例14G(1.78g, 3.00mmol)在2-甲基四氢呋喃(30mL)中的环境温度溶液加入6%Mg(OCH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>/CH<sub>3</sub>OH(15.9mL, 9.01mmol), 并将混合物加热至65°C。36小时之后, 将反应混合物冷却至环境温度并通过硅藻土过滤(用2-甲基四氢呋喃洗脱)。浓缩滤液并再次通过Whatman聚四氟乙烯(PTFE)膜式过滤器(0.45微米×25mm; 用2-甲基四氢呋喃洗脱)过滤, 浓缩, 得到5-{8-氟-6-[(2-甲氧基乙氧基)甲氧基]-2,2-二甲基-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-7-基}-1 $\lambda^6$ , 2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮, 直接用于下一步反应。MS(ESI<sup>-</sup>)m/z 325[M-H]<sup>-</sup>。

[1099] 向环境温度的5-{8-氟-6-[(2-甲氧基乙氧基)甲氧基]-2,2-二甲基-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-7-基}-1 $\lambda^6$ , 2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮(0.040g, 0.096mmol)纯样品加入含4M HCl的二恶烷(0.5mL, 2mmol)。1小时之后, 将反应混合物与乙醚一起湿磨, 进行声波处理并过滤, 得到3.3mg(10%)标题化合物。<sup>1</sup>H NMR(501MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) $\delta$ ppm 9.74(s, 1H), 6.42(d, J=2.0Hz, 1H), 3.57(s, 2H), 2.63(app t, J=6.7Hz, 2H), 1.73(app t, J=6.7Hz, 2H), 1.26(s, 6H)。

[1100] 实施例15:5-(1,4-二氟-3-羟基-7-甲氧基-5,6,7,8-四氢萘-2-基)-1 $\lambda^6$ , 2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮(化合物114)

[1101] 实施例15A:5-[3-(苯甲氧基)-7-溴-1,4-二氟萘-2-基]-1 $\lambda^6$ , 2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮

[1102] 向实施例1F的产物(300mg, 0.603mmol)在N,N-二甲基甲酰胺(6.73mL)中的混合物中加入Selectfluor<sup>®</sup>(256mg, 0.724mmol), 并且将溶液加热至65°C。90分钟之后, 将混合物冷却至室温, 并且用五水合硫代硫酸钠(404mg, 1.63mmol)在水(3.3mL)中的溶液淬灭过量氧化剂。搅拌15分钟之后, 加入水(10mL), 并且用乙酸乙酯(3×10mL)萃取混合物。合并的有机级分用饱和氯化铵水溶液(2×10mL)和盐水(1×10mL)洗涤, 经硫酸钠干燥, 过滤并真空浓缩, 得到呈粘稠橙色油状的{[3-(苯甲氧基)-7-溴-1,4-二氟萘-2-基](氨磺酰基)氨基}乙酸甲酯, 未进行进一步纯化便用于下一步。MS(APCI<sup>+</sup>)m/z 516[M+H]<sup>+</sup>。

[1103] 通过注射器向前一步反应的{[3-(苯甲氧基)-7-溴-1,4-二氟萘-2-基](氨磺酰基)氨基}乙酸甲酯在四氢呋喃(2.69mL)中的室温溶液加入甲醇钠溶液(207 $\mu$ L, 0.905mmol)(25重量%甲醇溶液), 并且在室温下搅拌所得溶液。5分钟之后, 用1M盐酸(3mL)淬灭反应并且用乙酸乙酯(3mL)稀释。分离诸层, 并且用乙酸乙酯(3×1mL)萃取水层。合并的有机层用水(2×1mL)、饱和氯化铵水溶液(2×1mL)和盐水(1×1mL)洗涤, 然后经硫酸钠干燥, 过滤并浓缩。通过快速柱色谱法(24gSiO<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>至10%甲醇/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)纯化残余物, 得到标题化合物以及少量不可分离的杂质。产物未进行进一步纯化便送至下一步。MS(APCI<sup>+</sup>)m/z 484[M+H]<sup>+</sup>。

[1104] 实施例15B:5-[3-(苯甲氧基)-1,4-二氟-7-甲氧基萘-2-基]-1 $\lambda^6$ , 2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮

[1105] 将实施例15A的产物(301mg, 0.623mmol)、甲磺酸[(2-二叔丁基膦基-3-甲氧基-6-甲基-2',4',6'-三异丙基-1,1'-联苯)-2-(2-氨基联苯)]钯(II)(RockPhos Pd G3预催

化剂,16.1mg,0.019mmol)和碳酸铯(609mg,1.87mmol)的混合物置于真空下并搅拌5分钟,然后用氮气填充烧瓶并加入N,N-二甲基甲酰胺(3.11mL)与无水甲醇(126 $\mu$ L,3.11mmol)的预成混合物。通过五次真空/氮气回填对所得悬浮液进行脱气,然后加热至80 $^{\circ}$ C的内部温度。15分钟之后,将反应混合物冷却至室温,通过缓慢加入1M盐酸(5mL)进行淬灭,并且用乙酸乙酯(5mL)稀释。分离诸层,并且用乙酸乙酯(2 $\times$ 5mL)萃取水层。合并的有机层用饱和氯化铵水溶液(4 $\times$ 5mL)洗涤,然后经硫酸钠干燥,过滤并浓缩。通过快速柱色谱法(12g SiO<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>至10%甲醇/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)纯化残余物,得到标题化合物以及少量不可分离的杂质。产物未进行进一步纯化便送至下一步。MS (APCI<sup>+</sup>) m/z 435 [M+H]<sup>+</sup>。

[1106] 实施例15C:5-(1,4-二氟-3-羟基-7-甲氧基萘-2-基)-1 $\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮

[1107] 在干氮气气氛下将实施例15B的产物(38.7mg,0.089mmol)和五甲基苯(39.6mg,0.267mmol)在二氯甲烷(445 $\mu$ L)中的混合物冷却至-76 $^{\circ}$ C的内部温度。然后,在15分钟内逐滴加入三氯化硼(178 $\mu$ L,0.178mmol)在CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>中的1M溶液,以免内部温度升高超过-72 $^{\circ}$ C。15分钟之后,在-75 $^{\circ}$ C下在氮气下用CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/甲醇(10:1,230 $\mu$ L)通过套管淬灭反应物。然后在氮气下将混合物缓慢升温至室温。在真空中去除挥发性物质,得到棕色固体,通过HPLC (Phenomenex<sup>®</sup> Luna<sup>®</sup> 10 $\mu$ M C18(2) 100  $\text{\AA}$ , AXIA<sup>TM</sup> (00G-4253-U0-AX) 柱,250 $\times$ 30mm,流速50mL/min,5-95%梯度的乙腈/缓冲液(0.025M乙酸铵水溶液))进行纯化,得到标题化合物(10.3mg,0.030mmol,34%产率)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,甲醇-d<sub>4</sub>)  $\delta$ ppm 7.84(dd, J=9.3,1.4Hz, 1H), 7.30(t, J=1.5Hz, 1H), 7.23(dd, J=9.3,2.5Hz, 1H), 4.41(s, 2H), 3.91(s, 3H); MS (ESI<sup>-</sup>) m/z 343 [M-H]<sup>-</sup>。

[1108] 实施例15D:5-(1,4-二氟-3-羟基-7-甲氧基-5,6,7,8-四氢萘-2-基)-1 $\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮

[1109] 在25 $^{\circ}$ C下向10%Pd-C(23.18mg,0.218mmol)在乙醇(10mL)中的混合物加入实施例15C(50mg,0.109mmol),然后在60 $^{\circ}$ C下在H<sub>2</sub>(140psi)下将混合物搅拌24小时。过滤混合物,并且在N<sub>2</sub>流下在25 $^{\circ}$ C下浓缩滤液,得到粗产物。以相同规模重复该反应。将两个反应的粗产物合并,并且通过制备型HPLC在Welch Ultimate<sup>®</sup> AQ-C18柱150\*30mm\*5 $\mu$ m上进行纯化,用5-100%乙腈/水(含0.075%三氟乙酸)以25mL/min的流速洗脱,得到标题化合物(2mg,2%产率)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,甲醇-d<sub>4</sub>)  $\delta$ ppm 4.32(s, 2H), 3.62(m, 1H), 3.30(s, 3H), 2.88-2.69(m, 2H), 2.60(m, 2H), 1.99-1.70(m, 2H); MS (ESI<sup>+</sup>) m/z 366.0 [M+18]<sup>+</sup>。

[1110] 实施例16:5-(7-{[2-(氮杂环丁-1-基)乙基]氨基}-1-氟-3-羟基-5,6,7,8-四氢萘-2-基)-1 $\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮(化合物115)

[1111] 实施例16A:5-[7-{[2-(氮杂环丁-1-基)乙基]氨基}-3-(苯甲氧基)-1-氟萘-2-基]-1 $\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮

[1112] 对5-[3-(苯甲氧基)-7-溴-1-氟萘-2-基]-1 $\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮(实施例1G,93mg,0.2mmol)、甲磺酸[(2-二-环己基膦基-3,6-二甲氧基-2',4',6'-三异丙基-1,1'-联苯)-2-(2'-氨基-1,1'-联苯)]钯(II) (BrettPhos Pd G3,10.88mg,0.012mmol)、2-(二环己基膦基)3,6-二甲氧基-2',4',6'-三异丙基-1,1'-联苯(BrettPhos,6.44mg,0.012mmol)、碳酸铯(195mg,0.600mmol)和2-(氮杂环丁-1-基)乙胺(40.1mg,0.400mmol)在2-甲基丁-2-醇(2mL)中的混合物进行鼓泡并且用氮气填充五次。然后在105 $^{\circ}$ C下将混合物

加热3小时。将混合物冷却至室温,并且向混合物中加入 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ (10:1,50mL),然后加入含4M HCl的二恶烷(0.2mL)。过滤混合物,浓缩滤液,并且通过快速柱色谱法在硅胶(12g)上纯化残余物,用 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ (0至65%)洗脱,得到呈固体状的标题化合物(85mg,0.175mmol,88%产率)。MS(ESI<sup>-</sup>)m/z424[M-H]<sup>-</sup>。

[1113] 实施例16B:5-(7-{[2-(氮杂环丁-1-基)乙基]氨基}-1-氟-3-羟基萘-2-基)-1 $\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮

[1114] 向实施例16A(85mg,0.175mmol)和1,2,3,4,5-五甲基苯(59.8mg,0.403mmol)在 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (5mL)中的-78°C混合物加入三氯硼烷(1754 $\mu\text{L}$ ,1.754mmol)。在-78°C下将混合物搅拌5分钟,然后升温至0°C后维持30分钟。用乙醇(4mL)淬灭混合物,然后浓缩。用 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (4 $\times$ 4mL)洗涤残余物并干燥,得到呈盐酸盐形式的标题化合物(73mg,0.169mmol,97%产率)。<sup>1</sup>H NMR(500MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) $\delta$ ppm10.38(br s,1H),10.12(br s,1H),7.55(br d,J=8Hz,1H),7.03(dd,J=8,2Hz,1H),6.97(s,1H),6.75(d,J=2Hz,1H),4.50(s,2H),4.11(m,2H),4.06(m,2H),3.37(m,4H),2.40(m,1H),2.25(m,1H)。MS(ESI<sup>-</sup>)m/z 393[M-H]<sup>-</sup>。

[1115] 实施例16C 5-(7-{[2-(氮杂环丁-1-基)乙基]氨基}-1-氟-3-羟基-5,6,7,8-四氢萘-2-基)-1 $\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮

[1116] 向含实施例16B(72mg,0.167mmol)的乙酸(4mL)加入10%Pd/C(216mg,2.16mmol)。在室温下在氢气(110psi)下将混合物搅拌5天。然后加入甲醇(20mL),并过滤混合物。浓缩滤液,并通过制备型HPLC[YMC TriArt<sup>TM</sup> C18杂化20 $\mu\text{m}$ 柱,25 $\times$ 150mm,流速80mL/min,5-60%梯度的乙腈/缓冲液(0.025M碳酸氢铵水溶液,用氢氧化铵调节至pH 10)]纯化残余物,得到标题化合物(4mg,0.01mmol,6%产率)。<sup>1</sup>H NMR(500MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) $\delta$ ppm 6.43(s,1H),3.92(s,2H),3.41(t,J=8Hz,2H),3.17(1H),2.97(m,1H),2.91(m,1H),2.71(m,6H),2.32(m,1H),2.08(m,2H),1.97(m,2H),1.52(m,1H);MS(ESI<sup>+</sup>)m/z 39[M+H]<sup>+</sup>。

[1117] 实施例17:5-{1-氟-3-羟基-7-[(3,3,3-三氟丙基)氨基]-5,6,7,8-四氢萘-2-基}-1 $\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮(化合物116)

[1118] 实施例17A:5-{3-(苯甲氧基)-1-氟-7-[(3,3,3-三氟丙基)氨基]萘-2-基}-1 $\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮

[1119] 对5-[3-(苯甲氧基)-7-溴-1-氟萘-2-基]-1 $\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮(实施例1G,170mg,0.365mmol)、甲磺酸[(2-二-环己基膦基-3,6-二甲氧基-2',4',6'-三异丙基-1,1'-联苯)-2-(2'-氨基-1,1'-联苯)]钯(II)(BrettPhos Pd G3,23.18mg,0.026mmol)、2-(二环己基膦基)3,6-二甲氧基-2',4',6'-三异丙基-1,1'-联苯(BrettPhos,23.53mg,0.044mmol)、碳酸铯(357mg,1.096mmol)和3,3,3-三氟丙-1-胺(66.1mg,0.585mmol)在2-甲基丁-2-醇(6mL)中的混合物进行鼓泡并且用N<sub>2</sub>填充五次,然后在105°C下将混合物加热2小时。将混合物冷却至室温,并且向混合物中加入 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ (10:1,50mL),然后加入含4M HCl的二恶烷(0.2mL)。过滤混合物,浓缩滤液,并且通过快速柱色谱法在硅胶(12g)上纯化残余物,用 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ (0至65%)洗脱,得到标题化合物(159mg,0.32mmol,87%产率)。MS(ESI<sup>-</sup>)m/z496[M-H]<sup>-</sup>。

[1120] 实施例17B:5-{1-氟-3-羟基-7-[(3,3,3-三氟丙基)氨基]萘-2-基}-1 $\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮

[1121] 向实施例17A(158mg,0.318mmol)和1,2,3,4,5-五甲基苯(108mg,0.731mmol)在

CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5mL) 中的 -78℃ 混合物加入三氯硼烷 (3176μL, 3.18mmol)。在 -78℃ 下将混合物搅拌 5 分钟, 然后升温至 0℃ 后维持 20 分钟。用乙醇 (4mL) 淬灭混合物并浓缩。用庚烷 (4×4mL) 洗涤残余物, 并且将所得固体溶解在 CH<sub>3</sub>OH (5mL) 中, 并且通过制备型 HPLC [YMC TriArt™ C18 杂化 20μm 柱, 25×150mm, 流速 80mL/min, 5-70% 梯度的 CH<sub>3</sub>OH/水 (0.01% 三氟乙酸) 进行纯化, 得到标题化合物 (100mg, 0.318mmol, 77% 产率)。<sup>1</sup>H NMR (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δppm 9.81 (br s, 1H), 7.53 (br d, J=8Hz, 1H), 7.01 (dd, J=8, 2Hz, 1H), 6.95 (s, 1H), 6.68 (d, J=2Hz, 1H), 4.40 (s, 2H), 3.37 (t, J=8Hz, 2H), 2.59 (m, 2H); MS (ESI<sup>-</sup>) m/z 496 [M-H]<sup>-</sup>。

[1122] 实施例 17C: 5- {1-氟-3-羟基-7-[(3,3,3-三氟丙基)氨基]-5,6,7,8-四氢萘-2-基}-1λ<sup>6</sup>, 2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮

[1123] 向含实施例 17B (80mg, 0.196mmol) 的乙酸 (3mL) 加入 5% Pd/C (湿, 160mg, 0.7mmol)。在室温下在氢气 (110psi) 下将混合物搅拌 2 天。然后加入 CH<sub>3</sub>OH (20mL), 并且过滤混合物。浓缩滤液, 并且通过制备型 HPLC [YMC TriArt™ C18 杂化 20μm 柱, 25×150mm, 流速 80mL/min, 5-90% 梯度的乙腈/缓冲液 (0.025M 碳酸氢铵水溶液, 用氢氧化铵调节至 pH 10)] 进行纯化, 得到标题化合物 (8.5mg, 0.021mmol, 10.5% 产率)。<sup>1</sup>H NMR (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δppm 9.15 (br s, 1H), 7.10 (br s, 1H), 6.46 (s, 1H), 3.93 (s, 2H), 3.20 (m, 2H), 3.04 (m, 2H), 2.77 (m, 2H), 2.63 (m, 2H), 2.10 (m, 1H), 1.52 (m, 2H); MS (ESI<sup>-</sup>) m/z 410 [M-H]<sup>-</sup>。

[1124] 实施例 18: 5- {(7S)-1-氟-3-羟基-7-[(3-甲基丁基)氨基]-5,6,7,8-四氢萘-2-基}-1λ<sup>6</sup>, 2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮 (化合物 117)

[1125] 实施例 18A: 5- {1-氟-3-[(2-甲氧基乙氧基)甲氧基]-7-[(3-甲基丁基)氨基]-5,6,7,8-四氢萘-2-基}-1λ<sup>6</sup>, 2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮

[1126] 向实施例 22I 的产物 (0.9659g, 1.92mmol) 和异戊胺 (0.251g, 2.88mmol) 在乙腈 (19.2mL) 中的室温溶液加入氰基硼氢化钠 (0.145g, 2.3mmol)。18 小时之后, 用乙腈 (10mL) 稀释反应混合物, 用氢氧化铵 (0.436mL, 23mmol) 淬灭, 然后加入水 (2mL)。然后加入 Celite® (5g), 并且真空浓缩混合物。通过反相色谱法, 通过干负载至 Teledyne ISC0100g C18 柱上, 运行 5-50% 甲醇/缓冲液 (0.025M 碳酸氢铵水溶液, 通过加入干冰酸化至 pH 7) 的梯度来纯化残余物, 得到标题化合物 (0.4694g, 0.991mmol, 51.7% 产率)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δppm 8.42 (s, 2H), 6.77 (d, J=1.4Hz, 1H), 5.21 (s, 2H), 3.93 (d, J=1.1Hz, 2H), 3.77-3.70 (m, 2H), 3.48-3.42 (m, 3H), 3.23 (s, 3H), 3.13 (dd, J=16.5, 5.6Hz, 1H), 3.03 (dd, J=9.6, 6.2Hz, 2H), 2.92-2.72 (m, 2H), 2.62-2.51 (m, 1H), 2.22-2.15 (m, 1H), 1.79-1.60 (m, 2H), 1.50 (dt, J=10.6, 7.0Hz, 2H), 0.93 (s, 3H), 0.91 (s, 3H); MS (APCI<sup>+</sup>) 474 [M+H]<sup>+</sup>。

[1127] 实施例 18B: 5- {(7S)-1-氟-3-[(2-甲氧基乙氧基)甲氧基]-7-[(3-甲基丁基)氨基]-5,6,7,8-四氢萘-2-基}-1λ<sup>6</sup>, 2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮

[1128] 通过制备型手性 SFC 分离实施例 18A 的产物 (205.7mg, 0.434mmol)。在 SuperChrom™ 软件控制下运行的 THAR/Waters SFC 80 系统上进行制备型 SFC。制备型 SFC 系统配备有 8 路制备型柱转换器、CO<sub>2</sub> 泵、调节泵、自动化回压调节器 (ABPR)、UV 检测器和 6 位级分收集器。移动相由超临界 CO<sub>2</sub> 构成, 由加压至 350psi 的干透未检定 CO<sub>2</sub> 杜瓦瓶供应, 以甲醇 (0.1% 三乙胺) 为改质剂, 流速是 70g/min。柱设在环境温度下, 并设定反压调节器以维持 100 巴。样品以 5mg/mL 的浓度溶解在甲醇:二甲亚砜 (70:30) 中。样品以 2mL (10mg) 注射液形式负载至改质剂流中。移动相等度维持在 45% 助溶剂:CO<sub>2</sub> 下。定时触发级分收集。该仪器配备有尺寸为

21mm内径×250mm长度并且具有5 $\mu$ m颗粒的CHIRALPAK® IC柱。较早洗脱的镜像异构体峰得到了标题化合物(69.9mg, 0.148mmol, 68%回收率)。<sup>1</sup>H NMR和MS数据与实施例18A的那些数据一致。

[1129] 实施例18C: 5-{(7S)-1-氟-3-羟基-7-[(3-甲基丁基)氨基]-5,6,7,8-四氢萘-2-基}-1 $\lambda^6$ , 2,5-噁二唑烷-1,1,3-三酮(化合物117) :

[1130] 向实施例18B的产物(20mg, 0.042mmol)在乙腈(0.8mL)中的悬浮液中加入氯化氢溶液(0.053mL, 0.211mmol, 4M二恶烷溶液)。2小时之后,通过过滤收集固体,用乙腈(0.5mL)冲洗并且在真空烘箱中在50°C下干燥,得到标题化合物(9.5mg, 58.4%产率)。<sup>1</sup>H NMR和MS数据与实施例3的那些数据一致。

[1131] 实施例19: 5-{(7R)-1-氟-3-羟基-7-[(3-甲基丁基)氨基]-5,6,7,8-四氢萘-2-基}-1 $\lambda^6$ , 2,5-噁二唑烷-1,1,3-三酮(化合物118)

[1132] 实施例19A: 5-{(7R)-1-氟-3-[(2-甲氧基乙氧基)甲氧基]-7-[(3-甲基丁基)氨基]-5,6,7,8-四氢萘-2-基}-1 $\lambda^6$ , 2,5-噁二唑烷-1,1,3-三酮

[1133] 通过制备型手性SFC分离实施例18A的产物(205.7mg, 0.434mmol)。在SuperChrom™软件控制下运行的THAR/Waters SFC 80系统上进行制备型SFC。制备型SFC系统配备有8路制备型柱转换器、CO<sub>2</sub>泵、调节泵、自动化回压调节器(ABPR)、UV检测器和6位级分收集器。移动相由超临界CO<sub>2</sub>构成,由加压至350psi的干透未检定CO<sub>2</sub>杜瓦瓶供应,以甲醇(0.1%三乙胺)为改质剂,流速是70g/min。柱设在环境温度下,并设定反压调节器以维持100巴。样品以5mg/mL的浓度溶解在甲醇:二甲亚砜(70:30)中。样品以2mL(10mg)注射液形式负载至改质剂流中。移动相等度维持在45%助溶剂:CO<sub>2</sub>下。定时触发级分收集。该仪器配备有尺寸为21mm内径×250mm长度并且具有5 $\mu$ m颗粒的CHIRALPAK® IC柱。较晚洗脱的镜像异构体峰得到了标题化合物(60.3mg, 0.127mmol, 58.6%回收率)。<sup>1</sup>H NMR和MS数据与实施例18A的那些数据一致。通过缓慢蒸发甲醇溶液来生长适用于X射线结晶学的晶体。X射线结晶学分析显示绝对立体化学是(R)。

[1134] 实施例19B: 5-{(7R)-1-氟-3-羟基-7-[(3-甲基丁基)氨基]-5,6,7,8-四氢萘-2-基}-1 $\lambda^6$ , 2,5-噁二唑烷-1,1,3-三酮(化合物117) :

[1135] 向实施例19A的产物(60mg, 0.127mmol)在乙腈(1.2mL)中的悬浮液加入氯化氢溶液(0.158mL, 0.634mmol, 4M二恶烷溶液)。2小时之后,用乙腈(1mL)稀释反应物,用氢氧化铵(0.014mL, 0.760mmol)淬灭,然后用水(0.5mL)稀释。加入 Celite® (1g)并浓缩所得悬浮液。将粗残余物干式负载至100g C18柱上,并且通过反相液相色谱法进行纯化,流速是60mL/min,梯度依次是10-50%(10倍柱体积)和50-100%(6倍柱体积),然后以100%(1倍柱体积)甲醇/缓冲液(用干冰酸化至pH 7的0.025M碳酸氢铵水溶液)冲洗,在206nm下观测,得到标题化合物(33.3mg, 0.086mmol, 68.2%产率)。<sup>1</sup>H NMR和MS数据与实施例3的产物一致。

[1136] 实施例20: 5-{7-[(3,3-二氟环丁基)甲氧基]-1-氟-3-羟基-5,6,7,8-四氢萘-2-基}-1 $\lambda^6$ , 2,5-噁二唑烷-1,1,3-三酮(化合物119)

[1137] 实施例20A: 5-{3-(苯甲氧基)-7-[(3,3-二氟环丁基)甲氧基]-1-氟萘-2-基}-1 $\lambda^6$ , 2,5-噁二唑烷-1,1,3-三酮

[1138] 将实施例1H(511mg, 1.270mmol)、3-(溴甲基)-1,1-二氟环丁烷(470mg, 2.54mmol)和碳酸铯(1241mg, 3.81mmol)合并并在N,N-二甲基甲酰胺(DMF)(5mL)中。在50°C下将反应物

加热过夜。用1M HCl(水溶液)稀释该物质并且用乙酸乙酯萃取。用饱和NH<sub>4</sub>Cl(2×)和盐水洗涤有机级分。有机层经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥并真空浓缩。使用硅胶色谱法(0-10%甲醇/二氯甲烷)纯化残余物,得到标题化合物(409mg,64%产率)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δppm 7.79(dd,J=9.0,1.5Hz,1H),7.55-7.45(m,2H),7.43-7.19(m,6H),5.20(s,2H),4.47(s,2H),4.14(d,J=6.3Hz,2H),2.81-2.49(m,5H)。

[1139] 实施例20B:5-{7-[(3,3-二氟环丁基)甲氧基]-1-氟-3-羟基萘-2-基}-1λ<sup>6</sup>,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮

[1140] 在20mL RS10 Hastelloy C反应器中将含实施例20A(406mg,0.802mmol)的四氢呋喃(THF)(4.0mL)加入5%Pd/C(湿JM#9)(108mg,0.451mmol)。用氩气吹扫反应器。在65psi氢气下在25℃下以1200RPM搅拌混合物。16.3小时之后,对反应器进行通风。氢气吸收在9至10小时之间已经停止。通过具有经硅藻土包裹的聚乙烯玻璃料的过滤漏斗将混合物过滤为四氢呋喃(THF)(4.0mL)溶液。用甲醇(2×)并且再用THF依序洗涤催化剂。通过旋转蒸发来浓缩合并的滤液和洗涤液。将残余物置于室内真空下10分钟,得到发泡体。将该物质与二氯甲烷/庚烷一起湿磨,得到固体,通过过滤加以收集并且在减压下干燥(267mg,80%产率)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δppm 7.68(dd,J=9.0,1.5Hz,1H),7.24-7.13(m,2H),7.03(s,1H),4.43(s,2H),4.11(d,J=6.3Hz,2H),2.80-2.48(m,5H);MS(ESI<sup>-</sup>)m/z414.9[M-H]<sup>-</sup>。

[1141] 实施例20C:5-{7-[(3,3-二氟环丁基)甲氧基]-1-氟-3-羟基-5,6,7,8-四氢萘-2-基}-1λ<sup>6</sup>,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮

[1142] 在20mL RS10 Hastelloy C反应器中将含实施例20B(100mg,0.240mmol)的乙酸(AcOH)(2.0mL)加入干10%Pd/C(26.9mg,0.025mmol)。用氮气吹扫反应器,并且在130psi氢气下在25℃下将混合物搅拌42.75小时。对反应器进行通风,并过滤反应混合物,但认为反应不完全。将滤液与5%Pd/C(湿JM#9)(377mg,1.289mmol)合并,并且在氢气(119psi)下再增压95.6小时,然后在氢气(136psi)下再增压24.56小时。通过具有经硅藻土包裹的聚乙烯玻璃料的过滤漏斗过滤混合物,用甲醇冲洗。浓缩滤液,并且通过反相制备型HPLC在Phenomenex® Luna® C8(2) 5μm 100 Å AXIA™柱(50mm×30mm)上纯化残余物。使用乙腈(A)和0.1%乙酸铵水溶液(B)梯度,流速是40mL/min(0-0.5分钟,25%A;0.5-8.0分钟,线性梯度25-100%A;8.0-9.0分钟,100%A;9.0-9.1分钟,线性梯度100-25%A;9.1-10.0分钟,25%A),得到标题化合物(10.2mg,10%产率)。<sup>1</sup>H NMR(500MHz,9:1v/v DMSO-d<sub>6</sub>/D<sub>2</sub>O) δppm 6.43(s,1H),3.99(s,2H),3.80-3.71(m,1H),3.56-3.44(m,2H),2.84-2.53(m,5H),2.45(dd,J=J=16.5,6.2Hz,1H),2.33-2.18(m,3H),1.92-1.79(m,1H),1.79-1.67(m,1H);MS(ESI<sup>-</sup>)m/z418.9[M-H]<sup>-</sup>。

[1143] 实施例21:5-{1-氟-3-羟基-7-[(4,4,4-三氟丁基)氨基]-5,6,7,8-四氢萘-2-基}-1λ<sup>6</sup>,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮(化合物120)

[1144] 使用实施例17中描述的方法,以4,4,4-三氟丁-1-胺替代3,3,3-三氟丙-1-胺来制备标题化合物。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δppm 9.18(br s,1H),7.26(br s,1H),6.47(s,1H),3.93(s,2H),3.07(m,4H),2.77(m,2H),2.41(m,2H),2.21(m,1H),1.84(m,2H),1.68(m,2H);MS(ESI<sup>-</sup>)m/z424[M-H]<sup>-</sup>。

[1145] 实施例22:5-{1-氟-3-羟基-7-[(4-甲氧基-3,3-二甲基丁基)氨基]-5,6,7,8-四氢萘-2-基}-1λ<sup>6</sup>,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮(化合物121)

[1146] 实施例22A:6-溴-8-氟-3,4-二氢萘-2(1H)-酮

[1147] 在室温下向4-溴-2-氟苯基乙酸(10.0g,42.9mmol)在二氯乙烷(100mL)中的浆液中加入N,N-二甲基甲酰胺(5滴),然后加入含2M草酰氯的二氯甲烷(23.6mL,47.2mmol)。90分钟之后,反应完毕并且未进行浓缩或进一步处理便直接用于下一步反应。获取小样品以用于分析性分析。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δppm 7.51(td,J=9.4,2.0Hz,1H),7.40-7.26(m,2H),3.63(s,2H)。

[1148] 以维持内部温度在-2℃以下的速率向三氯化铝(7.44g,55.8mmol)在二氯甲烷(200mL)中的-10℃溶液加入来自以上的酰基氯溶液。继续搅拌15分钟。向混合物中引入轻缓乙烯流(内部温度是-4℃)。1小时之后,关掉气流,并且在-2℃下将混合物再搅拌10分钟。通过2mL吸管试样用冰水缓慢淬灭反应物,直至内部温度停止上升(加入大约16至20mL水;内部温度是10℃)。然后加入额外的水(500mL),去除冰浴,并且将混合物搅拌10分钟至最终内部温度为20℃。将混合物转移至分液漏斗,并且用盐水洗涤有机相;然后干燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>),过滤并浓缩,得到12.6g标题化合物,未进行纯化便用于下一步。获取小样品以用于分析性分析。<sup>1</sup>H NMR(500MHz,甲醇-d<sub>4</sub>) δppm 7.11(dd,J=2.0,1.1Hz,1H),7.06(dd,J=9.2,1.9Hz,1H),2.82(m,2H),1.97(m,2H)。

[1149] 实施例22B:6'-溴-8'-氟-3',4'-二氢-1'H-螺[[1,3]二氧杂环戊烷-2,2'-萘]

[1150] 向实施例22A的产物(10.4g,42.9mmol)和乙二醇(14.5mL,257mmol)在甲苯(100mL)中的室温溶液加入4-甲基苯磺酸水合物(1.63g,8.58mmol);烧瓶配备有迪恩-斯塔克(Dean-Stark)分离器并且加热至回流。1小时之后,将反应物冷却至室温,转移至含有乙酸乙酯(500mL)的分液漏斗,并且用饱和碳酸氢钠水溶液(2×300mL)、水(200mL)和盐水(200mL)洗涤。然后干燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)有机级分,过滤并浓缩。通过色谱法(750g二氧化硅;1小时梯度洗脱0%至20%乙酸乙酯:庚烷)纯化残余物,得到8.74g(42.9mmol,90%纯,63.8%产率)标题化合物。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δppm 7.29(dd,J=9.2,1.9Hz,1H),7.23(dd,J=2.0,1.0Hz,1H),4.00-3.90(m,4H),2.91(app t,J=6.7Hz,2H),2.76(s,2H),1.85(app t,J=6.7Hz,2H)。

[1151] 实施例22C 8'-氟-3',4'-二氢-1'H-螺[[1,3]二氧杂环戊烷-2,2'-萘]-6'-醇

[1152] 向实施例22B的产物(12.1g,42.2mmol)、水(3.8mL,210mmol)和碳酸铯(28g,84mmol)在N,N-二甲基乙酰胺(100mL)中的室温溶液加入t-BuBrettPhos Pd G3预催化剂(1.4g,1.7mmol)。对反应物进行脱气(3×真空/用氮气吹扫),然后加热至90℃。90分钟之后,将反应物冷却至室温并且转移至含有水(200mL)和乙酸乙酯(600mL)的分液漏斗。向其中加入1M盐酸(500mL)以便将水相调节至pH 3。分离诸层,并且用水(3×400mL)和盐水(1×400mL)洗涤有机相;然后干燥(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>),过滤并浓缩。合并两份反应批料并通过色谱法(750g二氧化硅;梯度洗脱0%至40%乙酸乙酯:0.1%三乙胺/庚烷)进行纯化,得到9.34g(41.8mmol,49%)标题化合物。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δppm 9.52(s,1H),6.36(d,J=9.2Hz,2H),3.99-3.87(m,4H),2.80(t,J=6.7Hz,2H),2.68(s,2H),1.80(t,J=6.7Hz,2H); MS(ESI<sup>-</sup>)m/z 223[M-H]<sup>-</sup>。

[1153] 实施例22D:8'-氟-6'-[(2-甲氧基乙氧基)甲氧基]-3',4'-二氢-1'H-螺[[1,3]二氧杂环戊烷-2,2'-萘]

[1154] 向实施例22C的产物(3.6628g,16.34mmol)和2-甲氧基乙氧基甲基氯(2.77mL,

24.5mmol)在四氢呋喃(72mL)中的室温溶液中加入N,N-二异丙基乙胺(5.71mL,32.7mmol)。然后将所得溶液加热至60℃的内部温度。24小时之后,将反应混合物冷却至室温,用乙酸乙酯(36mL)和水(36mL)稀释,并且分离诸层。水层用乙酸乙酯(2×25mL)萃取。合并的有机层用1M硫酸氢钠水溶液(36mL)和盐水(18mL)依序洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并且真空浓缩。将残余物于二氯甲烷中负载至80g硅胶柱上,并通过运行0-30%乙酸乙酯/庚烷(含有0.1%三乙胺)的梯度进行纯化,得到标题化合物(2.9903g,9.57mmol,58.6%产率)。<sup>1</sup>H NMR (500MHz,CDCl<sub>3</sub>) δppm 6.64(dd,J=2.5,1.1Hz,1H),6.61(dd,J=11.0,2.4Hz,1H),5.20(s,2H),4.08-3.98(m,4H),3.83-3.76(m,2H),3.59-3.52(m,2H),3.38(s,3H),2.96(t,J=6.7Hz,2H),2.85(s,2H),1.96-1.89(m,2H);MS(APCI<sup>+</sup>)m/z 237[M-(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>)]<sup>+</sup>。

[1155] 实施例22E:8'-氟-7'-碘-6'-[(2-甲氧基乙氧基)甲氧基]-3',4'-二氢-1'H-螺[[1,3]二氧杂环戊烷-2,2'-萘]

[1156] 向2,2,6,6-四甲基哌啶(4.30mL,25.3mmol)在四氢呋喃(100mL)中的0℃溶液中逐滴加入正丁基锂溶液(9.49mL,23.72mmol,2.5M己烷溶液),使得内部温度保持在7℃以下。30分钟之后,将溶液冷却至-74℃的内部温度,然后以使得内部温度保持在-70℃以下的速率沿烧瓶侧壁缓慢加入实施例22D的产物(4.94g,15.82mmol)在四氢呋喃(25mL)中的溶液,然后逐滴加入N,N,N',N'-四甲基乙二胺(3.58mL,23.72mmol)。在-78℃下将所得溶液搅拌2小时,然后逐滴加入碘(8.03g,31.6mmol)在四氢呋喃(25mL)中的溶液,使得内部温度保持在-65℃以下。在完全加入后,允许反应混合物升温至0℃。用饱和氯化铵水溶液与1M硫代硫酸钠水溶液的1:1混合物(50mL)淬灭所得悬浮液,在室温下搅拌5分钟,然后用乙酸乙酯(50mL,2×25mL)萃取。合并的有机层用水(50mL)和盐水(20mL)洗涤,然后经硫酸钠干燥,过滤并且在真空中部分浓缩至大约50mL总体积。加入二氧化硅(20g),并且真空浓缩所得悬浮液。将所得黄色粉末干式负载至120g硅胶柱上,并且用0-30%乙酸乙酯/庚烷(含0.1%三乙胺)梯度洗脱,得到标题化合物(5.6776g,12.96mmol,82%产率)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 6.73(d,J=1.4Hz,1H),5.30(s,2H),4.09-3.97(m,4H),3.88-3.76(m,2H),3.60-3.52(m,2H),3.38(s,3H),2.96(t,J=6.7Hz,2H),2.88(s,2H),1.92(t,J=6.7Hz,2H);MS(APCI<sup>+</sup>)m/z 363[M-(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>)]<sup>+</sup>。

[1157] 实施例22F:({8'-氟-6'-[(2-甲氧基乙氧基)甲氧基]-3',4'-二氢-1'H-螺[[1,3]二氧杂环戊烷-2,2'-萘]-7'-基}氨基)乙酸叔丁酯

[1158] 在500mL圆底烧瓶中合并碳酸铯(7.70g,23.63mmol)、BrettPhos(0.127g,0.236mmol)、BrettPhos Pd G3预催化剂(0.214g,0.236mmol)和实施例22E的产物(5.1776g,11.81mmol)。将烧瓶置于真空下5分钟,并且用氮气再填充。加入1,4-二恶烷(104mL),然后加入2-氨基乙酸叔丁酯(1.94mL,14.18mmol)。通过5次真空/氮气回填对所得悬浮液进行脱气,在室温下搅拌5分钟,然后加热至90℃的内部温度。2小时之后,将混合物冷却至40℃以下,并且加入另一份BrettPhos(0.127g,0.236mmol)和BrettPhos Pd G3预催化剂(0.214g,0.236mmol)。通过3次真空/氮气回填对所得混合物进行脱气,然后重新加热至90℃。90分钟之后,将反应混合物冷却至40℃以下,并且加入另一份BrettPhos(0.127g,0.236mmol)和BrettPhos Pd G3预催化剂(0.214g,0.236mmol)。通过3次真空/氮气回填对混合物进行脱气并再次重新加热至90℃。24小时之后,将反应混合物冷却至室温并且用饱和氯化铵水溶液(15mL)淬灭,用水(35mL)稀释,并且用乙酸乙酯(50mL,2×25mL)萃取。合并

的有机层用盐水(20mL)洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并且真空浓缩。将残余物于二氯甲烷中负载至80g硅胶柱上,并且用0-50%乙酸乙酯/庚烷(含有0.1%三乙胺)梯度洗脱,得到标题化合物(4.4284g,10.03mmol,85%产率)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,CDCl<sub>3</sub>) δppm 6.80-6.55(m,1H),5.25(s,2H),4.36(td,J=6.0,2.8Hz,1H),4.09-3.97(m,4H),3.93(dd,J=6.1,2.0Hz,2H),3.86-3.80(m,2H),3.62-3.51(m,2H),3.39(s,3H),2.88(t,J=6.7Hz,2H),2.83(s,2H),1.89(t,J=6.7Hz,2H),1.45(s,9H);MS(ESI<sup>+</sup>)m/z442[M+H]<sup>+</sup>。

[1159] 实施例22G:[{8'-氟-6'-[(2-甲氧基乙氧基)甲氧基]-3',4'-二氢-1'H-螺[[1,3]二氧杂环戊烷-2,2'-萘]-7'-基}({[(丙-2-烯-1-基)氧基]羰基}氨磺酰基)氨基]乙酸叔丁酯

[1160] 向异氰酸氯磺酰酯(1.42mL,16.29mmol)在二氯甲烷(48mL)中的0℃溶液中逐滴加入烯丙醇(1.11mL,16.29mmol),使得内部温度保持在10℃以下。30分钟之后,缓慢加入实施例22F的产物(4.7953g,10.86mmol)和N,N-二异丙基乙胺(3.79mL,21.72mmol)在二氯甲烷(24mL)中的预成溶液,使得内部温度保持在10℃以下。30分钟之后,用水(48mL)淬灭反应混合物,搅拌5分钟,然后分离诸层。水层用二氯甲烷(2×24mL)萃取。合并的有机层用1M硫酸氢钠水溶液(24mL)洗涤,然后新的水层用二氯甲烷(15mL)反萃取。合并的有机层经硫酸钠干燥,过滤并且真空浓缩,得到标题化合物,未进行纯化便用于下一步。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δppm 11.46(s,1H),6.81(s,1H),5.91(ddt,J=17.2,10.6,5.3Hz,1H),5.37-5.28(m,1H),5.25(d,J=7.1Hz,1H),5.22(d,J=9.8Hz,1H),5.14(d,J=6.8Hz,1H),4.70(d,J=17.5Hz,1H),4.63-4.48(m,4H),4.08(d,J=17.6Hz,1H),4.01-3.88(m,4H),3.72(qt,J=11.2,4.7Hz,2H),3.46(t,J=4.7Hz,2H),3.23(s,3H),2.87(t,J=6.7Hz,2H),2.71(s,2H),1.84(t,J=6.6Hz,2H),1.33(s,9H);MS(ESI<sup>+</sup>)m/z622[M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>。

[1161] 实施例22H:5-{8'-氟-6'-[(2-甲氧基乙氧基)甲氧基]-3',4'-二氢-1'H-螺[[1,3]二氧杂环戊烷-2,2'-萘]-7'-基}-1λ<sup>6</sup>,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮

[1162] 向实施例22G的产物(6.57g,10.87mmol)在甲醇(117mL)中的溶液中加入四(三苯基膦)钯(0)(0.251g,0.217mmol)。通过5次真空/氮气回填对所得悬浮液进行脱气,然后加入甲醇钠溶液(14.9mL,65.2mmol,25w%甲醇溶液)并且将所得悬浮液加热至60℃的内部温度。1小时之后,将混合物冷却至室温,用乙酸乙酯(66mL)稀释并部分浓缩至大约33mL总体积以去除甲醇。用乙酸乙酯(66mL)稀释所得悬浮液并且用1M盐酸淬灭(70mL,最终pH<3)。用乙酸乙酯(2×33mL)萃取水层。合并的有机层用盐水(19mL)洗涤,经硫酸钠干燥,通过Celite®(5g一次性玻璃料)过滤并且真空浓缩。用乙腈(33mL)追踪残余物并浓缩,得到标题化合物(4.6781g,10.48mmol,96%产率),未进行进一步纯化便用于下一步。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δppm6.83(d,J=1.5Hz,1H),5.25(s,2H),4.35(s,2H),3.993.86(m,4H),3.813.69(m,2H),3.503.39(m,2H),3.23(s,3H),2.89(t,J=6.7Hz,2H),2.74(s,2H),1.85(t,J=6.6Hz,2H);MS(ESI<sup>-</sup>)m/z445[M-H]<sup>-</sup>。

[1163] 实施例22I:5-{1-氟-3-[(2-甲氧基乙氧基)甲氧基]-7-氧代-5,6,7,8-四氢萘-2-基}-1λ<sup>6</sup>,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮三乙胺盐

[1164] 将实施例22H的产物(2.6869g,6.02mmol)悬浮在甲酸(13.4mL,307mmol,88%)中,快速变为黄色悬浮液。15分钟之后,利用缓慢加入盐水(54mL)来稀释反应混合物。用乙酸乙酯与乙腈的2:1混合物(3×27mL)萃取混合物水溶液。合并的有机层用盐水(2×13mL)洗涤,

经硫酸钠干燥并过滤。向粗溶液中加入三乙胺(2.52mL,18.06mmol)和二氧化硅(10g),并且真空浓缩所得悬浮液。将所得黄色粉末干式负载至80g硅胶柱上并且用0-20%甲醇/二氯甲烷(含有0.2%三乙胺)梯度洗脱,得到呈吸湿性黄色固体状的标题化合物(3.2400g,6.02mmol,100%产率)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δppm 6.93(d,J=1.5Hz,1H),5.24(s,2H),3.94(s,1H),3.80-3.71(m,2H),3.50-3.41(m,3H),3.23(s,2H),3.17(s,3H),3.02(dd,J=7.6,5.9Hz,2H),2.56-2.40(m,2H);MS(ESI<sup>+</sup>)m/z420[M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>。

[1165] 实施例22J:5-{1-氟-3-羟基-7-[(4-甲氧基-3,3-二甲基丁基)氨基]-5,6,7,8-四氢萘-2-基}-1λ<sup>6</sup>,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮

[1166] 向实施例22I的产物(0.100g,0.186mmol)和4-甲氧基-3,3-二甲基丁-1-胺(0.037g,0.279mmol)在乙腈(2mL)中的室温溶液加入氰基硼氢化钠(0.014g,0.223mmol)。3小时之后,逐滴加入HCl溶液(0.464mL,1.857mmol,4M二恶烷溶液)(剧烈气体逸出)。90分钟之后,用乙腈(3mL)和水(1mL)稀释反应混合物。加入 Celite® (1g),并且真空浓缩混合物。将所得混合物干式负载至Teledyne ISCO 100g反相C18柱上,用5-100%甲醇/缓冲液(0.025M碳酸氢铵水溶液,通过加入干冰酸化至pH 7)梯度洗脱,得到标题化合物(0.0221g,0.051mmol,27.7%产率)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δppm 9.21(br s,1H),8.41(br s,2H),6.47(d,J=1.5Hz,1H),3.93(s,2H),3.49-3.39(m,2H),3.27(s,3H),3.15-3.07(m,1H),3.06(s,2H),3.04-2.96(m,2H),2.87-2.64(m,2H),2.20-2.13(m,1H),1.68(dq,J=11.2,5.7Hz,1H),1.62-1.53(m,2H),0.90(s,6H);MS(ESI<sup>+</sup>)m/z430[M+H]<sup>+</sup>。

[1167] 实施例23:5-{1-氟-3-羟基-7-[(3-甲氧基-3-甲基丁基)氨基]-5,6,7,8-四氢萘-2-基}-1λ<sup>6</sup>,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮(化合物122)

[1168] 向实施例22I的产物(0.100g,0.186mmol)和4-甲氧基-3-(3-甲氧基-3-甲基丁基)胺(0.033g,0.279mmol)在乙腈(2mL)中的室温溶液加入氰基硼氢化钠(0.014g,0.223mmol)。3小时之后,逐滴加入HCl溶液(0.464mL,1.857mmol,4M二恶烷溶液)(剧烈气体逸出)。90分钟之后,用乙腈(3mL)和水(1mL)稀释反应混合物。加入 Celite® (1g),并且真空浓缩混合物。将所得混合物干式负载至Teledyne ISCO100g反相C18柱上,用5-100%甲醇/缓冲液(0.025M碳酸氢铵水溶液,通过加入干冰酸化至pH 7)梯度洗脱,得到标题化合物(0.0162g,0.039mmol,21%产率)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δppm 9.21(s,1H),8.42(s,2H),6.47(d,J=1.4Hz,1H),3.94(s,2H),3.47-3.40(m,1H),3.11(s,3H),3.09-3.00(m,2H),2.87-2.64(m,2H),2.59-2.50(m,1H),2.20-2.12(m,1H),1.83-1.75(m,2H),1.69(qd,J=11.2,5.7Hz,1H),1.15(s,6H);MS(ESI<sup>+</sup>)m/z416[M+H]<sup>+</sup>。

[1169] 实施例24:5-{1-氟-3-羟基-7-[(4,4,4-三氟-3,3-二甲基丁基)氨基]-5,6,7,8-四氢萘-2-基}-1λ<sup>6</sup>,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮(化合物123)

[1170] 向实施例22I的产物(0.100g,0.186mmol)和4,4,4-三氟-3,3-二甲基丁-1-胺(0.043g,0.279mmol)在乙腈(2mL)中的室温溶液加入氰基硼氢化钠(0.014g,0.223mmol)。3小时之后,逐滴加入HCl溶液(0.464mL,1.857mmol,4M二恶烷溶液)(剧烈气体逸出)。90分钟之后,用乙腈(3mL)和水(1mL)稀释反应混合物。加入 Celite® (1g),并且真空浓缩混合物。将所得混合物干式负载至Teledyne ISCO 100g反相C18柱上,用5-100%甲醇/缓冲液(0.025M碳酸氢铵水溶液,通过加入干冰酸化至pH 7)梯度洗脱,得到标题化合物(0.0200g,0.044mmol,23.8%产率)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δppm 9.20(s,1H),8.44(s,2H),6.47(d,

$J=1.3\text{Hz}$ , 1H), 3.93 (s, 2H), 3.45 (s, 1H), 3.15-3.05 (m, 3H), 2.90-2.64 (m, 2H), 2.59-2.44 (m, 1H), 2.15 (t,  $J=9.5\text{Hz}$ , 1H), 1.81 (dd,  $J=11.4, 5.9\text{Hz}$ , 2H), 1.76-1.62 (m, 1H), 1.14 (s, 6H); MS (ESI<sup>+</sup>)  $m/z$  454 [M+H]<sup>+</sup>。

[1171] 实施例25: 5-[1-氟-3-羟基-7-({2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙基}氨基)-5,6,7,8-四氢萘-2-基]-1 $\lambda^6$ , 2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮(化合物124)

[1172] 向实施例22I的产物(0.100g, 0.186mmol)和2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙-1-胺盐酸盐(0.053g, 0.279mmol)在乙腈(2mL)中的室温溶液加入氰基硼氢化钠(0.014g, 0.223mmol)。3小时之后, 逐滴加入HCl溶液(0.464mL, 1.857mmol, 4M二恶烷溶液)(剧烈气体逸出)。90分钟之后, 用乙腈(3mL)和水(1mL)稀释反应混合物。加入Celite®(1g), 并且真空浓缩混合物。将所得混合物干式负载至Teledyne ISCO100g反相C18柱上, 用5-100%甲醇/缓冲液(0.025M碳酸氢铵水溶液, 通过加入干冰酸化至pH 7)梯度洗脱, 得到标题化合物(0.0161g, 0.036mmol, 19.2%产率)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ ppm 9.21 (br s, 1H), 8.44 (br s, 2H), 6.47 (d,  $J=1.4\text{Hz}$ , 1H), 3.93 (s, 2H), 3.50-3.39 (m, 1H), 3.16-3.02 (m, 3H), 2.86-2.64 (m, 2H), 2.57-2.51 (m, 1H), 2.17-2.09 (m, 1H), 1.91 (dd,  $J=10.4, 6.5\text{Hz}$ , 2H), 1.75-1.62 (m, 1H), 1.01-0.90 (m, 2H), 0.90-0.83 (m, 2H); MS (ESI<sup>+</sup>)  $m/z$  452 [M+H]<sup>+</sup>。

[1173] 实施例26: 5-{7-[(2,2-二氟-2-苯基乙基)氨基]-1-氟-3-羟基-5,6,7,8-四氢萘-2-基}-1 $\lambda^6$ , 2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮(化合物125)

[1174] 在室温下将实施例22I的产物(110mg, 0.218mmol)、2,2-二氟-2-苯基乙胺盐酸盐(85mg, 0.437mmol)、三乙胺(66.3mg, 0.655mmol)和氰基硼氢化钠(27.5mg, 0.437mmol)在乙腈(2.5mL)中的混合物搅拌18小时, 然后缓慢加入4NHCl的二恶烷溶液(0.983mL)。在室温下将混合物搅拌30分钟, 然后浓缩。将所得残余物溶解在甲醇和水(10:1比率, 5mL)中, 通过制备型HPLC[YMC TriArt™ C18杂化20 $\mu\text{m}$ 柱, 25 $\times$ 150mm, 流速80mL/min, 0-65%梯度的甲醇/缓冲液(0.025M碳酸氢铵水溶液, 用氢氧化铵调节至pH 10)]进行纯化, 得到标题化合物(54mg, 0.119mmol, 54%产率)。<sup>1</sup>H NMR(500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ ppm 9.04 (br s, 1H), 7.60 (m, 2H), 7.52 (m, 3H), 6.41 (s, 1H), 3.92 (s, 2H), 3.52 (m, 2H), 3.17 (m, 1H), 2.95 (m, 1H), 2.73 (m, 1H), 2.62 (m, 1H), 2.33 (m, 1H), 2.02 (m, 1H), 1.50 (m, 1H); MS (ESI<sup>-</sup>)  $m/z$  454 [M-H]<sup>-</sup>。

[1175] 实施例27: 5-{7-[(3-环丙基-2,2-二氟丙基)氨基]-1-氟-3-羟基-5,6,7,8-四氢萘-2-基}-1 $\lambda^6$ , 2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮(化合物126)

[1176] 使用实施例26中描述的方法, 以3-环丙基-2,2-二氟丙-1-胺盐酸盐替代2,2-二氟-2-苯基乙胺盐酸盐来制备标题化合物。<sup>1</sup>H NMR(500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ ppm 9.09 (br s, 1H), 6.44 (s, 1H), 3.93 (s, 2H), 3.40 (m, 2H), 3.02 (m, 2H), 2.78 (m, 1H), 2.69 (m, 1H), 2.40 (m, 1H), 2.14 (m, 1H), 1.92 (m, 2H), 1.58 (m, 1H), 0.81 (m, 1H), 0.50 (m, 2H), 0.18 (m, 2H); MS (ESI<sup>-</sup>)  $m/z$  432 [M-H]<sup>-</sup>。

[1177] 实施例28: 5-{1-氟-3-羟基-7-[(3-羟基-3-甲基丁基)氨基]-5,6,7,8-四氢萘-2-基}-1 $\lambda^6$ , 2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮(化合物127)

[1178] 向实施例22I的产物(0.107g, 0.199mmol)和4-氨基-2-甲基丁-2-醇(0.033mL, 0.298mmol)在乙腈(2mL)中的室温溶液加入氰基硼氢化钠(0.015g, 0.238mmol)。19小时之后, 逐滴加入HCl溶液(0.497mL, 1.987mmol, 4M二恶烷溶液)(剧烈气体逸出)。90分钟之后, 用乙腈(3mL)和水(1mL)稀释反应混合物。加入Celite®(1g), 并且真空浓缩混合物。将所得

混合物干式负载至Teledyne ISCO 100g反相C18柱上,用5-100%甲醇/缓冲液(0.025M碳酸氢铵水溶液,通过加入干冰酸化至pH 7)梯度洗脱,得到标题化合物(0.04679g,0.117mmol,58.7%产率)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δppm 6.41(s,1H),3.94(s,2H),2.93-2.56(m,6H),2.21(dd,J=15.3,8.1Hz,1H),1.90(dd,J=11.9,6.0Hz,1H),1.53(t,J=7.2Hz,2H),1.45(dt,J=13.4,7.5Hz,1H),1.09(s,6H);MS(ESI<sup>+</sup>)m/z402[M+H]<sup>+</sup>。

[1179] 实施例29:5-{1-氟-3-羟基-7-[甲基(3-甲基丁基)氨基]-5,6,7,8-四氢萘-2-基}-1λ<sup>6</sup>,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮(化合物128)

[1180] 向实施例22I的产物(0.100g,0.186mmol)和甲基(3-甲基丁基)胺盐酸盐(0.038g,0.279mmol)在乙腈(2mL)中的室温溶液加入氰基硼氢化钠(0.014g,0.223mmol)。3小时之后,逐滴加入HCl溶液(0.464mL,1.857mmol,4M二恶烷溶液)(剧烈气体逸出)。90分钟之后,用乙腈(3mL)和水(1mL)稀释反应混合物。加入Celite®(1g),并且真空浓缩混合物。将所得混合物干式负载至Teledyne ISCO 100g反相C18柱上,用5-100%甲醇/缓冲液(0.025M碳酸氢铵水溶液,通过加入干冰酸化至pH 7)梯度洗脱,得到标题化合物(0.0106g,0.027mmol,14.3%产率)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δppm 9.40(br s,1H),9.22(s,1H),6.47(d,J=1.4Hz,1H),3.94(s,2H),3.62(br s,1H),3.21-3.08(m,2H),3.06-2.96(m,1H),2.90-2.69(m,6H),2.15(br d,J=11.5Hz,1H),1.68-1.48(m,3H),0.92(d,J=6.3Hz,6H);MS(ESI<sup>+</sup>)m/z 400[M+H]<sup>+</sup>。

[1181] 实施例30:5-{1-氟-3-羟基-7-[(4-甲基戊基)氨基]-5,6,7,8-四氢萘-2-基}-1λ<sup>6</sup>,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮(化合物129)

[1182] 向实施例22I的产物(0.100g,0.186mmol)和4-甲基戊-1-胺(0.028g,0.279mmol)在乙腈(2mL)中的室温溶液加入氰基硼氢化钠(0.014g,0.223mmol)。3小时之后,逐滴加入HCl溶液(0.464mL,1.857mmol,4M二恶烷溶液)(剧烈气体逸出)。90分钟之后,用乙腈(3mL)和水(1mL)稀释反应混合物。加入Celite®(1g),并且真空浓缩混合物。将所得混合物干式负载至Teledyne ISCO 100g反相C18柱上,用5-100%甲醇/缓冲液(0.025M碳酸氢铵水溶液,通过加入干冰酸化至pH 7)梯度洗脱,得到标题化合物(0.0105g,0.026mmol,14.2%产率)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δppm 9.20(s,1H),8.31(br s,2H),6.47(d,J=1.4Hz,1H),3.93(s,2H),3.08(dd,J=16.0,5.5Hz,1H),3.03-2.95(m,2H),2.77(qt,J=17.4,8.2Hz,2H),2.57-2.43(m,1H),2.20-2.10(m,1H),1.72-1.60(m,1H),1.63-1.50(m,2H),1.28-1.13(m,2H),0.89(d,J=6.6Hz,6H);MS(ESI<sup>+</sup>)m/z400[M+H]<sup>+</sup>。

[1183] 实施例31:5-(1-氟-3-羟基-7-[[4,4,4-三氟-3-羟基-3-(三氟甲基)丁基]氨基]-5,6,7,8-四氢萘-2-基)-1λ<sup>6</sup>,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮(化合物130)

[1184] 向实施例22I的产物(0.100g,0.186mmol)和4-氨基-1,1,1-三氟-2-(三氟甲基)丁-2-醇(0.059g,0.0279mmol)在乙腈(2mL)中的室温溶液中加入氰基硼氢化钠(0.014g,0.223mmol)。3小时之后,逐滴加入HCl溶液(0.462mL,1.857mmol,4M二恶烷溶液)(剧烈气体逸出)。90分钟之后,用乙腈(3mL)和水(1mL)稀释反应混合物。加入Celite®(1g),并且真空浓缩混合物。将所得混合物干式负载至Teledyne ISCO100g反相C18柱上,用5-100%甲醇/缓冲液(0.025M碳酸氢铵水溶液,通过加入干冰酸化至pH 7)梯度洗脱,得到标题化合物(0.0354g,0.069mmol,37.4%产率)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δppm 9.19(s,1H),8.43(br s,2H),7.07(br s,1H),6.47(s,1H),3.94(s,2H),3.19(t,J=7.8Hz,2H),3.04(dd,J=

16.2, 5.3Hz, 1H), 2.76 (qt,  $J=17.4, 5.4\text{Hz}$ , 2H), 2.54-2.43 (m, 1H), 2.29-2.21 (m, 2H), 2.08 (d,  $J=13.1\text{Hz}$ , 1H), 1.66 (qd,  $J=10.5, 5.3\text{Hz}$ , 1H); MS (ESI<sup>+</sup>)  $m/z$  510 [M+H]<sup>+</sup>.

[1185] 实施例32: 5-(1-氟-3-羟基-7-[[4,4,4-三氟-3-(三氟甲基)丁基]氨基]-5,6,7,8-四氢萘-2-基)-1 $\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮(化合物131)

[1186] 向来自实施例22I的产物(0.100g, 0.186mmol)和4,4,4-三氟-3-(三氟甲基)丁-1-胺盐酸盐(0.064g, 0.279mmol)在乙腈(2mL)中的室温溶液中加入氰基硼氢化钠(0.014g, 0.223mmol)。3小时之后,逐滴加入HCl溶液(0.464mL, 1.857mmol, 4M二恶烷溶液)(剧烈气体逸出)。90分钟之后,用乙腈(3mL)和水(1mL)稀释反应混合物。加入Celite®(1g),并且真空浓缩混合物。将所得混合物干式负载至Teledyne ISCO100g反相C18柱上,用5-100%甲醇/缓冲液(0.025M碳酸氢铵水溶液,通过加入干冰酸化至pH 7)梯度洗脱,得到标题化合物(0.0177g, 0.036mmol, 19.3%产率)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta_{\text{ppm}}$  9.24 (s, 1H), 8.59 (br s, 2H), 6.48 (s, 1H), 4.23 (ddt,  $J=11.1, 8.5, 4.5\text{Hz}$ , 1H), 3.94 (s, 2H), 3.50 (s, 1H), 3.21 (t,  $J=8.2\text{Hz}$ , 2H), 3.06 (dd,  $J=16.0, 5.4\text{Hz}$ , 1H), 2.78 (qt,  $J=17.4, 8.4\text{Hz}$ , 2H), 2.60-2.43 (m, 1H), 2.21-2.06 (m, 3H), 1.71 (qd,  $J=10.7, 5.4\text{Hz}$ , 1H); MS (ESI<sup>+</sup>)  $m/z$  510 [M+H]<sup>+</sup>.

[1187] 实施例33: 5-{7-[(2,2-二氟丙基)氨基]-1-氟-3-羟基-5,6,7,8-四氢萘-2-基}-1 $\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮(化合物132)

[1188] 使用实施例17中描述的方法,以2,2-二氟丙-1-胺替代3,3,3-三氟丙-1-胺来制备标题化合物。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta_{\text{ppm}}$  9.15 (br s, 1H), 6.44 (s, 1H), 3.93 (s, 2H), 3.47 (m, 2H), 3.04 (m, 1H), 2.79 (m, 1H), 2.68 (m, 1H), 2.52 (m, 1H), 2.41 (m, 1H), 2.11 (m, 1H), 1.71 (t,  $J=19\text{Hz}$ , 3H), 1.59 (m, 1H); MS (ESI<sup>-</sup>)  $m/z$  392 [M-H]<sup>-</sup>.

[1189] 实施例34: 5-{(7R)-7-[(2-环丙基乙基)氨基]-1-氟-3-羟基-5,6,7,8-四氢萘-2-基}-1 $\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮(化合物133)

[1190] 通过制备型手性SFC分离实施例2的产物(100mg, 0.261mmol)。在SuperChrom™软件控制下运行的THAR/Waters SFC 80系统上进行制备型SFC。制备型SFC系统配备有8路制备型柱转换器、CO<sub>2</sub>泵、调节泵、自动化回压调节器(ABPR)、UV检测器和6位级分收集器。移动相由超临界CO<sub>2</sub>构成,由加压至350psi的干透未检定CO<sub>2</sub>柱瓦瓶供应,以甲醇(0.1%三乙胺)为改质剂,流速是70g/min。柱设在环境温度下,并设定反压调节器以维持100巴。样品以5mg/mL的浓度溶解在甲醇:二甲亚砜(70:30)中。样品以2mL(10mg)注射液形式负载至改质剂流中。移动相等度维持在45%助溶剂:CO<sub>2</sub>下。定时触发级分收集。该仪器配备有尺寸为21mm内径×250mm长度并且具有5 $\mu\text{m}$ 颗粒的CHIRALPAK® IC柱。较晚洗脱的镜像异构体峰得到了标题化合物(26mg, 0.068mmol, 52%回收率)。<sup>1</sup>H NMR和MS数据与实施例2的那些数据一致。根据色谱法洗脱顺序与实施例19的产物的类似性,暂时指定绝对立体化学。

[1191] 实施例35: 5-{(7S)-7-[(2-环丙基乙基)氨基]-1-氟-3-羟基-5,6,7,8-四氢萘-2-基}-1 $\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮(化合物134)

[1192] 通过制备型手性SFC分离实施例2的产物(100mg, 0.261mmol)。在SuperChrom™软件控制下运行的THAR/Waters SFC 80系统上进行制备型SFC。制备型SFC系统配备有8路制备型柱转换器、CO<sub>2</sub>泵、调节泵、自动化回压调节器(ABPR)、UV检测器和6位级分收集器。移动相由超临界CO<sub>2</sub>构成,由加压至350psi的干透未检定CO<sub>2</sub>柱瓦瓶供应,以甲醇(0.1%三乙胺)为改质剂,流速是70g/min。柱设在环境温度下,并设定反压调节器以维持100巴。样品以5mg/

mL的浓度溶解在甲醇:二甲亚砜(70:30)中。样品以2mL(10mg)注射液形式负载至改质剂流中。移动相等度维持在45%助溶剂:CO<sub>2</sub>下。定时触发级分收集。该仪器配备有尺寸为21mm内径×250mm长度并且具有5μm颗粒的CHIRALPAK® IC柱。较早洗脱的镜像异构体峰得到了标题化合物(25.7mg, 0.067mmol, 51.4%回收率)。<sup>1</sup>H NMR和MS数据与实施例2的那些数据一致。根据色谱法洗脱顺序与实施例18的产物的类似性,暂时指定绝对立体化学。

[1193] 实施例36:5-(1-氟-3-羟基-7-[[2-(吡啶-2-基)乙基]氨基]-5,6,7,8-四氢萘-2-基)-1λ<sup>6</sup>,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮(化合物135)

[1194] 使用实施例26中描述的方法,以2-(吡啶-2-基)乙胺替代2,2-二氟-2-苯基乙胺盐酸盐来制备标题化合物。<sup>1</sup>H NMR(500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δppm 8.51(dd, J=6, 2Hz, 1H), 7.74(dt, J=2, 7Hz, 1H), 7.31(br d, J=7Hz, 1H), 7.26(dd, J=7, 6Hz, 1H), 6.41(s, 1H), 3.92(s, 2H), 3.13(t, J=7Hz, 2H), 2.99(m, 2H), 2.88(m, 2H), 2.73(m, 1H), 2.62(m, 1H), 2.23(m, 1H), 1.89(m, 1H), 1.46(m, 1H); MS(ESI<sup>-</sup>) m/z 419[M-1]<sup>-</sup>。

[1195] 实施例37:5-[(7RS)-1-氟-3-羟基-7-[(3RS)-吡咯烷-3-基]-5,6,7,8-四氢萘-2-基)-1λ<sup>6</sup>,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮(化合物136)

[1196] 实施例37A:3-[6-(苯甲氧基)-8-氟-7-(1,1,4-三氧代-1λ<sup>6</sup>,2,5-噻二唑烷-2-基)萘-2-基]-2,5-二氢-1H-吡咯-1-甲酸叔丁酯

[1197] 向含实施例1G的产物的二恶烷(20mL)加入3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼戊环-2-基)-2,5-二氢-1H-吡咯-1-甲酸叔丁酯(3.05g, 10.32mmol)和1M碳酸钠(12.90mL, 25.8mmol)。加入四(三苯基膦)钯(0)(497mg, 0.43mmol),并且用N<sub>2</sub>对反应混合物鼓泡5分钟。然后在100°C下将混合物加热过夜。将反应混合物冷却至室温,并且在减压下去除挥发性物质。对残余物进行柱色谱(干式负载有硅藻土, 5%CH<sub>3</sub>OH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>),得到呈黄色固体状的标题化合物(3.75g, 6.77mmol, 79%产率)。<sup>1</sup>H NMR(500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δppm 7.87-7.80(m, 2H), 7.75(d, J=12.7Hz, 1H), 7.60-7.52(m, 2H), 7.41-7.35(m, 3H), 7.35-7.28(m, 1H), 6.59-6.52(m, 1H), 5.27(s, 2H), 4.53(d, J=7.7Hz, 2H), 4.26(d, J=12.0Hz, 2H), 4.09(s, 2H), 1.47(d, J=10.6Hz, 9H); MS(APCI<sup>-</sup>) m/z 551[M-H]<sup>-</sup>。

[1198] 实施例37B:3-[8-氟-6-羟基-7-(1,1,4-三氧代-1λ<sup>6</sup>,2,5-噻二唑烷-2-基)萘-2-基]吡咯烷-1-甲酸叔丁酯

[1199] 在20mL Parr® Barnstead Hastelloy C反应器中,向实施例37A的产物(2.76g, 4.99mmol)和四氢呋喃(THF)(10mL)中加入5%Pd/C(2.8g, 12.26mmol),并且在氢气(61psi)下在25°C下将所得混合物搅拌68小时。在减压下去除挥发性物质,并且对粗残余物进行制备型HPLC[Phenomenex® Luna® C18(2) 5μm 100 Å AXIA™柱(250mm×25mm),在15分钟内使用30-100%梯度的乙腈(A)和0.1%三氟乙酸/水(B),流速25mL/min],得到标题化合物(1.7g, 3.65mmol, 73.3%产率)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δppm 7.74-7.67(m, 2H), 7.44(dd, J=8.6, 1.7Hz, 1H), 7.05(d, J=1.3Hz, 1H), 4.10(s, 2H), 3.75(dd, J=10.4, 7.5Hz, 1H), 3.55-3.44(m, 2H), 3.37-3.21(m, 2H), 2.25(s, 1H), 2.02(s, 1H), 1.42(d, J=4.3Hz, 9H); MS(APCI<sup>-</sup>) m/z 464[M-H]<sup>-</sup>。

[1200] 实施例37C:3-[8-氟-6-羟基-7-(1,1,4-三氧代-1λ<sup>6</sup>,2,5-噻二唑烷-2-基)-1,2,3,4-四氢萘-2-基]吡咯烷-1-甲酸叔丁酯

[1201] 在50mL Hastelloy C反应器中将实施例37B的产物(420mg, 0.902mmol)和乙酸

(9mL) 加入5%Pd/C(840mg, 3.68mmol), 并且在氢气(110psi)下在无外部加热的情况下将反应混合物搅拌18小时。然后, 将10%Pd(OH)<sub>2</sub>/C(420mg, 1.495mmol) 加入反应器, 并且在室温下在氢气(110psi)下继续再氢化反应20小时。过滤之后, 在减压下去除挥发性物质, 得到标题化合物, 未进行纯化便用于下一步。MS(APCI<sup>-</sup>)m/z 468[M-H]<sup>-</sup>

[1202] 实施例37D: 5-[(7RS)-1-氟-3-羟基-7-[(3RS)-吡咯烷-3-基]-5,6,7,8-四氢萘-2-基]-1λ<sup>6</sup>, 2,5-噁二唑烷-1,1,3-三酮

[1203] 将实施例37C的产物(100mg, 0.213mmol) 溶解在二氯甲烷(DCM)(1mL)和三氟乙酸(1mL)中并且在环境温度下搅拌。30分钟之后, 在减压下去除挥发性物质, 并且对残余物进行制备型HPLC[Phenomenex® C8(2) Luna® 5μm AXIA™ 150×30mm柱, 用乙腈(A)和0.1%三氟乙酸/水(B)梯度以50mL/min流速洗脱(0-0.5分钟, 5%A; 0.5-20.5分钟, 线性梯度05-100%A; 20.7-22.7分钟, 100%A; 22.7-23分钟, 线性梯度100-05%A)], 得到标题化合物(任意指定立体化学)和非镜像异构体实施例39。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δppm 8.95(s, 1H), 8.56(s, 2H), 6.39(s, 1H), 3.89(s, 2H), 3.41-3.33(m, 1H), 3.13-3.02(m, 1H), 2.81(t, J=10.3Hz, 1H), 2.72(dd, J=16.6, 5.0Hz, 1H), 2.68-2.54(m, 2H), 2.21-1.98(m, 3H), 1.78(d, J=12.8Hz, 1H), 1.65-1.55(m, 3H), 1.30(qd, J=11.3, 5.5Hz, 1H); MS(APCI<sup>+</sup>)m/z 370[M+H]<sup>+</sup>; 滞留时间=14.6分钟。

[1204] 实施例38: 5-[(7RS)-7-[(3RS)-1-(环丙磺酰基)吡咯烷-3-基]-1-氟-3-羟基-5,6,7,8-四氢萘-2-基]-1λ<sup>6</sup>, 2,5-噁二唑烷-1,1,3-三酮(化合物137)

[1205] 将实施例37C的粗产物(100mg, 0.213mmol) 溶解在二氯甲烷(DCM)(1mL)和三氟乙酸(1mL)中。搅拌30分钟之后, 在减压下去除挥发性物质, 并且粗5-[1-氟-3-羟基-7-(吡咯烷-3-基)-5,6,7,8-四氢萘-2-基]-1λ<sup>6</sup>, 2,5-噁二唑烷-1,1,3-三酮三氟乙酸盐未进行纯化便进行下一反应。

[1206] 在室温下向粗5-[1-氟-3-羟基-7-(吡咯烷-3-基)-5,6,7,8-四氢萘-2-基]-1λ<sup>6</sup>, 2,5-噁二唑烷-1,1,3-三酮三氟乙酸盐在二氯甲烷(DCM)(2mL)中的溶液中加入环丙烷甲磺酰氯(0.055mL, 0.541mmol), 然后加入胡氏碱(Hunig's base)(N,N-二异丙基乙胺)(0.142mL, 0.812mmol)。在室温下将反应混合物搅拌过夜。在减压下去除挥发性物质, 并且使粗残余物分配在水(5mL)与乙酸乙酯(5mL)之间。分离有机层, 在减压下去除挥发性物质, 并且对粗残余物进行制备型HPLC[Phenomenex® C8(2) Luna® 5μm AXIA™ 150×30mm柱, 用乙腈(A)和0.1%三氟乙酸/水(B)梯度以50mL/min流速洗脱(0-0.5分钟, 5%A; 0.5-20.5分钟, 线性梯度05-100%A; 20.7-22.7分钟, 100%A; 22.7-23分钟, 线性梯度100-05%A)], 得到标题化合物(任意指定立体化学)和非镜像异构体实施例40。<sup>1</sup>H NMR(500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δppm 9.97(s, 1H), 6.47(s, 1H), 4.34(s, 2H), 3.54(dd, J=9.6, 7.4Hz, 1H), 3.45-3.38(m, 1H), 3.26(td, J=9.7, 6.3Hz, 1H), 3.02(t, J=9.5Hz, 1H), 2.81-2.64(m, 3H), 2.54(s, 2H), 2.21(dd, J=16.5, 10.5Hz, 1H), 2.17-2.01(m, 2H), 1.94-1.88(m, 1H), 1.67-1.52(m, 2H), 1.32(qd, J=11.5, 5.2Hz, 1H), 0.98-0.92(m, 4H); MS(APCI<sup>-</sup>)m/z 472[M-H]<sup>-</sup>; 滞留时间=15.4分钟。

[1207] 实施例39: 5-[(7RS)-1-氟-3-羟基-7-[(3SR)-吡咯烷-3-基]-5,6,7,8-四氢萘-2-基]-1λ<sup>6</sup>, 2,5-噁二唑烷-1,1,3-三酮(化合物138)

[1208] 如实施例37中所描述对该化合物进行纯化, 得到非镜像异构标题化合物(任意指

定立体化学)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δppm 9.14(s, 1H), 8.68(宽峰, 1H), 8.65-8.58(宽峰, 1H), 6.44(s, 1H), 3.99(s, 2H), 3.32-3.20(m, 2H), 3.16-3.04(m, 1H), 2.93-2.83(m, 1H), 2.78-2.58(m, 3H), 2.25-2.09(m, 3H), 1.92-1.84(m, 1H), 1.65-1.55(m, 2H), 1.41-1.29(m, 1H)。MS(APCI<sup>+</sup>) m/z 370[M+H]<sup>+</sup>; 滞留时间=15.8分钟。

[1209] 实施例40: 5-[7-(7RS)-7-[(3SR)-1-(环丙磺酰基)吡咯烷-3-基]-1-氟-3-羟基-5,6,7,8-四氢萘-2-基]-1λ<sup>6</sup>, 2,5-噁二唑烷-1,1,3-三酮(化合物139)

[1210] 如实施例38中所描述对该化合物进行纯化, 得到非镜像异构标题化合物(任意指定立体化学)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δppm 9.94(s, 1H), 6.47(s, 1H), 4.33(s, 2H), 3.57(dd, J=9.8, 7.5Hz, 1H), 3.46-3.38(m, 1H), 3.26(td, J=9.7, 6.2Hz, 1H), 3.00(t, J=9.3Hz, 1H), 2.82-2.58(m, 4H), 2.25-2.05(m, 1H), 2.10(s, 2H), 1.80(d, J=12.8Hz, 1H), 1.69-1.50(m, 2H), 1.34(tq, J=11.3, 5.5Hz, 1H), 1.01-0.92(m, 4H); MS(APCI<sup>-</sup>) m/z 472[M-H]<sup>-</sup>; 滞留时间=14.8分钟。

[1211] 实施例41: 5-[7-[1-(环丙基甲基)吡咯烷-3-基]-1-氟-3-羟基-5,6,7,8-四氢萘-2-基]-1λ<sup>6</sup>, 2,5-噁二唑烷-1,1,3-三酮(化合物140)

[1212] 将实施例37C的粗产物(100mg, 0.213mmol)溶解在二氯甲烷(DCM)(1mL)和三氟乙酸(1mL)中。在环境温度下搅拌30分钟之后, 在减压下去除挥发性物质, 并且粗5-[1-氟-3-羟基-7-(吡咯烷-3-基)-5,6,7,8-四氢萘-2-基]-1λ<sup>6</sup>, 2,5-噁二唑烷-1,1,3-三酮三氟乙酸盐未进行纯化便进行下一反应。将粗5-[1-氟-3-羟基-7-(吡咯烷-3-基)-5,6,7,8-四氢萘-2-基]-1λ<sup>6</sup>, 2,5-噁二唑烷-1,1,3-三酮三氟乙酸盐溶解在N,N-二甲基甲酰胺(DMF)(3mL)中, 继而加入碳酸钠(57.4mg, 0.541mmol)。搅拌5分钟之后, 加入环丙烷甲醛(56.9mg, 0.812mmol)和乙酸(0.077mL, 1.354mmol), 并且在室温下将混合物搅拌5分钟。然后加入氰基硼氢化钠(102mg, 1.624mmol)。在环境温度下将反应混合物搅拌两小时。然后使混合物分配在水(5mL)与乙酸乙酯(5mL)之间。分离水层, 然后用乙酸乙酯(2×3mL)萃取。合并的有机层用饱和氯化铵水溶液(5mL)洗涤并且经硫酸钠干燥。在减压下去除挥发性物质, 并且对粗残余物进行制备型HPLC[Phenomenex® Luna® C18(2) 5μm 100 Å AXIA™柱(250mm×25mm), 使用30-100%梯度的乙腈(A)和0.1%三氟乙酸/水(B), 15分钟, 流速25mL/min], 得到呈比率为1.7:1的不可分离非镜像异构体混合物形式的标题化合物(22mg, 0.052mmol, 19%产率)。MS(APCI<sup>-</sup>) m/z 422[M-H]<sup>-</sup>。

[1213] 实施例42: 5-(1-氟-3-羟基-7-[[2-(1H-吡唑-1-基)乙基]氨基]-5,6,7,8-四氢萘-2-基)-1λ<sup>6</sup>, 2,5-噁二唑烷-1,1,3-三酮(化合物141)

[1214] 使用实施例26中描述的方法, 以2-(1H-吡唑-1-基)乙胺盐酸盐替代2,2-二氟-2-苯基乙胺盐酸盐来制备标题化合物。<sup>1</sup>H NMR(500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δppm 9.10(s, 1H), 7.79(d, J=2Hz, 1H), 7.50(d, J=2Hz, 1H), 6.44(s, 1H), 6.27(m, 1H), 4.32(m, 2H), 3.92(s, 2H), 3.29(m, 2H), 3.17(m, 1H), 2.97(m, 1H), 2.75(m, 1H), 2.67(m, 1H), 2.40(m, 1H), 2.01(m, 1H), 1.59(m, 1H); MS(ESI<sup>-</sup>) m/z 408[M-1]<sup>-</sup>。

[1215] 实施例43: 5-[1-氟-3-羟基-7-(4,4,4-三氟丁氧基)-5,6,7,8-四氢萘-2-基]-1λ<sup>6</sup>, 2,5-噁二唑烷-1,1,3-三酮(化合物142)

[1216] 使用实施例1中描述的方法, 以1,1,1-三氟-4-碘丁烷替代1-溴-3-甲基丁烷来制备标题化合物。通过制备型HPLC[YMC TriArt™ C18杂化20μm柱, 25×150mm, 流速80mL/min,

0-55%梯度的CH<sub>3</sub>OH/缓冲液(0.025M碳酸氢铵水溶液,用氢氧化铵调节至pH 10)]进行纯化,得到呈铵盐形式的标题化合物(38mg,0.086mmol,46%产率)。<sup>1</sup>H NMR(500MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 9.00(br s,1H),7.09(br s,4H),6.42(s,1H),3.93(s,2H),3.73(m,1H),3.53(m,2H),2.84(m,1H),2.74(m,1H),2.62(m,1H),2.45(m,1H),2.27(m,2H),1.88(m,1H),1.72(m,3H); MS(ESI<sup>-</sup>)m/z425[M-1]<sup>-</sup>。

[1217] 实施例44:5-(8-氟-6-羟基-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基)-1λ<sup>6</sup>,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮(化合物143)

[1218] 实施例44A:N-[6-(苯甲氧基)-4-溴-2-氟-3-甲酰基苯基]-2,2,2-三氟乙酰胺

[1219] 将二异丙胺(4.80mL,33.7mmol)在四氢呋喃(21mL)中的溶液冷却至-73℃的内部温度,并且在10分钟内加入正丁基锂(14.0mL,33.7mmol,2.5M己烷溶液)。将混合物搅拌5分钟,升温至0℃,搅拌10分钟,然后再冷却至-73℃。将N-(2-(苯甲氧基)-4-溴-6-氟苯基)-2,2,2-三氟乙酰胺(实施例12C的化合物)(6.00g,15.3mmol)在四氢呋喃(41mL)中的溶液冷却至-76℃的内部温度,并且以使得内部温度不超过-70℃的速率加入以上制备的二异丙氨基锂溶液。老化75分钟之后,以使得内部温度不超过-68℃的速率加入N,N-二甲基甲酰胺(4.74mL,185mmol)在四氢呋喃(15mL)中的溶液。20分钟之后,用饱和氯化铵水溶液(30mL)淬灭反应物,升温至室温并且分配在乙酸乙酯(2×50mL)与水(50mL)之间。合并的有机萃取物用饱和氯化铵水溶液(4×20mL)洗涤,经硫酸钠干燥,然后过滤并且在减压下浓缩,得到粘性油,立即通过快速色谱法在硅胶上纯化[80g SiO<sub>2</sub>,从庚烷→30%乙酸乙酯/庚烷的梯度,60mL/min],得到标题化合物(3.58g,8.42mmol,55.6%产率)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 11.21(br s,1H),10.10(d,J=1.1Hz,1H),7.55(d,J=1.4Hz,1H),7.48-7.27(m,5H),5.38(s,2H);MS(APCI<sup>+</sup>)m/z421[M+H]<sup>+</sup>。

[1220] 实施例44B: {[4-(苯甲氧基)-6-溴-2-氟-3-(2,2,2-三氟乙酰氨基)苯基]甲基} {2-[甲氧基(甲基)氨基]-2-氧代乙基}氨基甲酸叔丁酯

[1221] 向2-氨基-N-甲氧基-N-甲基乙酰胺氢溴酸盐(5.86g,29.5mmol)在甲醇(89mL)中的溶液加入三乙胺(4.11mL,29.5mmol)。5分钟之后,加入乙酸(0.766mL,13.39mmol),然后加入N-[6-(苯甲氧基)-4-溴-2-氟-3-甲酰基苯基]-2,2,2-三氟乙酰胺(11.25g,26.8mmol)在甲醇(89mL)中的溶液。20分钟之后,一次性加入三乙酰氧基硼氢化钠(11.35g,53.6mmol),并且在室温下将反应混合物搅拌2小时。此后,加入2-氨基-N-甲氧基-N-甲基乙酰胺氢溴酸盐(1.40g,7.03mmol)和三乙胺(1.20mL,8.61mmol)在甲醇(15mL)中的溶液,然后加入三乙酰氧基硼氢化钠(3.00g,14.2mmol)。25分钟之后,将反应物倒入水(200mL)中并且萃取至乙酸乙酯(2×100mL)中。合并的有机萃取物经硫酸钠干燥,过滤并且在减压下浓缩,得到15.48g粘性残余物。将该物质溶解在二氯甲烷(179mL)中并加入三乙胺(4.11mL,29.5mmol),然后加入二碳酸二-叔丁酯(6.43g,29.5mmol),并且在室温下搅拌反应混合物。14小时之后,加入水(100mL),并且将混合物萃取至乙酸乙酯(2×50mL)中。合并的有机层经硫酸钠干燥,然后过滤并且在减压下浓缩,得到18.7g粘性油,通过快速色谱法在硅胶上进行纯化[220g SiO<sub>2</sub>,庚烷→50%乙酸乙酯/庚烷,150mL/min],得到标题化合物(12.1g,19.4mmol,72.4%产率)。MS(APCI<sup>+</sup>)m/z 624[M+H]<sup>+</sup>。

[1222] 实施例44C:6-(苯甲氧基)-8-氟-4-氧代-7-(2,2,2-三氟乙酰氨基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-甲酸叔丁酯

[1223] 将{[4-(苯甲氧基)-6-溴-2-氟-3-(2,2,2-三氟乙酰氨基)苯基]甲基}{2-[甲氧基(甲基)氨基]-2-氧代乙基}氨基甲酸叔丁酯(11.0g,17.7mmol)在四氢呋喃(142mL)中的溶液冷却至-75℃的内部温度,并且以使得内部温度不超过-70℃的速率加入正丁基锂(15.1mL,36.3mmol,2.5M己烷溶液)。5分钟之后,用饱和氯化铵水溶液(20mL)淬灭反应物,升温至室温并且分配在乙酸乙酯(150mL)与水(100mL)之间。用乙酸乙酯(1×50mL)反萃取水层,并且使合并的有机萃取物经硫酸钠干燥,然后过滤并且在减压下浓缩,得到10.2g粘性油,通过快速色谱法在硅胶上进行纯化[120g SiO<sub>2</sub>,庚烷→30%乙酸乙酯/庚烷,85mL/min],得到标题化合物(6.44g,13.4mmol,68.6%产率)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,CDCl<sub>3</sub>) δppm 7.80(s,1H),7.53(d,J=1.5Hz,1H),7.49-7.31(m,5H),5.19(s,2H),4.78(s,2H),4.33(s,2H),1.49(s,9H);MS(ESI<sup>-</sup>)m/z481[M-H]<sup>-</sup>。

[1224] 实施例44D:6-(苯甲氧基)-8-氟-7-[(2-甲氧基-2-氧代乙基)(三氟乙酰基)氨基]-4-氧代-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-甲酸叔丁酯

[1225] 向6-(苯甲氧基)-8-氟-4-氧代-7-(2,2,2-三氟乙酰氨基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-甲酸叔丁酯(1.50g,3.11mmol)在无水N,N-二甲基甲酰胺(7.8mL)中的溶液加入1,2,2,6,6-五甲基哌啶(1.13mL,6.22mmol)和溴乙酸甲酯(0.372mL,4.04mmol),并且将反应物加热至60℃的内部温度。1小时之后,将混合物冷却至室温并分配在乙酸乙酯(25mL)与饱和氯化铵水溶液(20mL)之间。有机层用饱和氯化铵水溶液(4×20mL)进一步洗涤,经硫酸钠干燥,然后过滤并且在减压下浓缩,得到2.11g橙色油,通过快速色谱法在硅胶上进行纯化[24g SiO<sub>2</sub>,庚烷→25%乙酸乙酯/庚烷,35mL/min],得到标题化合物(1.29g,2.33mmol,74.9%产率)。MS(APCI<sup>+</sup>)m/z 574[M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>。

[1226] 实施例44E:6-(苯甲氧基)-8-氟-4-[(1H-咪唑-1-羰基)氧基]-7-[(2-甲氧基-2-氧代乙基)(三氟乙酰基)氨基]-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-甲酸叔丁酯

[1227] 向6-(苯甲氧基)-8-氟-7-[(2-甲氧基-2-氧代乙基)(三氟乙酰基)氨基]-4-氧代-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-甲酸叔丁酯(1.29g,2.33mmol)在无水四氢呋喃(23mL)中的溶液一次性加入硼氢化钠(0.088g,2.33mmol)。5分钟之后,用乙酸乙酯(20mL)稀释反应物并且用饱和氯化铵水溶液(2mL)淬灭。水层用乙酸乙酯(1×20mL)反萃取,并且使合并的有机层经硫酸钠干燥,然后过滤并且在减压下浓缩,得到1.26g油。将油溶解在二氯甲烷(23mL)中,并且加入4-二甲基氨基吡啶(0.085g,0.698mmol),然后加入1,1'-硫代羰基二咪唑(0.539g,3.02mmol)。45分钟之后,直接浓缩反应物,得到油,立即通过快速色谱法在硅胶上[24g SiO<sub>2</sub>,庚烷→25%丙酮/庚烷,35mL/min,在216nm下检测]进行纯化,得到标题化合物(1.03g,1.54mmol,66.3%产率,两个步骤)。MS(APCI<sup>+</sup>)m/z 667[M+H]<sup>+</sup>。

[1228] 实施例44F:6-(苯甲氧基)-8-氟-7-[(2-甲氧基-2-氧代乙基)(三氟乙酰基)氨基]-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-甲酸叔丁酯

[1229] 向6-(苯甲氧基)-8-氟-4-[(1H-咪唑-1-羰基)氧基]-7-[(2-甲氧基-2-氧代乙基)(三氟乙酰基)氨基]-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-甲酸叔丁酯(1.029g,1.54mmol)和苯(26mL)的溶液中加入氢化三丁基锡(0.457mL,1.70mmol)。向混合物中一次性加入三乙基硼烷溶液(1.70mL,1.70mmol,1.0M四氢呋喃溶液),并且在室温下搅拌反应物。8分钟之后,将反应物浓缩至1.5mL并且直接通过快速色谱法在硅胶上进行纯化[24g SiO<sub>2</sub>,庚烷→20%丙酮/庚烷,35mL/min,在208nm下检测],得到标题化合物(0.705g,1.30mmol,85%产率)。MS

(ESI<sup>-</sup>) m/z 539 [M-H]<sup>-</sup>。

[1230] 实施例44G: 6-(苯甲氧基)-8-氟-7-[(2-甲氧基-2-氧代乙基)氨基]-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-甲酸叔丁酯

[1231] 向6-(苯甲氧基)-8-氟-7-[(2-甲氧基-2-氧代乙基)(三氟乙酰基)氨基]-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-甲酸叔丁酯(0.660g, 1.22mmol)在无水甲醇(8.1mL)中的溶液中加入甲醇钠(0.70mL, 3.05mmol, 25% w/w 甲醇溶液), 并且将反应物加热至50°C的内部温度。2小时之后, 将反应物冷却至室温并且用饱和氯化铵水溶液(10mL)淬灭。使混合物分配在乙酸乙酯(30mL)与水(10mL)之间, 水层用乙酸乙酯(2×5mL)反萃取, 并且使合并的有机萃取物经硫酸钠干燥, 然后过滤并且在减压下浓缩。为了去除外来的水, 将残余物溶解在乙酸乙酯(20mL)中, 用盐水(1×10mL)洗涤, 经硫酸钠干燥, 然后过滤并且在减压下浓缩, 得到0.702g油, 通过快速色谱法在硅胶上进行纯化[12g SiO<sub>2</sub>, 庚烷→25%丙酮/庚烷, 30mL/min, 在208nm下检测], 得到标题化合物(0.412g, 0.927mmol, 71.1%产率)。MS (ESI<sup>+</sup>) m/z 445 [M+H]<sup>+</sup>。

[1232] 实施例44H: 6-(苯甲氧基)-8-氟-7-(1,1,4-三氧代-1λ<sup>6</sup>,2,5-噻二唑烷-2-基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-甲酸叔丁酯

[1233] 以使得内部温度不超过7°C的速率向异氰酸氯磺酰酯(0.121mL, 1.39mmol)在二氯甲烷(4.6mL)中的内部温度为0°C的溶液中加入烯丙醇(0.095mL, 1.39mmol)。30分钟之后, 以使得内部温度不超过7°C的速率加入6-(苯甲氧基)-8-氟-7-[(2-甲氧基-2-氧代乙基)氨基]-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-甲酸叔丁酯(0.425g, 0.927mmol)和N,N-二异丙基乙胺(0.324mL, 1.854mmol)在二氯甲烷(4.6mL)中的预成溶液。30分钟之后, 用水(48mL)淬灭反应物并搅拌5分钟。然后分离诸层, 并且用二氯甲烷(2×24mL)萃取水层。使合并的有机萃取物经硫酸钠干燥, 过滤并浓缩, 得到0.530g发泡体, 未进行纯化便用于下一步。

[1234] 通过表面下氮气鼓泡将以上烯丙氧羰基磺酰脲(0.473g, 0.778mmol)在无水甲醇(8.6mL)中的溶液脱气15分钟。此后, 加入四(三苯基膦)钯(0) (0.018g, 0.016mmol), 然后加入甲醇钠溶液(1.07mL, 4.67mmol, 25% w/w 甲醇溶液), 并且将反应混合物加热至60°C的夹套温度。15分钟之后, 将混合物冷却至室温, 用1M HCl(1mL)稀释, 并且分配在乙酸乙酯(4mL)与水(3mL)之间。水层用乙酸乙酯(2×1mL)萃取, 并且合并的有机萃取物用盐水(1×5mL)洗涤, 经硫酸钠干燥, 过滤并浓缩, 得到标题化合物(314mg, 0.639mmol, 82%产率)。MS (ESI<sup>-</sup>) m/z 490 [M-H]<sup>-</sup>。

[1235] 实施例44I: 5-(8-氟-6-羟基-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基)-1λ<sup>6</sup>,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮

[1236] 将6-(苯甲氧基)-8-氟-7-(1,1,4-三氧代-1λ<sup>6</sup>,2,5-噻二唑烷-2-基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-甲酸叔丁酯(37.7mg, 0.077mmol)和1,2,3,4,5-五甲基苯(34.1mg, 0.230mmol)在二氯甲烷(0.76mL)中的悬浮液冷却至-78°C, 并且在5分钟内逐滴加入三氯化硼溶液(153μL, 0.153mmol, 1.0M二氯甲烷溶液)。15分钟之后, 用无水甲醇(31.0μL, 0.767mmol)淬灭反应物并且在氮气下升温至室温。去除挥发性物质, 得到固体, 将其与庚烷(3×1mL)和二氯甲烷(2×1mL)一起湿磨。此后将粗物质溶解在水(2mL)中, 通过棉花塞过滤以去除黄色残余物, 并且通过反相HPLC [Luna® 10μM C18(2) 100 Å, AX (00G-4253-U0-AX) 柱, 250×30mm, 50mL/min, 1次注入, 5%→95%CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O(含无缓冲纯水), 15分钟, 在205nm下监测/收集]进行纯化。用溶剂锋面洗脱产物, 此后冻干(0.031毫巴)8小时, 得到标题化合物(9.3mg,

0.031mmol, 40.2%产率)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δppm 10.49(br s, 1H), 9.34(br s, 2H), 6.64(s, 1H), 4.33(s, 2H), 4.14(app t, J=3.8Hz, 2H); 3.32(app q, J=5.7Hz, 2H), 2.94(t, J=5.9Hz, 2H); MS(ESI<sup>-</sup>) m/z 300[M-H]<sup>-</sup>。

[1237] 实施例45: 5-[8-氟-6-羟基-2-(4-甲基戊酰基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基]-1λ<sup>6</sup>,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮(化合物144)

[1238] 实施例45A: 5-[6-(苯甲氧基)-8-氟-2-(4-甲基戊酰基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基]-1λ<sup>6</sup>,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮

[1239] 向6-(苯甲氧基)-8-氟-7-(1,1,4-三氧代-1λ<sup>6</sup>,2,5-噻二唑烷-2-基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-甲酸叔丁酯(50mg, 0.102mmol)在二氯甲烷(2.0mL)中的溶液中加入三氟乙酸(118μL, 1.53mmol)。90分钟之后,直接浓缩反应混合物,将基质悬浮在二氯甲烷(1.0mL)中并且加入N,N-二异丙基乙胺(71.1μL, 0.407mmol),得到同质溶液。然后,加入四氟硼酸2-(1H-苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基胺鎓盐(TBTU)(35.9mg, 0.112mmol),然后加入4-甲基戊酸(13.0mg, 0.112mmol),并且在室温下搅拌反应物。20分钟之后,分配额外的N,N-二异丙基乙胺(71.1μL, 0.407mmol)。5分钟之后,用二氯甲烷(2mL)稀释反应混合物,用1M HCl(2mL)淬灭,并萃取至二氯甲烷(2×2mL)中。合并的有机萃取物用盐水(1×2mL)洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并浓缩,得到黄色油,立即通过快速色谱法在硅胶上进行纯化[4g SiO<sub>2</sub>, 庚烷→95%丙酮/庚烷, 18mL/min, 在205nm下监测],得到标题化合物(35.0mg, 0.071mmol, 69.9%产率)。MS(APCI<sup>+</sup>) m/z 490[M+H]<sup>+</sup>。

[1240] 实施例45B: 5-(8-氟-6-羟基-2-(4-甲基戊酰基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基)-1,2,5-噻二唑烷-3-酮1,1-二氧化物

[1241] 将5-[6-(苯甲氧基)-8-氟-2-(4-甲基戊酰基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基]-1λ<sup>6</sup>,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮(74.7mg, 0.153mmol)和1,2,3,4,5-五甲基苯(67.9mg, 0.458mmol)在二氯甲烷(1.5mL)中的悬浮液冷却至-78℃,并且在5分钟内逐滴加入三氯化硼溶液(305μL, 0.305mmol, 1.0M二氯甲烷溶液)。15分钟之后,用无水甲醇(61.7μL, 1.53mmol)淬灭反应物并且在氮气下升温至室温。去除挥发性物质,得到固体,与庚烷(3×1mL)一起湿磨。此后将粗物质溶解在二甲亚砜(2mL)中并且通过反相HPLC[Luna® 10μM C18(2) 100 Å, AX(00G-4253-U0-AX)柱, 250×30mm, 50mL/min, 1次注入, 5%→95%CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O(含有处于18L水中的29.4g乙酸铵的缓冲液), 15分钟, 在205nm下监测/收集]进行纯化,得到标题化合物(21.6mg, 0.054mmol, 35.4%产率)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) (旋转异构体的60:40混合物, 27℃) δppm 6.51(br s, 1H), 4.51(s, 0.8H), 4.46(s, 1.2H), 3.94(s, 0.8H), 3.93(s, 1.2H), 3.63(q, J=5.7Hz, 2H), 2.76(t, J=5.9Hz, 1.2H), 2.64(t, J=5.9Hz, 0.8H), 2.38(q, J=8.2Hz, 2H), 1.55(sept, J=6.8Hz, 1H), 1.40(m, 2H), 0.87(d, J=6.6Hz, 4H), 0.86(d, J=6.6Hz, 2H); MS(APCI<sup>+</sup>) m/z 400[M+H]<sup>+</sup>。

[1242] 实施例46: 5-[8-氟-6-羟基-2-(4-甲基戊基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基]-1λ<sup>6</sup>,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮(化合物145)

[1243] 向6-(苯甲氧基)-8-氟-7-(1,1,4-三氧代-1λ<sup>6</sup>,2,5-噻二唑烷-2-基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-甲酸叔丁酯(60mg, 0.122mmol)在二氯甲烷(1.1mL)中的溶液中加入三氟乙酸(141μL, 1.83mmol)。25分钟之后,直接浓缩反应混合物,悬浮在乙腈(1.4mL)中,并且加入碳酸钾(84mg, 0.610mmol),然后加入1-溴-4-甲基戊烷(40.3mg, 0.244mmol),并将反应混合物

加热至60℃。16小时之后,将混合物冷却至室温,通过0.45μm Whatman PTFE注射器式过滤器进行过滤,并去除挥发性物质,得到残余物,与1,2,3,4,5-五甲基苯(46.0mg,0.310mmol)一起悬浮在二氯甲烷(1.0mL)中并冷却至-78℃。在5分钟内逐滴加入三氯化硼溶液(207μL,0.207mmol,1.0M二氯甲烷溶液)。15分钟之后,分配额外的三氯化硼(1.86mL,1.86mmol,1.0M二氯甲烷溶液)。15分钟之后,用无水乙醇(302μL,5.17mmol)淬灭反应物并且在氮气下升温至室温。去除挥发性物质,得到固体,与庚烷(3×1mL)一起湿磨。此后将粗物质溶解在甲醇(2.5mL)中,并且通过反相HPLC[Luna® 10μM C18(2) 100 Å,AX(00G-4253-U0-AX)柱,250×30mm,50mL/min,1次注入,5%→95%CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O(含无缓冲纯水),15分钟,在205nm下监测/收集]进行纯化,得到标题化合物(9.1mg,0.024mmol,19.7%产率)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δppm 9.64(br s,2H),6.58(s,1H),4.28(m,2H),3.47(m,2H),3.15(m,2H),2.96(m,2H),1.69(pent,J=8.0Hz,2H),1.55(sept,J=6.8Hz,1H),1.17(q,J=7.1Hz,2H),0.86(d,J=6.4Hz,6H);MS(APCI<sup>+</sup>)m/z 386[M+H]<sup>+</sup>。

[1244] 实施例47:5-[(7R)-1-氟-3-羟基-7-[(4,4,4-三氟丁基)氨基]-5,6,7,8-四氢萘-2-基]-1λ<sup>6</sup>,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮(化合物146)

[1245] 通过制备型手性SFC分离实施例21(76mg,0.179mmol)。在SuperChrom™软件控制下运行的THAR/Waters SFC 80系统上进行制备型SFC。制备型SFC系统配备有8路制备型柱转换器、CO<sub>2</sub>泵、调节泵、自动化回压调节器(ABPR)、UV检测器和6位级分收集器。移动相由超临界CO<sub>2</sub>构成,由加压至350psi的干透未检定CO<sub>2</sub>杜瓦瓶供应,以甲醇(0.1%三乙胺)为改质剂,流速是70g/min。柱设在环境温度下,并设定反压调节器以维持100巴。样品以2mg/mL的浓度溶解在甲醇:二甲亚砜(70:30)中。样品以2mL(4mg)注射液形式负载至改质剂流中。移动相等度维持在45%助溶剂:CO<sub>2</sub>下。定时触发级分收集。该仪器配备有尺寸为21mm内径×250mm长度并且具有5μm颗粒的CHIRALPAK® IC柱。较晚洗脱的镜像异构体峰得到了标题化合物(21mg,0.049mmol,27.6%产率)。<sup>1</sup>H NMR(500MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δppm 9.09(br s,1H),6.45(s,1H),3.93(s,2H),3.07(m,4H),2.74(m,2H),2.37(m,2H),2.03(m,1H),1.76(m,2H),1.58(m,2H);MS(ESI<sup>-</sup>)m/z424[M-H]<sup>-</sup>。

[1246] 实施例48:5-[(7S)-1-氟-3-羟基-7-[(4,4,4-三氟丁基)氨基]-5,6,7,8-四氢萘-2-基]-1λ<sup>6</sup>,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮(化合物147)

[1247] 使用实施例47中描述的方法来制备标题化合物。首先洗脱的镜像异构体峰得到了标题化合物(5mg,0.012mmol,6.6%产率)。<sup>1</sup>H NMR(500MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δppm 9.18(br s,1H),7.26(br s,1H),6.47(s,1H),3.93(s,2H),3.07(m,4H),2.77(m,2H),2.41(m,2H),2.21(m,1H),1.84(m,2H),1.68(m,2H);MS(ESI<sup>-</sup>)m/z424[M-H]<sup>-</sup>。

[1248] 实施例49:5-[(7R)-1-氟-3-羟基-7-[(2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙基)氨基]-5,6,7,8-四氢萘-2-基]-1λ<sup>6</sup>,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮(化合物148)

[1249] 向实施例22I的产物(1.12g,2.23mmol)和2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙-1-胺盐酸盐(0.634g,3.35mmol)在乙腈(22mL)中的室温溶液加入氰基硼氢化钠(0.168g,2.68mmol)。18小时之后,用氢氧化铵(0.506mL,26.8mmol)淬灭反应混合物,并且用乙腈(10mL)和水(2mL)稀释。加入Celite®(5g),并且真空浓缩混合物。将所得混合物干式负载至Teledyne ISCO 275g反相C18柱上并且用10-100%甲醇/缓冲液(0.025M碳酸氢铵水溶液,通过加入干

冰酸化至pH 7)梯度洗脱,得到5-{1-氟-3-[(2-甲氧基乙氧基)甲氧基]-7-({2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙基}氨基)-5,6,7,8-四氢萘-2-基}-1 $\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮(0.1414g,0.262mmol,11.8%产率)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) $\delta$ ppm 8.44(br s,2H),6.77(s,1H),5.21(s,2H),3.98-3.86(m,2H),3.77-3.70(m,2H),3.50-3.42(m,4H),3.23(s,3H),3.17-3.09(m,3H),2.86-2.76(m,2H),2.58(dd,J=16.4,9.6Hz,1H),2.16(d,J=12.0Hz,1H),1.92(dd,J=10.4,6.3Hz,2H),1.70(td,J=11.2,10.4,4.8Hz,2H),1.01-0.94(m,2H),0.94-0.85(m,3H);MS(APCI<sup>+</sup>)m/z 540[M+H]<sup>+</sup>。

[1250] 较早洗脱的级分得到了呈铵盐形式的醇副产物5-{1-氟-7-羟基-3-[(2-甲氧基乙氧基)甲氧基]-5,6,7,8-四氢萘-2-基}-1 $\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮(0.303g,0.75mmol,32%产率)。MS(APCI<sup>+</sup>)m/z 422[M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>。

[1251] 通过手性SFC分离外消旋5-{1-氟-3-[(2-甲氧基乙氧基)甲氧基]-7-({2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙基}氨基)-5,6,7,8-四氢萘-2-基}-1 $\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮(0.1414g,0.262mmol)。在SuperChrom<sup>TM</sup>软件控制下运行的THAR/Waters SFC 80系统上进行制备型SFC。制备型SFC系统配备有8路制备型柱转换器、CO<sub>2</sub>泵、调节泵、自动化回压调节器(ABPR)、UV检测器和6位级分收集器。移动相由超临界CO<sub>2</sub>构成,由加压至350psi的干透未检定CO<sub>2</sub>柱瓦瓶供应,以甲醇(0.1%三乙胺)为改质剂,流速是70g/min。柱设在环境温度下,并设定反压调节器以维持100巴。样品以5mg/mL的浓度溶解在甲醇:二甲亚砜(70:30)中。样品以2mL(10mg)注射液形式负载至改质剂流中。移动相等度维持在45%助溶剂:CO<sub>2</sub>下。定时触发级分收集。该仪器配备有尺寸为21mm内径×250mm长度并且具有5 $\mu$ m颗粒的CHIRALPAK<sup>®</sup> IC柱。较晚洗脱的镜像异构体峰得到了5-[(7R)-1-氟-3-[(2-甲氧基乙氧基)甲氧基]-7-({2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙基}氨基)-5,6,7,8-四氢萘-2-基]-1 $\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮(54.4mg,0.101mmol,77%回收率)。<sup>1</sup>H NMR和MS数据与外消旋物质的那些数据一致。通过色谱法洗脱顺序与实施例19的产物的类似性来指定绝对构象。

[1252] 向5-[(7R)-1-氟-3-[(2-甲氧基乙氧基)甲氧基]-7-({2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙基}氨基)-5,6,7,8-四氢萘-2-基]-1 $\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮(54.4mg,0.101mmol)在乙腈(1.1mL)中的悬浮液加入氯化氢溶液(0.126mL,0.504mmol,4M二恶烷溶液)。2.5小时之后,用乙腈(1mL)稀释反应物,用氢氧化铵(0.023mL,1.210mmol)淬灭,然后用水(0.5mL)稀释。加入Celite<sup>®</sup>(1g)并浓缩所得悬浮液。将粗残余物干式负载至100g C18柱上并且通过反相液相色谱法进行纯化,流速60mL/min,梯度依次是10-50%(10倍柱体积)和50-100%(6倍柱体积),然后以100%(1倍柱体积)甲醇/缓冲液(0.025M碳酸氢铵水溶液,用于冰酸化至pH 7)冲洗,在206nm下观测,得到标题化合物(25.7mg,0.057mmol,57%产率)。<sup>1</sup>H NMR和MS数据与实施例25的产物一致。

[1253] 实施例50:苯基氨基甲酸8-氟-6-羟基-7-(1,1,4-三氧代-1 $\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-2-基)-1,2,3,4-四氢萘-2-基酯(化合物149)

[1254] 向实施例49的醇副产物5-{1-氟-7-羟基-3-[(2-甲氧基乙氧基)甲氧基]-5,6,7,8-四氢萘-2-基}-1 $\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮(50mg,0.118mmol)和4-二甲基氨基吡啶(1.2mg,9.9 $\mu$ mol)在N,N-二甲基甲酰胺(1mL)中的溶液加入异氰酸苯酯(0.02mL,0.183mmol)。20小时之后,通过玻璃微纤维玻璃料过滤反应混合物,直接负载至Teledyne

ISCO50g反相C18柱上并且用10-100%甲醇/缓冲液(0.025M碳酸氢铵水溶液,通过加入干冰酸化至pH 7)梯度洗脱,得到苯基氨基甲酸8-氟-6-[(2-甲氧基乙氧基)甲氧基]-7-(1,1,4-三氧代-1 $\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-2-基)-1,2,3,4-四氢萘-2-基酯(0.0238g,0.044mmol,45.9%产率)。MS(APCI<sup>+</sup>)m/z 541[M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>。

[1255] 向苯基氨基甲酸8-氟-6-[(2-甲氧基乙氧基)甲氧基]-7-(1,1,4-三氧代-1 $\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-2-基)-1,2,3,4-四氢萘-2-基酯(0.022g,0.042mmol)在乙腈(0.45mL)中的悬浮液中加入氯化氢溶液(0.053mL,0.210mmol,4M二恶烷溶液)。1.5小时之后,用乙腈(1mL)稀释反应物,用氢氧化铵(0.005mL,0.252mmol)淬灭,然后用水(0.5mL)稀释。加入 Celite<sup>®</sup> (1g)并浓缩所得悬浮液。将粗残余物干式负载至50g C18柱上,并且通过反相液相色谱法进行纯化,流速60mL/min,梯度10-100%甲醇/缓冲液(0.025M碳酸氢铵水溶液,用于冰酸化至pH 7),在206nm下观测,得到标题化合物(12.2mg,0.028mmol,67%产率)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ ppm 9.65(s, 1H), 9.11(s, 1H), 7.46(d, J=8.0Hz, 2H), 7.31-7.21(m, 2H), 6.99-6.94(m, 2H), 6.48(s, 1H), 5.17-5.10(m, 1H), 4.01-3.87(m, 2H), 3.09(q, J=7.3Hz, 2H), 2.93(dd, J=16.9, 4.8Hz, 1H), 2.89-2.64(m, 3H); MS(APCI<sup>-</sup>)m/z 434[M-H]<sup>-</sup>。

[1256] 实施例51:4-[[8-氟-6-羟基-7-(1,1,4-三氧代-1 $\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-2-基)-1,2,3,4-四氢萘-2-基]氨基]-2,2-二甲基丁腈(化合物150)

[1257] 向实施例22I的产物(0.200g,0.397mmol)和4-氨基-2,2-二甲基丁腈(0.074mL, 0.596mmol)在乙腈(4mL)中的室温溶液中加入氰基硼氢化钠(0.030g,0.477mmol)。19小时之后,逐滴加入氯化氢溶液(0.5mL,1.99mmol,4M二恶烷溶液)(剧烈气体逸出)。1小时之后,用氢氧化铵(0.045mL,2.38mmol)淬灭反应混合物,然后用乙腈(3mL)和水(1mL)稀释。加入 Celite<sup>®</sup> (1g),并且真空浓缩混合物。将所得混合物干式负载至Teledyne ISCO 100g反相C18柱上,并且用10-100%甲醇/缓冲液(0.025M碳酸氢铵水溶液,通过加入干冰酸化至pH 7)梯度洗脱。通过与乙腈(4mL)一起湿磨来进一步纯化经色谱法纯化过的物质,得到标题化合物(0.011g,0.027mmol,7%产率)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ ppm 9.21(s, 1H), 6.47(s, 1H), 3.94(s, 2H), 3.17-3.04(m, 3H), 2.86-2.66(m, 3H), 2.55-2.49(m, 1H), 2.15(d, J=12.3Hz, 1H), 1.88(dd, J=11.1, 5.8Hz, 2H), 1.68(tt, J=11.3, 5.6Hz, 1H), 1.37(s, 6H); MS(APCI<sup>+</sup>)m/z 411[M+H]<sup>+</sup>。

[1258] 实施例52:5-{1-氟-3-羟基-7-[(4,4,4-三氟-3-羟基丁基)氨基]-5,6,7,8-四氢萘-2-基}-1 $\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮(化合物151)

[1259] 向实施例22I的产物(0.20g,0.397mmol)和4-氨基-1,1,1-三氟丁-2-醇盐酸盐(0.107g,0.596mmol)在乙腈(4mL)中的室温溶液中加入氰基硼氢化钠(0.030g, 0.477mmol)。19小时之后,逐滴加入氯化氢溶液(0.496mL,1.99mmol,4M二恶烷溶液)(剧烈气体逸出)。1小时之后,用氢氧化铵(0.045mL,2.38mmol)淬灭反应混合物,然后用乙腈(3mL)和水(1mL)稀释。加入 Celite<sup>®</sup> (1g),并且真空浓缩混合物。将所得混合物干式负载至Teledyne ISCO 100g反相C18柱上并且用10-100%甲醇/缓冲液(0.025M碳酸氢铵水溶液,通过加入干冰酸化至pH 7)梯度洗脱,得到标题化合物(0.048g,0.109mmol,27%产率)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ ppm 8.95(s, 1H), 7.10(br s, 2H), 6.41(d, J=1.5Hz, 1H), 4.81(d, J=3.8Hz, 1H), 4.21-4.09(m, 1H), 3.93(s, 2H), 3.93-3.84(m, 1H), 3.57-3.43(m, 1H), 3.13-

3.02 (m, 1H), 2.76 (dt, J=17.3, 5.8Hz, 2H), 2.67-2.51 (m, 1H), 2.35 (dd, J=16.5, 7.3Hz, 1H), 1.80 (ddd, J=12.1, 8.6, 5.5Hz, 1H), 2.04-1.50 (m, 3H); MS (APCI<sup>+</sup>) m/z 442 [M+H]<sup>+</sup>.

[1260] 实施例53: 5-[1-氟-3-羟基-7-[(4,4,4-三氟-3-甲氧基丁基)氨基]-5,6,7,8-四氢萘-2-基]-1 $\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮(化合物152)

[1261] 向实施例22I的产物(0.20g, 0.397mmol)和4,4,4-三氟-3-甲氧基丁-1-胺(0.082mL, 0.596mmol)在乙腈(4mL)中的室温溶液中加入氰基硼氢化钠(0.030g, 0.477mmol)。19小时之后,逐滴加入氯化氢溶液(0.496mL, 1.99mmol, 4M二恶烷溶液)(剧烈气体逸出)。1小时之后,用氢氧化铵(0.045mL, 2.383mmol)淬灭反应混合物,然后用乙腈(3mL)和水(1mL)稀释。加入 Celite<sup>®</sup> (1g), 并且真空浓缩混合物。将所得混合物干式负载至 Teledyne ISCO 100g反相C18柱上并且用10-100%甲醇/缓冲液(0.025M碳酸氢铵水溶液, 通过加入干冰酸化至pH 7)梯度洗脱, 得到标题化合物(0.016g, 0.034mmol, 9%产率)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ ppm 9.16 (s, 1H), 6.44 (d, J=1.4Hz, 1H), 3.90 (s, 2H), 3.88 (d, J=7.3Hz, 1H), 3.48 (s, 3H), 3.47-3.38 (m, 1H), 3.34-3.28 (m, 1H), 3.09-2.93 (m, 2H), 2.89-2.56 (m, 3H), 2.17-2.05 (m, 1H), 2.00-1.47 (m, 3H); MS (APCI<sup>+</sup>) m/z 456 [M+H]<sup>+</sup>.

[1262] 实施例54: 5-[8-氟-6-羟基-2-(5,5,5-三氟戊基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基]-1 $\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮(化合物153)

[1263] 实施例54A: 5-[6-(苯甲氧基)-8-氟-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基]-1 $\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮三氟乙酸盐

[1264] 在23°C下将三氟乙酸(0.1mL, 1.34mmol, 15.0当量)加入实施例44H的产物6-(苯甲氧基)-8-氟-7-(1,1,4-三氧代-1 $\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-2-基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-甲酸叔丁酯(44mg, 0.09mmol, 1当量)在二氯甲烷(0.45mL)中的悬浮液。在23°C下将反应混合物搅拌30分钟。然后在23°C下用乙醚(1.0mL)稀释产物混合物。立即形成沉淀物。在氮气流下浓缩经过稀释的混合物。所获得的标题化合物未进行进一步纯化便使用。MS (APCI<sup>+</sup>) m/z 433 [M+H+CH<sub>3</sub>CN]<sup>+</sup>.

[1265] 实施例54B: 5-[6-(苯甲氧基)-8-氟-2-(5,5,5-三氟戊基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基]-1 $\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮

[1266] 随搅拌将实施例54A的产物5-[6-(苯甲氧基)-8-氟-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基]-1 $\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮三氟乙酸盐(标称0.09mmol, 1当量)、碳酸钾(62mg, 0.45mmol, 5.0当量)和4-甲基苯磺酸5,5,5-三氟戊酯(40mg, 0.14mmol, 1.5当量; Erdeljac, N. 等, Chem. Commun, 2018, 54, 12002-12005)在乙腈(0.45mL)中的悬浮液加热至60°C后维持19小时。然后将反应混合物冷却至23°C。用氯化氢水溶液(1.0M, 0.5mL)、水(0.5mL)和二甲基亚砜(1.0mL)相继稀释经过冷却的反应混合物。通过反相快速柱色谱法(100g RediSep Rf Gold<sup>®</sup> C18柱, 用10-100% [v/v] 甲醇-0.025M碳酸氢铵水溶液[用固体二氧化碳进行酸化]梯度洗脱10倍柱体积, 然后用100%甲醇等度洗脱3倍柱体积, 流速=60mL/min)纯化经过稀释的混合物。所获得的标题化合物(44mg)未进行进一步纯化便用于以下步骤。MS (APCI<sup>+</sup>) m/z 516 [M+H]<sup>+</sup>.

[1267] 实施例54C: 5-[8-氟-6-羟基-2-(5,5,5-三氟戊基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基]-1 $\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮

[1268] 在-78℃下将三氯化硼在二氯甲烷中的溶液(1.0M,0.9mL,0.90mmol,11.3当量)加入实施例54B的产物(标称44mg,0.08mmol,1当量)和五甲基苯(37mg,0.25mmol,3.0当量)在二氯甲烷(0.85mL)中的悬浮液。在-78℃下将反应混合物搅拌4小时。然后在-78℃下用甲醇(0.5mL)稀释反应混合物。在15分钟内将经过稀释的混合物升温至23℃。浓缩经过升温的混合物。通过反相快速柱色谱法(100gRediSep Rf Gold<sup>®</sup> C18柱,用10-100% [v/v] 甲醇-0.025M碳酸氢铵水溶液[用固体二氧化碳进行酸化]梯度洗脱10倍柱体积,然后用100%甲醇等度洗脱3倍柱体积,流速=60mL/min)纯化所获得的残余物,得到标题化合物(14mg,41%产率,两个步骤)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δppm 6.52(s,1H),4.10(q,J=5.2Hz,1H),3.94(2,2H),3.17(d,J=5.1Hz,2H),2.86(app bs,2H),2.35-2.23(m,2H),1.71(app bs,2H),1.59-1.47;MS(APCI<sup>+</sup>)m/z426[M+H]<sup>+</sup>。

[1269] 实施例55:5-(1-氟-3-羟基-7-{(3-甲基丁基)[(吡啶-2-基)甲基]氨基}-5,6,7,8-四氢萘-2-基)-1λ<sup>6</sup>,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮(化合物154)

[1270] 向实施例22I的产物(0.3492g,0.693mmol)和2-(氨基甲基)吡啶(0.192mL,1.66mmol)在乙腈(7mL)中的室温溶液加入氰基硼氢化钠(0.087g,1.39mmol)。19小时之后,加入异戊醛(0.299mL,2.77mmol)。6小时之后,逐滴加入氯化氢溶液(1.73mL,6.93mmol,4M二恶烷溶液)(剧烈气体逸出)。1小时之后,用氢氧化铵(0.157mL,8.32mmol)淬灭反应混合物,然后用乙腈(4mL)和水(2mL)稀释。加入Celite<sup>®</sup>(2g),并且真空浓缩混合物。将所得混合物干式负载至Teledyne ISCO275g反相C18柱上,并且用10-100%甲醇/缓冲液(0.025M碳酸氢铵水溶液,通过加入干冰酸化至pH 7)梯度洗脱。合并较晚洗脱的级分并浓缩,得到标题化合物(0.163g,0.341mmol,49%产率)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δppm 9.21(s,1H),8.66(d,J=5.2Hz,1H),7.92(td,J=7.7,1.9Hz,1H),7.58(d,J=7.8Hz,1H),7.49-7.41(m,1H),6.46(s,1H),4.64-4.46(m,2H),3.93(s,2H),3.75-3.58(m,1H),3.49-3.40(m,1H),3.27-3.06(m,3H),2.90-2.68(m,4H),1.86-1.77(m,1H),1.59-1.41(m,3H),0.83(d,J=2.2Hz,3H),0.81(d,J=2.2Hz,3H);MS(APCI<sup>+</sup>)m/z477[M+H]<sup>+</sup>。

[1271] 实施例56:5-(1-氟-3-羟基-7-{(吡啶-2-基)甲基]氨基}-5,6,7,8-四氢萘-2-基)-1λ<sup>6</sup>,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮(化合物155)

[1272] 向实施例22I的产物(0.3492g,0.693mmol)和2-(氨基甲基)吡啶(0.192mL,1.66mmol)在乙腈(7mL)中的室温溶液中加入氰基硼氢化钠(0.087g,1.387mmol)。19小时之后,加入异戊醛(0.299mL,2.77mmol)。6小时之后,逐滴加入氯化氢溶液(1.73mL,6.93mmol,4M二恶烷溶液)(剧烈气体逸出)。1小时之后,用氢氧化铵(0.157mL,8.32mmol)淬灭反应混合物,然后用乙腈(4mL)和水(2mL)稀释。加入Celite<sup>®</sup>(2g),并且真空浓缩混合物。将所得混合物干式负载至Teledyne ISCO 275g反相C18柱上,并且用10-100%甲醇/缓冲液(0.025M碳酸氢铵水溶液,通过加入干冰酸化至pH 7)梯度洗脱。合并早期洗脱的级分并浓缩,得到标题化合物(0.0972g,0.239mmol,34.5%产率)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>)示出了旋转异构体混合物,主要旋转异构体的数据是δppm 9.37(s,1H),9.21(s,2H),8.57(td,J=5.0,1.7Hz,1H),7.84(td,J=7.7,1.8Hz,1H),7.49-7.41(m,1H),7.35(dt,J=8.0,4.2Hz,1H),6.43(s,1H),5.03-4.87(m,2H),4.38-4.24(m,1H),4.00-3.78(m,2H),3.45(dd,J=5.9,3.7Hz,1H),3.00-2.53(m,3H),2.33(s,2H),1.89-1.62(m,2H);MS(APCI<sup>+</sup>)m/z 477[M+H]<sup>+</sup>。

[1273] 实施例57:5- {1-氟-3-羟基-7-[(4,4,4-三氟-2-羟基丁基)氨基]-5,6,7,8-四氢萘-2-基}-1 $\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮(化合物156)

[1274] 向实施例22I的产物(0.302g,0.600mmol)和1-氨基-4,4,4-三氟-丁-2-醇(0.1g,0.699mmol)在乙腈(6mL)中的室温溶液中加入氰基硼氢化钠(0.045g,0.715mmol)。18小时之后,逐滴加入氯化氢溶液(1.19mL,4.77mmol,4M二恶烷溶液)(剧烈气体逸出)。2小时之后,用氢氧化铵(0.068mL,3.57mmol)淬灭反应混合物,然后用乙腈(3mL)和水(1mL)稀释。加入Celite<sup>®</sup>(1g),并且真空浓缩混合物。将所得混合物干式负载至Teledyne ISCO 100g反相C18柱上并且用10-100%甲醇/缓冲液(0.025M碳酸氢铵水溶液,通过加入干冰酸化至pH 7)梯度洗脱,得到标题化合物(0.0694g,0.157mmol,26.4%产率)。<sup>1</sup>H NMR(500MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) $\delta$  ppm 9.26(s,1H),8.65(br s,2H),6.46(s,1H),5.84(s,1H),4.15(s,1H),4.12-4.08(m,1H),3.94(d,J=1.2Hz,2H),3.50-3.39(m,1H),3.22-3.17(m,1H),3.15-2.99(m,2H),2.86-2.67(m,2H),2.64-2.41(m,2H),2.23-2.12(m,1H),1.79-1.62(m,1H);MS(APCI<sup>+</sup>)m/z442[M+H]<sup>+</sup>。

[1275] 实施例58:5-(7-{[2-(二氟甲氧基)乙基]氨基}-1-氟-3-羟基-5,6,7,8-四氢萘-2-基)-1 $\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮(化合物157)

[1276] 向实施例22I的产物(0.302g,0.600mmol)和2-(二氟甲氧基)乙-1-胺(0.1g,0.900mmol)在乙腈(6mL)中的室温溶液加入氰基硼氢化钠(0.045g,0.715mmol)。18小时之后,逐滴加入氯化氢溶液(1.191mL,4.77mmol,4M二恶烷溶液)(剧烈气体逸出)。2小时之后,用氢氧化铵(0.068mL,3.57mmol)淬灭反应混合物,然后用乙腈(3mL)和水(1mL)稀释。加入Celite<sup>®</sup>(1g),并且真空浓缩混合物。将所得混合物干式负载至Teledyne ISCO 100g反相C18柱上并且用10-100%甲醇/缓冲液(0.025M碳酸氢铵水溶液,通过加入干冰酸化至pH 7)梯度洗脱,得到标题化合物(0.0604g,0.148mmol,24.6%产率)。<sup>1</sup>H NMR(500MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) $\delta$  ppm 9.29(s,1H),8.79(br s,2H),6.80(t,J=75.2Hz,1H),6.48(d,J=1.3Hz,1H),4.17-4.08(m,2H),3.96(d,J=2.1Hz,2H),3.52-3.44(m,1H),3.39(t,J=5.2Hz,2H),3.16-3.08(m,1H),2.83(dt,J=17.2,4.6Hz,1H),2.75(ddd,J=17.0,11.4,5.4Hz,1H),2.61-2.53(m,1H),2.23-2.16(m,1H),1.72(qd,J=11.7,5.4Hz,1H);MS(APCI<sup>+</sup>)m/z410[M+H]<sup>+</sup>。

[1277] 实施例59:5-(8-氟-6-羟基-2-戊酰氨基-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基)-1 $\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮(化合物158)

[1278] 实施例59A:5-[6-(苯甲氧基)-8-氟-2-戊酰氨基-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基]-1 $\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮

[1279] 在23°C下将N,N-二异丙基乙胺(0.15mL,0.84mmol,5.5当量)加入实施例54A的产物5-[6-(苯甲氧基)-8-氟-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基]-1 $\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮三氟乙酸盐(标称0.15mmol,1当量)和戊亚胺酸乙酯盐酸盐(50mg,0.31mmol,2.0当量;Goebel,M等,ChemMedChem 2009,4,1136-1142)在乙腈(0.75mL)中的悬浮液。密封反应容器,并且将密封的容器置于已经预热至60°C的加热块中。在60°C下将反应混合物搅拌18小时。然后将反应混合物冷却至23°C。在23°C下加入额外的戊亚胺酸乙酯盐酸盐(150mg,0.93mmol,6.0当量)和N,N-二异丙基乙胺(0.40mL,2.29mmol,15.0当量)。密封反应容器,并且将密封的容器置于已经预热至60°C的加热块中。在60°C下将反应混合物搅拌3小时,然后冷却至23°C。用氯化氢水溶液(1.0M,3.0mL)和二甲亚砜(3.0mL)相继稀释经过冷却的混合

物。通过反相快速柱色谱法(100g RediSep Rf **Gold**<sup>®</sup> C18柱,用10-100% [v/v] 甲醇-0.025M 碳酸氢铵水溶液[用固体二氧化碳进行酸化]梯度洗脱10倍柱体积,然后用100% 甲醇等度洗脱3倍柱体积,流速=60mL/min)纯化经过稀释的混合物。标题化合物(146mg)未进行进一步纯化使用于以下步骤。MS (APCI<sup>+</sup>) m/z 475 [M+H]<sup>+</sup>。

[1280] 实施例59B:5-(8-氟-6-羟基-2-戊酰氨基-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基)-1λ<sup>6</sup>,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮

[1281] 在-78℃下将三氯化硼在二氯甲烷中的溶液(1.0M,0.31mL,0.31mmol,1.0当量)加入五甲基苯(141mg,0.92mmol,3.0当量)和实施例59A的产物(标称146mg,0.307mmol,1当量)在二氯甲烷(3.0mL)中的悬浮液中。在-78℃下将反应混合物搅拌15分钟。在-78℃下加入额外的三氯化硼在二氯甲烷中的溶液(1.0M,0.35mL,0.35mmol,1.17当量)。在-78℃下将反应混合物搅拌30分钟。在-78℃下加入额外的三氯化硼在二氯甲烷中的溶液(1.0M,0.40mL,0.40mmol,1.33当量)。在-78℃下将反应混合物搅拌30分钟。然后在-78℃下用乙酸乙酯(1.5mL)和乙醇(1.5mL)相继稀释混合物。在15分钟内将经过稀释的混合物升温至23℃。浓缩经过升温的混合物。通过反相快速柱色谱法(100g RediSep Rf **Gold**<sup>®</sup> C18柱,用10-100% [v/v] 甲醇-0.025M 碳酸氢铵水溶液[用固体二氧化碳进行酸化]梯度洗脱10倍柱体积,然后用100% 甲醇等度洗脱3倍柱体积,流速=60mL/min)纯化所获得的残余物,得到标题化合物(12mg,0.031mmol,10% 产率,两个步骤)。<sup>1</sup>H NMR (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δppm 6.47 (s, 1H), 4.51 (s, 2H), 4.19 (d, J=17.5Hz, 1H), 3.75-3.61 (m, 2H), 3.23 (d, J=17.5Hz, 1H), 2.82 (t, J=5.9Hz, 2H), 2.58 (t, J=7.9Hz, 2H), 1.56-1.48 (m, 2H), 1.41-1.31 (m, 2H), 0.91 (t, J=7.9Hz, 2H); MS (APCI<sup>+</sup>) m/z 385 [M+H]<sup>+</sup>。

[1282] 实施例60:5-[2-(3-环丙基丙基)-8-氟-6-羟基-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基]-1λ<sup>6</sup>,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮(化合物159)

[1283] 实施例60A:5-[6-(苯甲氧基)-2-(3-环丙基丙基)-8-氟-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基]-1λ<sup>6</sup>,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮

[1284] 将实施例54A的产物5-[6-(苯甲氧基)-8-氟-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基]-1λ<sup>6</sup>,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮三氟乙酸盐(标称0.15mmol,1当量)、碳酸钾(106mg,0.77mmol,5.0当量)和4-甲基苯磺酸3-环丙基丙酯(60mg,0.23mmol,1.5当量;Wagner,PJ等,J.Am.Chem.Soc.1981,103,3837-3841)在乙腈(0.80mL)中的悬浮液密封在4mL小瓶中。将密封的容器置于已经预热至60℃的加热块中。在60℃下将反应混合物搅拌18小时。然后将反应混合物冷却至23℃。用二甲亚砜(3.0mL)稀释经过冷却的混合物。通过反相快速柱色谱法(100g RediSep Rf **Gold**<sup>®</sup> C18柱,用10-100% [v/v] 甲醇-0.025M 碳酸氢铵水溶液[用固体二氧化碳进行酸化]梯度洗脱10倍柱体积,然后用100% 甲醇等度洗脱3倍柱体积,流速=60mL/min)纯化经过稀释的混合物,得到标题化合物(68mg,0.14mmol,93% 产率,两个步骤)。MS (APCI<sup>+</sup>) m/z 474 [M+H]<sup>+</sup>。

[1285] 实施例60B:5-[2-(3-环丙基丙基)-8-氟-6-羟基-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基]-1λ<sup>6</sup>,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮

[1286] 在-78℃下将三氯化硼在二氯甲烷中的溶液(1.0M,0.14mL,0.14mmol,1.0当量)加入实施例60A的产物(65mg,0.14mmol,1当量)和五甲基苯(61mg,0.41mmol,3.0当量)在二氯

甲烷(1.4mL)中的悬浮液中。在-78℃下将反应混合物搅拌15分钟。在-78℃下加入额外的三氯化硼在二氯甲烷中的溶液(1.0M,0.30mL,0.30mmol,2.1当量)。在-78℃下将反应混合物搅拌15分钟,然后在-78℃下用甲醇(0.5mL)稀释。在15分钟内将经过稀释的混合物升温至23℃。浓缩经过升温的产物。通过反相快速柱色谱法(100g RediSep Rf Gold<sup>®</sup> C18柱,用10-100% [v/v] 甲醇-0.025M碳酸氢铵水溶液[用固体二氧化碳进行酸化]梯度洗脱10倍柱体积,然后用100%甲醇等度洗脱3倍柱体积,流速=60mL/min)纯化所获得的残余物。合并含有产物的级分,并浓缩合并的级分。使用相同的色谱条件再纯化所获得的残余物,得到标题化合物(5mg,0.013mmol,9%产率)。<sup>1</sup>H NMR (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δppm 6.33 (s, 1H), 3.95 (s, 2H), 2.69-2.62 (m, 2H), 2.59-2.54 (m, 2H), 2.49-2.44 (m, 2H), 1.59 (p, J=7.4Hz, 2H), 1.24-1.13 (m, 4H), 0.74-0.65 (m, 1H), 0.40-0.36 (m, 2H), 0.02--0.01 (m, 2H)。MS (APCI<sup>+</sup>) m/z 384 [M+H]<sup>+</sup>。

[1287] 实施例61:5-[2-(2-氮杂螺[3.3]庚-6-基)-8-氟-6-羟基-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基]-1λ<sup>6</sup>,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮(化合物160)

[1288] 实施例61A:5-[6-(苯甲氧基)-8-氟-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基]-1λ<sup>6</sup>,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮

[1289] 将含有6-(苯甲氧基)-8-氟-7-(1,1,4-三氧代-1λ<sup>6</sup>,2,5-噻二唑烷-2-基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-甲酸叔丁酯(0.200g,0.407mmol,实施例44H)在二氯甲烷(1.4mL)中的悬浮液的小瓶冷却至0℃。然后逐滴加入2,2,2-三氟乙酸(0.19mL,2.4mmol),然后去除冷却浴。2小时之后,在减压下浓缩反应混合物。使残余物与甲苯(3×3mL)一起共沸,然后通过SCX-2滤筒(负载并且用甲醇/二氯甲烷(1:1)初步洗脱,然后用2M氨的甲醇溶液洗脱),得到标题化合物(0.159g,0.406mmol,100%产率)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δppm 7.49 (dd, J=7.0,1.6Hz, 2H), 7.38-7.32 (m, 2H), 7.32-7.27 (m, 1H), 6.86 (s, 1H), 5.15 (s, 2H), 4.18 (s, 2H), 3.96 (s, 2H), 3.36-3.31 (m, 2H), 2.94 (t, J=6.2Hz, 2H); MS (ESI<sup>+</sup>) m/z 433.2 [M+CH<sub>3</sub>CN+H]<sup>+</sup>; MS (ESI<sup>-</sup>) m/z 390.2 [M-H]<sup>-</sup>。

[1290] 实施例61B:6-[6-(苯甲氧基)-8-氟-7-(1,1,4-三氧代-1λ<sup>6</sup>,2,5-噻二唑烷-2-基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-甲酸叔丁酯

[1291] 向小瓶中加入5-[6-(苯甲氧基)-8-氟-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基]-1λ<sup>6</sup>,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮(0.040g,0.10mmol,实施例61A)、6-氧代-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-甲酸叔丁酯(0.024g,0.11mmol)和二氯甲烷(0.34mL)。在环境温度下将所得悬浮液搅拌10分钟,然后加入三乙酰氧基硼氢化钠(0.043g,0.20mmol)。16小时之后,用饱和碳酸氢钠水溶液稀释反应混合物并搅拌20分钟。接下来加入水,并且用二氯甲烷(4×20mL)萃取混合物。合并有机相,用50%氯化钠水溶液和盐水相继洗涤,经硫酸钠干燥,并且在减压下浓缩,得到标题化合物。该物质未进行进一步纯化便使用。MS (ESI<sup>+</sup>) m/z 587.0 [M+H]<sup>+</sup>; MS (ESI<sup>-</sup>) m/z 585.2 [M-H]<sup>-</sup>。

[1292] 实施例61C:6-[8-氟-6-羟基-7-(1,1,4-三氧代-1λ<sup>6</sup>,2,5-噻二唑烷-2-基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-甲酸叔丁酯

[1293] 向含有5%钯/碳(0.120g,0.525mmol)的20mL Barnstead Hast C反应器中加入6-[6-(苯甲氧基)-8-氟-7-(1,1,4-三氧代-1λ<sup>6</sup>,2,5-噻二唑烷-2-基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-甲酸叔丁酯(理论上0.10mmol,实施例61B)和四氢呋喃

(2mL)。在环境温度下在50psi氢气气氛下将所得混合物搅拌2.7小时。然后通过过滤来去除催化剂并且用甲醇洗涤。在减压下浓缩滤液,得到标题化合物(0.033g,0.066mmol)。该物质未进行进一步纯化便使用。MS (ESI<sup>+</sup>) m/z 497.2[M+H]<sup>+</sup>; MS (ESI<sup>-</sup>) m/z 495.2[M-H]<sup>-</sup>。

[1294] 实施例61D:5-[2-(2-氮杂螺[3.3]庚-6-基)-8-氟-6-羟基-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基]-1 $\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮

[1295] 将含有6-[8-氟-6-羟基-7-(1,1,4-三氧代-1 $\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-2-基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-甲酸叔丁酯(0.033g,0.066mmol,实施例61C)在二氯甲烷(0.22mL)中的悬浮液的小瓶冷却至0°C。然后逐滴加入2,2,2-三氟乙酸(0.031mL,0.40mmol),然后去除冷却浴。1小时之后,在减压下浓缩反应混合物。使残余物与甲苯(3×3mL)一起共沸,并且使用反相制备型HPLC[Waters XBridge<sup>TM</sup> RP18柱,5 $\mu$ m,30×100mm,流速40mL/min,5-70%梯度的甲醇/水(经过0.025M碳酸氢铵水溶液缓冲,用氢氧化铵调节至pH 10)]进行纯化。合并含产物的级分并且在减压下浓缩。使残余物通过SCX-2滤筒(负载并且用甲醇/二氯甲烷(1:1)初步洗脱,然后用2M氨的甲醇溶液洗脱),得到标题化合物(5.0mg,0.013mmol,13%产率,三个步骤)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ ppm 6.44(s,1H),3.98(s,2H),3.94(s,2H),3.87(s,2H),3.28(s,2H),2.76(p,J=7.6Hz,1H),2.67(t,J=5.8Hz,2H),2.49-2.40(m,2H),2.43-2.36(m,1H),2.14-1.95(m,2H); MS (ESI<sup>+</sup>) m/z 397.2[M+H]<sup>+</sup>。

[1296] 实施例62:5-[8-氟-6-羟基-2-(6,6,6-三氟己基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基]-1 $\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮(化合物161)

[1297] 实施例62A:5-[6-(苯甲氧基)-8-氟-2-(6,6,6-三氟己基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基]-1 $\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮

[1298] 将实施例54A的产物5-[6-(苯甲氧基)-8-氟-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基]-1 $\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮三氟乙酸盐(标称0.25mmol,1当量)、三乙胺(0.18mL,1.3mmol,5.0当量)和6-溴-1,1,1-三氟己烷(86mg,0.38mmol,1.5当量)在乙腈(1.3mL)中的悬浮液密封在4mL小瓶中。将密封的容器置于已经预热至60°C的加热块中。在60°C下将反应混合物搅拌18小时,然后冷却至23°C。浓缩经过冷却的混合物。通过反相快速柱色谱法(100g RediSep Rf Gold<sup>®</sup> C18柱,用10-100% [v/v] 甲醇-0.025M碳酸氢铵水溶液[用固体二氧化碳进行酸化]梯度洗脱10倍柱体积,然后用100%甲醇等度洗脱3倍柱体积,流速=60mL/min)纯化所获得的残余物,得到标题化合物(53mg,0.10mmol,39%产率)。MS (APCI<sup>+</sup>) m/z 530[M+H]<sup>+</sup>。

[1299] 实施例62B:5-[8-氟-6-羟基-2-(6,6,6-三氟己基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基]-1 $\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮

[1300] 在-78°C下将三氯化硼在二氯甲烷中的溶液(1.0M,1.0mL,1.0mmol,10.0当量)沿烧瓶侧壁缓慢加入实施例62A的产物(53mg,0.10mmol,1当量)和五甲基苯(48mg,0.33mmol,3.3当量)在二氯甲烷(1.5mL)中的悬浮液中。在-78°C下将反应混合物搅拌30分钟,然后在-78°C下用乙醇(0.8mL)缓慢稀释。在30分钟内将经过稀释的混合物升温至23°C并浓缩。将所获得的残余物与庚烷(3×5mL)一起湿磨。通过反相快速柱色谱法(100g RediSep Rf Gold<sup>®</sup> C18柱,用10-100% [v/v] 甲醇-0.025M碳酸氢铵水溶液[用固体二氧化碳进行酸化]梯度洗脱10倍柱体积,然后用100%甲醇等度洗脱3倍柱体积,流速=60mL/min)纯化所获得的残余物,得到标题化合物(8.6mg,20%产率)。<sup>1</sup>H NMR(500MHz,DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ ppm 9.59(bs,1H),6.55

(s, 1H), 3.94 (s, 2H), 3.25-2.83 (m, 6H), 2.34-2.20 (m, 2H), 1.76-1.66 (m, 2H), 1.53 (p, J=7.2Hz, 2H), 1.39 (p, J=7.7Hz, 2H)。MS (APCI<sup>+</sup>) m/z 440 [M+H]<sup>+</sup>。

[1301] 实施例63: 5-[2-[(3,3-二氟环丁基)甲基]-8-氟-6-羟基-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基]-1λ<sup>6</sup>, 2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮(化合物162)

[1302] 实施例63A: 5-[6-(苯甲氧基)-2-[(3,3-二氟环丁基)甲基]-8-氟-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基]-1λ<sup>6</sup>, 2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮

[1303] 将实施例54A的产物5-[6-(苯甲氧基)-8-氟-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基]-1λ<sup>6</sup>, 2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮三氟乙酸盐(标称0.25mmol, 1当量)、碳酸钾(176mg, 1.27mmol, 5.0当量)和3-(溴甲基)-1,1-二氟环丁烷(61mg, 0.33mmol, 1.3当量)在乙腈(1.3mL)中的悬浮液密封在4mL小瓶中。将密封的容器置于已经预热至60℃的加热块中。在60℃下将反应混合物搅拌18小时, 然后冷却至23℃。通过硅藻土塞(1.0cm×0.5cm)过滤经过冷却的混合物。用乙腈(5×1.0mL)冲洗滤饼。合并滤液, 并且使合并的滤液通过0.45μm PTFE膜 Whatman<sup>®</sup>注射器式过滤器。浓缩滤液。所获得的残余物未进行进一步纯化便用于以下步骤中。MS (APCI<sup>+</sup>) m/z 496 [M+H]<sup>+</sup>。

[1304] 实施例63B: 5-[2-[(3,3-二氟环丁基)甲基]-8-氟-6-羟基-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基]-1λ<sup>6</sup>, 2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮

[1305] 在-78℃下将三氯化硼在二氯甲烷中的溶液(1.0M, 2.0mL, 2.0mmol, 7.9当量)沿烧瓶侧壁缓慢加入实施例63A的产物(标称0.25mmol, 1当量)和五甲基苯(122mg, 0.92mmol, 3.3当量)在二氯甲烷(2.0mL)中的悬浮液中。在-78℃下将反应混合物搅拌30分钟, 然后在-78℃下用乙醇(0.8mL)缓慢稀释。在30分钟内将经过稀释的混合物升温至23℃并浓缩。将所获得的残余物与庚烷(3×5mL)一起湿磨。通过反相快速柱色谱法(100g RediSep Rf Gold<sup>®</sup> C18柱, 用10-100% [v/v] 甲醇-0.025M碳酸氢铵水溶液[用固体二氧化碳进行酸化]梯度洗脱10倍柱体积, 然后用100%甲醇等度洗脱3倍柱体积, 流速=60mL/min)纯化所获得的残余物, 得到标题化合物(8mg, 0.020mmol, 8%产率, 三个步骤)。<sup>1</sup>H NMR (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δppm 9.71 (bs, 1H), 6.58 (s, 1H), 4.52-4.08 (m, 2H), 3.96 (s, 2H), 3.11-2.63 (m, 6H); MS (APCI<sup>+</sup>) m/z 406 [M+H]<sup>+</sup>。

[1306] 实施例64: 5-[2-(氮杂环丁-3-基)-8-氟-6-羟基-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基]-1λ<sup>6</sup>, 2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮(化合物163)

[1307] 实施例64A: 3-[6-(苯甲氧基)-8-氟-7-(1,1,4-三氧代-1λ<sup>6</sup>, 2,5-噻二唑烷-2-基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基]氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯

[1308] 向小瓶中加入5-[6-(苯甲氧基)-8-氟-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基]-1λ<sup>6</sup>, 2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮(0.045g, 0.12mmol, 实施例61A)、3-氧代氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯(0.022g, 0.13mmol)和二氯甲烷(0.38mL)。在环境温度下将悬浮液搅拌10分钟, 然后加入三乙酰氧基硼氢化钠(0.049g, 0.23mmol)。14小时之后, 再加入3-氧代氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯(0.022g, 0.13mmol)和三乙酰氧基硼氢化钠(0.049g, 0.23mmol)。再4小时之后, 用饱和碳酸氢钠水溶液稀释反应混合物并搅拌20分钟。接下来加入水, 并且用二氯甲烷(4×20mL)萃取混合物。合并有机相, 用50%氯化钠水溶液和盐水相继洗涤, 经硫酸钠干燥, 并且在减压下浓缩, 得到标题化合物。该物质未进行进一步纯化便使用。MS (ESI<sup>+</sup>) m/z 588.1 [M+CH<sub>3</sub>CN+H]<sup>+</sup>; MS (ESI<sup>-</sup>) m/z 545.2 [M-H]<sup>-</sup>。

[1309] 实施例64B:3-[8-氟-6-羟基-7-(1,1,4-三氧代-1 $\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-2-基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基]氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯

[1310] 向含有5%钨/碳(0.057g,0.25mmol)的20mL Barnstead Hast C反应器中加入3-[6-(苯甲氧基)-8-氟-7-(1,1,4-三氧代-1 $\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-2-基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基]氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯(理论上0.12mmol,实施例64A)和四氢呋喃(2mL)。在环境温度下在100psi氢气气氛下将所得混合物搅拌1.8小时。然后通过过滤来去除催化剂并且用甲醇洗涤。在减压下浓缩滤液并且使用反相制备型HPLC[Waters XBridge<sup>TM</sup> RP18柱,5 $\mu$ m,30 $\times$ 100mm,流速40mL/min,5-70%梯度的乙腈/水(用0.025M碳酸氢铵水溶液缓冲,用氢氧化铵调节至pH 10)]进行纯化,得到标题化合物(0.019g,0.042mmol,36%产率,两个步骤)。<sup>1</sup>H NMR(500MHz,甲醇-d<sub>4</sub>) $\delta$ ppm 7.26(d,J=1.3Hz,1H),4.76(s,2H),4.71(s,2H),4.16(s,2H),4.10(s,1H),3.51(t,J=5.9Hz,2H),3.37-3.30(m,4H),2.15(s,9H);MS(ESI<sup>+</sup>)m/z 456.9[M+H]<sup>+</sup>。

[1311] 实施例64C:5-[2-(氮杂环丁-3-基)-8-氟-6-羟基-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基]-1 $\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮

[1312] 将含有3-[8-氟-6-羟基-7-(1,1,4-三氧代-1 $\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-2-基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基]氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯(0.019g,0.042mmol,实施例64B)在二氯甲烷(0.21mL)中的溶液的小瓶冷却至0 $^{\circ}$ C。然后逐滴加入2,2,2-三氟乙酸(0.019mL,0.25mmol)并且在0 $^{\circ}$ C下搅拌所得混合物。1小时之后,再加入2,2,2-三氟乙酸(0.019mL,0.25mmol)并去除冷却浴。再1.5小时之后,使反应混合物通过SCX-2滤筒(负载并且用甲醇/二氯甲烷(1:1)初步洗脱,然后用2M氨的甲醇溶液洗脱),得到标题化合物(5.5mg,0.015mmol,37%产率)。<sup>1</sup>H NMR(500MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) $\delta$ ppm 8.78(s,3H),6.47(d,J=1.3Hz,1H),4.04(dd,J=10.9,7.3Hz,2H),3.97-3.89(m,4H),3.48(p,J=7.0Hz,1H),3.41(s,2H),2.73(t,J=5.9Hz,2H),2.55(t,J=5.8Hz,2H);MS(APCI<sup>+</sup>)m/z 357.4[M+H]<sup>+</sup>。

[1313] 实施例65:5-(8-氟-6-羟基-2-{2-[(丙-2-基)氨基]乙基}-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基)-1 $\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮(化合物164)

[1314] 实施例65A:5-[6-(苯甲氧基)-8-氟-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基]-1 $\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮

[1315] 向实施例44H的产物(133mg,0.271mmol)在二氯甲烷(5mL)中的溶液中加入三氟乙酸(617mg,5.41mmol)。在室温下将混合物搅拌1小时并且在减压下浓缩,得到呈三氟乙酸盐形式的标题化合物(137mg,0.271mmol,100%产率)。MS(ESI<sup>-</sup>)m/z 390[M-H]<sup>-</sup>。

[1316] 实施例65B:{2-[6-(苯甲氧基)-8-氟-7-(1,1,4-三氧代-1 $\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-2-基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基]乙基}丙-2-基氨基甲酸叔丁酯

[1317] 在室温下将实施例65A的产物(138mg,0.274mmol)、三乙胺(139mg,1.370mmol)、异丙基(2-氧代乙基)氨基甲酸叔丁酯(60.7mg,0.301mmol)和三乙酰氧基硼氢化钠(232mg,1.096mmol)在乙腈和甲醇(4:1,1.5mL)中的混合物搅拌1.5小时。用甲醇/水(1:2,2mL)淬灭混合物并过滤。在减压下浓缩滤液并且通过制备型HPLC[YMC TriArt<sup>TM</sup> C18杂化20 $\mu$ m柱,25 $\times$ 150mm,流速80mL/min,0-80%梯度的甲醇/缓冲液(0.025M碳酸氢铵水溶液,用氢氧化铵调节至pH 10)]纯化残余物,得到标题化合物(79mg,0.137mmol,50%产率)。MS(ESI<sup>-</sup>)m/z 575[M-H]<sup>-</sup>。

[1318] 实施例65C:5-[6-(苯甲氧基)-8-氟-2-{2-[(丙-2-基)氨基]乙基}-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基]-1 $\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮

[1319] 向实施例65B的产物(73mg,0.127mmol)在二氯甲烷(3mL)中的溶液中加入三氟乙酸(722mg,6.33mmol)。在室温下将混合物搅拌1小时并且在减压下浓缩,得到呈三氟乙酸盐形式的标题化合物(75mg,0.127mmol,100%产率)。MS (ESI<sup>-</sup>)m/z475[M-H]<sup>-</sup>。

[1320] 实施例65D:5-(8-氟-6-羟基-2-{2-[(丙-2-基)氨基]乙基}-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基)-1 $\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮

[1321] 向1,2,3,4,5-五甲基苯(55.0mg,0.371mmol)和实施例65C的产物(73mg,0.124mmol)在二氯甲烷(3mL)中的-78℃混合物中加入三氯硼烷(1.48mL,1.48mmol,1M二氯甲烷溶液)。在-78℃下将混合物搅拌10分钟,然后在-20℃下搅拌20分钟。用乙醇(2mL)淬灭混合物并且在减压下浓缩。用庚烷(4×4mL)和二氯甲烷(6×3mL)洗涤残余物并且在减压下干燥,得到标题化合物(33mg,0.066mmol,53%产率)。<sup>1</sup>H NMR(500MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) $\delta$ ppm 11.16(br s,1H),10.40(br s,1H),9.10(br s,2H),6.65(s,1H),4.30-4.60(m,2H),4.27(s,2H),3.40-3.54(m,4H),3.15-3.30(m,4H),3.07(m,1H),1.28(d,J=7Hz,6H);MS (ESI<sup>-</sup>)m/z 385[M-H]<sup>-</sup>。

[1322] 实施例66:5-{2-[(氮杂环丁-3-基)甲基]-8-氟-6-羟基-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基}-1 $\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮(化合物165)

[1323] 实施例66A:3-{[6-(苯甲氧基)-8-氟-7-(1,1,4-三氧代-1 $\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-2-基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基]甲基}氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯

[1324] 向小瓶中加入5-[6-(苯甲氧基)-8-氟-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基]-1 $\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮(0.045g,0.12mmol,实施例61A)、3-甲酰基氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯(0.023g,0.13mmol)和二氯甲烷(0.38mL)。在环境温度下将悬浮液搅拌10分钟,然后加入三乙酰氧基硼氢化钠(0.049g,0.23mmol)。14小时之后,用饱和碳酸氢钠水溶液稀释反应混合物并搅拌20分钟。接下来加入水,并且用二氯甲烷(4×20mL)萃取混合物。合并有机相,用50%氯化钠水溶液和盐水相继洗涤,经硫酸钠干燥,并且在减压下浓缩,得到标题化合物。该物质未进行进一步纯化便使用。MS (ESI<sup>+</sup>)m/z 561.1[M+H]<sup>+</sup>。

[1325] 实施例66B:3-{[8-氟-6-羟基-7-(1,1,4-三氧代-1 $\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-2-基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基]甲基}氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯

[1326] 向含有5%钨/碳(0.067g,0.29mmol)的20mL Barnstead Hast C反应器中加入3-{[6-(苯甲氧基)-8-氟-7-(1,1,4-三氧代-1 $\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-2-基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基]甲基}氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯(理论上0.12mmol,实施例66A)和四氢呋喃(2mL)。在环境温度下在100psi氢气气氛下将所得混合物搅拌2.4小时。然后通过过滤来去除催化剂并且用甲醇洗涤。在减压下浓缩滤液并且使用反相制备型HPLC[Waters XBridge<sup>TM</sup> RP18柱,5 $\mu$ m,30×100mm,流速40mL/min,5-70%梯度的乙腈/水(用0.025M碳酸氢铵水溶液缓冲,用氢氧化铵调节至pH 10)]进行纯化,得到标题化合物(0.023g,0.049mmol,43%产率,两个步骤)。<sup>1</sup>H NMR(500MHz,甲醇-d<sub>4</sub>) $\delta$ ppm 6.60-6.56(m,1H),4.22(s,2H),4.10(t,J=8.5Hz,2H),3.97(s,2H),3.71(d,J=8.4Hz,2H),3.24(d,J=7.3Hz,2H),3.19-3.13(m,2H),3.11-3.02(m,1H),2.99(t,J=6.1Hz,2H),1.43(s,9H);MS (ESI<sup>+</sup>)m/z 471.1[M+H]<sup>+</sup>;MS (ESI<sup>-</sup>)m/z469.1[M-H]<sup>-</sup>。

[1327] 实施例66C:5-{2-[(氮杂环丁-3-基)甲基]-8-氟-6-羟基-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基}-1 $\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮

[1328] 将含有3-{[8-氟-6-羟基-7-(1,1,4-三氧代-1 $\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-2-基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基]甲基}氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯(0.023g,0.049mmol,实施例66B)在乙腈(0.24mL)中的悬浮液的小瓶冷却至0°C。逐滴加入氯化氢溶液(2.0M乙醚溶液,0.098mL,0.20mmol),然后去除冷却浴。1小时之后,加入第二份氯化氢(2.0M乙醚溶液,0.098mL,0.20mmol)以及数滴水。再2.5小时之后,在减压下浓缩混合物并且使用反相HPLC[Waters XBridge™ RP18柱,5 $\mu$ m,30×100mm,流速40mL/min,5-70%梯度的甲醇/水(用0.025M碳酸氢铵水溶液缓冲,用氢氧化铵调节至pH 10)]进行纯化。合并含产物的级分并且在减压下浓缩。使残余物通过SCX-2滤筒(负载并且用甲醇/二氯甲烷(1:1)初步洗脱,然后用2M氨的甲醇溶液洗脱),得到标题化合物(8.7mg,0.023mmol,48%产率)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) $\delta$  ppm 6.44(d,J=1.3Hz,1H),4.00(dd,J=10.5,8.5Hz,2H),3.93(s,2H),3.67(dd,J=10.4,7.0Hz,2H),3.42(s,2H),3.07(p,J=7.7Hz,1H),2.71(dd,J=14.9,6.6Hz,4H),2.61(t,J=5.7Hz,2H);MS(APCI<sup>+</sup>)m/z 371.4[M+H]<sup>+</sup>。

[1329] 实施例67:5-{2-[(氮杂环丁-3-基)甲基]-8-氟-6-羟基-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基}-1 $\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮(化合物166)

[1330] 实施例67A:6'-(苯甲氧基)-8'-氟-3',4'-二氢-1'H-螺[[1,3]二氧杂环戊烷-2,2'-萘]

[1331] 向实施例22B的产物(100g,348mmol)和苯甲醇(50.5mL,488mmol)在二恶烷(200mL)中的溶液中加入叔丁醇钠(40.2g,418mmol)、N,N'-二苯乙基草酰胺(1.032g,3.48mmol)和碘化铜(I)(0.663g,3.48mmol)。对所得混合物进行脱气(3×真空/用氮气吹扫),然后加热至80°C。48小时之后,加入水(1L),并将所得混合物冷却至环境温度。过滤混合物,并且用水(200mL)洗涤固体。用乙酸乙酯(3×500mL)萃取滤液。合并有机层,经无水硫酸钠干燥,过滤并真空浓缩。将残余物溶解在二氯甲烷(1L)中并通过Celite®(100g)过滤。真空浓缩滤液。将所得固体与异丙醇(200mL)一起湿磨,得到85g(244mmol,78%产率)标题化合物。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,CDC1<sub>3</sub>) $\delta$ ppm 7.46-7.28(m,5H),6.74-6.60(m,2H),5.07(s,2H),4.00-3.88(m,4H),2.86(t,J=6.7Hz,2H),2.72(s,2H),1.83(t,J=6.7Hz,2H);MS(APCI<sup>+</sup>)m/z 315[M+H]<sup>+</sup>。

[1332] 实施例67B:6'-(苯甲氧基)-7'-溴-8'-氟-3',4'-二氢-1'H-螺[[1,3]二氧杂环戊烷-2,2'-萘]

[1333] 在40分钟内向2,2,6,6-四甲基哌啶(164mL,964mmol)在四氢呋喃(500mL)中的0°C溶液缓慢加入正丁基锂溶液(360mL,2.5M己烷溶液,900mL)。搅拌30分钟之后,用四氢呋喃(500mL)稀释反应混合物并冷却至-78°C。在30分钟内缓慢加入实施例67A的产物(202.11g,643mmol)在四氢呋喃(500mL)中的溶液,使得内部温度保持在-70°C以下。2小时之后,缓慢加入1,2-二溴-1,1,2,2-四氟乙烷(92mL,772mmol),使得内部温度保持在-60°C以下。在完全加入后,将反应混合物升温至-10°C,然后用饱和氯化铵水溶液(500mL)淬灭并且用水(1.5L)和乙酸乙酯(2L)稀释。分离诸层,并且用1M盐酸、饱和碳酸氢钠水溶液和盐水(500mL)洗涤有机层,然后经无水硫酸钠干燥,过滤并且真空浓缩。用异丙醇(500mL)稀释所得残余物,然后加热至50°C并缓慢冷却至环境温度。通过过滤来收集所得固体,得到标题化

合物(130.3g,331mmol,51.5%产率)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz,CDCl<sub>3</sub>) δppm 7.50-7.28(m,5H),6.53(d,J=1.6Hz,1H),5.12(s,2H),4.10-3.97(m,4H),2.93(t,J=6.7Hz,2H),2.89(s,2H),1.92(t,J=6.7Hz,2H);MS(APCI<sup>+</sup>)m/z 393[M+H]<sup>+</sup>。

[1334] 实施例67C: {[6'-(苯甲氧基)-8'-氟-3',4'-二氢-1'H-螺[[1,3]二氧杂环戊烷-2,2'-萘]-7'-基]氨基}乙酸叔丁酯

[1335] 向实施例67B的产物(14.17g,36mmol)、碳酸铯(35.2g,108mmol)、BrettPhos(0.387g,0.721mmol)和BrettPhos Pd G3预催化剂(0.653g,0.721mmol)在1,4-二恶烷(280mL)中的悬浮液加入甘氨酸叔丁酯(7.39mL,54.1mmol)。对所得悬浮液进行脱气(5×真空/用氮气吹扫),然后加热至90℃。16小时之后,将反应混合物冷却至30℃以下,并加入额外的BrettPhos Pd G3预催化剂(0.653g,0.721mmol)。对反应混合物进行脱气(5×真空/用氮气吹扫),然后重新加热至90℃。7小时之后,将反应混合物冷却至30℃以下,并加入额外的BrettPhos Pd G3预催化剂(0.653g,0.721mmol)。对反应混合物进行脱气(5×真空/用氮气吹扫),然后重新加热至90℃。16小时之后,将反应混合物冷却至30℃以下,并加入额外的BrettPhos Pd G3预催化剂(0.328g,0.362mmol)。对反应混合物进行脱气(5×真空/用氮气吹扫),然后重新加热至90℃。4小时之后,将反应混合物冷却至环境温度,用饱和氯化铵水溶液(70mL)淬灭并且用水(70mL)和乙酸乙酯(140mL)稀释。分离诸层,并且用乙酸乙酯(2×70mL)萃取水层。合并有机层,用盐水(42mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥并过滤。将二氧化硅(35g)加入滤液,并且在真空中将混合物浓缩成粉末,将其干式负载至220g金Teledyne ISCO二氧化硅柱上,并且通过运行0-40%乙酸乙酯/庚烷(加入有0.1%三乙胺)梯度进行纯化,得到12.44g(28.1mmol,78%产率)标题化合物。<sup>1</sup>H NMR (400MHz,CDCl<sub>3</sub>) δppm 7.50-7.27(m,5H),6.45(d,J=1.4Hz,1H),5.06(s,2H),4.42(s,1H),4.10-3.97(m,5H),3.97-3.91(m,2H),2.88(t,J=6.8Hz,2H),2.84(s,2H),1.90(t,J=6.6Hz,2H),1.44(s,9H);MS(APCI<sup>+</sup>)m/z 444[M+H]<sup>+</sup>。

[1336] 实施例67D: {[6'-(苯甲氧基)-8'-氟-3',4'-二氢-1'H-螺[[1,3]二氧杂环戊烷-2,2'-萘]-7'-基}({[(丙-2-烯-1-基)氧基]羰基}氨基磺酰基)氨基}乙酸叔丁酯

[1337] 向异氰酸氯磺酰酯(3.65mL,42.1mmol)在二氯甲烷(124mL)中的溶液中逐滴加入烯丙醇(2.86mL,42.1mmol)。30分钟之后,通过加料漏斗缓慢加入实施例67C的产物(12.44g,28.1mmol)和N,N-二异丙基乙胺(9.8mL,56.1mmol)在二氯甲烷(62mL)中的预成溶液。45分钟之后,用水(125mL)淬灭反应混合物并搅拌5分钟。分离诸层,并且用二氯甲烷(2×62mL)萃取水层。合并有机层,用1M硫酸氢钠水溶液(62mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并且真空浓缩,得到标题化合物,未进行纯化便用于下一步。MS(APCI<sup>+</sup>)m/z 624[M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>。

[1338] 实施例67E:5-[6'-(苯甲氧基)-8'-氟-3',4'-二氢-1'H-螺[[1,3]二氧杂环戊烷-2,2'-萘]-7'-基]-1λ<sup>6</sup>,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮

[1339] 向实施例67D的粗产物(17.0g,28.1mmol)在甲醇(340mL)中的溶液中加入四(三苯基膦)钯(0)(0.648g,0.561mmol),然后加入甲醇钠溶液(38.5mL,25重量%甲醇溶液,168mmol)。对所得混合物进行脱气(3×真空/氮气吹扫),然后加热至60℃。1小时之后,将反应混合物冷却至环境温度,用1M盐酸(190mL)淬灭,用乙酸乙酯(85mL)稀释并且在真空中部分浓缩以去除甲醇。用乙酸乙酯(3×85mL)萃取所得两相混合物。合并有机层,用盐水(51mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,通过Celite<sup>®</sup>(5g)过滤并且真空浓缩。将残余物悬浮在叔

丁基甲基醚 (85mL) 中, 加热至沸腾, 然后冷却至环境温度。通过过滤收集所得固体, 用冷滤液和冷叔丁基甲基醚 (34mL) 依序洗涤, 并且在真空烘箱中在 50℃ 下干燥, 得到 7.95g (17.72mmol, 63.2% 产率) 标题化合物。MS (APCI<sup>+</sup>) m/z 449 [M+H]<sup>+</sup>。

[1340] 实施例 67F: 5-[3-(苯甲氧基)-1-氟-7-氧代-5,6,7,8-四氢萘-2-基]-1λ<sup>6</sup>,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮

[1341] 将实施例 67E 的产物 (1.5g, 3.34mmol) 悬浮在 88% 甲酸 (7.5mL, 196mmol) 中。45 分钟之后, 利用逐滴加入盐水 (15mL) 来稀释反应混合物。通过过滤收集所得固体, 用水 (4×7.5mL) 洗涤并且在真空烘箱中在 50℃ 下干燥, 得到 1.33g (3.30mmol, 99% 产率) 标题化合物。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δppm 7.47 (d, J=6.8Hz, 2H), 7.45-7.28 (m, 3H), 7.05 (s, 1H), 5.19 (s, 2H), 4.40 (s, 2H), 3.47 (s, 2H), 3.06 (t, J=6.7Hz, 2H), 2.50 (t, J=6.7Hz, 2H); MS (APCI<sup>+</sup>) m/z 422 [M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>。

[1342] 实施例 67G: 5-{3-(苯甲氧基)-7-[(4,4-二氟丁基)氨基]-1-氟-5,6,7,8-四氢萘-2-基}-1λ<sup>6</sup>,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮

[1343] 向实施例 67F 的产物 (0.5g, 1.24mmol) 在乙醇 (10mL) 中的溶液中加入 4,4-二氟丁-1-胺盐酸盐 (0.270g, 1.86mmol), 然后加入三乙胺 (0.517mL, 3.71mmol)。30 分钟之后, 加入呈固体形式的氰基硼氢化钠 (0.093g, 1.48mmol)。允许将混合物搅拌 16 小时, 然后用氢氧化铵 (0.14mL, 7.42mmol) 淬灭并且用乙腈 (10mL) 和水 (2mL) 稀释。加入 Celite<sup>®</sup> (5g), 并且真空浓缩混合物, 得到粉末。将所得混合物干式负载至 Teledyne ISCO 275g 反相 C18 柱上, 用 10-100% 甲醇/缓冲液 (0.025M 碳酸氢铵水溶液, 通过加入干冰酸化至 pH 7) 梯度洗脱, 得到标题化合物 (0.386g, 0.776mmol, 63% 产率)。MS (APCI<sup>+</sup>) m/z 498 [M+H]<sup>+</sup>。

[1344] 实施例 67H: 5-{2-[(氮杂环丁-3-基)甲基]-8-氟-6-羟基-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基}-1λ<sup>6</sup>,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮

[1345] 沿烧瓶侧壁向实施例 67G 的产物 (0.386g, 0.776mmol) 和五甲基苯 (0.230g, 1.55mmol) 在二氯甲烷 (7.7mL) 中的 -78℃ 悬浮液缓慢加入三氯化硼溶液 (4.66mL, 1M 二氯甲烷溶液, 4.66mmol)。将所得混合物搅拌 5 分钟, 然后升温至 0℃ 的内部温度, 然后冷却至 -78℃ 并且用乙酸乙酯 (4mL) 和乙醇 (4mL) 依序进行淬灭。将反应混合物升温至环境温度并且真空浓缩。将残余物与庚烷 (3×8mL)、1:1 乙酸乙酯/庚烷 (2×4mL)、二氯甲烷 (2×4mL) 和乙腈 (3×4mL) 一起湿磨, 然后在真空烘箱中在 50℃ 下干燥, 得到呈盐酸盐形式的标题化合物 (0.297g, 0.669mmol, 86% 产率)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δppm 10.17 (br s, 1H), 9.00 (br s, 2H), 6.54 (s, 1H), 6.15 (tt, J=56.6, 4.2Hz, 1H), 4.32 (s, 2H), 3.48-3.40 (m, 1H), 3.16-3.02 (m, 3H), 2.88-2.70 (m, 2H), 2.61 (dd, J=16.1, 10.0Hz, 1H), 2.24-2.16 (m, 1H), 2.09-1.86 (m, 2H), 1.84-1.67 (m, 3H); MS (APCI<sup>+</sup>) m/z 408 [M+H]<sup>+</sup>。

[1346] 实施例 68: 5-(1-氟-3-羟基-7-[(3-甲基丁基)[2-(吡啶-2-基)乙基]氨基]-5,6,7,8-四氢萘-2-基)-1λ<sup>6</sup>,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮 (化合物 167)

[1347] 向实施例 22I 的产物 (0.3g, 0.596mmol) 和 2-(2-氨基乙基)吡啶 (0.107mL, 0.894mmol) 在乙腈 (6mL) 中的室温溶液加入氰基硼氢化钠 (0.075g, 1.191mmol)。18 小时之后, 加入异戊醛 (0.257mL, 2.383mmol)。23 小时之后, 逐滴加入氯化氢溶液 (1.489mL, 5.96mmol, 4M 二恶烷溶液) (剧烈气体逸出)。4 小时之后, 用氢氧化铵 (0.090mL, 4.77mmol) 淬灭反应混合物, 然后用乙腈 (4mL) 和水 (2mL) 稀释。加入 Celite<sup>®</sup> (2g), 并且真空浓缩混合物。

将所得混合物干式负载至Teledyne ISCO 275g反相C18柱上并且用10-100%甲醇/缓冲液(0.025M碳酸氢铵水溶液,通过加入干冰酸化至pH 7)梯度洗脱,得到标题化合物(0.0363g, 0.074mmol, 12.4%产率)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δppm 9.17(s, 1H), 8.51(dd, J=4.8, 1.7Hz, 1H), 7.75(tt, J=7.2, 3.6Hz, 1H), 7.62(s, 2H), 7.37(d, J=7.8Hz, 1H), 7.27(dd, J=7.5, 4.8Hz, 1H), 6.44(s, 1H), 3.90(s, 2H), 3.81-3.65(m, 1H), 3.62-3.50(m, 2H), 3.25-3.16(m, 2H), 3.07-2.97(m, 1H), 2.84-2.73(m, 2H), 2.20-2.10(m, 1H), 1.86-1.75(m, 1H), 1.63-1.51(m, 3H), 1.48-1.33(m, 1H), 0.86(d, J=5.7Hz, 6H); MS(APCI<sup>+</sup>)m/z 491[M+H]<sup>+</sup>。

[1348] 实施例69:5-{8-氟-6-羟基-2-[(螺[2.3]己-5-基)甲基]-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基}-1λ<sup>6</sup>,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮(化合物168)

[1349] 实施例69A:5-{6-(苯甲氧基)-8-氟-2-[(螺[2.3]己-5-基)甲基]-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基}-1λ<sup>6</sup>,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮

[1350] 将实施例54A的产物5-[6-(苯甲氧基)-8-氟-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基]-1λ<sup>6</sup>,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮三氟乙酸盐(标称0.25mmol, 1当量)、碳酸钾(175mg, 1.27mmol, 5.0当量)和5-(溴甲基)螺[2.3]己烷(89mg, 0.51mmol, 2.0当量)在乙腈(1.7mL)中的悬浮液密封在4mL小瓶中。将密封的容器置于已经预热至60℃的加热块中。在60℃下将反应混合物搅拌18小时,然后冷却至23℃。通过硅藻土塞(1.0cm×0.5cm)过滤经过冷却的混合物。用乙腈(5×1.0mL)冲洗滤饼。合并滤液,并且浓缩合并的滤液。所获得的残余物未进行进一步纯化便用于以下步骤中。MS(APCI<sup>+</sup>)m/z 486[M+H]<sup>+</sup>。

[1351] 实施例69B:5-{8-氟-6-羟基-2-[(螺[2.3]己-5-基)甲基]-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基}-1λ<sup>6</sup>,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮

[1352] 在-78℃下将三氯化硼在二氯甲烷中的溶液(1.0M, 1.5mL, 1.5mmol, 6.0当量)沿烧瓶侧壁缓慢加入实施例69A的产物(标称0.25mmol, 1当量)和五甲基苯(113mg, 0.76mmol, 3.0当量)在二氯甲烷(1.3mL)中的悬浮液。在-78℃下将反应混合物搅拌30分钟,然后在-78℃下用乙醇(0.8mL)缓慢稀释。在30分钟内将经过稀释的混合物升温至23℃并浓缩。将所获得的残余物与庚烷(3×5mL)一起湿磨。通过反相快速柱色谱法(100g RediSep Rf Gold<sup>®</sup> C18柱,用10-100% [v/v] 甲醇-0.025M碳酸氢铵水溶液[用固体二氧化碳进行酸化]梯度洗脱10倍柱体积,然后用100%甲醇等度洗脱3倍柱体积,流速=60mL/min)纯化所获得的残余物,得到标题化合物(12mg, 0.030mmol, 12%产率,三个步骤)。<sup>1</sup>H NMR(500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δppm 9.68(bs, 1H), 6.56(s, 1H), 3.94(s, 2H), 3.16-2.83(m, 4H), 2.22-2.01(m, 4H), 0.33-0.33(m, 4H)。MS(APCI<sup>+</sup>)m/z 396[M+H]<sup>+</sup>。

[1353] 实施例70:5-(1-氟-3-羟基-7-{[2-(三氟甲氧基)乙基]氨基}-5,6,7,8-四氢萘-2-基)-1λ<sup>6</sup>,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮(化合物169)

[1354] 使用实施例26中所描述的方法,以2-(三氟甲氧基)乙胺盐酸盐替代2,2-二氟-2-苯基乙胺盐酸盐来制备标题化合物。<sup>1</sup>H NMR(500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δppm 9.20(br s, 1H), 8.92(br s, 4H), 6.47(s, 1H), 4.35(m, 2H), 3.93(s, 2H), 3.41(m, 2H), 3.07(m, 1H), 2.75(m, 2H), 2.55(m, 2H), 2.15(m, 1H), 1.69(m, 1H); MS(ESI<sup>-</sup>)m/z 426[M-H]<sup>-</sup>。

[1355] 实施例71:5-[8-氟-6-羟基-2-(3-羟基-3-甲基丁基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基]-1λ<sup>6</sup>,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮(化合物170)

[1356] 实施例71A:5-[6-(苯甲氧基)-8-氟-2-(3-羟基-3-甲基丁基)-1,2,3,4-四氢异喹

啉-7-基]-1 $\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮

[1357] 在70°C下将实施例65A的产物(139mg,0.275mmol)、4-溴-2-甲基丁-2-醇(59.7mg,0.358mmol)和碳酸铯(448mg,1.375mmol)在N,N-二甲基甲酰胺(1.5mL)中的混合物搅拌2.5小时,然后在室温下搅拌3天。用甲醇/水(2:1,5mL)淬灭混合物并过滤。在减压下浓缩滤液并且通过制备型HPLC[YMC TriArt<sup>TM</sup> C18杂化5 $\mu$ m柱,50 $\times$ 100mm,流速140mL/min,5-65%梯度的甲醇/水(0.1%三氟乙酸)]纯化残余物,得到标题化合物(53mg,0.090mmol,33%产率)。MS(ESI<sup>-</sup>)m/z476[M-H]<sup>-</sup>。

[1358] 实施例71B:5-[8-氟-6-羟基-2-(3-羟基-3-甲基丁基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基]-1 $\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮

[1359] 向1,2,3,4,5-五甲基苯(50.1mg,0.338mmol)和实施例71A(50mg,0.085mmol)在二氯甲烷(3mL)中的-78°C混合物中加入三氯硼烷(0.93mL,0.930mmol,1M二氯甲烷溶液)。在-78°C下将混合物搅拌10分钟,然后在-20°C下搅拌30分钟。用乙醇(3mL)淬灭混合物并且在减压下浓缩。用庚烷(4 $\times$ 4mL)、二氯甲烷(6 $\times$ 3mL)洗涤残余物并且在减压下干燥,得到标题化合物(39mg,0.078mmol,92%产率)。<sup>1</sup>H NMR(500MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) $\delta$ ppm 10.48(br s,1H),10.34(br s,1H),6.66(s,1H),4.45(m,1H),4.32(s,2H),4.12(m,1H),3.69(m,2H),3.29(m,3H),3.14(m,1H),2.99(m,1H),1.88(t,J=7Hz,2H),1.16(s,6H);MS(ESI<sup>+</sup>)m/z 388[M+H]<sup>+</sup>。

[1360] 实施例72:8-氟-6-羟基-7-(1,1,4-三氧代-1 $\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-2-基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-甲酸3-羟基丁酯(化合物171)

[1361] 实施例72A:6-(苯甲氧基)-8-氟-7-(1,1,4-三氧代-1 $\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-2-基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-甲酸3-羟基丁酯

[1362] 向实施例44H的产物(116mg,0.236mmol)在二氯甲烷(5mL)中的溶液中加入三氟乙酸(538mg,4.72mmol)。在室温下将混合物搅拌1小时。在减压下浓缩混合物,得到中间物6-(苯甲氧基)-8-氟-7-(1,1,4-三氧代-1 $\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-2-基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-甲酸。向该中间物加入含4-溴丁-2-醇(45.1mg,0.295mmol)和碳酸铯(384mg,1.180mmol)的N,N-二甲基甲酰胺(1mL)。在50°C下将混合物搅拌18小时并冷却至室温。用乙酸乙酯(80mL)稀释混合物,用0.2NHCl水溶液(15mL)和盐水(2 $\times$ 15mL)洗涤并且经无水硫酸钠干燥。过滤混合物并且在减压下浓缩。将残余物溶解在甲醇/N,N-二甲基甲酰胺(2:1,3mL)中并且通过制备型HPLC[YMC TriArt<sup>TM</sup> C18杂化20 $\mu$ m柱,25 $\times$ 150mm,流速80mL/min,0-70%梯度的甲醇/缓冲液(0.025M碳酸氢铵水溶液,用氢氧化铵调节至pH 10)]进行纯化,得到呈铵盐形式的标题化合物(25mg,0.048mmol,20.2%产率)。<sup>1</sup>H NMR(500MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) $\delta$ ppm 7.53(br s,4H),6.48(s,1H),4.52(m,1H),4.37(s,2H),4.07(m,2H),3.92(s,2H),3.68(m,1H),3.52(m,2H),2.67(m,2H),1.60(m,2H),1.04(d,J=7Hz,3H);MS(ESI<sup>-</sup>)m/z 506[M-H]<sup>-</sup>。

[1363] 实施例72B:8-氟-6-羟基-7-(1,1,4-三氧代-1 $\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-2-基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-甲酸3-羟基丁酯

[1364] 向1,2,3,4,5-五甲基苯(16.65mg,0.112mmol)和实施例72A的产物(19mg,0.037mmol)在二氯甲烷(2mL)中的-78°C混合物加入三氯硼烷(0.441mL,0.441mmol,1M二氯甲烷溶液)。在-78°C下将混合物搅拌10分钟,然后在-20°C下搅拌20分钟。用乙醇(3mL)淬灭混合物并且在减压下浓缩。用庚烷(4 $\times$ 4mL)和二氯甲烷(6 $\times$ 3mL)洗涤残余物。将所得残余物溶解在甲醇/N,N-二甲基甲酰胺(2:1,3mL)中并且通过制备型HPLC[YMC TriArt<sup>TM</sup> C18杂

化20 $\mu$ m柱,25 $\times$ 150mm,流速80mL/min,0-50%梯度的甲醇/缓冲液(0.025M碳酸氢铵水溶液,用氢氧化铵调节至pH 10)]进行纯化,得到标题化合物(10mg,0.023mmol,61.5%产率)。<sup>1</sup>H NMR(500MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) $\delta$ ppm 7.53(br s,4H),6.48(s,1H),4.52(m,1H),4.37(s,2H),4.07(m,2H),3.92(s,2H),3.68(m,1H),3.52(m,2H),2.67(m,2H),1.60(m,2H),1.04(d,J=7Hz,3H);MS(ESI<sup>-</sup>)m/z416[M-H]<sup>-</sup>。

[1365] 实施例73:5-{1-氟-3-羟基-7-[3-(丙-2-基)吡咯烷-1-基]-5,6,7,8-四氢萘-2-基}-1 $\lambda^6$ ,2,5-噁二唑烷-1,1,3-三酮(化合物172)

[1366] 向实施例67F的产物(0.1g,0.247mmol)在乙醇(2mL)中的溶液中加入3-(丙-2-基)吡咯烷盐酸盐(0.056g,0.371mmol),然后加入三乙胺(0.103mL,0.742mmol)。30分钟之后,加入呈固体形式的氰基硼氢化钠(0.019g,0.297mmol)。16小时之后,用氢氧化铵(0.028mL,1.48mmol)淬灭反应混合物,然后用乙腈(2mL)和水(1mL)稀释。加入 Celite<sup>®</sup>(1g),并且真空浓缩混合物,得到粉末。将所得混合物干式负载至Teledyne ISCO 100g反相C18柱上并且用10-100%甲醇/缓冲液(0.025M碳酸氢铵水溶液,通过加入干冰酸化至pH 7)梯度洗脱,得到5-{3-(苯甲氧基)-1-氟-7-[3-(丙-2-基)吡咯烷-1-基]-5,6,7,8-四氢萘-2-基}-1 $\lambda^6$ ,2,5-噁二唑烷-1,1,3-三酮(0.08g,0.159mmol,64.4%产率)。MS(APCI<sup>+</sup>)m/z 502[M+H]<sup>+</sup>。

[1367] 沿烧瓶侧壁向5-{3-(苯甲氧基)-1-氟-7-[3-(丙-2-基)吡咯烷-1-基]-5,6,7,8-四氢萘-2-基}-1 $\lambda^6$ ,2,5-噁二唑烷-1,1,3-三酮(0.08g,0.159mmol)和五甲基苯(0.047g,0.319mmol)在二氯甲烷(2.9mL)中的-78 $^{\circ}$ C悬浮液缓慢加入三氯化硼溶液(0.96mL,1M二氯甲烷溶液,0.96mmol)。将所得混合物搅拌5分钟,然后升温至0 $^{\circ}$ C的内部温度,然后冷却至-78 $^{\circ}$ C并且用乙酸乙酯(1mL)和乙醇(1mL)依序进行淬灭。将反应混合物升温至环境温度并且真空浓缩。将残余物与庚烷(3 $\times$ 2mL)、1:1乙酸乙酯/庚烷(2 $\times$ 2mL)、二氯甲烷(2 $\times$ 2mL)和乙腈(2 $\times$ 1mL)一起湿磨,然后在真空烘箱中在50 $^{\circ}$ C下干燥,得到呈盐酸盐形式的标题化合物(0.0493g,0.110mmol,69.1%产率)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) $\delta$ ppm 10.85(s,1H),10.15(s,1H),6.54(s,1H),4.32(d,J=1.6Hz,2H),3.73-3.52(m,1H),3.52-3.42(m,2H),3.37-3.04(m,3H),2.92-2.82(m,1H),2.81-2.66(m,3H),2.37-2.20(m,1H),2.16-1.91(m,2H),1.85-1.62(m,1H),1.62-1.48(m,1H),0.95-0.87(m,6H);MS(APCI<sup>+</sup>)m/z412[M+H]<sup>+</sup>。

[1368] 实施例74:5-{7-[(2-环己基乙基)氨基]-1-氟-3-羟基-5,6,7,8-四氢萘-2-基}-1 $\lambda^6$ ,2,5-噁二唑烷-1,1,3-三酮(化合物173)

[1369] 向实施例67F的产物(0.1g,0.247mmol)在乙醇(2mL)中的溶液加入2-环己基乙胺(0.047g,0.371mmol)。30分钟之后,加入呈固体形式的氰基硼氢化钠(0.019g,0.297mmol)。16小时之后,用氢氧化铵(0.028mL,1.484mmol)淬灭反应混合物,然后用乙腈(2mL)和水(1mL)稀释。加入 Celite<sup>®</sup>(1g),并且真空浓缩混合物。将所得混合物干式负载至Teledyne ISCO 100g反相C18柱上并且用10-100%甲醇/缓冲液(0.025M碳酸氢铵水溶液,通过加入干冰酸化至pH 7)梯度洗脱,得到5-{3-(苯甲氧基)-7-[(2-环己基乙基)氨基]-1-氟-5,6,7,8-四氢萘-2-基}-1 $\lambda^6$ ,2,5-噁二唑烷-1,1,3-三酮(0.0517g,0.100mmol,40.5%产率)。MS(APCI<sup>+</sup>)m/z 516[M+H]<sup>+</sup>。

[1370] 沿烧瓶侧壁向5-{3-(苯甲氧基)-7-[(2-环己基乙基)氨基]-1-氟-5,6,7,8-四氢萘-2-基}-1 $\lambda^6$ ,2,5-噁二唑烷-1,1,3-三酮(0.0517g,0.100mmol)和五甲基苯(0.030g,0.201mmol)在二氯甲烷(2mL)中的-78 $^{\circ}$ C悬浮液缓慢加入三氯化硼溶液(0.602mL,1M二氯甲

烷溶液, 0.602mmol)。将所得混合物搅拌5分钟, 然后升温至0°C的内部温度, 然后冷却至-78°C并且用乙酸乙酯(1mL)和乙醇(1mL)依序进行淬灭。将反应混合物升温至环境温度并且真空浓缩。将粗固体与庚烷(3×2mL)、1:1乙酸乙酯/庚烷(2×2mL)、二氯甲烷(2×2mL)和乙腈(2×1mL)一起湿磨, 然后在真空烘箱中在50°C下干燥, 得到呈盐酸盐形式的标题化合物(0.0452g, 0.098mmol, 98%产率)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δppm 10.17(s, 1H), 8.97(tq, J=12.0, 6.1Hz, 2H), 6.54(s, 1H), 4.31(s, 2H), 3.44-3.35(m, 1H), 3.13(dd, J=15.9, 5.5Hz, 1H), 3.01(dq, J=12.4, 6.4Hz, 2H), 2.82(dt, J=17.1, 4.5Hz, 1H), 2.73(ddd, J=17.3, 11.4, 5.4Hz, 1H), 2.61(dd, J=16.0, 10.1Hz, 1H), 2.25-2.18(m, 1H), 1.80-1.58(m, 6H), 1.61-1.51(m, 2H), 1.35(td, J=8.7, 7.0, 3.7Hz, 1H), 1.18(dddd, J=24.2, 15.2, 12.2, 6.2Hz, 3H), 0.92(q, J=11.8Hz, 2H); MS (APCI<sup>+</sup>) m/z 426 [M+H]<sup>+</sup>。

[1371] 实施例75: 5-[7-[(3,3-二甲基丁基)氨基]-1-氟-3-羟基-5,6,7,8-四氢萘-2-基]-1λ<sup>6</sup>, 2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮(化合物174)

[1372] 向实施例67F的产物(0.1g, 0.247mmol)在乙醇(2mL)中的溶液中加入3,3-二甲基丁胺(0.038g, 0.371mmol)。30分钟之后, 加入呈固体形式的氰基硼氢化钠(0.019g, 0.297mmol)。16小时之后, 用氢氧化铵(0.028mL, 1.48mmol)淬灭反应混合物, 然后用乙腈(2mL)和水(1mL)稀释。加入 Celite<sup>®</sup> (1g), 并且真空浓缩混合物, 得到白色粉末。将所得混合物干式负载至Teledyne ISCO 100g反相C18柱上并且用10-100%甲醇/缓冲液(0.025M碳酸氢铵水溶液, 通过加入干冰酸化至pH 7)梯度洗脱, 得到5-[3-(苯甲氧基)-7-[(3,3-二甲基丁基)氨基]-1-氟-5,6,7,8-四氢萘-2-基]-1λ<sup>6</sup>, 2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮(0.0714g, 0.146mmol, 59%产率)。MS (APCI<sup>+</sup>) m/z 490 [M+H]<sup>+</sup>。

[1373] 沿烧瓶侧壁向5-[3-(苯甲氧基)-7-[(3,3-二甲基丁基)氨基]-1-氟-5,6,7,8-四氢萘-2-基]-1λ<sup>6</sup>, 2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮(0.0714g, 0.146mmol)和五甲基苯(0.043g, 0.292mmol)在二氯甲烷(2.14mL)中的-78°C悬浮液中缓慢加入三氯化硼溶液(0.875mL, 1M二氯甲烷溶液, 0.875mmol)。将所得混合物搅拌5分钟, 然后升温至0°C的内部温度, 然后冷却至-78°C并且用乙酸乙酯(1mL)和乙醇(1mL)依序进行淬灭。将反应混合物升温至环境温度并且真空浓缩。将粗固体与庚烷(3×2mL)、1:1乙酸乙酯/庚烷(2×2mL)、二氯甲烷(2×2mL)和乙腈(2×1mL)一起湿磨, 然后在真空烘箱中在50°C下干燥, 得到呈盐酸盐形式的标题化合物(0.0573g, 0.131mmol, 90%产率)。<sup>1</sup>H NMR (600MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δppm 10.08(s, 1H), 8.91(dt, J=29.1, 5.8Hz, 2H), 6.53(s, 1H), 4.29(s, 2H), 3.42(s, 1H), 3.14(dd, J=15.9, 5.5Hz, 1H), 3.00(dq, J=12.3, 6.4Hz, 2H), 2.83(dt, J=17.3, 4.5Hz, 1H), 2.74(ddd, J=17.3, 11.6, 5.5Hz, 1H), 2.61(dd, J=15.9, 10.4Hz, 1H), 2.25-2.20(m, 1H), 1.73(qd, J=11.8, 5.3Hz, 1H), 1.60-1.54(m, 2H), 0.93(s, 9H); MS (APCI<sup>+</sup>) m/z 400 [M+H]<sup>+</sup>。

[1374] 实施例76: 5-[7-(丁基氨基)-1-氟-3-羟基-5,6,7,8-四氢萘-2-基]-1λ<sup>6</sup>, 2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮(化合物175)

[1375] 向实施例67F的产物(0.1g, 0.247mmol)在乙醇(2mL)中的溶液中加入丁胺(0.037mL, 0.371mmol)。30分钟之后, 加入呈固体形式的氰基硼氢化钠(0.019g, 0.297mmol)。16小时之后, 用氢氧化铵(0.028mL, 1.484mmol)淬灭反应混合物, 然后用乙腈(2mL)和水(1mL)稀释。加入 Celite<sup>®</sup> (1g), 并且真空浓缩混合物, 得到粉末。将所得混合物干式负载至Teledyne ISCO 100g反相C18柱上并且用10-100%甲醇/缓冲液(0.025M碳酸氢铵

水溶液,通过加入干冰酸化至pH 7)梯度洗脱,得到5-[3-(苯甲氧基)-7-(丁基氨基)-1-氟-5,6,7,8-四氢萘-2-基]-1 $\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮(0.0803g,0.174mmol,70.4%产率)。MS(APCI<sup>+</sup>)m/z 462[M+H]<sup>+</sup>。

[1376] 沿烧瓶侧壁向5-[3-(苯甲氧基)-7-(丁基氨基)-1-氟-5,6,7,8-四氢萘-2-基]-1 $\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮(0.0803g,0.174mmol)和五甲基苯(0.052g,0.348mmol)在二氯甲烷(1.6mL)中的-78℃悬浮液中缓慢加入三氯化硼溶液(1.04mL,1.04mmol,1M二氯甲烷溶液)。将所得混合物搅拌5分钟,然后升温至0℃的内部温度,然后冷却至-78℃并且用乙酸乙酯(1mL)和乙醇(1mL)依序进行淬灭。将反应混合物升温至环境温度并且真空浓缩。将粗固体与庚烷(3×2mL)、1:1乙酸乙酯/庚烷(2×2mL)、二氯甲烷(2×2mL)和乙腈(2×1mL)一起湿磨,然后在真空烘箱中在50℃下干燥,得到呈盐酸盐形式的标题化合物(0.0665g,0.163mmol,94%产率)。<sup>1</sup>H NMR(600MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) $\delta$ ppm 10.12(s,1H),8.90(ddd,J=22.0,12.4,6.5Hz,2H),6.53(s,1H),4.30(s,2H),3.46-3.35(m,1H),3.12(dd,J=16.0,5.6Hz,1H),3.00(dq,J=12.5,6.6Hz,2H),2.82(dt,J=17.2,4.5Hz,1H),2.74(ddd,J=17.2,11.4,5.5Hz,1H),2.60(dd,J=16.1,10.2Hz,1H),2.24-2.17(m,1H),1.73(qd,J=11.8,4.7Hz,1H),1.63(dq,J=12.7,8.1,7.5Hz,2H),1.37(h,J=7.4Hz,2H),0.91(t,J=7.3Hz,3H);MS(APCI<sup>+</sup>)m/z 372[M+H]<sup>+</sup>。

[1377] 实施例77:5-[(7S)-1-氟-3-羟基-7-[(4,4,4-三氟-3,3-二甲基丁基)氨基]-5,6,7,8-四氢萘-2-基]-1 $\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮(化合物176)

[1378] 通过制备型手性SFC分离实施例24的产物(0.299g,0.660mmol)。在SuperChrom<sup>TM</sup>软件控制下运行的THAR/Waters SFC 80系统上进行制备型SFC。制备型SFC系统配备有8路制备型柱转换器、CO<sub>2</sub>泵、调节泵、自动化回压调节器(ABPR)、UV检测器和6位级分收集器。移动相由超临界CO<sub>2</sub>构成,由加压至350psi的干透未检定CO<sub>2</sub>杜瓦瓶供应,以甲醇(0.1%三乙胺)为改质剂,流速是80g/min。柱设在环境温度下,并设定反压调节器以维持100巴。样品以15mg/mL的浓度溶解在甲醇中。样品以0.25mL(3.75mg)注射液形式负载至改质剂流中。移动相等度维持在40%助溶剂:CO<sub>2</sub>下。定时触发级分收集。该仪器配备有尺寸为21mm内径×250mm长度并且具有5 $\mu$ m颗粒的CHIRALPAK<sup>®</sup> IC柱。较早洗脱的镜像异构体峰得到了标题化合物(0.1069mg,0.236mmol,17.4%回收率)。<sup>1</sup>H NMR和MS数据与实施例24的那些数据一致。根据色谱法洗脱顺序与实施例18的产物的类似性来指定绝对立体化学。

[1379] 实施例78:5-[(7R)-1-氟-3-羟基-7-[(4,4,4-三氟-3,3-二甲基丁基)氨基]-5,6,7,8-四氢萘-2-基]-1 $\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮(化合物177)

[1380] 通过制备型手性SFC分离实施例24的产物(0.2993g,0.660mmol)。在SuperChrom<sup>TM</sup>软件控制下运行的THAR/Waters SFC 80系统上进行制备型SFC。制备型SFC系统配备有8路制备型柱转换器、CO<sub>2</sub>泵、调节泵、自动化回压调节器(ABPR)、UV检测器和6位级分收集器。移动相由超临界CO<sub>2</sub>构成,由加压至350psi的干透未检定CO<sub>2</sub>杜瓦瓶供应,以甲醇(0.1%三乙胺)为改质剂,流速是70g/min。柱设在环境温度下,并设定反压调节器以维持100巴。样品以15mg/mL的浓度溶解在甲醇中。样品以0.25mL(3.75mg)注射液形式负载至改质剂流中。移动相等度维持在40%助溶剂:CO<sub>2</sub>下。定时触发级分收集。该仪器配备有尺寸为21mm内径×250mm长度并且具有5 $\mu$ m颗粒的CHIRALPAK<sup>®</sup> IC柱。较晚洗脱的镜像异构体峰得到了标

题化合物(0.0723mg, 0.159mmol, 48.3%回收率)。<sup>1</sup>H NMR和MS数据与实施例24的那些数据一致。根据色谱法洗脱顺序与实施例19的产物的类似性来指定绝对立体化学。

[1381] 实施例79:5-[7-[(2-环戊基乙基)氨基]-1-氟-3-羟基-5,6,7,8-四氢萘-2-基]-1λ<sup>6</sup>,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮(化合物178)

[1382] 向实施例67F的产物(0.05g, 0.124mmol)在乙醇(1mL)中的溶液加入2-环戊基乙胺(0.021g, 0.185mmol)。30分钟之后,加入呈固体形式的氰基硼氢化钠(0.009g, 0.148mmol)。16小时之后,用氢氧化铵(0.014mL, 0.742mmol)淬灭反应混合物,然后用乙腈(2mL)和水(1mL)稀释。加入 Celite<sup>®</sup> (1g),并且真空浓缩混合物。将所得混合物干式负载至Teledyne ISCO 100g反相C18柱上并且用10-100%甲醇/缓冲液(0.025M碳酸氢铵水溶液,通过加入干冰酸化至pH 7)梯度洗脱,得到呈灰白色(米黄色)固体状的5-[3-(苯甲氧基)-7-[(2-环戊基乙基)氨基]-1-氟-5,6,7,8-四氢萘-2-基]-1λ<sup>6</sup>,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮(0.0338g, 0.067mmol, 54.5%产率)。MS(APCI<sup>+</sup>)m/z 502[M+H]<sup>+</sup>。

[1383] 沿烧瓶侧壁向5-[3-(苯甲氧基)-7-[(2-环戊基乙基)氨基]-1-氟-5,6,7,8-四氢萘-2-基]-1λ<sup>6</sup>,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮(0.0338g, 0.067mmol)和五甲基苯(0.020g, 0.135mmol)在二氯甲烷(1.4mL)中的-78℃悬浮液缓慢加入三氯化硼溶液(0.404mL, 0.404mmol, 1M二氯甲烷溶液)。将所得混合物搅拌5分钟,然后升温至0℃的内部温度,然后冷却至-78℃并且用乙酸乙酯(1mL)和乙醇(1mL)依序进行淬灭。将反应混合物升温至环境温度并且真空浓缩。将粗固体与庚烷(3×2mL)、1:1乙酸乙酯/庚烷(2×2mL)、二氯甲烷(2×2mL)和乙腈(2×1mL)一起湿磨,然后在真空烘箱中在50℃下干燥,得到呈盐酸盐形式的标题化合物(0.0264g, 0.059mmol, 87%产率)。<sup>1</sup>H NMR(500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δppm 10.16(s, 1H), 9.00-8.82(m, 2H), 6.53(s, 1H), 4.32(s, 2H), 3.41(s, 1H), 3.12(dd, J=16.0, 5.5Hz, 1H), 3.00(dq, J=12.0, 6.3Hz, 2H), 2.83(dt, J=16.9, 4.4Hz, 1H), 2.74(ddd, J=17.1, 11.4, 5.4Hz, 1H), 2.60(dd, J=16.1, 10.2Hz, 1H), 2.24-2.18(m, 1H), 1.89-1.44(m, 9H), 1.20-1.05(m, 2H); MS(APCI<sup>+</sup>)m/z 412[M+H]<sup>+</sup>。

[1384] 实施例80:5-[2-(2-环己基乙基)-8-氟-6-羟基-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基]-1λ<sup>6</sup>,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮(化合物179)

[1385] 实施例80A:5-[6-(苯甲氧基)-2-(2-环己基乙基)-8-氟-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基]-1λ<sup>6</sup>,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮

[1386] 将实施例54A的产物5-[6-(苯甲氧基)-8-氟-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基]-1λ<sup>6</sup>,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮三氟乙酸盐(标称0.25mmol, 1当量)、碳酸钾(176mg, 1.27mmol, 5.0当量)和(2-溴甲基)环己烷(99mg, 0.51mmol, 2.0当量)在乙腈(0.8mL)中的悬浮液密封在4mL小瓶中。将密封的容器置于已经预热至60℃的加热块中。在60℃下将反应混合物搅拌18小时,然后冷却至23℃。通过硅藻土塞(1.0cm×0.5cm)过滤经过冷却的产物混合物。用乙腈(5×1.0mL)冲洗滤饼。合并滤液,并且浓缩所合并的滤液。所获得的残余物未进行进一步纯化便用于以下步骤中。MS(APCI<sup>+</sup>)m/z 502[M+H]<sup>+</sup>。

[1387] 实施例80B:5-[2-(2-环己基乙基)-8-氟-6-羟基-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基]-1λ<sup>6</sup>,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮

[1388] 在-78℃下将三氯化硼在二氯甲烷中的溶液(1.0M, 2.5mL, 2.5mmol, 10.0当量)沿烧瓶侧壁缓慢加入实施例80A的产物(标称0.25mmol, 1当量)和五甲基苯(113mg, 0.76mmol,

3.0当量)在二氯甲烷(1.3mL)中的悬浮液中。在-78℃下将反应混合物搅拌15分钟。然后将反应混合物置于0℃冰浴中并在0℃下搅拌1.5小时。然后在-78℃下用乙醇(0.8mL)缓慢稀释混合物。在30分钟内将经过稀释的混合物升温至23℃并浓缩。将所获得的残余物与庚烷(3×5mL)一起湿磨。通过反相快速柱色谱法(100g RediSep Rf Gold® C18柱,用10-100% [v/v]甲醇-0.025M碳酸氢铵水溶液[用固体二氧化碳进行酸化]梯度洗脱10倍柱体积,然后用100%甲醇等度洗脱3倍柱体积,流速=60mL/min)纯化所获得的残余物,得到标题化合物(32mg,0.078mmol,31%产率,三个步骤)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δppm 9.69(bs,1H),6.58(s,1H),4.57-3.94(m,2H),3.78(s,2H),3.28-3.14(m,4H),3.00(s,2H),1.75-1.57(m,7H),1.38-1.07(m,4H),1.00-0.89(m,2H);MS(APCI<sup>+</sup>)m/z412[M+H]<sup>+</sup>。

[1389] 实施例81:5-{1-氟-3-羟基-7-[(2-羟基乙基)氨基]-5,6,7,8-四氢萘-2-基}-1λ<sup>6</sup>,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮(化合物180)

[1390] 向实施例67F的产物(0.05g,0.124mmol)在乙醇(1mL)中的溶液加入2-氨基乙基异丙基醚(0.019g,0.185mmol)。30分钟之后,加入呈固体形式的氰基硼氢化钠(0.009g,0.148mmol)。16小时之后,用氢氧化铵(0.014mL,0.742mmol)淬灭反应混合物,然后用乙腈(2mL)和水(1mL)稀释。加入 Celite® (1g),并且真空浓缩混合物。将所得混合物干式负载至 Teledyne ISCO 100g反相C18柱上并且用10-100%甲醇/缓冲液(0.025M碳酸氢铵水溶液,通过加入干冰酸化至pH 7)梯度洗脱,得到5-[3-(苯甲氧基)-1-氟-7-({2-[(丙-2-基)氧基]乙基}氨基)-5,6,7,8-四氢萘-2-基]-1λ<sup>6</sup>,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮(0.0390g,0.079mmol,64.2%产率)。MS(APCI<sup>+</sup>)m/z492[M+H]<sup>+</sup>。

[1391] 沿烧瓶侧壁向5-[3-(苯甲氧基)-1-氟-7-({2-[(丙-2-基)氧基]乙基}氨基)-5,6,7,8-四氢萘-2-基]-1λ<sup>6</sup>,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮(0.0390g,0.079mmol)和五甲基苯(0.024g,0.159mmol)在二氯甲烷(1.6mL)中的-78℃悬浮液缓慢加入三氯化硼溶液(0.476mL,1M二氯甲烷溶液,0.476mmol)。将所得混合物搅拌5分钟,然后升温至0℃的内部温度,然后冷却至-78℃并且用乙酸乙酯(1mL)和乙醇(1mL)依序进行淬灭。将反应混合物升温至环境温度并且真空浓缩。将粗固体与庚烷(3×2mL)、1:1乙酸乙酯/庚烷(2×2mL)、二氯甲烷(2×2mL)和乙腈(2×1mL)一起湿磨,然后在真空烘箱中在50℃下干燥,得到呈盐酸盐形式的标题化合物(0.0262g,0.073mmol,92%产率)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δppm 10.22(s,1H),9.07-8.97(m,2H),6.55(s,1H),4.34(s,2H),3.72(t,J=5.2Hz,2H),3.44(s,1H),3.19-3.06(m,5H),2.89-2.78(m,1H),2.80-2.67(m,1H),2.62(dd,J=16.0,10.4Hz,1H),2.28-2.20(m,1H),1.74(qd,J=11.8,5.4Hz,1H);MS(APCI<sup>+</sup>)m/z 360[M+H]<sup>+</sup>。

[1392] 实施例82:5-{1-氟-3-羟基-7-[2-(丙-2-基)吗啉-4-基]-5,6,7,8-四氢萘-2-基}-1λ<sup>6</sup>,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮(化合物181)

[1393] 向实施例67F的产物(0.05g,0.124mmol)在乙醇(1mL)中的溶液中加入2-异丙基吗啉(0.024g,0.185mmol)。30分钟之后,加入呈固体形式的氰基硼氢化钠(0.009g,0.148mmol)。16小时之后,用氢氧化铵(0.014mL,0.742mmol)淬灭反应混合物,然后用乙腈(2mL)和水(1mL)稀释。加入 Celite® (1g),并且真空浓缩混合物。将所得混合物干式负载至 Teledyne ISCO 100g反相C18柱上并且用10-100%甲醇/缓冲液(0.025M碳酸氢铵水溶液,通过加入干冰酸化至pH 7)梯度洗脱,得到5-{3-(苯甲氧基)-1-氟-7-[2-(丙-2-基)吗啉-4-基]-5,6,7,8-四氢萘-2-基}-1λ<sup>6</sup>,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮(0.0321g,0.062mmol,

50.2%产率)。MS(APCI<sup>+</sup>)m/z 518[M+H]<sup>+</sup>。

[1394] 在100psi氢气下将5-{3-(苯甲氧基)-1-氟-7-[2-(丙-2-基)吗啉-4-基]-5,6,7,8-四氢萘-2-基}-1 $\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮(0.0321g,0.062mmol)和10%氢氧化钡/碳(0.064g,0.228mmol,50重量%处于水中)在四氢呋喃(3mL)中的悬浮液搅拌22小时。过滤之后,加入 **Celite**<sup>®</sup> (1g),并且真空浓缩混合物。将所得混合物干式负载至Teledyne ISCO50g反相C18柱上并且用10-100%甲醇/缓冲液(0.025M碳酸氢铵水溶液,通过加入干冰酸化至pH 7)梯度洗脱,得到标题化合物(0.0025g,0.00585mmol,9.4%产率)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) $\delta$ ppm9.05(br s,1H),7.15(br s,1H),6.44(s,1H),3.93(s,2H),3.89(d,J=9.4Hz,1H),3.61-3.45(m,2H),2.89-2.74(m,4H),2.75-2.63(m,2H),2.58-2.46(m,1H),2.12-2.00(m,1H),1.67(q,J=6.9Hz,1H),1.58(s,1H),0.90(d,J=6.8Hz,3H),0.88(d,J=6.7Hz,3H);MS(APCI<sup>+</sup>)m/z428[M+H]<sup>+</sup>。

[1395] 实施例83:5-{1-氟-3-羟基-7-[(2R)-2-(丙-2-基)吗啉-4-基]-5,6,7,8-四氢萘-2-基}-1 $\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮(化合物182)

[1396] 向实施例67F的产物(0.05g,0.124mmol)在乙醇(1mL)中的溶液中加入(R)-2-异丙基吗啉(0.024g,0.185mmol)。30分钟之后,加入呈固体形式的氰基硼氢化钠(0.009g,0.148mmol)。16小时之后,用氢氧化铵(0.014mL,0.742mmol)淬灭反应混合物,然后用乙腈(2mL)和水(1mL)稀释。加入 **Celite**<sup>®</sup> (1g),并且真空浓缩混合物。将所得混合物干式负载至Teledyne ISCO 100g反相C18柱上并且用10-100%甲醇/缓冲液(0.025M碳酸氢铵水溶液,通过加入干冰酸化至pH 7)梯度洗脱,得到5-{3-(苯甲氧基)-1-氟-7-[(2R)-2-(丙-2-基)吗啉-4-基]-5,6,7,8-四氢萘-2-基}-1 $\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮(0.027g,0.052mmol,42.3%产率)。MS(APCI<sup>+</sup>)m/z 518[M+H]<sup>+</sup>。

[1397] 在113psi氢气下将5-{3-(苯甲氧基)-1-氟-7-[(2R)-2-(丙-2-基)吗啉-4-基]-5,6,7,8-四氢萘-2-基}-1 $\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮(0.0271g,0.052mmol)和10%氢氧化钡/碳(0.055g,0.196mmol,50重量%处于水中)在水(0.5mL)与四氢呋喃(4mL)的混合物中的悬浮液搅拌20.5小时。过滤之后,加入 **Celite**<sup>®</sup> (1g),并且真空浓缩混合物。将所得混合物干式负载至Teledyne ISCO 50g反相C18柱上并且用10-100%甲醇/缓冲液(0.025M碳酸氢铵水溶液,通过加入干冰酸化至pH 7)梯度洗脱,得到标题化合物(0.011g,0.026mmol,49.1%产率)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) $\delta$ ppm 9.05(br s,1H),7.15(br s,1H),6.44(s,1H),3.93(s,2H),3.89(d,J=9.4Hz,1H),3.61-3.45(m,2H),2.89-2.74(m,4H),2.75-2.63(m,2H),2.58-2.46(m,1H),2.12-2.00(m,1H),1.67(q,J=6.9Hz,1H),1.58(s,1H),0.90(d,J=6.8Hz,3H),0.88(d,J=6.7Hz,3H);MS(APCI<sup>+</sup>)m/z428[M+H]<sup>+</sup>。

[1398] 实施例84:5-{8-氟-6-羟基-2-[(吡咯烷-2-基)甲基]-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基}-1 $\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮(化合物183)

[1399] 实施例84A:5-(8-氟-6-羟基-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基)-1,2,5-噻二唑烷-3-酮1,1-二氧化物

[1400] 在20mL Barnstead Hast C反应器中将实施例44H的产物(200mg,0.41mmol)和四氢呋喃(5mL)加入湿10%Pd(OH)<sub>2</sub>/C(114mg,0.41mmol),并且在25°C下在65psi氢气下将混合物搅拌19小时。再加入Pd/C(5%,湿JM#9)(400mg,1.75mmol),并且在30°C下在65psi氢气

下将反应混合物再搅拌19小时。通过硅藻土垫过滤混合物,在减压下从滤液去除挥发性物质,并且未进行纯化便将粗8-氟-6-羟基-7-(1,1,4-三氧代-1 $\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-2-基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-甲酸叔丁酯送至下一步。MS (APCI<sup>-</sup>) m/z 400 [M-H]<sup>-</sup>。

[1401] 向粗8-氟-6-羟基-7-(1,1,4-三氧代-1 $\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-2-基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-甲酸叔丁酯在二氯甲烷(3mL)中的溶液加入三氟乙酸(3mL)。在室温下将反应混合物搅拌1小时。在减压下去除挥发性物质,并且对残余物进行制备型HPLC [Phenomenex<sup>®</sup> Luna<sup>®</sup> C18 (2) 5 $\mu$ m 100 Å AXIA<sup>™</sup>柱 (250mm×25mm),使用30-100%梯度的乙腈(A)和0.1%三氟乙酸/水(B),15分钟,流速25mL/min],得到标题化合物的三氟乙酸盐(80mg,0.19mmol,47%产率,两个步骤)。MS (APCI<sup>+</sup>) m/z 302 [M+H]<sup>+</sup>。

[1402] 实施例84B:5-{8-氟-6-羟基-2-[(吡咯烷-2-基)甲基]-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基}-1 $\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮

[1403] 将实施例84A的产物的三氟乙酸盐(40mg,0.096mmol)溶解在N,N-二甲基甲酰胺(2mL)中,继而加入碳酸钠(28.1mg,0.266mmol)。搅拌5分钟之后,加入2-甲酰基吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(52.9mg,0.266mmol)和乙酸(0.038mL,0.664mmol),并且在室温下将混合物搅拌5分钟。然后加入氰基硼氢化钠(25.0mg,0.4mmol)并且在室温下将混合物搅拌过夜。在减压下去除挥发性物质,并且未进行纯化便对粗2-{[8-氟-6-羟基-7-(1,1,4-三氧代-1 $\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-2-基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基]甲基}吡咯烷-1-甲酸叔丁酯进行下一步。MS (APCI<sup>-</sup>) m/z 483 [M-H]<sup>-</sup>。

[1404] 向粗2-{[8-氟-6-羟基-7-(1,1,4-三氧代-1 $\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-2-基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基]甲基}吡咯烷-1-甲酸叔丁酯在二氯甲烷(3mL)中的溶液中加入三氟乙酸(3mL)。在室温下将反应混合物搅拌1小时。在减压下去除挥发性物质,并且对残余物进行制备型HPLC [Phenomenex<sup>®</sup> Luna<sup>®</sup> C18 (2) 5 $\mu$ m 100 Å AXIA<sup>™</sup>柱 (250mm×25mm),使用30-100%梯度的乙腈(A)和0.1%三氟乙酸/水(B),15分钟,流速25mL/min],得到呈三氟乙酸盐形式的标题化合物(28mg,0.056mmol,58%产率,两个步骤)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ ppm 9.15 (s, 1H), 6.63 (s, 1H), 4.31-4.27 (m, 1H), 4.26 (s, 2H), 4.19-4.11 (m, 1H), 4.10-4.01 (m, 1H), 3.47-3.32 (m, 4H), 3.28-3.22 (m, 2H), 3.02 (t, J=6.1Hz, 2H), 2.26-2.13 (m, 1H), 2.05-1.81 (m, 2H), 1.66 (dq, J=12.9, 8.4Hz, 1H); MS (APCI<sup>+</sup>) m/z 385 [M+H]<sup>+</sup>。

[1405] 实施例85:5-{8-氟-6-羟基-2-[(吡啶-2-基)甲基]-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基}-1 $\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮(化合物184)

[1406] 将实施例84A的产物的三氟乙酸盐(40mg,0.096mmol)溶解在N,N-二甲基甲酰胺(2mL)中,然后加入碳酸钠(28.1mg,0.266mmol)。搅拌5分钟之后,加入2-吡啶甲醛(28.4mg,0.266mmol)和乙酸(0.038mL,0.66mmol),并且在室温下将混合物搅拌5分钟。然后加入氰基硼氢化钠(25.0mg,0.4mmol)。在室温下将混合物搅拌两小时。在减压下去除挥发性物质,并且对残余物进行制备型HPLC [Phenomenex<sup>®</sup> Luna<sup>®</sup> C18 (2) 5 $\mu$ m 100 Å AXIA<sup>™</sup>柱 (250mm×25mm),使用30-100%梯度的乙腈(A)和0.1%三氟乙酸/水(B),15分钟,流速25mL/min],得到呈三氟乙酸盐形式的标题化合物(21mg,0.039mmol,41%产率)。<sup>1</sup>H NMR (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ ppm 10.30 (s, 1H), 8.72 (ddd, J=4.8, 1.8, 0.9Hz, 1H), 7.97 (td, J=7.7, 1.8Hz, 1H), 7.60 (dt, J=7.8, 1.1Hz, 1H), 7.52 (ddd, J=7.7, 4.9, 1.2Hz, 1H), 6.64-6.60 (m, 1H), 4.66

(s, 2H), 4.38 (s, 2H), 4.22 (s, 2H), 3.52 (t, J=6.2Hz, 2H), 3.05 (t, J=6.3Hz, 2H); MS (APCI<sup>+</sup>) m/z 393 [M+H]<sup>+</sup>。

[1407] 实施例86: 5-[7-[(2-环丁基乙基)氨基]-1-氟-3-羟基-5,6,7,8-四氢萘-2-基]-1λ<sup>6</sup>, 2,5-噁二唑烷-1,1,3-三酮(化合物185)

[1408] 向实施例67F的产物(0.05g, 0.124mmol)在乙醇(1mL)中的溶液加入2-环丁基乙-1-胺(0.018g, 0.185mmol)。30分钟之后,加入呈固体形式的氰基硼氢化钠(0.009g, 0.148mmol)。16小时之后,用氢氧化铵(0.014mL, 0.742mmol)淬灭反应混合物,然后用乙腈(2mL)和水(1mL)稀释。加入 Celite<sup>®</sup> (1g), 并且真空浓缩混合物。将所得混合物干式负载至 Teledyne ISCO 100g 反相C18柱上并且用10-100%甲醇/缓冲液(0.025M碳酸氢铵水溶液, 通过加入干冰酸化至pH 7)梯度洗脱,得到5-[3-(苯甲氧基)-7-[(2-环丁基乙基)氨基]-1-氟-5,6,7,8-四氢萘-2-基]-1λ<sup>6</sup>, 2,5-噁二唑烷-1,1,3-三酮(0.0378g, 0.078mmol, 62.7%产率)。MS (APCI<sup>+</sup>) m/z 488 [M+H]<sup>+</sup>。

[1409] 沿烧瓶侧壁向5-[3-(苯甲氧基)-7-[(2-环丁基乙基)氨基]-1-氟-5,6,7,8-四氢萘-2-基]-1λ<sup>6</sup>, 2,5-噁二唑烷-1,1,3-三酮(0.0378g, 0.078mmol)和五甲基苯(0.023g, 0.155mmol)在二氯甲烷(1.6mL)中的-78℃悬浮液中缓慢加入三氯化硼溶液(0.465mL, 0.465mmol, 1M二氯甲烷溶液)。将所得混合物搅拌5分钟,然后升温至0℃的内部温度,然后冷却至-78℃并且用乙酸乙酯(1mL)和乙醇(1mL)依序进行淬灭。将反应混合物升温至环境温度并且真空浓缩。将粗固体与庚烷(3×2mL)、1:1乙酸乙酯/庚烷(2×2mL)、二氯甲烷(2×2mL)和乙腈(2×1mL)一起湿磨,然后在真空烘箱中在50℃下干燥,得到呈盐酸盐形式的标题化合物(0.0320g, 0.074mmol, 95%产率)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δppm 10.16 (s, 1H), 8.99-8.82 (m, 2H), 6.53 (s, 1H), 4.32 (s, 2H), 3.43-3.35 (m, 1H), 3.11 (dd, J=16.0, 5.5Hz, 1H), 2.94-2.84 (m, 2H), 2.83-2.65 (m, 2H), 2.60 (dd, J=16.1, 10.1Hz, 1H), 2.32 (h, J=7.7Hz, 1H), 2.24-2.16 (m, 1H), 2.12-1.96 (m, 3H), 1.93-1.57 (m, 7H); MS (APCI<sup>+</sup>) m/z 398 [M+H]<sup>+</sup>。

[1410] 实施例87: 5-[1-氟-3-羟基-7-({2-[(丙-2-基)氧基]乙基}氨基)-5,6,7,8-四氢萘-2-基]-1λ<sup>6</sup>, 2,5-噁二唑烷-1,1,3-三酮(化合物186)

[1411] 向实施例67F的产物(0.05g, 0.124mmol)在乙醇(1mL)中的溶液中加入2-氨基乙基异丙基醚(0.019g, 0.185mmol)。30分钟之后,加入呈固体形式的氰基硼氢化钠(0.009g, 0.148mmol)。16小时之后,用氢氧化铵(0.014mL, 0.742mmol)淬灭反应混合物,然后用乙腈(2mL)和水(1mL)稀释。加入 Celite<sup>®</sup> (1g), 并且真空浓缩混合物。将所得混合物干式负载至 Teledyne ISCO 100g 反相C18柱上并且用10-100%甲醇/缓冲液(0.025M碳酸氢铵水溶液, 通过加入干冰酸化至pH 7)梯度洗脱,得到5-[3-(苯甲氧基)-1-氟-7-({2-[(丙-2-基)氧基]乙基}氨基)-5,6,7,8-四氢萘-2-基]-1λ<sup>6</sup>, 2,5-噁二唑烷-1,1,3-三酮(0.0426g, 0.087mmol, 70.1%产率)。MS (APCI<sup>+</sup>) m/z 492 [M+H]<sup>+</sup>。

[1412] 在160psi氢气下将5-[3-(苯甲氧基)-1-氟-7-({2-[(丙-2-基)氧基]乙基}氨基)-5,6,7,8-四氢萘-2-基]-1λ<sup>6</sup>, 2,5-噁二唑烷-1,1,3-三酮(0.0426g, 0.087mmol)和10%氢氧化钡/碳(0.085g, 0.303mmol, 50重量%处于水中)在水(0.5mL)与四氢呋喃(5mL)的混合物中的悬浮液搅拌20.5小时。过滤之后,加入 Celite<sup>®</sup> (1g) 并且真空浓缩混合物。将所得混合

物干式负载至Teledyne ISCO 50g反相C18柱上并且用10-100%甲醇/缓冲液(0.025M碳酸氢铵水溶液,通过加入干冰酸化至pH 7)梯度洗脱,得到标题化合物(0.0204g,0.051mmol,58.6%产率)。<sup>1</sup>H NMR(500MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δppm 9.24(s,1H),8.36(br s,2H),6.46(s,1H),3.93(d,J=1.8Hz,2H),3.62(dt,J=8.4,5.7Hz,3H),3.43-3.34(m,1H),3.18(q,J=5.0Hz,2H),3.08(dd,J=15.8,5.4Hz,1H),2.80(dt,J=17.1,4.4Hz,1H),2.71(ddd,J=17.2,11.5,5.5Hz,1H),2.57-2.50(m,1H),2.16(dd,J=11.0,5.1Hz,1H),1.68(qd,J=11.7,5.3Hz,1H),1.14(d,J=6.1Hz,6H);MS(APCI<sup>+</sup>)m/z402[M+H]<sup>+</sup>。

[1413] 实施例88:5-{1-氟-3-羟基-7-[(2-羟基-3-甲基丁基)氨基]-5,6,7,8-四氢萘-2-基}-1λ<sup>6</sup>,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮(化合物187)

[1414] 向实施例67F的产物(0.1g,0.247mmol)在乙醇(2mL)中的溶液中加入1-氨基-3-甲基丁-2-醇(0.038g,0.371mmol)。30分钟之后,加入呈固体形式的氰基硼氢化钠(0.019g,0.297mmol)。16小时之后,用氢氧化铵(0.028mL,1.484mmol)淬灭反应混合物,然后用乙腈(2mL)和水(1mL)稀释。加入Celite<sup>®</sup>(1g),并且真空浓缩混合物。将所得混合物干式负载至Teledyne ISCO 100g反相C18柱上并且用10-100%甲醇/缓冲液(0.025M碳酸氢铵水溶液,通过加入干冰酸化至pH 7)梯度洗脱,得到5-{3-(苯甲氧基)-1-氟-7-[(2-羟基-3-甲基丁基)氨基]-5,6,7,8-四氢萘-2-基}-1λ<sup>6</sup>,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮(0.0583g,0.119mmol,48%产率)。MS(APCI<sup>+</sup>)m/z492[M+H]<sup>+</sup>。

[1415] 在50psi氢气下将5-{3-(苯甲氧基)-1-氟-7-[(2-羟基-3-甲基丁基)氨基]-5,6,7,8-四氢萘-2-基}-1λ<sup>6</sup>,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮(0.0583g,0.119mmol)和5%氢氧化钡/碳(0.0201g,0.084mmol,44.4重量%处于水中)在N,N-二甲基甲酰胺(0.5mL)、四氢呋喃(2mL)和水(0.5mL)的混合物中的悬浮液搅拌18小时。过滤之后,加入Celite<sup>®</sup>(1g),并且真空浓缩混合物。将所得混合物干式负载至Teledyne ISCO 100g反相C18柱上并且用10-100%甲醇/缓冲液(0.025M碳酸氢铵水溶液,通过加入干冰酸化至pH 7)梯度洗脱,得到标题化合物(0.0324g,0.081mmol,68.1%产率)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δppm 9.22(br s,1H),8.48(br s,2H),6.46(s,1H),5.28(br s,1H),3.94(s,2H),3.57-3.49(m,2H),3.45-3.35(m,1H),3.20-3.05(m,2H),2.96-2.65(m,3H),2.66-2.50(m,1H),2.20(dd,J=29.2,12.1Hz,1H),1.81-1.60(m,2H),0.91(d,J=2.8Hz,3H),0.89(d,J=2.9Hz,3H);MS(APCI<sup>+</sup>)m/z 402[M+H]<sup>+</sup>。

[1416] 实施例89:5-{7-[(2-环丙基-2-羟基乙基)氨基]-1-氟-3-羟基-5,6,7,8-四氢萘-2-基}-1λ<sup>6</sup>,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮(化合物188)

[1417] 向实施例67F的产物(0.1g,0.247mmol)在乙醇(2mL)中的溶液中加入2-氨基-1-环丙基乙-1-醇(0.038g,0.371mmol)。30分钟之后,加入呈固体形式的氰基硼氢化钠(0.019g,0.297mmol)。16小时之后,用氢氧化铵(0.028mL,1.484mmol)淬灭反应混合物,然后用乙腈(2mL)和水(1mL)稀释。加入Celite<sup>®</sup>(1g),并且真空浓缩混合物。将所得混合物干式负载至Teledyne ISCO 100g反相C18柱上并且用10-100%甲醇/缓冲液(0.025M碳酸氢铵水溶液,通过加入干冰酸化至pH 7)梯度洗脱,得到5-{3-(苯甲氧基)-7-[(2-环丙基-2-羟基乙基)氨基]-1-氟-5,6,7,8-四氢萘-2-基}-1λ<sup>6</sup>,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮(0.0909g,0.186mmol,75%产率)。MS(APCI<sup>+</sup>)m/z490[M+H]<sup>+</sup>。

[1418] 在50psi氢气下将5-[3-(苯甲氧基)-7-[(2-环丙基-2-羟基乙基)氨基]-1-氟-5,6,7,8-四氢萘-2-基]-1 $\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮(0.0909g,0.186mmol)和5%氢氧化钡/碳(0.030g,0.125mmol,44.4重量%处于水中)在N,N-二甲基甲酰胺(1mL)与四氢呋喃(2mL)的混合物中的悬浮液搅拌18小时。过滤之后,加入**Celite**<sup>®</sup>(1g),并且真空浓缩混合物。将所得混合物干式负载至Teledyne ISCO 100g反相C18柱上并且用10-100%甲醇/缓冲液(0.025M碳酸氢铵水溶液,通过加入干冰酸化至pH 7)梯度洗脱,得到标题化合物(0.0230g,0.058mmol,31%产率)。<sup>1</sup>H NMR(500MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) $\delta$ ppm 9.24(s,1H),8.53(s,2H),6.46(s,1H),5.47(d,J=5.1Hz,1H),3.99-3.88(m,2H),3.52-3.36(m,2H),3.25-2.98(m,5H),2.88-2.67(m,1H),2.62-2.52(m,1H),2.23(d,J=12.0Hz,1H),2.16(d,J=12.6Hz,1H),1.84-1.54(m,1H),0.95-0.84(m,1H),0.51-0.41(m,2H),0.35(ddt,J=8.8,4.9,1.8Hz,1H),0.32-0.22(m,1H);MS(APCI<sup>+</sup>)m/z400[M+H]<sup>+</sup>。

[1419] 实施例90:5-[1-氟-3-羟基-7-[[3-(三甲基硅烷基)丙基]氨基]-5,6,7,8-四氢萘-2-基]-1 $\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮(化合物189)

[1420] 向实施例67F的产物(0.1g,0.247mmol)在乙醇(2mL)中的溶液中加入(3-氨基丙基)三甲基硅烷(0.049g,0.371mmol)。30分钟之后,加入呈固体形式的氰基硼氢化钠(0.019g,0.297mmol)。16小时之后,用氢氧化铵(0.028mL,1.484mmol)淬灭反应混合物,然后用乙腈(2mL)和水(1mL)稀释。加入**Celite**<sup>®</sup>(1g),并且真空浓缩混合物。将所得混合物干式负载至Teledyne ISCO 100g反相C18柱上并且用10-100%甲醇/缓冲液(0.025M碳酸氢铵水溶液,通过加入干冰酸化至pH 7)梯度洗脱,得到5-[3-(苯甲氧基)-1-氟-7-[[3-(三甲基硅烷基)丙基]氨基]-5,6,7,8-四氢萘-2-基]-1 $\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮(0.0917g,0.176mmol,71.4%产率)。MS(APCI<sup>+</sup>)m/z 520[M+H]<sup>+</sup>。

[1421] 在50psi氢气下将5-[3-(苯甲氧基)-1-氟-7-[[3-(三甲基硅烷基)丙基]氨基]-5,6,7,8-四氢萘-2-基]-1 $\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮(0.0917g,0.176mmol)和5%氢氧化钡/碳(0.049g,0.204mmol,44.4重量%处于水中)在N,N-二甲基甲酰胺(1mL)与四氢呋喃(2mL)的混合物中的悬浮液搅拌18小时。过滤之后,加入**Celite**<sup>®</sup>(1g),并且真空浓缩混合物。将所得混合物干式负载至Teledyne ISCO 100g反相C18柱上并且用10-100%甲醇/缓冲液(0.025M碳酸氢铵水溶液,通过加入干冰酸化至pH 7)梯度洗脱,得到标题化合物(0.0271g,0.063mmol,35.8%产率)。<sup>1</sup>H NMR(500MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) $\delta$ ppm 9.22(s,1H),8.36(s,2H),6.49-6.44(m,18H),3.93(s,2H),3.56-3.35(m,1H),3.08(dd,J=16.1,5.5Hz,1H),3.00(dd,J=8.9,6.7Hz,2H),2.85-2.66(m,2H),2.60-2.46(m,1H),2.18-2.10(m,1H),1.75-1.53(m,3H),0.59-0.50(m,2H),0.02(s,9H);MS(APCI<sup>+</sup>)m/z430[M+H]<sup>+</sup>。

[1422] 实施例91:5-[1-氟-3-羟基-7-({3-[羟基(二甲基)硅烷基]丙基}氨基)-5,6,7,8-四氢萘-2-基]-1 $\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮(化合物190)

[1423] 向实施例67F的产物(0.1g,0.247mmol)在乙醇(2mL)中的溶液加入3-(乙氧基二甲基硅烷基)丙胺(0.060g,0.371mmol)。30分钟之后,加入呈固体形式的氰基硼氢化钠(0.019g,0.297mmol)。16小时之后,用氢氧化铵(0.028mL,1.484mmol)淬灭反应混合物,然后用乙腈(2mL)和水(1mL)稀释。加入**Celite**<sup>®</sup>(1g),并且真空浓缩混合物。将所得混合物干式负载至Teledyne ISCO 100g反相C18柱上并且用10-100%甲醇/缓冲液(0.025M碳酸氢铵

水溶液,通过加入干冰酸化至pH 7)梯度洗脱,得到5-[3-(苯甲氧基)-1-氟-7-({3-[羟基(二甲基)硅烷基]丙基}氨基)-5,6,7,8-四氢萘-2-基]-1 $\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮(0.0419g,0.080mmol,16.9%产率)。MS(APCI<sup>+</sup>)m/z 522[M+H]<sup>+</sup>。

[1424] 在50psi氢气下将5-[3-(苯甲氧基)-1-氟-7-({3-[羟基(二甲基)硅烷基]丙基}氨基)-5,6,7,8-四氢萘-2-基]-1 $\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮(0.0419g,0.080mmol)和5%氢氧化钡/碳(0.0143g,0.060mmol,44.4重量%处于水中)在N,N-二甲基甲酰胺(2mL)与四氢呋喃(2mL)的混合物中的悬浮液搅拌18小时。过滤之后,加入Celite<sup>®</sup>(1g),并且真空浓缩混合物。将所得混合物干式负载至Teledyne ISCO 100g反相C18柱上并且用10-100%甲醇/缓冲液(0.025M碳酸氢铵水溶液,通过加入干冰酸化至pH 7)梯度洗脱,得到标题化合物(0.0205g,0.048mmol,59.1%产率)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) $\delta$ ppm 9.92(br s,1H),8.91(br s,2H),6.51(s,1H),4.22(s,2H),3.42(br s,1H),3.12(dd,J=15.6,5.5Hz,1H),3.06-2.94(m,2H),2.91-2.71(m,1H),2.62(dd,J=16.1,10.1Hz,1H),2.27-2.15(m,1H),1.78-1.65(m,3H),0.63-0.54(m,2H),0.10(s,6H);MS(APCI<sup>+</sup>)m/z432[M+H]<sup>+</sup>。

[1425] 实施例92:5-[8-氟-6-羟基-2-(吡啶-2-基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基]-1 $\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮(化合物191)

[1426] 实施例92A:5-[6-(苯甲氧基)-8-氟-2-(吡啶-2-基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基]-1 $\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮

[1427] 在0℃下将正丁基锂在己烷中的溶液(2.3M,0.24mL,0.55mmol,2.2当量)逐滴加入实施例54A的产物5-[6-(苯甲氧基)-8-氟-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基]-1 $\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮三氟乙酸盐(标称0.25mmol,1当量)在四氢呋喃(1.5mL)中的悬浮液中。立即从冷却浴中取出反应容器并且在23℃下将混合物搅拌10分钟。在23℃下将2-氟吡啶(0.03mL,0.35mmol,1.4当量)加入反应混合物并且在23℃下将所得混合物搅拌30分钟。然后密封反应容器,并且将密封的容器置于已经预热至60℃的加热块中。在60℃下将反应混合物搅拌19小时。反应混合物的液相色谱-质谱分析表明未发生反应。浓缩反应混合物。将所获得的残余物溶解在二甲亚砜(0.6mL)中。在23℃下再加入2-氟吡啶(0.06mL,0.70mmol,2.8当量)。密封反应容器,并且将密封的容器置于已经预热至100℃的加热块中。在100℃下将反应混合物搅拌20小时,然后冷却至23℃。在23℃下加入额外的2-氟吡啶(0.06mL,0.70mmol,2.8当量)和N,N-二异丙基乙胺(0.13mL,0.76mmol,3.0当量)。密封反应容器,并且将密封的容器置于已经预热至100℃的加热块中。在100℃下将反应混合物搅拌26小时,然后冷却至23℃。用氢氧化铵水溶液(30%w/v,1.0mL)稀释混合物并且通过反相快速柱色谱法(100g RediSep Rf Gold<sup>®</sup> C18柱,用10-100% [v/v] 甲醇-0.025M碳酸氢铵水溶液[用固体二氧化碳进行酸化]梯度洗脱10倍柱体积,然后用100%甲醇等度洗脱3倍柱体积,流速=60mL/min)来纯化经过稀释的混合物。收集含有产物的级分并浓缩(约63mg)。所获得的残余物未进行进一步纯化便用于以下步骤。MS(APCI<sup>+</sup>)m/z469[M+H]<sup>+</sup>。

[1428] 实施例92B:5-[8-氟-6-羟基-2-(吡啶-2-基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基]-1 $\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮

[1429] 在-78℃下将三氯化硼在二氯甲烷中的溶液(1.0M,0.80mL,0.80mmol,5.95当量)加入实施例92A的产物(标称63mg,0.13mmol,1当量)和五甲基苯(51mg,0.34mmol,2.6当量)

在二氯甲烷(1.0mL)中的悬浮液中。在-78℃下将反应混合物搅拌2分钟。然后从冷却浴中移出反应容器并且置于0℃冰浴中。在0℃下将反应混合物搅拌20分钟。然后在10分钟内将产物混合物冷却至-78℃并且用乙醇(1.5mL)稀释。在氮气流下浓缩经过稀释的混合物。将所获得的残余物与庚烷(2×3.0mL)一起湿磨。将所获得的残余物溶解在25%甲醇-乙腈(v/v, 7.0mL)中并且缓慢加入乙酸乙酯(约4mL)。产生悬浮液。倾析母液,并且将所获得的残余物与15%乙酸乙酯-40%戊烷-45%乙腈混合物(v/v/v, 5mL)一起湿磨,得到标题化合物(12mg, 0.032mmol, 24%产率)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δppm 10.13(bs, 1H), 8.08(dd, J=5.9, 1.9Hz, 1H), 7.91(s, 1H), 6.89(t, J=6.7Hz, 1H), 6.67(s, 1H), 4.67(s, 2H), 4.23(s, 2H), 3.84(t, J=5.8Hz, 1H), 2.90(t, J=5.8Hz, 1H); MS (APCI<sup>+</sup>) m/z 379[M+H]<sup>+</sup>。

[1430] 实施例93:5-[2-[2-(3,3-二氟环丁基)乙基]-8-氟-6-羟基-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基]-1λ<sup>6</sup>,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮(化合物192)

[1431] 实施例93A:5-[6-(苯甲氧基)-8-氟-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基]-1λ<sup>6</sup>,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮三氟乙酸盐

[1432] 将含有6-(苯甲氧基)-8-氟-7-(1,1,4-三氧代-1λ<sup>6</sup>,2,5-噻二唑烷-2-基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-甲酸叔丁酯(0.125g, 0.254mmol, 实施例44H)在二氯甲烷(0.85mL)中的悬浮液的小瓶冷却至0℃。然后逐滴加入2,2,2-三氟乙酸(0.20mL, 2.5mmol),然后去除冷却浴。3小时之后,在减压下浓缩反应混合物。使残余物与甲苯(3×3mL)一起共沸,得到标题化合物。该物质未进行进一步纯化便使用。MS (APCI<sup>+</sup>) m/z 433.4[M+CH<sub>3</sub>CN+H]<sup>+</sup>。

[1433] 实施例93B:5-[6-(苯甲氧基)-2-[2-(3,3-二氟环丁基)乙基]-8-氟-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基]-1λ<sup>6</sup>,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮

[1434] 向含有5-[6-(苯甲氧基)-8-氟-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基]-1λ<sup>6</sup>,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮三氟乙酸盐(理论上0.254mmol, 实施例93A)的小瓶中加入碳酸钾(0.176g, 1.27mmol)和乙腈(0.64mL)。接下来,加入4-甲基苯磺酸2-(3,3-二氟环丁基)乙酯(0.111g, 0.381mmol, 实施例93D)在最小体积的乙腈(大约0.050mL)中的溶液。将小瓶封盖,并且将混合物加热至60℃。18小时之后,将反应混合物冷却至环境温度并且经硅藻土薄垫过滤。在减压下浓缩滤液并且使用硅胶色谱法[4g柱,0-20%梯度的甲醇/二氯甲烷,然后是50%甲醇/二氯甲烷]进行纯化,得到标题化合物(0.073g, 0.14mmol, 56%产率,两个步骤)。MS (APCI<sup>+</sup>) m/z 510.5[M+H]<sup>+</sup>。

[1435] 实施例93C:5-[2-[2-(3,3-二氟环丁基)乙基]-8-氟-6-羟基-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基]-1λ<sup>6</sup>,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮

[1436] 向含有10%氢氧化钡/碳(0.140g, 0.498mmol)的20mL Barnstead Hast C反应器中加入55-[6-(苯甲氧基)-2-[2-(3,3-二氟环丁基)乙基]-8-氟-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基]-1λ<sup>6</sup>,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮(0.071g, 0.14mmol, 实施例93B)和四氢呋喃(6mL)。在环境温度下在>160psi氢气气氛下将所得混合物搅拌21.2小时。然后通过过滤来去除催化剂并且用甲醇洗涤。在减压下浓缩滤液并且使用反相制备型HPLC[Waters XBridge<sup>TM</sup> RP18柱, 5μm, 30×100mm, 流速40mL/min, 5-70%梯度的甲醇/水(用0.025M碳酸氢铵水溶液缓冲, 用氢氧化铵调节至pH 10)]进行纯化。合并含产物的级分并且在减压下浓缩。使残余物通过SCX-2滤筒(负载并且用甲醇/二氯甲烷(1:1)初步洗脱,然后用2M氨的甲醇溶液洗脱),得到标题化合物(0.018g, 0.043mmol, 31%产率)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δppm 9.37(br s,

1H), 7.07 (br s, 1H), 6.48 (s, 1H), 3.91 (s, 2H), 3.80 (br s, 2H), 2.98 (br s, 2H), 2.84-2.75 (br m, 4H), 2.71-2.57 (m, 2H), 2.37-2.16 (m, 2H), 2.16-1.98 (m, 1H), 1.79 (q, J=7.6Hz, 2H); MS (APCI<sup>+</sup>) m/z 420.3 [M+H]<sup>+</sup>。

[1437] 实施例93D: 4-甲基苯磺酸2-(3,3-二氟环丁基)乙酯

[1438] 将含有2-(3,3-二氟环丁基)乙醇(0.340g, 2.50mmol)和三乙胺(0.45mL, 3.2mmol)在二氯甲烷(12.5mL)中的溶液的小瓶冷却至0°C。然后一次性加入4-甲基苯磺酸酐(0.978g, 3.00mmol), 然后去除冷却浴。18小时之后, 在减压下浓缩反应混合物。将残余物悬浮在乙醚(100mL)中, 并且用1M盐酸(75mL)、饱和碳酸氢钠水溶液(75mL)和盐水相继洗涤。然后使有机相经硫酸镁干燥并且在减压下浓缩。使用硅胶色谱法[4g柱, 0-50%梯度的乙酸乙酯/庚烷, 然后是100%乙酸乙酯]纯化残余物, 得到4-甲基苯磺酸2-(3,3-二氟环丁基)乙酯(0.595g, 2.05mmol, 82%产率)。<sup>1</sup>H NMR (500MHz, CDCl<sub>3</sub>) δppm 7.83-7.75 (m, 2H), 7.39-7.33 (m, 2H), 4.01 (t, J=6.1Hz, 2H), 2.69-2.55 (m, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.24-2.05 (m, 3H), 1.88-1.80 (m, 2H)。

[1439] 实施例94: 5-{8-氟-6-羟基-2-[2-(吡咯烷-1-基)乙基]-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基}-1λ<sup>6</sup>, 2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮(化合物193)

[1440] 实施例94A: 5-{6-(苯甲氧基)-8-氟-2-[2-(吡咯烷-1-基)乙基]-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基}-1λ<sup>6</sup>, 2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮

[1441] 向含有5-[6-(苯甲氧基)-8-氟-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基]-1λ<sup>6</sup>, 2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮三氟乙酸盐(理论上0.254mmol, 实施例93A)的小瓶中加入乙腈(0.85mL)、碳酸钾(0.176g, 1.27mmol)和1-(2-溴甲基)吡咯烷氢溴酸盐(0.099g, 0.38mmol)。将小瓶封盖, 并且将混合物加热至60°C。22小时之后, 加入第二份1-(2-溴甲基)吡咯烷氢溴酸盐(0.099g, 0.38mmol)。42小时总反应时间之后, 将混合物冷却至环境温度, 经硅藻土过滤, 并且在减压下浓缩。使用硅胶色谱法[4g柱, 0-40%梯度的甲醇(含有1%氢氧化铵)/二氯甲烷]对残余物进行部分纯化, 得到标题化合物(0.066g, 0.14mmol)以及一些杂质。该物质未进行进一步纯化便使用。MS (APCI<sup>+</sup>) m/z 488.4 [M+H]<sup>+</sup>。

[1442] 实施例94B: 5-{8-氟-6-羟基-2-[2-(吡咯烷-1-基)乙基]-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基}-1λ<sup>6</sup>, 2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮

[1443] 向含有10%氢氧化钨/碳(0.120g, 0.427mmol)的20mL Barnstead Hast C反应器中加入不纯的5-{6-(苯甲氧基)-8-氟-2-[2-(吡咯烷-1-基)乙基]-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基}-1λ<sup>6</sup>, 2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮(0.066g, 0.14mmol)和四氢呋喃(2mL)。在环境温度下在110psi氢气气氛下将所得混合物搅拌20.6小时。然后通过过滤来去除催化剂并且用甲醇洗涤。在减压下浓缩滤液并且使用反相制备型HPLC[Waters XBridge<sup>TM</sup> RP18柱, 5μm, 30×100mm, 流速40mL/min, 5-70%梯度的甲醇/水(用0.025M碳酸氢铵水溶液缓冲, 用氢氧化铵调节至pH10)]进行纯化。合并含产物的级分并且在减压下浓缩。使残余物通过SCX-2滤筒(负载并且用甲醇/二氯甲烷(1:1)初步洗脱, 然后用2M氨的甲醇溶液洗脱), 得到标题化合物(9.0mg, 0.020mmol, 8%产率, 三个步骤), 纯度是大约90%, 如通过<sup>1</sup>H NMR分析所测定。<sup>1</sup>H NMR (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δppm 9.25 (s, 1H), 6.47 (s, 1H), 3.95 (s, 2H), 3.55 (s, 2H), 3.35 (t, J=5.8Hz, 2H), 3.27 (t, J=6.7Hz, 4H), 2.78 (2个重叠的多重峰, 4H), 2.71 (t, J=5.8Hz, 2H), 1.96-1.88 (m, 4H); MS (APCI<sup>+</sup>) m/z 399.4 [M+H]<sup>+</sup>。

[1444] 实施例95:5-[2-[2-(3,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)乙基]-8-氟-6-羟基-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基]-1 $\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮(化合物194)

[1445] 实施例95A:5-[6-(苯甲氧基)-2-[2-(3,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)乙基]-8-氟-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基]-1 $\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮

[1446] 向含有5-[6-(苯甲氧基)-8-氟-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基]-1 $\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮三氟乙酸盐(理论上0.407mmol,实施例93A)的小瓶中加入乙腈(1.0mL)、碳酸钾(0.281g,2.04mmol)和4-(2-溴乙基)-3,5-二甲基-1H-吡唑(0.124g,0.611mmol)。将小瓶封盖,并且将混合物加热至60°C。14小时之后,加入第二份4-(2-溴乙基)-3,5-二甲基-1H-吡唑(0.124g,0.611mmol)并且再加入碳酸钾(0.141g,1.02mmol)。62小时总反应时间之后,将反应混合物冷却至环境温度,用二氯甲烷稀释并且经硅藻土过滤。在减压下浓缩滤液。首先使用硅胶色谱法[12g柱,0-50%梯度的甲醇/二氯甲烷],然后使用反相色谱法[12g Biotage<sup>®</sup> Sfär C18 Duo100 Å 30 $\mu$ m柱,10-100%梯度的甲醇/水(用0.025M碳酸氢铵水溶液缓冲,用干冰调节至pH 7)]纯化残余物,得到标题化合物(0.070g,0.14mmol,34%产率,两个步骤)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) $\delta$ ppm 12.01(br s,1H),7.51(dd,J=8.1,6.4Hz,2H),7.40-7.26(2个重叠的多重峰,3H),6.88(s,1H),5.16(s,2H),4.29(s,2H),3.97(s,2H),3.43(br s,2H),3.12(t,J=8.4Hz,2H),3.04(t,J=6.1Hz,2H),2.77(dd,J=10.5,6.3Hz,2H),2.14(s,6H);MS(APCI<sup>+</sup>)m/z 514.4[M+H]<sup>+</sup>。

[1447] 实施例95B:5-[2-[2-(3,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)乙基]-8-氟-6-羟基-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基]-1 $\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮

[1448] 向含有10%氢氧化钡/碳(0.037g,0.13mmol)的20mL Barnstead Hast C反应器中加入5-[6-(苯甲氧基)-2-[2-(3,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)乙基]-8-氟-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基]-1 $\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮(0.067g,0.13mmol,实施例95A)和四氢呋喃(4mL)。在环境温度下在60psi氢气气氛下将所得混合物搅拌20小时。然后通过过滤来去除催化剂并且用甲醇洗涤。在减压下浓缩滤液,并且使用反相色谱法[30g Biotage<sup>®</sup> Sfär C18 Duo100 Å 30 $\mu$ m柱,10-100%梯度的甲醇/水(用0.025M碳酸氢铵水溶液缓冲,用干冰调节至pH 7)]纯化残余物,得到标题化合物(0.023g,0.054mmol,42%产率)。<sup>1</sup>H NMR(500MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) $\delta$ ppm 12.04(s,1H),9.64(s,1H),6.57(s,1H),4.24(s,2H),3.95(s,2H),3.36(br s,2H),3.10(t,J=8.2Hz,2H),2.99(t,J=6.2Hz,2H),2.74(dd,J=10.1,6.7Hz,2H),2.13(s,6H);MS(APCI<sup>+</sup>)m/z424.1[M+H]<sup>+</sup>。

[1449] 实施例96:N-[8-氟-6-羟基-7-(1,1,4-三氧代-1 $\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-2-基)-1,2,3,4-四氢萘-2-基]-3-甲基丁酰胺(化合物195)

[1450] 向实施例67F的产物(0.2g,0.495mmol)在乙醇(4mL)中的溶液中加入乙酸铵(0.0762g,9.89mmol)。30分钟之后,加入呈固体形式的氰基硼氢化钠(0.037g,0.148mmol)。16小时之后,用乙腈(2mL)和水(1mL)稀释反应混合物。加入 Celite<sup>®</sup> (2g),并且真空浓缩混合物,得到白色粉末。将所得混合物干式负载至Teledyne ISCO 100g反相C18柱上并且用10-100%甲醇/缓冲液(0.025M碳酸氢铵水溶液,通过加入干冰酸化至pH 7)梯度洗脱,得到5-[7-氨基-3-(苯甲氧基)-1-氟-5,6,7,8-四氢萘-2-基]-1 $\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮(0.0771g,0.190mmol,38.5%产率)。MS(APCI<sup>+</sup>)m/z406[M+H]<sup>+</sup>。

[1451] 向5-[7-氨基-3-(苯甲氧基)-1-氟-5,6,7,8-四氢萘-2-基]-1 $\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮(0.0340g,0.084mmol)和3-甲基丁酰亚胺酸甲酯盐酸盐(0.019g,0.126mmol)在N,N-二甲基甲酰胺(0.7mL)中的0℃溶液中加入N,N-二异丙胺(0.044mL,0.252mmol)。完全加入之后,将反应混合物加热至60℃。17小时之后,将反应混合物冷却至室温并且通过负载至Teledyne ISCO 50g反相C18柱上并用10-100%甲醇/缓冲液(0.025M碳酸氢铵水溶液,通过加入干冰酸化至pH 7)梯度洗脱来直接纯化,得到N-[6-(苯甲氧基)-8-氟-7-(1,1,4-三氧代-1 $\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-2-基)-1,2,3,4-四氢萘-2-基]-3-甲基丁酰胺(0.0300g,0.061mmol,73.2%产率)。MS(APCI<sup>+</sup>)m/z489[M+H]<sup>+</sup>。

[1452] 沿烧瓶侧壁向N-[6-(苯甲氧基)-8-氟-7-(1,1,4-三氧代-1 $\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-2-基)-1,2,3,4-四氢萘-2-基]-3-甲基丁酰胺(0.0300g,0.061mmol)和五甲基苯(0.018g,0.123mmol)在二氯甲烷(1.2mL)中的-78℃悬浮液中缓慢加入三氯化硼溶液(0.368mL,0.368mmol,1M二氯甲烷溶液)。将所得混合物搅拌5分钟,然后升温至0℃的内部温度,然后冷却至-78℃并且用乙酸乙酯(1mL)和乙醇(1mL)依序进行淬灭。将反应混合物升温至环境温度并且真空浓缩。将粗固体与庚烷(3×2mL)、1:1乙酸乙酯/庚烷(2×2mL)、二氯甲烷(2×2mL)和乙腈(2×1mL)一起湿磨,然后在真空烘箱中在50℃下干燥,得到标题化合物(0.0126g,0.032mmol,51.5%产率)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) $\delta$ ppm 9.11(br s,4H),6.47(s,1H),3.97-3.90(m,2H),3.92-3.83(m,1H),3.00(dd,J=16.1,5.3Hz,1H),2.86-2.72(m,2H),2.45(dd,J=16.1,9.1Hz,1H),2.27(d,J=7.6Hz,2H),2.02(hept,J=7.0Hz,1H),1.98-1.91(m,1H),1.72(dtd,J=12.4,9.9,6.2Hz,1H),0.92(d,J=6.5Hz,6H);MS(APCI<sup>+</sup>)m/z 399[M+H]<sup>+</sup>。

[1453] 实施例97:5-{8-氟-6-羟基-2-[3-(环氧乙烷-4-基)丙基]-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基}-1 $\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮(化合物196)

[1454] 实施例97A:5-{6-(苯甲氧基)-8-氟-2-[3-(环氧乙烷-4-基)丙基]-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基}-1 $\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮

[1455] 向含有5-[6-(苯甲氧基)-8-氟-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基]-1 $\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮三氟乙酸盐(理论上0.10mmol,实施例93A)的小瓶中加入碳酸钾(0.070g,0.51mmol)和乙腈(0.26mL)。接下来,加入溶解在最小体积的乙腈(大约0.050mL)中的4-(3-溴丙基)四氢-2H-吡喃(0.032g,0.15mmol)。将小瓶封盖,并且将混合物加热至60℃。18小时之后,将反应混合物冷却至环境温度并且经硅藻土薄垫过滤。在减压下浓缩滤液并且使用硅胶色谱法[4g柱,0-20%梯度的甲醇/二氯甲烷,然后是50%甲醇/二氯甲烷]进行纯化,得到标题化合物(0.050g,0.096mmol,94%产率,两个步骤)。<sup>1</sup>H NMR(600MHz,DMSO-d<sub>6</sub>-D<sub>2</sub>O) $\delta$ ppm 7.51-7.45(m,2H),7.38-7.31(m,2H),7.31-7.27(m,1H),6.81(s,1H),5.12(s,2H),3.97(s,2H),3.92(br s,2H),3.81(ddd,J=11.6,4.5,1.8Hz,2H),3.26(td,J=11.7,2.1Hz,2H),3.08(br s,2H),2.91(br s,4H),1.69-1.60(m,2H),1.57(dd,J=12.4,1.7Hz,2H),1.51-1.43(m,1H),1.23(q,J=7.3Hz,2H),1.17-1.08(m,2H);MS(APCI<sup>+</sup>)m/z 518.4[M+H]<sup>+</sup>。

[1456] 实施例97B:5-{8-氟-6-羟基-2-[3-(环氧乙烷-4-基)丙基]-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基}-1 $\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮

[1457] 向含有10%氢氧化钡/碳(0.100g,0.356mmol)的20mL Barnstead Hast C反应器

中加入5-[6-(苯甲氧基)-8-氟-2-[3-(环氧乙烷-4-基)丙基]-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基]-1 $\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮(0.100g,0.193mmol)和四氢呋喃(4mL)。在环境温度下在60psi氢气气氛下将所得混合物搅拌22.1小时。然后通过过滤来去除催化剂并且用甲醇洗涤。在减压下浓缩滤液并且使用硅胶色谱法[4g柱,0-50%梯度的甲醇(含有1%氢氧化铵)/二氯甲烷]进行纯化。合并含产物的级分并且在减压下浓缩。使残余物通过SCX-2滤筒(负载并且用甲醇/二氯甲烷(1:1)初步洗脱,然后用2M氨的甲醇溶液洗脱),得到标题化合物(0.035g,0.082mmol,42%产率)。<sup>1</sup>H NMR(500MHz,吡啶-d<sub>5</sub>) $\delta$ ppm 6.80(s,1H),4.63(s,2H),4.05(s,2H),3.97(dd,J=10.7,3.4Hz,2H),3.33(td,J=11.7,2.1Hz,2H),3.11(t,J=5.9Hz,2H),2.96(t,J=6.0Hz,2H),2.87(dd,J=9.0,6.6Hz,2H),1.73(tt,J=10.1,6.6Hz,2H),1.50(ddd,J=12.6,3.9,1.8Hz,2H),1.38(dtq,J=14.6,7.0,3.4Hz,1H),1.29-1.19(m,3H),1.21-1.14(m,1H);MS(APCI<sup>+</sup>)m/z 428.4[M+H]<sup>+</sup>。

[1458] 实施例98:5-[1-氟-3-羟基-7-(3-羟基-3-甲基丁氧基)-5,6,7,8-四氢萘-2-基]-1 $\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮(化合物197)

[1459] 实施例98A:5-[3-(苯甲氧基)-1-氟-7-(3-羟基-3-甲基丁氧基)萘-2-基]-1 $\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮在环境温度下将实施例1H的产物(100mg,0.249mmol)、4-溴-2-甲基丁-2-醇(49.8mg,0.298mmol)和Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(162mg,0.497mmol)在N,N-二甲基甲酰胺(1mL)中的混合物搅拌14小时。用乙酸乙酯和0.2N HCl(15mL)稀释混合物。分离有机层,用盐水洗涤,经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥并浓缩,得到标题化合物,未进行进一步纯化便于于下一步。MS(APCI<sup>-</sup>)m/z 487.5[M-H]<sup>-</sup>。

[1460] 实施例98B:5-[1-氟-3-羟基-7-(3-羟基-3-甲基丁氧基)萘-2-基]-1 $\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮

[1461] 将实施例98A的产物(120mg,0.246mmol)在四氢呋喃(6mL)中的溶液加入装有湿5%Pd/C(145mg,0.681mmol)的20mL Barnstead Hastelloy C反应器中。在25°C下在150psi压力的氢气下将混合物搅拌25小时。过滤反应混合物,浓缩滤液,并且将残余物与二氯甲烷一起湿磨,得到标题化合物(65mg,0.163mmol,66%产率)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) $\delta$ ppm 10.22(s,1H),7.70(dd,J=9.1,1.5Hz,1H),7.22(d,J=2.5Hz,1H),7.16(dd,J=9.0,2.6Hz,1H),7.06(s,1H),4.45(s,2H),4.19(t,J=7.2Hz,2H),1.90(t,J=7.2Hz,2H),1.19(s,6H);MS(APCI<sup>-</sup>)m/z 397.7[M-H]<sup>-</sup>。

[1462] 实施例98C:5-[1-氟-3-羟基-7-(3-羟基-3-甲基丁氧基)-5,6,7,8-四氢萘-2-基]-1 $\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮

[1463] 将实施例98B的产物(118mg,0.296mmol)在乙酸(4mL)中的溶液加入装有10%氢氧化钡/碳(120mg,0.427mmol)的20mL Barnstead Hastelloy C反应器中。在182psi氢气下在25°C下将混合物搅拌20小时。过滤混合物并且在减压下浓缩滤液。通过制备型HPLC[YMC TriArt<sup>TM</sup> C18杂化20 $\mu$ m柱,25 $\times$ 150mm,流速80mL/min,0-50%梯度的甲醇/缓冲液(0.025M碳酸氢铵水溶液,用氢氧化铵调节至pH 10)]纯化残余物,得到标题化合物(49mg,0.117mmol,39%产率)。<sup>1</sup>H NMR(500MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) $\delta$ ppm 8.91(br s,1H),7.20(br s,4H),6.41(br s,1H),4.20(s,1H),3.94(s,2H),3.70(m,1H),3.57(m,2H),2.77(m,2H),2.46-2.61(m,2H),1.70-1.87(m,2H),1.65(t,J=8Hz,2H),1.09(s,6H);MS(ESI<sup>-</sup>)m/z 401[M-H]<sup>-</sup>。

[1464] 实施例99:5-[(7R)-7-氨基-1-氟-3-羟基-5,6,7,8-四氢萘-2-基]-1 $\lambda^6$ ,2,5-噻二

唑烷-1,1,3-三酮(化合物198)

[1465] 实施例99A:7'-溴-8'-氟-6'-[(2-甲氧基乙氧基)甲氧基]-3',4'-二氢-1'H-螺[[1,3]二氧杂环戊烷-2,2'-萘]

[1466] 向2,2,6,6-四甲基哌啶(4.35mL,25.6mmol)在四氢呋喃(50mL)中的<2°C(内部温度)溶液中缓慢加入正丁基锂溶液(9.61mL,24.01mmol,2.5M己烷溶液)(内部温度<7°C)。将反应混合物搅拌30分钟,然后冷却至<-75°C的内部温度。沿烧瓶侧壁缓慢加入实施例22D的产物(5.00g,16.01mmol)在四氢呋喃(25.00mL)中的溶液(内部温度<-67°C),然后加入N,N,N',N'-四甲基乙二胺(3.62mL,24.01mmol)。在维持内部温度在-75°C以下的同时将反应混合物搅拌90分钟,然后沿烧瓶中心缓慢加入1,2-二溴四氯化乙烷(7.82g,24.01mmol)在四氢呋喃(12.50mL)中的溶液(内部温度<-65°C)。完全加入之后,将反应混合物搅拌5分钟,然后去除冷却浴。达到10°C之后,用50%1.0M硫代硫酸钠水溶液-饱和氯化铵水溶液(50mL)淬灭反应混合物并且用乙酸乙酯(50mL,2×25mL)萃取。合并的有机层用盐水(15mL)洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并浓缩至约80mL总体积。加入硅胶(约10g)并浓缩混合物,得到粉末。通过快速柱色谱法(120g RediSep Rf Gold<sup>®</sup> 二氧化硅柱,用0-50%乙酸乙酯-0.1%三乙胺-庚烷混合物梯度洗脱)纯化所获得的残余物,得到标题化合物(4.89g,12.50mmol,78%产率)。<sup>1</sup>H NMR(500MHz,CDCl<sub>3</sub>) δppm 6.79(br s,1H),5.30(s,2H),4.07-3.99(m,4H),3.87-3.82(m,2H),3.58-3.53(m,2H),3.38(s,3H),2.97-2.91(t,J=6.7Hz,2H),2.88(s,2H),1.92(t,J=6.7Hz,2H)。

[1467] 实施例99B:7-溴-8-氟-6-[(2-甲氧基乙氧基)甲氧基]-3,4-二氢萘-2(1H)-酮

[1468] 在23°C下将实施例99A的产物(4.74g,12.12mmol,1当量)悬浮在88%甲酸(w/v,26.0mL,606.0mmol,50.0当量)中并搅拌20分钟。然后在23°C下将产物混合物小心地倒入饱和碳酸氢钠水溶液(350mL)与乙酸乙酯(400mL)的搅拌混合物中。在23°C下将所得两相混合物搅拌20分钟。然后将混合物转移至分液漏斗,并分离所形成的层。用乙酸乙酯(2×100mL)萃取水层。合并有机层,并且将合并的有机层用饱和碳酸氢钠水溶液(6×100mL)、水(100mL)和饱和氯化钠水溶液(100mL)相继洗涤。使经过洗涤的有机层经硫酸镁干燥。通过硅藻土塞(2.0cm×8.0cm)过滤经过干燥的溶液。用乙酸乙酯(50mL)冲洗滤饼。合并滤液并浓缩。将所获得的残余物从乙醚(15mL)中再浓缩一次并且从戊烷(15mL)中再浓缩一次,得到标题化合物(4.18g,12.0mmol,99%产率)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,CDCl<sub>3</sub>) δppm 6.91(s,1H),5.35(s,2H),3.91-3.86(m,2H),3.60-3.52(m,4H),3.38(s,3H),3.09-2.99(m,2H),2.62-2.56(m,2H)。

[1469] 实施例99C:(2R)-7-溴-8-氟-6-[(2-甲氧基乙氧基)甲氧基]-N-[(1S)-1-(萘-1-基)乙基]-1,2,3,4-四氢萘-2-胺

[1470] 将250mL圆底烧瓶装入实施例99B的产物(3.84g,11.06mmol,1当量)和脱氧甲醇(先前用氮气鼓泡30分钟,110mL)。然后用橡胶隔片密封反应容器。通过短暂经受真空(10-20s)并用氮气回填(×2)对反应混合物进行进一步脱氧。然后在氮气下在23°C下将(S)-1-(萘-1-基)乙胺(1.86g,11.06mmol,1.0当量)逐滴加入溶液。产生深红色混合物。然后将反应容器置于已经预热至70°C的加热块中并搅拌1小时。在30分钟内产生透明橙色溶液。然后将加热块温度增至80°C,继续搅拌额外的2小时。在80°C下加入额外的(S)-1-(萘-1-基)乙胺(330mg,1.93mmol,0.2当量),继续再搅拌1小时。然后将反应混合物置于-20°C冷却浴(盐

水-冰)中并搅拌20分钟。将反应容器短暂开封并且在-20℃下向悬浮液中一次性加入硼氢化钠(1.26g,33.20mmol,3.0当量)。再密封反应容器,并且在-20℃下将反应混合物搅拌30分钟。然后用饱和氯化铵水溶液(50mL)、水(50mL)和乙酸乙酯(150mL)相继稀释产物混合物。用乙酸乙酯(3×150mL)萃取水层。合并有机层,并且将合并的有机层用盐水(2×75mL)洗涤。使经过洗涤的有机层经硫酸钠干燥。通过硅藻土塞(2.0cm×8.0cm)过滤经过干燥的溶液。用乙酸乙酯(50mL)冲洗滤饼。合并滤液并浓缩。将所获得的残余物溶解在75%二氯甲烷-乙酸乙酯(100mL)中。向溶液中加入硅藻土(11g)并浓缩混合物。通过快速柱色谱法(120g RediSep Rf Gold<sup>®</sup>二氧化硅柱,用0-10%甲醇-二氯甲烷梯度洗脱)纯化所获得的残余物。收集含有产物的级分并将合并的级分浓缩。将所获得的残余物溶解在二氯甲烷(100mL)中。向溶液中加入硅藻土(24g)并浓缩混合物。从戊烷(100mL)中再浓缩所获得的残余物。通过快速柱色谱法(120g RediSep Rf Gold<sup>®</sup>二氧化硅柱,用0-80%乙酸乙酯-庚烷然后是80-100%乙酸乙酯-庚烷梯度洗脱)纯化所获得的残余物,得到标题化合物(2.87g,5.70mmol,52%产率)。MS(APCI<sup>+</sup>)m/z 502[M+H]<sup>+</sup>。

[1471] 实施例99D: {[ (7R) -1-氟-3-[(2-甲氧基乙氧基)甲氧基]-7-[(1S)-1-(萘-1-基)乙基]氨基} -5,6,7,8-四氢萘-2-基]氨基} 乙酸叔丁酯

[1472] 将250mL圆底烧瓶装入实施例99C的产物(2.87g,5.71mmol,1当量)在1,4-二恶烷(60mL)中的溶液和甘氨酸叔丁酯(1.2mL,8.78mmol,1.5当量)、BrettPhos(61mg,0.11mmol,2.0mol%)、BrettPhos Pd G3(104mg,0.11mmol,2.0mol%)和碳酸铯(5.58g,17.13mmol,3.0当量)。反应容器配备有回流冷凝器和橡胶隔片。使反应混合物短暂经真空(5-15秒)并用氮气回填(5次)。然后将反应容器置于已经预热至100℃的加热块中。在100℃下将反应混合物搅拌14小时,然后在30分钟内冷却至23℃。加入额外的BrettPhos Pd G3(146mg,0.16mmol,2.8mol%)。密封反应混合物并通过如上氮气回填(5次)进行脱氧。然后将反应容器置于已经预热至100℃的加热块中。在100℃下将反应混合物搅拌4小时,然后在30分钟内冷却至23℃。加入额外的BrettPhos Pd G3(110mg,0.11mmol,2.0mol%)。密封反应混合物并通过如上氮气回填(5次)进行脱氧。然后将反应容器置于已经预热至100℃的加热块中。在100℃下将反应混合物搅拌16小时,然后在30分钟内冷却至23℃。将经过冷却的混合物倒入饱和氯化铵水溶液(100mL)与乙酸乙酯(300mL)的搅拌混合物中。将所得两相混合物搅拌10分钟。然后将混合物转移至分液漏斗,并分离所形成的层。用乙酸乙酯(3×100mL)萃取水层。合并有机层,并且将合并的有机层用饱和氯化钠水溶液(100mL)洗涤。使经过洗涤的有机层经硫酸钠干燥。过滤经过干燥的溶液,并浓缩滤液。将所获得的残余物溶解在乙酸乙酯(100mL)中。向溶液中加入硅藻土(25g)并浓缩混合物。通过快速柱色谱法(120g RediSep Rf Gold<sup>®</sup>二氧化硅柱,用0-80%乙酸乙酯-庚烷、然后是80-100%乙酸乙酯-庚烷梯度洗脱)纯化所获得的残余物,得到标题化合物(2.32g,4.2mmol,74%产率)。MS(APCI<sup>+</sup>)m/z 553[M+H]<sup>+</sup>。

[1473] 实施例99E: ({ (7R) -7-氨基-1-氟-3-[(2-甲氧基乙氧基)甲氧基]-5,6,7,8-四氢萘-2-基}氨基) 乙酸叔丁酯

[1474] 在23℃下,在不锈钢Parr反应器中在氢气(50psi)下将实施例99D的产物(2.32g,4.20mmol,1当量)和10%氢氧化钡/碳(1.30g,4.6mmol,1.1当量,50%湿)在四氢呋喃

(50mL)中的悬浮液搅拌34小时。然后过滤产物混合物,并浓缩滤液。所获得的残余物未进行进一步纯化便用于以下步骤。MS (APCI<sup>+</sup>) m/z 399 [M+H]<sup>+</sup>。

[1475] 实施例99F: ({(7R)-7-[(叔丁氧羰基)氨基]-1-氟-3-[(2-甲氧基乙氧基)甲氧基]-5,6,7,8-四氢萘-2-基}氨基)乙酸叔丁酯

[1476] 在23℃下将4-二甲基氨基吡啶(56mg, 0.46mmol, 12.3mol%)加入实施例99E的产物(标称3.73mmol, 1当量)和二碳酸二-叔丁酯(900mg, 4.12mmol, 1.1当量)在二氯甲烷(20mL)中的溶液中。在23℃下将反应混合物搅拌16小时。用饱和氯化铵水溶液(30mL)、水(50mL)和乙酸乙酯(150mL)相继稀释混合物。用乙酸乙酯(2×75mL)萃取水层。合并有机层,并且将合并的有机层用饱和氯化钠水溶液(50mL)洗涤。使经过洗涤的有机层经硫酸钠干燥。过滤经过干燥的溶液,并浓缩滤液。通过快速柱色谱法(80g RediSep Rf Gold<sup>®</sup>二氧化硅柱,用0-100%乙酸乙酯-庚烷的梯度洗脱)纯化所获得的残余物,得到标题化合物(1.57g, 3.15mmol, 84%产率,两个步骤)。MS (APCI<sup>+</sup>) m/z 499 [M+H]<sup>+</sup>。

[1477] 实施例99G: [{(7R)-7-[(叔丁氧羰基)氨基]-1-氟-3-[(2-甲氧基乙氧基)甲氧基]-5,6,7,8-四氢萘-2-基}({[(丙-2-烯-1-基)氧基]羰基}氨磺酰基)氨基]乙酸叔丁酯

[1478] 在0℃下将烯丙醇(0.28mL, 4.07mmol, 1.5当量)逐滴加入异氰酸氯磺酰酯(0.35mL, 4.07mmol, 1.5当量)在二氯甲烷(6mL)中的溶液中。在0℃下将反应混合物搅拌30分钟。然后在0℃下沿烧瓶侧壁缓慢加入实施例99F的产物(1.35g, 2.71mmol, 1当量)和N,N-二异丙基乙胺(0.95mL, 5.42mmol, 2.0当量)在二氯甲烷(5mL)中的溶液。在0℃下将反应混合物搅拌30分钟,然后用水(5mL)稀释。然后将混合物转移至分液漏斗,并分离所形成的层。用二氯甲烷(2×10mL)萃取水层。合并有机层,并且将合并的有机层用饱和硫酸氢钠水溶液(1.0M, 10mL)洗涤。合并的水层用二氯甲烷(3×5mL)反萃取。合并有机层,并且将合并的有机层用盐水(10mL)洗涤。使经过洗涤的有机层经硫酸钠干燥。过滤经过干燥的溶液,并浓缩滤液。所获得的残余物未进行进一步纯化便使用。

[1479] 实施例99H: [(2R)-8-氟-6-[(2-甲氧基乙氧基)甲氧基]-7-(1,1,4-三氧代-1λ<sup>6</sup>, 2,5-噻二唑烷-2-基)-1,2,3,4-四氢萘-2-基]氨基甲酸叔丁酯

[1480] 通过短暂经受真空和氮气回填(3次)对四(三苯基磷)钼(0)(94mg, 0.08mmol, 3.0mol%)、实施例99G的产物(标称2.71mmol, 1当量)和甲醇钠(25重量%甲醇溶液, 3.8mL, 16.5mmol, 6.1当量)在甲醇(30mL)中的溶液进行脱氧。然后将反应容器置于已经预热至70℃的加热块中。在70℃下将反应混合物搅拌1.5小时。然后将产物混合物冷却至23℃。浓缩经过冷却的产物混合物。将经过浓缩的混合物溶解在16%乙腈-乙酸乙酯混合物(v/v, 60mL)和盐酸水溶液(1.0M, 25.0mL)中。将所得两相混合物搅拌5分钟。然后将两相混合物转移至分液漏斗,并分离所形成的层。用10%乙腈-乙酸乙酯混合物(v/v, 3×15mL)萃取水层。合并有机层,并且将合并的有机层用盐水(2×5mL)洗涤。使经过洗涤的有机层经硫酸钠干燥。通过硅藻土塞(2.0cm×6.0cm)过滤经过干燥的溶液。向滤液中加入硅藻土(约15g)并浓缩混合物。通过反相快速柱色谱法(275g RediSep Rf Gold<sup>®</sup> C18柱,用5-100% [v/v] 甲醇-0.025M碳酸氢铵水溶液[用固体二氧化碳进行酸化]梯度洗脱10倍柱体积,然后用100%甲醇等度洗脱3倍柱体积,流速=125mL/min, λ=214, 254)纯化所获得的残余物,得到标题化合物(900mg, 1.78mmol, 66%产率,两个步骤)。MS (APCI<sup>+</sup>) m/z 404 [M+H-C(O)OC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>]<sup>+</sup>。

[1481] 实施例99I:5-[(7R)-7-氨基-1-氟-3-羟基-5,6,7,8-四氢萘-2-基]-1 $\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮盐酸盐

[1482] 在23℃下将氯化氢在二恶烷中的溶液(4.0M,0.1mL,0.40mmol,6.1当量)加入实施例99H的产物(33.0mg,0.066mmol,1当量)在乙腈(0.2mL)中的溶液中。立即产生沉淀物。在23℃下将反应混合物搅拌1小时。然后用乙醚(1.0mL)稀释反应混合物并且立即产生额外的沉淀物。允许沉淀物沉降,并去除上清液。将所获得的残余物与10%乙腈-乙酸乙酯混合物(v/v,3×1.0mL)一起湿磨。以此方式获得的残余物的<sup>1</sup>H NMR分析表明存在起始物质。在23℃下使残余物悬浮于氯化氢在二恶烷中的溶液(4.0M,0.4mL,1.60mmol,24.2当量)中。在23℃下将反应混合物搅拌4小时。然后浓缩产物混合物,得到标题化合物(21.0mg,0.060mmol,91%产率)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,CDCl<sub>3</sub>) $\delta$ ppm 9.97(bs,1H),6.51(s,1H),4.24(s,2H),3.76-3.63(m,1H),3.01(dd,J=16.0,5.5Hz,1H),2.86-2.72(m,2H),2.11-2.01(m,1H),1.77-1.64(m,1H);MS(APCI<sup>+</sup>)m/z 316[M+H]<sup>+</sup>。

[1483] 实施例100:5-[(7R)-7-[(4,4-二氟丁基)氨基]-1-氟-3-羟基-5,6,7,8-四氢萘-2-基]-1 $\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮(化合物199)

[1484] 通过制备型手性SFC分离实施例67的产物(0.3470g,0.782mmol)。在SuperChrom<sup>TM</sup>软件控制下运行的THAR/Waters SFC 80系统上进行制备型SFC。制备型SFC系统配备有8路制备型柱转换器、CO<sub>2</sub>泵、调节泵、自动化回压调节器(ABPR)、UV检测器和6位级分收集器。移动相由超临界CO<sub>2</sub>构成,由加压至350psi的干透未检定CO<sub>2</sub>杜瓦瓶供应,以甲醇(0.1%三乙胺)为改质剂,流速是70g/min。柱设在环境温度下,并设定反压调节器以维持100巴。样品以10mg/mL的浓度溶解在甲醇:二甲亚砜(90:10)中。样品以0.4mL(4mg)注射液形式负载至改质剂流中。移动相等度维持在35%助溶剂:CO<sub>2</sub>下。定时触发级分收集。该仪器配备有尺寸为21mm内径×250mm长度并且具有5 $\mu$ m颗粒的CHIRALPAK<sup>®</sup> IC柱。较早洗脱的镜像异构体峰得到了标题化合物(0.1043g,0.256mmol,65.5%回收率)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) $\delta$ ppm 9.18(s,1H),8.35(s,2H),6.44(s,1H),6.12(tt,J=56.6,4.2Hz,1H),3.90(s,2H),3.09-2.99(m,3H),2.82-2.63(m,2H),2.10(d,J=12.0Hz,1H),2.00-1.82(m,2H),1.66(ddt,J=27.2,11.2,6.7Hz,3H);MS(APCI<sup>+</sup>)m/z 408[M+H]<sup>+</sup>。

[1485] 实施例101:5-[(7R)-7-[(2-环戊基乙基)氨基]-1-氟-3-羟基-5,6,7,8-四氢萘-2-基]-1 $\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮(化合物200)

[1486] 实施例101A:6-(苯甲氧基)-7-溴-8-氟-3,4-二氢萘-2(1H)-酮

[1487] 将实施例67B的产物(33.31g,73.1mmol)悬浮在88%甲酸(70mL)中。1.5小时之后,用水(400mL)稀释混合物。通过过滤收集所得固体,用水(800mL)洗涤并且在真空烘箱中在30℃下干燥,得到呈单水合物形式的标题化合物(26.84g,71.7mmol,98%产率)。<sup>1</sup>H NMR(500MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) $\delta$ ppm 7.49(ddt,J=7.7,1.4,0.7Hz,2H),7.45-7.39(m,2H),7.37-7.32(m,1H),7.09-7.05(m,1H),5.23(s,2H),3.50(d,J=1.1Hz,2H),3.08-3.01(m,2H),2.48(s,2H)。

[1488] 实施例101B:(2R)-6-(苯甲氧基)-7-溴-8-氟-1,2,3,4-四氢萘-2-胺盐酸盐

[1489] 向磷酸二氢钠(38.2g,318mmol)在水(0.95L)中的溶液中加入浓盐酸(175mL),然后逐份加入仲丁胺(235mL,2326mmol)。通过加入浓盐酸将pH调节至6.5。将混合物冷却至30℃之后,加入吡哆醛-5-磷酸酯(0.625g,286mmol),并且取出100mL缓冲溶液供以下使用。在

通过加入浓盐酸或50%仲丁胺水溶液将pH维持在7.25与7.75之间的同时向剩余缓冲溶液中缓慢加入实施例101A的产物(118g, 338mmol)在二甲亚砜(0.95L)中的溶液。在完全加入后,加入Codexis® ATA-025(12g)在来自以上的100mL缓冲液中的分散液,并且在通过加入浓盐酸或50%仲丁胺水溶液将pH维持在7.25与7.75之间的同时将所得混合物加热至40℃。24小时之后,将反应混合物冷却至10℃并过滤。将固体与水(2×250mL)然后与乙腈(2×250mL)一起湿磨,然后在真空烘箱中在40℃下干燥,得到标题化合物(126g, 91%效率(通过HPLC), 327mmol, 96.9%效率调节产率)。分析型HPLC条件:Supelco Acentis® Express C18柱, 4.6×150mm, 2.7微米, 保持在35℃下,用在6分钟内30至90%乙腈/0.1%过氯酸水溶液、在90%乙腈下保持1分钟然后在0.1分钟内返回30%乙腈的梯度洗脱;<sup>1</sup>H NMR(500MHz, CD<sub>3</sub>OD) δppm 7.50-7.44(m, 2H), 7.41-7.34(m, 2H), 7.34-7.27(m, 1H), 6.78-6.73(m, 1H), 5.16(d, J=3.8Hz, 2H), 3.61-3.50(m, 1H), 3.21(ddt, J=16.1, 5.7, 1.7Hz, 1H), 2.99-2.84(m, 2H), 2.65(dd, J=16.3, 9.8Hz, 1H), 2.21(dddd, J=14.5, 7.3, 4.2, 1.7Hz, 1H), 1.84(dddd, J=12.7, 11.1, 10.2, 6.3Hz, 1H); MS(APCI<sup>+</sup>) m/z 350[M+H]<sup>+</sup>。

[1490] 实施例101C: [(2R)-6-(苯甲氧基)-7-溴-8-氟-1,2,3,4-四氢萘-2-基]氨基甲酸苯甲酯

[1491] 向实施例101B的产物(2g, 5.17mmol)在四氢呋喃(20mL)与水(10mL)的混合物中的溶液逐滴加入1M氢氧化钠水溶液(10.35mL, 10.35mmol), 然后加入氯甲酸苯甲酯(1.811mL, 3M甲苯溶液, 5.43mL)。10分钟之后,用乙酸乙酯(3×10mL)萃取反应混合物。合并有机层,用盐水(10mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并浓缩。将残余物溶解在沸腾的乙酸乙酯(10mL)中,并且通过逐滴加入庚烷(12mL)稀释溶液,然后缓慢冷却至室温。通过过滤收集固体,用1:1乙酸乙酯/庚烷(10mL)洗涤并且在真空烘箱中在50℃下干燥,得到标题化合物(1.8513g, 3.82mmol, 74%产率)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δppm 7.47-7.23(m, 9H), 6.85(s, 1H), 6.81(s, 1H), 5.14(s, 2H), 5.00(s, 2H), 3.82-3.57(m, 1H), 2.91(dd, J=16.5, 5.3Hz, 1H), 2.84-2.76(m, 1H), 2.79-2.66(m, 1H), 2.47-2.39(m, 1H), 1.94-1.86(m, 1H), 1.67-1.55(m, 1H); MS(APCI<sup>+</sup>) m/z 484[M+H]<sup>+</sup>。

[1492] 实施例101D: (R)-2-((3-(苯甲氧基)-7-(((苯甲氧基)羰基)氨基)-1-氟-5,6,7,8-四氢萘-2-基)氨基)乙酸叔丁酯

[1493] 向实施例101C的产物(2.0876g, 4.31mmol)、碳酸铯(4.21g, 12.93mmol)、BrettPhos(0.093g, 0.172mmol)和BrettPhos Pd G3预催化剂(0.078g, 0.086mmol)在二恶烷(41.8mL)中的悬浮液中加入2-氨基乙酸叔丁酯(0.883mL, 6.47mmol)。通过5次真空/氮气回填对所得混合物进行脱气,搅拌5分钟,然后加热至90℃。3小时之后,将混合物冷却至30℃以下,加入BrettPhos Pd G3预催化剂(0.078g, 0.086mmol),并且通过3次真空/氮气回填对混合物进行脱气并搅拌5分钟,然后加热至90℃。16小时之后,将混合物冷却至30℃以下,加入BrettPhos Pd G3预催化剂(0.078g, 0.086mmol),并且通过3次真空/氮气回填对混合物进行脱气并搅拌5分钟,然后加热至90℃。3.5小时之后,将混合物冷却至30℃以下,加入BrettPhos Pd G3预催化剂(0.078g, 0.086mmol),并且通过3次真空/氮气回填对混合物进行脱气并搅拌5分钟,然后加热至90℃。3小时之后,将反应混合物冷却至环境温度并且用饱和氯化铵水溶液(20mL)淬灭,用水(10mL)稀释,并且用乙酸乙酯(20mL, 2×10mL)萃取。合并有机层,用盐水(10mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥并过滤。将二氧化硅(约10g)加入滤液并真

空浓缩所得混合物,得到黄色粉末。将所得混合物干式负载至80gTeledyne ISCO RediSep RfGold<sup>®</sup>柱上并且用0-35%乙酸乙酯/庚烷(加入了0.1%三乙胺)梯度洗脱,得到标题化合物(1.7647g,3.30mmol,77%产率)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δppm 7.50-7.43(m,2H),7.38(s,1H),7.43-7.31(m,6H),7.31(s,1H),6.57(s,1H),5.07(s,2H),5.03(s,2H),4.76(td,J=6.8,2.7Hz,1H),3.88(dd,J=6.9,2.6Hz,2H),3.69-3.57(m,1H),2.86(dd,J=16.4,5.5Hz,1H),2.75-2.66(m,2H),2.36(dd,J=16.5,9.7Hz,1H),1.95-1.87(m,1H),1.60-1.48(m,1H),1.34(s,9H);MS(APCI<sup>+</sup>)m/z 535[M+H]<sup>+</sup>。

[1494] 早期级分得到了氢化脱卤副产物[(2R)-6-(苯甲氧基)-8-氟-1,2,3,4-四氢萘-2-基]氨基甲酸苯甲酯(0.1848g,0.456mmol,10.6%产率)。<sup>1</sup>H NMR(500MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δppm 7.49-7.39(m,3H),7.42-7.34(m,6H),7.37-7.28(m,2H),6.68(dd,J=11.5,2.4Hz,1H),6.62(d,J=2.5Hz,1H),5.06(s,2H),5.03(s,2H),3.69(s,1H),2.90(dd,J=16.5,5.6Hz,1H),2.80(tt,J=16.6,5.5Hz,2H),2.39(dd,J=16.6,9.6Hz,1H),1.93(dd,J=12.7,4.1Hz,1H),1.59(dtd,J=12.3,10.5,5.7Hz,1H);MS(APCI<sup>+</sup>)m/z406[M+H]<sup>+</sup>。通过缓慢蒸发在甲醇中的溶液来生长适合氢化脱卤副产物的X射线结晶学的晶体。X射线结晶学分析证实了绝对立体化学是(R)。

[1495] 实施例101E: {[ (7R)-3-(苯甲氧基)-7- {[ (苯甲氧基)羰基]氨基}-1-氟-5,6,7,8-四氢萘-2-基} ( {[ (丙-2-烯-1-基)氧基]羰基]氨基磺酰基)氨基}乙酸叔丁酯

[1496] 向异氰酸氯磺酰酯(0.430mL,4.95mmol)在二氯甲烷(17.6mL)中的0°C溶液中逐滴加入烯丙醇(0.337mL,4.95mmol)。30分钟之后,沿烧瓶侧壁缓慢加入实施例101D的产物(1.7647g,3.30mmol)和N,N-二异丙胺(1.73mL,9.90mmol)在二氯甲烷(17.6mL)中的预成溶液。45分钟之后,用水(18mL)淬灭反应物并分离诸层。用二氯甲烷(2×9mL)萃取水层。合并有机层并且用1M硫酸氢钠水溶液(9mL)洗涤。用二氯甲烷(9mL)萃取硫酸氢钠层。合并有机层并且经无水硫酸钠干燥,过滤并真空浓缩,得到标题化合物,未进行纯化用于下一步反应。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δppm 11.49(d,J=3.5Hz,1H),7.47-7.24(m,10H),6.73(s,1H),5.69(ddtd,J=17.4,10.7,5.5,1.5Hz,1H),5.23-5.05(m,3H),5.07-4.95(m,6H),4.59(dd,J=17.3,3.0Hz,1H),4.28-4.18(m,1H),4.21-4.07(m,2H),3.74-3.54(m,1H),2.87(dd,J=16.7,5.4Hz,1H),2.81-2.68(m,1H),2.38(dd,J=16.5,9.6Hz,1H),1.97-1.87(m,1H),1.29(d,J=3.0Hz,9H);MS(APCI<sup>+</sup>)m/z 642[M-叔丁基+H]<sup>+</sup>。

[1497] 实施例101F: [(2R)-6-(苯甲氧基)-8-氟-7-(1,1,4-三氧代-1λ<sup>6</sup>,2,5-噻二唑烷-2-基)-1,2,3,4-四氢萘-2-基]氨基甲酸苯甲酯

[1498] 向实施例101E的产物(2.306g,3.30mmol)和四(三苯基膦)钯(0)(0.076g,0.066mmol)在甲醇(23mL)中的悬浮液加入甲醇钠溶液(5.29mL,25重量%甲醇溶液,23.13mmol),并且将所得混合物加热至60°C。1.5小时之后,将反应混合物冷却至环境温度,用1M盐酸(23mL)淬灭,用乙酸乙酯(23mL)稀释并部分浓缩以去除甲醇。用2-甲基四氢呋喃(3×23mL)萃取粗混合物水溶液。合并有机层,用盐水(10mL)洗涤,经硫酸钠干燥,通过Celite<sup>®</sup>(5g)过滤并真空浓缩。将残余物溶解在乙腈(23mL)中,加入Celite<sup>®</sup>(5g)并浓缩混合物。将所得混合物干式负载至40g Teledyne ISCO RediSep Rf Gold<sup>®</sup>柱上并且用0-100%乙腈/二氯甲烷梯度洗脱,得到标题化合物(1.3459g,2.494mmol,75%产率)。<sup>1</sup>H NMR

(600MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ ppm 7.51-7.39(m, 3H), 7.39-7.34(m, 6H), 7.34-7.28(m, 2H), 6.82(s, 1H), 5.12(s, 2H), 5.08-5.00(m, 2H), 4.38(d,  $J=0.8$ Hz, 2H), 3.74-3.70(m, 1H), 2.95-2.75(m, 3H), 2.44(dd,  $J=16.6, 9.3$ Hz, 1H), 1.97-1.91(m, 1H), 1.62(dtd,  $J=12.5, 10.4, 5.5$ Hz, 1H); MS(APCI<sup>+</sup>)  $m/z$  540[M+H]<sup>+</sup>。

[1499] 实施例101G: [(2R)-6-(苯甲氧基)-8-氟-7-(1,1,4-三氧代-1 $\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-2-基)-1,2,3,4-四氢萘-2-基](2-环戊基乙基)氨基甲酸苯甲酯铵盐

[1500] 向实施例101F的产物(0.1g, 0.185mmol)在N,N-二甲基甲酰胺(1mL)中的溶液中加入碳酸钾(0.026g, 0.185mmol), 然后加入(2-溴乙基)环戊烷(0.051mL, 0.371mmol)。搅拌5分钟之后, 在30分钟内逐滴加入叔丁醇钾(0.042g, 0.371mmol)在N,N-二甲基甲酰胺(1mL)中的悬浮液中。90分钟之后, 在30分钟内加入额外的(2-溴乙基)环戊烷(0.30mL, 0.219mmol), 然后加入叔丁醇钾(0.042g, 0.371mmol)在N,N-二甲基甲酰胺(1mL)中的悬浮液。1小时之后, 用水(1mL)稀释反应混合物并通过玻璃微纤维玻璃料过滤。通过负载至Teledyne ISCO 100g反相C18柱上直接纯化所得溶液, 用10-100%甲醇/缓冲液(0.025M碳酸氢铵水溶液, 通过加入干冰酸化至pH 7)梯度洗脱, 得到标题化合物(0.0501g, 0.036mmol, 41.4%产率)。MS(APCI<sup>+</sup>)  $m/z$  653[M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>。

[1501] 实施例101H: 5-[(7R)-7-[(2-环戊基乙基)氨基]-1-氟-3-羟基-5,6,7,8-四氢萘-2-基]-1 $\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮

[1502] 沿烧瓶侧壁向实施例101G的产物(0.0300g, 0.061mmol)和五甲基苯(0.018g, 0.123mmol)在二氯甲烷(1.2mL)中的-78℃悬浮液中缓慢加入三氯化硼溶液(0.368mL, 0.368mmol, 1M二氯甲烷溶液)。将所得混合物搅拌5分钟, 然后升温至0℃的内部温度, 然后冷却至-78℃并且用乙酸乙酯(1mL)和乙醇(1mL)依序进行淬灭。将反应混合物升温至环境温度并且真空浓缩。将残余物与庚烷(3×2mL)、1:1乙酸乙酯/庚烷(2×2mL)和二氯甲烷(2×2mL)一起湿磨。将粗固体溶解在甲醇(5mL)中, 加入Celite<sup>®</sup> (1g)并浓缩混合物。将所得混合物干式负载至Teledyne ISCO 50g反相C18柱上并且用10-100%甲醇/缓冲液(0.025M碳酸氢铵水溶液, 通过加入干冰酸化至pH 7)梯度洗脱, 得到标题化合物(0.0203g, 0.049mmol, 64.3%产率)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ ppm 9.21(br s, 1H), 8.47(br s, 2H), 6.47(s, 1H), 3.93(s, 2H), 3.45-3.38(m, 1H), 3.09(dd,  $J=16.0, 5.4$ Hz, 1H), 3.01(dd,  $J=10.0, 6.1$ Hz, 2H), 2.85-2.65(m, 2H), 2.57-2.46(m, 1H), 2.16(dd,  $J=11.5, 5.1$ Hz, 1H), 1.88-1.42(m, 9H), 1.18-1.05(m, 2H); MS(APCI<sup>+</sup>)  $m/z$  412[M+H]<sup>+</sup>。

[1503] 实施例102: 5-[(7R)-7-[(2-环丁基乙基)氨基]-1-氟-3-羟基-5,6,7,8-四氢萘-2-基]-1 $\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮(化合物201)

[1504] 实施例102A: 4-甲基苯磺酸2-环丁基乙酯

[1505] 向2-环丁基乙醇(0.5g, 4.99mmol)、4-二甲基氨基吡啶(0.030g, 0.250mmol)和对甲苯磺酰氯(1.047g, 5.49mmol)在二氯甲烷(20mL)中的0℃溶液中加入N,N-二异丙基乙胺(1.308mL, 7.49mmol)。30分钟之后, 将反应混合物升温至环境温度。19小时之后, 用水(10mL)淬灭反应物并分离诸层。用二氯甲烷(2×2mL)萃取水层。合并有机层, 用1M硫酸氢钠水溶液(2mL)洗涤, 经无水硫酸钠干燥, 通过二氧化硅塞(1g)过滤并且真空浓缩, 得到标题化合物(0.8254g, 3.25mmol, 65%产率)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ ppm 7.82-7.74(m, 2H), 7.39-7.31(m, 2H), 3.95(t,  $J=6.6$ Hz, 2H), 2.45(s, 3H), 2.31(dt,  $J=15.7, 7.9$ Hz, 1H),

2.11-1.92 (m, 2H), 1.92-1.73 (m, 2H), 1.72 (q, J=6.7Hz, 2H), 1.63-1.49 (m, 2H); MS (APCI<sup>+</sup>) m/z 255 [M+H]<sup>+</sup>。

[1506] 实施例102B: [(2R)-6-(苯甲氧基)-8-氟-7-(1,1,4-三氧代-1 $\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-2-基)-1,2,3,4-四氢萘-2-基](2-环丁基乙基)氨基甲酸苯甲酯铵盐

[1507] 在30分钟内向实施例101F的产物(0.1g, 0.185mmol)和实施例102A的产物(0.1615g, 0.635mmol)在N,N-二甲基甲酰胺(1mL)中的溶液逐滴加入叔丁醇钾(0.104g, 0.927mmol)在N,N-二甲基甲酰胺(2mL)中的悬浮液。1小时之后,用水(1mL)稀释反应混合物并通过玻璃微纤维玻璃料过滤。通过负载至Teledyne ISCO 50g反相C18柱上直接纯化所得溶液,用10-100%甲醇/缓冲液(0.025M碳酸氢铵水溶液,通过加入干冰酸化至pH 7)梯度洗脱,得到呈铵盐形式的标题化合物(0.0577g, 0.090mmol, 48.7%产率)。MS (APCI<sup>+</sup>) m/z 639 [M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>。

[1508] 实施例102C: 5-[(7R)-7-[(2-环丁基乙基)氨基]-1-氟-3-羟基-5,6,7,8-四氢萘-2-基]-1 $\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮

[1509] 在60psi氢气下将实施例102B的产物(0.0501g, 0.078mmol)和10%氢氧化钡/碳(0.05g, 50重量%处于水中, 0.0178mmol)在四氢呋喃(4mL)中的悬浮液搅拌19小时。过滤之后,加入Celite<sup>®</sup>(1g),并且真空浓缩混合物。将所得混合物干式负载至Teledyne ISCO 50g反相C18柱上并且用10-100%甲醇/缓冲液(0.025M碳酸氢铵水溶液,通过加入干冰酸化至pH 7)梯度洗脱,得到标题化合物(0.0051g, 0.013mmol, 16.4%产率)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ ppm 9.18 (br s, 1H), 8.26 (br s, 2H), 6.46 (s, 1H), 3.93 (s, 2H), 3.40-3.30 (m, 1H), 3.06 (dd, J=16.0, 5.4Hz, 1H), 2.88 (dd, J=9.8, 6.2Hz, 2H), 2.83-2.65 (m, 2H), 2.51-2.46 (m, 1H), 2.32 (hept, J=7.8Hz, 1H), 2.16-2.00 (m, 3H), 1.92-1.75 (m, 2H), 1.75-1.56 (m, 5H); MS (APCI<sup>+</sup>) m/z 398 [M+H]<sup>+</sup>。

[1510] 实施例103: 5-[(7R)-7-[[2-(3,3-二氟环丁基)乙基]氨基]-1-氟-3-羟基-5,6,7,8-四氢萘-2-基]-1 $\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮(化合物202)

[1511] 实施例103A: 4-甲基苯磺酸2-(3,3-二氟环丁基)乙酯

[1512] 向2-(3,3-二氟环丁基)乙醇(0.340g, 2.496mmol)和三乙胺(0.42mL, 3.24mmol)在二氯甲烷(12.5mL)中的0℃溶液中加入4-甲基苯磺酸酐(0.978mL, 3.00mmol)。30分钟之后,将反应物升温至环境温度。19小时之后,真空浓缩反应混合物。使残余物分配在乙醚(100mL)与1M盐酸(75mL)之间。分离诸层,并且用饱和碳酸氢钠水溶液(75mL)和盐水(10mL)洗涤有机层。使有机层经无水硫酸镁干燥,过滤并真空浓缩。通过负载至40g Teledyne ISCO RediSep Rf Gold<sup>®</sup>柱上并用0-50%乙酸乙酯/庚烷梯度洗脱来纯化残余物,得到标题化合物(0.595g, 2.049mmol, 82%产率)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ ppm 7.83-7.75 (m, 2H), 7.39-7.33 (m, 2H), 4.01 (t, J=6.1Hz, 2H), 2.69-2.54 (m, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.24-2.05 (m, 3H), 1.88-1.80 (m, 2H)。

[1513] 实施例103B: [(2R)-6-(苯甲氧基)-8-氟-7-(1,1,4-三氧代-1 $\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-2-基)-1,2,3,4-四氢萘-2-基][2-(3,3-二氟环丁基)乙基]氨基甲酸苯甲酯

[1514] 在30分钟内向实施例101F的产物(0.1g, 0.185mmol)和实施例103A的产物(0.140g, 0.482mmol)在N,N-二甲基甲酰胺(1mL)中的溶液中逐滴加入叔丁醇钾(0.104g,

0.927mmol)在N,N-二甲基甲酰胺(2mL)中的悬浮液。1小时之后,用水(1mL)稀释反应混合物并通过玻璃微纤维玻璃料过滤。通过负载至Teledyne ISCO 50g反相C18柱上直接纯化滤液,用10-100%甲醇/缓冲液(0.025M碳酸氢铵水溶液,通过加入干冰酸化至pH 7)梯度洗脱,得到呈铵盐形式的标题化合物(0.0488g,0.072mmol,39%产率)。MS(APCI<sup>+</sup>)m/z 676[M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>。

[1515] 实施例103C:5-[(7R)-7-{[2-(3,3-二氟环丁基)乙基]氨基}-1-氟-3-羟基-5,6,7,8-四氢萘-2-基]-1λ<sup>6</sup>,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮

[1516] 在60psi氢气下将实施例103B的产物(0.0488g,0.072mmol)和10%氢氧化钡/碳(0.05g,50重量%处于水中,0.0.178mmol)在四氢呋喃(4mL)中的悬浮液搅拌20小时。过滤之后,加入Celite<sup>®</sup>(1g)并且真空浓缩混合物。将所得混合物干式负载至Teledyne ISCO 50g反相C18柱上并且用10-100%甲醇/缓冲液(0.025M碳酸氢铵水溶液,通过加入干冰酸化至pH 7)梯度洗脱,得到标题化合物(0.0093g,0.021mmol,29.7%产率)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>)δppm 9.15(s,1H),8.17(s,2H),6.46(s,1H),3.93(s,2H),3.46-3.33(m,1H),3.05(dd,J=15.9,5.3Hz,1H),2.92(t,J=7.8Hz,2H),2.86-2.62(m,4H),2.52-2.43(m,1H),2.36-2.07(m,4H),1.78(q,J=7.6Hz,2H),1.64(qd,J=11.4,7.8Hz,1H);MS(APCI<sup>+</sup>)m/z 434[M+H]<sup>+</sup>。

[1517] 实施例104:5-[(7R)-1-氟-3-羟基-7-[(3-甲基戊基)氨基]-5,6,7,8-四氢萘-2-基]-1λ<sup>6</sup>,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮(化合物203)

[1518] 实施例104A:4-甲基苯磺酸3-甲基苯戊酯

[1519] 向3-甲基戊-1-醇(0.534mL,4.3mmol)、4-二甲基氨基吡啶(0.053g,0.430mmol)和N,N-二异丙基乙胺(2.253g,1.667mmol)在二氯甲烷(10mL)中的0℃溶液加入对甲苯磺酰氯(0.902,4.73mmol)。30分钟之后,将反应物升温至环境温度。19小时之后,用水(5mL)淬灭反应物并分离诸层。用二氯甲烷(2×2mL)萃取水层。合并有机层,用1M硫酸氢钠水溶液(2mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,通过二氧化硅塞(1g)过滤并真空浓缩,得到标题化合物(0.8135g,3.17mmol,73.8%产率)。<sup>1</sup>H NMR(600MHz,CDCl<sub>3</sub>)δppm 7.82-7.77(m,2H),7.39-7.32(m,2H),4.11-4.01(m,2H),2.45(d,J=0.7Hz,3H),1.72-1.63(m,1H),1.48-1.37(m,2H),1.32-1.22(m,1H),1.16-1.06(m,1H),0.86-0.77(m,6H);MS(APCI<sup>+</sup>)m/z 257[M+H]<sup>+</sup>。

[1520] 实施例104B:[(2R)-6-(苯甲氧基)-8-氟-7-(1,1,4-三氧代-1λ<sup>6</sup>,2,5-噻二唑烷-2-基)-1,2,3,4-四氢萘-2-基](3-甲基戊基)氨基甲酸苯甲酯

[1521] 在30分钟内向实施例101F的产物(0.1g,0.185mmol)和实施例104A的产物(0.143g,0.556mmol)在N,N-二甲基甲酰胺(1mL)中的溶液中逐滴加入叔丁醇钾(0.104g,0.927mmol)在N,N-二甲基甲酰胺(2mL)中的悬浮液。1小时之后,用水(1mL)稀释反应混合物并通过玻璃微纤维玻璃料过滤。通过负载至Teledyne ISCO 50g反相C18柱上直接纯化所得溶液,用10-100%甲醇/缓冲液(0.025M碳酸氢铵水溶液,通过加入干冰酸化至pH 7)梯度洗脱,得到呈铵盐形式的标题化合物(0.0723g,0.113mmol,60.9%产率)。MS(APCI<sup>+</sup>)m/z 641[M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>。

[1522] 实施例104C:5-[(7R)-1-氟-3-羟基-7-[(3-甲基戊基)氨基]-5,6,7,8-四氢萘-2-基]-1λ<sup>6</sup>,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮

[1523] 沿烧瓶侧壁向实施例104B的产物(0.0723g,0.113mmol)和五甲基苯(0.033g,

0.226mmol)在二氯甲烷(3.6mL)中的-78℃悬浮液中缓慢加入三氯化硼溶液(1.128mL,1M二氯甲烷溶液,1.128mmol)。将所得混合物搅拌5分钟,然后升温至0℃的内部温度,然后冷却至-78℃并且用乙酸乙酯(1mL)和乙醇(1mL)依序进行淬灭。将混合物升温至环境温度并且真空浓缩。将残余物与庚烷(3×2mL)、1:1乙酸乙酯/庚烷(2×2mL)和二氯甲烷(2×2mL)一起湿磨。将粗固体溶解在甲醇(5mL)中并加入 Celite<sup>®</sup>(1g)。浓缩混合物。将所得混合物干式负载至Teledyne ISCO 50g反相C18柱上,用10-100%甲醇/缓冲液(0.025M碳酸氢铵水溶液,通过加入干冰酸化至pH 7)梯度洗脱,得到标题化合物(0.0146g,0.037mmol,32.4%产率)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δppm 9.19(br s,1H),8.39(br s,2H),6.47(s,1H),3.94(s,2H),3.47-3.37(m,1H),3.18-2.93(m,3H),2.86-2.66(m,2H),2.57-2.46(m,1H),2.20-2.12(m,1H),1.74-1.56(m,2H),1.52-1.27(m,3H),1.26-1.10(m,1H),0.92-0.83(m,6H);MS(APCI<sup>+</sup>)m/z400[M+H]<sup>+</sup>。

[1524] 实施例105:5-{(7R)-7-[(3-乙基戊基)氨基]-1-氟-3-羟基-5,6,7,8-四氢萘-2-基}-1λ<sup>6</sup>,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮(化合物204)

[1525] 实施例105A:4-甲基苯磺酸3-乙基戊酯

[1526] 向3-乙基戊-1-醇(0.5mL,4.3mmol)、4-二甲基氨基吡啶(0.053g,0.430mmol)和N,N-二异丙基乙胺(2.253g,1.667mmol)在二氯甲烷(10mL)中的0℃溶液中加入对甲苯磺酰氯(0.902g,4.73mmol)。30分钟之后,将反应混合物升温至环境温度。19小时之后,用水(5mL)淬灭反应物并分离诸层。用二氯甲烷(2×2mL)萃取水层。合并有机层,用1M硫酸氢钠水溶液(2mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,通过二氧化硅塞(1g)过滤并真空浓缩,得到标题化合物(0.9158g,3.39mmol,79%产率)。<sup>1</sup>H NMR(600MHz,CDCl<sub>3</sub>) δppm 7.82-7.77(m,2H),7.37-7.32(m,2H),4.05(t,J=6.9Hz,2H),2.45(s,3H),1.61-1.56(m,2H),1.36-1.12(m,5H),0.78(t,J=7.3Hz,6H);MS(APCI<sup>+</sup>)m/z 271[M+H]<sup>+</sup>。

[1527] 实施例105B:[(2R)-6-(苯甲氧基)-8-氟-7-(1,1,4-三氧代-1λ<sup>6</sup>,2,5-噻二唑烷-2-基)-1,2,3,4-四氢萘-2-基](3-乙基戊基)氨基甲酸苯甲酯

[1528] 在30分钟内向实施例101F的产物(0.1g,0.185mmol)和实施例105A的产物(0.150g,0.556mmol)在N,N-二甲基甲酰胺(1mL)中的溶液中逐滴加入叔丁醇钾(0.104g,0.927mmol)在N,N-二甲基甲酰胺(2mL)中的悬浮液。1小时之后,用水(1mL)稀释反应混合物并通过玻璃微纤维玻璃料过滤。通过负载至Teledyne ISCO 50g反相C18柱上直接纯化所得溶液,用10-100%甲醇/缓冲液(0.025M碳酸氢铵水溶液,通过加入干冰酸化至pH 7)梯度洗脱,得到呈铵盐形式的标题化合物(0.0305g,0.047mmol,25.1%产率)。MS(APCI<sup>+</sup>)m/z 655[M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>。

[1529] 实施例105C:5-{(7R)-7-[(3-乙基戊基)氨基]-1-氟-3-羟基-5,6,7,8-四氢萘-2-基}-1λ<sup>6</sup>,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮

[1530] 沿烧瓶侧壁向实施例105B的产物(0.0305g,0.047mmol)和五甲基苯(0.014g,0.093mmol)在二氯甲烷(3.6mL)中的-78℃悬浮液中缓慢加入三氯化硼溶液(0.466mL,1M二氯甲烷溶液,0.466mmol)。将所得混合物搅拌5分钟,然后升温至0℃的内部温度,然后冷却至-78℃并且用乙酸乙酯(1mL)和乙醇(1mL)依序进行淬灭。将反应混合物升温至环境温度并且真空浓缩。将残余物与庚烷(3×2mL)、1:1乙酸乙酯/庚烷(2×2mL)和二氯甲烷(2×

2mL)一起湿磨。将粗固体溶解在甲醇(5mL)中。向混合物中加入 Celite<sup>®</sup> (1g),并且浓缩所得混合物。将残余物干式负载至Teledyne ISCO 50g反相C18柱上,用10-100%甲醇/缓冲液(0.025M碳酸氢铵水溶液,通过加入干冰酸化至pH 7)梯度洗脱,得到标题化合物(0.0156g, 0.038mmol, 81%产率)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δppm 9.23(br s, 1H), 8.49(br s, 2H), 6.47(d, J=1.4Hz, 1H), 3.96-3.91(m, 2H), 3.51-3.37(m, 1H), 3.10(dd, J=16.0, 5.4Hz, 1H), 3.05-2.97(m, 2H), 2.86-2.66(m, 2H), 2.59-2.51(m, 1H), 2.21-2.13(m, 1H), 1.69(qd, J=11.4, 5.6Hz, 1H), 1.60-1.54(m, 2H), 1.35-1.26(m, 5H), 0.85(t, J=7.0Hz, 6H); MS(APCI<sup>+</sup>) m/z 414[M+H]<sup>+</sup>。

[1531] 实施例106: 8-氟-6-羟基-N-(3-甲基丁基)-7-(1,1,4-三氧代-1λ<sup>6</sup>,2,5-噻二唑烷-2-基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-甲酰胺(化合物205)

[1532] 实施例106A: 异戊基氨基甲酸4-硝基苯酯

[1533] 在0℃下将3-甲基丁-1-胺(105mg, 1.2mmol)在二氯甲烷(1mL)中的溶液逐滴加入氯甲酸4-硝基苯酯(242mg, 1.200mmol)和三乙胺(182mg, 1.800mmol)在二氯甲烷(3mL)中的搅拌溶液中。允许反应混合物升温至室温并且在室温下维持18小时。然后用乙酸乙酯(60mL)稀释反应混合物,用0.2N HCl水溶液(15mL)和盐水(2×15mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并在减压下浓缩。通过快速柱色谱法在硅胶(40g)上纯化残余物,用庚烷/乙酸乙酯(0至20%)洗脱,得到标题化合物(205mg, 0.813mmol, 68%产率)。<sup>1</sup>H NMR(500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 8.26(dd, J=8, 2Hz, 2H), 8.02(m, 1H), 7.39(dd, J=8, 2Hz, 2H), 3.11(dt, J=8, 7Hz, 2H), 1.62(m, 1H), 1.38(m, 2H), 0.89(d, J=7Hz, 6H)。

[1534] 实施例106B: 6-(苯甲氧基)-8-氟-N-(3-甲基丁基)-7-(1,1,4-三氧代-1λ<sup>6</sup>,2,5-噻二唑烷-2-基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-甲酰胺

[1535] 在60℃下将实施例65A的产物(122mg, 0.18mmol)、实施例106A的产物(59.0mg, 0.234mmol)和碳酸钾(87mg, 0.630mmol)在N,N-二甲基甲酰胺(0.8mL)中的混合物搅拌1小时。将混合物冷却至室温,加入0.5N HCl水溶液(1.6mL)和N,N-二甲基甲酰胺(1mL)。过滤溶液,并在减压下浓缩滤液。通过制备型HPLC[YMC TriArt<sup>™</sup> C18杂化20μm柱, 25×150mm, 流速80mL/min, 10-75%梯度的甲醇/缓冲液(0.025M碳酸氢铵水溶液,用氢氧化铵调节至pH 10)]纯化残余物,得到标题化合物(76mg, 0.146mmol, 81%产率)。MS(ESI<sup>-</sup>) m/z 503[M-H]<sup>-</sup>。

[1536] 实施例106C: 8-氟-6-羟基-N-(3-甲基丁基)-7-(1,1,4-三氧代-1λ<sup>6</sup>,2,5-噻二唑烷-2-基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-甲酰胺

[1537] 向1,2,3,4,5-五甲基苯(57.1mg, 0.385mmol)和实施例106B(67mg, 0.128mmol)在二氯甲烷(3mL)中的-78℃混合物中加入三氯硼烷(1.927mL, 1.93mmol, 1M二氯甲烷溶液)。在-78℃下将混合物搅拌20分钟,然后在0℃下搅拌30分钟。用乙醇(2mL)淬灭混合物并且在减压下浓缩。用庚烷(3×2mL)和二氯甲烷(2×2mL)洗涤残余物并且在减压下干燥。将所得残余物溶解在甲醇/N,N-二甲基甲酰胺(1:1, 3mL)中并通过制备型HPLC[YMC TriArt<sup>™</sup> C18杂化20μm柱, 25×150mm, 流速80mL/min, 5-55%梯度的甲醇/缓冲液(0.025M碳酸氢铵水溶液,用氢氧化铵调节至pH 10)]进行纯化,得到标题化合物(36mg, 0.083mmol, 65%产率)。<sup>1</sup>H NMR(600MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δppm 9.23(br s, 1H), 6.57(t, J=5.4Hz, 1H), 6.49(s, 1H), 4.35(s, 2H), 3.94(s, 2H), 3.49(t, J=5.8Hz, 2H), 3.05(m, 2H), 2.64(t, J=5.8Hz, 2H), 1.56(m, 1H), 1.31(m, 2H), 0.86(d, J=6.6Hz, 6H); MS(ESI<sup>-</sup>) m/z 413[M-H]<sup>-</sup>。

[1538] 实施例107:8-氟-6-羟基-N-(2-甲基丙基)-7-(1,1,4-三氧代-1 $\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-2-基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-甲酰胺(化合物206)

[1539] 使用实施例106中描述的方法,以2-甲基丙-1-胺替代3-甲基丁-1-胺来制备标题化合物。<sup>1</sup>H NMR(600MHz,DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ ppm 10.22(br s,1H),6.67(m,1H),6.56(br s,1H),4.38(s,2H),4.35(s,2H),2.86(m,2H),2.67(t,J=6Hz,2H),1.70(m,1H),0.88(m,2H),0.81(d,J=7Hz,6H);MS(ESI<sup>-</sup>)m/z 399[M-H]<sup>-</sup>。

[1540] 实施例108:5-{8-氟-6-羟基-2-[3-(吡啶-3-基)丙基]-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基}-1 $\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮(化合物207)

[1541] 使用实施例71中描述的方法,以3-(3-溴丙基)吡啶氢溴酸盐替代4-溴-2-甲基丁-2-醇制备标题化合物。<sup>1</sup>H NMR(500MHz,DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ ppm 10.31(br s,2H),8.77(br s,1H),8.71(d,J=7Hz,1H),8.36(d,J=8Hz,1H),7.88(dd,J=8,7Hz,1H),6.59(s,1H),4.41(br s,2H),4.16(s,2H),3.23(m,4H),2.98-3.08(m,2H),2.83(m,2H),2.13(m,2H);MS(ESI<sup>-</sup>)m/z419[M-H]<sup>-</sup>。

[1542] 实施例109:5-{2-[(3,5-二甲基-1,2-恶唑-4-基)甲基]-8-氟-6-羟基-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基}-1 $\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮(化合物208)

[1543] 实施例109A:5-{6-(苯甲氧基)-2-[(3,5-二甲基-1,2-恶唑-4-基)甲基]-8-氟-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基}-1 $\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮

[1544] 向含有5-[6-(苯甲氧基)-8-氟-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基]-1 $\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮三氟乙酸盐(理论上0.10mmol,实施例93A)的小瓶中加入乙腈(0.34mL)、4-(氯甲基)-3,5-二甲基异恶唑(0.022g,0.15mmol)和碳酸钾(0.070g,0.51mmol)。然后将小瓶加热至50℃。90分钟之后,将反应混合物冷却至环境温度并且在二氯甲烷/甲醇(9:1v/v)辅助下经硅藻土过滤。在减压下浓缩滤液,并且使用硅胶色谱法[4g柱,0-20%梯度的甲醇/二氯甲烷]纯化残余物,得到标题化合物(0.041g,0.082mmol,80%产率)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ ppm7.53-7.45(m,2H),7.38-7.31(m,2H),7.31-7.26(m,1H),6.72(s,1H),5.10(s,2H),3.94(s,2H),3.45(s,2H),3.43(s,2H),2.73(t,J=5.8Hz,2H),2.57(t,J=5.8Hz,2H),2.35(s,3H),2.17(s,3H);MS(APCI<sup>+</sup>)m/z501.3[M+H]<sup>+</sup>。

[1545] 实施例109B:5-{2-[(3,5-二甲基-1,2-恶唑-4-基)甲基]-8-氟-6-羟基-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基}-1 $\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮铵盐

[1546] 在氮气气氛下随搅拌将含有5-{6-(苯甲氧基)-2-[(3,5-二甲基-1,2-恶唑-4-基)甲基]-8-氟-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基}-1 $\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮(0.076g,0.15mmol,实施例109A)和1,2,3,4,5-五甲基苯(0.068g,0.46mmol)在二氯甲烷(1.5mL)中的悬浮液的小瓶冷却至-78℃。接下来,缓慢加入三氯硼烷(1.0M二氯甲烷溶液,1.2mL,1.2mmol)。在-78℃下将所得茶色混合物搅拌10分钟,然后将干冰-丙酮浴替换为冰-水浴。10分钟之后,将混合物再冷却至-78℃,用二氯甲烷(5mL)稀释并且通过相继加入乙酸乙酯(3mL)和乙醇(3mL)进行淬灭。然后允许混合物升温至环境温度并搅拌15分钟。在减压下浓缩混合物,然后将残余物与乙醇(2×5mL)一起共蒸发。使用反相色谱法[60g Biotage<sup>®</sup> Sfär C18 Duo100 Å 30 $\mu$ m柱,10-100%梯度的甲醇/水(用0.025M碳酸氢铵水溶液缓冲,用干冰调节至pH 7)]纯化残余物,得到呈相应铵盐形式的标题化合物(0.048g,0.11mmol,74%产率)。<sup>1</sup>H NMR(600MHz,DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ ppm 9.28(br s,1H),7.27-6.85(m,3H),6.48(s,1H),3.93

(s, 2H), 3.55 (br s, 4H), 2.85-2.68 (br s, 4H), 2.38 (s, 3H), 2.20 (s, 3H); MS (APCI<sup>+</sup>) m/z 411.3 [M+H]<sup>+</sup>.

[1547] 实施例110: 5-(8-氟-6-羟基-2-[2-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)乙基]-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基)-1λ<sup>6</sup>,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮(化合物209)

[1548] 实施例110A: 5-(6-(苯甲氧基)-8-氟-2-(2-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)乙基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基)-1,2,5-噻二唑烷-3-酮1,1-二氧化物

[1549] 向含有实施例93A的产物(理论上0.10mmol)的小瓶中加入1,2-二氯乙烷(0.31mL)和三乙胺(0.028mL, 0.20mmol)。将混合物搅拌5分钟。然后加入2-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)乙醛(0.023g, 0.15mmol, 实施例110C)在1,2-二氯乙烷(0.20mL)中的溶液并且在环境温度下搅拌所得悬浮液。10分钟之后,加入三乙酰氧基硼氢化钠(0.054g, 0.26mmol)。12小时之后,在二氯甲烷辅助下将反应混合物倒入饱和碳酸氢钠水溶液(20mL)中。将所得两相混合物搅拌20分钟。然后分离诸层,并且用二氯甲烷(2×20mL)萃取水相。合并有机相,用盐水洗涤,经硫酸钠干燥,并且在减压下浓缩。使用硅胶色谱法[4g柱, 0-25%梯度的甲醇/二氯甲烷]纯化残余物,得到标题化合物(0.049g, 0.093mmol, 91%产率)。MS (APCI<sup>+</sup>) m/z 528.4 [M+H]<sup>+</sup>.

[1550] 实施例110B: 5-(8-氟-6-羟基-2-[2-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)乙基]-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基)-1λ<sup>6</sup>,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮

[1551] 在氮气气氛下随搅拌将含有5-(6-(苯甲氧基)-8-氟-2-(2-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)乙基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基)-1,2,5-噻二唑烷-3-酮1,1-二氧化物(0.049g, 0.093mmol, 实施例110A)和1,2,3,4,5-五甲基苯(0.041g, 0.28mmol)在二氯甲烷(0.93mL)中的悬浮液的小瓶冷却至-78℃。接下来,缓慢加入三氯硼烷(1.0M二氯甲烷溶液)(0.74mL, 0.74mmol)。在-78℃下将所得茶色混合物搅拌10分钟,然后将干冰-丙酮浴替换为冰-水浴。10分钟之后,将混合物再冷却至-78℃,用二氯甲烷(5mL)稀释并且通过相继加入乙酸乙酯(3mL)和乙醇(3mL)进行淬灭。然后允许混合物升温至环境温度并搅拌15分钟。在减压下浓缩混合物,然后与乙醇(2×5mL)一起共蒸发。使用反相色谱法[60g Biotage<sup>®</sup> Sfär C18 Duo 100 Å 30μm柱, 10-100%梯度的甲醇/水(用0.025M碳酸氢铵水溶液缓冲,用干冰调节至pH 7)]纯化残余物,得到标题化合物(0.027g, 0.062mmol, 67%产率)。<sup>1</sup>H NMR(500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>-D<sub>2</sub>O) δppm 6.59 (s, 1H), 4.27 (br s, 2H), 4.02 (s, 2H), 3.55 (s, 3H), 3.43 (br s, 2H), 3.13 (dd, J=8.9, 6.2Hz, 2H), 3.05-2.94 (m, 2H), 2.74 (dd, J=10.6, 6.4Hz, 2H), 2.12 (s, 3H), 2.05 (s, 3H); MS (APCI<sup>+</sup>) m/z 438.3 [M+H]<sup>+</sup>.

[1552] 实施例110C: 2-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)乙醛

[1553] 向烧瓶中加入2-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)乙醇(0.050g, 0.32mmol)和二氯甲烷(1.6mL)。在环境温度下搅拌白色悬浮液并且分数份加入戴斯-马丁(Dess-Martin)过碘烷(0.206g, 0.486mmol)。2小时之后,通过在二氯甲烷辅助下经硅藻土过滤来去除固体物质。在减压下浓缩滤液。用叔丁基甲基醚(20mL)处理残余物并且经硅藻土过滤。将滤液与0.1M硫代硫酸钠/饱和碳酸氢钠水溶液(1:1v/v)(20mL)一起搅拌15分钟。然后分离诸层,并且用叔丁基甲基醚(2×15mL)萃取水相。合并有机相,用水、盐水洗涤,经硫酸钠干燥,并且在减压下浓缩。使用硅胶色谱法[4g柱, 0-50%梯度的乙腈/二氯甲烷]纯化残余物,得到标题化合物(0.032g, 0.21mmol, 65%产率)。<sup>1</sup>H NMR(600MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δppm 9.48 (t, J=2.1Hz,

1H), 3.62(s, 3H), 3.44(d, J=2.1Hz, 2H), 2.09(s, 3H), 1.98(s, 3H)。

[1554] 实施例111:5-{8-氟-6-羟基-2-[2-(嘧啶-5-基)乙基]-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基}-1 $\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮(化合物210)

[1555] 实施例111A:4-甲基苯磺酸2-(嘧啶-5-基)乙酯

[1556] 在23℃下将4-二甲基氨基吡啶(4.9mg,0.040mmol,5.0mol%)加入对甲苯磺酰氯(161.0mg,0.846mmol,1.1当量)、2-(嘧啶-5-基)乙醇(100.0mg,0.806mmol,1当量)和三乙胺(0.34mL,2.42mmol,3.0当量)在二氯甲烷(4.0mL)中的溶液中。在23℃下将反应混合物搅拌19小时。然后用乙酸乙酯(25mL)、饱和碳酸氢钠水溶液(3mL)和水(3mL)相继稀释反应混合物。将所得两相混合物转移至分液漏斗,并分离所形成的层。用饱和氯化钠水溶液(5mL)洗涤有机层。使经过洗涤的有机层经硫酸钠干燥。过滤经过干燥的溶液,并浓缩滤液。将所获得的残余物溶解在2%乙酸乙酯-醚(v/v,2mL)中并且用戊烷(5mL)稀释。形成白色沉淀物。通过硅藻土塞(0.5cm×1.0cm)过滤悬浮液。用乙醚(3×3mL)冲洗滤饼。合并滤液,并且将合并的滤液浓缩。所获得的标题化合物未进行进一步纯化便用于以下步骤中。

[1557] 实施例111B:5-{6-(苯甲氧基)-8-氟-2-[2-(嘧啶-5-基)乙基]-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基}-1 $\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮氨盐

[1558] 将实施例111A的产物(80.0mg,0.29mmol,1.4当量)、5-[6-(苯甲氧基)-8-氟-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基]-1 $\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮三氟乙酸盐(标称0.203mmol,1当量,实施例54A)和碳酸钾(80.0mg,0.58mmol,2.9当量)在乙腈(0.8mL)中的悬浮液置于已经预热至70℃的加热块中。在70℃下将反应混合物搅拌18小时。将反应混合物冷却至23℃。用二甲亚砜(1mL)和水(0.5mL)稀释经过冷却的反应混合物。通过反相快速柱色谱法(50g RediSep<sup>®</sup> Gold C18柱,用10-100% [v/v] 甲醇-0.025M碳酸氢铵水溶液[用固体二氧化碳进行酸化]梯度洗脱10倍柱体积,然后用100%甲醇等度洗脱3倍柱体积,流速=60mL/min)纯化经过稀释的混合物,得到标题化合物(52mg,52%产率,两个步骤)。MS(APCI<sup>+</sup>)m/z498[M+H]<sup>+</sup>。

[1559] 实施例111C:5-{8-氟-6-羟基-2-[2-(嘧啶-5-基)乙基]-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基}-1 $\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮

[1560] 在-78℃下将三氯化硼在二氯甲烷中的溶液(1.0M,0.65mL,0.65mmol,6.2当量)加入实施例111B的产物(52mg,0.105mmol,1当量)在二氯甲烷(0.53mL)中的悬浮液中。立即将反应容器转移至0℃冷却浴。在0℃下将反应混合物搅拌15分钟。然后将反应容器转移至-78℃冷却浴。在-78℃下加入额外的三氯化硼在二氯甲烷中的溶液(1.0M,1.00mL,1.00mmol,9.5当量)。立即将反应容器从其冷却浴中取出并且在1.5小时内升温至23℃。将反应容器转移至-78℃冷却浴并且在30分钟内冷却至-78℃。在-78℃下用乙醇(2.5mL)缓慢稀释反应混合物。在15分钟内将经过稀释的混合物升温至23℃。浓缩经过升温的混合物。将所获得的残余物相继与1%甲醇-二氯甲烷(v/v,1.0mL)、乙酸乙酯(2.0mL)、30%丙酮-庚烷(2.0mL)和庚烷(2.0mL)一起湿磨,得到标题化合物(36mg,0.088mmol,84%产率)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) $\delta$ ppm 11.28(bs,1H),9.11(s,1H),8.81(s,2H),6.70(s,1H),4.58-4.19(m,5H),3.60-3.48(m,2H),3.39-3.24(m,4H),3.10-2.96(m,1H);MS(APCI<sup>+</sup>)m/z408[M+H]<sup>+</sup>。

[1561] 实施例112:5-{2-[2-(3,5-二甲基-1,2-恶唑-4-基)乙基]-8-氟-6-羟基-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基}-1 $\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮(化合物211)

[1562] 实施例112A:5- {6- (苯甲氧基)-2- [2- (3,5-二甲基-1,2-恶唑-4-基) 乙基]-8-氟-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基}-1 $\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮

[1563] 向含有实施例93A的产物(理论上0.203mmol)的小瓶中加入1,2-二氯乙烷(0.61mL)和三乙胺(0.057mL,0.41mmol)。将混合物搅拌5分钟。然后加入2- (3,5-二甲基异恶唑-4-基) 乙醛(0.042g,0.31mmol,实施例112C)在1,2-二氯乙烷(0.41mL)中的溶液并且在环境温度下搅拌所得悬浮液。10分钟之后,加入三乙酰氧基硼氢化钠(0.108g,0.508mmol)。12小时之后,在二氯甲烷辅助下将反应混合物倒入饱和碳酸氢钠水溶液(20mL)中。将所得两相混合物搅拌20分钟。然后分离诸层,并且用二氯甲烷(2 $\times$ 20mL)萃取水相。合并有机相,用盐水洗涤,经硫酸钠干燥,并且在减压下浓缩。使用硅胶色谱法[12g柱,0-25%梯度的甲醇/二氯甲烷]纯化残余物,得到标题化合物(0.088g,0.17mmol,84%产率)。MS(APCI<sup>+</sup>)m/z 515.3[M+H]<sup>+</sup>。

[1564] 实施例112B:5- {2- [2- (3,5-二甲基-1,2-恶唑-4-基) 乙基]-8-氟-6-羟基-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基}-1 $\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮

[1565] 在氮气气氛下随搅拌将含有5- {6- (苯甲氧基)-2- [2- (3,5-二甲基-1,2-恶唑-4-基) 乙基]-8-氟-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基}-1 $\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮(0.085g,0.17mmol)和1,2,3,4,5-五甲基苯(0.073g,0.50mmol)在二氯甲烷(1.7mL)中的悬浮液的小瓶冷却至-78 $^{\circ}$ C。接下来,缓慢加入三氯硼烷(1.0M二氯甲烷溶液)(1.3mL,1.3mmol)。在-78 $^{\circ}$ C下将所得茶色混合物搅拌10分钟,然后将干冰-丙酮浴替换为冰-水浴。10分钟之后,将混合物再冷却至-78 $^{\circ}$ C,用二氯甲烷(5mL)稀释并且通过相继加入乙酸乙酯(3mL)和乙醇(3mL)进行淬灭。然后允许混合物升温至环境温度并搅拌15分钟。在减压下浓缩混合物,然后与乙醇(2 $\times$ 5mL)一起共蒸发。使用反相色谱法[100g Isco RediSep Rf Gold<sup>®</sup>C18柱,10-100%梯度的甲醇/水(用0.025M碳酸氢铵水溶液缓冲,用干冰调节至pH 7)]纯化残余物,得到标题化合物(0.039g,0.092mmol,56%产率)。<sup>1</sup>H NMR(600MHz,DMSO-d<sub>6</sub>-D<sub>2</sub>O)  $\delta$ ppm 6.59(s,1H), 4.16(br s,2H), 3.97(s,2H), 3.40-3.17(br m,4H), 3.05-2.92(m,2H), 2.78(t,J=8.3Hz,2H), 2.33(s,3H), 2.19(s,3H);MS(ESI<sup>+</sup>)m/z424.9[M+H]<sup>+</sup>。

[1566] 实施例112C:2- (3,5-二甲基异恶唑-4-基) 乙醛

[1567] 向烧瓶中加入2- (3,5-二甲基异恶唑-4-基) 乙醇(0.200g,1.42mmol)和二氯甲烷(7.1mL)。在环境温度下搅拌白色悬浮液并且分数份加入戴斯-马丁过碘烷(0.721g,1.70mmol)。2小时之后,通过在叔丁基甲基醚辅助下经硅藻土过滤来去除固体物质。在减压下浓缩滤液。用叔丁基甲基醚(50mL)处理残余物并且经硅藻土过滤。将滤液与0.1M硫代硫酸钠/饱和碳酸氢钠水溶液(1:1v/v)(50mL)一起搅拌15分钟。然后分离诸层,并且用叔丁基甲基醚(2 $\times$ 50mL)萃取水相。合并有机相,用水和盐水洗涤,经硫酸钠干燥,并且在减压下浓缩,得到标题化合物(0.061g,0.44mmol,31%产率)。<sup>1</sup>H NMR(600MHz,CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ ppm9.66(t,J=1.8Hz,1H), 3.41(d,J=1.7Hz,2H), 2.33(s,3H), 2.18(s,3H)。

[1568] 实施例113:5- {2- [(3,5-二甲基-1H-吡唑-4-基) 甲基]-8-氟-6-羟基-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基}-1 $\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮(化合物212)

[1569] 实施例113A:5- {6- (苯甲氧基)-2- [(3,5-二甲基-1H-吡唑-4-基) 甲基]-8-氟-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基}-1 $\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮

[1570] 向含有实施例93A的产物(理论上0.15mmol)的小瓶中加入1,2-二氯乙烷(0.77mL)

和三乙胺(0.043mL,0.31mmol)。将所得混合物搅拌5分钟,然后加入3,5-二甲基-1H-吡啶-4-甲醛(0.028g,0.23mmol,实施例113C)。10分钟之后,加入三乙酰氧基硼氢化钠(0.081g,0.38mmol)。13小时之后,在二氯甲烷辅助下将反应混合物倒入饱和碳酸氢钠水溶液(20mL)中。将所得两相混合物搅拌20分钟。然后分离诸层,并且用二氯甲烷(2×20mL)萃取水相。合并有机相,用盐水洗涤,经硫酸钠干燥,并且在减压下浓缩。使用反相色谱法[100g Isco RediSep Rf Gold<sup>®</sup> C18柱,10-100%梯度的甲醇/水(用0.025M碳酸氢铵水溶液缓冲,用干冰调节至pH 7)]纯化残余物,得到标题化合物(0.045g,0.090mmol,59%产率)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>-D<sub>2</sub>O) δppm 7.44(d,J=7.3Hz,2H),7.37-7.30(m,2H),7.30-7.23(m,1H),6.85(s,1H),5.12(s,2H),4.22(br s,4H),4.00(s,2H),3.34(br s,2H),3.02(br s,2H),2.20(s,6H);MS(APCI<sup>+</sup>)m/z 500.4[M+H]<sup>+</sup>。

[1571] 实施例113B:5-{2-[(3,5-二甲基-1H-吡啶-4-基)甲基]-8-氟-6-羟基-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基}-1λ<sup>6</sup>,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮

[1572] 在氮气气氛下随搅拌将含有5-{6-(苯甲氧基)-2-[(3,5-二甲基-1H-吡啶-4-基)甲基]-8-氟-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基}-1λ<sup>6</sup>,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮(0.044g,0.088mmol,实施例113A)和1,2,3,4,5-五甲基苯(0.039g,0.26mmol)在二氯甲烷(0.88mL)中的悬浮液的小瓶冷却至-78℃。接下来,缓慢加入三氯硼烷(1.0M二氯甲烷溶液)(0.71mL,0.71mmol)。在-78℃下将所得茶色混合物搅拌10分钟,然后将干冰-丙酮浴替换为冰-水浴。10分钟之后,将混合物再冷却至-78℃,用二氯甲烷(5mL)稀释并且通过相继加入乙酸乙酯(3mL)和乙醇(3mL)进行淬灭。然后允许混合物升温至环境温度并搅拌15分钟。在减压下浓缩混合物,然后与乙醇(2×5mL)一起共蒸发。使用反相色谱法[60g Biotage<sup>®</sup> SfärC18 Duo 100 Å 30μm柱,10-100%梯度的甲醇/水(用0.025M碳酸氢铵水溶液缓冲,用干冰调节至pH 7)]纯化残余物,得到标题化合物(0.023g,0.056mmol,64%产率)。<sup>1</sup>H NMR(600MHz,DMSO-d<sub>6</sub>-D<sub>2</sub>O) δppm 6.55(s,1H),4.05(br s,4H),3.97(s,2H),3.24(br s,2H),2.92(br s,2H),2.18(s,6H);MS(APCI<sup>+</sup>)m/z 410.3[M+H]<sup>+</sup>。

[1573] 实施例113C:3,5-二甲基-1H-吡啶-4-甲醛

[1574] 向烧瓶中加入(3,5-二甲基-1H-吡啶-4-基)甲醇(0.188g,1.49mmol)和二氯甲烷(7.5mL)。在环境温度下搅拌白色悬浮液并且分数份加入戴斯-马丁过碘烷(0.948g,2.24mmol)。2小时之后,通过在叔丁基甲基醚辅助下经硅藻土过滤来去除固体物质。在减压下浓缩滤液。用叔丁基甲基醚(50mL)处理残余物并且经硅藻土过滤。将滤液与0.1M硫代硫酸钠/饱和碳酸氢钠水溶液(1:1v/v)(50mL)一起搅拌15分钟。然后分离诸层,并且用叔丁基甲基醚(2×50mL)萃取水相。合并有机相,用水、盐水洗涤,经硫酸钠干燥,并且在减压下浓缩,得到标题化合物(0.085g,0.69mmol,46%产率)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,CDCl<sub>3</sub>) δppm 9.97(s,1H),2.52(s,6H)。

[1575] 实施例114:5-{8-氟-6-羟基-2-[(1,3,5-三甲基-1H-吡啶-4-基)甲基]-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基}-1λ<sup>6</sup>,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮(化合物213)

[1576] 实施例114A:5-{6-(苯甲氧基)-8-氟-2-[(1,3,5-三甲基-1H-吡啶-4-基)甲基]-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基}-1λ<sup>6</sup>,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮

[1577] 向含有实施例93A的产物(理论上0.15mmol)的小瓶中加入1,2-二氯乙烷(0.77mL)

和三乙胺(0.043mL,0.31mmol)。将混合物搅拌5分钟,然后加入1,3,5-三甲基-1H-吡啶-4-甲醛(0.032g,0.23mmol)。10分钟之后,加入三乙酰氧基硼氢化钠(0.081g,0.38mmol)。13小时之后,在二氯甲烷辅助下将反应混合物倒入饱和碳酸氢钠水溶液(20mL)中。将所得两相混合物搅拌20分钟。然后分离诸层,并且用二氯甲烷(2×20mL)萃取水相。合并有机相,用盐水洗涤,经硫酸钠干燥,并且在减压下浓缩。使用反相色谱法[100g Isco RediSep Rf Gold<sup>®</sup>C18柱,10-100%梯度的甲醇/水(用0.025M碳酸氢铵水溶液缓冲,用干冰调节至pH 7)]纯化残余物,得到标题化合物(0.050g,0.097mmol,64%产率)。<sup>1</sup>H NMR(600MHz,DMSO-d<sub>6</sub>-D<sub>2</sub>O) δppm 7.48-7.42(m,2H),7.36-7.30(m,2H),7.30-7.24(m,1H),6.84(s,1H),5.12(s,2H),4.17(br s,4H),3.99(s,2H),3.63(s,3H),3.27(br s,2H),2.98(br s,2H),2.22(s,3H),2.14(s,3H);MS(APCI<sup>+</sup>)m/z 514.4[M+H]<sup>+</sup>。

[1578] 实施例114B:5-{8-氟-6-羟基-2-[(1,3,5-三甲基-1H-吡啶-4-基)甲基]-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基}-1λ<sup>6</sup>,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮

[1579] 在氮气气氛下随搅拌将含有5-{6-(苯甲氧基)-8-氟-2-[(1,3,5-三甲基-1H-吡啶-4-基)甲基]-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基}-1λ<sup>6</sup>,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮(0.047g,0.092mmol,实施例114A)和1,2,3,4,5-五甲基苯(0.041g,0.28mmol)在二氯甲烷(0.92mL)中的悬浮液的小瓶冷却至-78℃。接下来,缓慢加入三氯硼烷(1.0M二氯甲烷溶液)(0.73mL,0.73mmol)。在-78℃下将所得茶色混合物搅拌10分钟,然后将干冰-丙酮浴替换为冰-水浴。10分钟之后,将混合物再冷却至-78℃,用二氯甲烷(5mL)稀释并且通过相继加入乙酸乙酯(3mL)和乙醇(3mL)进行淬灭。然后允许混合物升温至环境温度并搅拌15分钟。在减压下浓缩混合物,然后与乙醇(2×5mL)一起共蒸发。使用反相色谱法[60g Biotage<sup>®</sup> SfärC18 Duo 100 Å 30μm柱,10-100%梯度的甲醇/水(用0.025M碳酸氢铵水溶液缓冲,用干冰调节至pH 7)]纯化残余物,得到标题化合物(0.028g,0.066mmol,72%产率)。<sup>1</sup>H NMR(600MHz,吡啶-d<sub>5</sub>) δppm 6.77(s,1H),4.66(s,2H),3.78(s,2H),3.67(s,2H),3.63(s,3H),2.83(s,4H),2.39(s,3H),2.15(s,3H);MS(APCI<sup>+</sup>)m/z 424.2[M+H]<sup>+</sup>。

[1580] 实施例114C:1,3,5-三甲基-1H-吡啶-4-甲醛

[1581] 向烧瓶中加入(1,3,5-三甲基-1H-吡啶-4-基)甲醇(0.209g,1.49mmol)和二氯甲烷(7.5mL)。在环境温度下搅拌白色悬浮液并且分数份加入戴斯-马丁过碘烷(0.759g,1.79mmol)。2小时之后,通过在叔丁基甲基醚辅助下经硅藻土过滤来去除固体物质。在减压下浓缩滤液。用叔丁基甲基醚(50mL)处理残余物并且经硅藻土过滤。将滤液与0.1M硫代硫酸钠/饱和碳酸氢钠水溶液(1:1v/v)(50mL)一起搅拌15分钟。然后分离诸层,并且用叔丁基甲基醚(2×50mL)萃取水相。合并有机相,用水和盐水洗涤,经硫酸钠干燥,并且在减压下浓缩,得到标题化合物(0.101g,0.731mmol,49%产率)。<sup>1</sup>H NMR(600MHz,CDCl<sub>3</sub>) δppm 9.89(s,1H),3.73(s,3H),2.50(s,3H),2.42(s,3H)。

[1582] 实施例115:5-{8-氟-6-羟基-2-[2-(环氧乙烷-4-基)乙基]-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基}-1λ<sup>6</sup>,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮(化合物214)

[1583] 实施例115A:5-{6-(苯甲氧基)-8-氟-2-[2-(环氧乙烷-4-基)乙基]-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基}-1λ<sup>6</sup>,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮

[1584] 向含有实施例93A的产物(理论上0.15mmol)的小瓶中加入1,2-二氯乙烷(0.77mL)

和三乙胺(0.043mL,0.31mmol)。将混合物搅拌5分钟,然后加入2-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙醛(0.029g,0.23mmol)。10分钟之后,加入三乙酰氧基硼氢化钠(0.081g,0.38mmol)。14小时之后,在二氯甲烷辅助下将反应混合物倒入饱和碳酸氢钠水溶液(20mL)中。将所得两相混合物搅拌20分钟。然后分离诸层,并且用二氯甲烷(2×20mL)萃取水相。合并有机相,用盐水洗涤,经硫酸钠干燥,并且在减压下浓缩,得到标题化合物。该物质未进行进一步纯化便使用。MS(APCI<sup>+</sup>)m/z 504.3[M+H]<sup>+</sup>。

[1585] 实施例115B:5-[8-氟-6-羟基-2-[2-(环氧乙烷-4-基)乙基]-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基]-1λ<sup>6</sup>,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮

[1586] 在氮气气氛下随搅拌将含有5-[6-(苯甲氧基)-8-氟-2-[2-(环氧乙烷-4-基)乙基]-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基]-1λ<sup>6</sup>,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮(理论上0.15mmol)和1,2,3,4,5-五甲基苯(0.068g,0.46mmol)在二氯甲烷(1.5mL)中的悬浮液的烧瓶冷却至-78℃。接下来,缓慢加入三氯硼烷(1.0M二氯甲烷溶液)(1.2mL,1.2mmol)。在-78℃下将所得茶色混合物搅拌15分钟,然后将干冰-丙酮浴替换为冰-水浴。15分钟之后,将混合物再冷却至-78℃,用二氯甲烷(5mL)稀释并且通过相继加入乙酸乙酯(3mL)和乙醇(3mL)进行淬灭。然后允许混合物升温至环境温度并搅拌15分钟。在减压下浓缩混合物,然后与乙醇(2×5mL)一起共蒸发。使用反相色谱法[120g Biotage<sup>®</sup> Sfär C18 Duo 100 Å 30μm柱,10-100%梯度的甲醇/水(用0.025M碳酸氢铵水溶液缓冲,用干冰调节至pH 7)]纯化残余物,得到标题化合物(0.026g,0.064mmol,42%产率)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>-D<sub>2</sub>O)δppm 6.58(s,1H),4.18(s,2H),3.99(s,2H),3.79(dd,J=11.1,3.4Hz,2H),3.40-3.30(m,2H),3.25(td,J=11.7,1.9Hz,2H),3.21-3.13(m,2H),2.97(t,J=6.2Hz,2H),1.69-1.60(m,2H),1.60-1.47(m,3H),1.25-1.09(m,2H);MS(APCI<sup>+</sup>)m/z414.3[M+H]<sup>+</sup>。

[1587] 实施例116:5-[2-(2-环己基-2-羟基乙基)-8-氟-6-羟基-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基]-1λ<sup>6</sup>,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮(化合物215)

[1588] 实施例116A:5-[6-(苯甲氧基)-2-(2-环己基-2-羟基乙基)-8-氟-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基]-1λ<sup>6</sup>,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮氨盐

[1589] 在23℃下将5-[6-(苯甲氧基)-8-氟-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基]-1λ<sup>6</sup>,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮三氟乙酸盐(标称0.19mmol,1当量,实施例54A)、过氯酸钠(96mg,0.78mmol,4.0当量)和2-环己基环氧乙烷(50mg,0.39mmol,2.0当量)在乙腈(0.5mL)中的悬浮液搅拌66小时。在23℃下加入额外的过氯酸钠(114mg,0.93mmol,4.8当量)。在23℃下将反应混合物搅拌5小时。然后用水(0.5mL)和二甲亚砜(1.0mL)稀释混合物。通过反相快速柱色谱法(100g RediSep Gold<sup>®</sup> C18柱,用10-100% [v/v] 甲醇-0.025M碳酸氢铵水溶液[用固体二氧化碳进行酸化]梯度洗脱10倍柱体积,然后用100%甲醇等度洗脱3倍柱体积,流速=80mL/min)纯化经过稀释的混合物,得到标题化合物(37mg,0.069mmol,37%产率)。MS(APCI<sup>+</sup>)m/z 518[M+H]<sup>+</sup>。

[1590] 实施例116B:5-[2-(2-环己基-2-羟基乙基)-8-氟-6-羟基-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基]-1λ<sup>6</sup>,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮

[1591] 在-78℃下将三氯化硼在二氯甲烷中的溶液(1.0M,1.07mL,1.07mmol,15.0当量)加入实施例116A的产物(52mg,0.071mmol,1当量)在二氯甲烷(0.7mL)中的悬浮液。立即将

反应容器转移至0℃冷却浴。在0℃下将反应混合物搅拌40分钟。然后将反应容器转移至-78℃冷却浴并且在10分钟内冷却至-78℃。然后在-78℃下用乙酸乙酯(1.0mL)和乙醇(1.0mL)相继稀释反应混合物。在15分钟内将经过稀释的混合物升温至23℃。浓缩经过升温的混合物。将所获得的残余物与20%丙酮-庚烷(3×2.0mL)一起湿磨,得到标题化合物(9.0mg, 0.021mmol, 30%产率)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ<sub>ppm</sub> 6.73(s, 1H), 4.52(s, 2H), 4.21-4.08(m, 2H), 3.64-3.45(m, 3H), 2.96(dt, J=10.9, 5.6Hz, 2H), 1.80-0.89(m, 13H); MS (APCI<sup>+</sup>) m/z 428 [M+H]<sup>+</sup>。

[1592] 实施例117: 5-[8-氟-6-羟基-2-(2-甲氧基乙基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基]-1λ<sup>6</sup>,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮(化合物216)

[1593] 实施例117A: 5-[6-(苯甲氧基)-8-氟-2-(2-甲氧基乙基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基]-1λ<sup>6</sup>,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮

[1594] 向含有实施例65A的产物(150mg, 0.297mmol)在乙腈(1.5ml)中的悬浮液的小瓶中加入碳酸钾(205mg, 1.484mmol),并且在环境温度下将混合物搅拌10分钟。然后加入1-溴-2-甲氧基乙烷(0.028mL, 0.298mmol),并且将混合物加热至50℃后维持40小时。将溶液冷却至室温,然后经硅藻土过滤,用乙腈和甲醇相继洗脱。在减压下浓缩滤液。通过玻璃微纤维玻璃料过滤残余物,并且用最小量的甲醇冲洗。通过反相HPLC[Waters XBridge<sup>TM</sup> RP18柱, 5μm, 30×100mm, 流速40mL/min, 5-100%梯度的乙腈/缓冲液(0.025M碳酸氢铵水溶液,用氢氧化铵调节至pH 10)]纯化所得溶液,得到标题化合物(93mg, 0.207mmol, 69.7%产率)。MS (APCI<sup>+</sup>) m/z 450 [M+H]<sup>+</sup>。

[1595] 实施例117B: 5-[8-氟-6-羟基-2-(2-甲氧基乙基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基]-1λ<sup>6</sup>,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮

[1596] 将三氯硼烷(1.0M二氯甲烷溶液, 1068μL, 1.068mmol)逐滴加入含有实施例117A的产物(60mg, 0.133mmol)和1,2,3,4,5-五甲基苯(59.4mg, 0.400mmol)在二氯甲烷(0.929ml)中的悬浮液的小瓶中,冷却至-78℃。在-78℃下将所得混合物搅拌15分钟,然后在0℃下搅拌45分钟,然后在环境温度下搅拌1.5小时。将混合物冷却回-78℃,用二氯甲烷(5mL)稀释并且利用加入乙酸乙酯(3mL)和乙醇(3mL)进行淬灭。然后将混合物升温至环境温度并且再搅拌15分钟。用乙醇稀释混合物并且在减压下浓缩。通过玻璃微纤维玻璃料过滤残余物,并且用最小量的甲醇冲洗。通过反相HPLC[Waters XBridge<sup>TM</sup> RP18柱, 5μm, 30×100mm, 流速40mL/min, 5-100%梯度的乙腈/缓冲液(0.025M碳酸氢铵水溶液,用氢氧化铵调节至pH 10)]纯化所得溶液,得到标题化合物的铵盐(24.1mg, 0.067mmol, 50.2%产率)。<sup>1</sup>H NMR(600MHz, DMSO-d<sub>6</sub>/D<sub>2</sub>O) δ<sub>ppm</sub> 7.36(s, 3H), 6.61(d, J=4.8Hz, 1H), 4.24(s, 2H), 3.99(s, 2H), 3.76(t, J=5.0Hz, 2H), 3.38(s, 4H), 3.33(s, 3H), 3.02(s, 2H); MS (APCI<sup>+</sup>) m/z 360.33 [M+H]<sup>+</sup>。

[1597] 实施例118: 5-[8-氟-6-羟基-2-(3-甲氧基丙基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基]-1λ<sup>6</sup>,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮(化合物217)

[1598] 实施例118A: 5-[6-(苯甲氧基)-8-氟-2-(3-甲氧基丙基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基]-1λ<sup>6</sup>,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮

[1599] 向含有实施例65A的产物(100mg, 0.198mmol)在乙腈(1.5ml)中的悬浮液的小瓶中加入碳酸钾(137mg, 0.989mmol)和1-溴-3-甲氧基丙烷(0.033mL, 0.297mmol)。在60℃下将混合物搅拌4小时。将溶液与过量乙腈一起经硅藻土垫过滤并且在减压下浓缩。然后通过玻

玻璃纤维玻璃料过滤残余物,用最小量的甲醇冲洗。通过反相HPLC[Waters XBridge™ RP18柱,5 $\mu$ m,30 $\times$ 100mm,流速40mL/min,5-100%梯度的乙腈/缓冲液(0.025M碳酸氢铵水溶液,用氢氧化铵调节至pH 10)]纯化所得溶液,得到标题化合物(40.4mg,0.087mmol,44.1%产率)。MS(APCI<sup>+</sup>)m/z 464[M+H]<sup>+</sup>。

[1600] 实施例118B:5-[8-氟-6-羟基-2-(3-甲氧基丙基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基]-1 $\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮

[1601] 将三氯化硼(1.0M二氯甲烷溶液,604 $\mu$ L,0.604mmol)逐滴加入含有实施例118A的产物(35mg,0.076mmol)和1,2,3,4,5-五甲基苯(33.6mg,0.227mmol)在二氯甲烷(755 $\mu$ L)中的悬浮液的小瓶中,冷却至-78 $^{\circ}$ C。在-78 $^{\circ}$ C下将所得混合物搅拌15分钟,然后在0 $^{\circ}$ C下搅拌15分钟。将混合物冷却回-78 $^{\circ}$ C,用二氯甲烷(5mL)稀释并且用乙酸乙酯(3mL)和乙醇(3mL)进行淬灭。将混合物升温至环境温度并搅拌15分钟。用乙醇稀释混合物并且在减压下浓缩。通过玻璃纤维玻璃料过滤残余物,用最小量的甲醇冲洗。通过反相HPLC[Waters XBridge™ RP18柱,5 $\mu$ m,30 $\times$ 100mm,流速40mL/min,5-100%梯度的乙腈/缓冲液(0.025M碳酸氢铵水溶液,用氢氧化铵调节至pH 10)]纯化所得滤液,得到呈铵盐形式的标题化合物(23.7mg,0.058mmol,77%产率)。<sup>1</sup>H NMR(500MHz,DMSO-d<sub>6</sub>/D<sub>2</sub>O)  $\delta$ ppm 7.31(s,6H),6.59(s,1H),4.13(s,4H),3.98(s,2H),3.41(t,J=5.9Hz,2H),3.23(s,3H),2.98(s,2H),1.97(s,2H);MS(APCI<sup>+</sup>)m/z 374[M+H]<sup>+</sup>。

[1602] 实施例119:5-[2-(3-氨基丙基)-8-氟-6-羟基-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基]-1 $\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮(化合物218)

[1603] 实施例119A:{3-[6-(苯甲氧基)-8-氟-7-(1,1,4-三氧代-1 $\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-2-基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基]丙基}氨基甲酸叔丁酯铵盐

[1604] 在23 $^{\circ}$ C下将三乙胺(0.12mL,0.86mmol,3.4当量)加入5-[6-(苯甲氧基)-8-氟-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基]-1 $\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮三氟乙酸盐(标称0.25mmol,1当量,实施例54A)在乙腈(0.80mL)中的悬浮液。在23 $^{\circ}$ C下将反应混合物搅拌30分钟。在23 $^{\circ}$ C下加入(3-氧代丙基)氨基甲酸叔丁酯(57mg,0.33mmol,1.3当量)在乙腈(0.3mL)中的溶液。在23 $^{\circ}$ C下将反应混合物搅拌3分钟。在23 $^{\circ}$ C下一次性加入三乙酰氧基硼氢化钠(135mg,0.64mmol,2.5当量)。在23 $^{\circ}$ C下将反应混合物搅拌1.5小时。用硫酸氢钠水溶液(1.0mL,注意:气体逸出)和二甲亚砜(1.0mL)相继稀释反应混合物。通过反相快速柱色谱法(50g RediSep Rf Gold® C18柱,用10-100% [v/v] 甲醇-0.025M碳酸氢铵水溶液[用固体二氧化碳进行酸化]梯度洗脱10倍柱体积,然后用100%甲醇等度洗脱3倍柱体积,流速=60mL/min)纯化经过稀释的混合物,得到标题化合物(70mg,0.12mmol,50%产率,两个步骤)。MS(APCI<sup>+</sup>)m/z 549[M+H]<sup>+</sup>。

[1605] 实施例119B:5-[2-(3-氨基丙基)-8-氟-6-羟基-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基]-1 $\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮双(盐酸)盐

[1606] 在-78 $^{\circ}$ C下将三氯化硼在二氯甲烷中的溶液(1.0M,2.06mL,2.06mmol,14.5当量)加入实施例119A的产物(78mg,0.142mmol,1当量)在二氯甲烷(1.4mL)中的悬浮液中。立即将反应容器转移至0 $^{\circ}$ C冷却浴。在0 $^{\circ}$ C下将反应混合物搅拌30分钟。然后将反应容器转移至-78 $^{\circ}$ C冷却浴并且在15分钟内冷却至-78 $^{\circ}$ C。在-78 $^{\circ}$ C下加入额外的三氯化硼在二氯甲烷中的溶液(1.0M,1.00mL,1.00mmol,9.5当量)。立即将反应容器从其冷却浴中取出并且在1.5小

时内升温至23℃。将反应容器转移至-78℃冷却浴并且在15分钟内冷却至-78℃。然后在-78℃下用乙酸乙酯(1.0mL)和乙醇(1.0mL)相继稀释反应混合物。在15分钟内将经过稀释的混合物升温至23℃。浓缩经过升温的混合物。将所获得的残余物相继与乙醇(3×1.0mL)、乙腈(1.0mL)和乙酸乙酯(1.0mL)一起湿磨,得到标题化合物(55mg,0.13mmol,90%产率)。<sup>1</sup>H NMR(600MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δppm 10.89(bs,1H),10.13(bs,1H),6.63(s,1H),4.46-4.36(m,1H),4.17-4.08(m,3H),3.71-3.58(m,2H),3.32-3.13(m,4H),2.99-2.86(m,2H),2.19-2.07(m,2H);MS(APCI<sup>+</sup>)m/z 359[M+H]<sup>+</sup>。

[1607] 实施例120:5-[8-氟-6-羟基-2-[3-(哌啶-4-基)丙基]-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基]-1λ<sup>6</sup>,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮(化合物219)

[1608] 实施例120A:4-[3-[6-(苯甲氧基)-8-氟-7-(1,1,4-三氧代-1λ<sup>6</sup>,2,5-噻二唑烷-2-基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基]丙基]哌啶-1-甲酸叔丁酯

[1609] 将三乙胺(0.100mL,0.718mmol)加入实施例65A的产物(182mg,0.359mmol)在二氯甲烷(1mL)中的悬浮液中,并且在环境温度下将所得混合物搅拌5分钟。然后加入含4-(3-氧代丙基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(130mg,0.539mmol)的二氯甲烷(1mL),并且允许将所得混合物再搅拌10分钟。然后,加入三乙酰氧基硼氢化钠(190mg,0.898mmol),并且在环境温度下将反应混合物搅拌48小时。然后用二氯甲烷稀释反应混合物并且与饱和碳酸氢钠(20mL)一起搅拌20分钟。用二氯甲烷萃取混合物,经硫酸钠干燥,过滤并且在减压下浓缩。通过反相色谱法(60g Biotage<sup>®</sup> Sfär C18 Duo 100 Å 30μm柱,流速50mL/min,10至100%甲醇/水[用0.025M碳酸氢铵水溶液缓冲,用CO<sub>2</sub>(s)调节至pH 7])纯化残余物,得到标题化合物(73.4mg,0.119mmol,33.1%产率)。MS(APCI<sup>+</sup>)m/z 618[M+H]<sup>+</sup>。

[1610] 实施例120B:5-[8-氟-6-羟基-2-[3-(哌啶-4-基)丙基]-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基]-1λ<sup>6</sup>,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮

[1611] 将三氯硼烷(1.0M二氯甲烷溶液,778μL,0.778mmol)逐滴加入含有实施例120A的产物(60mg,0.097mmol)和1,2,3,4,5-五甲基苯(43.3mg,0.292mmol)在二氯甲烷(973μL)中的悬浮液的小瓶中,冷却至-78℃。在-78℃下将所得混合物搅拌15分钟,然后在0℃下搅拌15分钟。将混合物冷却回-78℃,用二氯甲烷(5mL)稀释并且用乙酸乙酯(3mL)和乙醇(3mL)进行淬灭。然后将混合物升温至环境温度并搅拌15分钟。用乙醇稀释混合物并且在减压下浓缩。通过玻璃微纤维玻璃料过滤残余物,用最少量的甲醇冲洗。通过反相HPLC[Waters XBridge<sup>™</sup>RP18柱,5μm,30×100mm,流速40mL/min,5-100%梯度的乙腈/缓冲液(0.025M碳酸氢铵水溶液,用氢氧化铵调节至pH 10)]纯化滤液,得到标题化合物(10.5mg,0.025mmol,25.3%产率)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>/D<sub>2</sub>O) δppm 6.56(s,1H),3.99(s,2H),3.28-3.20(m,2H),3.16(s,3H),2.92(s,3H),2.82(td,J=12.8,3.0Hz,2H),1.87-1.76(m,3H),1.67(s,2H),1.54(s,1H),1.32-1.17(m,,5H);MS(APCI<sup>+</sup>)m/z 427[M+H]<sup>+</sup>。

[1612] 实施例121:5-[8-氟-6-羟基-2-(3-甲基丁基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基]-1λ<sup>6</sup>,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮(化合物220)

[1613] 实施例121A:5-[6-(苯甲氧基)-8-氟-2-(3-甲基丁基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基]-1λ<sup>6</sup>,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮氨盐

[1614] 在23℃下将三乙胺(0.11mL,0.79mmol,3.1当量)和异戊醛(0.04mL,0.37mmol,1.5当量)相继加入5-[6-(苯甲氧基)-8-氟-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基]-1λ<sup>6</sup>,2,5-噻二唑烷-

1,1,3-三酮三氟乙酸盐(标称0.254mmol,1当量,实施例54A)在乙腈(0.6mL)中的悬浮液。在23°C下将反应混合物搅拌5分钟。在加入异戊醛1分钟内观察到悬浮的反应物显著溶解。在23°C下一次性加入三乙酰氧基硼氢化钠(75mg,0.36mmol,1.4当量)。在23°C下将反应混合物搅拌1小时。用饱和氯化铵水溶液(0.5mL)和二甲基亚砜(3.0mL)稀释反应混合物。通过反相快速柱色谱法(50g RediSep Rf Gold<sup>®</sup> C18柱,用10-100% [v/v] 甲醇-0.025M碳酸氢铵水溶液[用固体二氧化碳进行酸化]梯度洗脱10倍柱体积,然后用100%甲醇等度洗脱3倍柱体积,流速=60mL/min)纯化经过稀释的混合物,得到标题化合物(82mg,0.17mmol,70%产率,两个步骤);MS (APCI<sup>+</sup>) m/z 462 [M+H]<sup>+</sup>。

[1615] 实施例121B:5-[8-氟-6-羟基-2-(3-甲基丁基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基]-1λ<sup>6</sup>,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮盐酸盐

[1616] 在-78°C下将三氯化硼在二氯甲烷中的溶液(1.0M,1.80mL,1.80mmol,10.1当量)加入实施例121A的产物(82mg,0.178mmol,1当量)在二氯甲烷(1.0mL)中的悬浮液。立即将反应容器转移至0°C冷却浴。在0°C下将反应混合物搅拌30分钟。然后将反应容器转移至-78°C冷却浴并且在15分钟内冷却至-78°C。在-78°C下用乙醇(1.0mL)缓慢稀释反应混合物。在15分钟内将经过稀释的混合物升温至23°C。浓缩经过升温的混合物。将所获得的残余物相继与乙醇(3×1.0mL)、乙腈(1.0mL)和乙酸乙酯(1.0mL)一起湿磨,得到标题化合物(8.0mg,0.016mmol,11%产率)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δppm 10.33 (bs, 1H), 9.84 (bs, 1H), 6.61 (s, 1H), 4.46 (d, J=15.2Hz, 1H), 4.20 (s, 2H), 4.13 (dd, J=15.5, 7.8Hz, 1H), 3.31-2.93 (m, 6H), 1.71-1.56 (m, 3H), 0.92 (d, J=5.5Hz); MS (APCI<sup>+</sup>) m/z 372 [M+H]<sup>+</sup>。

[1617] 实施例122:8-氟-6-羟基-7-(1,1,4-三氧代-1λ<sup>6</sup>,2,5-噻二唑烷-2-基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-甲酸叔丁酯(化合物221)

[1618] 向含有5%钨/碳(0.140g,0.613mmol)的20mL Barnstead Hast C反应器中加入6-(苯甲氧基)-8-氟-7-(1,1,4-三氧代-1λ<sup>6</sup>,2,5-噻二唑烷-2-基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-甲酸叔丁酯(0.075g,0.15mmol,实施例44H)和四氢呋喃(4mL)。在50°C下在64psi氢气气氛下将所得混合物搅拌25小时。然后通过过滤来去除催化剂并且用甲醇洗涤。在减压下浓缩滤液并且使用反相色谱法[120g Biotage<sup>®</sup> Sfär C18 Duo 100 Å 30μm柱,10-100%梯度的甲醇/水(用0.025M碳酸氢铵水溶液缓冲,用干冰调节至pH 7)]进行纯化,得到呈相应铵盐形式的标题化合物以及一些杂质。使用反相色谱法[30g Biotage<sup>®</sup> Sfär C18 Duo 100 Å 30μm柱,10-100%梯度的甲醇/水(用0.025M碳酸氢铵水溶液缓冲,用干冰调节至pH 7)]再纯化该混合物,得到呈相应铵盐形式的标题化合物(0.023g,0.055mmol,36%产率)。<sup>1</sup>H NMR (600MHz, DMSO-d<sub>6</sub>-D<sub>2</sub>O) δppm 6.51 (s, 1H), 4.34 (s, 2H), 3.97 (s, 2H), 3.49 (t, J=5.8Hz, 2H), 2.66 (t, J=5.9Hz, 2H), 1.39 (s, 9H); MS (ESI<sup>-</sup>) m/z 400.1 [M-H]<sup>-</sup>。

[1619] 实施例123:5-{8-氟-6-羟基-2-[(7-氧杂双环[2.2.1]庚-2-基)甲基]-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基}-1λ<sup>6</sup>,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮(化合物222)

[1620] 实施例123A:5-{6-(苯甲氧基)-8-氟-2-[(7-氧杂双环[2.2.1]庚-2-基)甲基]-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基}-1λ<sup>6</sup>,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮氨盐

[1621] 在23°C下将三乙胺(0.21mL,1.50mmol,3.0当量)和7-氧杂双环[2.2.1]庚烷-2-甲醛(82mg,0.65mmol,1.3当量)相继加入5-[6-(苯甲氧基)-8-氟-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-

基]-1λ<sup>6</sup>,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮三氟乙酸盐(标称0.5mmol,1当量,实施例54A)在乙腈(1.0mL)中的悬浮液中。在23℃下将反应混合物搅拌5分钟。在23℃下一次性加入三乙酰氧基硼氢化钠(138mg,0.65mmol,1.3当量)。在23℃下将反应混合物搅拌18小时。用饱和氯化铵水溶液(0.6mL)和二甲亚砜(3.0mL)稀释反应混合物。通过反相快速柱色谱法(50g RediSep Rf Gold<sup>®</sup>C18柱,用10-100% [v/v] 甲醇-0.025M碳酸氢铵水溶液[用固体二氧化碳进行酸化]梯度洗脱10倍柱体积,然后用100%甲醇等度洗脱3倍柱体积,流速=60mL/min)纯化经过稀释的混合物,得到标题化合物(224mg,0.432mmol,89%产率,两个步骤)。MS (APCI<sup>+</sup>) m/z 502 [M+H]<sup>+</sup>。

[1622] 实施例123B:5-{8-氟-6-羟基-2-[(7-氧杂双环[2.2.1]庚-2-基)甲基]-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基}-1λ<sup>6</sup>,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮氨盐在23℃下将钨/碳(10重量%,42mg,0.04mmol,10.0mol%)、甲酸铵(126mg,1.99mmol,5.0当量)和实施例123A的产物(200mg,0.399mmol,1当量)在乙醇(2.0mL)中的悬浮液搅拌3小时。通过硅藻土塞(1.0cm×0.5cm)过滤反应混合物。用甲醇(3×1.0mL)冲洗滤饼。合并滤液并浓缩。通过反相快速柱色谱法(50g RediSep Rf Gold<sup>®</sup>C18柱,用10-100% [v/v] 甲醇-0.025M碳酸氢铵水溶液[用固体二氧化碳进行酸化]梯度洗脱10倍柱体积,然后用100%甲醇等度洗脱3倍柱体积,流速=60mL/min)纯化所获得的残余物,得到标题化合物(130mg,0.30mmol,76%产率)。<sup>1</sup>H NMR (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δppm 9.66 (bs, 1H), 6.56 (s, 1H), 4.61-4.39 (m, 2H), 4.03 (s, 2H), 3.11-2.77 (m, 2H), 2.45-2.21 (m, 1H), 1.80-1.66 (m, 1H), 1.62-1.25 (m, 5H); MS (APCI<sup>+</sup>) m/z 412 [M+H]<sup>+</sup>。

[1623] 实施例124:5-{7-[(3,3-二氟丙基)氨基]-1-氟-3-羟基-5,6,7,8-四氢萘-2-基}-1λ<sup>6</sup>,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮(化合物223)

[1624] 实施例124A:5-{3-(苯甲氧基)-7-[(3,3-二氟丙基)氨基]-1-氟-5,6,7,8-四氢萘-2-基}-1λ<sup>6</sup>,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮

[1625] 向实施例67F的产物(0.5294g,1.309mmol)和3,3-二氟丙-1-胺盐酸盐(0.254g,1.931mmol)在乙醇(10mL)中的悬浮液加入三乙胺(0.550mL,3.93mmol)。30分钟之后,加入呈固体形式的氰基硼氢化钠(0.099g,1.571mmol)。16小时之后,用氢氧化铵(0.150mL,7.85mmol)淬灭反应混合物,并且用乙腈(10mL)和水(2mL)稀释所得混合物。加入 Celite<sup>®</sup>(4g),并且真空浓缩混合物,得到白色粉末。将所得混合物干式负载至Teledyne ISCO 275g反相C18柱上并且用10-100%甲醇/缓冲液(0.025M碳酸氢铵水溶液,通过加入干冰酸化至pH 7)梯度洗脱,得到标题化合物(0.3947g,0.816mmol,62.4%产率)。MS (APCI<sup>+</sup>) m/z 484 [M+H]<sup>+</sup>。

[1626] 实施例124B:5-{7-[(3,3-二氟丙基)氨基]-1-氟-3-羟基-5,6,7,8-四氢萘-2-基}-1λ<sup>6</sup>,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮

[1627] 沿烧瓶侧壁向5-{3-(苯甲氧基)-7-[(3,3-二氟丙基)氨基]-1-氟-5,6,7,8-四氢萘-2-基}-1λ<sup>6</sup>,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮(0.3947g,0.816mmol)和五甲基苯(0.225g,1.518mmol)在二氯甲烷(8mL)和1,2-二氯乙烷(4mL)中的-78℃悬浮液中缓慢加入三氯化硼溶液(9.10mL,1M二氯甲烷溶液,9.10mmol)。将所得混合物搅拌5分钟,然后升温至0℃的内部温度,然后冷却至-78℃并且用乙酸乙酯(4mL)和乙醇(4mL)相继淬灭。将反应混合物升温

至环境温度并且真空浓缩。将粗固体与庚烷(3×5mL)、1:1乙酸乙酯/庚烷(2×5mL)和二氯甲烷(2×5mL)一起湿磨,得到残余物,将其溶解在甲醇(20mL)中。加入 Celite<sup>®</sup> (3g),并且真空浓缩混合物。将所得混合物干式负载至Teledyne ISCO 100g反相C18柱上并且用10-100%甲醇/缓冲液(0.025M碳酸氢铵水溶液,通过加入干冰酸化至pH 7)梯度洗脱,得到标题化合物(0.1798g,0.457mmol,60.2%产率)。<sup>1</sup>H NMR(600MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δppm 9.26(s,1H), 8.41(s,2H), 6.47(s,1H), 6.23(tt,J=56.0,4.3Hz,1H), 3.94(s,2H), 3.43(br s,1H), 3.17(t,J=7.8Hz,2H), 3.07(dd,J=16.0,5.5Hz,1H), 2.85-2.68(m,2H), 2.56-2.50(m,1H), 2.30-2.16(m,2H), 2.16-2.10(m,1H), 1.69(qd,J=11.2,5.5Hz,1H);MS(APCI<sup>+</sup>)m/z 394[M+H]<sup>+</sup>。

[1628] 实施例125:5-(8-氟-6-羟基-2-{1-[(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)甲基]氮杂环丁-3-基}-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基)-1λ<sup>6</sup>,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮(化合物224)

[1629] 实施例125A:3-[6-(苯甲氧基)-8-氟-7-(1,1,4-三氧代-1λ<sup>6</sup>,2,5-噻二唑烷-2-基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基]氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯铵盐

[1630] 向含有实施例93A的产物(理论上0.407mmol)的小瓶中加入1,2-二氯乙烷(2.0mL)和三乙胺(0.11mL,0.81mmol)。将混合物搅拌10分钟,然后加入3-氧代氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯(0.105g,0.611mmol)。30分钟之后,加入三乙酰氧基硼氢化钠(0.216g,1.02mmol)。12小时之后,在二氯甲烷辅助下将反应混合物倒入饱和碳酸氢钠水溶液(50mL)中。将所得两相混合物搅拌20分钟。然后分离诸层,并且用二氯甲烷(4×30mL)萃取水相。合并有机相,用盐水洗涤,经硫酸钠干燥,并且在减压下浓缩。使用反相色谱法[120g Agela Claricep<sup>™</sup>球形C18100 Å 40-60μm柱,10-100%梯度的甲醇/水(用0.025M碳酸氢铵水溶液缓冲,用干冰调节至pH 7)]纯化残余物,得到呈相应铵盐形式的标题化合物(0.207g,0.367mmol,90%产率)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>-D<sub>2</sub>O) δppm 7.49-7.43(m,2H), 7.36-7.31(m,2H), 7.31-7.25(m,1H), 6.76(s,1H), 5.09(s,2H), 3.98(s,2H), 3.95(s,2H), 3.81(s,2H), 3.54(s,2H), 3.45(s,1H), 2.80(d,J=6.0Hz,2H), 2.68(s,2H), 1.35(s,9H);MS(APCI<sup>+</sup>)m/z 588.3[M+CH<sub>3</sub>CN+H]<sup>+</sup>。

[1631] 实施例125B:5-[2-(氮杂环丁-3-基)-6-(苯甲氧基)-8-氟-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基]-1λ<sup>6</sup>,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮三氟乙酸盐

[1632] 将含有3-[6-(苯甲氧基)-8-氟-7-(1,1,4-三氧代-1λ<sup>6</sup>,2,5-噻二唑烷-2-基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基]氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯铵盐(0.180g,0.319mmol)在二氯甲烷(1.1mL)中的悬浮液的小瓶冷却至0℃。然后逐滴加入2,2,2-三氟乙酸(0.25mL,3.2mmol),然后去除冷却浴。1小时之后,在减压下浓缩反应混合物。将残余物与甲苯(2×1mL)一起共沸,然后与甲醇(1mL)一起共蒸发,得到标题化合物。该物质未进行进一步纯化便使用。MS(APCI<sup>+</sup>)m/z447.3[M+H]<sup>+</sup>。

[1633] 实施例125C:5-[6-(苯甲氧基)-8-氟-2-{1-[(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)甲基]氮杂环丁-3-基}-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基]-1λ<sup>6</sup>,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮

[1634] 向含有5-[2-(氮杂环丁-3-基)-6-(苯甲氧基)-8-氟-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基]-1λ<sup>6</sup>,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮三氟乙酸盐(理论上0.319mmol)的小瓶中加入1,2-二氯乙烷(1.6mL)和三乙胺(0.089mL,0.64mmol)。将混合物搅拌10分钟,然后加入1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-甲醛(0.066g,0.48mmol)。30分钟之后,加入三乙酰氧基硼氢化钠(0.169g,0.798mmol)。37小时之后,再加入1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-甲醛(0.066g,0.48mmol),继而

在15分钟后再加入三乙酰氧基硼氢化钠(0.169g,0.798mmol)。四十二小时后,在二氯甲烷辅助下将反应混合物倒入饱和碳酸氢钠水溶液(50mL)中。将所得两相混合物搅拌20分钟。然后分离诸层,并且用二氯甲烷(4×30mL)萃取水相。合并有机相,用盐水洗涤,经硫酸钠干燥,并且在减压下浓缩。使用反相色谱法[120gAgela Claricep™球形C18100 Å 40-60μm柱,10-100%梯度的甲醇/水(用0.025M碳酸氢铵水溶液缓冲,用干冰调节至pH 7)]纯化残余物,得到标题化合物(0.057g,0.10mmol,32%产率,两个步骤)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 9.58(br s,1H),7.53-7.44(m,2H),7.37-7.31(m,2H),7.31-7.22(m,1H),6.75(s,1H),5.11(s,2H),4.17(2个重叠的单峰,3H),4.04(br s,2H),3.98(s,2H),3.81(br s,1H),3.64(s,3H),3.47(s,2H),3.40(br s,1H),2.78(t,J=5.8Hz,2H),2.59(t,J=5.8Hz,2H),2.26(s,3H),2.16(s,3H);MS(APCI<sup>+</sup>)m/z 569.4[M+H]<sup>+</sup>。

[1635] 实施例125D:5-(8-氟-6-羟基-2-[1-[(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)甲基]氮杂环丁-3-基]-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基)-1λ<sup>6</sup>,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮

[1636] 向含有5%钯/碳(0.80g,3.5mmol)的20mL Barnstead Hast C反应器中加入5-[6-(苯甲氧基)-8-氟-2-[1-[(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)甲基]氮杂环丁-3-基]-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基]-1λ<sup>6</sup>,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮(0.070g,0.12mmol)和四氢呋喃(4mL)。在25℃下在45psi氢气气氛下将所得混合物搅拌42小时。然后通过过滤来去除催化剂并且用甲醇洗涤。在减压下浓缩滤液并且使用反相色谱法[60g Biotage® Sfar C18 Duo 100 Å 30μm柱,10-100%梯度的甲醇/水(用0.025M碳酸氢铵水溶液缓冲,用干冰调节至pH 7)]进行纯化,得到标题化合物(0.011g,0.024mmol,19%产率)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 9.21(s,1H),6.47(s,1H),4.11(s,2H),4.07-3.98(m,2H),3.94(s,2H),3.82(br s,2H),3.64(s,3H),3.41(s,3H),2.73(t,J=5.4Hz,2H),2.56(t,J=5.4Hz,2H),2.25(s,3H),2.15(s,3H);MS(APCI<sup>+</sup>)m/z 479.3[M+H]<sup>+</sup>。

[1637] 实施例126:5-[8-氟-6-羟基-2-[2-(7-氧杂双环[2.2.1]庚-2-基)乙基]-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基]-1λ<sup>6</sup>,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮(化合物225)

[1638] 实施例126A:2-(7-氧杂双环[2.2.1]庚-2-基)乙醛

[1639] 在0℃下将叔丁醇钾在四氢呋喃中的溶液(1.0M,1.0mL,1.0mmol,1.1当量)加入氯化(甲氧基甲基)三苯基膦(326mg,0.95mmol,1.0当量)在四氢呋喃(5mL)中的悬浮液中。在0℃下将反应混合物搅拌5分钟。在0℃下加入7-氧杂双环[2.2.1]庚烷-2-甲醛(120mg,0.95mmol,1当量)在四氢呋喃(1.0mL)中的溶液。在0℃下将反应混合物搅拌5分钟。薄层色谱法分析表明起始物质耗尽(新斑点:R<sub>f</sub>=0.60,3:1庚烷:乙酸乙酯,用2,4-二硝基苯基膦显影)。在0℃下加入盐酸水溶液(1.0M,4.0mL,4.0mmol,4.2当量)。将反应混合物立即自其冷却浴中取出,并且在23℃下将反应混合物搅拌20小时。然后用乙醚(15mL)和戊烷(10mL)相继稀释反应混合物。将经过稀释的混合物搅拌10分钟。然后将所得两相混合物转移至分液漏斗,并分离所形成的层。用饱和碳酸氢钠水溶液(5mL)和饱和氯化钠水溶液(5mL)相继洗涤有机层。使经过洗涤的有机层经硫酸钠干燥。过滤经过干燥的溶液,并浓缩滤液。用50%乙醚-戊烷混合物(v/v,5.0mL)萃取所获得的残余物。通过二氧化硅塞(1.5cm×0.5cm)过滤上清液。用50%乙醚-戊烷混合物(v/v,3×1mL)洗涤滤饼。合并滤液并浓缩。所获得的残余物未进行进一步纯化便使用。R<sub>f</sub>=0.18,3:1庚烷:乙酸乙酯,用2,4-二硝基苯基膦显

影)。

[1640] 实施例126B:5-[6-(苯甲氧基)-8-氟-2-[2-(7-氧杂双环[2.2.1]庚-2-基)乙基]-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基]-1 $\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮氨盐

[1641] 在23℃下将三乙酰氧基硼氢化钠(97mg,0.46mmol,1.2当量)一次性加入实施例126A的产物(标称0.95mmol,2.5当量)、三乙胺(0.16mL,1.14mmol,3.0当量)和5-[6-(苯甲氧基)-8-氟-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基]-1 $\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮三氟乙酸盐(标称0.38mmol,1当量,实施例54A)在乙腈(1.5mL)中的悬浮液。在23℃下将反应混合物搅拌5小时。然后用饱和氯化铵水溶液(0.5mL)和二甲亚砜(1.0mL)稀释反应混合物。通过反相快速柱色谱法(50g RediSep Rf Gold<sup>®</sup> C18柱,用10-100% [v/v] 甲醇-0.025M碳酸氢铵水溶液[用固体二氧化碳进行酸化]梯度洗脱10倍柱体积,然后用100% 甲醇等度洗脱3倍柱体积,流速=60mL/min)纯化经过稀释的混合物,得到标题化合物(80mg,0.15mmol,41%产率)。MS (APCI<sup>+</sup>) m/z 516[M+H]<sup>+</sup>。

[1642] 实施例126C:5-[8-氟-6-羟基-2-[2-(7-氧杂双环[2.2.1]庚-2-基)乙基]-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基]-1 $\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮氨盐在23℃下将钯/碳(10重量%,16mg,0.016mmol,10.0mol%)、甲酸铵(49mg,0.78mmol,5.0当量)和实施例126B的产物(80mg,0.155mmol,1当量)在乙醇(1.5mL)中的悬浮液搅拌2小时。通过硅藻土塞(1.0cm×0.5cm)过滤反应混合物。用甲醇(3×1.0mL)冲洗滤饼。合并滤液并浓缩。通过反相快速柱色谱法(50g RediSep Rf Gold<sup>®</sup> C18柱,用10-100% [v/v] 甲醇-0.025M碳酸氢铵水溶液[用固体二氧化碳进行酸化]梯度洗脱10倍柱体积,然后用100% 甲醇等度洗脱3倍柱体积,流速=60mL/min)纯化所获得的残余物,得到标题化合物(42mg,0.095mmol,61%产率)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ ppm 9.70(bs,1H),9.59(bs,1H),6.57(s,1H),4.50(t,J=5.0Hz,1H),4.44(t,J=5.3Hz,0.5H)\*,4.38(t,J=4.8Hz,0.5H)\*,4.26(d,4.6Hz,0.5H)\*,4.13(bs,0.5H)\*,3.94(s,2H),3.67(bs,0.5H),3.24-3.08(m,1H),2.98(bs,2H),1.96-1.36(m,8H),1.26-1.19(m,0.5H)\*,0.96(dd,J=11.4,4.61Hz,0.5H)\*。\*表示异构共振。MS (APCI<sup>-</sup>) m/z 424[M-H]<sup>-</sup>。

[1643] 实施例127:5-(2-[2-[1-(2,2-二氟乙基)-3,5-二甲基-1H-吡唑-4-基]乙基]-4,4,8-三氟-6-羟基-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基)-1 $\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮(化合物226)

[1644] 实施例127A:3-乙酰基-4-氧代戊酸乙酯

[1645] 在0℃下向NaH(4.19g,105mmol)在四氢呋喃(240mL)中的混合物中逐滴加入戊-2,4-二酮(10g,100mmol)。在0℃下在N<sub>2</sub>下将混合物搅拌1小时。在20℃下将2-溴乙酸乙酯(16.68g,100mmol)在四氢呋喃(60mL)中的溶液逐滴加入混合物中,并且在N<sub>2</sub>下将混合物搅拌18小时。用饱和NH<sub>4</sub>Cl(200mL)淬灭混合物,并且用乙酸乙酯(3×200mL)萃取混合物。合并的有机层用盐水(200mL)洗涤,经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥并浓缩,得到标题化合物(约20g),未进行进一步纯化便用于后续步骤中。MS (ESI<sup>+</sup>) m/z 187[M+H]<sup>+</sup>。

[1646] 实施例127B:2-(3,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)乙酸乙酯

[1647] 在20℃下向实施例127A的产物(10.5g)在甲醇(100mL)中的溶液中加入水合肼(2.96g,59.2mmol)。在20℃下将混合物搅拌3小时。在减压下浓缩混合物。然后用水(100mL)稀释粗混合物并且用乙酸乙酯(3×50mL)萃取。合并的有机相用盐水(50mL)洗涤,经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>

干燥并且在减压下浓缩,得到标题化合物(7.091g,38.9mmol,74%产率,两个步骤)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δppm 1.05-1.35 (m, 5H) 1.96-2.27 (m, 6H) 3.25-3.48 (m, 2H) 3.95-4.24 (m, 2H)。

[1648] 实施例127C:2-(1-(2,2-二氟乙基)-3,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)乙酸乙酯

[1649] 在20℃下向实施例127B的产物(2.55g,14.0mmol)在四氢呋喃(20mL)中的溶液中加入2-甲基丙-2-醇钾(2.120g,18.89mmol)并且将混合物搅拌10分钟。然后在0℃下向混合物中加入三氟甲磺酸2,2-二氟乙酯(8.09g,37.8mmol)。在20℃下将混合物搅拌12小时。用水(50mL)稀释混合物并且用乙酸乙酯(3×20mL)萃取。合并的有机相用盐水(3×10mL)洗涤,经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥并且在减压下浓缩,得到标题化合物(3.2g,13.0mmol,93%产率)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δppm 2.14 (s, 3H) 2.42 (t, J=7.32Hz, 2H) 2.50 (br s, 5H) 3.28-3.41 (m, 5H) 4.39 (td, J=14.95, 3.75Hz, 2H) 4.55-4.70 (m, 1H) 6.08-6.44 (m, 1H)。

[1650] 实施例127D:2-(1-(2,2-二氟乙基)-3,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)乙醇

[1651] 在0℃下在N<sub>2</sub>下向实施例127C的产物(2.8g,11.4mmol)在四氢呋喃(30mL)中的溶液中分份加入LiAlH<sub>4</sub>(0.665g,17.51mmol)。在0℃下在N<sub>2</sub>下将混合物搅拌1小时。在0℃下向混合物中相继加入水(0.7mL)、NaOH水溶液(0.7mL,15%水溶液)和水(2.1mL)。10分钟之后,过滤混合物并且在减压下浓缩,得到标题化合物(1.8g,8.8mmol,77%产率),未进行纯化便用于下一步。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δppm 2.14 (s, 3H) 2.42 (t, J=7.32Hz, 2H) 2.50 (br s, 5H) 3.28-3.41 (m, 5H) 4.39 (td, J=14.95, 3.75Hz, 2H) 4.55-4.70 (m, 1H) 6.08-6.44 (m, 1H)。

[1652] 实施例127E:2-(1-(2,2-二氟乙基)-3,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)乙醛

[1653] 在20℃下向实施例127D的产物(100mg,0.441mmol)在二氯甲烷(2mL)中的溶液中加入戴斯-马丁过碘烷(1,1,1-三(乙酰氧基)-1,1,1-二氢-1,2-苯并二氧戊环-3-(1H)-酮)(280mg,0.661mmol)。在20℃下将混合物搅拌1小时。过滤混合物,并在减压下浓缩滤液。通过制备型薄层色谱法(乙酸乙酯)纯化残余物,得到标题化合物(20mg,0.099mmol,产率20%)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δppm 2.11-2.29 (m, 6H) 3.33-3.46 (m, 2H) 4.30-4.42 (m, 2H) 5.88-6.25 (m, 1H) 9.59 (t, J=2.25Hz, 1H)。

[1654] 实施例127F:2-(N-(3-((苯甲基氨基)甲基)-6-(苯甲氧基)-4-溴-2-氟苯基)-2,2,2-三氟乙酰氨基)乙酸甲酯

[1655] 在0℃下向苯基甲胺(16.16g,151mmol)在二氯甲烷(350mL)中的溶液中逐滴加入实施例44A的产物(55g,101mmol)在二氯甲烷(600mL)中的溶液。在20℃下将混合物搅拌30分钟。在20℃下向混合物中相继加入乙酸(0.288mL,5.03mmol)和三乙酰氧基硼氢化钠(32.0g,151mmol)。在20℃下将所得混合物搅拌12小时。如以上所描述设置另外一个55g规模的小瓶。合并混合物并且用水(800mL)稀释,用乙酸乙酯(3×500mL)萃取。合并有机相,经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥并且在减压下浓缩。通过快速柱色谱法(石油醚:乙酸乙酯=20:1)纯化残余物,得到标题化合物(100g,171mmol,产率77%)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δppm 3.67 (s, 3H) 3.71-3.82 (m, 2H) 3.87-4.06 (m, 3H) 4.61 (d, J=16.88Hz, 1H) 4.89-5.21 (m, 2H) 7.10 (s, 1H) 7.30-7.52 (m, 10H)。

[1656] 实施例127G: {[6-(苯甲氧基)-3-[[苯甲基(丙-2-烯-1-基)氨基]甲基]-4-溴-2-氟苯基](三氟乙酰基)氨基}乙酸甲酯

[1657] 在20℃下向实施例127F的产物(47.5g, 73.3mmol)在N,N-二甲基甲酰胺(500mL)中的溶液中加入3-溴丙-1-烯(13.30g, 110mmol)和K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(30.4g, 220mmol)。在40℃下将混合物搅拌12小时。分别如以上所描述以5g和47.5g规模建立两次额外反应。合并反应混合物,用盐水(1000mL)稀释并用乙酸乙酯(3×1000mL)萃取。合并的有机相经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥并且在减压下浓缩。通过快速柱色谱法(石油醚:乙酸乙酯=20:1)纯化残余物,得到标题化合物(97g, 0.156mmol, 91%产率)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δppm 3.08(d, J=6.48Hz, 2H) 3.51-3.62(m, 1H) 3.59(d, J=2.08Hz, 1H) 3.65(s, 3H) 3.68-3.82(m, 2H) 3.97(d, J=16.75Hz, 1H) 4.56(d, J=16.75Hz, 1H) 4.97-5.28(m, 4H) 5.94(ddt, J=17.04, 10.35, 6.48, 6.48Hz, 1H) 7.08(d, J=1.71Hz, 1H) 7.27(m, 11H)。

[1658] 实施例127H: {[2-苯甲基-6-(苯甲氧基)-8-氟-4-亚甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基](三氟乙酰基)氨基}乙酸甲酯

[1659] 在20℃下向实施例127G的产物(30g, 46.3mmol)在甲苯(300mL)中的溶液中加入氯(2-二环己基膦基-2',6'-二甲氧基-1,1'-联苯)[2-(2'-氨基-1,1'-联苯)]钯(II)(SPhos Pd G2, 3.34g, 4.63mmol)和Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(45.2g, 139mmol)。在100℃下将混合物加热4天。如以上所描述以30g规模进行两次额外反应。合并反应混合物,过滤并用水(1000mL)稀释。然后用乙酸乙酯(3×500mL)萃取混合物。合并的有机层用盐水(500mL)洗涤,经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤并且在减压下浓缩。通过快速柱色谱法(石油醚:乙酸乙酯=10:1)纯化残余物,得到标题化合物(44g, 81.1mmol, 52.8%产率)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δppm 3.26-3.45(m, 2H) 3.62-3.82(m, 7H) 3.99(d, J=16.88Hz, 1H) 4.65(d, J=16.76Hz, 1H) 5.01-5.19(m, 3H) 5.59(s, 1H) 7.09(d, J=1.00Hz, 1H) 7.28-7.46(m, 10H)。

[1660] 实施例127I: {[6-(苯甲氧基)-8-氟-4-亚甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基](三氟乙酰基)氨基}乙酸甲酯

[1661] 在0℃下向实施例127H的产物(10.5g, 17.42mmol)和1,8-双(二甲基氨基)萘(3.73g, 17.42mmol)在1,2-二氯乙烷(200mL)中的溶液中逐滴加入氯甲酸1-氯乙酯(3.74g, 26.1mmol)。在20℃下将混合物搅拌1小时。在减压下去除溶剂。用甲醇(200mL)稀释残余物。在55℃下将混合物搅拌1小时。如以上所描述以2g规模进行一次额外反应并且以10.5g规模进行三次额外反应。合并反应混合物并且在减压下浓缩,得到粗标题化合物(78g),未进行进一步纯化便用于下一步。MS(ESI<sup>+</sup>)m/z453[M+H]<sup>+</sup>。

[1662] 实施例127J: 6-(苯甲氧基)-8-氟-7-[(2-甲氧基-2-氧代乙基)(三氟乙酰基)氨基]-4-亚甲基-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-甲酸叔丁酯

[1663] 在0℃下向实施例127I的产物(35g, 69.6mmol)在四氢呋喃(350mL)和水(70mL)中的溶液中相继加入碳酸氢钠(11.70g, 139mmol)和二碳酸二-叔丁酯(19.40mL, 84mmol)。在20℃下将混合物搅拌1小时。如以上所描述以8g和35g规模进行两次额外反应。合并反应混合物,用水(1500mL)稀释并用乙酸乙酯(3×500mL)萃取。合并的有机层用盐水(300mL)洗涤,经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤并且在减压下浓缩。通过快速柱色谱法(石油醚:乙酸乙酯=20:1)纯化残余物,得到标题化合物(38g, 68.8mmol, 89%产率)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δppm 1.49(s, 8H), 3.59-3.74(m, 3H), 3.92-4.06(m, 1H), 4.10-4.31(m, 2H), 4.49-4.74(m, 3H), 5.04-5.18(m, 2H), 5.26(br s, 1H), 5.46-5.61(m, 1H), 7.04(s, 1H), 7.33-7.48(m, 6H)。

[1664] 实施例127K: 6-(苯甲氧基)-8-氟-7-[(2-甲氧基-2-氧代乙基)(三氟乙酰基)氨基]

基]-4-氧代-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-甲酸叔丁酯

[1665] 在20℃下向实施例127J的产物(10g, 16.29mmol)在水(20mL)和四氢呋喃(100mL)中的溶液中相继加入四氧化锇(0.511mL, 0.4mmol/L, 处于叔丁醇中)和过碘酸钠(10.45g, 48.9mmol)。在20℃下将混合物搅拌1小时。如以上所描述以2g规模进行一次额外反应并且以10.5g规模进行三次额外反应。合并反应混合物,用饱和 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (200mL)淬灭并用乙酸乙酯(3×200mL)萃取。合并的有机层用盐水(100mL)洗涤,经 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 干燥,过滤并且在减压下浓缩。通过快速柱色谱法(石油醚:乙酸乙酯=20:1)纯化残余物,得到标题化合物(14.5g, 26.2mmol, 37.4%产率)。 $^1\text{H}$  NMR(400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ ppm 1.29-1.44(m, 9H), 3.63(s, 3H), 4.30-4.44(m, 2H), 4.47-4.66(m, 2H), 4.74(br d,  $J=15.51\text{Hz}$ , 2H), 5.24-5.45(m, 2H), 7.42(br d,  $J=2.75\text{Hz}$ , 4H), 7.54(s, 1H)。

[1666] 实施例127L:6-(苯甲氧基)-4,4,8-三氟-7-[(2-甲氧基-2-氧代乙基)(三氟乙酰基)氨基]-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-甲酸叔丁酯

[1667] 在0℃下向实施例127K的产物(3g, 4.87mmol)在二氯甲烷(30mL)中的溶液中加入二乙基氨基三氟化硫(DAST, 30mL, 227mmol)。在40℃下将混合物搅拌12小时。如以上所描述以0.5g、2g和3g(三次反应)规模进行五次额外反应。在20℃下合并反应混合物并且用饱和 $\text{NaHCO}_3$ (800mL)淬灭。然后用水(500mL)稀释混合物并且用乙酸乙酯(3×300mL)萃取。合并的有机层用盐水(200mL)洗涤,经 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 干燥,过滤并且在减压下浓缩。通过快速柱色谱法(石油醚:乙酸乙酯=20:1)纯化残余物,得到标题化合物(9.5g, 16.5mmol, 56.7%产率)。 $^1\text{H}$  NMR(400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ ppm 1.44-1.55(m, 9H), 3.60-3.74(m, 3H), 3.86-3.96(m, 1H), 4.13(q,  $J=7.09\text{Hz}$ , 2H), 4.45-4.59(m, 1H), 4.66(br d,  $J=16.88\text{Hz}$ , 2H), 5.08-5.24(m, 2H), 7.18(br s, 1H), 7.31-7.48(m, 5H)。

[1668] 实施例127M:6-(苯甲氧基)-4,4,8-三氟-7-[(2-甲氧基-2-氧代乙基)氨基]-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-甲酸叔丁酯

[1669] 在20℃下向实施例127L的产物(9g, 14.05mmol)在甲醇(90mL)中的溶液中加入 $\text{K}_2\text{CO}_3$ (3.88g, 28.1mmol)。在20℃下将混合物搅拌1小时。如以上所描述以0.5g和4.5g规模进行两次额外反应。合并反应混合物,用水(200mL)稀释并用乙酸乙酯(3×200mL)萃取。合并的有机层用盐水(100mL)洗涤,经 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 干燥,过滤并在减压下浓缩,得到标题化合物(7.9g, 16.4mmol, 90%产率),未进行进一步纯化便于下一步。 $^1\text{H}$  NMR(400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ ppm 1.51(s, 9H), 3.75(s, 3H), 3.97(br t,  $J=10.82\text{Hz}$ , 2H), 4.06-4.26(m, 2H), 4.59(br s, 2H), 4.77(br s, 1H), 5.13(s, 2H), 6.86-7.10(m, 1H), 7.31-7.53(m, 5H)。

[1670] 实施例127N:6-(苯甲氧基)-4,4,8-三氟-7-[(2-甲氧基-2-氧代乙基)({[(丙-2-烯-1-基)氧基]羰基}氨磺酰基)氨基]-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-甲酸叔丁酯

[1671] 在0℃下向异氰酸氯磺酰酯(0.854mL, 9.83mmol)在二氯甲烷(5mL)中的溶液中逐滴加入烯丙醇(0.669mL, 9.83mmol)。在0℃下将混合物搅拌30分钟。在0℃下将实施例127M的产物(3.5g, 6.56mmol)和N,N-二异丙基乙胺(2.290mL, 13.11mmol)在二氯甲烷(5mL)中的溶液逐滴加入以上混合物中。在0℃下将混合物搅拌30分钟。用水(10mL)稀释混合物。分离有机相,经 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 干燥并在减压下浓缩,得到标题化合物(6g, 粗),未进行进一步纯化便于下一步。MS(ESI<sup>+</sup>)  $m/z$  666[M+Na]<sup>+</sup>。

[1672] 实施例127O:6-(苯甲氧基)-4,4,8-三氟-7-(1,1,4-三氧代-1 $\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-

2-基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-甲酸叔丁酯

[1673] 在20°C下在N<sub>2</sub>下向实施例127N的产物(6g, 6.53mmol)在无水甲醇(5mL)中的溶液中加入K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(2.98g, 21.53mmol)和四(三苯基膦)钯(0)(0.226g, 0.196mmol)。在20°C下,在N<sub>2</sub>下将混合物搅拌12小时。过滤混合物,并且用水(20mL)稀释滤液,用HCl水溶液(1mol/L)调节至pH=3并用乙酸乙酯(3×20mL)萃取。合并的有机层用盐水(30mL)洗涤,经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤并且在减压下浓缩。通过快速柱色谱法(乙酸乙酯:甲醇=10:1)纯化残余物,得到标题化合物(2.1g, 4.0mmol, 产率53.2%)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δppm 1.33-1.50(m, 1H), 1.45(s, 8H), 3.19(s, 2H), 3.76-4.03(m, 1H), 4.04-4.21(m, 4H), 4.58(br s, 2H), 5.24(s, 2H), 7.20(s, 1H), 7.26-7.42(m, 1H), 7.31-7.42(m, 1H), 7.31-7.42(m, 1H), 7.31-7.42(m, 1H), 7.52(d, J=7.13Hz, 2H); MS(ESI<sup>-</sup>) m/z 526[M-H]<sup>-</sup>。

[1674] 实施例127P:5-[6-(苯甲氧基)-4,4,8-三氟-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基]-1λ<sup>6</sup>,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮

[1675] 在0°C下向实施例127O的产物(200mg, 0.341mmol)在二氯甲烷(3mL)中的溶液中逐滴加入三氟乙酸(1mL)。在20°C下将混合物搅拌1小时。在减压下浓缩混合物,得到呈三氟乙酸盐形式的标题化合物(160mg, 99%产率),未进行进一步纯化便用于下一步。MS(ESI<sup>-</sup>) m/z 426[M-H]<sup>-</sup>。

[1676] 实施例127Q:5-[6-(苯甲氧基)-2-{2-[1-(2,2-二氟乙基)-3,5-二甲基-1H-吡唑-4-基]乙基}-4,4,8-三氟-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基]-1λ<sup>6</sup>,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮

[1677] 在20°C下向实施例127P的产物(150mg, 0.316mmol)在1,2-二氯乙烷(2mL)中的溶液中加入三乙胺(0.088mL, 0.632mmol),然后加入实施例127E的产物(106mg, 0.474mmol)在1,2-二氯乙烷(2mL)中的溶液。10分钟之后,加入三乙酰氧基硼氢化钠(167mg, 0.790mmol)并且在20°C下将混合物搅拌12小时。用饱和NaHCO<sub>3</sub>(10mL)稀释混合物并用乙酸乙酯(3×10mL)萃取。合并的有机层用盐水(10mL)洗涤,经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤并且在减压下浓缩。通过快速柱色谱法(石油醚:乙酸乙酯=10:1至1:1)纯化残余物,得到标题化合物(90mg, 0.15mmol, 41.8%产率)。MS(ESI<sup>-</sup>) m/z 612[M-H]<sup>-</sup>。

[1678] 实施例127R:5-(2-{2-[1-(2,2-二氟乙基)-3,5-二甲基-1H-吡唑-4-基]乙基}-4,4,8-三氟-6-羟基-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基)-1λ<sup>6</sup>,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮

[1679] 在20°C下向实施例127Q的产物(90mg, 0.132mmol)在二氯甲烷(1mL)中的混合物中加入五甲基苯(58.7mg, 0.396mmol)。在N<sub>2</sub>下将混合物冷却至-78°C,然后加入三氯化硼(1.056mL, 1.056mmol)。然后在-78°C下将混合物搅拌10分钟并且在0°C下搅拌1小时。然后在-78°C下通过逐滴加入乙酸乙酯(3mL)和乙醇(3mL)淬灭反应物。在减压下浓缩混合物,得到粗产物,通过制备型HPLC在Phenomenex<sup>®</sup> C18 Gemini-NX 3μm 150×30mm柱上纯化,用乙腈(A)和10mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>水溶液(B)梯度以25mL/min流速洗脱(0-8分钟,线性梯度30-60%A; 8-10分钟,100%A),得到标题化合物(3.3mg, 0.006mmol, 4.6%产率)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, 甲醇-d<sub>4</sub>) δppm 2.22(br d, J=19.14Hz, 6H) 2.70(br s, 4H) 3.24(br s, 2H) 3.78(br s, 2H) 4.23-4.46(m, 4H) 5.83-6.24(m, 1H) 7.01(br s, 1H); MS(ESI<sup>-</sup>) m/z 522[M-H]<sup>-</sup>。

[1680] 实施例128:5-(4-{[8-氟-6-羟基-7-(1,1,4-三氧代-1λ<sup>6</sup>,2,5-噻二唑烷-2-基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基]甲基}-3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)-2,2-二甲基戊腈(化合物227)

[1681] 实施例128A:5-(4-{[6-(苯甲氧基)-8-氟-7-(1,1,4-三氧代-1 $\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-2-基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基]甲基}-3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)-2,2-二甲基戊腈

[1682] 向含有实施例93A的产物(理论上0.15mmol)的小瓶中加入1,2-二氯乙烷(0.77mL)和三乙胺(0.043mL,0.31mmol)。将混合物搅拌10分钟,然后加入5-(4-甲酰基-3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)-2,2-二甲基戊腈(0.054g,0.23mmol)。30分钟之后,加入三乙酰氧基硼氢化钠(0.081g,0.38mmol)。14小时之后,在二氯甲烷辅助下将反应混合物倒入饱和碳酸氢钠水溶液(25mL)中。将所得两相混合物搅拌20分钟。然后分离诸层,并且用二氯甲烷(4 $\times$ 15mL)萃取水相。合并有机相,用盐水洗涤,经硫酸钠干燥,并且在减压下浓缩。使用反相色谱法[120g Agela Claricep<sup>TM</sup>球形C18100 Å 40-60 $\mu$ m柱,10-100%梯度的甲醇/水(用0.025M碳酸氢铵水溶液缓冲,用干冰调节至pH 7)]纯化残余物,得到标题化合物(0.081g,0.13mmol,87%产率)。<sup>1</sup>H NMR(600MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) $\delta$ ppm 9.50(br s,1H),7.50-7.45(m,2H),7.38-7.31(m,2H),7.31-7.22(m,1H),6.89(s,1H),5.17(s,2H),4.48(br d,J=15.0Hz,1H),4.38(br d,J=14.0Hz,1H),4.24(br d,J=13.6Hz,1H),4.17(br d,J=13.6Hz,1H),4.04-3.99(m,2H),3.99-3.91(m,2H),3.58(br s,1H),3.30(br s,1H),3.03(br s,2H),2.30(s,3H),2.20(s,3H),1.93-1.75(m,2H),1.62-1.43(m,2H),1.28(s,6H);MS(APCI<sup>+</sup>)m/z609.4[M+H]<sup>+</sup>。

[1683] 实施例128B:5-(4-{[8-氟-6-羟基-7-(1,1,4-三氧代-1 $\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-2-基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基]甲基}-3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)-2,2-二甲基戊腈

[1684] 在氮气气氛下随搅拌将含有5-(4-{[6-(苯甲氧基)-8-氟-7-(1,1,4-三氧代-1 $\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-2-基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基]甲基}-3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)-2,2-二甲基戊腈(0.077g,0.13mmol,实施例128A)和1,2,3,4,5-五甲基苯(0.056g,0.38mmol)在二氯甲烷(1.3mL)中的悬浮液的小瓶冷却至-78 $^{\circ}$ C。接下来,缓慢加入三氯硼烷(1.0M二氯甲烷溶液)(1.0mL,1.0mmol)。在-78 $^{\circ}$ C下将所得混合物搅拌10分钟,然后将干冰-丙酮浴替换为冰-水浴。60分钟之后,将混合物再冷却至-78 $^{\circ}$ C并且通过相继加入乙酸乙酯(3mL)和乙醇(3mL)进行淬灭。然后允许混合物升温至环境温度并搅拌15分钟。在减压下浓缩混合物,然后与乙醇(2 $\times$ 5mL)一起共蒸发。使用反相色谱法[120g Agela Claricep<sup>TM</sup>球形C18100 Å 40-60 $\mu$ m柱,10-100%梯度的甲醇/水(用0.025M碳酸氢铵水溶液缓冲,用干冰调节至pH 7)]纯化残余物,得到标题化合物(0.059g,0.11mmol,90%产率)。<sup>1</sup>H NMR(600MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) $\delta$ ppm 9.73(br s,1H),9.61(s,1H),6.55(s,1H),4.14(br s,4H),4.00(t,J=7.2Hz,2H),3.93(s,2H),3.26(br s,2H),2.96(t,J=5.4Hz,2H),2.28(s,3H),2.18(s,3H),1.87-1.79(m,2H),1.55-1.47(m,2H),1.28(s,6H);MS(APCI<sup>+</sup>)m/z 519.2[M+H]<sup>+</sup>。

[1685] 实施例129:5-{8-氟-6-羟基-2-[(哌啶-4-基)甲基]-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基}-1 $\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮(化合物228)

[1686] 实施例129A:4-{[6-(苯甲氧基)-8-氟-7-(1,1,4-三氧代-1 $\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-2-基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基]甲基}哌啶-1-甲酸叔丁酯

[1687] 将三乙胺(0.083mL,0.594mmol)加入含实施例65A的产物(150mg,0.297mmol)的二氯甲烷(1mL),并且在环境温度下将混合物搅拌5分钟。然后加入含4-甲酰基哌啶-1-甲酸叔丁酯(130mg,0.610mmol)的二氯甲烷(1mL),并且将所得混合物再搅拌10分钟。然后加入三乙酰氧基硼氢化钠(157mg,0.742mmol),并且在环境温度下将反应混合物搅拌15小时。用二氯甲烷稀释反应混合物并与饱和碳酸氢钠(20mL)一起搅拌20分钟。用二氯甲烷萃取混合

物,经硫酸钠干燥,过滤并且在减压下浓缩。通过反相柱色谱法(60g Biotage<sup>®</sup> Sfar C18 Duo 100 Å 30µm柱,流速50mL/min,10至100%甲醇/水[用0.025M碳酸氢铵水溶液缓冲,用CO<sub>2</sub>(s)调节至pH 7])将残余物纯化两次,得到标题化合物(111.7mg,0.190mmol,63.9%产率)。MS(APCI<sup>+</sup>)m/z 590[M+H]<sup>+</sup>。

[1688] 实施例129B:5-{8-氟-6-羟基-2-[(哌啶-4-基)甲基]-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基}-1λ<sup>6</sup>,2,5-噁二唑烷-1,1,3-三酮

[1689] 将三氯硼烷(1.0M二氯甲烷溶液,679µL,0.679mmol)加入含有实施例129A的产物(50mg,0.085mmol)和1,2,3,4,5-五甲基苯(37.8mg,0.255mmol)在二氯甲烷(849µL)中的悬浮液的小瓶中,冷却至-78°C。在-78°C下将所得混合物搅拌30分钟,然后用乙醇(4mL)淬灭。然后将混合物升温至环境温度并搅拌15分钟。在减压下浓缩混合物,并且通过反相柱色谱法(120g Agela Technologies Claricep<sup>™</sup> Flash C18 100 Å 40-60µm柱,流速50mL/min,10至100%甲醇/水[用0.025M碳酸氢铵水溶液缓冲,用CO<sub>2</sub>(s)调节至pH 7])纯化残余物,得到标题化合物(6.5mg,0.016mmol,19.2%产率)。<sup>1</sup>H NMR(600MHz,DMSO-d<sub>6</sub>)δppm 6.44(s,1H),3.93(s,2H),3.41(s,2H),3.23(dt,J=12.7,3.4Hz,2H),2.86(td,J=12.6,2.9Hz,2H),2.71(t,J=5.8Hz,2H),2.60(t,J=5.8Hz,2H),2.34(d,J=7.0Hz,2H),1.94-1.86(m,2H),1.84(d,J=3.6Hz,1H),1.28-1.18(m,2H);MS(APCI<sup>+</sup>)m/z 399[M+H]<sup>+</sup>。

[1690] 实施例130:5-{8-氟-6-羟基-2-[3-(吗啉-4-基)丙基]-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基}-1λ<sup>6</sup>,2,5-噁二唑烷-1,1,3-三酮(化合物229)

[1691] 实施例130A:5-{6-(苯甲氧基)-8-氟-2-[3-(吗啉-4-基)丙基]-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基}-1λ<sup>6</sup>,2,5-噁二唑烷-1,1,3-三酮

[1692] 向含有实施例65A的产物(150mg,0.297mmol)在乙腈(2.5mL)中的悬浮液的小瓶中加入碳酸钾(205mg,1.484mmol)和甲磺酸3-吗啉基丙酯(133mg,0.594mmol)。将反应混合物加热至60°C后维持2小时。经硅藻土垫过滤反应混合物,用乙腈和甲醇相继洗脱,并且在减压下浓缩滤液。通过反相柱色谱法(120g Agela Technologies Claricep<sup>™</sup> Flash C18 100 Å 40-60µm柱,流速50mL/min,10至100%甲醇/水[用0.025M碳酸氢铵水溶液缓冲,用CO<sub>2</sub>(s)调节至pH 7])纯化残余物,得到标题化合物(43.2mg,0.083mmol,28.1%产率)。<sup>1</sup>H NMR(600MHz,DMSO-d<sub>6</sub>)δppm 7.52-7.47(m,2H),7.35(dd,J=8.2,6.7Hz,2H),7.32-7.26(m,1H),6.77(s,1H),5.12(s,2H),3.95(s,2H),3.67(s,4H),2.88-2.85(m,3H),2.77-2.65(m,11H),1.85(s,2H);MS(APCI<sup>+</sup>)m/z 519[M+H]<sup>+</sup>。

[1693] 实施例130B:5-{8-氟-6-羟基-2-[3-(吗啉-4-基)丙基]-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基}-1λ<sup>6</sup>,2,5-噁二唑烷-1,1,3-三酮

[1694] 将三氯硼烷(1.0M二氯甲烷溶液,614µL,0.614mmol)加入含有实施例130A的产物和1,2,3,4,5-五甲基苯(34.1mg,0.230mmol)在二氯甲烷(767µL)中的悬浮液的小瓶中,冷却至-78°C。在-78°C下将所得混合物搅拌1小时,然后在0°C下搅拌30分钟。将混合物冷却回-78°C并且用乙醇(4mL)淬灭。然后允许混合物升温至环境温度并搅拌15分钟。然后在减压下浓缩混合物。通过反相柱色谱法(120g Agela Technologies Claricep<sup>™</sup> Flash C18 100 Å 40-60µm柱,流速50mL/min,10至100%甲醇/水[用0.025M碳酸氢铵水溶液缓冲,用CO<sub>2</sub>(s)调节至pH 7])纯化残余物,得到标题化合物(19.7mg,0.046mmol,59.9%产率)。<sup>1</sup>H

NMR (600MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ ppm 9.39 (s, 1H), 6.52 (s, 1H), 3.94 (s, 2H), 3.83 (s, 2H), 3.67 (d,  $J=4.8$ Hz, 4H), 3.01 (s, 2H), 2.88-2.84 (m, 3H), 2.82 (s, 5H), 2.77 (s, 2H), 1.90 (t,  $J=7.2$ Hz, 2H); MS (APCI<sup>+</sup>)  $m/z$  429 [M+H]<sup>+</sup>.

[1695] 实施例131: 5- {8-氟-6-羟基-2-[2-(哌啶-4-基)乙基]-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基}-1 $\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮(化合物230)

[1696] 实施例131A: 4-[2-[6-(苯甲氧基)-8-氟-7-(1,1,4-三氧代-1 $\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-2-基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基]乙基]哌啶-1-甲酸叔丁酯

[1697] 将三乙胺(0.083mL, 0.594mmol)加入含5-[6-(苯甲氧基)-8-氟-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基]-1 $\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮2,2,2-三氟乙酸盐(150mg, 0.297mmol, 实施例54A)的二氯甲烷(5mL)中并且在环境温度下将混合物搅拌5分钟。然后加入4-(2-氧代乙基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(130mg, 0.572mmol)并且将混合物再搅拌10分钟。然后,加入三乙酰氧基硼氢化钠(157mg, 0.742mmol),并且在环境温度下将反应混合物搅拌16小时。用二氯甲烷(5mL)稀释反应混合物,并且与饱和碳酸氢钠(20mL)一起搅拌20分钟。用二氯甲烷萃取混合物。有机级分经硫酸钠干燥,过滤,并且在减压下浓缩。通过反相柱色谱法(120g Agela Technologies Claricep<sup>TM</sup> Flash C18100 Å 40-60 $\mu$ m柱,流速50mL/min,10至100%甲醇/水[用0.025M碳酸氢铵水溶液缓冲,用CO<sub>2</sub>(s)调节至pH 7])纯化残余物,得到标题化合物(173.2mg, 0.287mmol, 97%产率)。MS (APCI<sup>+</sup>)  $m/z$  603 [M+H]<sup>+</sup>.

[1698] 实施例131B: 5- {8-氟-6-羟基-2-[2-(哌啶-4-基)乙基]-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基}-1 $\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮

[1699] 将三氯硼烷(1.0M二氯甲烷溶液, 929 $\mu$ L, 0.929mmol)加入含有实施例131A的产物(51.7mg, 0.348mmol)在二氯甲烷(1161 $\mu$ L)中的悬浮液的小瓶中,冷却至-78°C。在-78°C下将混合物搅拌10分钟,然后在0°C下搅拌20分钟。将反应混合物冷却回-78°C并且利用加入乙酸乙酯(3mL)和乙醇(3mL)进行淬灭。然后允许混合物升温至环境温度并且再搅拌15分钟。在减压下浓缩混合物并且通过反相柱色谱法(120g Agela Technologies Claricep<sup>TM</sup> Flash C18100 Å 40-60 $\mu$ m柱,流速50mL/min,10至100%甲醇/水[用0.025M碳酸氢铵水溶液缓冲,用CO<sub>2</sub>(s)调节至pH 7])进行纯化,得到标题化合物(10.3mg, 0.025mmol, 21.5%产率)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ ppm 6.44 (s, 1H), 3.93 (s, 2H), 3.21 (d,  $J=12.8$ Hz, 3H), 2.82 (t,  $J=12.5$ Hz, 2H), 2.70 (d,  $J=5.7$ Hz, 2H), 2.59 (t,  $J=6.0$ Hz, 2H), 1.82 (d,  $J=13.6$ Hz, 2H), 1.62 (s, 2H), 1.47 (q,  $J=7.5, 7.1$ Hz, 2H), 1.30-1.29 (m, 3H); MS (APCI<sup>+</sup>)  $m/z$  413 [M+H]<sup>+</sup>.

[1700] 实施例132: 5-(8-氟-6-羟基-2-[2-[(1s,3r)-3-(三氟甲氧基)环丁基]乙基]-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基)-1 $\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮(化合物231)

[1701] 实施例132A: 5-[6-(苯甲氧基)-8-氟-2-[2-[(1s,3r)-3-(三氟甲氧基)环丁基]乙基]-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基]-1 $\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮氨盐

[1702] 将实施例135H的产物(120.0mg, 0.356mmol, 1.4当量)、5-[6-(苯甲氧基)-8-氟-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基]-1 $\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮三氟乙酸盐(标称0.254mmol, 1当量, 实施例54A)和碳酸钾(176mg, 1.27mmol, 5.0当量)在乙腈(0.8mL)中的悬浮液置于已经预热至60°C的加热块中。在60°C下将反应混合物搅拌18小时。将反应混合物冷却至23°C。用二甲亚砜(1mL)和饱和氯化铵水溶液(0.5mL)稀释经过冷却的反应混合物。通过反相快速

柱色谱法 (50g RediSep<sup>®</sup> Gold C18柱, 用10-100% [v/v] 甲醇-0.025M碳酸氢铵水溶液 [用固体二氧化碳进行酸化] 梯度洗脱10倍柱体积, 然后用100% 甲醇等度洗脱3倍柱体积, 流速=60mL/min) 纯化经过稀释的混合物, 得到标题化合物 (35mg, 0.061mmol, 25% 产率, 两个步骤)。MS (APCI<sup>+</sup>) m/z 558 [M+H]<sup>+</sup>。

[1703] 实施例132B: 5-(8-氟-6-羟基-2-{2-[(1s,3r)-3-(三氟甲氧基)环丁基]乙基}-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基)-1λ<sup>6</sup>,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮氨盐

[1704] 在23℃下将钨/碳 (10重量%, 6.7mg, 0.006mmol, 10.0mol%)、甲酸铵 (20mg, 0.314mmol, 5.0当量) 和实施例132A的产物 (35mg, 0.063mmol, 1当量) 在乙醇 (1.0mL) 中的悬浮液搅拌2小时。在23℃下加入额外的甲酸铵 (58mg, 0.920mmol, 14.6当量)。在23℃下将反应混合物搅拌30分钟。在23℃下加入额外的钨/碳 (10重量%, 15.0mg, 0.014mmol, 22.3mol%)。在23℃下将反应混合物搅拌1小时。在23℃下加入水 (0.2mL)。然后将反应容器置于已经预热至40℃的加热块中。在40℃下将反应混合物搅拌1小时。然后将反应混合物冷却至23℃。通过硅藻土塞 (1.0cm×0.5cm) 过滤经过冷却的混合物。用甲醇 (3×1.0mL) 冲洗滤饼。合并滤液并浓缩。通过反相快速柱色谱法 (5.5g RediSep Rf Gold<sup>®</sup> C18柱, 用10-100% [v/v] 甲醇-0.025M碳酸氢铵水溶液 [用固体二氧化碳进行酸化] 梯度洗脱10倍柱体积, 然后用100% 甲醇等度洗脱3倍柱体积, 流速=13mL/min) 纯化所获得的残余物, 得到标题化合物 (20mg, 0.041mmol, 66% 产率)。<sup>1</sup>H NMR (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δppm 9.67 (bs, 1H), 6.57 (s, 1H), 4.68 (p, J=7.4Hz, 1H), 4.56-4.02 (m, 2H), 3.94 (s, 2H), 3.79-3.46 (m, 1H), 3.24-2.89 (m, 5H), 1.88 (app s, 5H); MS (APCI<sup>+</sup>) m/z 468 [M+H]<sup>+</sup>。

[1705] 实施例133: 5-{8-氟-6-羟基-2-[3-(4-甲基哌嗪-1-基)丙基]-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基}-1λ<sup>6</sup>,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮 (化合物232)

[1706] 实施例133A: 5-{6-(苯甲氧基)-8-氟-2-[3-(4-甲基哌嗪-1-基)丙基]-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基}-1λ<sup>6</sup>,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮

[1707] 向含有实施例65A的产物在乙腈 (2mL) 中的悬浮液 (150mg, 0.297mmol) 的小瓶中加入碳酸钾 (205mg, 1.484mmol) 和1-(3-溴丙基)-4-甲基哌嗪2-氢溴酸 (162mg, 0.297mmol), 并且在60℃下将混合物搅拌3小时。经硅藻土垫过滤溶液, 用乙腈洗脱。在减压下浓缩滤液。通过反相柱色谱法 (120g Agela Technologies Claricep<sup>™</sup> Flash C18100 Å 40-60μm柱, 流速50mL/min, 10至100% 甲醇/水 [用0.025M碳酸氢铵水溶液缓冲, 用CO<sub>2</sub> (s) 调节至pH 7]) 纯化产物, 得到标题化合物 (49.1mg, 0.092mmol, 31.1% 产率)。MS (APCI<sup>+</sup>) m/z 532 [M+H]<sup>+</sup>。

[1708] 实施例133B: 5-{8-氟-6-羟基-2-[3-(4-甲基哌嗪-1-基)丙基]-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基}-1λ<sup>6</sup>,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮

[1709] 将三氯硼烷 (1.0M二氯甲烷溶液, 584μL, 0.584mmol) 加入含有实施例133A的产物 (38.8mg, 0.073mmol) 和1,2,3,4,5-五甲基苯 (32.5mg, 0.219mmol) 在二氯甲烷 (730μL) 中的悬浮液的小瓶中, 冷却至-78℃。在-78℃下将混合物搅拌10分钟, 然后在0℃下搅拌20分钟。将混合物冷却回-78℃, 用二氯甲烷 (2mL) 稀释并且通过相继加入乙酸乙酯 (3mL) 和乙醇 (3mL) 进行淬灭。将混合物升温至室温并且搅拌15分钟。用乙醇稀释混合物并且在减压下浓缩。通过反相柱色谱法 (60g Biotage<sup>®</sup> Sfär C18 Duo 100 Å 30μm柱, 流速50mL/min, 10至100% 甲醇/水 [用0.025M碳酸氢铵水溶液缓冲, 用CO<sub>2</sub> (s) 调节至pH 7]) 纯化化合物, 得到标

题化合物(16.8mg,0.038mmol,52.1%产率)。<sup>1</sup>H NMR(500MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δppm 9.21(s,1H), 6.46(s,1H), 3.94(s,2H), 3.50(s,2H), 3.17(s,1H), 2.80(s,8H), 2.75(d,J=6.2Hz,2H), 2.75-2.54(m,6H), 2.46(s,3H), 1.75(p,J=7.2Hz,2H);MS(APCI<sup>+</sup>)m/z442[M+H]<sup>+</sup>。

[1710] 实施例134:5-(8-氟-6-羟基-2-{2-[(丙-2-基)氧基]乙基}-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基)-1λ<sup>6</sup>,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮(化合物233)

[1711] 实施例134A:5-[6-(苯甲氧基)-8-氟-2-{2-[(丙-2-基)氧基]乙基}-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基)-1λ<sup>6</sup>,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮

[1712] 向含有实施例65A的产物(100mg,0.198mmol)在乙腈(2mL)中的悬浮液的小瓶中加入碳酸钾(137mg,0.989mmol)。在环境温度下将所得溶液搅拌10分钟。然后加入溶解在乙腈(0.5mL)中的甲磺酸2-异丙氧基乙酯(54.1mg,0.297mmol),并且将所得混合物加热至60°C后维持17小时。经硅藻土垫过滤溶液,用乙腈和甲醇洗脱。在减压下浓缩滤液。通过反相柱色谱法(120g Agela Technologies Claricep<sup>TM</sup> Flash C18100 Å 40-60μm柱,流速50mL/min,10至100%甲醇/水[用0.025M碳酸氢铵水溶液缓冲,用CO<sub>2</sub>(s)调节至pH 7])纯化产物,得到标题化合物(16.2mg,0.034mmol,17.15%产率)。MS(APCI<sup>+</sup>)m/z478[M+H]<sup>+</sup>。

[1713] 实施例134B:5-(8-氟-6-羟基-2-{2-[(丙-2-基)氧基]乙基}-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基)-1λ<sup>6</sup>,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮

[1714] 将三氯硼烷(1.0M二氯甲烷溶液,271μL,0.271mmol)加入含有实施例134A的产物(16.2mg,0.034mmol)和1,2,3,4,5-五甲基苯(15.09mg,0.102mmol)在二氯甲烷(339μL)中的悬浮液的小瓶中,冷却至-78°C。在-78°C下将所得混合物搅拌30分钟。用乙醇(1mL)稀释混合物,然后升温至环境温度并且再搅拌15分钟。在减压下浓缩混合物,并且通过反相柱色谱法(60g Biotage<sup>®</sup> SfärC18 Duo100 Å 30μm柱,10至100%甲醇/水[用0.025M碳酸氢铵水溶液缓冲,用CO<sub>2</sub>(s)调节至pH 7])纯化残余物,得到标题化合物(5.6mg,0.014mmol,42.6%产率)。<sup>1</sup>H NMR(500MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δppm 9.59(s,1H), 6.55(s,1H), 4.14(s,2H), 3.94(s,2H), 3.72(t,J=5.1Hz,2H), 3.63(p,J=6.1Hz,1H), 3.25(s,2H), 2.95(t,J=6.2Hz,2H), 1.13(d,J=6.1Hz,6H);MS(APCI<sup>+</sup>)m/z 388[M+H]<sup>+</sup>。

[1715] 实施例135:5-[1-氟-3-羟基-7-({2-[(1s,3r)-3-(三氟甲氧基)环丁基]乙基}氨基)-5,6,7,8-四氢萘-2-基]-1λ<sup>6</sup>,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮(化合物234)

[1716] 实施例135A:(1s,3s)-3-(三氟甲氧基)环丁烷-1-甲酸苯甲酯

[1717] 向固体三氟甲磺酸银(394g,1536mmol)、1-氯甲基-4-氟-1,4-重氮二环[2.2.2]辛烷双(四氟硼酸盐)(204g,576mmol)和氟化钾(89.2g,1536mmol)的混合物中逐滴加入(1s,3s)-3-羟基环丁烷-1-甲酸苯甲酯(88g,90%纯度(通过<sup>1</sup>H NMR),384mmol)在乙酸乙酯(1800mL)中的溶液,然后加入2-氟吡啶(132mL,1536mmol)和(三氟甲基)三甲基硅烷(274g,960mmol)。36小时之后,通过Celite<sup>®</sup>过滤反应混合物并且真空浓缩,得到粗产物,通过柱色谱法进行纯化,用石油醚与乙酸乙酯的20:1混合物洗脱,得到标题化合物(90g,90%纯度(通过<sup>1</sup>H NMR),295mmol,76.8%产率)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,CDCl<sub>3</sub>) δppm 7.43-7.32(m,5H), 5.15(s,2H), 4.58(p,J=7.5Hz,1H), 2.87-2.70(m,1H), 2.65(dtd,J=9.6,7.3,2.6Hz,2H), 2.60-2.49(m,2H), 1.27(t,J=7.1Hz,1H)。

[1718] 实施例135B:(1s,3s)-3-(三氟甲氧基)环丁烷-1-甲酸

[1719] 向实施例135A的产物(90g,90%纯度(通过<sup>1</sup>H NMR),295mmol)在四氢呋喃(500mL)中的溶液中加入氢氧化钡(II)/碳(30g,214mmol)并且将反应混合物置于氢气气氛(15psi)下。1小时之后,对反应混合物进行通风,然后经Celite<sup>®</sup>过滤。真空浓缩滤液。通过柱色谱法纯化残余物,用石油醚与乙酸乙酯的20:1混合物洗脱,得到标题化合物(60g,90%纯度(通过<sup>1</sup>H NMR),293mmol,99%产率)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,CDCl<sub>3</sub>) δppm 11.66(br s,1H),4.60(p,J=7.4Hz,1H),2.85-2.62(m,3H),2.61-2.49(m,2H)。

[1720] 实施例135C:[(1s,3s)-3-(三氟甲氧基)环丁基]甲醇

[1721] 向实施例135B的产物(30.0g,90%纯度(通过<sup>1</sup>H NMR),146mmol)在四氢呋喃(600mL)中的0℃溶液逐份加入氢化锂铝(6.68g,176mmol)。30分钟之后,用水(5mL)淬灭反应物并搅拌5分钟,然后加入15%氢氧化钠水溶液(5mL),然后加入水(15mL)。经Celite<sup>®</sup>过滤混合物并且真空浓缩滤液。通过柱色谱法纯化残余物,用石油醚与乙酸乙酯的20:1混合物洗脱,得到标题化合物(17.00g,90%纯度(通过<sup>1</sup>H NMR),90mmol,61.6%产率)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,CDCl<sub>3</sub>) δppm 4.57(p,J=7.4Hz,1H),3.65(d,J=5.5Hz,2H),2.55-2.37(m,2H),2.19-1.93(m,3H),1.43(br s,1H)。

[1722] 实施例135D:4-甲基苯-1-磺酸[(1s,3s)-3-(三氟甲氧基)环丁基]甲酯

[1723] 向实施例135C的产物(17g,90mmol,90%纯度)在二氯甲烷(400mL)中的0℃溶液中逐份加入三乙胺(21.84g,216mmol),然后加入4-甲苯磺酰氯(25.7g,135mmol)。12小时之后,用水(200mL)稀释反应混合物并且用二氯甲烷(3×100mL)萃取。合并的有机层经无水硫酸钠干燥,过滤并且真空浓缩。用柱纯化残余物,用石油醚与乙酸乙酯的20:1混合物洗脱,得到标题化合物(28.00g,86.3mmol,95.9%产率)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,CDCl<sub>3</sub>) δppm 7.80(d,J=8.3Hz,2H),7.37(d,J=8.1Hz,2H),4.52(p,J=7.5Hz,1H),4.01(d,J=6.0Hz,2H),2.52-2.38(m,5H),2.31-2.17(m,1H),2.04-1.88(m,2H)。

[1724] 实施例135E:[(1s,3r)-3-(三氟甲氧基)环丁基]乙腈

[1725] 向实施例135D的产物(19g,55.7mmol)在二甲亚砜(200mL)中的溶液中加入氰化钠(3.27g,66.8mmol)。12小时之后,用水(100mL)稀释反应物并且用乙酸乙酯(3×100mL)萃取。合并的有机层经硫酸钠干燥,过滤并且真空浓缩,得到标题化合物(10.6g,90%纯度(通过<sup>1</sup>H NMR),49.2mmol,88.3%产率),未进行纯化便用于下一步。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,CDCl<sub>3</sub>) δppm 4.54(p,J=7.4Hz,1H),2.72-2.60(m,2H),2.52(d,J=6.4Hz,2H),2.31-2.17(m,1H),2.14-2.05(m,2H)。

[1726] 实施例135F:[(1s,3s)-3-(三氟甲氧基)环丁基]乙酸

[1727] 向实施例135E的产物(10.6g,90%纯度(通过<sup>1</sup>H NMR),49.2mmol)在水(90mL)与甲醇(90mL)的混合物中的溶液中加入氢氧化钠(39.4g,985mmol),并且将所得混合物加热至100℃。12小时之后,将反应混合物冷却至环境温度,用水(100mL)稀释并且用乙酸乙酯(200mL)洗涤。通过加入1M盐酸将水层调节至pH 3,然后用乙酸乙酯(3×150mL)萃取。合并的有机层经无水硫酸钠干燥,过滤并且真空浓缩,得到标题化合物(12g,48.5mmol,80%纯度,98%产率),未进行纯化便用于下一步。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,CDCl<sub>3</sub>) δppm 4.53(p,J=7.5Hz,1H),2.62(dtd,J=9.6,7.0,3.1Hz,2H),2.53(d,J=7.4Hz,2H),2.33-2.19(m,1H),2.02-1.90(m,2H)。

[1728] 实施例135G:2-[(1s,3r)-3-(三氟甲氧基)环丁基]乙-1-醇

[1729] 向实施例135F的产物(11g, 80%纯度(通过 $^1\text{H}$  NMR), 44.4mmol)在四氢呋喃(110mL)中的0°C溶液中逐份加入硼烷四氢呋喃复合物溶液(89mL, 1M四氢呋喃溶液, 89mmol)。30分钟之后, 将反应混合物升温至室温并搅拌12小时, 然后用甲醇(100mL)淬灭。真空浓缩混合物, 并且通过柱色谱法纯化残余物, 用石油醚与乙酸乙酯的20:1混合物洗脱, 得到标题化合物(7.50g, 38.7mmol, 91.7%产率)。 $^1\text{H}$  NMR(400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ ppm 4.51(p,  $J=7.4\text{Hz}$ , 1H), 3.62(t,  $J=6.5\text{Hz}$ , 2H), 2.59-2.48(m, 2H), 2.04-1.93(m, 1H), 1.93-1.83(m, 2H), 1.72(q,  $J=6.8\text{Hz}$ , 2H), 1.42-1.21(m, 1H)。

[1730] 实施例135H: 4-甲基苯-1-磺酸2-[(1s, 3r)-3-(三氟甲氧基)环丁基]乙酯

[1731] 向实施例135G的产物(3.50g, 18.06mmol)在二氯甲烷(30mL)中的0°C溶液中逐份加入三乙胺(6.04mL, 43.3mmol), 然后加入对甲苯磺酰氯(5.16g, 27.1mmol)。12小时之后, 用水(30mL)淬灭反应物并且用乙酸乙酯(3 $\times$ 20mL)萃取水层。合并的有机层经无水硫酸钠干燥, 过滤并且真空浓缩。通过柱色谱法纯化残余物, 用石油醚与乙酸乙酯的20:1混合物洗脱, 得到标题化合物(5.74g, 14.93mmol, 93.9%产率)。 $^1\text{H}$  NMR(400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ ppm 7.79(d,  $J=8.3\text{Hz}$ , 2H), 7.36(d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 2H), 4.46(p,  $J=7.4\text{Hz}$ , 1H), 3.99(t,  $J=6.1\text{Hz}$ , 2H), 2.54-2.37(m, 5H), 1.99-1.87(m, 1H), 1.86-1.75(m, 4H)。

[1732] 实施例135I: 2-[(1s, 3r)-3-(三氟甲氧基)环丁基]乙-1-胺

[1733] 向实施例135H的产物(0.5487g, 1.622mmol)和亚氨基二甲酸二-叔丁酯(3.88g, 1.784mmol)在N,N-二甲基甲酰胺(5.5mL)中的溶液中加入碳酸铯(0.793g, 2.43mmol), 并且将所得混合物加热至60°C。17小时之后, 将混合物冷却至环境温度, 用饱和氯化铵水溶液(2.25mL)淬灭, 用水(5.5mL)稀释并且用乙酸乙酯(3 $\times$ 5.5mL)萃取。合并的有机层用饱和氯化铵水溶液(3 $\times$ 5.5mL)和盐水(2.25mL)洗涤, 然后经无水硫酸钠干燥, 过滤并且真空浓缩。将残余物溶解在乙酸乙酯(5.5mL)中并加入氯化氢溶液(5.5mL, 4M二恶烷溶液, 22mmol)。3天之后浓缩混合物, 然后加入乙酸乙酯(5.5mL)。通过过滤收集所得固体, 用乙酸乙酯(2.25mL)洗涤并且在真空烘箱中在50°C下干燥, 得到呈盐酸盐形式的标题化合物(0.285g, 1.298mmol, 80%产率)。 $^1\text{H}$  NMR(500MHz, 甲醇- $d_4$ )  $\delta$ ppm 4.62(p,  $J=7.4\text{Hz}$ , 1H), 2.89-2.82(m, 2H), 2.63-2.53(m, 2H), 2.10-1.83(m, 3H), 1.83-1.73(m, 2H); MS (APCI $^+$ )  $m/z$  184[M+H] $^+$ 。

[1734] 实施例135J: 5-[3-(苯甲氧基)-1-氟-7-({2-[(1s, 3r)-3-(三氟甲氧基)环丁基]乙基}氨基)-5,6,7,8-四氢萘-2-基]-1 $\lambda^6$ , 2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮

[1735] 向实施例67F的产物(0.350g, 0.865mmol)在乙醇(6mL)中的溶液中加入三乙胺(0.362mL, 2.60mmol), 然后加入实施例135I的产物(0.285g, 1.298mmol)。30分钟之后, 加入呈固体形式的氰基硼氢化钠(0.065g, 1.039mmol)。16小时之后, 用氢氧化铵(0.088mL, 5.19mmol)淬灭反应混合物, 然后用乙腈(10mL)和水(2mL)稀释。加入Celite<sup>®</sup>(4g), 并且真空浓缩混合物, 得到粉末。将所得混合物干式负载至Teledyne ISCO 275g反相C18柱上并且用10-100%甲醇/缓冲液(0.025M碳酸氢铵水溶液, 通过加入干冰酸化至pH 7)梯度洗脱, 得到标题化合物(0.3830g, 0.670mmol, 77.0%产率)。MS (APCI $^+$ )  $m/z$  572[M+H] $^+$ 。

[1736] 实施例135K: 5-[1-氟-3-羟基-7-({2-[(1s, 3r)-3-(三氟甲氧基)环丁基]乙基}氨基)-5,6,7,8-四氢萘-2-基]-1 $\lambda^6$ , 2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮

[1737] 沿烧瓶侧壁向实施例135J的产物(0.3830g, 0.670mmol)和五甲基苯(0.199g, 1.34mmol)在二氯甲烷(7.6mL)中的-78°C悬浮液中缓慢加入三氯化硼溶液(4.02mL, 1M二氯

甲烷溶液, 4.02mmol)。将所得混合物搅拌5分钟, 然后升温至0°C的内部温度, 然后冷却至-78°C并且用乙酸乙酯(4mL)和乙醇(4mL)依序进行淬灭。将反应混合物升温至环境温度并且真空浓缩。将粗固体与庚烷(3×8mL)、1:1乙酸乙酯/庚烷(2×8mL)和二氯甲烷(2×8mL)一起湿磨, 得到焦油, 将其溶解在甲醇(20mL)中。加入Celite®(3g), 并且真空浓缩混合物, 得到粉末。将所得混合物干式负载至Teledyne ISCO 100g反相C18柱上并且用10-100%甲醇/缓冲液(0.025M碳酸氢铵水溶液, 通过加入干冰酸化至pH 7)梯度洗脱, 得到标题化合物(0.2012g, 0.418mmol, 62.4%产率)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δppm 9.25(s, 1H), 8.49(br s, 2H), 6.47(s, 1H), 4.68(p, J=7.2Hz, 1H), 3.94(s, 2H), 3.47-3.32(m, 3H), 3.08(dd, J=15.9, 5.4Hz, 1H), 2.99-2.91(m, 2H), 2.77(qt, J=16.8, 7.8Hz, 2H), 2.57-2.51(m, 1H), 2.19-2.11(m, 1H), 1.99-1.81(m, 3H), 1.82-1.72(m, 2H), 1.68(dh, J=11.4, 5.7Hz, 1H); MS (APCI<sup>+</sup>) m/z 482 [M+H]<sup>+</sup>。

[1738] 实施例136: 5-(1-氟-3-羟基-7-[[ (1s, 3s) -3-(三氟甲氧基) 环丁基] 氨基]-5, 6, 7, 8-四氢萘-2-基)-1λ<sup>6</sup>, 2, 5-噻二唑烷-1, 1, 3-三酮(化合物235)

[1739] 实施例136A: [(1s, 3s) -3-(三氟甲氧基) 环丁基] 氨基甲酸叔丁酯

[1740] 向实施例135B的产物(12g, 58.7mmol, 90%纯度)在甲苯中的溶液中加入三乙胺(16.35mL, 117mmol), 然后加入二苯基磷酰基叠氮(18.96mL, 88mmol)。30分钟之后, 加入叔丁醇(360mL)并且将所得混合物加热至110°C。18小时之后, 将反应混合物冷却至环境温度, 然后真空浓缩。通过柱色谱法纯化残余物, 用石油醚与乙酸乙酯的10:1混合物洗脱, 得到标题化合物(16.00g, 80%纯度(通过<sup>1</sup>H NMR), 50.2mmol)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δppm 4.58(br s, 1H), 4.29(p, J=7.2Hz, 1H), 3.75(br s, 1H), 2.76(br d, J=6.8Hz, 1H), 2.08-1.91(m, 1H), 1.37(s, 9H)。

[1741] 实施例136B: (1s, 3s) -3-(三氟甲氧基) 环丁-1-胺

[1742] 向氯化氢溶液(320mL, 4M乙酸乙酯溶液, 1280mmol)中加入实施例136A的产物(14g, 80%纯度(通过<sup>1</sup>H NMR), 50.2mmol)。4小时之后, 真空浓缩反应混合物。将残余物与甲基叔丁基醚(25mL)一起湿磨, 得到呈盐酸盐形式的标题化合物(8.1g, 42.3mmol, 84.2%产率)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δppm 8.38(br s, 3H), 4.66(p, J=7.2Hz, 1H), 3.28-3.35(m, 1H), 2.65-2.78(m, 2H), 2.30-2.45(m, 2H); MS (ESI<sup>+</sup>) m/z 156 [M+H]<sup>+</sup>。

[1743] 实施例136C: 5-[3-(苯甲氧基)-1-氟-7-[[ (1s, 3s) -3-(三氟甲氧基) 环丁基] 氨基]-5, 6, 7, 8-四氢萘-2-基]-1λ<sup>6</sup>, 2, 5-噻二唑烷-1, 1, 3-三酮

[1744] 向实施例67F的产物(0.285g, 0.705mmol)在乙醇(5.7mL)中的溶液中加入三乙胺(0.295mL, 2.12mmol), 然后加入实施例136B的产物(0.2025g, 1.057mmol)。30分钟之后, 加入呈固体形式的氰基硼氢化钠(0.053g, 0.846mmol)。16小时之后, 用氢氧化铵(0.080mL, 4.23mmol)淬灭反应混合物, 然后用乙腈(10mL)和水(2mL)稀释。加入Celite®(4g), 并且真空浓缩混合物, 得到粉末。将所得混合物干式负载至Teledyne ISCO 275g反相C18柱上并且用10-100%甲醇/缓冲液(0.025M碳酸氢铵水溶液, 通过加入干冰酸化至pH 7)梯度洗脱, 得到标题化合物(0.2553g, 0.470mmol, 66.6%产率)。MS (APCI<sup>+</sup>) m/z 544 [M+H]<sup>+</sup>。

[1745] 实施例136D: 5-(1-氟-3-羟基-7-[[ (1s, 3s) -3-(三氟甲氧基) 环丁基] 氨基]-5, 6, 7, 8-四氢萘-2-基)-1λ<sup>6</sup>, 2, 5-噻二唑烷-1, 1, 3-三酮

[1746] 沿烧瓶侧壁向实施例136C的产物(0.2553g, 0.470mmol)和五甲基苯(0.139g,

0.939mmol) 在二氯甲烷 (5mL) 中的 -78°C 悬浮液中缓慢加入三氯化硼溶液 (2.82mL, 1M 二氯甲烷溶液, 2.82mmol)。将所得混合物搅拌 5 分钟, 然后升温至 0°C 的内部温度, 然后冷却至 -78°C 并且用乙酸乙酯 (2.5mL) 和乙醇 (2.5mL) 依序进行淬灭。将反应混合物升温至环境温度并且真空浓缩。将粗固体与庚烷 (3 × 5mL)、1:1 乙酸乙酯/庚烷 (2 × 5mL) 和二氯甲烷 (2 × 5mL) 一起湿磨, 得到固体, 将其溶解在甲醇 (20mL) 中。加入 Celite® (3g), 并且真空浓缩混合物, 得到粉末。将所得混合物干式负载至 Teledyne ISCO 100g 反相 C18 柱上并且用 10-100% 甲醇/缓冲液 (0.025M 碳酸氢铵水溶液, 通过加入干冰酸化至 pH 7) 梯度洗脱, 得到标题化合物 (0.1761g, 0.388mmol, 83.0% 产率)。<sup>1</sup>H NMR (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δppm 9.13 (s, 1H), 7.13 (br s, 2H), 6.45 (s, 1H), 4.60 (p, J=7.3Hz, 1H), 3.94 (s, 2H), 3.5-3.3 (m, 1H), 3.12 (s, 1H), 2.91 (dd, J=16.2, 5.3Hz, 1H), 2.81-2.63 (m, 4H), 2.36 (dd, J=16.5, 9.4Hz, 1H), 2.21 (s, 2H), 1.95 (d, J=25.7Hz, 1H), 1.56 (dt, J=15.8, 10.8Hz, 1H); MS (APCI<sup>+</sup>) m/z 454 [M+H]<sup>+</sup>。

[1747] 实施例 137: 5-[8-氟-6-羟基-2-{1-[(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)甲基]哌啶-4-基}-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基)-1λ<sup>6</sup>,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮 (化合物 236)

[1748] 实施例 137A: 4-[6-(苯甲氧基)-8-氟-7-(1,1,4-三氧代-1λ<sup>6</sup>,2,5-噻二唑烷-2-基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基]哌啶-1-甲酸叔丁酯

[1749] 向含有 5-[6-(苯甲氧基)-8-氟-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基]-1λ<sup>6</sup>,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮 2,2,2-三氟乙酸盐 (理论上 0.407mmol) 的小瓶中加入 1,2-二氯乙烷 (2.0mL) 和三乙胺 (0.11mL, 0.81mmol)。将混合物搅拌 10 分钟, 然后加入 4-氧代哌啶-1-甲酸叔丁酯 (0.122g, 0.611mmol)。60 分钟之后, 加入三乙酰氧基硼氢化钠 (0.216g, 1.02mmol)。96 小时之后, 在二氯甲烷辅助下将反应混合物倒入饱和碳酸氢钠水溶液 (50mL) 中。将所得两相混合物搅拌 20 分钟。然后分离诸层, 并且用二氯甲烷 (4 × 30mL) 萃取水相。合并有机相, 用盐水洗涤, 经硫酸钠干燥, 并且在减压下浓缩。使用反相色谱法 [120g Agela Claricep™ 球形 C18 100 Å 40-60μm 柱, 10-100% 梯度的甲醇/水 (用 0.025M 碳酸氢铵水溶液缓冲, 用干冰调节至 pH 7)] 纯化残余物, 得到标题化合物 (0.177g, 0.308mmol, 76% 产率, 两个步骤)。<sup>1</sup>H NMR (600MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δppm 9.75 (br s, 1H), 7.52-7.47 (m, 2H), 7.38-7.32 (m, 2H), 7.33-7.27 (m, 1H), 6.89 (s, 1H), 5.17 (s, 2H), 4.36 (s, 2H), 4.09 (s, 2H), 3.96 (d, J=8.6Hz, 2H), 3.72 (br s, 1H), 3.63-3.57 (m, 1H), 3.32-3.21 (m, 1H), 3.04 (br s, 2H), 2.77 (br s, 2H), 2.11 (br s, 1H), 2.03 (br s, 1H), 1.65 (br s, 1H), 1.56 (br s, 1H), 1.41 (s, 9H); MS (APCI<sup>+</sup>) m/z 575.3 [M+H]<sup>+</sup>。

[1750] 实施例 137B: 5-[6-(苯甲氧基)-8-氟-2-(哌啶-4-基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基]-1λ<sup>6</sup>,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮 2,2,2-三氟乙酸盐

[1751] 将含有 4-[6-(苯甲氧基)-8-氟-7-(1,1,4-三氧代-1λ<sup>6</sup>,2,5-噻二唑烷-2-基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基]哌啶-1-甲酸叔丁酯 (0.161g, 0.280mmol) 在二氯甲烷 (0.93mL) 中的悬浮液的小瓶冷却至 0°C。然后逐滴加入 2,2,2-三氟乙酸 (0.22mL, 2.8mmol), 然后去除冷却浴。1 小时之后, 在减压下浓缩反应混合物。将残余物与甲苯 (2 × 1mL) 一起共沸, 然后与甲醇 (1mL) 一起共蒸发, 得到标题化合物。该物质未进行进一步纯化便使用。MS (APCI<sup>+</sup>) m/z 475.3 [M+H]<sup>+</sup>。

[1752] 实施例 137C: 5-[6-(苯甲氧基)-8-氟-2-{1-[(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)甲基]哌啶-4-基}-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基]-1λ<sup>6</sup>,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮

[1753] 向含有5-[6-(苯甲氧基)-8-氟-2-(哌啶-4-基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基]-1 $\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮2,2,2-三氟乙酸盐(理论上0.280mmol)的小瓶中加入1,2-二氯乙烷(1.4mL)和三乙胺(0.078mL,0.56mmol)。将混合物搅拌10分钟,然后加入1,3,5-三甲基-1H-吡啶-4-甲醛(0.058g,0.42mmol)。30分钟之后,加入三乙酰氧基硼氢化钠(0.148g,0.700mmol)。18小时之后,再加入1,3,5-三甲基-1H-吡啶-4-甲醛(0.058g,0.42mmol),继而在15分钟后再加入三乙酰氧基硼氢化钠(0.148g,0.700mmol)。二十四小时后,在二氯甲烷辅助下将反应混合物倒入饱和碳酸氢钠水溶液(50mL)中。将所得两相混合物搅拌20分钟。然后分离诸层,并且用二氯甲烷(4 $\times$ 30mL)萃取水相。合并有机相,用盐水洗涤,经硫酸钠干燥,并且在减压下浓缩。使用反相色谱法[120gAgela Claricep<sup>TM</sup>球形C18100 Å40-60 $\mu$ m柱,10-100%梯度的甲醇/水(用0.025M碳酸氢铵水溶液缓冲,用干冰调节至pH 7)]纯化残余物,得到标题化合物(0.120g,0.201mmol,72%产率,两个步骤)。<sup>1</sup>H NMR(500MHz,DMSO-d<sub>6</sub>-D<sub>2</sub>O)  $\delta$ ppm 7.47-7.42(m,2H),7.36-7.30(m,2H),7.30-7.23(m,1H),6.71(s,1H),5.07(s,2H),3.99(s,2H),3.94(br s,2H),3.61(s,3H),3.59(br s,2H),3.35(br s,2H),2.85(br s,2H),2.73(br s,5H),2.20(s,3H),2.12(s,3H),2.05-1.94(br m,2H),1.79-1.60(brm,2H);MS(APCI<sup>+</sup>)m/z 597.4[M+H]<sup>+</sup>。

[1754] 实施例137D:5-(8-氟-6-羟基-2-{1-[(1,3,5-三甲基-1H-吡啶-4-基)甲基]哌啶-4-基}-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基)-1 $\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮

[1755] 在氮气气氛下随搅拌将含有5-[6-(苯甲氧基)-8-氟-2-{1-[(1,3,5-三甲基-1H-吡啶-4-基)甲基]哌啶-4-基}-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基]-1 $\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮(0.110g,0.184mmol)和1,2,3,4,5-五甲基苯(0.082g,0.55mmol)在二氯甲烷(1.8mL)中的悬浮液的小瓶冷却至-78 $^{\circ}$ C。接下来,缓慢加入三氯硼烷(1.0M二氯甲烷溶液)(1.5mL,1.5mmol)。在-78 $^{\circ}$ C下将所得茶色混合物搅拌10分钟,然后将干冰-丙酮浴替换为冰-水浴。60分钟之后,将混合物再冷却至-78 $^{\circ}$ C,用二氯甲烷(3mL)稀释并且通过相继加入乙酸乙酯(3mL)和乙醇(3mL)进行淬灭。然后允许混合物升温至环境温度并搅拌15分钟。在减压下浓缩混合物,然后与乙醇(2 $\times$ 5mL)一起共蒸发。使用反相色谱法[120gBiotage<sup>®</sup> SfarC18 Duo 100 Å30 $\mu$ m柱,10-100%梯度的甲醇/水(用0.025M碳酸氢铵水溶液缓冲,用干冰调节至pH 7)]纯化残余物,得到标题化合物(0.072g,0.14mmol,77%产率)。<sup>1</sup>H NMR(600MHz,DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm 9.18(s,1H),8.86(br s,1H),6.45(s,1H),3.99(br s,2H),3.93(s,2H),3.65(s,3H),3.60(br s,2H),3.34(br s,2H),3.17(br s,1H),2.85(br s,2H),2.81-2.64(br m,4H),2.25(s,3H),2.15(s,3H),2.05-1.96(br m,2H),1.77-1.67(br m,2H);MS(APCI<sup>+</sup>)m/z 507.4[M+H]<sup>+</sup>。

[1756] 实施例138:5-(8-氟-6-羟基-2-{2-[(1,3,5-三甲基-1H-吡啶-4-基)甲基]-2-氮杂螺[3.3]庚-6-基}-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基)-1 $\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮(化合物237)

[1757] 实施例138A:6-[6-(苯甲氧基)-8-氟-7-(1,1,4-三氧代-1 $\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-2-基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-甲酸叔丁酯

[1758] 向含有5-[6-(苯甲氧基)-8-氟-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基]-1 $\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮2,2,2-三氟乙酸盐(实施例93A,理论上0.407mmol)的小瓶中加入1,2-二氯乙烷(2.0mL)和三乙胺(0.11mL,0.81mmol)。将混合物搅拌10分钟,然后加入6-氧代-2-氮杂螺

[3.3]庚烷-2-甲酸叔丁酯(0.129g,0.611mmol)。30分钟之后,加入三乙酰氧基硼氢化钠(0.216g,1.02mmol)。12小时之后,在二氯甲烷辅助下将反应混合物倒入饱和碳酸氢钠水溶液(50mL)中。将所得两相混合物搅拌20分钟。然后分离诸层,并且用二氯甲烷(4×30mL)萃取水相。合并有机相,用盐水洗涤,经硫酸钠干燥,并且在减压下浓缩。使用反相色谱法[120g Agela Claricep™球形C18100 Å 40-60µm柱,10-100%梯度的甲醇/水(用0.025M碳酸氢铵水溶液缓冲,用干冰调节至pH 7)]纯化残余物,得到标题化合物(0.220g,0.375mmol,92%产率,两个步骤)。<sup>1</sup>H NMR(500MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δppm 10.00(br s,1H),7.52-7.46(m,2H),7.39-7.32(m,2H),7.32-7.26(m,1H),6.90(s,1H),5.16(s,2H),4.37(br s,1H),4.02(br s,1H),3.99-3.94(m,2H),3.90(s,2H),3.81(s,2H),3.74(br s,1H),3.51(br s,1H),3.13(br s,1H),3.01(s,2H),2.58(brt,J=8.9Hz,2H),2.43(br s,2H),1.37(s,9H);MS(APCI<sup>+</sup>)m/z587.3[M+H]<sup>+</sup>。

[1759] 实施例138B:5-[2-(2-氮杂螺[3.3]庚-6-基)-6-(苯甲氧基)-8-氟-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基]-1λ<sup>6</sup>,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮2,2,2-三氟乙酸盐

[1760] 将含有6-[6-(苯甲氧基)-8-氟-7-(1,1,4-三氧代-1λ<sup>6</sup>,2,5-噻二唑烷-2-基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基]-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-甲酸叔丁酯(0.082g,0.14mmol)在二氯甲烷(0.47mL)中的悬浮液的小瓶冷却至0℃。然后逐滴加入2,2,2-三氟乙酸(0.11mL,1.4mmol),然后去除冷却浴。3小时之后,在减压下浓缩反应混合物。将残余物与甲苯(2×1mL)一起共沸,然后与甲醇(1mL)一起共蒸发,得到标题化合物。该物质未进行进一步纯化便使用。MS(APCI<sup>+</sup>)m/z487.1[M+H]<sup>+</sup>。

[1761] 实施例138C:5-[6-(苯甲氧基)-8-氟-2-{2-[(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)甲基]-2-氮杂螺[3.3]庚-6-基}-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基]-1λ<sup>6</sup>,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮

[1762] 向含有5-[2-(2-氮杂螺[3.3]庚-6-基)-6-(苯甲氧基)-8-氟-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基]-1λ<sup>6</sup>,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮2,2,2-三氟乙酸盐(理论上0.14mmol)的小瓶中加入1,2-二氯乙烷(0.70mL)和三乙胺(0.039mL,0.28mmol)。将混合物搅拌10分钟,然后加入1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-甲醛(0.029g,0.21mmol)。30分钟之后,加入三乙酰氧基硼氢化钠(0.074g,0.35mmol)。18小时之后,再加入1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-甲醛(0.029g,0.21mmol),然后在15分钟后再加入三乙酰氧基硼氢化钠(0.074g,0.35mmol)。二十二小时后,在二氯甲烷辅助下将反应混合物倒入饱和碳酸氢钠水溶液(50mL)中。将所得两相混合物搅拌20分钟。然后分离诸层,并且用二氯甲烷(4×30mL)萃取水相。合并有机相,用盐水洗涤,经硫酸钠干燥,并且在减压下浓缩。使用反相色谱法[60g Biotage® SfärC18 Duo100 Å 30µm柱,10-100%梯度的甲醇/水(用0.025M碳酸氢铵水溶液缓冲,用干冰调节至pH 7)]纯化残余物,得到标题化合物(0.054g,0.089mmol,64%产率,两个步骤)。<sup>1</sup>H NMR(500MHz,DMSO-d<sub>6</sub>-D<sub>2</sub>O) δppm 7.49-7.43(m,2H),7.36-7.30(m,2H),7.30-7.24(m,1H),6.71(s,1H),5.07(s,2H),4.00(s,2H),3.97(s,2H),3.95(s,2H),3.83(s,2H),3.60(s,3H),3.30(s,2H),2.80(p,J=7.6Hz,1H),2.71(t,J=5.9Hz,2H),2.46(t,J=5.9Hz,2H),2.42-2.36(m,2H),2.21(s,3H),2.11(s,3H),2.09-2.03(brm,2H);MS(APCI<sup>+</sup>)m/z 609.3[M+H]<sup>+</sup>。

[1763] 实施例138D:5-(8-氟-6-羟基-2-{2-[(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)甲基]-2-氮杂螺[3.3]庚-6-基}-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基)-1λ<sup>6</sup>,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮

[1764] 将小瓶装入5-[6-(苯甲氧基)-8-氟-2-{2-[1-(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)甲基]-2-氮杂螺[3.3]庚-6-基}-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基]-1 $\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮(0.053g,0.088mmol)、甲酸铵(0.028g,0.44mmol)和10%钨/碳(0.009g,0.009mmol)。将小瓶封盖并且用氮气吹扫。接下来,加入乙醇(0.44mL)并且将混合物加热至60℃。16小时之后,将混合物冷却至环境温度并且在甲醇辅助下经硅藻土过滤。在减压下浓缩滤液。使用反相色谱法[120g Biotage<sup>®</sup> SfärC18 Duo100 Å 30 $\mu$ m柱,10-100%梯度的甲醇/水(用0.025M碳酸氢铵水溶液缓冲,用干冰调节至pH 7)]纯化残余物,得到标题化合物(0.012g,0.023mmol,27%产率)。<sup>1</sup>H NMR(600MHz,DMSO-d<sub>6</sub>-D<sub>2</sub>O)  $\delta$ ppm 6.62(s,1H),4.65(d,J=15.3Hz,1H),4.48(d,J=15.2Hz,1H),4.24(s,1H),4.04-3.96(m,2H),3.83-3.77(m,1H),3.65(dt,J=13.6,7.4Hz,1H),3.54(s,3H),3.53-3.50(m,1H),3.42-3.37(m,1H),3.37(s,2H),3.18-3.04(m,2H),2.65(s,2H),2.19(t,J=10.0Hz,1H),2.10(s,3H),2.07-2.03(m,3H),2.03(s,3H);MS(ESI<sup>+</sup>)m/z 518.9[M+H]<sup>+</sup>。

[1765] 实施例139:5-(2-{2-[1-(二氟甲基)-3,5-二甲基-1H-吡唑-4-基]乙基}-8-氟-6-羟基-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基)-1 $\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮(化合物238)

[1766] 实施例139A:5-[6-(苯甲氧基)-2-{2-[1-(二氟甲基)-3,5-二甲基-1H-吡唑-4-基]乙基}-8-氟-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基]-1 $\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮

[1767] 向含有5-[6-(苯甲氧基)-8-氟-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基]-1 $\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮2,2,2-三氟乙酸盐(实施例93A,理论上0.15mmol)的小瓶中加入1,2-二氯乙烷(0.77mL)和三乙胺(0.043mL,0.31mmol)。将混合物搅拌5分钟,然后加入2-(1-(二氟甲基)-3,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)乙醛(0.043g,0.23mmol)。30分钟之后,加入三乙酰氧基硼氢化钠(0.081g,0.38mmol)。16小时之后,在二氯甲烷辅助下将反应混合物倒入饱和碳酸氢钠水溶液(50mL)中。将所得两相混合物搅拌20分钟。然后分离诸层,并且用二氯甲烷(4 $\times$ 25mL)萃取水相。合并有机相,用盐水洗涤,经硫酸钠干燥,并且在减压下浓缩。使用反相色谱法[120g Biotage<sup>®</sup> SfärC18 Duo100 Å 30 $\mu$ m柱,10-100%梯度的甲醇/水(用0.025M碳酸氢铵水溶液缓冲,用干冰调节至pH 7)]纯化残余物,得到标题化合物(0.040g,0.070mmol,46%产率,两个步骤)。<sup>1</sup>H NMR(600MHz,DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ ppm 9.89(br s,1H),7.67(t,J=58.2Hz,1H),7.52-7.48(m,2H),7.38-7.33(m,2H),7.32-7.28(m,1H),6.91(s,1H),5.17(s,2H),4.63(br s,1H),4.25(br s,1H),3.98(s,2H),3.81(br s,1H),3.32(br s,3H),3.07(s,2H),2.85(t,J=8.6Hz,2H),2.36(s,3H),2.19(s,3H);MS(APCI<sup>+</sup>)m/z 564.3[M+H]<sup>+</sup>。

[1768] 实施例139B:5-(2-{2-[1-(二氟甲基)-3,5-二甲基-1H-吡唑-4-基]乙基}-8-氟-6-羟基-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基)-1 $\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮

[1769] 在氮气气氛下随搅拌将含有5-[6-(苯甲氧基)-2-{2-[1-(二氟甲基)-3,5-二甲基-1H-吡唑-4-基]乙基}-8-氟-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基]-1 $\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮(0.038g,0.067mmol)和1,2,3,4,5-五甲基苯(0.030g,0.20mmol)在二氯甲烷(0.67mL)中的悬浮液的小瓶冷却至-78℃。接下来,缓慢加入三氯硼烷(1.0M二氯甲烷溶液)(0.54mL,0.54mmol)。在-78℃下将所得茶色混合物搅拌10分钟,然后将干冰-丙酮浴替换为冰-水浴。60分钟之后,将混合物再冷却至-78℃,用二氯甲烷(5mL)稀释并且通过相继加入乙酸乙酯(3mL)和乙醇(3mL)进行淬灭。然后允许混合物升温至环境温度并搅拌15分钟。在减压下浓

缩混合物,然后与乙醇(2×5mL)一起共蒸发。使用反相色谱法[60g Biotage® SfarC18 Duo 100 Å 30µm柱,10-100%梯度的甲醇/水(用0.025M碳酸氢铵水溶液缓冲,用干冰调节至pH 7)]纯化残余物,得到标题化合物(0.031g,0.065mmol,97%产率)。<sup>1</sup>H NMR(500MHz,DMSO-d<sub>6</sub>-D<sub>2</sub>O) δppm 7.57(t,J=58.2Hz,1H),6.60(s,1H),4.23(br s,2H),3.99(s,2H),3.23(t,J=8.5Hz,2H),3.03(t,J=6.2Hz,2H),2.83(dd,J=10.1,7.0Hz,2H),2.32(s,3H),2.16(s,3H)。注意:两个不可交换的质子未予解释;MS(APCI<sup>+</sup>)m/z 474.2[M+H]<sup>+</sup>。

[1770] 实施例139C:2-(1-(二氟甲基)-3,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)乙-1-醇

[1771] 向小瓶中加入2-(3,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)乙-1-醇(0.282g,2.01mmol)、氟化钾(0.234g,4.03mmol)和乙腈(8.1mL)。在环境温度下在氮气气氛下搅拌所得悬浮液。接下来,逐滴加入(溴二氟甲基)膦酸二乙酯(0.538g,2.01mmol)在乙腈(2.0mL)中的溶液。在环境温度下搅拌所得混合物。20小时之后,经硅藻土过滤混合物并且在减压下浓缩。使用硅胶色谱法[12g柱,0-100%梯度的乙酸乙酯/庚烷]纯化残余物,得到标题化合物(0.377g,1.98mmol,98%产率)。<sup>1</sup>H NMR(600MHz,CDCl<sub>3</sub>) δppm 7.09(t,J=59.3Hz,1H),3.69(td,J=6.7,5.6Hz,2H),2.62(t,J=6.7Hz,2H),2.36(s,3H),2.20(t,J=1.1Hz,3H),1.53(t,J=5.7Hz,1H);MS(APCI<sup>+</sup>)m/z 191.7[M+H]<sup>+</sup>。

[1772] 实施例139D:2-(1-(二氟甲基)-3,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)乙醛

[1773] 向烧瓶中加入2-(1-(二氟甲基)-3,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)乙-1-醇(0.360g,1.89mmol)和二氯甲烷(9.5mL)。在环境温度下搅拌悬浮液并且分数份加入戴斯-马丁过碘烷(1.20g,2.84mmol)。2小时之后,通过在叔丁基甲基醚辅助下经硅藻土过滤来去除固体物质。在减压下浓缩滤液。用叔丁基甲基醚(50mL)处理残余物并且与0.1M硫代硫酸钠/饱和碳酸氢钠水溶液(1:1v/v)(50mL)一起搅拌15分钟。然后分离诸层,并且用叔丁基甲基醚(3×20mL)萃取水相。合并有机相,用盐水洗涤,经硫酸镁/硫酸钠(1:1w/w)干燥并且在减压下浓缩,得到标题化合物(0.348g,1.85mmol,98%产率)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,CDCl<sub>3</sub>) δppm 9.62(t,J=2.0Hz,1H),7.12(t,J=59.3Hz,1H),3.44(d,J=2.1Hz,2H),2.34(s,3H),2.16(s,3H);MS(APCI<sup>+</sup>)m/z 189.7[M+H]<sup>+</sup>。

[1774] 实施例140:5-{2-[2-(双环[2.2.1]庚-1-基)乙基]-8-氟-6-羟基-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基}-1λ<sup>6</sup>,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮(化合物239)

[1775] 实施例140A:2-(双环[2.2.1]庚-1-基)乙醛

[1776] 在23°C下将戴斯-马丁过碘烷(275mg,0.648mmol,1.0当量)加入2-(双环[2.2.1]庚-1-基)乙醇(91mg,0.648mmol,1当量)在二氯甲烷(3.3mL)中的溶液中。在23°C下将反应混合物搅拌1.5小时。然后使反应混合物分配在饱和碳酸氢钠水溶液(5mL)、饱和硫代硫酸钠水溶液(5mL)、乙醚(25mL)与戊烷(3mL)之间。用饱和氯化钠水溶液(3mL)洗涤有机层。使经过洗涤的有机层经硫酸钠干燥。过滤经过干燥的溶液,并浓缩滤液。使所获得的残余物悬浮在乙醚(3mL)中并且经硅藻土塞(1.0cm×0.5cm)过滤悬浮液。用乙醚(3×1.0mL)冲洗滤饼。合并滤液并浓缩。所获得的标题化合物未进行进一步纯化便用于以下步骤中。

[1777] 实施例140B:5-{6-(苯甲氧基)-2-[2-(双环[2.2.1]庚-1-基)乙基]-8-氟-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基}-1λ<sup>6</sup>,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮氨盐

[1778] 在23°C下将一份三乙酰氧基硼氢化钠(97mg,0.46mmol,1.2当量)加入实施例140A的产物(标称0.648mmol,2.0当量)、三乙胺(0.14mL,0.972mmol,3.0当量)和5-[6-(苯甲氧

基)-8-氟-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基]-1 $\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮三氟乙酸盐(标称0.324mmol,1当量,实施例54A)在乙腈(0.75mL)中的悬浮液。在23℃下将反应混合物搅拌18小时。然后用饱和氯化铵水溶液(0.5mL)、水(0.5mL)和二甲亚砜(2.0mL)稀释反应混合物。通过反相快速柱色谱法(50gRediSep RfGold<sup>®</sup>C18柱,用10-100% [v/v] 甲醇-0.025M碳酸氢铵水溶液[用固体二氧化碳进行酸化]梯度洗脱10倍柱体积,然后用100% 甲醇等度洗脱3倍柱体积,流速=60mL/min)纯化经过稀释的混合物,得到标题化合物(45mg,0.085mmol,27%产率)。MS(APCI<sup>+</sup>)m/z 514[M+H]<sup>+</sup>。

[1779] 实施例140C:5-[2-[2-(双环[2.2.1]庚-1-基)乙基]-8-氟-6-羟基-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基]-1 $\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮氨盐

[1780] 将钨/碳(10重量%,9.3mg,0.009mmol,10.0mol%)、甲酸铵(28mg,0.438mmol,5.0当量)和实施例140B的产物(45mg,0.088mmol,1当量)在乙醇(0.5mL)中的悬浮液密封在具有释压螺旋盖的一打兰小瓶中。将密封的容器置于已经预热至50℃的加热块中。在50℃下将反应混合物搅拌1小时。然后将反应混合物冷却至23℃。通过硅藻土塞(1.0cm×0.5cm)过滤经过冷却的混合物。用甲醇(3×1.0mL)冲洗滤饼。合并滤液并浓缩。通过反相快速柱色谱法(5.5g RediSep RfGold<sup>®</sup>C18柱,用10-100% [v/v] 甲醇-0.025M碳酸氢铵水溶液[用固体二氧化碳进行酸化]梯度洗脱10倍柱体积,然后用100% 甲醇等度洗脱3倍柱体积,流速=13mL/min)纯化所获得的残余物,得到标题化合物(22mg,0.05mmol,57%产率)。<sup>1</sup>H NMR(500MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) $\delta$ ppm 9.65(bs,1H),6.57(s,1H),4.60-4.06(m,1H),3.94(s,2H),3.79-3.49(m,1H)\*,3.23(app bs,2H),2.97(app bs),2.16(s,1H),2.14-1.88(m,2H),1.66-1.54(m,2H),1.43-1.32(m,2H),1.32-1.20(m,4H),1.17(s,2H);MS(APCI<sup>+</sup>)m/z424[M+H]<sup>+</sup>。

[1781] 实施例141:5-[7-氨基-1-氟-3-羟基-7-(丙-2-烯-1-基)-5,6,7,8-四氢萘-2-基]-1 $\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮(化合物240)

[1782] 实施例141A:N'-[6-(苯甲氧基)-8-氟-7-(1,1,4-三氧代-1 $\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-2-基)-3,4-二氢萘-2(1H)-亚基]苯甲酰肼

[1783] 向实施例67F的产物(1.0207g,2.52mmol)在乙醇(20mL)中的悬浮液加入苯甲酰肼(0.412g,3.03mmol),并剧烈搅拌所得悬浮液。20分钟之后,用水(40mL)稀释混合物,声波处理1分钟,并剧烈搅拌5分钟。通过过滤收集所得固体,用水(3×10mL)洗涤并且在真空烘箱中在50℃下干燥,得到标题化合物(1.1295g,2.162mmol,86%产率)。<sup>1</sup>H NMR示出了E/Z异构体与旋转异构体的混合物。MS(APCI<sup>+</sup>)m/z523[M+H]<sup>+</sup>。

[1784] 实施例141B:N'-[6-(苯甲氧基)-8-氟-2-(丙-2-烯-1-基)-7-(1,1,4-三氧代-1 $\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-2-基)-1,2,3,4-四氢萘-2-基]苯甲酰肼

[1785] 向烯丙基三氯硅烷(1mL,6.90mmol)在1,2-二氯乙烷(20mL)中的0℃溶液加入三乙胺(1.742mL,12.5mmol),继而逐滴加入2-(甲基氨基)乙醇(0.5mL,6.25mmol)。30分钟之后,将混合物升温至环境温度。20小时之后,经Celite<sup>®</sup>(1.5g)过滤混合物,并且用1,2-二氯乙烷(3mL)冲洗固体。将滤液转移至25mL容量瓶并稀释至25mL的总体积,得到理论0.25M浓度的2-烯丙基-2-氯-3-甲基-1,3,2-氧氮硅杂戊环。

[1786] 向实施例141A的产物(0.5623g,1.076mmol)在1,2-二氯乙烷(11mL)中的悬浮液中加入三乙胺(0.150mL,1.076mmol)。3分钟之后,加入2-烯丙基-2-氯-3-甲基-1,3,2-氧氮硅杂戊环溶液(6.03mL,0.25M1,2-二氯乙烷溶液,1.507mmol),并且通过三次真空/氮气回填

对所得混合物进行脱气。18小时之后,用甲醇(3mL)淬灭反应物并用乙腈(11mL)稀释。加入 **Celite**<sup>®</sup> (3g),并且真空浓缩混合物。将所得残余物干式负载至Teledyne ISCO 100g反相C18柱上并且用10-100%甲醇/缓冲液(0.025M碳酸氢铵水溶液,通过加入干冰酸化至pH 7)的梯度洗脱,得到呈铵盐形式的标题化合物(0.1761g,0.388mmol,83.0%产率)。<sup>1</sup>H NMR (500MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δppm 9.85(s,1H),7.87-7.82(m,2H),7.70-7.54(m,1H),7.57-7.43(m,5H),7.40-7.33(m,2H),7.35-7.27(m,1H),6.73(s,1H),6.07(ddt,J=16.4,10.7,7.3Hz,1H),5.23(s,1H),5.13-5.05(m,4H),3.97(d,J=2.7Hz,2H),2.95(dt,J=17.3,6.6Hz,1H),2.68(d,J=7.2Hz,1H),2.64(s,1H),2.57(s,1H),2.23(d,J=7.3Hz,2H),1.80(dt,J=13.2,6.5Hz,1H),1.65(dt,J=13.2,6.4Hz,1H);MS(APCI<sup>+</sup>)m/z 565[M+H]<sup>+</sup>。

[1787] 实施例141C:5-[7-氨基-3-(苯甲氧基)-1-氟-7-(丙-2-烯-1-基)-5,6,7,8-四氢萘-2-基]-1λ<sup>6</sup>,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮

[1788] 在3分钟内向实施例141B的产物(0.200g,0.344mmol)在氢呋喃(2mL)与甲醇(2mL)的混合物中的充分脱气(5×真空/氮气回填)溶液中缓慢加入碘化钐(II)溶液(10.32mL,0.1M四氢呋喃溶液,1.032mmol)。20分钟之后,用水(2mL)和乙腈(8mL)稀释反应混合物。加入 **Celite**<sup>®</sup> (2g),并且真空浓缩混合物。将所得混合物干式负载至Teledyne ISCO 100g反相C18柱上并且用10-100%甲醇/缓冲液(0.025M碳酸氢铵水溶液,通过加入干冰酸化至pH 7)梯度洗脱,得到标题化合物(0.0770g,0.173mmol,50.3%产率)。MS(APCI<sup>+</sup>)m/z 446[M+H]<sup>+</sup>。

[1789] 实施例141D:5-[7-氨基-1-氟-3-羟基-7-(丙-2-烯-1-基)-5,6,7,8-四氢萘-2-基]-1λ<sup>6</sup>,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮

[1790] 沿烧瓶侧壁向实施例141C的产物(0.0770g,0.173mmol)和五甲基苯(0.051g,0.346mmol)在二氯甲烷(3mL)中的-78℃悬浮液中缓慢加入三氯化硼溶液(2.074mL,1M二氯甲烷溶液,2.074mmol)。将所得混合物搅拌5分钟,然后升温至0℃的内部温度,然后冷却至-78℃并且用乙酸乙酯(1mL)和乙醇(1mL)依序进行淬灭。将反应混合物升温至环境温度并且真空浓缩。将粗固体与庚烷(3×3mL)、1:1乙酸乙酯/庚烷(2×3mL)、二氯甲烷(2×3mL)和乙腈(2×3mL)一起湿磨,得到固体,将其溶解在1:1二甲亚砜/甲醇(6mL)中。经0.45μm PTFE玻璃料过滤所得溶液,直接负载至Teledyne ISCO 100g反相C18柱上并且用10-100%甲醇/缓冲液(0.025M碳酸氢铵水溶液,通过加入干冰酸化至pH 7)梯度洗脱,得到标题化合物(0.0238g,0.067mmol,38.7%产率)。<sup>1</sup>H NMR (600MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δppm 9.27(s,1H),7.85(s,3H),6.50(s,1H),5.91(ddt,J=17.5,10.2,7.4Hz,1H),5.27-5.19(m,2H),3.95(d,J=13.1Hz,1H),3.92(d,J=13.1Hz,1H),2.82-2.70(m,3H),2.67(d,J=16.8Hz,1H),2.40-2.36(m,2H),1.84(hept,J=6.6Hz,2H);MS(APCI<sup>+</sup>)m/z 356[M+H]<sup>+</sup>。

[1791] 实施例142:N'-[8-氟-6-羟基-2-丙基-7-(1,1,4-三氧代-1λ<sup>6</sup>,2,5-噻二唑烷-2-基)-1,2,3,4-四氢萘-2-基]苯甲酰肼(化合物241)

[1792] 在60psi氢气下将实施例141B的产物(0.200g,0.344mmol)和10%氢氧化钡/碳(0.4g,46.6w%处于水中,1.752mmol)在四氢呋喃(1.786mL)与甲醇(4.47mL)的混合物中的悬浮液搅拌16小时。过滤之后,加入 **Celite**<sup>®</sup> (2g)并且真空浓缩混合物。将所得混合物干式负载至Teledyne ISCO 100g反相C18柱上并且用10-100%甲醇/缓冲液(0.025M碳酸氢铵水溶液,通过加入干冰酸化至pH 7)梯度洗脱,得到呈铵盐形式的标题化合物(0.0700g,0.142mmol,41.2%产率)。<sup>1</sup>H NMR (500MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δppm 9.78(s,1H),9.02(s,1H),7.85-

7.80 (m, 2H), 7.58-7.51 (m, 1H), 7.48 (dd, J=8.2, 6.7Hz, 2H), 7.29-6.94 (m, 4H), 6.46 (s, 1H), 5.18 (s, 1H), 3.95 (s, 2H), 2.88 (dt, J=17.5, 6.2Hz, 1H), 2.64-2.54 (m, 2H), 2.54-2.44 (m, 1H), 1.78-1.71 (m, 1H), 1.69-1.62 (m, 1H), 1.51-1.41 (m, 2H), 1.44-1.32 (m, 2H), 0.86 (t, J=6.9Hz, 3H); MS (APCI<sup>+</sup>) m/z 477 [M+H]<sup>+</sup>.

[1793] 实施例143: 5-[8-氟-6-羟基-2-(3-羟基丁基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基]-1 $\lambda^6$ , 2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮(化合物242)

[1794] 实施例143A: 5-{6-(苯甲氧基)-2-[3-(苯甲氧基)丁基]-8-氟-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基}-1 $\lambda^6$ , 2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮

[1795] 将三乙胺(0.055ml, 0.396mmol)加入含有实施例65A的产物(100mg, 0.198mmol)在二氯甲烷(1mL)中的悬浮液的小瓶中,并且在环境温度下将混合物搅拌5分钟。然后加入含3-(苯甲氧基)丁醛(35.3mg, 0.198mmol)的二氯甲烷(1mL),并允许将混合物再搅拌10分钟。然后加入三乙酰氧基硼氢化钠(105mg, 0.495mmol),并且在环境温度下将反应混合物搅拌14小时。然后将反应混合物与饱和碳酸氢钠(20mL)一起搅拌20分钟。用二氯甲烷萃取混合物。使有机级分经硫酸钠干燥,过滤,并且在减压下浓缩。通过反相柱色谱法(120g Agela Technologies Claricep<sup>TM</sup> Flash C18100 Å 40-60 $\mu$ m柱,流速50mL/min,10至100%甲醇/水[用0.025M碳酸氢铵水溶液缓冲,用CO<sub>2</sub>(s)调节至pH 7])纯化残余物,得到标题化合物(44.9mg, 0.081mmol, 41.0%产率)。MS (APCI<sup>+</sup>) m/z 554 [M+H]<sup>+</sup>。

[1796] 实施例143B: 5-[8-氟-6-羟基-2-(3-羟基丁基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基]-1 $\lambda^6$ , 2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮

[1797] 将三氯硼烷(1.0M二氯甲烷溶液, 539 $\mu$ L, 0.539mmol)加入含有实施例143A的产物(37.3mg, 0.067mmol)和1,2,3,4,5-五甲基苯(30.0mg, 0.202mmol)在二氯甲烷(674 $\mu$ L)中的悬浮液的小瓶中,冷却至-78 $^{\circ}$ C。在-78 $^{\circ}$ C下将混合物搅拌10分钟,然后在0 $^{\circ}$ C下搅拌20分钟。将反应物冷却回-78 $^{\circ}$ C并且相继加入乙酸乙酯(2mL)和乙醇(2mL)进行淬灭。将混合物升温至环境温度并且再搅拌15分钟。在减压下浓缩混合物,并且通过反相柱色谱法(60g Biotage<sup>®</sup> SfärC18 Duo100 Å 30 $\mu$ m柱,10至100%甲醇/水[用0.025M碳酸氢铵水溶液缓冲,用CO<sub>2</sub>(s)调节至pH 7])纯化残余物,得到标题化合物(14.3mg, 0.038mmol, 56.8%产率)。<sup>1</sup>H NMR(500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ ppm 9.62 (s, 1H), 6.56 (s, 1H), 4.17 (s, 2H), 3.94 (s, 2H), 3.71 (ddd, J=8.1, 6.1, 3.9Hz, 1H), 3.24-3.09 (m, 2H), 2.97 (d, J=6.2Hz, 2H), 1.80 (td, J=11.7, 9.9, 4.9Hz, 1H), 1.72 (dddd, J=13.2, 10.1, 8.1, 5.6Hz, 1H), 1.46 (s, 2H), 1.12 (d, J=6.2Hz, 3H); MS (APCI<sup>+</sup>) m/z 374 [M+H]<sup>+</sup>。

[1798] 实施例144: 5-(8-氟-6-羟基-2-{2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙基}-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基)-1 $\lambda^6$ , 2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮(化合物243)

[1799] 实施例144A: 2-(1-(三氟甲基)环丙基)乙醛

[1800] 将2-(1-(三氟甲基)环丙基)乙醇(106.2mg, 0.689mmol)溶解在二氯甲烷(2mL)中并冷却至0 $^{\circ}$ C。此后加入氯铬酸吡啶鎓(297mg, 1.378mmol)。在环境温度下将反应混合物搅拌3小时。经二氧化硅塞过滤反应混合物,用二氯甲烷洗涤。在减压下浓缩滤液,得到标题化合物(105mg, 0.689mmol, 63%产率),未进行纯化便使用。<sup>1</sup>H NMR(600MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ ppm 9.88-9.75 (m, 1H), 2.55 (d, J=2.4Hz, 2H), 1.19-1.16 (m, 2H), 0.83-0.74 (m, 2H)。

[1801] 实施例144B: 5-[6-(苯甲氧基)-8-氟-2-{2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙基}-1,2,3,

4-四氢异喹啉-7-基]-1 $\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮

[1802] 将三乙胺加入含有实施例65A的物(110mg,0.218mmol)在二氯甲烷(1mL)中的悬浮液的小瓶中,并且在环境温度下搅拌5分钟。然后加入溶解在二氯甲烷(1mL)中的实施例144A的产物(51.5mg,0.339mmol)并且在环境温度下搅拌10分钟。此后,加入三乙酰氧基硼氢化钠(115mg,0.544mmol),并且在环境温度下将反应混合物搅拌3天。用甲醇(10mL)稀释反应混合物并在减压下浓缩。通过反相柱色谱法(120g Agela Technologies Claricep<sup>TM</sup> Flash C18100 Å40-60 $\mu$ m柱,流速50mL/min,10至100%甲醇/水[用0.025M碳酸氢铵水溶液缓冲,用CO<sub>2</sub>(s)调节至pH 7])纯化残余物,得到标题化合物(78.3mg,0.040mmol,68.2%产率)。MS(APCI<sup>+</sup>)m/z 528[M+H]<sup>+</sup>。

[1803] 实施例144C:5-(8-氟-6-羟基-2-{2-[1-(三氟甲基)环丙基]乙基}-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基)-1 $\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮

[1804] 将三氯硼烷(1.0M二氯甲烷溶液,1.190mL,1.187mmol)加入含有实施例144B的产物(78.3mg,0.148mmol)和1,2,3,4,5-五甲基苯(66mg,0.445mmol)在二氯甲烷(1.48mL)中的悬浮液的小瓶中,冷却至-78°C。在-78°C下将混合物搅拌10分钟,然后在0°C下搅拌20分钟。将混合物冷却回-78°C并且相继加入乙酸乙酯(2mL)和乙醇(2mL)进行淬灭。然后将混合物升温至环境温度并且再搅拌15分钟。在减压下浓缩混合物,并且通过反相柱色谱法(60g Biotage<sup>®</sup> SfärC18 Duo100 Å30 $\mu$ m柱,10至100%甲醇/水[用0.025M碳酸氢铵水溶液缓冲,用CO<sub>2</sub>(s)调节至pH 7])纯化残余物,得到标题化合物(33.6mg,0.077mmol,51.8%产率)。<sup>1</sup>H NMR(500MHz,DMSO-d<sub>6</sub>/D<sub>2</sub>O)  $\delta$ ppm 6.58(s,1H),4.30-4.07(m,2H),3.99(s,2H),3.30(s,4H),3.02-2.91(m,2H),2.06-1.96(m,2H),0.98-0.95(m,2H),0.85-0.82(m,2H);MS(APCI<sup>+</sup>)m/z438[M+H]<sup>+</sup>。

[1805] 实施例145:5-[8-氟-6-羟基-2-(3-羟基丙基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基]-1 $\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮(化合物244)

[1806] 实施例145A:5-[6-(苯甲氧基)-8-氟-2-{3-[(丙-2-基)氧基]丙基}-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基]-1 $\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮

[1807] 向含有实施例65A的产物在乙腈(2mL)中的悬浮液(125mg,0.247mmol)的小瓶中加入碳酸钾(171mg,1.237mmol)和甲磺酸3-异丙氧基丙酯(87mg,0.445mmol)。在60°C下将混合物搅拌6小时。将反应混合物与乙腈和甲醇一起经硅藻土塞过滤,并且在减压下浓缩滤液。通过反相柱色谱法(60g Biotage<sup>®</sup> SfärC18 Duo100 Å30 $\mu$ m柱,流速50mL/min,10至100%甲醇/水[用0.025M碳酸氢铵水溶液缓冲,用CO<sub>2</sub>(s)调节至pH 7])纯化产物,得到标题化合物(91.7mg,0.187mmol,75%产率)。MS(APCI<sup>+</sup>)m/z492[M+H]<sup>+</sup>。

[1808] 实施例145B:5-[8-氟-6-羟基-2-(3-羟基丙基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基]-1 $\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮

[1809] 将三氯硼烷(1.0M二氯甲烷溶液,1492 $\mu$ L,1.492mmol)加入含有实施例145A的产物(91.7mg,0.187mmol)和1,2,3,4,5-五甲基苯(83mg,0.560mmol)在二氯甲烷(1865 $\mu$ L)中的悬浮液的小瓶中,冷却至-78°C。在-78°C下将混合物搅拌10分钟,然后在0°C下搅拌1小时。将混合物冷却回-78°C并且相继加入乙酸乙酯(2mL)和乙醇(2mL)进行淬灭。然后将混合物升温至环境温度并且再搅拌15分钟。在减压下浓缩混合物,并且通过反相柱色谱法(60g

**Biotage<sup>®</sup> SfärC18 Duo100 Å** 30 $\mu$ m柱, 流速50mL/min, 10至100%甲醇/水 [用0.025M碳酸氢铵水溶液缓冲, 用CO<sub>2</sub> (s) 调节至pH 7]) 纯化残余物, 得到标题化合物 (28.1mg, 0.078mmol, 41.9%产率)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>/D<sub>2</sub>O)  $\delta$ ppm 6.60 (s, 1H), 4.43-4.05 (m, 3H), 3.96 (s, 2H), 3.51 (t, J=5.9Hz, 2H), 3.27 (s, 2H), 3.01 (s, 2H), 1.89 (p, J=6.3Hz, 2H); MS (APCI<sup>+</sup>) m/z 360 [M+H]<sup>+</sup>。

[1810] 实施例146: 5-{2-[(2S)-2-氨基丙基]-8-氟-6-羟基-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基}-1 $\lambda^6$ , 2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮 (化合物2245)

[1811] 实施例146A: {(2S)-1-[6-(苯甲氧基)-8-氟-7-(1,1,4-三氧代-1 $\lambda^6$ , 2,5-噻二唑烷-2-基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基]丙-2-基}氨基甲酸叔丁酯

[1812] 向含有5-[6-(苯甲氧基)-8-氟-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基]-1 $\lambda^6$ , 2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮 2,2,2-三氟乙酸盐 (实施例93A, 理论上0.305mmol) 的小瓶中加入碳酸钾 (0.211g, 1.53mmol)、(S)-4-甲基-1,2,3-氧杂噻唑烷-3-甲酸叔丁酯 2,2-二氧化物 (0.109g, 0.458mmol)、乙腈 (0.57mL) 和水 (0.19mL)。将小瓶封盖, 并且将混合物加热至60 $^{\circ}$ C。16小时之后, 将反应混合物冷却至环境温度并且用1.0M盐酸 (6.1mL, 6.1mmol) 处理。在环境温度下将所得混合物搅拌27小时。此时间之后, 加入水 (30mL) 并且用乙酸乙酯 (4 $\times$ 30mL) 萃取混合物。合并有机相, 用盐水洗涤, 经硫酸钠干燥, 并且在减压下浓缩, 得到标题化合物。该物质未进行进一步纯化便使用。MS (ESI<sup>-</sup>) m/z 547.1 [M-H]<sup>-</sup>。

[1813] 实施例146B: 5-{2-[(2S)-2-氨基丙基]-8-氟-6-羟基-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基}-1 $\lambda^6$ , 2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮

[1814] 在氮气气氛下随搅拌将含有{(2S)-1-[6-(苯甲氧基)-8-氟-7-(1,1,4-三氧代-1 $\lambda^6$ , 2,5-噻二唑烷-2-基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基]丙-2-基}氨基甲酸叔丁酯 (理论上0.305mmol) 和1,2,3,4,5-五甲基苯 (0.136g, 0.915mmol) 在二氯甲烷 (3.1mL) 中的悬浮液的烧瓶冷却至-78 $^{\circ}$ C。接下来, 缓慢加入三氯硼烷 (1.0M二氯甲烷溶液) (3.1mL, 3.1mmol)。在-78 $^{\circ}$ C下将所得茶色混合物搅拌10分钟, 然后去除干冰-丙酮浴, 并且允许混合物升温至环境温度。3小时之后, 将混合物再冷却至-78 $^{\circ}$ C, 用二氯甲烷 (3mL) 稀释并且通过相继加入乙酸乙酯 (3mL) 和乙醇 (3mL) 进行淬灭。然后允许混合物升温至环境温度并搅拌15分钟。在减压下浓缩混合物, 然后与乙醇 (2 $\times$ 5mL) 一起共蒸发。使用反相色谱法 [120g **Biotage<sup>®</sup> SfärC18 Duo100 Å** 30 $\mu$ m柱, 10-100%梯度的甲醇/水 (用0.025M碳酸氢铵水溶液缓冲, 用干冰调节至pH 7)] 纯化残余物, 得到标题化合物 (0.044g, 0.12mmol, 40%产率, 三个步骤)。<sup>1</sup>H NMR (600MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ ppm 6.46 (s, 1H), 4.01-3.88 (m, 2H), 3.61 (d, J=14.7Hz, 1H), 3.47-3.39 (m, 2H), 2.80-2.69 (m, 3H), 2.64-2.59 (m, 1H), 2.58-2.52 (m, 1H), 2.52-2.47 (m, 1H), 1.15 (d, J=6.5Hz, 3H); MS (ESI<sup>+</sup>) m/z 359.0 [M+H]<sup>+</sup>。

[1815] 实施例147: 5-{2-[(2R)-2-氨基丙基]-8-氟-6-羟基-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基}-1 $\lambda^6$ , 2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮 (化合物246)

[1816] 实施例147A: {(2R)-1-[6-(苯甲氧基)-8-氟-7-(1,1,4-三氧代-1 $\lambda^6$ , 2,5-噻二唑烷-2-基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基]丙-2-基}氨基甲酸叔丁酯

[1817] 向含有5-[6-(苯甲氧基)-8-氟-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基]-1 $\lambda^6$ , 2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮 2,2,2-三氟乙酸盐 (实施例93A, 理论上0.305mmol) 的小瓶中加入碳酸钾

(0.211g, 1.53mmol)、(R)-4-甲基-1,2,3-氧杂噻唑烷-3-甲酸叔丁酯2,2-二氧化物(0.109g, 0.458mmol)、乙腈(0.57mL)和水(0.19mL)。将小瓶封盖,并且将混合物加热至60℃。16小时之后,将反应混合物冷却至环境温度并且用1.0M盐酸(6.1mL, 6.1mmol)处理。在环境温度下将所得混合物搅拌27小时。这段时间之后,加入水(30mL)并且用乙酸乙酯(4×30mL)萃取混合物。合并有机相,用盐水洗涤,经硫酸钠干燥,并且在减压下浓缩,得到标题化合物。该物质未进行进一步纯化便使用。MS(ESI<sup>-</sup>)m/z 547.1[M-H]<sup>-</sup>。

[1818] 实施例147B:5-{2-[ (2R)-2-氨基丙基]-8-氟-6-羟基-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基}-1λ<sup>6</sup>,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮

[1819] 在氮气气氛下随搅拌将含有{(2R)-1-[6-(苯甲氧基)-8-氟-7-(1,1,4-三氧代-1λ<sup>6</sup>,2,5-噻二唑烷-2-基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基]丙-2-基}氨基甲酸叔丁酯(理论上0.305mmol)和1,2,3,4,5-五甲基苯(0.136g, 0.915mmol)在二氯甲烷(3.1mL)中的悬浮液的烧瓶冷却至-78℃。接下来,缓慢加入三氯硼烷(1.0M二氯甲烷溶液)(3.1mL, 3.1mmol)。在-78℃下将所得茶色混合物搅拌10分钟,然后去除干冰-丙酮浴,并且允许混合物升温至环境温度。3小时之后,将混合物再冷却至-78℃,用二氯甲烷(3mL)稀释并且通过相继加入乙酸乙酯(3mL)和乙醇(3mL)进行淬灭。然后允许混合物升温至环境温度并搅拌15分钟。在减压下浓缩混合物,然后与乙醇(2×5mL)一起共蒸发。使用反相色谱法[120g Biotage<sup>®</sup> SfärC18 Duo100 Å 30μm柱,10-100%梯度的甲醇/水(用0.025M碳酸氢铵水溶液缓冲,用干冰调节至pH 7)]纯化残余物,得到如通过<sup>1</sup>H NMR分析所测定具有大约90%纯度的标题化合物(0.036g, 0.090mmol, 30%产率,三个步骤)。<sup>1</sup>H NMR(600MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δppm 6.48(s, 1H), 4.03-3.93(m, 2H), 3.60(d, J=14.7Hz, 1H), 3.47-3.38(m, 2H), 2.80-2.68(m, 3H), 2.63-2.57(m, 1H), 2.57-2.53(m, 1H), 2.53-2.47(m, 1H), 1.16(d, J=6.4Hz, 3H); MS(ESI<sup>+</sup>)m/z 359.1[M+H]<sup>+</sup>。

[1820] 实施例148:5-{8-氟-6-羟基-2-[2-(哌嗪-1-基)乙基]-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基}-1λ<sup>6</sup>,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮(化合物247)

[1821] 实施例148A:4-{2-[6-(苯甲氧基)-8-氟-7-(1,1,4-三氧代-1λ<sup>6</sup>,2,5-噻二唑烷-2-基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基]乙基}哌嗪-1-甲酸叔丁酯

[1822] 向含有实施例65A的产物(150mg, 0.297mmol)在乙腈(2mL)中的悬浮液的小瓶中加入碳酸钾(205mg, 1.484mmol),并且在环境温度下将混合物搅拌15分钟。此后加入4-(2-溴乙基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯(131mg, 0.445mmol),并且在50℃下将混合物搅拌34小时。经硅藻土垫过滤溶液,用过量乙腈洗脱,并且在减压下浓缩滤液。通过反相柱色谱法(120g Agela Technologies Claricep<sup>™</sup> Flash C18100 Å 40-60μm柱,流速50mL/min,10至100%甲醇/水[用0.025M碳酸氢铵水溶液缓冲,用CO<sub>2</sub>(s)调节至pH 7])纯化产物,得到标题化合物(45.4mg, 0.075mmol, 25.3%产率)。MS(APCI<sup>+</sup>)m/z 604[M+H]<sup>+</sup>。

[1823] 实施例148B:5-{8-氟-6-羟基-2-[2-(哌嗪-1-基)乙基]-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基}-1λ<sup>6</sup>,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮

[1824] 将三氯硼烷(1.0M二氯甲烷溶液,464μL, 0.464mmol)加入含有实施例148A的产物(35mg, 0.058mmol)和1,2,3,4,5-五甲基苯(25.8mg, 0.174mmol)在二氯甲烷(580μL)中的悬浮液的小瓶中,冷却至-78℃。在-78℃下将混合物搅拌10分钟,然后在0℃下搅拌10分钟。将混合物冷却回-78℃,用二氯甲烷(2mL)稀释并且用乙醇(3mL)进行淬灭。然后在环境温度下

将混合物搅拌15分钟。在减压下浓缩混合物,并且通过反相柱色谱法(60g Biotage® Sfär C18 Duo100 Å 30µm柱,流速50mL/min,10至100%甲醇/水[用0.025M碳酸氢铵水溶液缓冲,用CO<sub>2</sub>(s)调节至pH 7])纯化残余物,得到标题化合物(14.6mg,0.035mmol,60.9%产率)。<sup>1</sup>H NMR(500MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δppm 9.12(s,1H),6.44(s,1H),3.93(s,2H),3.46(s,2H),3.01(t,J=5.1Hz,4H),2.70(t,J=5.8Hz,2H),2.61(dt,J=14.5,8.3Hz,9H),2.57(s,1H);MS(APCI<sup>+</sup>)m/z414[M+H]<sup>+</sup>。

[1825] 实施例149:5-(8-氟-6-羟基-2-[[外消旋-(1R,2R)-2-(吡啶-4-基)环丙基]甲基]-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基)-1λ<sup>6</sup>,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮(化合物248)

[1826] 实施例149A:5-[6-(苯甲氧基)-8-氟-2-[[外消旋-(1R,2R)-2-(吡啶-4-基)环丙基]甲基]-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基)-1λ<sup>6</sup>,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮氨盐

[1827] 在23℃下将三乙酰氧基硼氢化钠(64mg,0.30mmol,1.2当量)加入5-[6-(苯甲氧基)-8-氟-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基]-1λ<sup>6</sup>,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮三氟乙酸盐(标称0.25mmol,1当量,实施例54A)、三乙胺(0.11mL,0.80mmol,3.2当量)和外消旋-(1R,2R)-2-(吡啶-4-基)环丙烷-1-甲醛(44mg,0.30mmol,1.2当量)在乙腈(1.2mL)中的悬浮液中。在23℃下将反应混合物搅拌18小时。在23℃下加入外消旋-(1R,2R)-2-(吡啶-4-基)环丙烷-1-甲醛(150mg,1.02mmol,4.1当量)在乙腈(0.5mL)中的溶液。在23℃下将反应混合物搅拌5小时。用饱和氯化铵水溶液(0.5mL)和二甲亚砜(3.0mL)相继稀释反应混合物。通过反相快速柱色谱法(100g RediSep Rf Gold® C18柱,用10-100% [v/v] 甲醇-0.025M碳酸氢铵水溶液[用固体二氧化碳进行酸化]梯度洗脱10倍柱体积,然后用100%甲醇等度洗脱3倍柱体积,流速=60mL/min)纯化经过稀释的混合物,得到标题化合物(84mg,0.16mmol,64%产率)。MS (APCI<sup>+</sup>)m/z 523[M+H]<sup>+</sup>。

[1828] 实施例149B:5-(8-氟-6-羟基-2-[[外消旋-(1R,2R)-2-(吡啶-4-基)环丙基]甲基]-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基)-1λ<sup>6</sup>,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮氨盐

[1829] 在23℃下将钨/碳(10重量%,34mg,0.03mmol,20mol%)、甲酸铵(51mg,0.80mmol,5.0当量)和5-[6-(苯甲氧基)-8-氟-2-[[外消旋-(1S,2S)-2-(吡啶-4-基)环丙基]甲基]-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基]-1λ<sup>6</sup>,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮氨盐(84mg,0.16mmol,1当量)在乙醇(1.6mL)中的混合物搅拌20小时。然后经硅藻土塞(1.0cm×0.5cm)过滤反应混合物。用甲醇(3×1.0mL)洗涤滤饼。合并滤液,并且将合并的滤液浓缩。通过反相快速柱色谱法(50g RediSep Rf Gold® C18柱,用10-100% [v/v] 甲醇-0.025M碳酸氢铵水溶液[用固体二氧化碳进行酸化]梯度洗脱10倍柱体积,然后用100%甲醇等度洗脱3倍柱体积,流速=40mL/min)纯化所获得的残余物,得到标题化合物(35mg,0.078mmol,48%产率)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δppm 9.60(bs,1H),8.38(d,J=5.2Hz,2H),7.15-7.12(m,2H),6.52(s,1H),4.25-4.02(m,2H),~3.22-3.15(m,2H)\*,3.90(s,2H),2.93(bs,2H),2.00(dt,J=8.9,4.9Hz,1H),1.63-1.56(m,1H),1.20(dt,J=8.5,5.1Hz,1H),1.15(dt,J=8.7,5.3Hz,1H);\*共振被溶剂遮蔽。MS (APCI<sup>+</sup>)m/z433[M+H]<sup>+</sup>。

[1830] 实施例150:5-[2-(2-环戊基-2-甲氧基乙基)-8-氟-6-羟基-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基]-1λ<sup>6</sup>,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮(化合物249)

[1831] 实施例150A:5-[6-(苯甲氧基)-2-(2-环戊基-2-甲氧基乙基)-8-氟-1,2,3,4-四

氢异喹啉-7-基]-1 $\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮氨盐

[1832] 在23℃下将三乙酰氧基硼氢化钠(79mg,0.38mmol,1.5当量)加入5-[6-(苯甲氧基)-8-氟-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基]-1 $\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮三氟乙酸盐(标称0.25mmol,1当量,实施例54A)、三乙胺(0.14mL,1.00mmol,4.0当量)和2-环戊基-2-甲氧基乙醛(54mg,0.38mmol,1.5当量)在乙腈(1.2mL)中的悬浮液中。在23℃下将反应混合物搅拌3小时。用饱和氯化铵水溶液(0.5mL)和二甲亚砜(3.0mL)相继稀释反应混合物。通过反相快速柱色谱法(100g RediSep Rf Gold<sup>®</sup>C18柱,用10-100% [v/v] 甲醇-0.025M碳酸氢铵水溶液[用固体二氧化碳进行酸化]梯度洗脱10倍柱体积,然后用100% 甲醇等度洗脱3倍柱体积,流速=60mL/min)纯化经过稀释的混合物,得到标题化合物(101mg,0.19mmol,78%产率)。MS(APCI<sup>+</sup>)m/z 518[M+H]<sup>+</sup>。

[1833] 实施例150B:5-[2-(2-环戊基-2-甲氧基乙基)-8-氟-6-羟基-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基]-1 $\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮氨盐

[1834] 在-78℃下将三氯化硼在二氯甲烷中的溶液(1.0M,2.0mL,2.00mmol,10.3当量)加入实施例150A的产物(101mg,0.195mmol,1当量)和五甲基苯(38mg,0.256mmol,1.3当量)在二氯甲烷(1.0mL)中的悬浮液。立即将反应容器转移至0℃冷却浴。在0℃下将反应混合物搅拌1小时。然后将反应容器转移至-78℃冷却浴并且在15分钟内冷却至-78℃。在-78℃下加入三溴化硼在二氯甲烷中的溶液(0.2mL,0.20mmol,1.0当量)。立即将反应容器转移至0℃冷却浴。在0℃下将反应混合物搅拌1小时。然后将反应容器转移至-78℃冷却浴并且在15分钟内冷却至-78℃。在-78℃下用乙醇(1.0mL)缓慢稀释反应混合物。在15分钟内将经过稀释的混合物升温至23℃。浓缩经过升温的混合物。通过反相快速柱色谱法(50g RediSep Rf Gold<sup>®</sup>C18柱,用10-100% [v/v] 甲醇-0.025M碳酸氢铵水溶液[用固体二氧化碳进行酸化]梯度洗脱10倍柱体积,然后用100% 甲醇等度洗脱3倍柱体积,流速=40mL/min)纯化所获得的残余物。收集含有产物的级分并浓缩。通过反相快速柱色谱法(5.5g RediSep Rf Gold<sup>®</sup>C18柱,用10-100% [v/v] 甲醇-0.025M碳酸氢铵水溶液[用固体二氧化碳进行酸化]梯度洗脱10倍柱体积,然后用100% 甲醇等度洗脱3倍柱体积,流速=13mL/min)再纯化所获得的残余物,得到标题化合物(9mg,0.020mmol,10%产率)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) $\delta$ ppm 9.62(bs,1H),7.26-6.93(m,1H),6.54(s,1H),3.94(s,2H),3.37(s,3H),3.09-2.75(m,2H),2.19-2.03(m,1H),1.79-1.17(m,8H);MS(APCI<sup>+</sup>)m/z428[M+H]<sup>+</sup>。

[1835] 实施例151:5-{2-[ (2R)-2-氨基-4-环己基丁酰基]-8-氟-6-羟基-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基]-1 $\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮(化合物250)

[1836] 实施例151A: {(2R)-1-[6-(苯甲氧基)-8-氟-7-(1,1,4-三氧代-1 $\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-2-基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基]-4-环己基-1-氧代丁-2-基}氨基甲酸(9H-苄-9-基)甲酯氨盐

[1837] 在23℃下将N,N-二异丙基乙胺(0.30mL,1.73mmol,6.9当量)加入四氟硼酸2-(1H-苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基铵(TBTU,88mg,0.28mmol,1.1当量)、(R)- $\alpha$ -[[ (9H-苄-9-基甲氧基)羰基]氨基]环己烷丁酸(153mg,0.38mmol,1.5当量)和5-[6-(苯甲氧基)-8-氟-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基]-1 $\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮三氟乙酸盐(标称0.25mmol,1当量,实施例54A)在乙腈(1.2mL)中的悬浮液中。在23℃下将反应混合物搅拌18小时。用水(0.5mL)和二甲亚砜(1.0mL)稀释反应混合物。通过反相快速柱色谱法(100g RediSep Rf

Gold<sup>®</sup>C18柱,用10-100% [v/v] 甲醇-0.025M碳酸氢铵水溶液[用固体二氧化碳进行酸化]梯度洗脱10倍柱体积,然后用100% 甲醇等度洗脱3倍柱体积,流速=60mL/min) 纯化经过稀释的混合物。收集含有产物的级分并浓缩。所获得的标题化合物未进行进一步纯化便于以下步骤中。MS (APCI<sup>+</sup>) m/z 781 [M+H]<sup>+</sup>。

[1838] 实施例151B:5- {2- [(2R)-2-氨基-4-环己基丁酰基]-8-氟-6-羟基-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基} -1 $\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮氨盐

[1839] 在50°C下将钨/碳(10重量%,53mg,0.05mmol,10mol%)、甲酸铵(79mg,1.25mmol,5.0当量)和实施例151A的产物(标称0.25mmol,1当量)于乙醇(1.3mL)中的混合物搅拌1.5小时。然后将反应混合物冷却至23°C。通过硅藻土塞(1.0cm×0.5cm)过滤经过冷却的混合物。用甲醇(3×1.0mL)冲洗滤饼。合并滤液,并且将合并的滤液浓缩。通过反相快速柱色谱法(50g RediSep Rf Gold<sup>®</sup>C18柱,用10-100% [v/v] 甲醇-0.025M碳酸氢铵水溶液[用固体二氧化碳进行酸化]梯度洗脱10倍柱体积,然后用100% 甲醇等度洗脱3倍柱体积,流速=40mL/min) 纯化所获得的残余物,得到标题化合物(35mg,0.072mmol,30%,三个步骤)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ ppm 6.58 (s, 1H), 4.73-4.26 (m, 1H), 3.96 (s, 2H), 3.81-3.63 (m, 2H), 1.83-1.53 (m, 7H), 1.36-1.08 (m, 6H), 0.97-0.80 (m, 2H); MS (APCI<sup>+</sup>) m/z 469 [M+H]<sup>+</sup>。

[1840] 实施例152:5- (8-氟-6-羟基-2- {3- [(丙-2-基) 氧基] 丙基} -1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基) -1 $\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮(化合物251)

[1841] 在20mL Barnstead STEM RS10反应器中将含实施例145A的产物(50.4mg, 0.103mmol)的四氢呋喃(4mL)加入湿5%Pd/C(50mg,0.219mmol),并且在25°C下在57-65psi 氢气气氛下将混合物搅拌21.5小时。过滤反应混合物,并在减压下浓缩滤液。通过反相柱色谱法(60g Biotage<sup>®</sup> SfärC18 Duo100 Å 30 $\mu$ m柱,10至100% 甲醇/水[用0.025M碳酸氢铵水溶液缓冲,用CO<sub>2</sub>(s) 调节至pH 7]) 纯化产物,得到标题化合物(32.3mg,0.080mmol,78%产率)。<sup>1</sup>H NMR (600MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ ppm 9.64 (s, 1H), 6.57 (s, 1H), 4.14 (s, 1H), 3.94 (s, 2H), 3.55 (p, J=6.1Hz, 1H), 3.44 (t, J=5.9Hz, 2H), 3.23 (s, 5H), 2.98 (s, 2H), 1.93 (s, 2H), 1.09 (d, J=6.1Hz, 6H); MS (APCI<sup>+</sup>) m/z 402 [M+H]<sup>+</sup>。

[1842] 实施例153:5- {8-氟-6-羟基-2- [2- (1-甲基-1H-吡唑-4-基) 乙基]-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基} -1 $\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮(化合物252)

[1843] 实施例153A:5- {6- (苯甲氧基) -8-氟-2- [2- (1-甲基-1H-吡唑-4-基) 乙基]-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基} -1 $\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮

[1844] 向含有5- [6- (苯甲氧基) -8-氟-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基] -1 $\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮2,2,2-三氟乙酸盐(实施例93A,理论上0.15mmol)的小瓶中加入1,2-二氯乙烷(0.77mL)和三乙胺(0.043mL,0.31mmol)。将混合物搅拌5分钟,然后加入2- (1-甲基-1H-吡唑-4-基) 乙醛(0.028g,0.23mmol)。30分钟之后,加入三乙酰氧基硼氢化钠(0.081g,0.38mmol)。14小时之后,在二氯甲烷辅助下将反应混合物倒入饱和碳酸氢钠水溶液(50mL)中。将所得两相混合物搅拌20分钟。然后分离诸层,并且用二氯甲烷(4×25mL)萃取水相。合并有机相,用盐水洗涤,经硫酸钠干燥,并且在减压下浓缩。使用反相色谱法[120g Agela Claricep<sup>™</sup>球形C18100 Å 40-60 $\mu$ m柱,10-100%梯度的甲醇/水(用0.025M碳酸氢铵水溶液缓冲,用干冰调节至pH 7)] 纯化残余物,得到标题化合物(0.065g,0.13mmol,85%产率,两

个步骤)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>-D<sub>2</sub>O) δppm 7.58 (s, 1H), 7.47 (d, J=7.4Hz, 2H), 7.38-7.32 (m, 3H), 7.32-7.25 (m, 1H), 6.88 (s, 1H), 5.14 (s, 2H), 4.33 (br s, 2H), 3.99 (s, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.48 (br s, 2H), 3.45-3.31 (m, 2H), 3.13-3.00 (m, 2H), 2.90 (t, J=8.2Hz, 2H); MS (APCI<sup>+</sup>) m/z 500.3 [M+H]<sup>+</sup>。

[1845] 实施例153B: 5-[8-氟-6-羟基-2-[2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)乙基]-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基]-1λ<sup>6</sup>, 2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮

[1846] 在氮气气氛下随搅拌将含有5-[6-(苯甲氧基)-8-氟-2-[2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)乙基]-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基]-1λ<sup>6</sup>, 2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮 (0.063g, 0.13mmol) 和1,2,3,4,5-五甲基苯 (0.056g, 0.38mmol) 在二氯甲烷 (1.3mL) 中的悬浮液的小瓶冷却至-78℃。接下来, 缓慢加入三氯硼烷 (1.0M二氯甲烷溶液) (1.0mL, 1.0mmol)。在-78℃下将所得茶色混合物搅拌10分钟, 然后将干冰-丙酮浴替换为冰-水浴。60分钟之后, 将混合物再冷却至-78℃, 用二氯甲烷 (3mL) 稀释并且通过相继加入乙酸乙酯 (3mL) 和乙醇 (3mL) 进行淬灭。然后允许混合物升温至环境温度并搅拌15分钟。在减压下浓缩混合物, 然后与乙醇 (2×5mL) 一起共蒸发。使用反相色谱法 [120g Agela Claricep™球形C18100 Å40-60μm 柱, 10-100%梯度的甲醇/水 (用0.025M碳酸氢铵水溶液缓冲, 用干冰调节至pH 7)] 纯化残余物, 得到标题化合物 (0.046g, 0.11mmol, 89%产率)。<sup>1</sup>H NMR (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>-D<sub>2</sub>O) δppm 7.54 (s, 1H), 7.34 (s, 1H), 6.57 (s, 1H), 4.15 (br s, 2H), 3.98 (s, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.26 (br s, 4H), 2.95 (s, 2H), 2.85 (t, J=8.1Hz, 2H); MS (ESI<sup>+</sup>) m/z 410.1 [M+H]<sup>+</sup>。

[1847] 实施例153C: 2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)乙醛

[1848] 向烧瓶中加入2-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)乙-1-醇 (0.200g, 1.59mmol) 和二氯甲烷 (7.9mL)。在环境温度下搅拌悬浮液并且分数份加入戴斯-马丁过碘烷 (1.01g, 2.38mmol)。30分钟之后, 通过在叔丁基甲基醚/乙酸乙酯 (1:1v/v) 辅助下经硅藻土过滤来去除固体物质。在减压下浓缩滤液。用叔丁基甲基醚/乙酸乙酯 (1:1v/v) (50mL) 处理残余物并且与0.1M硫代硫酸钠/饱和碳酸氢钠水溶液 (1:1v/v) (50mL) 一起搅拌15分钟。然后分离诸层, 并且用叔丁基甲基醚/乙酸乙酯 (1:1v/v) (3×20mL) 萃取水相。合并有机相, 用盐水洗涤, 经硫酸镁/硫酸钠 (1:1w/w) 干燥并且在减压下浓缩。使用庚烷/乙酸乙酯 (1:1v/v) 经硅胶薄垫过滤残余物, 得到标题化合物 (0.077g, 0.62mmol, 39%产率)。<sup>1</sup>H NMR (500MHz, CDCl<sub>3</sub>) δppm 9.71 (t, J=2.0Hz, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.33 (s, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.57 (dt, J=1.9, 0.6Hz, 2H)。

[1849] 实施例154: 5-(2-[2-[1-(2,2-二氟乙基)-3,5-二甲基-1H-吡唑-4-基]乙基]-8-氟-6-羟基-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基)-1λ<sup>6</sup>, 2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮 (化合物253)

[1850] 实施例154A: 5-[6-(苯甲氧基)-2-[2-[1-(2,2-二氟乙基)-3,5-二甲基-1H-吡唑-4-基]乙基]-8-氟-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基]-1λ<sup>6</sup>, 2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮

[1851] 向含有5-[6-(苯甲氧基)-8-氟-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基]-1λ<sup>6</sup>, 2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮2,2,2-三氟乙酸盐 (实施例93A, 理论上0.15mmol) 的小瓶中加入1,2-二氯乙烷 (0.77mL) 和三乙胺 (0.043mL, 0.31mmol)。将混合物搅拌5分钟, 然后加入2-(1-(2,2-二氟乙基)-3,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)乙醛 (0.046g, 0.23mmol)。30分钟之后, 加入三乙酰氧基硼氢化钠 (0.081g, 0.38mmol)。14小时之后, 在二氯甲烷辅助下将反应混合物倒入饱和碳酸氢钠水溶液 (50mL) 中。将所得两相混合物搅拌20分钟。然后分离诸层, 并且用二氯甲烷 (4×25mL) 萃取水相。合并有机相, 用盐水洗涤, 经硫酸钠干燥, 并且在减压下浓缩。使用反相色谱

谱法[120g Agela Claricep™球形C18100 Å 40-60µm柱, 10-100%梯度的甲醇/水(用0.025M碳酸氢铵水溶液缓冲, 用干冰调节至pH 7)]纯化残余物, 得到标题化合物(0.076g, 0.13mmol, 86%产率, 两个步骤)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>-D<sub>2</sub>O) δppm 7.51-7.44 (m, 2H), 7.38-7.32 (m, 2H), 7.32-7.24 (m, 1H), 6.89 (s, 1H), 6.22 (tt, J=55.0, 3.8Hz, 1H), 5.14 (s, 2H), 4.41 (td, J=15.1, 3.8Hz, 2H), 4.28 (br s, 2H), 3.99 (s, 2H), 3.35 (br s, 2H), 3.24-3.14 (m, 2H), 3.13-3.01 (m, 2H), 2.86-2.71 (m, 2H), 2.19 (s, 3H), 2.11 (s, 3H); MS (APCI<sup>+</sup>) m/z 578.3 [M+H]<sup>+</sup>。

[1852] 实施例154B: 5-(2-(2-(1-(2,2-二氟乙基)-3,5-二甲基-1H-吡啶-4-基)乙基)-8-氟-6-羟基-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基)-1,2,5-噻二唑烷-3-酮1,1-二氧化物

[1853] 在氮气气氛下随搅拌将含有5-[6-(苯甲氧基)-2-{2-[1-(2,2-二氟乙基)-3,5-二甲基-1H-吡啶-4-基]乙基]-8-氟-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基]-1λ<sup>6</sup>, 2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮(0.074g, 0.13mmol)和1,2,3,4,5-五甲基苯(0.057g, 0.38mmol)在二氯甲烷(1.3mL)中的悬浮液的小瓶冷却至-78℃。接下来, 缓慢加入三氯硼烷(1.0M二氯甲烷溶液)(1.0mL, 1.0mmol)。在-78℃下将所得茶色混合物搅拌10分钟, 然后将干冰-丙酮浴替换为冰-水浴。60分钟之后, 将混合物再冷却至-78℃, 用二氯甲烷(3mL)稀释并且通过相继加入乙酸乙酯(3mL)和乙醇(3mL)进行淬灭。然后允许混合物升温至环境温度并搅拌15分钟。在减压下浓缩混合物, 然后与乙醇(2×5mL)一起共蒸发。使用反相色谱法[120g Agela Claricep™球形C18100 Å 40-60µm柱, 10-100%梯度的甲醇/水(用0.025M碳酸氢铵水溶液缓冲, 用干冰调节至pH 7)]纯化残余物, 得到标题化合物(0.053g, 0.11mmol, 86%产率)。<sup>1</sup>H NMR (600MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δppm 9.84 (br s, 1H), 9.72 (s, 1H), 6.60 (s, 1H), 6.27 (tt, J=55.1, 3.9Hz, 1H), 4.57 (br s, 1H), 4.44 (td, J=15.0, 3.9Hz, 2H), 4.19 (br s, 1H), 3.96 (s, 2H), 3.81 (br s, 1H), 3.27 (br s, 1H), 3.17 (br s, 2H), 3.04 (s, 2H), 2.80 (t, J=8.6Hz, 2H), 2.21 (s, 3H), 2.13 (s, 3H); MS (ESI<sup>+</sup>) m/z 487.6 [M+H]<sup>+</sup>。

[1854] 实施例154C: 1-(2,2-二氟乙基)-3,5-二甲基-1H-吡啶-4-甲醛

[1855] 向小瓶中加入3,5-二甲基-1H-吡啶-4-甲醛(0.050g, 0.40mmol)、碳酸钾(0.111g, 0.806mmol)、三氟甲磺酸2,2-二氟乙酯(0.129g, 0.604mmol)和乙腈(1.0mL)。将小瓶封盖, 并且将混合物加热至60℃。18小时之后, 将反应混合物冷却至环境温度并且在二氯甲烷辅助下经硅藻土薄垫过滤。在减压下浓缩滤液, 并且使用硅胶色谱法[4g柱, 0-100%梯度的乙酸乙酯/庚烷]进行纯化, 得到标题化合物(0.057g, 0.31mmol, 76%产率)。<sup>1</sup>H NMR (600MHz, CDCl<sub>3</sub>) δppm 9.93 (s, 1H), 6.11 (tt, J=55.4, 4.4Hz, 1H), 4.34 (td, J=13.2, 4.4Hz, 2H), 2.54 (s, 3H), 2.44 (s, 3H); MS (APCI<sup>+</sup>) m/z 230.6 [M+CH<sub>3</sub>CN+H]<sup>+</sup>。

[1856] 实施例154D: 1-(2,2-二氟乙基)-4-(2-甲氧基乙烯基)-3,5-二甲基-1H-吡啶

[1857] 向烧瓶中加入氯化(甲氧基甲基)三苯基磷(1.05g, 3.07mmol)和四氢呋喃(5.9mL)。将烧瓶冷却至0℃, 然后加入2-甲基丙-2-醇钾(1.0M四氢呋喃溶液)(2.8mL, 2.8mmol)。白色悬浮液立即变成深红色悬浮液, 将其搅拌15分钟。接下来, 加入1-(2,2-二氟乙基)-3,5-二甲基-1H-吡啶-4-甲醛(0.445g, 2.37mmol)在四氢呋喃(5.9mL)中的溶液。在0℃下将所得混合物搅拌2小时, 然后在环境温度下搅拌5小时。然后将混合物倒入饱和氯化铵水溶液(80mL)中并且用乙酸乙酯(4×25mL)萃取。合并有机相, 用盐水洗涤, 经硫酸钠干燥, 并且在减压下浓缩。使用硅胶色谱法[24g柱, 0-100%梯度的乙酸乙酯/庚烷]纯化残余

物,得到呈烯烃异构体混合物[69:31(E):(Z)]形式的1-(2,2-二氟乙基)-4-(2-甲氧基乙烯基)-3,5-二甲基-1H-吡唑(0.205g,0.948mmol,40%产率)。(E)-异构体的数据:<sup>1</sup>H NMR(500MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>ppm</sub> 6.57(d,J=13.0Hz,1H),6.04(tt,J=55.9,4.5Hz,1H),5.48(d,J=13.1Hz,1H),4.30(td,J=13.3,4.6Hz,2H),3.66(s,3H),2.22(s,3H),2.21(s,3H)。(Z)-异构体之数据:<sup>1</sup>H NMR(500MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>ppm</sub> 6.06(tt,J=55.6,4.6Hz,1H),6.02(d,J=6.7Hz,1H),4.98(d,J=6.7Hz,1H),4.30(td,J=13.3,4.6Hz,2H),3.67(s,3H),2.20(s,3H),2.16(s,3H);MS(APCI<sup>+</sup>)m/z 217.6[M+H]<sup>+</sup>。

[1858] 实施例154E:2-(1-(2,2-二氟乙基)-3,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)乙醛

[1859] 向小瓶中加入1-(2,2-二氟乙基)-4-(2-甲氧基乙烯基)-3,5-二甲基-1H-吡唑(0.170g,0.786mmol)和四氢呋喃(2.6mL)。将小瓶冷却至0℃。用6.0M盐酸(2.6mL,16mmol)处理溶液,然后去除冰浴。允许反应混合物升温至环境温度,然后加热至50℃。16小时之后,将小瓶冷却至环境温度并且将溶液转移至含有饱和碳酸氢钠水溶液(60mL)的烧杯。将所得混合物搅拌15分钟,然后用乙酸乙酯(3×30mL)萃取。合并有机相,用盐水洗涤,经硫酸钠干燥,并且在减压下浓缩。使用硅胶色谱法[4g柱,0-100%梯度的乙酸乙酯/庚烷]纯化残余物,得到标题化合物(0.135g,0.668mmol,85%产率)。<sup>1</sup>H NMR(600MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>ppm</sub> 9.59(t,J=2.3Hz,1H),6.06(tt,J=55.7,4.4Hz,1H),4.32(td,J=13.4,4.4Hz,2H),3.42(d,J=2.3Hz,2H),2.19(s,3H),2.16(s,3H);MS(ESI<sup>+</sup>)m/z 203.4[M+H]<sup>+</sup>。

[1860] 实施例155:5-[7-氨基-1-氟-3-羟基-7-(4-甲基戊基)-5,6,7,8-四氢萘-2-基]-1λ<sup>6</sup>,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮(化合物254)

[1861] 实施例155A:N'-[6-(苯甲氧基)-8-氟-2-[(2E)-4-甲基戊-2,4-二烯-1-基]-7-(1,1,4-三氧代-1λ<sup>6</sup>,2,5-噻二唑烷-2-基)-1,2,3,4-四氢萘-2-基]苯甲酰肼

[1862] 向实施例141B的产物(0.5208g,0.895mmol)和甲磺酸[(二(1-金刚烷基)-丁基膦)-2-(2'-氨基-1,1'-联苯)]钯(II)(cataCXium<sup>®</sup>A Pd G3,0.033g,0.045mmol)在N,N-二甲基乙酰胺(5.2mL)中的溶液中加入N,N-二异丙基乙胺(0.469mL,2.69mmol),然后加入2-溴丙烯(0.118mL,1.343mmol)。通过5次真空/氮气回填对所得混合物进行脱气,然后加热至100℃。24小时之后,将反应混合物冷却至环境温度并且用乙腈(20mL)稀释。加入Celite<sup>®</sup>(10g)并浓缩混合物,得到粉末,将其干式负载至Teledyne ISCO 275g反相C18柱上并且用10-100%甲醇/pH7缓冲液梯度洗脱,得到呈E与Z异构体的混合物形式的呈铵盐形式的标题化合物(0.2766g,0.445mmol,49.7%产率)。MS(APCI<sup>+</sup>)m/z 605[M+H]<sup>+</sup>。

[1863] 实施例155B:N'-[8-氟-6-羟基-2-(4-甲基戊基)-7-(1,1,4-三氧代-1λ<sup>6</sup>,2,5-噻二唑烷-2-基)-1,2,3,4-四氢萘-2-基]苯甲酰肼

[1864] 在60psi氢气下将实施例155A的产物(0.425g,0.684mmol)和10%氢氧化钡(II)/碳(0.230g,50重量%处于水中,0.820mmol)在甲醇(8.54mL)与四氢呋喃(2.85mL)的混合物中的悬浮液搅拌16小时。过滤并浓缩滤液,得到标题化合物(0.2794g,0.539mmol,79%产率),未进行纯化便将其用于下一反应。MS(APCI<sup>+</sup>)m/z 519[M+H]<sup>+</sup>。

[1865] 实施例155C:5-[7-氨基-1-氟-3-羟基-7-(4-甲基戊基)-5,6,7,8-四氢萘-2-基]-1λ<sup>6</sup>,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮

[1866] 向实施例155B的产物(0.2990g,0.577mmol)在甲醇(6mL)中的充分脱气溶液(5×真空/氮气回填)中缓慢加入碘化钯(II)溶液(17.3mL,0.1M四氢呋喃溶液,1.73mmol)。5分

钟之后,用水(1.5mL)淬灭反应混合物并用乙腈(15mL)稀释。加入Celite®(3g)并浓缩所得混合物,得到粉末,将其干式负载至Teledyne ISCO 100g反相C18柱上并且用10-100%甲醇/缓冲液(0.025M碳酸氢铵水溶液,通过加入干冰酸化至pH 7)梯度洗脱,得到标题化合物(0.097g,0.243mmol,42.1%产率)。<sup>1</sup>H NMR(500MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δppm 9.29(s,1H),8.17-7.57(m,3H),6.51(s,1H),4.00-3.90(m,2H),2.81-2.72(m,3H),2.68(d,J=16.5Hz,1H),1.86(t,J=6.9Hz,2H),1.60-1.49(m,3H),1.43-1.32(m,2H),1.16(q,J=7.2Hz,2H),0.88(dd,J=6.6,1.3Hz,6H);MS(APCI<sup>+</sup>)m/z400[M+H]<sup>+</sup>。

[1867] 实施例156:5-(7-氨基-1-氟-3-羟基-7-丙基-5,6,7,8-四氢萘-2-基)-1λ<sup>6</sup>,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮(化合物255)

[1868] 向实施例142的产物(0.0456g,0.096mmol)在甲醇(1mL)中的充分脱气溶液(5×真空/氮气回填)中缓慢加入碘化钐(II)溶液(2.87mL,0.1M四氢呋喃溶液,0.287mmol)。10分钟之后,用水(0.25mL)淬灭反应混合物并用乙腈(3mL)稀释。加入Celite®(1g)并浓缩所得混合物,得到粉末,将其干式负载至Teledyne ISCO 50g反相C18柱上并且用10-100%甲醇/缓冲液(0.025M碳酸氢铵水溶液,通过加入干冰酸化至pH 7)梯度洗脱,得到标题化合物(0.0118g,0.033mmol,34.5%产率)。<sup>1</sup>H NMR(500MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δppm 6.49(s,1H),3.98-3.88(m,2H),2.77-2.70(m,3H),2.63(d,J=16.7Hz,1H),1.82(t,J=6.8Hz,2H),1.58-1.51(m,2H),1.43-1.31(m,2H),0.89(t,J=7.2Hz,3H);MS(APCI<sup>+</sup>)m/z 358[M+H]<sup>+</sup>。

[1869] 实施例157:5-{2-[2-(1,3-二甲基-1H-吡唑-4-基)乙基]-8-氟-6-羟基-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基}-1λ<sup>6</sup>,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮(化合物256)

[1870] 实施例157A:5-{6-(苯甲氧基)-2-[2-(1,3-二甲基-1H-吡唑-4-基)乙基]-8-氟-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基}-1λ<sup>6</sup>,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮

[1871] 向含有5-[6-(苯甲氧基)-8-氟-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基]-1λ<sup>6</sup>,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮三氟乙酸盐(理论上0.15mmol,实施例93A)的小瓶中加入1,2-二氯乙烷(0.77mL)和三乙胺(0.043mL,0.31mmol)。将混合物搅拌5分钟,然后加入2-(1,3-二甲基-1H-吡唑-4-基)乙醛(0.032g,0.23mmol,实施例157D)。30分钟之后,加入三乙酰氧基硼氢化钠(0.081g,0.38mmol)。14小时之后,在二氯甲烷辅助下将反应混合物倒入饱和碳酸氢钠水溶液(50mL)中。将所得两相混合物搅拌20分钟。然后分离诸层,并且用二氯甲烷(4×25mL)萃取水相。合并有机相,用盐水洗涤,经硫酸钠干燥,并且在减压下浓缩。使用反相色谱法[120g Agela Claricep™球形C18100 Å 40-60μm柱,10-100%梯度的甲醇水溶液(用0.025M碳酸氢铵水溶液缓冲,用干冰调节至pH 7)]纯化残余物,得到标题化合物(0.070g,0.14mmol,89%产率,两个步骤)。<sup>1</sup>H NMR(500MHz,DMSO-d<sub>6</sub>-D<sub>2</sub>O) δppm 7.49-7.46(m,2H),7.46(s,1H),7.37-7.32(m,2H),7.32-7.26(m,1H),6.89(s,1H),5.14(s,2H),4.32(br s,2H),3.99(s,2H),3.68(s,3H),3.33(t,J=8.6Hz,2H),3.06(t,J=6.3Hz,2H),2.83(dd,J=9.1,7.9Hz,2H),2.11(s,3H);MS(ESI<sup>+</sup>)m/z 513.9[M+H]<sup>+</sup>。

[1872] 实施例157B:5-{2-[2-(1,3-二甲基-1H-吡唑-4-基)乙基]-8-氟-6-羟基-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基}-1λ<sup>6</sup>,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮

[1873] 在氮气气氛下随搅拌将含有5-{6-(苯甲氧基)-2-[2-(1,3-二甲基-1H-吡唑-4-基)乙基]-8-氟-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基}-1λ<sup>6</sup>,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮(0.066g,0.13mmol)和1,2,3,4,5-五甲基苯(0.057g,0.39mmol)在二氯甲烷(1.3mL)中的悬浮液的烧

瓶冷却至 $-78^{\circ}\text{C}$ 。接下来加入三氯硼烷(1.0M二氯甲烷溶液)(1.0mL,1.0mmol)。在 $-78^{\circ}\text{C}$ 下将所得混合物搅拌10分钟,然后将干冰-丙酮浴替换为冰-水浴。60分钟之后,将混合物再冷却至 $-78^{\circ}\text{C}$ ,用二氯甲烷(3mL)稀释并且通过相继加入乙酸乙酯(3mL)和乙醇(3mL)进行淬灭。然后允许混合物升温至环境温度并搅拌15分钟。在减压下浓缩混合物,然后与乙醇( $2\times 5\text{mL}$ )一起共蒸发。使用反相色谱法[120g Agela Claricep<sup>TM</sup>球形C18100Å 40-60 $\mu\text{m}$ 柱,10-100%梯度的甲醇水溶液(用0.025M碳酸氢铵水溶液缓冲,用干冰调节至pH 7)]纯化残余物,得到标题化合物(0.043g,0.10mmol,79%产率)。<sup>1</sup>H NMR(500MHz,DMSO- $d_6$ - $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$ ppm 7.45(s,1H),6.59(s,1H),4.30(br s,2H),3.98(s,2H),3.68(s,3H),3.53(br s,2H),3.30(t,J=8.3Hz,2H),3.07-2.96(m,2H),2.82(dd,J=9.6,7.1Hz,2H),2.10(s,3H);MS(ESI<sup>+</sup>) m/z 423.8[M+H]<sup>+</sup>。

[1874] 实施例157C:4-(2-甲氧基乙烯基)-1,3-二甲基-1H-吡唑

[1875] 向烧瓶中加入氯化(甲氧基甲基)三苯基磷(1.62g,4.71mmol)和四氢呋喃(6.0mL)。将烧瓶冷却至 $0^{\circ}\text{C}$ ,然后加入2-甲基丙-2-醇钾(1.0M四氢呋喃溶液,4.4mL,4.4mmol)。十五分钟后,加入1,3-二甲基-1H-吡唑-4-甲醛(0.450g,3.62mmol)在四氢呋喃(6.0mL)中的溶液。在 $0^{\circ}\text{C}$ 下将所得混合物搅拌2小时,然后在环境温度下搅拌46小时。然后将混合物倒入饱和氯化铵水溶液(80mL)中并且用乙酸乙酯( $4\times 25\text{mL}$ )萃取。合并有机相,用盐水洗涤,经硫酸钠干燥,并且在减压下浓缩。使用硅胶色谱法[24g柱,0-100%梯度的乙酸乙酯/庚烷]纯化残余物,得到呈烯炔异构体混合物[60:40(E):(Z)]形式的标题化合物(0.387g,2.54mmol,70%产率)。(E)-异构体的数据:<sup>1</sup>H NMR(400MHz, $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ ppm 7.16(s,1H),6.69(d,J=13.0Hz,1H),5.54(d,J=13.1Hz,1H),3.78(s,3H),3.63(s,3H),2.23(s,3H)。(Z)-异构体的数据:<sup>1</sup>H NMR(400MHz, $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ ppm 7.65(s,1H),6.01(d,J=6.4Hz,1H),5.12(d,J=6.5Hz,1H),3.80(s,3H),3.75(s,3H),2.22(s,3H);MS(ESI<sup>+</sup>) m/z 153.3[M+H]<sup>+</sup>。

[1876] 实施例157D:2-(1,3-二甲基-1H-吡唑-4-基)乙醛

[1877] 向小瓶中加入4-(2-甲氧基乙烯基)-1,3-二甲基-1H-吡唑(0.200g,1.31mmol)和四氢呋喃(6.6mL)。将小瓶冷却至 $0^{\circ}\text{C}$ 。用6.0M盐酸(6.6mL,39mmol)处理溶液,然后去除冰浴。允许小瓶升温至环境温度,然后加热至 $50^{\circ}\text{C}$ 。16小时之后,将小瓶冷却至环境温度并且将溶液转移至含有饱和碳酸氢钠水溶液(60mL)的烧杯。将所得混合物搅拌15分钟,然后用乙酸乙酯( $3\times 30\text{mL}$ )萃取。合并有机相,用盐水洗涤,经硫酸钠干燥,并且在减压下浓缩。使用硅胶色谱法[24g柱,0-100%梯度的乙酸乙酯/庚烷]纯化残余物,得到2-(1,3-二甲基-1H-吡唑-4-基)乙醛(0.037g,0.27mmol,20%产率)。<sup>1</sup>H NMR(600MHz, $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ ppm 9.67(t,J=2.1Hz,1H),7.25(s,1H),3.82(s,3H),3.49(dd,J=2.1,0.6Hz,2H),2.18(s,3H)。

[1878] 实施例158:5-[2-[2-(1,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)乙基]-8-氟-6-羟基-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基]-1 $\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮(化合物257)

[1879] 实施例158A:5-[6-(苯甲氧基)-2-[2-(1,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)乙基]-8-氟-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基]-1 $\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮

[1880] 向含有5-[6-(苯甲氧基)-8-氟-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基]-1 $\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮三氟乙酸盐(理论上0.15mmol,实施例93A)的小瓶中加入1,2-二氯乙烷(0.77mL)和三乙胺(0.043mL,0.31mmol)。将混合物搅拌5分钟,然后加入2-(1,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)乙醛(0.032g,0.23mmol,实施例158D)。30分钟之后,加入三乙酰氧基硼氢化

钠(0.081g, 0.38mmol)。14小时之后,在二氯甲烷辅助下将反应混合物倒入饱和碳酸氢钠水溶液(50mL)中。将所得两相混合物搅拌20分钟。然后分离诸层,并且用二氯甲烷(4×25mL)萃取水相。合并有机相,用盐水洗涤,经硫酸钠干燥,并且在减压下浓缩。使用反相色谱法[120g Agela Claricep™球形C18100 Å 40-60µm柱,10-100%梯度的甲醇/水(用0.025M碳酸氢铵水溶液缓冲,用干冰调节至pH 7)]纯化残余物,得到标题化合物(0.068g, 0.13mmol, 86%产率,两个步骤)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>-D<sub>2</sub>O) δppm 7.50-7.44(m, 2H), 7.37-7.32(m, 2H), 7.32-7.28(m, 1H), 7.27(s, 1H), 6.88(s, 1H), 5.14(s, 2H), 4.35(br s, 2H), 4.00(s, 2H), 3.66(s, 3H), 3.49(br s, 2H), 3.32(dd, J=10.4, 6.4Hz, 2H), 3.05(t, J=5.3Hz, 2H), 2.83(dd, J=9.7, 7.0Hz, 2H), 2.18(s, 3H); MS(ESI<sup>+</sup>) m/z 513.9[M+H]<sup>+</sup>。

[1881] 实施例158B:5-{2-[2-(1,5-二甲基-1H-吡啶-4-基)乙基]-8-氟-6-羟基-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基}-1λ<sup>6</sup>,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮

[1882] 在氮气气氛下随搅拌将含有5-{6-(苯甲氧基)-2-[2-(1,5-二甲基-1H-吡啶-4-基)乙基]-8-氟-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基}-1λ<sup>6</sup>,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮(0.064g, 0.12mmol)和1,2,3,4,5-五甲基苯(0.055g, 0.37mmol)在二氯甲烷(1.2mL)中的悬浮液的烧瓶冷却至-78℃。接下来加入三氯硼烷(1.0M二氯甲烷溶液)(0.99mL, 0.99mmol)。在-78℃下将所得混合物搅拌10分钟,然后将干冰-丙酮浴替换为冰-水浴。60分钟之后,将混合物再冷却至-78℃,用二氯甲烷(3mL)稀释并且通过相继加入乙酸乙酯(3mL)和乙醇(3mL)进行淬灭。然后允许混合物升温至环境温度并搅拌15分钟。在减压下浓缩混合物,然后与乙醇(2×5mL)一起共蒸发。使用反相色谱法[120g Agela Claricep™球形C18100 Å 40-60µm柱,10-100%梯度的甲醇/水(用0.025M碳酸氢铵水溶液缓冲,用干冰调节至pH 7)]纯化残余物,得到标题化合物(0.041g, 0.097mmol, 78%产率)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>-D<sub>2</sub>O) δppm 7.27(s, 1H), 6.59(s, 1H), 4.29(br s, 2H), 4.00(s, 2H), 3.65(s, 3H), 3.47(br s, 2H), 3.29(t, J=8.5Hz, 2H), 3.01(t, J=6.2Hz, 2H), 2.81(dd, J=9.6, 7.7Hz, 2H), 2.16(s, 3H); MS(ESI<sup>+</sup>) m/z 423.8[M+H]<sup>+</sup>。

[1883] 实施例158C:4-(2-甲氧基乙烯基)-1,5-二甲基-1H-吡啶

[1884] 向烧瓶中加入氯化(甲氧基甲基)三苯基磷(1.62g, 4.71mmol)和四氢呋喃(6.0mL)。将烧瓶冷却至0℃,然后加入2-甲基丙-2-醇钾(1.0M四氢呋喃溶液)(4.4mL, 4.4mmol)。十五分钟后,加入1,5-二甲基-1H-吡啶-4-甲醛(0.450g, 3.62mmol)在四氢呋喃(6.0mL)中的溶液。在0℃下将所得混合物搅拌2小时,然后在环境温度下搅拌46小时。然后将混合物倒入饱和氯化铵水溶液(80mL)中并且用乙酸乙酯(4×25mL)萃取。合并有机相,用盐水洗涤,经硫酸钠干燥,并且在减压下浓缩。使用硅胶色谱法[12g柱,0-100%梯度的乙酸乙酯/庚烷]纯化残余物,得到呈烯烃异构体混合物[50:50(E):(Z)]形式的标题化合物(0.408g, 2.68mmol, 74%产率)。异构体混合物的数据:<sup>1</sup>H NMR(600MHz, CDCl<sub>3</sub>) δppm 7.78(s, 1H), 7.35(s, 1H), 6.73(d, J=12.9Hz, 1H), 6.01(d, J=6.5Hz, 1H), 5.52(d, J=12.9Hz, 1H), 5.04(dd, J=6.5, 0.5Hz, 1H), 3.75(s, 3H), 3.75(s, 3H), 3.74(s, 3H), 3.64(s, 3H), 2.21(s, 3H), 2.20(s, 3H); MS(ESI<sup>+</sup>) m/z 153.3[M+H]<sup>+</sup>。

[1885] 实施例158D:2-(1,5-二甲基-1H-吡啶-4-基)乙醛

[1886] 向小瓶中加入4-(2-甲氧基乙烯基)-1,5-二甲基-1H-吡啶(0.200g, 1.31mmol)和四氢呋喃(6.6mL)。将小瓶冷却至0℃。用6.0M盐酸(6.6mL, 39mmol)处理溶液,然后去除冰

浴。允许小瓶升温至环境温度，然后加热至50℃。16小时之后，将小瓶冷却至环境温度并且将溶液转移至含有饱和碳酸氢钠水溶液(60mL)的烧杯。将所得混合物搅拌15分钟，然后用乙酸乙酯(3×30mL)萃取。合并有机相，用盐水洗涤，经硫酸钠干燥，并且在减压下浓缩。使用硅胶色谱法[12g柱，0-100%梯度的乙酸乙酯/庚烷]纯化残余物，得到标题化合物(0.035g, 0.25mmol, 19%产率)。<sup>1</sup>H NMR(600MHz, CDCl<sub>3</sub>) δppm 9.63(t, J=2.3Hz, 1H), 7.33(s, 1H), 3.79(s, 3H), 3.46(d, J=2.3Hz, 2H), 2.18(s, 3H)。

[1887] 实施例159: N-(环丙基甲基)-8-氟-6-羟基-7-(1,1,4-三氧代-1λ<sup>6</sup>, 2,5-噻二唑烷-2-基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-甲酰胺(化合物258)

[1888] 实施例159A: 6-(苯甲氧基)-N-(环丙基甲基)-8-氟-7-(1,1,4-三氧代-1λ<sup>6</sup>, 2,5-噻二唑烷-2-基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-甲酰胺

[1889] 将实施例54A的产物(39.1mg, 0.1mmol)溶解在乙腈(1mL)中。相继加入含N,N-二异丙基乙胺(87μL, 0.5mmol)和三光气(10.4mg, 0.035mmol)的乙腈(1mL)，并且在室温下将混合物搅拌20分钟。然后加入环丙基甲胺(0.29M 5:2N,N-二甲基甲酰胺/乙腈, 700μL)并且在室温下将混合物搅拌1小时。直接通过反相制备型HPLC在Phenomenex<sup>®</sup> Luna<sup>®</sup> C8(2) 5μm 100 Å AXIA<sup>™</sup>柱(50mm×30mm)上纯化反应混合物。以40mL/min流速使用乙腈(A)和0.1%三氟乙酸/水(B)梯度(0-0.5分钟, 5%A; 0.5-8.0分钟, 线性梯度5-100%A; 8.0-9.0分钟, 100%A; 9.0-9.1分钟, 线性梯度100-5%A; 9.1-10.0分钟, 5%A)，得到标题化合物。MS(APCI<sup>+</sup>) m/z 489.1[M+H]<sup>+</sup>。

[1890] 实施例159B: N-(环丙基甲基)-8-氟-6-羟基-7-(1,1,4-三氧代-1λ<sup>6</sup>, 2,5-噻二唑烷-2-基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-甲酰胺

[1891] 在氢气(45psi)下在室温下将以上实施例159A的产物和5%Pd/C(5mg)在甲醇(5mL)中的混合物搅拌过夜。经硅藻土垫过滤粗反应混合物并浓缩。在甲醇(2mL)中复原残余物并通过反相制备型HPLC在Waters XBridge<sup>™</sup> C8 5μm柱(75mm×30mm)上进行纯化。以40mL/min流速使用甲醇(A)和25mM碳酸氢铵缓冲液(pH 10)/水(B)梯度(0-0.5分钟, 5%A; 0.5-8.0分钟, 线性梯度5-100%A; 8.0-9.0分钟, 100%A; 9.0-9.1分钟, 线性梯度100-5%A; 9.1-10.0分钟, 5%A)，得到标题化合物(13.5mg, 0.034mmol, 34%产率, 两个步骤)。<sup>1</sup>H NMR(500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δppm 7.38-6.86(m, 2H), 6.74(t, J=5.5Hz, 1H), 6.51(s, 1H), 4.38(s, 2H), 3.95(s, 2H), 3.52(t, J=5.8Hz, 2H), 2.93(dd, J=6.7, 5.5Hz, 2H), 2.67(t, J=5.5Hz, 2H), 1.04-0.88(m, 1H), 0.44-0.32(m, 2H), 0.19-0.12(m, 2H); MS(APCI<sup>+</sup>) m/z 399.2[M+H]<sup>+</sup>。

[1892] 实施例160: 5-[(7S)-7-[(3,3-二氟丙基)氨基]-1-氟-3-羟基-5,6,7,8-四氢萘-2-基]-1λ<sup>6</sup>, 2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮(化合物259)

[1893] 通过制备型手性SFC分离实施例124B的产物(150mg, 0.381mmol)。在SuperChrom<sup>™</sup>软件控制下运行的THAR/Waters SFC 80系统上进行制备型SFC。制备型SFC系统配备有8路制备型柱转换器、CO<sub>2</sub>泵、调节泵、自动化回压调节器(ABPR)、UV检测器和6位级分收集器。移动相由超临界CO<sub>2</sub>构成，由加压至350psi的干透未检定CO<sub>2</sub>杜瓦瓶供应，以甲醇(0.1%三乙胺)为改质剂，流速是70g/min。柱设在环境温度下，并设定反压调节器以维持100巴。将样品以5mg/mL的浓度溶解在甲醇:二甲亚砜(70:30)中。将样品以2mL(10mg)注射液形式负载至改质剂流中。将移动相等度维持在40%助溶剂:CO<sub>2</sub>下。定时触发级分收集。该仪器配备有尺寸为21mm内径×250mm长度并具有5μm颗粒的CHIRALPAK<sup>®</sup> IC柱。较早洗脱的镜像异构

体峰得到了标题化合物(61.5mg, 0.156mmol, 82%回收率)。<sup>1</sup>H NMR和MS数据与实施例124B的那些数据一致。根据色谱法洗脱顺序与实施例18的产物的类似性, 暂时指定绝对立体化学。

[1894] 实施例161: 5-((7R)-7-[(3,3-二氟丙基)氨基]-1-氟-3-羟基-5,6,7,8-四氢萘-2-基)-1λ<sup>6</sup>, 2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮(化合物260)

[1895] 通过制备型手性SFC分离实施例124B的产物(150mg, 0.381mmol)。在SuperChrom™软件控制下运行的THAR/Waters SFC 80系统上进行制备型SFC。制备型SFC系统配备有8路制备型柱转换器、CO<sub>2</sub>泵、调节泵、自动化回压调节器(ABPR)、UV检测器和6位级分收集器。移动相由超临界CO<sub>2</sub>构成, 由加压至350psi的干透未检定CO<sub>2</sub>杜瓦瓶供应, 以甲醇(0.1%三乙胺)为改质剂, 流速是70g/min。柱设在环境温度下, 并设定反压调节器以维持100巴。样品以5mg/mL的浓度溶解在甲醇:二甲亚砜(70:30)中。样品以2mL(10mg)注射液形式负载至改质剂流中。移动相等度维持在40%助溶剂:CO<sub>2</sub>下。定时触发级分收集。该仪器配备有尺寸为21mm内径×250mm长度并具有5μm颗粒的CHIRALPAK® IC柱。较晚洗脱的镜像异构体峰得到了标题化合物(55.0mg, 0.140mmol, 73.3%回收率)。<sup>1</sup>H NMR和MS数据与实施例124B的那些数据一致。根据色谱法洗脱顺序与实施例19的产物的类似性, 暂时指定绝对立体化学。

[1896] 实施例162: 8-氟-6-羟基-N-[(环氧乙烷-4-基)甲基]-7-(1,1,4-三氧代-1λ<sup>6</sup>, 2,5-噻二唑烷-2-基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-甲酰胺(化合物261)

[1897] 实施例162A: 6-(苯甲氧基)-8-氟-N-[(环氧乙烷-4-基)甲基]-7-(1,1,4-三氧代-1λ<sup>6</sup>, 2,5-噻二唑烷-2-基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-甲酰胺

[1898] 使用针对实施例159A描述的程序由(四氢-2H-吡喃-4-基)甲胺制备标题化合物。MS(APCI<sup>+</sup>) m/z 533.2[M+H]<sup>+</sup>。

[1899] 实施例162B: 8-氟-6-羟基-N-[(环氧乙烷-4-基)甲基]-7-(1,1,4-三氧代-1λ<sup>6</sup>, 2,5-噻二唑烷-2-基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-甲酰胺

[1900] 使用针对实施例159B描述的程序由以上实施例162A制备标题化合物, 产率是37%(2个步骤)。<sup>1</sup>H NMR(500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δppm 6.68(t, J=5.6Hz, 1H), 6.49(s, 1H), 4.36(s, 2H), 3.94(s, 2H), 3.82(ddd, J=11.1, 4.1, 1.8Hz, 2H), 3.50(t, J=5.8Hz, 2H), 3.27-3.18(m, 2H), 2.93(dd, J=6.9, 5.6Hz, 2H), 2.65(t, J=5.7Hz, 2H), 1.72-1.61(m, 1H), 1.57-1.50(m, 2H), 1.16-1.04(m, 2H); MS(APCI<sup>+</sup>) m/z 433.3[M+H]<sup>+</sup>。

[1901] 实施例163: N-[(3,3-二氟环丁基)甲基]-8-氟-6-羟基-7-(1,1,4-三氧代-1λ<sup>6</sup>, 2,5-噻二唑烷-2-基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-甲酰胺(化合物262)

[1902] 实施例163A: 6-(苯甲氧基)-N-[(3,3-二氟环丁基)甲基]-8-氟-7-(1,1,4-三氧代-1λ<sup>6</sup>, 2,5-噻二唑烷-2-基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-甲酰胺

[1903] 使用针对实施例159A描述的程序由(3,3-二氟环丁基)甲胺制备标题化合物。MS(APCI<sup>+</sup>) m/z 539.1[M+H]<sup>+</sup>。

[1904] 实施例163B: N-[(3,3-二氟环丁基)甲基]-8-氟-6-羟基-7-(1,1,4-三氧代-1λ<sup>6</sup>, 2,5-噻二唑烷-2-基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-甲酰胺

[1905] 使用针对实施例159B描述的程序由以上实施例163A制备标题化合物, 产率是46%(2个步骤)。<sup>1</sup>H NMR(600MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δppm 6.82(t, J=5.6Hz, 1H), 6.49(s, 1H), 4.36(s, 2H), 3.94(s, 2H), 3.50(t, J=5.8Hz, 2H), 3.16(t, J=5.8Hz, 2H), 2.65(t, J=5.8Hz, 2H), 2.56

(ddd, J=14.3, 8.8, 5.5Hz, 2H), 2.31-2.24(m, 3H); MS (APCI<sup>+</sup>) m/z 449.2 [M+H]<sup>+</sup>。

[1906] 实施例164: 8-氟-6-羟基-N-[(氧杂环戊基-2-基)甲基]-7-(1,1,4-三氧代-1λ<sup>6</sup>, 2,5-噻二唑烷-2-基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-甲酰胺(化合物263)

[1907] 实施例164A: 6-(苯甲氧基)-8-氟-N-[(氧杂环戊基-2-基)甲基]-7-(1,1,4-三氧代-1λ<sup>6</sup>, 2,5-噻二唑烷-2-基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-甲酰胺

[1908] 使用针对实施例159A描述的程序由(四氢呋喃-2-基)甲胺制备标题化合物。MS (APCI<sup>+</sup>) m/z 519.2 [M+H]<sup>+</sup>。

[1909] 实施例164B: 8-氟-6-羟基-N-[(氧杂环戊基-2-基)甲基]-7-(1,1,4-三氧代-1λ<sup>6</sup>, 2,5-噻二唑烷-2-基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-甲酰胺

[1910] 使用针对实施例159B描述的程序由以上实施例164A制备标题化合物, 产率是31% (2个步骤)。<sup>1</sup>H NMR (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δppm 6.71 (t, J=5.7Hz, 1H), 6.51-6.47 (m, 1H), 4.36 (s, 2H), 3.94 (s, 2H), 3.85 (p, J=6.3Hz, 1H), 3.77-3.69 (m, 1H), 3.65-3.54 (m, 1H), 3.50 (t, J=5.8Hz, 2H), 3.15-3.01 (m, 2H), 2.68-2.62 (m, 2H), 1.88-1.71 (m, 3H), 1.58-1.47 (m, 1H); MS (APCI<sup>+</sup>) m/z 429.2 [M+H]<sup>+</sup>。

[1911] 实施例165: N-(2-环丙基乙基)-8-氟-6-羟基-7-(1,1,4-三氧代-1λ<sup>6</sup>, 2,5-噻二唑烷-2-基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-甲酰胺(化合物264)

[1912] 实施例165A: 6-(苯甲氧基)-N-(2-环丙基乙基)-8-氟-7-(1,1,4-三氧代-1λ<sup>6</sup>, 2,5-噻二唑烷-2-基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-甲酰胺

[1913] 使用针对实施例159A描述的程序由2-环丙基乙-1-胺制备标题化合物。MS (APCI<sup>+</sup>) m/z 503.1 [M+H]<sup>+</sup>。

[1914] 实施例165B: N-(2-环丙基乙基)-8-氟-6-羟基-7-(1,1,4-三氧代-1λ<sup>6</sup>, 2,5-噻二唑烷-2-基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-甲酰胺

[1915] 使用针对实施例159B描述的程序由以上实施例165A制备标题化合物, 产率是28% (2个步骤)。<sup>1</sup>H NMR (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δppm 6.63 (t, J=5.5Hz, 1H), 6.48 (s, 1H), 4.35 (s, 2H), 3.93 (s, 2H), 3.49 (t, J=5.8Hz, 2H), 3.15-3.06 (m, 2H), 2.68-2.60 (m, 2H), 1.32 (q, J=7.1Hz, 2H), 0.76-0.55 (m, 1H), 0.37 (dd, J=8.1, 1.7Hz, 2H), 0.12--0.07 (m, 2H); MS (APCI<sup>+</sup>) m/z 413.2 [M+H]<sup>+</sup>。

[1916] 实施例166: N-[(1,3-二甲基-1H-吡唑-5-基)甲基]-8-氟-6-羟基-7-(1,1,4-三氧代-1λ<sup>6</sup>, 2,5-噻二唑烷-2-基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-甲酰胺(化合物265)

[1917] 实施例166A: 6-(苯甲氧基)-N-[(1,3-二甲基-1H-吡唑-5-基)甲基]-8-氟-7-(1,1,4-三氧代-1λ<sup>6</sup>, 2,5-噻二唑烷-2-基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-甲酰胺

[1918] 使用针对实施例159A描述的程序由(1,3-二甲基-1H-吡唑-5-基)甲胺制备标题化合物。MS (APCI<sup>+</sup>) m/z 543.1 [M+H]<sup>+</sup>。

[1919] 实施例166B: N-[(1,3-二甲基-1H-吡唑-5-基)甲基]-8-氟-6-羟基-7-(1,1,4-三氧代-1λ<sup>6</sup>, 2,5-噻二唑烷-2-基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-甲酰胺

[1920] 使用针对实施例159B描述的程序由以上实施例166A制备标题化合物, 产率是5% (2个步骤)。<sup>1</sup>H NMR (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δppm 7.12 (t, J=5.5Hz, 1H), 6.49 (s, 1H), 5.86 (s, 1H), 4.38 (s, 2H), 4.21 (d, J=5.5Hz, 2H), 3.93 (s, 2H), 3.67 (s, 3H), 3.52 (t, J=5.8Hz, 2H), 2.69-2.63 (m, 2H), 2.06 (s, 3H); MS (APCI<sup>+</sup>) m/z 453.3 [M+H]<sup>+</sup>。

[1921] 实施例167:5-[2-[2-(1-叔丁基-3,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)乙基]-8-氟-6-羟基-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基]-1λ<sup>6</sup>,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮(化合物266)

[1922] 实施例167A:5-(6-(苯甲氧基)-2-(2-(1-(叔丁基)-3,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)乙基)-8-氟-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基)-1,2,5-噻二唑烷-3-酮1,1-二氧化物

[1923] 向含有5-[6-(苯甲氧基)-8-氟-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基]-1λ<sup>6</sup>,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮三氟乙酸盐(理论上0.15mmol,实施例93A)的小瓶中加入1,2-二氯乙烷(0.77mL)和三乙胺(0.043mL,0.31mmol)。将混合物搅拌5分钟,然后加入2-(1-(叔丁基)-3,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)乙醛(0.045g,0.23mmol,实施例167D)。30分钟之后,加入三乙酰氧基硼氢化钠(0.081g,0.38mmol)。36小时之后,在二氯甲烷辅助下将反应混合物倒入饱和碳酸氢钠水溶液(50mL)中。将所得两相混合物搅拌20分钟。然后分离诸层,并且用二氯甲烷(4×25mL)萃取水相。合并有机相,用盐水洗涤,经硫酸钠干燥,并且在减压下浓缩。使用反相色谱法[120g Agela Claricep<sup>TM</sup>球形C18100 Å 40-60μm柱,10-100%梯度的甲醇/水(用0.025M碳酸氢铵水溶液缓冲,用干冰调节至pH 7)]纯化残余物,得到标题化合物(0.074g,0.13mmol,85%产率,两个步骤)。<sup>1</sup>H NMR(600MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δppm 9.83(br s,1H),7.50(d,J=7.4Hz,2H),7.36(t,J=7.4Hz,2H),7.30(t,J=7.2Hz,1H),6.90(s,1H),5.17(s,2H),4.62(br s,1H),4.23(br s,1H),3.97(s,2H),3.81(br s,1H),3.16(br s,2H),3.06(s,2H),2.76(s,2H),2.34(s,3H),2.09(s,3H),1.52(s,9H);MS(APCI<sup>+</sup>)m/z 570.4[M+H]<sup>+</sup>。

[1924] 实施例167B:5-[2-[2-(1-叔丁基-3,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)乙基]-8-氟-6-羟基-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基]-1λ<sup>6</sup>,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮

[1925] 在氮气气氛下随搅拌将含有5-(6-(苯甲氧基)-2-(2-(1-(叔丁基)-3,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)乙基)-8-氟-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基)-1,2,5-噻二唑烷-3-酮1,1-二氧化物(0.071g,0.13mmol)和1,2,3,4,5-五甲基苯(0.056g,0.38mmol)在二氯甲烷(1.3mL)中的悬浮液的烧瓶冷却至-78℃。接下来加入三氯硼烷(1.0M二氯甲烷溶液)(1.0mL,1.0mmol)。在-78℃下将所得混合物搅拌10分钟,然后将干冰-丙酮浴替换为冰-水浴。60分钟之后,将混合物再冷却至-78℃,用二氯甲烷(3mL)稀释并且通过相继加入乙酸乙酯(3mL)和乙醇(3mL)进行淬灭。然后允许混合物升温至环境温度并搅拌15分钟。在减压下浓缩混合物,然后与乙醇(2×5mL)一起共蒸发。使用反相色谱法[120g Agela Claricep<sup>TM</sup>球形C18100 Å 40-60μm柱,10-100%梯度的甲醇/水(用0.025M碳酸氢铵水溶液缓冲,用干冰调节至pH 7)]纯化残余物,得到标题化合物(0.057g,0.12mmol,94%产率)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>-D<sub>2</sub>O) δppm 6.60(s,1H),4.30(br s,2H),4.02(s,2H),3.47(br s,2H),3.12(dd,J=11.4,6.2Hz,2H),3.02(t,J=5.7Hz,2H),2.73(dd,J=9.3,6.0Hz,2H),2.28(s,3H),2.05(s,3H),1.47(s,9H);MS(APCI<sup>+</sup>)m/z480.3[M+H]<sup>+</sup>。

[1926] 实施例167C:1-(叔丁基)-4-(2-甲氧基乙烯基)-3,5-二甲基-1H-吡唑

[1927] 向烧瓶中加入氯化(甲氧基甲基)三苯基磷(1.11g,3.25mmol)和四氢呋喃(4.2mL)。将烧瓶冷却至0℃,然后加入2-甲基丙-2-醇钾(1.0M四氢呋喃溶液)(3.0mL,3.0mmol)。十五分钟后,加入1-(叔丁基)-3,5-二甲基-1H-吡唑-4-甲醛(0.450g,2.50mmol)在四氢呋喃(4.2mL)中的溶液。在0℃下将所得混合物搅拌1小时,然后在环境温度下搅拌17小时。然后将混合物倒入饱和氯化铵水溶液(80mL)中并且用乙酸乙酯(4×25mL)萃取。合并有机相,用盐水洗涤,经硫酸钠干燥,并且在减压下浓缩。使用硅胶色谱法[40g柱,0-100%

梯度的乙酸乙酯/庚烷]纯化残余物,得到呈烯烃异构体混合物[73:27(E):(Z)]形式的标题化合物(0.444g,2.13mmol,85%产率)。(E)-异构体的数据: $^1\text{H NMR}$ (500MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{ppm}}$  6.52(d,  $J=13.0\text{Hz}$ , 1H), 5.50(d,  $J=13.0\text{Hz}$ , 1H), 3.65(s, 3H), 2.36(s, 3H), 2.22(s, 3H), 1.61(s, 9H)。(Z)-异构体的数据: $^1\text{H NMR}$ (500MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{ppm}}$  6.01(d,  $J=6.7\text{Hz}$ , 1H), 4.99(d,  $J=6.7\text{Hz}$ , 1H), 3.65(s, 3H), 2.31(s, 3H), 2.17(s, 3H), 1.61(s, 9H); MS (APCI $^+$ )  $m/z$  209.7[M+H] $^+$ 。

[1928] 实施例167D:2-(1-(叔丁基)-3,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)乙醛

[1929] 向小瓶中加入1-(叔丁基)-4-(2-甲氧基乙烯基)-3,5-二甲基-1H-吡唑(0.200g, 0.960mmol)和四氢呋喃(4.8mL)。将小瓶冷却至0 $^{\circ}\text{C}$ 。用6.0M盐酸(4.8mL, 29mmol)处理溶液,然后去除冰浴。允许小瓶升温至环境温度,然后加热至50 $^{\circ}\text{C}$ 。3小时之后,将小瓶冷却至环境温度并且将溶液转移至含有饱和碳酸氢钠水溶液(60mL)的烧杯。将所得混合物搅拌15分钟,然后用乙酸乙酯(3 $\times$ 30mL)萃取。合并有机相,用盐水洗涤,经硫酸钠干燥,并且在减压下浓缩。使用硅胶色谱法[4g柱,0-100%梯度的乙酸乙酯/庚烷]纯化残余物,得到标题化合物(0.169g,0.870mmol,91%产率)。 $^1\text{H NMR}$ (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{ppm}}$  9.53(t,  $J=2.6\text{Hz}$ , 1H), 3.37(d,  $J=2.6\text{Hz}$ , 2H), 2.31(s, 3H), 2.17(s, 3H), 1.62(s, 9H); MS (ESI $^+$ )  $m/z$  195.5[M+H] $^+$ 。

[1930] 实施例168:5-[2-(氨基甲基)-4-氟-6-羟基-2,3-二氢-1H-茛基-5-基]-1 $\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮(化合物267)

[1931] 实施例168A:5-(苯甲氧基)-7-氟-2,3-二氢-1H-茛基-1-酮

[1932] 在 $\text{N}_2$ 下在25 $^{\circ}\text{C}$ 下向5-溴-7-氟-2,3-二氢-1H-茛-1-酮(59g, 232mmol)、水(20.88mL, 1159mmol)和碳酸铯(177g, 543mmol)在 $\text{N,N}$ -二甲基甲酰胺(600mL)中的混合物中加入RockPhos Pd G3预催化剂(1.944g, 2.318mmol)。将混合物加热至60 $^{\circ}\text{C}$ 并且在60 $^{\circ}\text{C}$ 下在 $\text{N}_2$ 下搅拌12小时。然后将混合物冷却至25 $^{\circ}\text{C}$ 。将溴甲苯(33.0mL, 278mmol)加入混合物中,并且在25 $^{\circ}\text{C}$ 下将混合物搅拌2小时。如以上所描述那样平行设置一个59g规模的额外小瓶(就5-溴-7-氟-2,3-二氢-1H-茛-1-酮来说)。合并这两种反应混合物并且用水(2L)和乙酸乙酯(800mL)稀释。然后经硅藻土过滤所得混合物。分离滤液的两相并且用乙酸乙酯(2 $\times$ 800mL)萃取水相。合并的有机相用盐水(3 $\times$ 500mL)洗涤,经 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 干燥并且在减压下浓缩。通过柱色谱法在硅胶上纯化残余物,用乙酸乙酯/石油醚(0-10%)洗脱,得到标题化合物(76g, 267mmol, 57.6%产率)。 $^1\text{H NMR}$ (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{ppm}}$  7.46-7.35(m, 5H), 6.81-6.76(m, 1H), 6.61(dd,  $J=10.88, 1.88\text{Hz}$ , 1H), 5.13(s, 2H), 3.12-3.06(m, 2H), 2.73-2.67(m, 2H)。

[1933] 实施例168B:5-(苯甲氧基)-2-溴-7-氟-2,3-二氢-1H-茛基-1-酮

[1934] 在25 $^{\circ}\text{C}$ 下向实施例168A的产物(25g, 88mmol)在氯仿(125mL)和乙酸乙酯(125mL)中的溶液中加入溴化铜(II)(23.53g, 105mmol)。然后在80 $^{\circ}\text{C}$ 下将混合物搅拌2小时。然后在25 $^{\circ}\text{C}$ 下向反应混合物中加入溴化铜(II)(23.53g, 105mmol),并且在80 $^{\circ}\text{C}$ 下将混合物搅拌2小时。如以上所描述那样平行设置一个20g规模的额外小瓶和一个25g规模的额外小瓶。合并这三种反应混合物并过滤。在减压下浓缩滤液。将残余物与5:1石油醚/乙酸乙酯一起湿磨并过滤。滤饼是标题化合物。通过快速柱色谱法(10:1石油醚/乙酸乙酯)纯化滤液并且与滤饼合并,得到标题化合物(67.5g, 181mmol, 73.7%产率)。 $^1\text{H NMR}$ (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{ppm}}$  7.47-7.35(m, 5H), 6.78-6.74(m, 1H), 6.67(dd,  $J=10.63, 1.88\text{Hz}$ , 1H), 5.19-5.12(m, 2H), 4.62(dd,  $J=7.50, 3.13\text{Hz}$ , 1H), 3.78(dd,  $J=18.39, 7.50\text{Hz}$ , 1H), 3.37(dd,  $J=18.39,$

3.13Hz, 1H)。

[1935] 实施例168C:5-(苯甲氧基)-7-氟-1-氧代-2,3-二氢-1H-茛-2-甲腈

[1936] 在0℃下向氰化钠(18.6g, 380mmol)在N,N-二甲基甲酰胺(280mL)和水(40mL)中的溶液中逐滴加入来自实施例168B的产物(42.5g, 114mmol)在N,N-二甲基甲酰胺(120mL)中的溶液。然后在25℃下将混合物搅拌30分钟。如以上所描述那样平行设置一个1g规模的额外小瓶、一个2.8g规模的额外小瓶、一个7.6g规模的额外小瓶和一个25g规模的额外小瓶。然后用水(4L)稀释混合物并且通过反相色谱法(Agela Claricep™ Flash AQ C18柱, 20-35μm, 100 Å, 800g, 流速100mL/min, 0-100%梯度的乙腈/水, 波长:220和254nm)进行纯化。在减压下浓缩洗脱液, 得到粗产物。通过柱色谱法在硅胶上纯化粗产物, 用四氢呋喃/石油醚(0-30%)洗脱, 得到标题化合物(45.2g, 145mmol, 69.3%产率)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δppm 7.52-7.31(m, 6H), 7.09(s, 1H), 7.01(br d, J=11.51Hz, 1H), 5.27(s, 2H)。

[1937] 实施例168D:5-(苯甲氧基)-7-氟-1-羟基-2,3-二氢-1H-茛-2-甲腈

[1938] 在0℃下向实施例168C的产物(30g, 96mmol)在甲醇(300mL)和四氢呋喃(300mL)中的溶液中分数份加入硼氢化钠(5.45g, 144mmol)。然后在25℃下将混合物搅拌2小时。如以上所描述那样平行设置三个500mg规模的额外小瓶、一个5.7g规模的额外小瓶和一个8g规模的额外小瓶。合并这六个反应, 用水(1500mL)淬灭并用乙酸乙酯(3×500mL)萃取。合并的有机层用盐水(300mL)洗涤, 经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥, 并且在减压下浓缩, 得到粗产物。通过柱色谱法在硅胶上纯化粗产物, 用石油醚/四氢呋喃(10:1至5:1, 10:1副产物, 5:1产物)洗脱, 得到标题化合物(35g, 111mmol, 77%产率)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δppm 7.41(d, J=4.38Hz, 5H), 6.67(br d, J=5.38Hz, 1H), 6.62(dt, J=10.76, 2.44Hz, 1H), 5.67(t, J=4.63Hz, 1H), 5.48(t, J=5.38Hz, 1H), 5.06(s, 2H), 3.54-3.33(m, 2H), 3.30-3.08(m, 1H), 2.52(d, J=4.88Hz, 1H), 2.38(d, J=5.38Hz, 1H)。

[1939] 实施例168E:2-(氨基甲基)-7-氟-2,3-二氢-1H-茛基-5-醇盐酸盐

[1940] 在25℃下向Pd-C(5g, 4.70mmol)在甲醇(500mL)和HCl(50mL, 600mmol)中的混合物中加入实施例168D的产物(10g, 31.8mmol)。然后在25℃下在H<sub>2</sub>(15psi)下将混合物搅拌48小时。如以上所描述那样平行设置一个10g规模的额外小瓶。合并这两份反应混合物并且经硅藻土过滤, 用甲醇(1000mL)洗涤。在减压下蒸发滤液, 得到标题化合物(13.7g, 56.6mmol, 89%产率), 直接用于下一步。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δppm 10.11-9.26(m, 1H), 8.14(br s, 3H), 6.49(s, 1H), 6.36(dd, J=10.88, 1.50Hz, 1H), 2.83-3.02(m, 4H), 2.77-2.55(m, 3H)。

[1941] 实施例168F:[(4-氟-6-羟基-2,3-二氢-1H-茛基-2-基)甲基]氨基甲酸叔丁酯

[1942] 在0℃下向实施例168E的产物(15.2g, 62.8mmol)在四氢呋喃(150mL)和水(150mL)中的溶液中加入碳酸氢钠(26.4g, 314mmol), 然后逐滴加入二碳酸二-叔丁酯(21.89mL, 94mmol)。然后在25℃下将混合物搅拌12小时。如以上所描述那样平行设置一个500mg规模的额外小瓶和一个6g规模的额外小瓶。合并这三个反应。用水(500mL)稀释所得混合物并且用乙酸乙酯(3×200mL)萃取。合并的有机相用盐水(200mL)洗涤, 经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥, 并且在减压下浓缩。通过柱色谱法在硅胶上纯化粗产物, 用石油醚/乙酸乙酯(20:1-5:1)洗脱, 得到标题化合物(21.4g, 72.3mmol, 80%产率)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δppm 6.48(s, 1H), 6.38(br d, J=10.13Hz, 1H), 4.71(br s, 1H), 3.29-3.14(m, 1H), 3.29-3.14(m, 1H), 3.05-2.91(m, 2H), 2.75-2.50(m, 3H), 1.46(d, J=1.50Hz, 10H)。

[1943] 实施例168G: ({4-氟-6-[(2-甲氧基乙氧基)甲氧基]-2,3-二氢-1H-茛基-2-基}甲基)氨基甲酸叔丁酯

[1944] 在25℃下向实施例168F的产物(5.6g, 17.92mmol)在无水四氢呋喃(150mL)中的溶液中加入碳酸铯(8.76g, 26.9mmol), 然后在0℃下逐滴加入2-甲氧基乙氧基甲基氯(2.435mL, 21.50mmol)。然后在0℃下将混合物搅拌1小时。薄层色谱法(磷钼酸, 石油醚:乙酸乙酯=3:1)显示剩余50%起始物质。然后将碳酸铯(5.84g, 17.92mmol)和2-甲氧基乙氧基甲基氯(2.029mL, 17.92mmol)加入混合物中并且在0℃下搅拌1小时。薄层色谱法(磷钼酸, 石油醚:乙酸乙酯=3:1)显示还剩余50%起始物质。如以上所描述那样平行设置一个1.3g规模的额外小瓶和一个5.6g规模的额外小瓶。合并这三个反应。合并的反应混合物用水(600mL)稀释并且用乙酸乙酯(3×200mL)萃取。合并的有机相用盐水(200mL)洗涤, 经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥, 并且在减压下浓缩, 得到粗产物。如以上所描述那样设置两个2g规模的额外小瓶。合并粗产物并且通过柱色谱法在硅胶上纯化, 用乙酸乙酯/石油醚(10-12%)洗脱, 得到实施例168F的产物与实施例168G的产物的混合物(18g), 直接使用。在25℃下向实施例168F的产物和实施例168G的产物(1g, 3.55mmol)在丙酮(10mL)中的溶液中加入碳酸铯(1.737g, 5.33mmol), 然后在0℃下逐滴加入2-甲氧基乙氧基甲基氯(0.483mL, 4.27mmol)。然后在0℃下将混合物搅拌1小时。如以上所描述那样平行设置十七个1g规模的额外小瓶。合并这些反应。用水(600mL)稀释所得混合物并且用乙酸乙酯(3×200mL)萃取。合并的有机相用盐水(200mL)洗涤, 经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥, 并且在减压下浓缩, 得到粗产物。通过柱色谱法在硅胶上纯化粗产物, 用乙酸乙酯/石油醚(10-12%)洗脱, 得到标题化合物(17g, 41.4mmol, 64.7%产率)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δppm 6.71(s, 1H), 6.61-6.54(m, 1H), 5.22(s, 2H), 4.66(br s, 1H), 3.81(dd, J=5.50, 3.88Hz, 2H), 3.57(dd, J=5.44, 3.81Hz, 3H), 3.39(s, 3H), 3.20(br d, J=5.50Hz, 2H), 3.03(br dd, J=15.51, 7.50Hz, 2H), 1.46(s, 9H), 2.55-2.75(m, 3H)。

[1945] 实施例168H: ({4-氟-5-碘-6-[(2-甲氧基乙氧基)甲氧基]-2,3-二氢-1H-茛基-2-基}甲基)氨基甲酸叔丁酯

[1946] 在-70℃下在N<sub>2</sub>下向实施例168G的产物(5.9g, 14.37mmol)在无水四氢呋喃(150mL)中的溶液中逐滴加入正丁基锂(34.5mL, 86mmol)。在-70℃下在N<sub>2</sub>下将混合物搅拌60分钟。然后在-70℃下在N<sub>2</sub>下加入I<sub>2</sub>(23.71g, 93mmol)在四氢呋喃(30mL)中的溶液。在-70℃下在N<sub>2</sub>下将混合物搅拌60分钟。然后用饱和NH<sub>4</sub>Cl水溶液和饱和Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>水溶液(1:1, 500mL)逐滴淬灭混合物。用乙酸乙酯(3×200mL)萃取所得溶液。合并的有机相用盐水(200mL)洗涤, 经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥, 并且在减压下浓缩, 得到粗产物。如以上所描述那样平行设置一个5g规模的额外小瓶和一个5.9g规模的额外小瓶。合并这些粗产物并且通过柱色谱法在硅胶上纯化, 用乙酸乙酯:石油醚=15-20%洗脱, 得到标题化合物(14.5g, 26.3mmol, 64.3%产率)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δppm 6.80(s, 1H), 5.31(s, 2H), 4.66(br s, 1H), 3.93-3.82(m, 2H), 3.63-3.54(m, 2H), 3.39(s, 3H), 3.26-3.13(m, 2H), 3.12-2.99(m, 2H), 2.75-2.61(m, 3H), 1.46(s, 9H)。

[1947] 实施例168I: [(2-{{(叔丁氧羰基)氨基}甲基}-4-氟-6-[(2-甲氧基乙氧基)甲氧基]-2,3-二氢-1H-茛基-5-基)氨基]乙酸叔丁酯

[1948] 在25℃下向实施例168H的产物(2g, 3.63mmol)在二恶烷(20mL)中的溶液中加入碳酸铯(3.55g, 10.90mmol), 然后加入2-氨基乙酸叔丁酯(1.430g, 10.90mmol)。然后在N<sub>2</sub>下加

入BrettPhos Pd G3预催化剂(0.725g,0.799mmol)。然后在95℃下在N<sub>2</sub>下将混合物搅拌4小时。如以上所描述那样平行设置一个735mg规模的额外小瓶和六个2g规模的额外小瓶。用水(500mL)稀释所得混合物并且用乙酸乙酯(3×200mL)萃取。合并的有机相用盐水(200mL)洗涤,经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,并且在减压下浓缩,得到粗产物。通过柱色谱法在硅胶上纯化粗产物,用乙酸乙酯/石油醚=11-18%)洗脱,得到标题化合物(10g,19.05mmol,70.9%产率)。<sup>1</sup>H NMR:(400MHz,CDCl<sub>3</sub>) δppm 6.77(s,1H),5.26(s,2H),4.64(br s,1H),4.41(br s,1H),3.95(br s,2H),3.89-3.81(m,2H),3.61-3.55(m,2H),3.43-3.35(m,3H),3.19(br s,2H),3.07-2.87(m,2H),2.73-2.50(m,3H),1.46(s,18H)。

[1949] 实施例168J:[(2-[(叔丁氧羰基)氨基]甲基)-4-氟-6-[(2-甲氧基乙氧基)甲氧基]-2,3-二氢-1H-茛菪基-5-基)({[(丙-2-烯-1-基)氧基]羰基)氨磺酰基)氨基]乙酸叔丁酯

[1950] 在0℃下向异氰酸氯磺酰酯(1.985mL,22.86mmol)在二氯甲烷(3mL)中的溶液中逐滴加入烯丙醇(1.555mL,22.86mmol)。在0℃下在N<sub>2</sub>下将混合物搅拌30分钟。然后在0℃下将所述混合物逐滴加入实施例168I的产物(6g,11.43mmol)和三乙胺(4.78mL,34.3mmol)在二氯甲烷(60mL)中的混合物中。在0℃下在N<sub>2</sub>下将所得混合物搅拌2小时。然后用水(30mL)稀释混合物,并且使有机相经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥并在减压下浓缩,得到标题化合物(8.5g,12.84mmol,112%产率),直接用于下一步。MS(ESI<sup>+</sup>) m/z 661[M+23,M+46]<sup>+</sup>。

[1951] 实施例168K:({4-氟-6-[(2-甲氧基乙氧基)甲氧基]-5-(1,1,4-三氧代-1λ<sup>6</sup>,2,5-噻二唑烷-2-基)-2,3-二氢-1H-茛菪基-2-基}甲基)氨基甲酸叔丁酯

[1952] 向实施例168J的产物(2.2g,3.32mmol)在无水甲醇(22mL)中的溶液中加入4 Å分子筛(2.2g)。在25℃下将所得混合物搅拌10分钟。然后在25℃下在N<sub>2</sub>下加入四(三苯基膦)钯(0)(150mg,0.130mmol)和甲醇钠(4.31g,19.95mmol)。在60℃下在N<sub>2</sub>下将混合物搅拌2小时。如以上所描述那样平行设置一个200mg规模的额外小瓶和一个2g规模的额外小瓶。合并这三个反应。将合并的混合物过滤,并且用水(100mL)和甲醇(20mL)洗涤滤饼。用HCl水溶液(1mol/L)将滤液调节至pH=4并且用乙酸乙酯(3×50mL)萃取。合并的有机相用盐水与HCl水溶液(1mol/L)的混合物(4:1)(50mL)洗涤,经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,并且在减压下浓缩,得到粗产物。通过制备型HPLC[Shimadzu LC-8A制备型HPLC;Agela DuraShell C18柱,250×70mm×10μm,流速130mL/min,20-40%乙腈/水(10mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>)的20分钟梯度]纯化粗产物。向含产物的洗脱溶液中加入1M HCl(水溶液)至pH=4并且用乙酸乙酯(3×200mL)萃取。合并的有机相用盐水(200mL)洗涤,经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥并且在减压下浓缩,得到标题化合物(1.5g,2.83mmol,42.6%产率)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δppm 7.06-6.99(m,1H),6.92(s,1H),5.25(s,2H),4.40(s,3H),3.76-3.69(m,2H),3.45(dd,J=5.38,4.00Hz,2H),3.22(s,3H),3.04-2.86(m,4H),2.68-2.56(m,3H),1.38(s,9H)。

[1953] 实施例168L:5-[2-(氨基甲基)-4-氟-6-羟基-2,3-二氢-1H-茛菪基-5-基]-1λ<sup>6</sup>,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮2,2,2-三氟乙酸盐

[1954] 在0℃下向实施例168K的产物(1.3g,2.453mmol)在二氯甲烷(18mL)中的溶液中逐滴加入三氟乙酸(6mL,78mmol)。在25℃下将混合物搅拌2小时。如以上所描述那样平行设置一个100mg规模的额外小瓶。合并这两个反应。在减压下蒸发所合并的混合物。将残余物与甲醇/水(3:1)一起湿磨,得到呈三氟乙酸盐形式的标题化合物(430mg,0.989mmol,31.5%产率)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δppm 9.13(br s,1H),7.78(br s,3H),6.57(s,1H),3.96(s,

2H), 3.05-2.86(m, 4H), 2.77-2.58(m, 3H); MS (ESI<sup>-</sup>) m/z 314 [M-H]<sup>-</sup>。

[1955] 实施例169: 5-(4-氟-6-羟基-2-[[[(3-甲基丁基)氨基]甲基]-2,3-二氢-1H-茛菪基-5-基]-1λ<sup>6</sup>, 2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮(化合物268)

[1956] 向实施例168L的产物(25mg, 0.058mmol)在二氯甲烷(0.75mL)和乙醇(0.5mL)中的悬浮液中加入三乙胺(0.011mL, 0.082mmol)。在环境温度下将所得悬浮液搅拌5分钟。然后加入3-甲基丁醛(8.31μL, 0.076mmol)并且再搅拌21小时。此后,加入四氢硼酸钠(5.5mg, 0.146mmol)并且再搅拌3小时。用甲醇(5mL)稀释反应混合物并在减压下浓缩。通过反相色谱法(60g Biotage<sup>®</sup> SfärC18 Duo100 Å 30μm柱, 流速50mL/min, 10至100%CH<sub>3</sub>OH/水[用0.025M碳酸氢铵水溶液缓冲, 用CO<sub>2</sub>(s)调节至pH 7])纯化残余物, 得到标题化合物(11.3mg, 0.029mmol, 50.3%产率)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δppm 8.99(s, 1H), 8.13(s, 2H), 6.55(s, 1H), 3.89(s, 2H), 3.03-3.92(m, 4H), 2.89(dd, J=9.9, 6.4Hz, 2H), 2.72(p, J=7.2Hz, 1H), 2.66-2.57(m, 2H), 1.66-1.51(m, 1H), 1.50-1.40(m, 2H), 0.86(d, J=6.6Hz, 6H); MS (APCI<sup>+</sup>) m/z 386 [M+H]<sup>+</sup>。

[1957] 实施例170: 5-(2-[[双(3-甲基丁基)氨基]甲基]-4-氟-6-羟基-2,3-二氢-1H-茛菪基-5-基]-1λ<sup>6</sup>, 2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮(化合物269)

[1958] 向实施例168L的产物(30mg, 0.070mmol)在二氯甲烷(1.0mL)中的悬浮液中加入三乙胺(0.019mL, 0.140mmol)。在环境温度下将所得悬浮液搅拌5分钟。然后加入溶解在二氯甲烷(1.0mL)中的3-甲基丁醛(9.20μL, 0.084mmol)并且将反应混合物再搅拌10分钟。此后,加入三乙酰氧基硼氢化钠(37.0mg, 0.175mmol), 并且在环境温度下搅拌反应物。14小时之后,用饱和碳酸氢钠水溶液(20mL)稀释反应混合物并且在环境温度下搅拌20分钟。然后用二氯甲烷萃取混合物。合并的有机层经硫酸钠干燥, 过滤, 并且在减压下浓缩。通过反相色谱法(60g Biotage<sup>®</sup> SfärC18 Duo100 Å 30μm柱, 流速50mL/min, 10至100%CH<sub>3</sub>OH/水[用0.025M碳酸氢铵水溶液缓冲, 用CO<sub>2</sub>(s)调节至pH 7])纯化产物, 得到标题化合物(18.4mg, 0.040mmol, 57.8%产率)。<sup>1</sup>H NMR (600MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δppm 9.07(s, 1H), 8.86(s, 1H), 6.58(s, 1H), 3.92(s, 2H), 3.27(s, 2H), 3.16-3.05(m, 6H), 2.86(s, 1H), 2.70-2.60(m, 2H), 1.65-1.58(m, 2H), 1.54(s, 4H), 0.92(d, J=6.5Hz, 12H); MS (APCI<sup>+</sup>) m/z 456 [M+H]<sup>+</sup>。

[1959] 实施例171: 8-氟-6-羟基-N-[(氧杂环戊基-3-基)甲基]-7-(1,1,4-三氧代-1λ<sup>6</sup>, 2,5-噻二唑烷-2-基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-甲酰胺(化合物270)

[1960] 实施例171A: 6-(苯甲氧基)-8-氟-N-[(氧杂环戊基-3-基)甲基]-7-(1,1,4-三氧代-1λ<sup>6</sup>, 2,5-噻二唑烷-2-基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-甲酰胺

[1961] 使用针对实施例159A描述的程序由(四氢呋喃-3-基)甲胺制备标题化合物。MS (APCI<sup>+</sup>) m/z 531.2 [M+H]<sup>+</sup>。

[1962] 实施例171B: 8-氟-6-羟基-N-[(氧杂环戊基-3-基)甲基]-7-(1,1,4-三氧代-1λ<sup>6</sup>, 2,5-噻二唑烷-2-基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-甲酰胺

[1963] 使用针对实施例159B描述的程序由以上实施例171A制备标题化合物, 产率是29% (2个步骤)。<sup>1</sup>H NMR (600MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δppm 6.78(t, J=5.6Hz, 1H), 6.49(s, 1H), 4.36(s, 2H), 3.94(s, 2H), 3.69(td, J=8.0, 5.7Hz, 1H), 3.65-3.55(m, 2H), 3.50(t, J=5.8Hz, 2H), 3.42(dd, J=8.5, 5.2Hz, 1H), 3.08-2.96(m, 2H), 2.65(t, J=5.8Hz, 2H), 2.41-2.32(m, 1H), 1.87(dtd, J=12.2, 8.0, 5.7Hz, 1H), 1.58-1.49(m, 1H); MS (APCI<sup>+</sup>) m/z 429.2 [M+H]<sup>+</sup>。

[1964] 实施例172:N-[(1,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)甲基]-8-氟-6-羟基-7-(1,1,4-三氧代-1 $\lambda^6$ ,2,5-噁二唑烷-2-基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-甲酰胺(化合物271)

[1965] 实施例172A:6-(苯甲氧基)-N-[(1,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)甲基]-8-氟-7-(1,1,4-三氧代-1 $\lambda^6$ ,2,5-噁二唑烷-2-基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-甲酰胺

[1966] 使用针对实施例159A描述的程序由(1,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)甲胺制备标题化合物。MS(APCI<sup>+</sup>)m/z 543.2[M+H]<sup>+</sup>。

[1967] 实施例172B:N-[(1,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)甲基]-8-氟-6-羟基-7-(1,1,4-三氧代-1 $\lambda^6$ ,2,5-噁二唑烷-2-基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-甲酰胺

[1968] 使用针对实施例159B描述的程序由以上实施例172A制备标题化合物,产率是19%(2个步骤)。<sup>1</sup>H NMR(500MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) $\delta$ ppm7.00(t,J=5.7Hz,1H),6.49(s,1H),5.86(s,1H),4.37(s,2H),4.10(d,J=5.7Hz,2H),3.93(s,2H),3.62(s,3H),3.51(t,J=5.8Hz,2H),2.65(t,J=5.5Hz,2H),2.17(d,J=0.7Hz,3H);MS(APCI<sup>+</sup>)m/z 453.3[M+H]<sup>+</sup>。

[1969] 实施例173:8-氟-6-羟基-N-[(1-甲基-1H-吡唑-5-基)甲基]-7-(1,1,4-三氧代-1 $\lambda^6$ ,2,5-噁二唑烷-2-基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-甲酰胺(化合物272)

[1970] 实施例173A:6-(苯甲氧基)-8-氟-N-[(1-甲基-1H-吡唑-5-基)甲基]-7-(1,1,4-三氧代-1 $\lambda^6$ ,2,5-噁二唑烷-2-基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-甲酰胺

[1971] 使用针对实施例159A描述的程序由(1-甲基-1H-吡唑-5-基)甲胺制备标题化合物。MS(APCI<sup>+</sup>)m/z 529.1[M+H]<sup>+</sup>。

[1972] 实施例173B:8-氟-6-羟基-N-[(1-甲基-1H-吡唑-5-基)甲基]-7-(1,1,4-三氧代-1 $\lambda^6$ ,2,5-噁二唑烷-2-基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-甲酰胺

[1973] 使用针对实施例159B描述的程序由以上实施例172A制备标题化合物,产率是18%(2个步骤)。<sup>1</sup>H NMR(600MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) $\delta$ ppm7.25(d,J=1.8Hz,1H),7.16(t,J=5.5Hz,1H),6.55-6.46(m,1H),6.09(d,J=1.8Hz,1H),4.39(s,2H),4.28(d,J=5.5Hz,2H),3.93(s,2H),3.77(s,3H),3.53(t,J=5.8Hz,2H),2.66(t,J=5.8Hz,2H);MS(APCI<sup>+</sup>)m/z439.3[M+H]<sup>+</sup>。

[1974] 实施例174:5-(2-{2-[3,5-二甲基-1-(丙-2-基)-1H-吡唑-4-基]乙基}-8-氟-6-羟基-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基)-1 $\lambda^6$ ,2,5-噁二唑烷-1,1,3-三酮(化合物273)

[1975] 实施例174A:5-[6-(苯甲氧基)-2-{2-[3,5-二甲基-1-(丙-2-基)-1H-吡唑-4-基]乙基}-8-氟-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基)-1 $\lambda^6$ ,2,5-噁二唑烷-1,1,3-三酮

[1976] 向含有5-[6-(苯甲氧基)-8-氟-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基]-1 $\lambda^6$ ,2,5-噁二唑烷-1,1,3-三酮三氟乙酸盐(理论上0.15mmol,实施例93A)的小瓶中加入1,2-二氯乙烷(0.77mL)和三乙胺(0.043mL,0.31mmol)。将混合物搅拌5分钟,然后加入2-(1-异丙基-3,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)乙醛(0.041g,0.23mmol,实施例174D)。30分钟之后,加入三乙酰氧基硼氢化钠(0.081g,0.38mmol)。13小时之后,在二氯甲烷辅助下将反应混合物倒入饱和碳酸氢钠水溶液(50mL)中。将所得两相混合物搅拌20分钟。然后分离诸层,并且用二氯甲烷(4 $\times$ 25mL)萃取水相。合并有机相,用盐水洗涤,经硫酸钠干燥,并且在减压下浓缩。使用反相色谱法[120g Agela Claricep<sup>TM</sup>球形C18100 Å40-60 $\mu$ m柱,10-100%梯度的甲醇/水(用0.025M碳酸氢铵水溶液缓冲,用干冰调节至pH 7)]纯化残余物,得到标题化合物(0.077g,0.14mmol,90%产率,两个步骤)。<sup>1</sup>H NMR(600MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) $\delta$ ppm 9.88(br s,1H),7.54-7.47(m,2H),7.38-7.33(m,2H),7.32-7.28(m,1H),6.91(s,1H),5.17(s,2H),4.62(br s,1H),

4.39 (hept,  $J=6.6\text{Hz}$ , 1H), 4.24 (br s, 1H), 3.97 (s, 2H), 3.81 (br s, 1H), 3.20 (br s, 3H), 3.07 (br s, 2H), 2.78 (t,  $J=8.6\text{Hz}$ , 2H), 2.19 (s, 3H), 2.12 (s, 3H), 1.30 (d,  $J=6.5\text{Hz}$ , 6H); MS (APCI<sup>+</sup>)  $m/z$  556.4 [M+H]<sup>+</sup>.

[1977] 实施例174B: 5-(2-{2-[3,5-二甲基-1-(丙-2-基)-1H-吡唑-4-基]乙基}-8-氟-6-羟基-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基)-1 $\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮

[1978] 在氮气气氛下随搅拌将含有5-[6-(苯甲氧基)-2-{2-[3,5-二甲基-1-(丙-2-基)-1H-吡唑-4-基]乙基}-8-氟-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基]-1 $\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮 (0.074g, 0.13mmol) 和1,2,3,4,5-五甲基苯 (0.059g, 0.40mmol) 在二氯甲烷 (1.3mL) 中的悬浮液的烧瓶冷却至-78°C。接下来加入三氯硼烷 (1.0M二氯甲烷溶液) (1.1mL, 1.1mmol)。在-78°C下将所得混合物搅拌10分钟, 然后将干冰-丙酮浴替换为冰-水浴。60分钟之后, 将混合物再冷却至-78°C, 用二氯甲烷 (3mL) 稀释并且通过相继加入乙酸乙酯 (3mL) 和乙醇 (3mL) 进行淬灭。然后允许混合物升温至环境温度并搅拌15分钟。在减压下浓缩混合物, 然后与乙醇 (2 $\times$ 5mL) 一起共蒸发。使用反相色谱法 [120g Agela Claricep<sup>TM</sup>球形C18100 Å 40-60 $\mu\text{m}$  柱, 10-100%梯度的甲醇/水 (用0.025M碳酸氢铵水溶液缓冲, 用干冰调节至pH 7)] 纯化残余物, 得到标题化合物 (0.048g, 0.10mmol, 78%产率)。<sup>1</sup>H NMR (600MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ ppm 9.89 (br s, 1H), 9.74 (s, 1H), 6.60 (s, 1H), 4.56 (br s, 1H), 4.39 (hept,  $J=6.6\text{Hz}$ , 1H), 4.20 (br s, 1H), 3.96 (s, 2H), 3.79 (br s, 1H), 3.36 (br s, 1H), 3.19 (br s, 2H), 3.04 (br s, 2H), 2.78 (t,  $J=8.6\text{Hz}$ , 2H), 2.19 (s, 3H), 2.12 (s, 3H), 1.30 (d,  $J=6.6\text{Hz}$ , 6H); MS (ESI<sup>+</sup>)  $m/z$  466.0 [M+H]<sup>+</sup>.

[1979] 实施例174C: 1-异丙基-4-(2-甲氧基乙烯基)-3,5-二甲基-1H-吡唑

[1980] 向烧瓶中加入氯化(甲氧基甲基)三苯基磷 (1.21g, 3.52mmol) 和四氢呋喃 (4.5mL)。将烧瓶冷却至0°C, 然后加入2-甲基丙-2-醇钾 (1.0M四氢呋喃溶液) (3.3mL, 3.3mmol)。十五分钟后, 加入1-异丙基-3,5-二甲基-1H-吡唑-4-甲醛 (0.450g, 2.71mmol) 在四氢呋喃 (4.5mL) 中的溶液。在0°C下将所得混合物搅拌1小时, 然后在环境温度下搅拌23小时。然后将混合物倒入饱和氯化铵水溶液 (80mL) 中并且用乙酸乙酯 (4 $\times$ 25mL) 萃取。合并有机相, 用盐水洗涤, 经硫酸钠干燥, 并且在减压下浓缩。使用硅胶色谱法 [40g柱, 0-100%梯度的乙酸乙酯/庚烷] 纯化残余物, 得到呈烯烃异构体混合物 [71:29 (E):(Z)] 形式的标题化合物 (0.415g, 2.14mmol, 79%产率)。(E)-异构体的数据:<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ ppm 6.55 (d,  $J=13.0\text{Hz}$ , 1H), 5.53 (d,  $J=13.0\text{Hz}$ , 1H), 4.46-4.22 (m, 1H), 3.65 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 1.44 (d,  $J=6.6\text{Hz}$ , 6H)。(Z)-异构体的数据:<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ ppm 5.98 (d,  $J=6.8\text{Hz}$ , 1H), 5.00 (d,  $J=6.7\text{Hz}$ , 1H), 4.46-4.22 (m, 1H), 3.66 (s, 3H), 2.19 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 1.44 (d,  $J=6.6\text{Hz}$ , 6H); MS (ESI<sup>+</sup>)  $m/z$  195.5 [M+H]<sup>+</sup>.

[1981] 实施例174D: 2-(1-异丙基-3,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)乙醛

[1982] 向小瓶中加入1-异丙基-4-(2-甲氧基乙烯基)-3,5-二甲基-1H-吡唑 (0.206g, 1.06mmol) 和四氢呋喃 (5.3mL)。将小瓶冷却至0°C。用6.0M盐酸 (5.3mL, 32mmol) 处理溶液, 然后去除冰浴。允许小瓶升温至环境温度, 然后加热至50°C。1小时之后, 将小瓶冷却至环境温度并且将溶液转移至含有饱和碳酸氢钠水溶液 (60mL) 的烧杯。将所得混合物搅拌15分钟, 然后用乙酸乙酯 (3 $\times$ 30mL) 萃取。合并有机相, 用盐水洗涤, 经硫酸钠干燥, 并且在减压下浓缩。使用硅胶色谱法 [12g柱, 0-100%梯度的乙酸乙酯/庚烷] 纯化残余物, 得到标题化

合物(0.074g,0.41mmol,39%产率)。<sup>1</sup>H NMR(500MHz,CDCl<sub>3</sub>) δppm 9.55(t,J=2.6Hz,1H), 4.42-4.30(m,1H),3.38(d,J=2.6Hz,2H),2.18(s,3H),2.15(s,3H),1.45(d,J=6.6Hz,6H);MS(ESI<sup>+</sup>)m/z 213.5[M+CH<sub>3</sub>OH+H]<sup>+</sup>。

[1983] 实施例175:5-(2-[[3-环丙基丙基]氨基]甲基)-4-氟-6-羟基-2,3-二氢-1H-茛菪基-5-基)-1λ<sup>6</sup>,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮(化合物274)

[1984] 向实施例168L的产物(50mg,0.116mmol)在二氯甲烷(1.5mL)和乙醇(1mL)中的悬浮液中加入三乙胺(0.023mL,0.163mmol)。在环境温度下将反应混合物搅拌5分钟。然后加入3-环丙基丙醛(0.019mL,0.151mmol),并且在环境温度下将反应物搅拌22小时。此后加入四氢硼酸钠(11.01mg,0.291mmol)并且在环境温度下将所得混合物再搅拌2小时。用甲醇(10mL)稀释反应混合物并且与硅藻土一起浓缩以进行干式负载。通过反相柱色谱法(60g Biotage<sup>®</sup> SfärC18 Duo100 Å 30μm柱,流速50mL/min,10至100%CH<sub>3</sub>OH/水[用0.025M碳酸氢铵水溶液缓冲,用CO<sub>2</sub>(s)调节至pH 7])纯化残余物,得到标题化合物(13.9mg,0.035mmol,30.0%产率)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δppm 6.54(s,1H),3.90(s,2H),3.01-2.86(m,4H),2.86-2.78(m,2H),2.74-2.55(m,3H),1.62(p,J=7.6Hz,2H),1.20(q,J=7.3Hz,2H),0.70-0.59(m,1H),0.42-0.33(m,2H),0.02--0.06(m,2H);MS(APCI<sup>+</sup>)m/z 398[M+H]<sup>+</sup>。

[1985] 实施例176:5-(4-氟-6-羟基-2-[[2-甲基丙基]氨基]甲基)-2,3-二氢-1H-茛菪基-5-基)-1λ<sup>6</sup>,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮(化合物275)

[1986] 向实施例168L的产物(25mg,0.058mmol)在二氯甲烷(0.750mL)和乙醇(0.5mL)中的悬浮液中加入三乙胺(0.011mL,0.082mmol)。在环境温度下将反应混合物搅拌5分钟,然后加入新蒸馏的异丁醛(6.95μL,0.076mmol)并且将所得混合物再搅拌17.5小时。此后加入四氢硼酸钠(5.51mg,0.146mmol)并且将混合物搅拌2小时。用甲醇(10mL)稀释反应混合物并在减压下浓缩。通过反相柱色谱法(60g Biotage<sup>®</sup> SfärC18 Duo100 Å 30μm柱,流速50mL/min,10至100%CH<sub>3</sub>OH/水[用0.025M碳酸氢铵水溶液缓冲,用CO<sub>2</sub>(s)调节至pH 7])纯化残余物,得到标题化合物(8.1mg,0.022mmol,37.5%产率)。<sup>1</sup>H NMR(600MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δppm 9.04(s,1H),6.58(s,1H),3.93(s,2H),3.05-2.97(m,3H),2.97(s,1H),2.82-2.75(m,1H),2.75-2.72(m,2H),2.69-2.62(m,2H),1.97-1.89(m,1H),0.96-0.92(m,6H);MS(APCI<sup>+</sup>)m/z 372[M+H]<sup>+</sup>。

[1987] 实施例177:5-{2-[2-(1-乙基-3,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)乙基]-8-氟-6-羟基-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基}-1λ<sup>6</sup>,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮(化合物276)

[1988] 实施例177A:5-{6-(苯甲氧基)-2-[2-(1-乙基-3,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)乙基]-8-氟-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基}-1λ<sup>6</sup>,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮

[1989] 向含有5-[6-(苯甲氧基)-8-氟-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基]-1λ<sup>6</sup>,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮三氟乙酸盐(理论上0.15mmol,实施例93A)的小瓶中加入1,2-二氯乙烷(0.77mL)和三乙胺(0.043mL,0.31mmol)。将混合物搅拌5分钟,然后加入2-(1-乙基-3,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)乙醛(0.038g,0.23mmol,实施例177D)。30分钟之后,加入三乙酰氧基硼氢化钠(0.081g,0.38mmol)。13小时之后,在二氯甲烷辅助下将反应混合物倒入饱和碳酸氢钠水溶液(50mL)中。将所得两相混合物搅拌20分钟。然后分离诸层,并且用二氯甲烷(4×

25mL) 萃取水相。合并有机相,用盐水洗涤,经硫酸钠干燥,并且在减压下浓缩。使用反相色谱法[120g Agela Claricep™球形C18100 Å 40-60µm柱,10-100%梯度的甲醇/水(用0.025M碳酸氢铵水溶液缓冲,用干冰调节至pH 7)]纯化残余物,得到标题化合物(0.074g, 0.14mmol, 89%产率,两个步骤)。<sup>1</sup>H NMR (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>-D<sub>2</sub>O) δppm 7.45 (d, J=7.1Hz, 2H), 7.33 (t, J=7.4Hz, 2H), 7.28 (dd, J=8.4, 6.1Hz, 1H), 6.88 (s, 1H), 5.12 (s, 2H), 4.34 (br s, 2H), 4.02 (s, 2H), 3.90 (q, J=7.2Hz, 2H), 3.49 (br s, 2H), 3.16 (t, J=8.2Hz, 2H), 3.06 (t, J=6.2Hz, 2H), 2.84-2.68 (m, 2H), 2.14 (s, 3H), 2.07 (s, 3H), 1.19 (t, J=7.2Hz, 3H); MS (APCI<sup>+</sup>) m/z 542.3 [M+H]<sup>+</sup>。

[1990] 实施例177B: 5-{2-[2-(1-乙基-3,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)乙基]-8-氟-6-羟基-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基}-1λ<sup>6</sup>,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮

[1991] 在氮气气氛下随搅拌将含有5-{6-(苯甲氧基)-2-[2-(1-乙基-3,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)乙基]-8-氟-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基}-1λ<sup>6</sup>,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮(0.070g, 0.13mmol)和1,2,3,4,5-五甲基苯(0.058g, 0.39mmol)在二氯甲烷(1.3mL)中的悬浮液的烧瓶冷却至-78℃。接下来加入三氯硼烷(1.0M二氯甲烷溶液)(1.0mL, 1.0mmol)。在-78℃下将所得混合物搅拌10分钟,然后将干冰-丙酮浴替换为冰-水浴。60分钟之后,将混合物再冷却至-78℃,用二氯甲烷(3mL)稀释并且通过相继加入乙酸乙酯(3mL)和乙醇(3mL)进行淬灭。然后允许混合物升温至环境温度并搅拌15分钟。在减压下浓缩混合物,然后与乙醇(2×5mL)一起共蒸发。使用反相色谱法[120g Agela Claricep™球形C18100 Å 40-60µm柱,10-100%梯度的甲醇/水(用0.025M碳酸氢铵水溶液缓冲,用干冰调节至pH 7)]纯化残余物,得到标题化合物(0.054g, 0.12mmol, 92%产率)。<sup>1</sup>H NMR (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δppm 9.86 (br s, 1H), 9.74 (s, 1H), 6.60 (s, 1H), 4.57 (br s, 1H), 4.20 (br s, 1H), 3.96 (s, 2H), 3.93 (q, J=7.2Hz, 2H), 3.80 (br s, 1H), 3.36 (br s, 1H), 3.18 (br s, 2H), 3.04 (br s, 2H), 2.87-2.71 (m, 2H), 2.19 (s, 3H), 2.10 (s, 3H), 1.23 (t, J=7.2Hz, 3H); MS (ESI<sup>+</sup>) m/z 452.0 [M+H]<sup>+</sup>。

[1992] 实施例177C: 1-乙基-4-(2-甲氧基乙烯基)-3,5-二甲基-1H-吡唑

[1993] 向烧瓶中加入氯化(甲氧基甲基)三苯基磷(1.32g, 3.84mmol)和四氢呋喃(4.9mL)。将烧瓶冷却至0℃,然后加入2-甲基丙-2-醇钾(1.0M四氢呋喃溶液)(3.6mL, 3.6mmol)。十五分钟后,加入1-乙基-3,5-二甲基-1H-吡唑-4-甲醛(0.450g, 2.96mmol)在四氢呋喃(4.9mL)中的溶液。在0℃下将所得混合物搅拌1小时,然后在环境温度下搅拌17小时。然后将混合物倒入饱和氯化铵水溶液(80mL)中并且用乙酸乙酯(4×25mL)萃取。合并有机相,用盐水洗涤,经硫酸钠干燥,并且在减压下浓缩。使用硅胶色谱法[40g柱,0-100%梯度的乙酸乙酯/庚烷]纯化残余物,得到标题化合物[62:38 (E):(Z)](0.342g, 1.90mmol, 64%产率)。(E)-(Z)异构体的数据:<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δppm 6.56 (d, J=13.1Hz, 1H), 5.52 (d, J=13.0Hz, 1H), 4.08-3.96 (m, 2H), 3.65 (s, 3H), 2.22 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 1.36 (t, J=7.3Hz, 3H)。(Z)-异构体的数据:<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δppm 5.99 (d, J=6.7Hz, 1H), 5.00 (d, J=6.7Hz, 1H), 4.08-3.96 (m, 2H), 3.66 (s, 3H), 2.18 (2个重叠之单峰, 6H), 1.36 (t, J=7.3Hz, 3H); MS (ESI<sup>+</sup>) m/z 181.6 [M+H]<sup>+</sup>。

[1994] 实施例177D: 2-(1-乙基-3,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)乙醛

[1995] 向小瓶中加入1-乙基-4-(2-甲氧基乙烯基)-3,5-二甲基-1H-吡唑(0.200g, 1.11mmol)和四氢呋喃(5.6mL)。将小瓶冷却至0℃。用6.0M盐酸(5.6mL, 33mmol)处理溶液,

然后去除冰浴。允许小瓶升温至环境温度,然后加热至50°C。1小时之后,将小瓶冷却至环境温度并且将溶液转移至含有饱和碳酸氢钠水溶液(60mL)的烧杯。将所得混合物搅拌15分钟,然后用乙酸乙酯(3×30mL)萃取。合并有机相,用盐水洗涤,经硫酸钠干燥,并且在减压下浓缩。使用硅胶色谱法[12g柱,0-100%梯度的乙酸乙酯/庚烷]纯化残余物,得到标题化合物(0.114g,0.686mmol,62%产率)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,CDCl<sub>3</sub>) δppm9.56(t,J=2.5Hz,1H),4.03(q,J=7.3Hz,2H),3.39(d,J=2.5Hz,2H),2.17(s,3H),2.15(s,3H),1.38(t,J=7.3Hz,3H);MS(ESI<sup>+</sup>)m/z 167.2[M+H]<sup>+</sup>。

[1996] 实施例178:N-(2,2-二甲基丙基)-8-氟-6-羟基-7-(1,1,4-三氧代-1λ<sup>6</sup>,2,5-噻二唑烷-2-基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-甲酰胺(化合物277)

[1997] 实施例178A:6-(苯甲氧基)-N-(2,2-二甲基丙基)-8-氟-7-(1,1,4-三氧代-1λ<sup>6</sup>,2,5-噻二唑烷-2-基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-甲酰胺

[1998] 使用针对实施例159A描述的程序由2,2-二甲基丙-1-胺制备标题化合物。MS(APCI<sup>+</sup>)m/z 505.2[M+H]<sup>+</sup>。

[1999] 实施例178B:N-(2,2-二甲基丙基)-8-氟-6-羟基-7-(1,1,4-三氧代-1λ<sup>6</sup>,2,5-噻二唑烷-2-基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-甲酰胺

[2000] 使用针对实施例159B描述的程序由以上实施例178A制备标题化合物,产率是14%(2个步骤)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δppm7.10(s,1H),6.56-6.47(m,2H),4.39(s,2H),3.94(s,2H),3.53(t,J=5.8Hz,2H),2.90(d,J=6.1Hz,2H),2.66(t,J=5.7Hz,2H),0.81(s,9H);MS(APCI<sup>+</sup>)m/z415.2[M+H]<sup>+</sup>。

[2001] 实施例179:8-氟-6-羟基-N-(3-甲氧基丙基)-7-(1,1,4-三氧代-1λ<sup>6</sup>,2,5-噻二唑烷-2-基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-甲酰胺(化合物278)

[2002] 实施例179A:6-(苯甲氧基)-8-氟-N-(3-甲氧基丙基)-7-(1,1,4-三氧代-1λ<sup>6</sup>,2,5-噻二唑烷-2-基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-甲酰胺

[2003] 使用针对实施例159A描述的程序由3-甲氧基丙-1-胺制备标题化合物。MS(APCI<sup>+</sup>)m/z 507.2[M+H]<sup>+</sup>。

[2004] 实施例179B:8-氟-6-羟基-N-(3-甲氧基丙基)-7-(1,1,4-三氧代-1λ<sup>6</sup>,2,5-噻二唑烷-2-基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-甲酰胺

[2005] 使用针对实施例159B描述的程序由以上实施例179A制备标题化合物,产率是13%(2个步骤)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δppm6.62(t,J=5.4Hz,1H),6.49(s,1H),4.35(s,2H),3.94(s,2H),3.49(t,J=5.8Hz,2H),3.31(q,J=6.4Hz,2H),3.21(s,3H),3.08(q,J=6.6Hz,2H),2.65(t,J=5.8Hz,2H),1.65(p,J=6.6Hz,2H);MS(APCI<sup>+</sup>)m/z417.2[M+H]<sup>+</sup>。

[2006] 实施例180:8-氟-6-羟基-N-(3-甲氧基-2,2-二甲基丙基)-7-(1,1,4-三氧代-1λ<sup>6</sup>,2,5-噻二唑烷-2-基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-甲酰胺(化合物279)

[2007] 实施例180A:6-(苯甲氧基)-8-氟-N-(3-甲氧基-2,2-二甲基丙基)-7-(1,1,4-三氧代-1λ<sup>6</sup>,2,5-噻二唑烷-2-基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-甲酰胺

[2008] 使用针对实施例159A描述的程序由3-甲氧基-2,2-二甲基丙-1-胺制备标题化合物。MS(APCI<sup>+</sup>)m/z 535.2[M+H]<sup>+</sup>。

[2009] 实施例180B:8-氟-6-羟基-N-(3-甲氧基-2,2-二甲基丙基)-7-(1,1,4-三氧代-1λ<sup>6</sup>,2,5-噻二唑烷-2-基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-甲酰胺

[2010] 使用针对实施例159B描述的程序由以上实施例180A制备标题化合物,产率是7% (2个步骤)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δppm 6.49 (s, 1H), 6.42 (t, J=6.1Hz, 1H), 4.38 (s, 2H), 3.94 (s, 2H), 3.51 (t, J=5.7Hz, 2H), 3.23 (s, 3H), 3.03 (s, 2H), 2.98 (d, J=6.0Hz, 2H), 2.66 (t, J=5.7Hz, 2H), 0.79 (s, 6H); MS (APCI<sup>+</sup>) m/z 445.3 [M+H]<sup>+</sup>。

[2011] 实施例181:N-[2-(二甲基氨基)乙基]-8-氟-6-羟基-7-(1,1,4-三氧代-1λ<sup>6</sup>,2,5-噻二唑烷-2-基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-甲酰胺(化合物280)

[2012] 实施例181A:6-(苯甲氧基)-N-[2-(二甲基氨基)乙基]-8-氟-7-(1,1,4-三氧代-1λ<sup>6</sup>,2,5-噻二唑烷-2-基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-甲酰胺

[2013] 使用针对实施例159A描述的程序由N,N-二甲基乙烷-1,2-二胺制备标题化合物。MS (APCI<sup>+</sup>) m/z 506.2 [M+H]<sup>+</sup>。

[2014] 实施例181B:N-[2-(二甲基氨基)乙基]-8-氟-6-羟基-7-(1,1,4-三氧代-1λ<sup>6</sup>,2,5-噻二唑烷-2-基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-甲酰胺

[2015] 使用针对实施例159B描述的程序由以上实施例181A制备标题化合物,产率是8% (2个步骤)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δppm 9.27 (s, 1H), 9.10 (s, 1H), 6.88 (m, 1H), 6.52 (s, 1H), 4.40 (s, 2H), 3.94 (s, 2H), 3.53 (t, J=5.7Hz, 2H), 3.39-3.34 (m, 2H), 3.08 (s, 2H), 2.76 (s, 6H), 2.69 (t, J=5.9Hz, 2H); MS (APCI<sup>+</sup>) m/z 416.3 [M+H]<sup>+</sup>。

[2016] 实施例182:8-氟-6-羟基-N-[2-(1-甲基环丙基)乙基]-7-(1,1,4-三氧代-1λ<sup>6</sup>,2,5-噻二唑烷-2-基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-甲酰胺(化合物281)

[2017] 实施例182A:6-(苯甲氧基)-8-氟-N-[2-(1-甲基环丙基)乙基]-7-(1,1,4-三氧代-1λ<sup>6</sup>,2,5-噻二唑烷-2-基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-甲酰胺

[2018] 使用针对实施例159A描述的程序由2-(1-甲基环丙基)乙-1-胺制备标题化合物。MS (APCI<sup>+</sup>) m/z 517.2 [M+H]<sup>+</sup>。

[2019] 实施例182B:8-氟-6-羟基-N-[2-(1-甲基环丙基)乙基]-7-(1,1,4-三氧代-1λ<sup>6</sup>,2,5-噻二唑烷-2-基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-甲酰胺

[2020] 使用针对实施例159B描述的程序由以上实施例182A制备标题化合物,产率是6% (2个步骤)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δppm 6.56 (t, J=5.5Hz, 1H), 6.48 (s, 1H), 4.34 (s, 2H), 3.93 (s, 2H), 3.48 (t, J=5.8Hz, 2H), 3.14-3.07 (m, 2H), 2.64 (t, J=5.7Hz, 2H), 1.40-1.32 (m, 2H), 1.01 (s, 3H), 0.32-0.15 (m, 4H); MS (APCI<sup>+</sup>) m/z 427.3 [M+H]<sup>+</sup>。

[2021] 实施例183:8-氟-6-羟基-N-(2-甲氧基乙基)-7-(1,1,4-三氧代-1λ<sup>6</sup>,2,5-噻二唑烷-2-基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-甲酰胺(化合物282)

[2022] 实施例183A:6-(苯甲氧基)-8-氟-N-(2-甲氧基乙基)-7-(1,1,4-三氧代-1λ<sup>6</sup>,2,5-噻二唑烷-2-基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-甲酰胺

[2023] 使用针对实施例159A描述的程序由2-甲氧基乙-1-胺制备标题化合物。MS (APCI<sup>+</sup>) m/z 493.1 [M+H]<sup>+</sup>。

[2024] 实施例183B:8-氟-6-羟基-N-(2-甲氧基乙基)-7-(1,1,4-三氧代-1λ<sup>6</sup>,2,5-噻二唑烷-2-基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-甲酰胺

[2025] 使用针对实施例159B描述的程序由以上实施例183A制备标题化合物,产率是12% (2个步骤)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δppm 6.69 (t, J=5.5Hz, 1H), 6.49 (s, 1H), 4.35 (s, 2H), 3.94 (s, 2H), 3.50 (t, J=5.8Hz, 2H), 3.33 (s, 2H), 3.23 (s, 3H), 3.22-3.14 (m, 2H), 2.65 (t, J

=5.8Hz, 2H); MS (APCI<sup>+</sup>) m/z 403.2 [M+H]<sup>+</sup>。

[2026] 实施例184: 8-氟-6-羟基-N-[(氧杂环丁-3-基)甲基]-7-(1,1,4-三氧代-1λ<sup>6</sup>, 2,5-噻二唑烷-2-基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-甲酰胺(化合物283)

[2027] 实施例184A: 6-(苯甲氧基)-8-氟-N-[(氧杂环丁-3-基)甲基]-7-(1,1,4-三氧代-1λ<sup>6</sup>, 2,5-噻二唑烷-2-基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-甲酰胺

[2028] 使用针对实施例159A描述的程序由氧杂环丁-3-基甲胺制备标题化合物。MS (APCI<sup>+</sup>) m/z 505.1 [M+H]<sup>+</sup>。

[2029] 实施例184B: 8-氟-6-羟基-N-[(氧杂环丁-3-基)甲基]-7-(1,1,4-三氧代-1λ<sup>6</sup>, 2,5-噻二唑烷-2-基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-甲酰胺

[2030] 使用针对实施例159B描述的程序由以上实施例184A制备标题化合物, 产率是4% (2个步骤)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δppm 9.54-9.31 (m, 2H), 4.93 (t, J=5.3Hz, 1H), 4.67-4.58 (m, 1H), 4.49 (s, 2H), 4.42-4.30 (m, 1H), 3.94 (s, 2H), 3.69-3.57 (m, 2H), 3.47 (d, J=4.5Hz, 2H), 3.21 (dd, J=12.6, 7.9Hz, 1H), 2.91-2.77 (m, 2H), 2.31-2.18 (m, 1H); MS (APCI<sup>+</sup>) m/z 415.2 [M+H]<sup>+</sup>。

[2031] 实施例185: 8-氟-6-羟基-N-(2-苯基乙基)-7-(1,1,4-三氧代-1λ<sup>6</sup>, 2,5-噻二唑烷-2-基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-甲酰胺(化合物284)

[2032] 实施例185A: 6-(苯甲氧基)-8-氟-N-(2-苯基乙基)-7-(1,1,4-三氧代-1λ<sup>6</sup>, 2,5-噻二唑烷-2-基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-甲酰胺

[2033] 使用针对实施例159A描述的程序由2-苯基乙-1-胺制备标题化合物。MS (APCI<sup>+</sup>) m/z 539.2 [M+H]<sup>+</sup>。

[2034] 实施例185B: 8-氟-6-羟基-N-(2-苯基乙基)-7-(1,1,4-三氧代-1λ<sup>6</sup>, 2,5-噻二唑烷-2-基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-甲酰胺

[2035] 使用针对实施例159B描述的程序由以上实施例185A制备标题化合物, 产率是14% (2个步骤)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δppm 7.31-7.22 (m, 2H), 7.22-7.13 (m, 3H), 6.76 (t, J=5.4Hz, 1H), 6.49 (s, 1H), 4.35 (s, 2H), 3.95 (s, 2H), 3.49 (t, J=5.8Hz, 2H), 3.24 (dd, J=8.4, 6.3Hz, 2H), 2.73 (dd, J=8.7, 6.4Hz, 2H), 2.64 (t, J=5.8Hz, 2H); MS (APCI<sup>+</sup>) m/z 449.3 [M+H]<sup>+</sup>。

[2036] 实施例186: N-[3-(二甲基氨基)丙基]-8-氟-6-羟基-7-(1,1,4-三氧代-1λ<sup>6</sup>, 2,5-噻二唑烷-2-基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-甲酰胺(化合物285)

[2037] 实施例186A: 6-(苯甲氧基)-N-[3-(二甲基氨基)丙基]-8-氟-7-(1,1,4-三氧代-1λ<sup>6</sup>, 2,5-噻二唑烷-2-基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-甲酰胺

[2038] 使用针对实施例159A描述的程序由N,N-二甲基丙烷-1,3-二胺制备标题化合物。MS (APCI<sup>+</sup>) m/z 520.1 [M+H]<sup>+</sup>。

[2039] 实施例186B: N-[3-(二甲基氨基)丙基]-8-氟-6-羟基-7-(1,1,4-三氧代-1λ<sup>6</sup>, 2,5-噻二唑烷-2-基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-甲酰胺

[2040] 使用针对实施例159B描述的程序由以上实施例186A制备标题化合物, 产率是4% (2个步骤)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δppm 6.55-6.43 (m, 1H), 4.20 (s, 2H), 3.94 (s, 2H), 3.39-3.35 (m, 2H), 3.22-3.14 (m, 2H), 2.86-2.78 (m, 8H), 2.75 (t, J=6.0Hz, 2H), 1.88-1.75 (m, 2H); MS (APCI<sup>+</sup>) m/z 430.3 [M+H]<sup>+</sup>。

[2041] 实施例187:5-[2-(3-环己基丙基)-8-氟-6-羟基-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基]-1 $\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮(化合物286)

[2042] 实施例187A:5-[6-(苯甲氧基)-2-(3-环己基丙基)-8-氟-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基]-1 $\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮氨盐

[2043] 在23℃下将一份三乙酰氧基硼氢化钠(77.0mg,0.36mmol,1.2当量)加入3-环己基丙醛(100mg,0.69mmol,2.3当量)、实施例54A的产物(标称0.30mmol,1当量)和三乙胺(0.13mL,0.93mmol,3.1当量)在乙腈中的悬浮液(0.86mL,0.35M)中。在23℃下将反应混合物搅拌18小时。用饱和氯化铵水溶液(0.5mL)、水(0.5mL)和二甲亚砜(1.0mL)相继稀释产物混合物。通过反相快速柱色谱法(50gRediSep RfGold<sup>®</sup>C18柱,用10-100% [v/v] 甲醇-0.025M碳酸氢铵水溶液[用固体二氧化碳进行酸化]梯度洗脱10倍柱体积,然后用100% 甲醇等度洗脱3倍柱体积,流速=60mL/min)纯化经过稀释的混合物,得到标题化合物(134mg,0.25mmol,84%产率)。MS(APCI<sup>+</sup>)m/z 516[M+H]<sup>+</sup>。

[2044] 实施例187B:5-[2-(3-环己基丙基)-8-氟-6-羟基-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基]-1 $\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮氨盐

[2045] 在23℃下将钨/碳(10重量%,27mg,0.025mmol,10mol%)、甲酸铵(79mg,1.26mmol,5当量)和实施例187A的产物(134mg,0.25mmol,1当量)在乙醇中的悬浮液(2.5mL,0.1M)搅拌18小时。通过硅藻土塞(1.0cm×0.5cm)过滤产物混合物。用甲醇(3×1.0mL)冲洗滤饼。合并滤液,并且将合并的滤液浓缩。通过反相快速柱色谱法(50g RediSep RfGold<sup>®</sup>C18柱,用10-100% [v/v] 甲醇-0.025M碳酸氢铵水溶液[用固体二氧化碳进行酸化]梯度洗脱10倍柱体积,然后用100% 甲醇等度洗脱3倍柱体积,流速=60mL/min)纯化所获得的残余物,得到标题化合物(75mg,0.17mmol,67%产率)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) $\delta$ ppm 9.67(s,1H),6.58(s,1H),4.54-4.06(m,2H),3.94(s,2H),3.82-3.48(m,1H),3.25-2.91(m,5H),1.87-1.56(m,7H),1.32-1.04(m,6H),0.95-0.82(m,2H);MS(APCI<sup>+</sup>)m/z 467[M+H+CH<sub>3</sub>CN]<sup>+</sup>。

[2046] 实施例188:5-(7-[[3,5-二甲基-1,2-恶唑-4-基]甲基]氨基)-1-氟-3-羟基-5,6,7,8-四氢萘-2-基)-1 $\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮(化合物287)

[2047] 实施例188A:5-[3-(苯甲氧基)-7-[[3,5-二甲基-1,2-恶唑-4-基]甲基]氨基]-1-氟-5,6,7,8-四氢萘-2-基)-1 $\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮铵盐

[2048] 向含有实施例67F的产物(0.080g,0.20mmol)的小瓶加入1,2-二氯乙烷(0.99mL)和(3,5-二甲基异恶唑-4-基)甲胺(0.037g,0.30mmol)。在环境温度下搅拌所得混合物。30分钟之后,加入三乙酰氧基硼氢化钠(0.105g,0.495mmol)。十四小时后,用乙腈(3mL)、饱和氯化铵水溶液(3mL)和水(3mL)稀释反应混合物。在减压下浓缩所得混合物。使用反相色谱法[120g Agela Claricep<sup>™</sup>球形C18100 Å 40-60 $\mu$ m柱,10-100%梯度的甲醇/水(用0.025M碳酸氢铵水溶液缓冲,用干冰调节至pH 7)]纯化残余物,得到呈铵盐形式的标题化合物(0.082g,0.16mmol,78%产率)。<sup>1</sup>H NMR(600MHz,DMSO-d<sub>6</sub>-D<sub>2</sub>O) $\delta$ ppm 7.47(d,J=7.1Hz,2H),7.36-7.31(m,2H),7.30-7.26(m,1H),6.76(s,1H),5.10(s,2H),4.10(s,2H),3.98(dd,J=15.8,13.8Hz,2H),3.54(tdd,J=10.6,8.6,5.5,3.0Hz,1H),3.25(dd,J=16.1,5.5Hz,1H),2.88(ddd,J=17.5,5.2,3.4Hz,1H),2.80(ddd,J=17.2,11.5,5.4Hz,1H),2.69(dd,J=16.0,10.4Hz,1H),2.45(s,3H),2.35-2.31(m,1H),2.29(s,3H),1.80(qd,J=12.0,5.3Hz,

1H); MS (ESI<sup>+</sup>) m/z 515.0 [M+H]<sup>+</sup>。

[2049] 实施例188B: 5-(7-[(3,5-二甲基-1,2-恶唑-4-基)甲基]氨基)-1-氟-3-羟基-5,6,7,8-四氢萘-2-基)-1λ<sup>6</sup>,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮

[2050] 在氮气气氛下随搅拌将含有5-[3-(苯甲氧基)-7-[(3,5-二甲基-1,2-恶唑-4-基)甲基]氨基]-1-氟-5,6,7,8-四氢萘-2-基]-1λ<sup>6</sup>,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮铵盐(0.079g,0.15mmol)和1,2,3,4,5-五甲基苯(0.066g,0.44mmol)在二氯甲烷(1.5mL)中的悬浮液的烧瓶冷却至-78℃。接下来加入三氯硼烷(1.0M二氯甲烷溶液)(1.2mL,1.2mmol)。在-78℃下将所得混合物搅拌10分钟,然后将干冰-丙酮浴替换为冰-水浴。60分钟之后,将混合物再冷却至-78℃,用二氯甲烷(3mL)稀释并且通过相继加入乙酸乙酯(3mL)和乙醇(3mL)进行淬灭。然后允许混合物升温至环境温度并搅拌15分钟。在减压下浓缩混合物,然后与乙醇(2×5mL)一起共蒸发。使用反相色谱法[120g Agela Claricep™球形C18100 Å 40-60μm柱,10-100%梯度的甲醇/水(用0.025M碳酸氢铵水溶液缓冲,用干冰调节至pH 7)]纯化残余物,得到标题化合物(0.046g,0.11mmol,73%产率)。<sup>1</sup>H NMR (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>-D<sub>2</sub>O) δppm 6.49(s,1H),4.08(s,2H),3.99(dd,J=15.9,13.8Hz,2H),3.51(ddt,J=14.3,10.5,4.4Hz,1H),3.19(dd,J=15.9,5.5Hz,1H),2.87-2.70(m,2H),2.56(dd,J=15.9,10.3Hz,1H),2.41(s,3H),2.28(br s,1H),2.27(s,3H),1.72(qd,J=11.8,5.5Hz,1H); MS (ESI<sup>+</sup>) m/z 424.8 [M+H]<sup>+</sup>。

[2051] 实施例189: 5-{2-[3-(2,2-二甲基环丙基)丙基]-8-氟-6-羟基-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基}-1λ<sup>6</sup>,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮(化合物288)

[2052] 实施例189A: 8-氟-6-羟基-7-(1,1,4-三氧代-1λ<sup>6</sup>,2,5-噻二唑烷-2-基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-甲酸叔丁酯

[2053] 将实施例44H的产物(150mg,0.31mmol,1当量)、钨/碳(33mg,0.03mmol,10mol%)和甲酸铵(58mg,0.92mmol,3.0当量)在乙醇中的悬浮液(1.5mL,0.2M)密封在装配有配备隔片的螺旋盖的20mL释压闪烁小瓶中。将密封的反应容器置于已经预热至50℃的加热块中。在50℃下将反应混合物搅拌1小时。将产物混合物冷却至23℃。通过硅藻土塞(1.0cm×0.5cm)过滤经过冷却的混合物。用甲醇(3×3.0mL)冲洗滤饼。合并滤液,并且将合并的滤液浓缩。所获得的残余物未进行进一步纯化便用于以下步骤中。MS (APCI<sup>+</sup>) m/z 419 [M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>。

[2054] 实施例189B: 5-(8-氟-6-羟基-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基)-1λ<sup>6</sup>,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮三氟乙酸盐

[2055] 在23℃下将三氟乙酸(0.35mL,4.58mmol,15.0当量)加入实施例189A的产物(标称0.31mmol,1当量)在二氯甲烷中的悬浮液(1.5mL,0.2M)。在23℃下将反应混合物搅拌1小时。用乙醚(5.0mL)和乙腈(2.0mL)稀释产物混合物。浓缩混合物。从20%乙腈-乙醚(v/v,5.0mL)中再浓缩所获得的残余物。在23℃下将所获得的标题化合物的残余物真空干燥18小时(137mg),并且未进行进一步纯化便用于以下步骤。<sup>1</sup>H NMR (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δppm 9.26(s,2H),6.59(s,1H),4.15(s,2H),4.09(s,2H),3.33(bs,2H),2.92(t,J=6.21Hz,2H)。

[2056] 实施例189C: 5-{2-[3-(2,2-二甲基环丙基)丙基]-8-氟-6-羟基-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基}-1λ<sup>6</sup>,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮氨盐

[2057] 在23℃下将戴斯-马丁过碘烷(331.0mg,0.78mmol,2.6当量)加入3-(2,2-二甲基环丙基)丙醇(100.0mg,0.78mmol,2.6当量)在二氯甲烷(3.90mL)中的溶液中。在23℃下将

反应混合物搅拌20分钟。然后用乙醚(10mL)稀释产物混合物。通过硅藻土塞(2.0cm×1.0cm)过滤经过稀释的混合物。用乙醚(3×2mL)冲洗滤饼。合并滤液,并且将合并的滤液浓缩至粘稠悬浮液(约1mL)。向混合物中加入戊烷(5mL)。通过硅藻土塞(1.0cm×0.5cm)过滤所得悬浮液。用戊烷(3×1mL)冲洗滤饼。合并滤液,并且将合并的滤液浓缩。在23℃下将所获得的残余物3-(2,2-二甲基环丙基)丙醛加入实施例189B的产物(标称0.31mmol,1当量)和三乙胺(0.13mL,0.92mmol,3.0当量)在乙腈中的悬浮液(3.0mL,0.1M)。在23℃下将反应混合物搅拌2分钟。在23℃下一次性加入三乙酰氧基硼氢化钠(78mg,0.37mmol,1.2当量)。在23℃下将反应混合物搅拌30分钟。用水(0.5mL)稀释产物混合物。将经过稀释的产物混合物浓缩至约1mL体积。用二甲亚砜(2mL)稀释经过浓缩的混合物。通过反相快速柱色谱法(30g RediSep Rf Gold® C18柱,用10-100% [v/v] 甲醇-0.025M碳酸氢铵水溶液[用固体二氧化碳进行酸化]梯度洗脱10倍柱体积,然后用100% 甲醇等度洗脱3倍柱体积,流速=40mL/min)纯化经过稀释的混合物,得到标题化合物(98mg,0.24mmol,75%,三个步骤)。<sup>1</sup>H NMR (500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δppm 9.69 (s, 1H), 9.63 (bs, 1H), 6.58 (s, 1H), 4.57-4.04 (m, 1H), 3.94 (s, 2H), 3.67 (bs, 1H), 3.23 (bs, 2H), 3.00 (bs, 2H), 1.80 (h, J=7.6Hz, 1H), 1.40 (dq, J=14.4, 7.2Hz, 1H), 1.29 (dq, J=14.6, 7.5Hz, 1H), 1.04 (s, 3H), 1.03 (s, 3H), 0.52 (dtd, J=8.6, 7.2, 5.2Hz, 1H), 0.39 (dd, J=8.5, 4.0Hz, 1H), -0.05 (dd, J=5.3, 3.9Hz, 1H); MS (APCI<sup>+</sup>) m/z 412 [M+H]<sup>+</sup>。

[2058] 实施例190: 5-[ (3S) -5-氟-7-羟基-3-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基]-1λ<sup>6</sup>, 2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮(化合物289)

[2059] 实施例190A: { (2S) -1-[4-(苯甲氧基)-6-溴-2-氟-3-(2,2,2-三氟乙酰氨基)苯基]丙-2-基} 氨基甲酸叔丁酯

[2060] 在-76℃(内部温度)下将正丁基锂在己烷中的溶液(2.44M, 6.90mL, 16.83mmol, 2.2当量)加入二异丙胺(2.62mL, 18.36mmol, 2.4当量)在四氢呋喃(40mL)中的溶液。记录到轻微放热。将反应混合物搅拌20分钟,直至恢复-76℃的内部温度。在45分钟内逐滴加入实施例12C的产物(3.00g, 7.65mmol, 1当量)在四氢呋喃(15.0mL)中的溶液,使得所观测到的最高内部温度<-72℃(内部温度)。完成加入之后,在<-72℃(内部温度)下将反应混合物搅拌30分钟。然后在45分钟内逐滴加入(S)-4-甲基-1,2,3-氧杂噻唑烷-3-甲酸叔丁酯2,2-二氧化物(2.36g, 9.95mmol, 1.3当量)在四氢呋喃(15.0mL)中的溶液,使得加入过程中所观测到的最高内部温度<-72℃。完成加入之后,在<-72℃(内部温度)下将反应混合物搅拌30分钟。然后在-76℃(内部温度)下加入氯化氢水溶液(1.0M, 10.0mL, 1.3当量)。立即将反应容器自其冷却浴中移出并且允许在30分钟内升温至约23℃。在23℃下加入额外的氯化氢水溶液(1.0M, 25.0mL, 3.27当量)。在23℃下将反应混合物搅拌25分钟。然后使产物混合物分配在乙酸乙酯(200mL)与水(20mL)之间。用乙酸乙酯(100mL)萃取水层。合并有机层,并且将合并的有机层用饱和硫酸氢铵水溶液(50mL)和饱和氯化钠水溶液(20mL)相继洗涤。使经过洗涤的有机层经硫酸钠干燥。过滤经过干燥的溶液,并浓缩滤液。将所获得的残余物溶解在10% 丙酮-20% 乙酸乙酯-乙醚混合物(v/v/v, 30mL)中。向溶液中加入硅藻土(5g)并浓缩混合物。通过快速柱色谱法(40g RediSep Rf Gold® 二氧化硅柱,用0-100% [v/v] 乙酸乙酯-庚烷的梯度洗脱)纯化所获得的残余物。收集含有产物的级分并且将合并的级分浓缩。因此获得的标题化合物未进行进一步纯化便用于以下步骤中。MS (APCI<sup>+</sup>) m/z 449 [M-C(O)OC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>]

+H]<sup>+</sup>。

[2061] 实施例190B: {[6-(苯甲氧基)-4-溴-3-[(2S)-2-[(叔丁氧羰基)氨基]丙基]-2-氟苯基](三氟乙酰基)氨基}乙酸甲酯

[2062] 在23℃下将溴乙酸甲酯(0.78mL, 8.42mmol, 1.1当量)加入实施例190A的产物(标称7.65mmol, 1当量)、碳酸铯(2.12g, 15.30mmol, 2.0当量)和碘化钾(1.27g, 7.65mmol, 1.0当量)在丙酮中的悬浮液(40mL, 0.2M)中。在23℃下将反应混合物搅拌23小时。然后用回流冷凝器密封反应容器, 并且将密封的反应容器置于已经预热至60℃的加热块中。在60℃下将反应混合物搅拌3小时。然后在氮气流下将产物混合物浓缩至粘稠悬浮液(约10mL)。使悬浮液分配在乙酸乙酯(75mL)与饱和氯化铵水溶液(30mL)之间。用乙酸乙酯(25mL)萃取水层。合并有机层, 并且将合并的有机层用饱和氯化钠水溶液(20mL)洗涤。使经过洗涤的有机层经硫酸钠干燥。过滤经过干燥的溶液。向滤液中加入硅藻土(约10g)并浓缩混合物。通过快速柱色谱法(80g RediSep Rf Gold<sup>®</sup>二氧化硅柱, 用0-100% [v/v] 乙酸乙酯-庚烷的梯度洗脱)纯化所获得的残余物, 得到标题化合物(2.68g, 4.31mmol, 56%产率)。MS (APCI<sup>+</sup>) m/z 621 [M+H]<sup>+</sup>。

[2063] 实施例190C: {[6-(苯甲氧基)-3-[(2S)-2-[(叔丁氧羰基)氨基]丙基]-4-乙烯基-2-氟苯基](三氟乙酰基)氨基}乙酸甲酯

[2064] 碳酸铯(2.12g, 6.50mmol, 2.0当量)、乙烯基三氟硼酸钾(871mg, 6.50mmol, 2.0当量)、双(三苯基膦)二氯化钯(II) (114mg, 0.16mmol, 5.0mol%)和实施例190B的产物(标称2.02g, 3.25mmol, 1当量)在20%水-二恶烷(v/v, 32.5mL, 0.1M)中的悬浮液在装配有回流冷凝器并且用橡胶隔片密封的100mL圆底烧瓶中。通过反复经受真空(约5秒)然后用氮气回填(×2)对密封的反应混合物进行脱氧。将反应容器置于已经预热至80℃的加热块中。在80℃下将反应混合物搅拌1小时。然后将产物混合物冷却至23℃。通过硅藻土塞(3.0cm×1.0cm)过滤经过冷却的产物混合物。用乙酸乙酯(3×15mL)洗涤滤饼。合并滤液, 并且将合并的滤液浓缩。使所获得的残余物分配在乙酸乙酯(50mL)与水(10mL)之间。用饱和氯化钠水溶液(10mL)洗涤有机层。使经过洗涤的有机层经硫酸钠干燥。过滤经过干燥的溶液。向溶液中加入硅藻土(约5g)并浓缩混合物。通过快速柱色谱法(80g RediSep Rf Gold<sup>®</sup>二氧化硅柱, 用0-100% [v/v] 乙酸乙酯-庚烷梯度洗脱)纯化所获得的残余物。收集含有标题化合物的级分并浓缩。所获得的标题化合物(1.62g, <88%产率)未进行进一步纯化便用于以下步骤中。MS (APCI<sup>+</sup>) m/z 469 [M-C(O)OC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>+H]<sup>+</sup>。

[2065] 实施例190D: {[6-(苯甲氧基)-3-[(2S)-2-[(叔丁氧羰基)氨基]丙基]-2-氟-4-甲酰基苯基](三氟乙酰基)氨基}乙酸甲酯

[2066] 在23℃下将N-甲基吗啉N-氧化物在水中的溶液(50%w/v, 2.00mL, 8.55mmol, 3.0当量)加入二水合钼酸钾(42mg, 0.14mmol, 4.0mol%)和实施例190C的产物(标称1.62g, 2.85mmol, 1当量)在25%水-四氢呋喃混合物(v/v, 28mL, 0.1M)中的悬浮液中。在23℃下将反应混合物搅拌18小时。在23℃下一次性加入偏过碘酸钠(1.83g, 8.55mmol, 3.0当量)。在23℃下将反应混合物搅拌3小时。用饱和硫代硫酸钠水溶液(15mL)、水(10mL)和乙酸乙酯(75mL)相继稀释产物混合物。在23℃下将经过稀释的混合物搅拌20分钟。然后将所得两相混合物转移至分液漏斗, 并分离所形成的层。用乙酸乙酯(25mL)萃取水层。合并有机层, 并且将合并的有机层用饱和氯化钠水溶液(15mL)洗涤。使经过洗涤的有机层经硫酸钠干燥。

过滤经过干燥的溶液。向滤液中加入硅藻土(约10g)并浓缩混合物。通过快速柱色谱法(120g RediSep Rf Gold<sup>®</sup> 二氧化硅柱,用0-100% [v/v] 乙酸乙酯-庚烷梯度洗脱)纯化所获得的残余物,得到标题化合物(410mg, 0.71mmol, 25% 产率)。MS (APCI<sup>+</sup>) m/z 471 [M-C(O)OC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>+H]<sup>+</sup>。

[2067] 实施例190E: (3S)-7-(苯甲氧基)-5-氟-6-[(2-甲氧基-2-氧代乙基)(三氟乙酰基)氨基]-3-甲基-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-甲酸叔丁酯

[2068] 将三乙基硅烷(0.38mL, 2.36mmol, 3.5当量)和氟化硼乙醚合物(0.26mL, 2.02mmol, 3.0当量)以使得内部温度不超过-77℃的速率依序逐滴加入实施例190D的产物(385.0mg, 0.68mmol, 1当量)在二氯甲烷(7.0mL)中的溶液。在内部温度<-75℃下将反应混合物搅拌1小时。以使得内部温度不超过-75℃的速率加入额外的三乙基硅烷(0.10mL, 0.63mmol, 0.92当量)。在内部温度<-75℃下将反应混合物搅拌20分钟。加入额外的三氟化硼乙醚合物(0.26mL, 2.02mmol, 0.75当量),使得内部温度不超过-75℃。在内部温度<-75℃下将反应混合物搅拌20分钟。相继加入额外的三乙基硅烷(0.10mL, 0.63mmol, 0.92当量)和三氟化硼乙醚合物(0.26mL, 2.02mmol, 0.75当量),使得内部温度不超过-75℃。在内部温度<-75℃下将反应混合物搅拌20分钟。然后用饱和碳酸氢钠水溶液(2mL)、水(1mL)和乙酸乙酯(25mL)相继稀释产物混合物,并且允许经过稀释的混合物在16小时内升温至23℃。使经过升温的混合物分配在水(2mL)与乙酸乙酯(15mL)之间。用饱和氯化钠水溶液(2mL)洗涤有机层。使经过洗涤的有机层经硫酸钠干燥。过滤经过干燥的溶液,并浓缩滤液。将所获得的残余物溶解在约10% 甲苯-庚烷(v/v, 8mL)中并且通过快速柱色谱法(40g RediSep Rf Gold<sup>®</sup> 二氧化硅柱,用0-100% [v/v] 乙酸乙酯-庚烷梯度洗脱)纯化溶液,得到标题化合物(307mg, 0.543mmol, 82% 产率)。MS (APCI<sup>+</sup>) m/z 612 [M+CH<sub>3</sub>N+H]<sup>+</sup>。

[2069] 实施例190F: (3S)-7-(苯甲氧基)-5-氟-6-[(2-甲氧基-2-氧代乙基)氨基]-3-甲基-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-甲酸叔丁酯

[2070] 在23℃下,在密封的反应小瓶中将甲醇钠在甲醇中的溶液(0.5M, 2.77mL, 1.38mmol, 2.5当量)加入实施例190E的产物(307mg, 0.55mmol, 1当量)在无水甲醇中的溶液(2.8mL, 0.2M)中。将反应容器置于已经预热至50℃的加热块中。在50℃下将反应混合物搅拌30分钟。将反应混合物冷却至23℃。用饱和氯化铵水溶液(3mL)稀释经过冷却的混合物。在氮气流下浓缩经过稀释的混合物。使所获得的残余物分配在乙酸乙酯(25mL)与水(5mL)之间。用乙酸乙酯(2×10mL)萃取水层。合并有机层,并且将合并的有机层用饱和碳酸氢钠水溶液(10mL)和饱和氯化钠水溶液(5mL)相继洗涤。使经过洗涤的有机层经硫酸钠干燥。过滤经过干燥的溶液,并浓缩滤液。所获得的标题化合物未进行进一步纯化便用于以下步骤中。MS (APCI<sup>+</sup>) m/z 459 [M+H]<sup>+</sup>。

[2071] 实施例190G: (3S)-7-(苯甲氧基)-5-氟-6-[(2-甲氧基-2-氧代乙基)({[(丙-2-烯-1-基)氧基]羰基}氨磺酰基)氨基]-3-甲基-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-甲酸叔丁酯

[2072] 在0℃下将烯丙醇(0.04mL, 0.61mmol, 1.1当量)加入异氰酸氯磺酰酯(0.05mL, 0.61mmol, 1.1当量)在二氯甲烷(2.8mL)中的溶液中。在0℃下将反应混合物搅拌30分钟。在0℃下,在3分钟内逐滴加入实施例190F的产物(标称0.55mmol, 1当量)和N,N-二异丙基乙胺(0.19mL, 1.11mmol, 2.0当量)在二氯甲烷中的溶液(2.8mL, 0.1M总体)。在0℃下将反应混合物搅拌1小时。用水(5mL)稀释产物混合物。将所得两相混合物搅拌30分钟。然后将混合物转

移至分液漏斗,并分离所形成的层。用二氯甲烷(2×10mL)萃取水层。合并有机层,并且将合并的有机层用饱和氯化钠水溶液(5mL)洗涤。使经过洗涤的有机层经硫酸钠干燥。过滤经过干燥的溶液,并浓缩滤液。所获得的标题化合物未进行进一步纯化便用于以下步骤中。MS (APCI<sup>+</sup>)m/z639[M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>。

[2073] 实施例190H:(3S)-7-(苯甲氧基)-5-氟-3-甲基-6-(1,1,4-三氧代-1λ<sup>6</sup>,2,5-噁二唑烷-2-基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-甲酸叔丁酯

[2074] 在23℃下在氮气下将甲醇钠在甲醇中的溶液(0.5M,3.32mL,1.66mmol,3.0当量)加入实施例190G的产物(标称0.554mmol,1当量)和四(三苯基膦)钯(0)(32mg,0.03mmol,0.05当量)在甲醇中的悬浮液(3.0mL,0.19M)中。将反应容器置于已经预热至60℃的加热块中。在60℃下将反应混合物搅拌10分钟。然后将产物混合物冷却至23℃。用饱和氯化铵水溶液(3.0mL)稀释经过冷却的混合物。部分浓缩经过稀释的混合物。将所获得的残余物悬浮在二甲亚砜(10mL)和水(3mL)中。通过反相快速柱色谱法(100g RediSep Rf Gold<sup>®</sup>C18柱,用10-100% [v/v] 甲醇-0.025M碳酸氢铵水溶液[用固体二氧化碳进行酸化]梯度洗脱10倍柱体积,然后用100%甲醇等度洗脱3倍柱体积,流速=80mL/min)纯化经过稀释的混合物,得到标题化合物(65mg,0.13mmol,23%,三个步骤)。MS (APCI<sup>+</sup>)m/z 523[M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>。

[2075] 实施例190I:(3S)-5-氟-7-羟基-3-甲基-6-(1,1,4-三氧代-1λ<sup>6</sup>,2,5-噁二唑烷-2-基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-甲酸叔丁酯氨盐

[2076] 将实施例190H的产物(65mg,0.13mmol,1当量)、钯/碳(14mg,0.01mmol,0.1当量)和甲酸铵(20mg,0.32mmol,2.5当量)在乙醇中的悬浮液(1.3mL,0.1M)密封在装配有配备隔片的螺旋盖的20mL释压闪烁小瓶中。将密封的反应容器置于已经预热至50℃的加热块中。在50℃下将反应混合物搅拌30分钟。将产物混合物冷却至23℃。通过硅藻土塞(1.0cm×0.5cm)过滤经过冷却的混合物。用甲醇(3×1.0mL)冲洗滤饼。合并滤液,并且将合并的滤液浓缩。将所获得的残余物溶解在50%水-二甲亚砜(v/v,6mL)中。通过反相快速柱色谱法(30g RediSep Rf Gold<sup>®</sup>C18柱,用5-100% [v/v] 甲醇-0.025M碳酸氢铵水溶液[用固体二氧化碳进行酸化]梯度洗脱10倍柱体积,然后用100%甲醇等度洗脱3倍柱体积,流速=35mL/min)纯化溶液,得到标题化合物(22.5mg,0.050mmol,41%产率)。MS (APCI<sup>+</sup>)m/z433[M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>。

[2077] 实施例190J:5-[ (3S)-5-氟-7-羟基-3-甲基-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基]-1λ<sup>6</sup>,2,5-噁二唑烷-1,1,3-三酮盐酸盐

[2078] 在23℃下将氯化氢在二恶烷中的溶液(4.0M,0.14mL,0.56mmol,10.8当量)加入实施例190J的产物(22.5mg,0.05mmol,1当量)。在23℃下将反应混合物搅拌30分钟。在氮气流下浓缩产物混合物,得到含作为赋形剂的一当量氯化铵的标题化合物(盐酸盐)(16.9mg,0.046mmol,88%产率)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>)δppm10.49(bs,1H),9.78(bs,1H),9.47(bs,1H),7.27(表观三重峰,3×NH,3H),6.67(s,1H),4.34(s,2H),4.30-4.17(m,2H),3.52-3.39(m,2H),2.96(dd,J=16.8,4.6Hz,1H),2.57(dd,J=17.1,10.8Hz,1H),1.40(d,J=6.4Hz,3H);MS (APCI<sup>+</sup>)m/z 316[M+H]<sup>+</sup>。

[2079] 实施例191:5-(7-{[2-(3,5-二甲基-1,2-恶唑-4-基)乙基]氨基}-1-氟-3-羟基-5,6,7,8-四氢萘-2-基)-1λ<sup>6</sup>,2,5-噁二唑烷-1,1,3-三酮(化合物290)

[2080] 实施例191A:5-[3-(苯甲氧基)-7-{[2-(3,5-二甲基-1,2-恶唑-4-基)乙基]氨基}-1-氟-5,6,7,8-四氢萘-2-基)-1λ<sup>6</sup>,2,5-噁二唑烷-1,1,3-三酮

[2081] 向含有实施例67F的产物(0.080g, 0.20mmol)的小瓶中加入1,2-二氯乙烷(0.99mL)和2-(3,5-二甲基异恶唑-4-基)乙-1-胺(0.042g, 0.30mmol)。在环境温度下搅拌所得混合物。30分钟之后,加入三乙酰氧基硼氢化钠(0.105g, 0.495mmol)。十四小时后,用乙腈(3mL)、饱和氯化铵水溶液(3mL)和水(3mL)稀释反应混合物。在减压下浓缩所得混合物。使用反相色谱法[120g Agela Claricep™球形C18100 Å 40-60µm柱, 10-100%梯度的甲醇/水(用0.025M碳酸氢铵水溶液缓冲, 用干冰调节至pH 7)]纯化残余物, 得到标题化合物(0.077g, 0.15mmol, 74%产率)。<sup>1</sup>H NMR(500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δppm 8.70(br s, 2H), 7.49(d, J=7.4Hz, 2H), 7.34(t, J=7.4Hz, 2H), 7.31-7.25(m, 1H), 6.75(s, 1H), 5.11(s, 2H), 3.97(dd, J=17.4, 13.4Hz, 2H), 3.51(br s, 1H), 3.20-3.07(m, 3H), 2.91-2.72(m, 2H), 2.68(dd, J=8.4, 6.9Hz, 2H), 2.62(dd, J=16.3, 9.6Hz, 1H), 2.35(s, 3H), 2.21(s, 3H), 2.19(br s, 1H), 1.74(qd, J=11.4, 5.3Hz, 1H); MS(ESI<sup>+</sup>) m/z 529.0[M+H]<sup>+</sup>。

[2082] 实施例191B:5-(7-{[2-(3,5-二甲基-1,2-恶唑-4-基)乙基]氨基}-1-氟-3-羟基-5,6,7,8-四氢萘-2-基)-1λ<sup>6</sup>,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮

[2083] 在氮气气氛下随搅拌将含有5-[3-(苯甲氧基)-7-{[2-(3,5-二甲基-1,2-恶唑-4-基)乙基]氨基}-1-氟-5,6,7,8-四氢萘-2-基]-1λ<sup>6</sup>,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮(0.072g, 0.14mmol)和1,2,3,4,5-五甲基苯(0.060g, 0.41mmol)在二氯甲烷(1.4mL)中的悬浮液的烧瓶冷却至-78°C。接下来加入三氯硼烷(1.0M二氯甲烷溶液)(1.1mL, 1.1mmol)。在-78°C下将所得混合物搅拌10分钟,然后将干冰-丙酮浴替换为冰-水浴。60分钟之后,将混合物再冷却至-78°C,用二氯甲烷(3mL)稀释并且通过相继加入乙酸乙酯(3mL)和乙醇(3mL)进行淬灭。然后允许混合物升温至环境温度并搅拌15分钟。在减压下浓缩混合物,然后与乙醇(2×5mL)一起共蒸发。使用反相色谱法[120g Agela Claricep™球形C18100 Å 40-60µm柱, 10-100%梯度的甲醇/水(用0.025M碳酸氢铵水溶液缓冲, 用干冰调节至pH 7)]纯化残余物, 得到标题化合物(0.049g, 0.11mmol, 83%产率)。<sup>1</sup>H NMR(500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δppm 9.29(br s, 1H), 8.65(br s, 2H), 6.48(s, 1H), 3.95(dd, J=15.9, 13.4Hz, 2H), 3.53-3.44(m, 1H), 3.15-3.07(m, 3H), 2.82(dt, J=17.3, 4.8Hz, 1H), 2.74(td, J=11.7, 11.2, 4.9Hz, 1H), 2.67(dd, J=9.6, 6.6Hz, 2H), 2.56(dd, J=16.1, 9.8Hz, 1H), 2.35(s, 3H), 2.21(s, 3H), 2.19-2.15(m, 1H), 1.78-1.65(m, 1H); MS(ESI<sup>+</sup>) m/z 439.1[M+H]<sup>+</sup>。

[2084] 实施例192:5-[(2R)-4-氟-6-羟基-2-[(3-甲基丁基)氨基]甲基]-2,3-二氢-1H-茚基-5-基]-1λ<sup>6</sup>,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮(化合物291)

[2085] 通过制备型手性SFC分离实施例169的产物。在SuperChrom™软件控制下运行的Waters SFC 80Q系统上进行制备型SFC。制备型SFC系统配备有8路制备型柱转换器、CO<sub>2</sub>泵、调节泵、自动化回压调节器(ABPR)、UV检测器和6位级分收集器。移动相由超临界CO<sub>2</sub>构成,由加压至350psi的干透未检定CO<sub>2</sub>柱瓦瓶供应,以甲醇(0.1%三氟乙酸:三乙胺)为改质剂,流速是70g/min。柱设在环境温度下,并设定反压调节器以维持120巴。样品以4mg/mL的浓度溶解在甲醇:二氯甲烷1:4中。样品以2mL注射液形式负载至改质剂流中。移动相等度维持在40%助溶剂:CO<sub>2</sub>下。该仪器配备有尺寸为30mm内径×250mm长度并具有5µm颗粒的CHIRALPAK® IC柱。较早洗脱的镜像异构体峰得到了标题化合物(14mg, 0.036mmol, 38.4%产率)。<sup>1</sup>H NMR(600MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δppm 6.57(s, 1H), 3.92(s, 2H), 3.02-2.92(m, 4H), 2.89-2.84(m, 2H), 2.76-2.79(m, 1H), 2.68-2.61(m, 2H), 1.62(hept, J=6.7Hz, 1H), 1.49-

1.43(m,2H),0.89(d,J=6.7Hz,6H);MS(APCI<sup>+</sup>)m/z 386[M+H]<sup>+</sup>。

[2086] 实施例193:5-[ (2S)-4-氟-6-羟基-2-[(3-甲基丁基)氨基]甲基]-2,3-二氢-1H-茚基-5-基]-1λ<sup>6</sup>,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮(化合物292)

[2087] 通过制备型手性SFC分离实施例169的产物。在SuperChrom<sup>TM</sup>软件控制下运行的Waters SFC 80Q系统上进行制备型SFC。制备型SFC系统配备有8路制备型柱转换器、CO<sub>2</sub>泵、调节泵、自动化回压调节器(ABPR)、UV检测器和6位级分收集器。移动相由超临界CO<sub>2</sub>构成,由加压至350psi的干透未检定CO<sub>2</sub>杜瓦瓶供应,以甲醇(0.1%三氟乙酸:三乙胺)为改质剂,流速是70g/min。柱设在环境温度下,并设定反压调节器以维持120巴。样品以4mg/mL的浓度溶解在甲醇:二氯甲烷1:4中。样品以2mL注射液形式负载至改质剂流中。移动相等度维持在40%助溶剂:CO<sub>2</sub>下。该仪器配备有尺寸为30mm内径×250mm长度并具有5μm颗粒的CHIRALPAK<sup>®</sup> IC柱。较晚洗脱的镜像异构体峰得到了标题化合物(9.5mg,0.025mmol,26%产率)。<sup>1</sup>H NMR(600MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δppm 6.58(s,1H),3.93(s,2H),3.04-2.96(m,4H),2.93-2.87(m,2H),2.78-2.70(m,1H),2.68-2.62(m,2H),1.62(hept,J=6.6Hz,1H),1.51-1.44(m,2H),0.89(d,J=6.6Hz,6H);MS(APCI<sup>+</sup>)m/z 386[M+H]<sup>+</sup>。

[2088] 实施例194:5-[8-氟-6-羟基-2-(4-甲氧基丁基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基]-1λ<sup>6</sup>,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮(化合物293)

[2089] 实施例194A:5-(8-氟-6-羟基-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基)-1λ<sup>6</sup>,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮盐酸盐(实施例44I的替代制备)

[2090] 在23℃下将氯化氢在二恶烷中的溶液(4.0M,1.25mL,4.98mmol,4.8当量)加入实施例189A的产物(标称1.04mmol,1当量)在二恶烷(4.15mL,0.25M)中的悬浮液中。在23℃下将反应混合物搅拌2小时。用乙醚(3.0mL)稀释混合物并浓缩经过稀释的混合物。在真空烘箱中在50℃下将所获得的残余物干燥18小时。在23℃下向所获得的残余物中加入额外的氯化氢在二恶烷中的溶液(4.0M,3.0mL,12.00mmol,11.5当量)。在23℃下将反应混合物搅拌18小时。用乙醚(3.0mL)稀释反应混合物并浓缩经过稀释的混合物。在真空烘箱中在50℃下将所获得的残余物干燥6小时,得到标题化合物。<sup>1</sup>H NMR(500MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δppm 10.28(bs,1H),9.40(bs,1H),6.62(s,1H),4.22(s,2H),4.13(s,2H),3.34-3.28(m,2),2.93(t,J=6.2Hz,2H);MS(APCI<sup>+</sup>)m/z 316[M+H]<sup>+</sup>。

[2091] 实施例194B:5-[8-氟-6-羟基-2-(4-甲氧基丁基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基]-1λ<sup>6</sup>,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮

[2092] 将实施例194A的产物(20mg,0.056mmol,1.0当量)溶解在乙酸钠/乙酸缓冲液(pH 4-5,1.0mL)中。在室温下加入4-甲氧基丁醛(0.6M甲醇溶液,246μL,0.15mmol,2.5当量)。加入氰基硼氢化钠树脂(Biotage<sup>®</sup> MP-氰基硼氢化物,2.28mmol/g,63mg,0.14mmol,2.5当量)并且在室温下将反应物搅拌过夜。浓缩反应混合物并且通过反相制备型HPLC在Waters XBridge<sup>TM</sup> C8 5μm柱(75mm×30mm)上纯化残余物。以40mL/min流速使用甲醇(A)和25mM碳酸氢铵缓冲液(pH 10)/水(B)梯度(0-0.5分钟,5%A;0.5-8.0分钟,线性梯度5-100%A;8.0-9.0分钟,100%A;9.0-9.1分钟,线性梯度100-5%A;9.1-10.0分钟,5%A),得到标题化合物(6.8mg,0.018mmol,30%产率)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δppm 6.44(s,1H),3.93(s,2H),3.41(s,2H),3.25-3.19(m,5H),2.71(t,J=5.7Hz,2H),2.60(t,J=5.8Hz,2H),2.50-2.45

(m, 2H), 1.57-1.47 (m, 4H); MS (APCI<sup>+</sup>) m/z 388 [M+H]<sup>+</sup>。

[2093] 实施例195: 5-(8-氟-6-羟基-2-{3-[3-(三氟甲基)苯基]丙基}-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基)-1λ<sup>6</sup>,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮(化合物294)

[2094] 将实施例194A的产物(20mg, 0.056mmol, 1.0当量)溶解在乙酸钠/乙酸缓冲液(pH 4-5, 1.0mL)中。在室温下加入3-(3-(三氟甲基)苯基)丙醛(0.6M甲醇溶液, 246μL, 0.15mmol, 2.5当量)。加入氰基硼氢化钠树脂(Biotage<sup>®</sup>MP-氰基硼氢化物, 2.28mmol/g, 63mg, 0.14mmol, 2.5当量)并且在室温下将反应物搅拌过夜。浓缩反应混合物并且通过反相制备型HPLC在Waters XBridge<sup>™</sup> C8 5μm柱(75mm×30mm)上纯化残余物。以40mL/min流速使用甲醇(A)和25mM碳酸氢铵缓冲液(pH 10)/水(B)梯度(0-0.5分钟, 5%A; 0.5-8.0分钟, 线性梯度5-100%A; 8.0-9.0分钟, 100%A; 9.0-9.1分钟, 线性梯度100-5%A; 9.1-10.0分钟, 5%A), 得到标题化合物(9.3mg, 0.019mmol, 32%产率)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δppm 7.61-7.47 (m, 3H), 6.45 (s, 1H), 3.93 (s, 2H), 3.41 (s, 3H), 2.77-2.68 (m, 4H), 2.59 (t, J=5.8Hz, 2H), 2.47 (t, J=7.0Hz, 2H), 1.84 (p, J=7.2Hz, 2H); MS (APCI<sup>+</sup>) m/z 488 [M+H]<sup>+</sup>。

[2095] 实施例196: 5-(8-氟-6-羟基-2-{2-甲基-3-[4-(丙-2-基)苯基]丙基}-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基)-1λ<sup>6</sup>,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮(化合物295)

[2096] 将实施例194A的产物(20mg, 0.056mmol, 1.0当量)溶解在乙酸钠/乙酸缓冲液(pH 4-5, 1.0mL)中。在室温下加入3-(4-异丙基苯基)-2-甲基丙醛(0.6M甲醇溶液, 246μL, 0.15mmol, 2.5当量)。加入氰基硼氢化钠树脂(Biotage<sup>®</sup>MP-氰基硼氢化物, 2.28mmol/g, 63mg, 0.14mmol, 2.5当量)并且在室温下将反应物搅拌过夜。过滤并浓缩反应混合物, 并且通过反相制备型HPLC在Waters XBridge<sup>™</sup> C8 5μm柱(75mm×30mm)上纯化残余物。以40mL/min流速使用甲醇(A)和25mM碳酸氢铵缓冲液(pH 10)/水(B)梯度(0-0.5分钟, 15%A; 0.5-8.0分钟, 线性梯度15-100%A; 8.0-9.0分钟, 100%A; 9.0-9.1分钟, 线性梯度100-15%A; 9.1-10.0分钟, 15%A), 得到标题化合物(2mg, 0.0042mmol, 7%产率)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δppm 7.14 (d, J=8.0Hz, 2H), 7.08 (d, J=7.9Hz, 2H), 6.44 (s, 1H), 3.93 (s, 2H), 3.40 (s, 3H), 2.84 (p, J=6.9Hz, 1H), 2.74-2.68 (m, 2H), 2.62-2.57 (m, 2H), 2.39-2.22 (m, 3H), 2.10-1.94 (m, 1H), 1.18 (d, J=6.9Hz, 6H), 0.80 (d, J=6.5Hz, 3H); MS (APCI<sup>+</sup>) m/z 476 [M+H]<sup>+</sup>。

[2097] 实施例197: 5-{2-[4-(5,5-二甲基-1,3-二恶烷-2-基)丁基]-8-氟-6-羟基-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基}-1λ<sup>6</sup>,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮(化合物296)

[2098] 将实施例194A的产物(20mg, 0.056mmol, 1.0当量)溶解在乙酸钠/乙酸缓冲液(pH 4-5, 1.0mL)中。在室温下加入4-(5,5-二甲基-1,3-二恶烷-2-基)丁醛(0.6M甲醇溶液, 246μL, 0.15mmol, 2.5当量)。加入氰基硼氢化钠树脂(Biotage<sup>®</sup>MP-氰基硼氢化物, 2.28mmol/g, 63mg, 0.14mmol, 2.5当量)并且在室温下将反应物搅拌过夜。过滤并浓缩反应混合物, 并且通过反相制备型HPLC在Waters XBridge<sup>™</sup> C8 5μm柱(75mm×30mm)上纯化残余物。以40mL/min流速使用甲醇(A)和25mM碳酸氢铵缓冲液(pH 10)/水(B)梯度(0-0.5分钟, 5%A; 0.5-8.0分钟, 线性梯度5-100%A; 8.0-9.0分钟, 100%A; 9.0-9.1分钟, 线性梯度100-5%A; 9.1-10.0分钟, 5%A), 得到标题化合物(9.4mg, 0.020mmol, 34%产率)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δppm 9.24 (s, 1H), 7.13 (s, 1H), 6.49 (s, 1H), 4.42 (t, J=4.9Hz, 1H), 3.93 (s, 2H), 3.54-

3.47 (m, 4H), 3.41-3.34 (m, 4H), 2.94-2.63 (m, 4H), 1.66-1.51 (m, 4H), 1.44-1.32 (m, 2H), 1.07 (s, 3H), 0.67 (s, 3H); MS (APCI<sup>+</sup>) m/z 472 [M+H]<sup>+</sup>.

[2099] 实施例198: 5-{8-氟-6-羟基-2-[2-(2,6,6-三甲基环己-1-烯-1-基)乙基]-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基}-1λ<sup>6</sup>,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮(化合物297)

[2100] 将实施例194A的产物(20mg, 0.056mmol, 1.0当量)溶解在乙酸钠/乙酸缓冲液(pH 4-5, 1.0mL)中。在室温下加入2-(2,6,6-三甲基环己-1-烯-1-基)乙醛(0.6M甲醇溶液, 246μL, 0.15mmol, 2.5当量)。加入氰基硼氢化钠树脂(Biotage<sup>®</sup>MP-氰基硼氢化物, 2.28mmol/g, 63mg, 0.14mmol, 2.5当量), 并且在室温下将反应物搅拌过夜。过滤并浓缩反应混合物, 并且通过反相制备型HPLC在Waters XBridge<sup>™</sup> C8 5μm柱(75mm×30mm)上纯化残余物。以40mL/min流速使用甲醇(A)和25mM碳酸氢铵缓冲液(pH 10)/水(B)梯度(0-0.5分钟, 15%A; 0.5-8.0分钟, 线性梯度15-100%A; 8.0-9.0分钟, 100%A; 9.0-9.1分钟, 线性梯度100-15%A; 9.1-10.0分钟, 15%A), 得到标题化合物(8.2mg, 0.018mmol, 31%产率)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δppm 6.45 (s, 1H), 3.93 (s, 2H), 3.52-3.48 (m, 2H), 3.32-3.28 (m, 2H), 2.84-2.61 (m, 4H), 2.29-2.20 (m, 2H), 1.96-1.85 (m, 2H), 1.61 (s, 3H), 1.57-1.48 (m, 2H), 1.43-1.35 (m, 2H), 0.99 (s, 6H); MS (APCI<sup>+</sup>) m/z 452 [M+H]<sup>+</sup>.

[2101] 实施例199: 5-(8-氟-6-羟基-2-戊基-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基)-1λ<sup>6</sup>,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮(化合物298)

[2102] 将实施例194A的产物(20mg, 0.056mmol, 1.0当量)溶解在乙酸钠/乙酸缓冲液(pH 4-5, 1.0mL)中。在室温下加入戊醛(0.6M甲醇溶液, 246μL, 0.15mmol, 2.5当量)。加入氰基硼氢化钠树脂(Biotage<sup>®</sup>MP-氰基硼氢化物, 2.28mmol/g, 63mg, 0.14mmol, 2.5当量), 并且在室温下将反应物搅拌过夜。过滤并浓缩反应混合物, 并且通过反相制备型HPLC在Waters XBridge<sup>™</sup> C8 5μm柱(75mm×30mm)上纯化残余物。以40mL/min流速使用甲醇(A)和25mM碳酸氢铵缓冲液(pH 10)/水(B)梯度(0-0.5分钟, 5%A; 0.5-8.0分钟, 线性梯度5-100%A; 8.0-9.0分钟, 100%A; 9.0-9.1分钟, 线性梯度100-5%A; 9.1-10.0分钟, 5%A), 得到标题化合物(6mg, 0.016mmol, 27%产率)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δppm 9.36 (s, 1H), 7.10 (s, 1H), 6.51 (s, 1H), 3.96-3.54 (m, 4H), 3.17-2.62 (m, 6H), 1.71-1.53 (m, 2H), 1.38-1.23 (m, 4H), 0.89 (t, J=6.9Hz, 3H); MS (APCI<sup>+</sup>) m/z 372 [M+H]<sup>+</sup>.

[2103] 实施例200: 5-{8-氟-2-[3-(4-氟苯基)丙基]-6-羟基-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基}-1λ<sup>6</sup>,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮(化合物299)

[2104] 将实施例194A的产物(20mg, 0.056mmol, 1.0当量)溶解在乙酸钠/乙酸缓冲液(pH 4-5, 1.0mL)中。在室温下加入3-(4-氟苯基)丙醛(0.6M甲醇溶液, 246μL, 0.15mmol, 2.5当量)。加入氰基硼氢化钠树脂(Biotage<sup>®</sup>MP-氰基硼氢化物, 2.28mmol/g, 63mg, 0.14mmol, 2.5当量), 并且在室温下将反应物搅拌过夜。过滤并浓缩反应混合物, 并且通过反相制备型HPLC在Waters XBridge<sup>™</sup> C8 5μm柱(75mm×30mm)上纯化残余物。以40mL/min流速使用甲醇(A)和25mM碳酸氢铵缓冲液(pH 10)/水(B)梯度(0-0.5分钟, 15%A; 0.5-8.0分钟, 线性梯度15-100%A; 8.0-9.0分钟, 100%A; 9.0-9.1分钟, 线性梯度100-15%A; 9.1-10.0分钟, 15%A), 得到标题化合物(8.9mg, 0.020mmol, 34%产率)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δppm 7.29-7.21 (m, 2H), 7.14-7.03 (m, 2H), 6.44 (s, 1H), 3.93 (s, 2H), 3.41 (s, 2H), 2.71 (t, J=5.8Hz,

2H), 2.65-2.56 (m, 4H), 2.46 (t, J=7.1Hz, 2H), 1.79 (p, J=7.4Hz, 2H); MS (APCI<sup>+</sup>) m/z 438 [M+H]<sup>+</sup>。

[2105] 实施例201: [(1r, 4r)-4-{2-[8-氟-6-羟基-7-(1,1,4-三氧代-1λ<sup>6</sup>, 2,5-噻二唑烷-2-基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基]乙基}环己基]氨基甲酸叔丁酯(化合物300)

[2106] 将实施例194A的产物(20mg, 0.056mmol, 1.0当量)溶解在乙酸钠/乙酸缓冲液(pH 4-5, 1.0mL)中。在室温下加入[(1r, 4r)-4-(2-氧代乙基)环己基]氨基甲酸叔丁酯(0.6M甲醇溶液, 246μL, 0.15mmol, 2.5当量)。加入氰基硼氢化钠树脂(Biotage<sup>®</sup>MP-氰基硼氢化物, 2.28mmol/g, 63mg, 0.14mmol, 2.5当量), 并且在室温下将反应物搅拌过夜。过滤并浓缩反应混合物, 并且通过反相制备型HPLC在Waters XBridge<sup>™</sup> C8 5μm柱(75mm×30mm)上纯化残余物。以40mL/min流速使用甲醇(A)和25mM碳酸氢铵缓冲液(pH 10)/水(B)梯度(0-0.5分钟, 15%A; 0.5-8.0分钟, 线性梯度15-100%A; 8.0-9.0分钟, 100%A; 9.0-9.1分钟, 线性梯度100-15%A; 9.1-10.0分钟, 15%A), 得到标题化合物(12.5mg, 0.024mmol, 40%产率)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δppm 9.23(s, 1H), 7.12(s, 1H), 6.65(d, J=8.1Hz, 1H), 6.48(s, 1H), 3.93(s, 2H), 3.83-3.47(m, 2H), 3.22-3.05(m, 2H), 2.79(s, 4H), 1.80-1.66(m, 5H), 1.46(s, 2H), 1.39-1.34(m, 10H), 1.18-1.05(m, 2H), 0.95(td, J=14.1, 13.4, 7.3Hz, 2H); MS (APCI<sup>+</sup>) m/z 527 [M+H]<sup>+</sup>。

[2107] 实施例202: 5-{2-[3-(4-叔丁基苯基)丙基]-8-氟-6-羟基-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基}-1λ<sup>6</sup>, 2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮(化合物301)

[2108] 将实施例194A的产物(20mg, 0.056mmol, 1.0当量)溶解在乙酸钠/乙酸缓冲液(pH 4-5, 1.0mL)中。在室温下加入3-(4-(叔丁基)苯基)丙醛(0.6M甲醇溶液, 246μL, 0.15mmol, 2.5当量)。加入氰基硼氢化钠树脂(Biotage<sup>®</sup>MP-氰基硼氢化物, 2.28mmol/g, 63mg, 0.14mmol, 2.5当量), 并且在室温下将反应物搅拌过夜。过滤并浓缩反应混合物, 并且通过反相制备型HPLC在Waters XBridge<sup>™</sup> C8 5μm柱(75mm×30mm)上纯化残余物。以40mL/min流速使用甲醇(A)和25mM碳酸氢铵缓冲液(pH 10)/水(B)梯度(0-0.5分钟, 15%A; 0.5-8.0分钟, 线性梯度15-100%A; 8.0-9.0分钟, 100%A; 9.0-9.1分钟, 线性梯度100-15%A; 9.1-10.0分钟, 15%A), 得到标题化合物(8mg, 0.017mmol, 28%产率)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 7.32-7.25(m, 2H), 7.17-7.10(m, 2H), 6.44(s, 1H), 3.93(s, 2H), 3.41(s, 2H), 2.71(t, J=5.7Hz, 2H), 2.63-2.52(m, 4H), 2.47(d, J=7.2Hz, 2H), 1.85-1.73(m, 2H), 1.26(s, 9H); MS (APCI<sup>+</sup>) m/z 476 [M+H]<sup>+</sup>。

[2109] 实施例203: 5-[8-氟-6-羟基-2-(3,5,5-三甲基己基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基]-1λ<sup>6</sup>, 2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮(化合物302)

[2110] 将实施例194A的产物(20mg, 0.056mmol, 1.0当量)溶解在乙酸钠/乙酸缓冲液(pH 4-5, 1.0mL)中。在室温下加入3,5,5-三甲基己醛(0.6M甲醇溶液, 246μL, 0.15mmol, 2.5当量)。加入氰基硼氢化钠树脂(Biotage<sup>®</sup>MP-氰基硼氢化物, 2.28mmol/g, 63mg, 0.14mmol, 2.5当量), 并且在室温下将反应物搅拌过夜。过滤并浓缩反应混合物, 并且通过反相制备型HPLC在Waters XBridge<sup>™</sup> C8 5μm柱(75mm×30mm)上纯化残余物。以40mL/min流速使用甲醇(A)和25mM碳酸氢铵缓冲液(pH 10)/水(B)梯度(0-0.5分钟, 15%A; 0.5-8.0分钟, 线性梯度15-100%A; 8.0-9.0分钟, 100%A; 9.0-9.1分钟, 线性梯度100-15%A; 9.1-10.0分钟, 15%

A), 得到标题化合物(7.8mg, 0.018mmol, 31%产率)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δppm 9.21(s, 1H), 7.10(s, 1H), 6.48(s, 1H), 3.93(s, 2H), 3.85-3.42(m, 2H), 3.05-2.54(m, 6H), 1.59-1.49(m, 2H), 1.49-1.34(m, 1H), 1.25(dd, J=13.9, 3.1Hz, 1H), 1.05(dd, J=14.0, 5.6Hz, 1H), 0.93(d, J=6.3Hz, 3H), 0.89(s, 9H); MS(APCI<sup>+</sup>)m/z428[M+H]<sup>+</sup>。

[2111] 实施例204:5-(8-氟-2-[3-(2-氟苯基)丙基]-6-羟基-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基)-1λ<sup>6</sup>,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮(化合物303)

[2112] 将实施例194A的产物(20mg, 0.056mmol, 1.0当量)溶解在乙酸钠/乙酸缓冲液(pH 4-5, 1.0mL)中。在室温下加入3-(2-氟苯基)丙醛(0.6M甲醇溶液, 246μL, 0.15mmol, 2.5当量)。加入氰基硼氢化钠树脂(Biotage<sup>®</sup>MP-氰基硼氢化物, 2.28mmol/g, 63mg, 0.14mmol, 2.5当量), 并且在室温下将反应物搅拌过夜。过滤并浓缩反应混合物, 并且通过反相制备型HPLC在Waters XBridge<sup>™</sup> C8 5μm柱(75mm×30mm)上纯化残余物。以40mL/min流速使用甲醇(A)和25mM碳酸氢铵缓冲液(pH 10)/水(B)梯度(0-0.5分钟, 15%A; 0.5-8.0分钟, 线性梯度15-100%A; 8.0-9.0分钟, 100%A; 9.0-9.1分钟, 线性梯度100-15%A; 9.1-10.0分钟, 15%A), 得到标题化合物(0.1mg, 0.0002mmol, 1%产率)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δppm 7.36-7.28(m, 1H), 7.28-7.18(m, 1H), 7.17-7.08(m, 2H), 6.44(s, 1H), 3.93(s, 2H), 3.41(s, 3H), 2.75-2.62(m, 4H), 2.59(t, J=5.8Hz, 2H), 2.55-2.51(m, 1H), 1.79(p, J=7.3Hz, 2H); MS(APCI<sup>+</sup>)m/z438[M+H]<sup>+</sup>。

[2113] 实施例205:4,4,8-三氟-6-羟基-7-(1,1,4-三氧代-1λ<sup>6</sup>,2,5-噻二唑烷-2-基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-甲酸3-羟基丁酯(化合物304)

[2114] 实施例205A:6-(苯甲氧基)-4,4,8-三氟-7-(1,1,4-三氧代-1λ<sup>6</sup>,2,5-噻二唑烷-2-基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-甲酸4-硝基苯酯

[2115] 在0℃下向实施例127P的产物(100mg, 0.211mmol)在四氢呋喃(1mL)中的溶液中加入三乙胺(0.035mL, 0.253mmol), 然后加入氯甲酸4-硝基苯酯(63.7mg, 0.316mmol)。在20℃下将混合物搅拌2小时。然后用水(10mL)稀释混合物, 并且用乙酸乙酯(3×10mL)萃取。合并的有机层用盐水(10mL)洗涤, 经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥, 过滤并且在减压下浓缩。通过制备型薄层色谱法(乙酸乙酯:甲醇=5:1)纯化残余物, 得到标题化合物(80mg, 0.135mmol, 57.7%产率)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δppm 3.90-4.08(m, 2H), 4.09-4.28(m, 1H), 4.30-4.51(m, 1H), 4.70(br s, 1H), 4.89(br s, 1H), 5.26(s, 2H), 7.25(s, 1H), 7.27-7.40(m, 3H), 7.43-7.61(m, 4H), 8.29(d, J=9.01Hz, 2H)。

[2116] 实施例205B:6-(苯甲氧基)-4,4,8-三氟-7-(1,1,4-三氧代-1λ<sup>6</sup>,2,5-噻二唑烷-2-基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-甲酸3-羟基丁酯

[2117] 在0℃下向实施例205A的产物(80mg, 0.122mmol)在四氢呋喃(1mL)中的溶液中加入丁-1,3-二醇(32.9mg, 0.365mmol), 然后加入叔丁醇钾(40.9mg, 0.365mmol)。在20℃下将混合物搅拌1小时。然后用水(10mL)稀释混合物, 用乙酸乙酯(3×10mL)萃取。合并的有机层用盐水(10mL)洗涤, 经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥, 过滤并在减压下浓缩, 得到标题化合物(40mg, 0.074mmol, 54.5%产率), 未进行进一步纯化便用于下一步。MS(ESI<sup>-</sup>)m/z 542[M-H]<sup>-</sup>。

[2118] 实施例205C:4,4,8-三氟-6-羟基-7-(1,1,4-三氧代-1λ<sup>6</sup>,2,5-噻二唑烷-2-基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-甲酸3-羟基丁酯

[2119] 在20℃下在H<sub>2</sub>(15psi)下将湿Pd(OH)<sub>2</sub>/C(9.30mg, 50%)和实施例205B的产物

(40mg, 0.066mmol) 在四氢呋喃 (2mL) 中的混合物搅拌 12 小时。过滤混合物, 并在减压下浓缩滤液。通过制备型 HPLC 在 Phenomenex<sup>®</sup> C18 Gemini-NX 3 $\mu$ m 150 $\times$ 30mm 柱上纯化残余物, 用乙腈 (A) 和 10mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> 水溶液 (B) 梯度以 60mL/min 流速洗脱 (0-8 分钟, 线性梯度 1-25% A; 8-10 分钟, 100% A), 在冻干之后得到标题化合物 (12mg, 0.026mmol, 38.3% 产率)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ ppm 1.06 (d, J=6.11Hz, 3H), 1.48-1.77 (m, 2H), 3.64-3.79 (m, 1H), 4.01 (s, 2H), 4.03-4.10 (m, 2H), 4.10-4.19 (m, 2H), 4.55 (br s, 2H), 6.96 (s, 1H); MS (ESI<sup>-</sup>) m/z 452 [M-H]<sup>-</sup>。

[2120] 实施例 206: 5-(2-{(2-环丁基乙基)氨基}甲基)-4-氟-6-羟基-2,3-二氢-1H-茛菪基-5-基)-1 $\lambda^6$ , 2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮 (化合物 305)

[2121] 向实施例 168L 的产物 (150mg, 0.349mmol) 在二氯甲烷 (1.75mL) 和乙醇 (1.5mL) 中的悬浮液中加入三乙胺 (0.068mL, 0.489mmol)。在环境温度下将反应混合物搅拌 5 分钟。然后加入含 2-环丁基乙醛 (44.6mg, 0.454mmol) 的二氯甲烷 (0.5mL) 并且在环境温度下将反应混合物再搅拌 18 小时。此后, 然后加入四氢硼酸钠 (33.0mg, 0.873mmol) 并且在环境温度下将所得混合物再搅拌 4 小时。用甲醇稀释反应混合物, 并且与硅藻土一起浓缩以进行干式负载。通过反相色谱法 (120g Agela Technologies Claricep<sup>™</sup> Flash C18100 Å 40-60 $\mu$ m 柱, 流速 50mL/min, 10 至 100% CH<sub>3</sub>OH/水 [用 0.025M 碳酸氢铵水溶液缓冲, 用 CO<sub>2</sub> (s) 调节至 pH 7]) 纯化产物, 得到标题化合物 (12.2mg, 0.031mmol, 8.79% 产率)。<sup>1</sup>H NMR (600MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ ppm 7.26 (s, 1H), 6.66 (s, 1H), 6.48 (m, 1H), 3.95-3.92 (m, 2H), 3.16-3.11 (m, 1H), 3.06-2.98 (m, 1H), 2.92-2.80 (m, 1H), 2.80-2.74 (m, 1H), 2.71-2.63 (m, 1H), 2.59-2.52 (m, 1H), 2.44-2.38 (m, 2H), 2.66-2.34 (m, 1H), 2.21-2.13 (m, 1H), 2.09-2.08 (m, 1H), 2.03-1.96 (m, 2H), 1.86-1.76 (m, 1H), 1.62-1.55 (m, 2H), 1.55-1.47 (m, 2H); MS (APCI<sup>+</sup>) m/z 398 [M+H]<sup>+</sup>。

[2122] 实施例 207: 5-{2-[2-(3,5-二甲基-1,2-恶唑-4-基)乙基]-4,4,8-三氟-6-羟基-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基}-1 $\lambda^6$ , 2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮 (化合物 306)

[2123] 实施例 207A: 2-(3,5-二甲基异恶唑-4-基)乙酸乙酯

[2124] 在 20 $^{\circ}$ C 下向实施例 127A 的产物 (6g, 32.2mmol) 在乙醇 (60mL) 中的溶液中加入 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (8.91g, 64.4mmol), 然后加入羟胺盐酸盐 (3.36g, 48.3mmol)。在 80 $^{\circ}$ C 下将混合物加热 3 小时。用水 (150mL) 稀释混合物并且用乙酸乙酯 (3 $\times$ 80mL) 萃取。合并的有机层用盐水 (200mL) 洗涤, 经 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥, 过滤并在减压下浓缩, 得到标题化合物 (4.4g, 24.0mmol, 74.5% 产率), 未进行纯化便用于下一步。MS (ESI<sup>+</sup>) m/z 184 [M+H]<sup>+</sup>。

[2125] 实施例 207B: 2-(3,5-二甲基异恶唑-4-基)乙醇

[2126] 在 0 $^{\circ}$ C 下向实施例 207A 的产物 (4.5g, 24.56mmol) 在四氢呋喃 (2mL) 中的溶液中分数份加入 LiAlH<sub>4</sub> (1.865g, 49.1mmol)。在 20 $^{\circ}$ C 下将混合物搅拌 2 小时, 然后在 20 $^{\circ}$ C 下通过相继加入水 (0.1mL)、NaOH 水溶液 (0.1mL, 15% 水溶液) 和水 (0.3mL) 将其淬灭。然后过滤混合物, 并且在减压下浓缩滤液, 得到标题化合物 (2g, 14.2mmol, 51.9% 产率), 未进行进一步纯化便用于下一步。MS (ESI<sup>+</sup>) m/z 142 [M+H]<sup>+</sup>。

[2127] 实施例 207C: 2-(3,5-二甲基异恶唑-4-基)乙醛

[2128] 在 20 $^{\circ}$ C 下向实施例 207B 的产物 (700mg, 4.46mmol) 在二氯甲烷 (2mL) 中的溶液中加入戴斯-马丁过碘烷 (1,1,1-三(乙酰氧基)-1,1-二氢-1,2-苯并二氧戊环-3-(1H)-酮) (2839mg, 6.69mmol)。在 20 $^{\circ}$ C 下将混合物搅拌 2 小时。在减压下浓缩混合物。通过快速柱色谱

法(石油醚:乙酸乙酯=10:1)纯化残余物,得到标题化合物(460mg,3.30mmol,66.7%产率)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,CDCl<sub>3</sub>) δppm 2.11-2.24(m,3H),2.30-2.43(m,3H),3.43(d,J=1.47Hz,2H),9.67(t,J=1.71Hz,1H)。

[2129] 实施例207D:5-{6-(苯甲氧基)-2-[2-(3,5-二甲基-1,2-恶唑-4-基)乙基]-4,4,8-三氟-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基}-1λ<sup>6</sup>,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮

[2130] 使用针对实施例127Q描述的程序由207C制备标题化合物,产率是43.1%。MS (ESI<sup>-</sup>) m/z 549[M-H]<sup>-</sup>。

[2131] 实施例207E:5-{2-[2-(3,5-二甲基-1,2-恶唑-4-基)乙基]-4,4,8-三氟-6-羟基-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基}-1λ<sup>6</sup>,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮

[2132] 使用针对实施例127R描述的程序由207D制备标题化合物,产率是48.3%。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δppm 2.17(s,3H),2.30(s,3H),2.56(br d,J=7.50Hz,3H),2.67(br s,2H),3.17(br t,J=11.44Hz,2H),3.65(br s,2H),4.03(s,2H),6.91(s,1H),6.95(s,1H),6.95(s,1H),7.08(s,1H),7.20(s,1H),10.07(br s,1H);MS (ESI<sup>-</sup>) m/z 459[M-H]<sup>-</sup>。

[2133] 实施例208:5-[(7R)-1-氟-3-羟基-7-[(3R)-3-羟基丁基]氨基]-5,6,7,8-四氢萘-2-基]-1λ<sup>6</sup>,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮(化合物307)

[2134] 实施例208A:5-[3-(苯甲氧基)-1-氟-7-[(3R)-3-羟基丁基]氨基]-5,6,7,8-四氢萘-2-基]-1λ<sup>6</sup>,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮

[2135] 向实施例67F的产物(0.537g,1.327mmol)在乙醇(11mL)中的溶液中加入(2R)-4-氨基丁-2-醇盐酸盐(0.250g,1.99mmol)和三乙胺(0.555mL,3.98mmol)。30分钟之后,加入呈固体形式的氰基硼氢化钠(0.100g,1.592mmol)。16小时之后,用氢氧化铵(0.151mL,7.96mmol)淬灭反应混合物,然后用乙腈(10mL)和水(2mL)稀释。加入Celite<sup>®</sup>(5g),并且真空浓缩混合物。将所得混合物干式负载至Teledyne ISCO 275g反相C18柱上并且用10-100%甲醇/缓冲液(0.025M碳酸氢铵水溶液,通过加入干冰酸化至pH 7)梯度洗脱,得到标题化合物(0.4591g,0.961mmol,72.4%产率)。MS (APCI<sup>+</sup>) m/z 478[M+H]<sup>+</sup>。

[2136] 实施例208B:5-(1-氟-3-羟基-7-[(3R)-3-羟基丁基]氨基)-5,6,7,8-四氢萘-2-基)-1λ<sup>6</sup>,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮

[2137] 沿烧瓶侧壁向实施例208A的产物(0.4591g,0.961mmol)和五甲基苯(0.275g,1.857mmol)在二氯甲烷(9mL)中的-78℃悬浮液中缓慢加入三氯化硼溶液(13.9mL,1M二氯甲烷溶液,13.9mmol)。将所得混合物搅拌5分钟,然后升温至0℃的内部温度,然后冷却至-78℃并且用乙酸乙酯(4.6mL)和乙醇(4.6mL)依序进行淬灭。将反应混合物升温至环境温度并且真空浓缩。将粗固体与庚烷(3×9mL)、1:1乙酸乙酯/庚烷(2×5mL)、二氯甲烷(2×5mL)和乙腈(2×4.6mL)一起湿磨,得到胶状固体。将粗产物溶解在甲醇(15mL)中并加入Celite<sup>®</sup>(5g),并且在减压下浓缩所得混合物,得到粉末,将其干式负载至Teledyne ISCO 100g反相C18柱上并通过10-100%甲醇/缓冲液(0.025M碳酸铵水溶液,用干冰调节至pH 7)梯度进行纯化,在206nm下监测,得到标题化合物(0.2464g,0.636mmol,66.2%产率)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δppm 9.23(s,1H),8.44(s,2H),6.47(d,J=1.4Hz,1H),4.83(s,1H),3.94(s,2H),3.74(dddd,J=8.3,6.4,4.0,2.3Hz,1H),3.45(s,1H),3.11(ddd,J=21.0,17.4,5.3Hz,3H),2.77(tp,J=17.2,5.2Hz,2H),2.59-2.50(m,1H),2.15(d,J=12.2Hz,1H),1.80-1.54(m,3H),1.11(d,J=6.1Hz,3H);MS (APCI<sup>+</sup>) m/z 388[M+H]<sup>+</sup>。

[2138] 实施例208C:5-[(7R)-1-氟-3-羟基-7-[[ (3R)-3-羟基丁基]氨基]-5,6,7,8-四氢萘-2-基]-1 $\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮

[2139] 通过制备型手性SFC分离实施例208B的产物(0.2464g,0.636mmol)。在SuperChrom™软件控制下运行的THAR/Waters SFC 80系统上进行制备型SFC。制备型SFC系统配备有8路制备型柱转换器、CO<sub>2</sub>泵、调节泵、自动化回压调节器(ABPR)、UV检测器和6位级分收集器。移动相由超临界CO<sub>2</sub>构成,由加压至350psi的干透未检定CO<sub>2</sub>杜瓦瓶供应,以甲醇(0.1%三乙胺)为改质剂,流速是70g/min。柱设在环境温度下,并设定反压调节器以维持100巴。样品以5mg/mL的浓度溶解在甲醇:二甲亚砜(70:30)中。样品以2mL(10mg)注射液形式负载至改质剂流中。移动相等度维持在40%助溶剂:CO<sub>2</sub>下。定时触发级分收集。该仪器配备有尺寸为21mm内径×250mm长度并具有5 $\mu$ m颗粒的CHIRALPAK® IC柱。较晚洗脱的镜像异构体峰得到了标题化合物(0.0569g,0.147mmol,46.2%回收率)。<sup>1</sup>H NMR和MS数据与实施例208B的那些数据一致。根据色谱法洗脱顺序与实施例19的产物的类似性,暂时指定绝对立体化学。

[2140] 实施例209:5-[(7R)-1-氟-3-羟基-7-[(4-羟基-3,3-二甲基丁基)氨基]-5,6,7,8-四氢萘-2-基]-1 $\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮(化合物308)

[2141] 实施例209A:5-[3-(苯甲氧基)-1-氟-7-[(4-羟基-3,3-二甲基丁基)氨基]-5,6,7,8-四氢萘-2-基]-1 $\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮

[2142] 向实施例67F的产物(0.439g,1.085mmol)在乙醇(8.8mL)中的溶液中加入4-氨基-2,2-二甲基丁-1-醇盐酸盐(0.250g,1.627mmol)和三乙胺(0.454mL,3.25mmol)。30分钟之后,加入呈固体形式的氰基硼氢化钠(0.082g,1.302mmol)。16小时之后,用氢氧化铵(0.123mL,6.51mmol)淬灭反应混合物,然后用乙腈(10mL)和水(2mL)稀释。加入Celite®(4g),并且真空浓缩混合物,得到粉末。将所得混合物干式负载至Teledyne ISCO 275g反相C18柱上并且用10-100%甲醇/缓冲液(0.025M碳酸氢铵水溶液,通过加入干冰酸化至pH 7)梯度洗脱,得到标题化合物(0.4332g,0.857mmol,79%产率)。MS(APCI<sup>+</sup>)m/z506[M+H]<sup>+</sup>。

[2143] 实施例209B:5-[1-氟-3-羟基-7-[(4-羟基-3,3-二甲基丁基)氨基]-5,6,7,8-四氢萘-2-基]-1 $\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮盐酸盐

[2144] 沿烧瓶侧壁向实施例209A的产物(0.4332g,0.857mmol)和五甲基苯(0.246g,1.658mmol)在二氯甲烷(8.6mL)中的-78℃悬浮液中缓慢加入三氯化硼溶液(12.4mL,1M二氯甲烷溶液,12.4mmol)。将所得混合物搅拌5分钟,然后升温至0℃的内部温度,然后冷却至-78℃并且用乙酸乙酯(4.3mL)和乙醇(4.3mL)依序进行淬灭。将反应混合物升温至环境温度并且真空浓缩。将粗固体与庚烷(3×9mL)、1:1乙酸乙酯/庚烷(2×5mL)、二氯甲烷(2×5mL)和乙腈(2×2.5mL)一起湿磨,得到呈盐酸盐形式的标题化合物(0.2511g,0.556mmol,67.0%产率)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) $\delta$ ppm 10.05(s,1H),8.84(dt,J=23.9,5.9Hz,1H),6.53(d,J=1.3Hz,1H),4.28(s,2H),3.44(q,J=7.0Hz,2H),3.16-3.08(m,3H),3.01(dq,J=11.9,6.3Hz,2H),2.82(dt,J=17.3,4.5Hz,1H),2.74(ddd,J=17.3,11.5,5.5Hz,1H),2.59(dd,J=16.1,10.1Hz,1H),2.24-2.18(m,1H),1.72(qd,J=11.8,5.5Hz,1H),1.62-1.55(m,2H),0.85(s,6H);MS(APCI<sup>+</sup>)m/z416[M+H]<sup>+</sup>。

[2145] 实施例209C:5-[(7R)-1-氟-3-羟基-7-[(4-羟基-3,3-二甲基丁基)氨基]-5,6,7,8-四氢萘-2-基]-1 $\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮

[2146] 通过制备型手性SFC分离实施例209B的产物(0.2511g, 0.556mmol)。在SuperChrom™软件控制下运行的THAR/Waters SFC 80系统上进行制备型SFC。制备型SFC系统配备有8路制备型柱转换器、CO<sub>2</sub>泵、调节泵、自动化回压调节器(ABPR)、UV检测器和6位级分收集器。移动相由超临界CO<sub>2</sub>构成,由加压至350psi的干透未检定CO<sub>2</sub>杜瓦瓶供应,以甲醇(0.1%三乙胺)为改质剂,流速是70g/min。柱设在环境温度下,并设定反压调节器以维持100巴。将样品以5mg/mL的浓度溶解在甲醇:二甲亚砜(70:30)中。将样品以2mL(10mg)注射液形式负载至改质剂流中。将移动相等度维持在40%助溶剂:CO<sub>2</sub>下。定时触发级分收集。该仪器配备有尺寸为21mm内径×250mm长度并具有5μm颗粒的CHIRALPAK® IC柱。较晚洗脱的镜像异构体峰得到了标题化合物(0.0624g, 0.150mmol, 54.1%回收率)。<sup>1</sup>H NMR和MS数据与实施例209B的那些数据一致。根据色谱法洗脱顺序与实施例19的产物的类似性,暂时指定绝对立体化学。

[2147] 实施例210:5-[1-氟-3-羟基-6-(3-羟基-3-甲基丁氧基)-5,6,7,8-四氢萘-2-基]-1λ<sup>6</sup>,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮(化合物309)

[2148] 实施例210A:3-(苯甲氧基)-1,6-二溴萘-2-胺

[2149] 在室温下向3-(苯甲氧基)萘-2-胺(国际专利公开案W02008148744; 4.34g, 13.9mmol)在CHCl<sub>3</sub>(100mL)中的溶液中逐滴加入含Br<sub>2</sub>(1.58mL, 30.6mmol)的CHCl<sub>3</sub>(20mL),并且继续搅拌12小时。将混合物倒入饱和NaHCO<sub>3</sub>溶液(100mL)中并分离诸层。用乙酸乙酯(3×100mL)萃取水相并且合并所有有机层,经MgSO<sub>4</sub>干燥,过滤并浓缩,得到标题化合物(8.10g, 11.9mmol, 86%产率, 60%纯度)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δppm 5.30(s, 2H), 5.51(s, 2H), 7.40-7.47(m, 5H), 7.57(d, J=7.5Hz, 2H), 7.72(d, J=8.8Hz, 1H), 7.92(d, J=2.2Hz, 1H)。

[2150] 实施例210B:3-(苯甲氧基)-6-溴萘-2-胺

[2151] 向实施例210A(16.0g, 39.3mmol)在乙醇(640mL)中的室温溶液中一次性加入锡(5.60g, 47.2mmol),然后加入浓HCl(160mL),并且在90°C下将混合物加热一小时。将反应混合物冷却至室温并倒入饱和NaHCO<sub>3</sub>溶液(300mL)中,并且用乙酸乙酯(3×300mL)萃取。合并的有机相用盐水(200mL)洗涤,经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤并且在减压下浓缩,得到标题化合物(10g, 21.3mmol, 54%产率)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δppm 5.24(s, 2H), 5.30(s, 2H), 6.92(s, 1H), 7.22-7.29(m, 2H), 7.31-7.37(m, 1H), 7.37-7.47(m, 3H), 7.55(d, J=7.0Hz, 2H), 7.79(d, J=2.0Hz, 1H)。

[2152] 实施例210C:3-(苯甲氧基)-6-溴-1-氟萘-2-胺

[2153] 在室温下向实施例210B(15g, 32.0mmol)在四氢呋喃(200mL)中的溶液中加入N-氟-N-(苯基磺酰基)苯磺酰胺(10.6g, 33.6mmol),并且继续搅拌12小时。用硫代硫酸钠水溶液(20mL)淬灭混合物,并且用乙酸乙酯(3×200mL)萃取。合并的有机级分用盐水(20mL)洗涤,过滤并在减压下浓缩。通过硅胶色谱法纯化残余物,用石油醚:乙酸乙酯=100:1至50:1洗脱,得到标题化合物(7.3g, 19mmol, 59%产率)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δppm 5.21-5.33(m, 4H), 7.25(s, 1H), 7.32-7.38(m, 1H), 7.40-7.46(m, 3H), 7.55-7.60(m, 2H), 7.63-7.68(m, 1H), 7.93(t, J=1.7Hz, 1H)。

[2154] 实施例210D: {[3-(苯甲氧基)-6-溴-1-氟萘-2-基]氨基}乙酸甲酯

[2155] 在环境温度下向实施例210C(7.3g, 19.0mmol)在N,N-二甲基甲酰胺(30mL)中的溶

液中加入N,N-二异丙基乙胺(13mL,76mmol)和2-溴乙酸甲酯(17.4g,114mmol),并且将混合物升温至65℃并搅拌12小时。将反应混合物冷却至室温并且用乙酸乙酯(3×80mL)萃取。合并的有机级分用盐水(50mL)洗涤,用Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤,并且在减压下浓缩。将残余物与石油醚:乙酸乙酯=5:1(30mL)一起湿磨,然后过滤,得到标题化合物(5.6g,10.7mmol,56%产率)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δppm 3.62(s,3H),4.21(dd,J=6.7,3.9Hz,2H),5.28(s,2H),5.59(td,J=6.7,2.4Hz,1H),7.27(s,1H),7.33-7.38(m,1H),7.39-7.45(m,3H),7.55(d,J=7.1Hz,2H),7.62(d,J=8.8Hz,1H),7.93(s,1H)。

[2156] 实施例210E: {[3-(苯甲氧基)-6-溴-1-氟萘-2-基][(叔丁氧羰基)氨磺酰基]氨基}乙酸甲酯

[2157] 在0℃下向氯磺酰异氰酸酯(2.87g,20.3mmol)在CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(4mL)中的溶液中逐滴加入2-甲基丙-2-醇(1.9mL,20mmol)在CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(2.00mL)中的溶液。在室温下将混合物搅拌1小时。在0℃下向该混合物中加入实施例210D(5.3g,10mmol)和三乙胺(5.65mL,40.5mmol)在CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(7mL)中的溶液。允许反应物升温至环境温度并搅拌2小时。在减压下浓缩混合物,得到标题化合物(6g,9.7mmol,96%产率)。标题化合物未进行纯化便用于下一步。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δppm 1.30(s,9H),3.53(s,3H),4.45(d,J=18.0Hz,1H),4.76(d,J=18.0Hz,1H),5.17-5.35(m,2H),7.31-7.37(m,2H),7.38-7.44(m,2H),7.52-7.62(m,3H),7.92(d,J=8.8Hz,1H),8.12(s,1H)。

[2158] 实施例210F: {[3-(苯甲氧基)-6-溴-1-氟萘-2-基](氨磺酰基)氨基}乙酸甲酯

[2159] 在0℃下向实施例210E(7g,11mmol)在CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(100mL)中的溶液中逐滴加入三氟乙酸(20mL,260mmol)。在室温下将混合物搅拌1小时。在减压下浓缩反应混合物。通过逐渐加入碳酸氢钠水溶液将pH调节至大约8。用乙酸乙酯(3×100mL)萃取水相。合并的有机层用盐水(100mL)洗涤,经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤并且在减压下浓缩,得到标题化合物(4.6g,8.4mmol,74%产率)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δppm 3.51-3.60(m,3H),4.25-4.37(m,1H),4.42-4.54(m,1H),5.18-5.36(m,2H),7.10(s,2H),7.31-7.47(m,4H),7.55-7.62(m,3H),7.92(d,J=8.9Hz,1H),8.15(s,1H)。

[2160] 实施例210G:5-[3-(苯甲氧基)-6-溴-1-氟萘-2-基]-1λ<sup>6</sup>,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮

[2161] 在室温下向实施例210F(4.6g,8.42mmol)在四氢呋喃(50mL)中的溶液中加入4g激活4 Å分子筛和含甲醇钠的甲醇(3.62g,12.63mmol)。在室温下将混合物搅拌15分钟。通过加入60mL 1NHCl淬灭反应物,并且用乙酸乙酯(3×100mL)萃取。合并的有机级分用盐水(100mL)洗涤,经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤并且在减压下浓缩,得到标题化合物(3.7g,6.9mmol,82%产率)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δppm 4.38(s,2H),5.26(s,2H),7.31-7.41(m,3H),7.44(s,1H),7.53(d,J=7.0Hz,2H),7.60(dd,J=8.9,1.8Hz,1H),7.92(d,J=8.9Hz,1H),8.16(s,1H)。

[2162] 实施例210H:5-[3-(苯甲氧基)-1-氟-6-(3-羟基-3-甲基丁氧基)萘-2-基]-1λ<sup>6</sup>,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮

[2163] 向小瓶中加入5-[3-(苯甲氧基)-6-溴-1-氟萘-2-基]-1λ<sup>6</sup>,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮(实施例210G,0.150g,0.322mmol)、甲磺酸酯基(2-(二-叔丁基膦基)-3-甲氧基-6-甲基-2',4',6'-三异丙基-1,1'-联苯)(2'-氨基-1,1'-联苯-2-基)钡(II)(0.005g,

0.006mmol) 和碳酸铯(0.315g, 0.967mmol)。将小瓶密封, 排空, 并且用氮气再填充。将排空/再填充循环再重复三次。加入脱气的N,N-二甲基甲酰胺(1.1mL), 然后加入3-甲基丁-1,3-二醇(0.168g, 1.61mmol)在脱气的N,N-二甲基甲酰胺(0.54mL)中的溶液。将小瓶加热至80℃。2小时之后, 将小瓶冷却至环境温度, 此后加入4-甲基苯磺酸3-羟基-3-甲基丁酯(0.050g, 0.19mmol)以便将5-[3-(苯甲氧基)-1-氟-6-羟基萘-2-基]-1 $\lambda^6$ , 2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮副产物转化为所期望的产物。在环境温度下将混合物搅拌60小时, 然后使反应混合物分配在1M盐酸(40mL)与乙酸乙酯(30mL)之间。分离诸层, 并且用乙酸乙酯(2 $\times$ 30mL)萃取水相。合并有机层, 用盐水洗涤, 经硫酸钠干燥, 过滤并且在减压下浓缩。使用反相色谱法[120g Biotage<sup>®</sup> SfärC18 Duo100 Å 30 $\mu$ m柱, 10-100%梯度的乙腈/水(用0.1%三氟乙酸缓冲)]纯化残余物, 得到标题化合物(0.086g, 0.18mmol, 54%产率)。<sup>1</sup>H NMR(500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ ppm 7.88(d, J=9.1Hz, 1H), 7.54-7.49(m, 2H), 7.42-7.36(m, 2H), 7.36-7.31(m, 3H), 7.11(dd, J=9.1, 2.4Hz, 1H), 5.25(s, 2H), 4.50(s, 2H), 4.21(t, J=7.2Hz, 2H), 1.91(t, J=7.1Hz, 2H), 1.19(s, 6H); MS(APCI<sup>+</sup>) m/z 488.2[M+H]<sup>+</sup>。

[2164] 实施例210I: 5-[1-氟-3-羟基-6-(3-羟基-3-甲基丁氧基)萘-2-基]-1 $\lambda^6$ , 2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮

[2165] 将小瓶装入实施例210H的产物(0.079g, 0.16mmol)、甲酸铵(0.061g, 0.97mmol)和乙醇(0.80mL)。用氮气吹扫小瓶, 然后加入10%钯/碳(0.017g, 0.016mmol)。将小瓶封盖, 用氮气吹扫并加热至60℃。2小时之后, 将小瓶冷却至环境温度并且在甲醇辅助下经硅藻土过滤反应混合物。在减压下浓缩滤液。使用反相色谱法[120g Biotage<sup>®</sup> SfärC18 Duo100 Å 30 $\mu$ m柱, 10-100%梯度的乙腈/水(用0.1%三氟乙酸缓冲)]纯化残余物, 得到标题化合物(0.032g, 0.081mmol, 50%产率)。<sup>1</sup>H NMR(600MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ ppm 10.53(br s, 1H), 7.80(d, J=9.1Hz, 1H), 7.21(s, 1H), 7.03-6.99(m, 2H), 4.46(s, 2H), 4.18(t, J=7.2Hz, 2H), 1.89(t, J=7.2Hz, 2H), 1.19(s, 6H); MS(ESI<sup>+</sup>) m/z 381.0[M-H<sub>2</sub>O+H]<sup>+</sup>。

[2166] 实施例210J: 5-[1-氟-3-羟基-6-(3-羟基-3-甲基丁氧基)-5,6,7,8-四氢萘-2-基]-1 $\lambda^6$ , 2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮

[2167] 在Parr振荡器中, 将10%钯/碳(0.039g, 0.0555mmol, 50重量%处于水中)加入实施例210I的产物(0.0393g, 0.099mmol)在三氟乙醇(4mL)中的溶液中。用氮气吹扫反应器, 然后在25℃下在氢气(120psi)下搅拌, 直至氢气吸收完毕(5天)。用氮气吹扫反应器, 并且过滤粗反应混合物, 用甲醇洗涤固体。将Celite<sup>®</sup>(1g)加入滤液, 然后真空浓缩所得混合物, 得到固体, 将其干式负载至Teledyne ISCO 50g反相C18柱上并且用10至100%甲醇/缓冲液(0.025M碳酸氢铵水溶液, 用干冰调节至pH 7)梯度洗脱, 在206nm下观测, 得到标题化合物(2.2mg, 5.2 $\mu$ mol, 5.3%产率)。<sup>1</sup>H NMR(500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ ppm 8.94(br s, 1H), 7.07(br s, 4H), 6.41(s, 1H), 4.15(s, 1H), 3.92(s, 2H), 3.70-3.64(m, 1H), 3.62-3.50(m, 2H), 2.89(dd, J=16.8, 4.5Hz, 1H), 2.68-2.51(m, 3H), 1.93-1.87(m, 1H), 1.72(dt, J=13.1, 6.6Hz, 1H), 1.67(s, 1H), 1.08(s, 6H); MS(ESI<sup>-</sup>) m/z 401[M-H]<sup>-</sup>。

[2168] 实施例211: 5-[6-(环丙基甲氧基)-1-氟-3-羟基-5,6,7,8-四氢萘-2-基]-1 $\lambda^6$ , 2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮(化合物310)

[2169] 实施例211A: 5-[3-(苯甲氧基)-1-氟-6-羟基萘-2-基]-1 $\lambda^6$ , 2,5-噻二唑烷-1,1,

## 3-三酮

[2170] 向小瓶中加入5-[3-(苯甲氧基)-6-溴-1-氟萘-2-基]-1 $\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮(实施例210G,0.250g,0.537mmol)、甲磺酸酯基(2-(二-叔丁基膦基)-3-甲氧基-6-甲基-2',4',6'-三异丙基-1,1'-联苯)(2'-氨基-1,1'-联苯-2-基)钯(II)(0.005g,0.005mmol)、2-(二-叔丁基膦基)-3-甲氧基-6-甲基-2',4',6'-三异丙基-1,1'-联苯(0.003g,0.005mmol)和碳酸铯(0.525g,1.61mmol)。将小瓶密封,排空,并且用氮气再填充。将排空/再填充循环再重复三次。接下来加入水(0.058mL,3.2mmol)与N,N-二甲基乙酰胺(2.7mL)的脱气混合物。将小瓶加热至80℃。4小时之后,将小瓶冷却至环境温度,并且使反应混合物分配在1M盐酸(50mL)与乙酸乙酯(30mL)之间。分离诸层,并且用乙酸乙酯(2×30mL)萃取水相。合并有机层并且用饱和氯化铵水溶液(4×30mL)洗涤。合并氯化铵洗涤液并且用乙酸乙酯(30mL)反萃取。合并有机相,用盐水/1M盐酸(4:1v/v)(30mL)洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并且在减压下浓缩。使用反相色谱法[120gBiotage<sup>®</sup> SfärC18 Duo100 Å30 $\mu$ m柱,10-100%梯度的乙腈/水(用0.1%三氟乙酸缓冲)]纯化残余物,得到标题化合物(0.159g,0.395mmol,74%产率)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) $\delta$ ppm 10.15(br s,1H),7.84(d,J=8.9Hz,1H),7.55-7.46(m,2H),7.41-7.35(m,2H),7.35-7.30(m,1H),7.22(s,1H),7.10(t,J=2.0Hz,1H),7.04(dd,J=9.0,2.3Hz,1H),5.23(s,2H),4.48(s,2H);MS(APCI<sup>+</sup>)m/z403.3[M+H]<sup>+</sup>。

[2171] 实施例211B:5-[3-(苯甲氧基)-6-(环丙基甲氧基)-1-氟萘-2-基]-1 $\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮

[2172] 向小瓶中加入实施例211A的产物(0.100g,0.249mmol)、(溴甲基)环丙烷(0.067g,0.50mmol)、碳酸铯(0.243g,0.746mmol)和N,N-二甲基甲酰胺(0.99mL)。在环境温度下搅拌所得混合物。14小时之后,使反应混合物分配在1M盐酸(25mL)与乙酸乙酯(15mL)之间。分离诸层,并且用乙酸乙酯(2×10mL)萃取水相。合并有机层并且用饱和氯化铵水溶液(3×15mL)洗涤。合并氯化铵洗涤液并且用乙酸乙酯(15mL)反萃取。合并有机层,用盐水/1M盐酸(4:1v/v)(15mL)洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并且在减压下浓缩。使用反相色谱法[120gAgela Claricep<sup>™</sup>球形C18100 Å40-60 $\mu$ m柱,10-100%梯度的乙腈/水(用0.1%三氟乙酸缓冲)]纯化残余物,得到标题化合物(0.084g,0.18mmol,74%产率)。<sup>1</sup>H NMR(600MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) $\delta$ ppm 7.88(d,J=9.1Hz,1H),7.52-7.50(m,2H),7.40-7.36(m,2H),7.35-7.32(m,1H),7.31(s,1H),7.27(t,J=1.8Hz,1H),7.14(dd,J=9.1,2.4Hz,1H),5.25(s,2H),4.51(s,2H),3.95(d,J=7.0Hz,2H),1.34-1.24(m,1H),0.65-0.55(m,2H),0.41-0.31(m,2H);MS(APCI<sup>+</sup>)m/z456.2[M+H]<sup>+</sup>。

[2173] 实施例211C:5-[6-(环丙基甲氧基)-1-氟-3-羟基萘-2-基]-1 $\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮

[2174] 将小瓶装入实施例211B的产物(0.074g,0.16mmol)、甲酸铵(0.061g,0.97mmol)和乙醇(0.81mL)。用氮气吹扫小瓶,然后加入10%钯/碳(0.017g,0.016mmol)。将小瓶封盖,用氮气吹扫并加热至50℃。1.5小时之后,将小瓶冷却至环境温度并且在甲醇辅助下经硅藻土过滤反应混合物。在减压下浓缩滤液。使用反相色谱法[120gAgela Claricep<sup>™</sup>球形C18100 Å40-60 $\mu$ m柱,10-100%梯度的甲醇/水(用0.1%三氟乙酸缓冲)]纯化残余物,得到标题化合物(0.050g,0.14mmol,84%产率)。<sup>1</sup>H NMR(500MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) $\delta$ ppm 10.57(br s,1H),

7.80(d, J=9.1Hz, 1H), 7.16(t, J=1.9Hz, 1H), 7.04(dd, J=9.1, 2.4Hz, 1H), 6.99(s, 1H), 4.49(s, 2H), 3.93(d, J=7.0Hz, 2H), 1.34-1.22(m, 1H), 0.62-0.57(m, 2H), 0.39-0.33(m, 2H); MS(APCI<sup>+</sup>) m/z 367.3[M+H]<sup>+</sup>。

[2175] 实施例211D: 5-[6-(环丙基甲氧基)-1-氟-3-羟基-5,6,7,8-四氢萘-2-基]-1 $\lambda^6$ , 2,5-噁二唑烷-1,1,3-三酮

[2176] 在Parr振荡器中,将10%钯/碳(0.044g, 0.0627mmol, 50重量%处于水中)加入实施例211C的产物(0.0443g, 0.121mmol)在三氟乙醇(4.8mL)中的溶液中。用氮气吹扫反应器,然后在25°C下在氢气(120psi)下搅拌,直至氢气吸收完毕(4天)。用氮气吹扫反应器,并且过滤粗反应混合物,用甲醇洗涤固体。将Celite<sup>®</sup>(1g)加入滤液中,然后真空浓缩所得混合物,得到固体,将其干式负载至Teledyne ISCO 50g反相C18柱上并且用10至100%甲醇/缓冲液(0.025M碳酸氢铵水溶液,用干冰调节至pH 7)梯度洗脱,在206nm下观测,得到标题化合物(4.5mg, 0.012mmol, 7.3%产率)。<sup>1</sup>H NMR(600MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ ppm 8.96(br s, 1H), 7.08(br s, 4H), 6.41(s, 1H), 3.92(s, 2H), 3.70(dddd, J=9.2, 7.1, 4.4, 2.5Hz, 1H), 3.30(d, J=6.7Hz, 2H), 2.89(dd, J=16.6, 4.6Hz, 1H), 2.67-2.56(m, 2H), 2.53-2.48(m, 1H), 1.92-1.85(m, 1H), 1.71(dtd, J=13.5, 7.9, 5.8Hz, 1H), 0.98(ttt, J=8.0, 6.8, 4.9Hz, 1H), 0.48-0.40(m, 2H), 0.18-0.12(m, 2H); MS(ESI<sup>-</sup>) m/z 369[M-H]<sup>-</sup>。

[2177] 实施例212: 5-{6-[(4,4-二氟丁基)氨基]-1-氟-3-羟基-5,6,7,8-四氢萘-2-基}-1 $\lambda^6$ , 2,5-噁二唑烷-1,1,3-三酮(化合物311)

[2178] 实施例212A: 5-{3-(苯甲氧基)-6-[(4,4-二氟丁基)氨基]-1-氟萘-2-基}-1 $\lambda^6$ , 2,5-噁二唑烷-1,1,3-三酮三氟乙酸盐

[2179] 向小瓶中加入5-[3-(苯甲氧基)-6-溴-1-氟萘-2-基]-1 $\lambda^6$ , 2,5-噁二唑烷-1,1,3-三酮(实施例210G, 0.150g, 0.322mmol)、甲磺酸[(2-二-环己基膦基-3,6-二甲氧基-2',4',6'-三异丙基-1,1'-联苯)-2-(2'-氨基-1,1'-联苯)]钯(II)(0.015g, 0.016mmol)、2-(二-环己基膦基)-3,6-二甲氧基-2',4',6'-三异丙基-1,1'-联苯(0.009g, 0.016mmol)、4,4-二氟丁-1-胺盐酸盐(0.094g, 0.65mmol)和碳酸铯(0.420g, 1.29mmol)。将小瓶密封,排空,并且用氮气再填充。将排空/再填充循环再重复三次。加入脱气的N,N-二甲基甲酰胺(1.6mL)并且将小瓶加热至80°C。22小时之后,将小瓶冷却至环境温度,并且使反应混合物分配在1M盐酸(40mL)与乙酸乙酯(30mL)之间。分离诸层,并且用乙酸乙酯(2×30mL)萃取水相。合并有机层,用盐水洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并且在减压下浓缩。使用反相色谱法[120g Biotage<sup>®</sup> SfärC18 Duo100 Å 30 $\mu$ m柱, 10-100%梯度的乙腈/水(用0.1%三氟乙酸缓冲)]纯化残余物,得到标题化合物(0.088g, 0.18mmol, 55%产率)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ ppm 7.67(d, J=9.0Hz, 1H), 7.52-7.48(m, 2H), 7.40-7.35(m, 2H), 7.35-7.30(m, 1H), 7.06(s, 1H), 6.92(dd, J=8.9, 2.0Hz, 1H), 6.67(t, J=2.0Hz, 1H), 6.14(tt, J=56.8, 4.4Hz, 1H), 5.21(s, 2H), 4.46(s, 2H), 3.17(t, J=7.0Hz, 2H), 2.03-1.86(m, 2H), 1.72(dq, J=10.6, 7.2Hz, 2H); MS(APCI<sup>+</sup>) m/z 494.2[M+H]<sup>+</sup>。

[2180] 实施例212B: 5-{6-[(4,4-二氟丁基)氨基]-1-氟-3-羟基萘-2-基}-1 $\lambda^6$ , 2,5-噁二唑烷-1,1,3-三酮三氟乙酸盐

[2181] 在氮气气氛下随搅拌将含有实施例212A的产物(0.085g, 0.17mmol)和1,2,3,4,5-

五甲基苯 (0.076g, 0.51mmol) 在二氯甲烷 (1.7mL) 中的悬浮液的烧瓶冷却至  $-78^{\circ}\text{C}$ 。接下来加入三氯硼烷 (1.0M 二氯甲烷溶液) (1.4mL, 1.4mmol)。在  $-78^{\circ}\text{C}$  下将所得混合物搅拌 10 分钟, 然后将干冰-丙酮浴替换为冰-水浴。一小时后, 将烧瓶再冷却至  $-78^{\circ}\text{C}$ 。用二氯甲烷 (3mL) 稀释反应混合物并且通过相继加入乙酸乙酯 (3mL) 和乙醇 (3mL) 进行淬灭。允许混合物升温至环境温度并搅拌 15 分钟, 然后在减压下浓缩。将残余物与乙醇 ( $2 \times 5\text{mL}$ ) 一起共蒸发, 并且使用反相色谱法 [120g Biotage<sup>®</sup> SfarC18 Duo100 Å 30µm 柱, 10-100% 梯度的甲醇/水 (用 0.1% 三氟乙酸缓冲)] 进行纯化, 得到标题化合物 (0.050g, 0.12mmol, 72% 产率)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta_{\text{ppm}}$  10.23 (br s, 1H), 7.61 (d,  $J=9.0\text{Hz}$ , 1H), 6.84 (dd,  $J=9.1, 2.1\text{Hz}$ , 1H), 6.76 (s, 1H), 6.54 (s, 1H), 6.13 (tt,  $J=56.9, 4.4\text{Hz}$ , 1H), 4.44 (s, 2H), 3.16 (t,  $J=7.0\text{Hz}$ , 2H), 2.02-1.86 (m, 2H), 1.77-1.64 (m, 2H); MS (APCI<sup>+</sup>)  $m/z$  404.3 [M+H]<sup>+</sup>。

[2182] 实施例 212C: 5-[6-[(4,4-二氟丁基)氨基]-1-氟-3-羟基-5,6,7,8-四氢萘-2-基]-1λ<sup>6</sup>, 2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮

[2183] 在 Parr 振荡器中, 将 10% 钨/碳 (0.0416g, 0.0592mmol, 50 重量% 处于水中) 加入实施例 212B 的产物 (0.0416g, 0.103mmol) 在三氟乙醇 (4mL) 中的溶液中。用氮气吹扫反应器, 然后在  $25^{\circ}\text{C}$  下在氢气 (120psi) 下搅拌, 直至氢气吸收完毕 (5 天)。用氮气吹扫反应器, 并且过滤粗反应混合物, 用甲醇洗涤固体。将 Celite<sup>®</sup> (1g) 加入滤液, 然后真空浓缩所得混合物, 得到固体, 将其干式负载至 Teledyne ISCO 50g 反相 C18 柱上并且用 10 至 100% 甲醇/缓冲液 (0.025M 碳酸氢铵水溶液, 用干冰调节至 pH 7) 梯度洗脱, 在 206nM 下观测, 得到标题化合物 (7.5mg, 0.018mmol, 18% 产率)。<sup>1</sup>H NMR (600MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta_{\text{ppm}}$  9.18 (br s, 1H), 8.42 (br s, 2H), 6.48 (s, 1H), 6.15 (tt,  $J=56.6, 4.2\text{Hz}$ , 1H), 3.93 (s, 2H), 3.42 (s, 1H), 3.13-3.04 (m, 3H), 2.79 (dt,  $J=16.9, 4.9\text{Hz}$ , 1H), 2.71 (dd,  $J=16.4, 9.8\text{Hz}$ , 1H), 2.57 (ddd,  $J=16.7, 10.7, 6.0\text{Hz}$ , 1H), 2.21-2.15 (m, 1H), 2.00-1.87 (m, 1H), 1.78-1.64 (m, 3H); MS (ESI<sup>+</sup>)  $m/z$  408 [M+H]<sup>+</sup>。

[2184] 实施例 213: 5-[6-(4,4-二氟丁氧基)-1-氟-3-羟基-5,6,7,8-四氢萘-2-基]-1λ<sup>6</sup>, 2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮 (化合物 312)

[2185] 实施例 213A: 5-[3-(苯甲氧基)-6-(4,4-二氟丁氧基)-1-氟萘-2-基]-1λ<sup>6</sup>, 2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮

[2186] 向小瓶中加入实施例 211A 的产物 (0.100g, 0.249mmol)、4-溴-1,1-二氟丁烷 (0.086g, 0.50mmol)、碳酸铯 (0.243g, 0.746mmol) 和 N,N-二甲基甲酰胺 (0.99mL)。在环境温度下搅拌所得混合物。14 小时之后, 使反应混合物分配在 1M 盐酸 (25mL) 与乙酸乙酯 (15mL) 之间。分离诸层, 并且用乙酸乙酯 ( $2 \times 10\text{mL}$ ) 萃取水相。合并有机层并且用饱和氯化铵水溶液 ( $3 \times 15\text{mL}$ ) 洗涤。合并氯化铵洗涤液并且用乙酸乙酯 (15mL) 反萃取。合并有机层, 用盐水/1M 盐酸 (4:1v/v) (15mL) 洗涤, 经硫酸钠干燥, 过滤并且在减压下浓缩。使用反相色谱法 [120g Agela Claricep<sup>™</sup> 球形 C18 100 Å 40-60µm 柱, 10-100% 梯度的乙腈/水 (用 0.1% 三氟乙酸缓冲)] 纯化残余物, 得到标题化合物 (0.077g, 0.16mmol, 63% 产率)。<sup>1</sup>H NMR (500MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta_{\text{ppm}}$  7.89 (d,  $J=9.1\text{Hz}$ , 1H), 7.55-7.48 (m, 2H), 7.42-7.36 (m, 2H), 7.36-7.31 (m, 2H), 7.31 (t,  $J=1.9\text{Hz}$ , 1H), 7.15 (dd,  $J=9.1, 2.4\text{Hz}$ , 1H), 6.19 (tt,  $J=56.7, 4.3\text{Hz}$ , 1H), 5.26 (s, 2H), 4.51 (s, 2H), 4.15 (t,  $J=6.3\text{Hz}$ , 2H), 2.09-1.95 (m, 2H), 1.95-1.85

(m, 2H); MS (APCI<sup>+</sup>) m/z 495.3 [M+H]<sup>+</sup>。

[2187] 实施例213B: 5-[6-(4,4-二氟丁氧基)-1-氟-3-羟基萘-2-基]-1 $\lambda^6$ , 2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮

[2188] 将小瓶装入实施例213A的产物(0.056g, 0.11mmol)、甲酸铵(0.043g, 0.68mmol)和乙醇(0.57mL)。用氮气吹扫小瓶, 然后加入10%钨/碳(0.012g, 0.011mmol)。将小瓶封盖, 用氮气吹扫并加热至50℃。1.5小时之后, 将小瓶冷却至环境温度并且在甲醇辅助下经硅藻土过滤反应混合物。在减压下浓缩滤液。使用反相色谱法[120g Agela Claricep<sup>TM</sup>球形C18 100 Å 40-60 $\mu$ m柱, 10-100%梯度的甲醇/水(用0.1%三氟乙酸缓冲)]纯化残余物, 得到标题化合物(0.039g, 0.095mmol, 84%产率)。<sup>1</sup>H NMR(500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ ppm 10.57(br s, 1H), 7.82(d, J=9.1Hz, 1H), 7.20(t, J=1.9Hz, 1H), 7.04(dd, J=9.1, 2.4Hz, 1H), 7.01(s, 1H), 6.18(tt, J=56.8, 4.4Hz, 1H), 4.48(s, 2H), 4.14(t, J=6.3Hz, 2H), 2.09-1.95(m, 2H), 1.94-1.84(m, 2H); MS (APCI<sup>+</sup>) m/z 405.3 [M+H]<sup>+</sup>。

[2189] 实施例213C: 5-[6-(4,4-二氟丁氧基)-1-氟-3-羟基-5,6,7,8-四氢萘-2-基]-1 $\lambda^6$ , 2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮

[2190] 在Parr振荡器中, 将10%钨/碳(0.074g, 0.105mmol, 50重量%处于水中)呈固体形式加入实施例213B的产物(0.0742g, 0.150mmol)在三氟乙醇(6mL)中的溶液中。用氮气吹扫反应器, 然后在25℃下在氢气(120psi)下搅拌, 直至氢气吸收完毕(5天)。用氮气吹扫反应器, 并且过滤粗反应混合物, 用甲醇洗涤固体。将Celite<sup>®</sup> (1g)加入滤液, 然后真空浓缩所得混合物, 得到固体, 将其干式负载至Teledyne ISC050g反相C18柱上并且用10至100%甲醇/缓冲液(0.025M碳酸氢铵水溶液, 用干冰调节至pH 7)梯度洗脱, 在206nm下观测, 得到标题化合物(15.0mg, 0.350 $\mu$ mol, 23.5%产率)。<sup>1</sup>H NMR(600MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ ppm 8.96(br s, 1H), 7.07(br s, 3H), 6.41(s, 1H), 6.07(tt, J=57.0, 4.5Hz, 1H), 3.92(s, 2H), 3.68(s, 1H), 3.55-3.43(m, 2H), 2.90(dd, J=16.6, 4.5Hz, 1H), 2.68-2.60(m, 2H), 2.60-2.51(m, 1H), 1.98-1.77(m, 3H), 1.75-1.68(m, 1H), 1.60(p, J=6.6Hz, 2H); MS (ESI<sup>-</sup>) m/z 424 [M-H]<sup>-</sup>。

[2191] 实施例214: 5-{1-氟-3-羟基-6-[(3-甲基丁基)氨基]-5,6,7,8-四氢萘-2-基}-1 $\lambda^6$ , 2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮(化合物313)

[2192] 实施例214A: 5-{3-(苯甲氧基)-1-氟-6-[(3-甲基丁基)氨基]萘-2-基}-1 $\lambda^6$ , 2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮

[2193] 向小瓶中加入5-[3-(苯甲氧基)-6-溴-1-氟萘-2-基]-1 $\lambda^6$ , 2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮(实施例210G, 0.150g, 0.322mmol)、甲磺酸[(2-二环己基磷基-3,6-二甲氧基-2',4',6'-三异丙基-1,1'-联苯)-2-(2'-氨基-1,1'-联苯)]钨(II)(0.015g, 0.016mmol)、2-(二环己基磷基)3,6-二甲氧基-2',4',6'-三异丙基-1,1'-联苯(0.009g, 0.02mmol)和碳酸铯(0.315g, 0.967mmol)。加入3-甲基丁-1-胺(0.056g, 0.65mmol)在脱气N,N-二甲基甲酰胺(1.6mL)中的溶液并且将小瓶加热至80℃。2小时之后, 将小瓶冷却至环境温度, 并且使反应混合物分配在1M盐酸(40mL)与乙酸乙酯(30mL)之间。分离诸层, 并且用乙酸乙酯(2 $\times$ 30mL)萃取水相。合并有机层, 用盐水洗涤, 经硫酸钠干燥, 过滤并且在减压下浓缩。使用反相色谱法[120g Biotage<sup>®</sup> SfärC18 Duo 100 Å 30 $\mu$ m柱, 10-100%梯度的乙腈/水(用0.1%三氟乙酸缓冲)]纯化残余物, 得到呈相应三氟乙酸盐形式的标题化合物(0.137g, 0.234mmol, 73%产

率)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ<sub>ppm</sub> 7.67 (d, J=9.0Hz, 1H), 7.50 (d, J=7.0Hz, 2H), 7.42-7.35 (m, 2H), 7.35-7.29 (m, 1H), 7.08 (s, 1H), 6.94 (dd, J=9.1, 2.1Hz, 1H), 6.67 (s, 1H), 5.21 (s, 2H), 4.48 (s, 2H), 3.11 (t, J=7.4Hz, 2H), 1.72 (dq, J=13.3, 6.7Hz, 1H), 1.51 (q, J=7.0Hz, 2H), 0.94 (d, J=6.7Hz, 6H); MS (ESI<sup>+</sup>) m/z 472.0 [M+H]<sup>+</sup>。

[2194] 实施例214B: 5-{1-氟-3-羟基-6-[(3-甲基丁基)氨基]萘-2-基}-1λ<sup>6</sup>, 2,5-噁二唑烷-1,1,3-三酮三氟乙酸盐

[2195] 在氮气气氛下随搅拌将含有实施例214A的产物(0.129g, 0.220mmol)和1,2,3,4,5-五甲基苯(0.098g, 0.66mmol)在二氯甲烷(2.2mL)中的悬浮液的烧瓶冷却至-78℃。接下来加入三氯硼烷(1.0M二氯甲烷溶液)(1.8mL, 1.8mmol)。在-78℃下将所得混合物搅拌10分钟,然后将干冰-丙酮浴替换为冰-水浴。一小时后,将烧瓶再冷却至-78℃。用二氯甲烷(3mL)稀释反应混合物,并且通过相继加入乙酸乙酯(3mL)和乙醇(3mL)进行淬灭。允许混合物升温至环境温度并搅拌15分钟,然后在减压下浓缩。将残余物与乙醇(2×5mL)一起共蒸发,并且使用反相色谱法[120g Biotage<sup>®</sup> SfärC18 Duo100 Å 30μm柱, 10-100%梯度的甲醇/水(用0.1%三氟乙酸缓冲)]进行纯化,得到标题化合物(0.080g, 0.21mmol, 95%产率)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ<sub>ppm</sub> 10.19 (br s, 1H), 7.60 (d, J=9.0Hz, 1H), 6.85 (dd, J=9.1, 2.1Hz, 1H), 6.76 (s, 1H), 6.54 (t, J=1.9Hz, 1H), 4.43 (s, 2H), 3.09 (t, J=7.3Hz, 2H), 1.73 (dp, J=13.3, 6.6Hz, 1H), 1.50 (q, J=7.0Hz, 2H), 0.93 (d, J=6.6Hz, 6H); MS (APCI<sup>+</sup>) m/z 382.3 [M+H]<sup>+</sup>。

[2196] 实施例214C: 5-{1-氟-3-羟基-6-[(3-甲基丁基)氨基]-5,6,7,8-四氢萘-2-基}-1λ<sup>6</sup>, 2,5-噁二唑烷-1,1,3-三酮

[2197] 在Parr振荡器中,将10%钯/碳(0.0674g, 0.0960mmol, 50重量%处于水中)加入实施例214B的产物(0.0674g, 0.177mmol)在三氟乙醇(7mL)中的溶液中。用氮气吹扫反应器,然后在25℃下在氢气(120psi)下搅拌,直至氢气吸收完毕(5天)。用氮气吹扫反应器,并且过滤粗反应混合物,用甲醇洗涤固体。将Celite<sup>®</sup> (1g)加入滤液,然后真空浓缩所得混合物,得到固体,将其干式负载至Teledyne ISCO 50g反相C18柱上并且用10至100%甲醇/缓冲液(0.025M碳酸氢铵水溶液,用干冰调节至pH 7)梯度洗脱,在206nM下观测,得到标题化合物(15.3mg, 0.0400mmol, 22.5%产率)。<sup>1</sup>H NMR (600MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ<sub>ppm</sub> 9.18 (br s, 1H), 8.41 (br s, 2H), 6.49 (d, J=1.3Hz, 1H), 3.93 (s, 2H), 3.47-3.42 (m, 1H), 3.11 (dd, J=16.3, 4.5Hz, 1H), 3.02 (t, J=8.2Hz, 2H), 2.80 (dt, J=16.7, 4.3Hz, 1H), 2.73 (dd, J=16.3, 9.9Hz, 1H), 2.57 (ddd, J=16.8, 10.9, 5.9Hz, 1H), 2.23-2.17 (m, 1H), 1.75-1.60 (m, 2H), 1.50 (ddt, J=10.1, 8.1, 4.0Hz, 2H), 0.92 (d, J=6.6Hz, 6H); MS (ESI<sup>+</sup>) m/z 386 [M+H]<sup>+</sup>。

[2198] 实施例215: 5-[1-氟-3-羟基-6-(3-甲基丁氧基)-5,6,7,8-四氢萘-2-基]-1λ<sup>6</sup>, 2,5-噁二唑烷-1,1,3-三酮(化合物314)

[2199] 实施例215A: 5-[3-(苯甲氧基)-1-氟-6-(3-甲基丁氧基)萘-2-基]-1λ<sup>6</sup>, 2,5-噁二唑烷-1,1,3-三酮

[2200] 向小瓶中加入实施例211A的产物(0.100g, 0.249mmol)、1-溴-3-甲基丁烷(0.075g, 0.50mmol)、碳酸铯(0.243g, 0.746mmol)和N,N-二甲基甲酰胺(0.99mL)。在环境温度下搅拌所得混合物。14小时之后,使反应混合物分配在1M盐酸(25mL)与乙酸乙酯(15mL)之间。分离诸层,并且用乙酸乙酯(2×10mL)萃取水相。合并有机层并且用饱和氯化铵水溶

液(3×15mL)洗涤。合并氯化铵洗涤液并且用乙酸乙酯(15mL)反萃取。合并有机层,用盐水/1M盐酸(4:1v/v)(15mL)洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并且在减压下浓缩。使用反相色谱法[120gAgela Claricep™球形C18100 Å40-60µm柱,10-100%梯度的乙腈/水(用0.1%三氟乙酸缓冲)]纯化残余物,得到标题化合物(0.092g,0.20mmol,79%产率)。<sup>1</sup>H NMR(500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δppm 7.88(d, J=9.1Hz, 1H), 7.53-7.49(m, 2H), 7.41-7.37(m, 2H), 7.36-7.30(m, 3H), 7.12(dd, J=9.1, 2.4Hz, 1H), 5.25(s, 2H), 4.51(s, 2H), 4.12(t, J=6.7Hz, 2H), 1.82(dp, J=13.4, 6.7Hz, 1H), 1.68(q, J=6.7Hz, 2H), 0.96(d, J=6.6Hz, 6H); MS(APCI<sup>+</sup>) m/z 473.3[M+H]<sup>+</sup>。

[2201] 实施例215B:5-[1-氟-3-羟基-6-(3-甲基丁氧基)萘-2-基]-1λ<sup>6</sup>,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮

[2202] 将小瓶装入实施例215A的产物(0.090g,0.19mmol)、甲酸铵(0.072g,1.1mmol)和乙醇(0.96mL)。用氮气吹扫小瓶,然后加入10%钯/碳(0.020g,0.019mmol)。将小瓶封盖,用氮气吹扫并加热至50℃。1.5小时之后,将小瓶冷却至环境温度并且在甲醇辅助下经硅藻土过滤反应混合物。在减压下浓缩滤液。使用反相色谱法[120g Agela Claricep™球形C18 100 Å40-60µm柱,10-100%梯度的甲醇/水(用0.1%三氟乙酸缓冲)]纯化残余物,得到标题化合物(0.054g,0.14mmol,73%产率)。<sup>1</sup>H NMR(500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δppm 10.52(br s, 1H), 7.80(d, J=9.1Hz, 1H), 7.21(t, J=1.9Hz, 1H), 7.02(dd, J=9.2, 2.3Hz, 1H), 7.00(s, 1H), 4.46(s, 2H), 4.10(t, J=6.7Hz, 2H), 1.81(dp, J=13.3, 6.7Hz, 1H), 1.67(q, J=6.7Hz, 2H), 0.95(d, J=6.7Hz, 6H); MS(APCI<sup>+</sup>) m/z 383.2[M+H]<sup>+</sup>。

[2203] 实施例215C:5-[1-氟-3-羟基-6-(3-甲基丁氧基)-5,6,7,8-四氢萘-2-基]-1λ<sup>6</sup>,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮

[2204] 在Parr振荡器中,将10%钯/碳(0.0912g,0.130mmol,50重量%处于水中)加入实施例215B的产物(0.0912g,0.238mmol)在三氟乙醇(9.5mL)中的溶液中。用氮气吹扫反应器,然后在25℃下在氢气(120psi)下搅拌,直至氢气吸收完毕(4天)。用氮气吹扫反应器,并且过滤粗反应混合物,用甲醇洗涤固体。将Celite<sup>®</sup>(1g)加入滤液,然后真空浓缩所得混合物,得到固体,将其干式负载至Teledyne ISCO 50g反相C18柱上并且用10至100%甲醇/缓冲液(0.025M碳酸氢铵水溶液,用干冰调节至pH 7)梯度洗脱,在206nm下观测,得到标题化合物(16.7mg,0.0410mmol,17.4%产率)。<sup>1</sup>H NMR(600MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δppm 9.55(br s, 1H), 6.44(d, J=1.3Hz, 1H), 4.17(s, 2H), 3.71-3.63(m, 1H), 3.50(dt, J=9.4, 6.7Hz, 1H), 3.45(dt, J=9.4, 6.7Hz, 1H), 2.90(dd, J=16.9, 4.5Hz, 1H), 2.68-2.49(m, 3H), 1.89(dtd, J=13.5, 7.6, 6.9, 3.8Hz, 1H), 1.77-1.66(m, 1H), 1.63(dq, J=13.4, 6.7Hz, 1H), 1.38(q, J=7.0Hz, 2H), 0.86(dd, J=6.6, 2.1Hz, 6H); MS(ESI<sup>-</sup>) m/z 385[M-H]<sup>-</sup>。

[2205] 实施例216:5-{1-氟-3-羟基-6-[(3-羟基-3-甲基丁基)氨基]-5,6,7,8-四氢萘-2-基}-1λ<sup>6</sup>,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮(化合物315)

[2206] 实施例216A:5-{3-(苯甲氧基)-1-氟-6-[(3-羟基-3-甲基丁基)氨基]萘-2-基}-1λ<sup>6</sup>,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮三氟乙酸盐

[2207] 向小瓶中加入5-[3-(苯甲氧基)-6-溴-1-氟萘-2-基]-1λ<sup>6</sup>,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮(实施例210G,0.150g,0.322mmol)、甲磺酸[(2-二-环己基膦基-3,6-二甲氧基-2',4',6'-三异丙基-1,1'-联苯)-2-(2'-氨基-1,1'-联苯)]钯(II)(0.015g,0.016mmol)、2-(二环

己基膦基) 3,6-二甲氧基-2',4',6'-三异丙基-1,1'-联苯(0.009g,0.02mmol)和碳酸铯(0.315g,0.967mmol)。将小瓶密封,排空,并且用氮气再填充。将排空/再填充循环再重复三次。加入4-氨基-2-甲基丁-2-醇(0.067g,0.65mmol)在脱气N,N-二甲基甲酰胺(1.6mL)中的溶液并且将小瓶加热至80℃。2小时之后,将小瓶冷却至环境温度,并且使反应混合物分配在1M盐酸(40mL)与乙酸乙酯(30mL)之间。分离诸层,并且用乙酸乙酯(2×30mL)萃取水相。合并有机层,用盐水洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并且在减压下浓缩。使用反相色谱法[120g Biotage® SfarC18 Duo100 Å 30µm柱,10-100%梯度的乙腈/水(用0.1%三氟乙酸缓冲)]纯化残余物,得到标题化合物(0.098g,0.20mmol,62%产率)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δppm 7.67(d,J=9.0Hz,1H),7.50(d,J=7.0Hz,2H),7.41-7.35(m,2H),7.35-7.30(m,1H),7.09(s,1H),6.92(dd,J=9.0,2.1Hz,1H),6.67(s,1H),5.21(s,2H),4.47(s,2H),3.17(dd,J=9.8,6.0Hz,2H),1.73(dd,J=9.8,6.0Hz,2H),1.18(s,6H);MS(ESI<sup>+</sup>)m/z487.6[M+H]<sup>+</sup>。

[2208] 实施例216B:5-{1-氟-3-羟基-6-[(3-羟基-3-甲基丁基)氨基]萘-2-基}-1λ<sup>6</sup>,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮

[2209] 将小瓶装入实施例216A的产物(0.092g,0.19mmol)、甲酸铵(0.072g,1.1mmol)和乙醇(0.95mL)。用氮气吹扫小瓶,然后加入10%钨/碳(0.020g,0.019mmol)。将小瓶封盖,用氮气吹扫并加热至50℃。2小时之后,将小瓶冷却至环境温度并且在甲醇辅助下经硅藻土过滤反应混合物。在减压下浓缩滤液。使用反相色谱法[120g Biotage® SfarC18 Duo100 Å 30µm柱,10-100%梯度的甲醇/水(用0.1%三氟乙酸缓冲)]纯化残余物,得到呈相应三氟乙酸盐形式的标题化合物(0.072g,0.14mmol,74%产率)。<sup>1</sup>H NMR(600MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δppm 10.27(br s,1H),7.61(d,J=9.0Hz,1H),6.85(dd,J=9.1,2.2Hz,1H),6.78(s,1H),6.57(s,1H),4.46(s,2H),3.22-3.08(m,2H),1.76-1.67(m,2H),1.17(s,6H);MS(APCI<sup>+</sup>)m/z398.3[M+H]<sup>+</sup>。

[2210] 实施例216C:5-{1-氟-3-羟基-6-[(3-羟基-3-甲基丁基)氨基]-5,6,7,8-四氢萘-2-基}-1λ<sup>6</sup>,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮

[2211] 在Parr振荡器中,将10%钨/碳(0.0624g,0.0889mmol,50重量%处于水中)加入实施例216B的产物(0.0624g,0.122mmol)在三氟乙醇(4.9mL)中的溶液中。用氮气吹扫反应器,然后在25℃下在氢气(120psi)下搅拌,直至氢气吸收完毕(5天)。用氮气吹扫反应器,并且过滤粗反应混合物,用甲醇洗涤固体。将Celite®(1g)加入滤液,然后真空浓缩所得混合物,得到固体,将其干式负载至Teledyne ISCO 50g反相C18柱上并且用10至100%甲醇/缓冲液(0.025M碳酸氢铵水溶液,用干冰调节至pH 7)梯度洗脱,在206nm下观测,得到标题化合物(19.2mg,0.0480mol,39.2%产率)。<sup>1</sup>H NMR(500MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δppm 9.17(br s,1H),8.31(br s,2H),6.49(d,J=1.3Hz,1H),4.58(br s,1H),3.93(s,2H),3.47-3.42(m,1H),3.19-3.04(m,3H),2.84-2.68(m,2H),2.57(ddd,J=16.8,10.8,5.9Hz,1H),2.22-2.16(m,1H),1.76-1.64(m,3H),1.16(s,6H);MS(ESI<sup>+</sup>)m/z402[M+H]<sup>+</sup>。

[2212] 实施例217:(2-{[5-氟-7-羟基-6-(1,1,4-三氧代-1λ<sup>6</sup>,2,5-噻二唑烷-2-基)-1,2,3,4-四氢萘-2-基]氧基}乙基)氨基甲酸叔丁酯(化合物316)

[2213] 实施例217A:(2-{[7-(苯甲氧基)-5-氟-6-(1,1,4-三氧代-1λ<sup>6</sup>,2,5-噻二唑烷-2-基)萘-2-基]氧基}乙基)氨基甲酸叔丁酯

[2214] 向小瓶中加入实施例211A的产物(0.100g,0.249mmol)、(2-氯乙基)氨基甲酸叔丁

酯(0.223g,1.24mmol)、四丁基溴化铵(0.040g,0.12mmol)、磷酸三钾(0.264g,1.24mmol)和N,N-二甲基乙酰胺(0.99mL)。将小瓶加热至50℃。5小时之后,将小瓶冷却至环境温度,并且使反应混合物分配在0.5M盐酸(40mL)与乙酸乙酯(20mL)之间。分离诸层,并且用乙酸乙酯(2×20mL)萃取水相。合并有机层并且用饱和氯化铵水溶液(3×15mL)洗涤。合并氯化铵洗涤液并且用乙酸乙酯(15mL)反萃取。合并有机层,用盐水/1M盐酸(4:1v/v)(15mL)洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并且在减压下浓缩。使用反相色谱法[120gAgela Claricep™球形C18 100 Å 40-60µm柱,10-100%梯度的甲醇/水(用0.025M碳酸氢铵水溶液缓冲,用干冰调节至pH 7)]纯化残余物,得到呈相应铵盐形式的标题化合物(0.111g,0.197mmol,79%产率)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>-D<sub>2</sub>O) δppm 7.83(d,J=9.1Hz,1H),7.51-7.46(m,2H),7.34(t,J=7.3Hz,2H),7.28(t,J=7.2Hz,1H),7.21-7.13(m,2H),7.05(dd,J=9.1,2.3Hz,1H),5.18(s,2H),4.12(s,2H),4.06-4.01(m,2H),3.33(t,J=5.4Hz,2H),1.32(s,9H);MS(APCI<sup>+</sup>)m/z 446.3[M-C(O)OC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>+H]<sup>+</sup>。

[2215] 实施例217B:(2-{[5-氟-7-羟基-6-(1,1,4-三氧代-1λ<sup>6</sup>,2,5-噻二唑烷-2-基)萘-2-基]氧基}乙基)氨基甲酸叔丁酯

[2216] 将小瓶装入实施例217A的产物(0.108g,0.192mmol)、甲酸铵(0.073g,1.2mmol)和乙醇(0.96mL)。用氮气吹扫小瓶,然后加入10%钯/碳(0.020g,0.019mmol)。将小瓶封盖,用氮气吹扫并加热至50℃。1小时之后,将小瓶冷却至环境温度并且在甲醇辅助下经硅藻土过滤反应混合物。在减压下浓缩滤液。使用反相色谱法[120g Agela Claricep™球形C18 100 Å 40-60µm柱,10-100%梯度的甲醇/水(用0.025M碳酸氢铵水溶液缓冲,用干冰调节至pH 7)]纯化残余物,得到呈相应铵盐形式的标题化合物(0.081g,0.17mmol,90%产率)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>-D<sub>2</sub>O) δppm 7.78(d,J=9.0Hz,1H),7.08(t,J=1.9Hz,1H),6.98(dd,J=9.2,2.4Hz,1H),6.95(s,1H),4.10(s,2H),4.02(t,J=5.6Hz,2H),3.33(t,J=5.5Hz,2H),1.34(s,9H);MS(APCI<sup>+</sup>)m/z 397.3[M-C(O)OC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>+CH<sub>3</sub>CN+H]<sup>+</sup>。

[2217] 实施例217C:(2-{[5-氟-7-羟基-6-(1,1,4-三氧代-1λ<sup>6</sup>,2,5-噻二唑烷-2-基)-1,2,3,4-四氢萘-2-基]氧基}乙基)氨基甲酸叔丁酯铵盐

[2218] 在Parr振荡器中,将10%钯/碳(0.16g,0.057mmol,50重量%处于水中)加入实施例217B的产物(0.0772g,0.169mmol)在三氟乙醇(2mL)中的溶液中。用氮气吹扫反应器,然后在25℃下在氢气(120psi)下搅拌,直至氢气吸收完毕(4天)。用氮气吹扫反应器,并且过滤粗反应混合物,用甲醇洗涤固体。将Celite®(1g)加入滤液,然后真空浓缩所得混合物,得到固体,将其干式负载至Teledyne ISCO 50g反相C18柱上并且用10至100%甲醇/缓冲液(0.025M碳酸氢铵水溶液,用干冰调节至pH 7)梯度洗脱,在206nM下观测,得到标题化合物(34.8mg,0.073mmol,43.1%产率)。<sup>1</sup>H NMR(600MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δppm 9.31(br s,1H),6.75(t,J=5.6Hz,1H),6.42(s,1H),4.07(s,2H),3.76-3.67(m,1H),3.47(dt,J=9.7,6.2Hz,1H),3.42(dt,J=9.7,6.0Hz,1H),3.05(q,J=6.0Hz,2H),2.89(dd,J=16.9,4.5Hz,1H),2.62(td,J=18.3,17.2,6.5Hz,2H),2.56-2.47(m,1H),1.87(s,1H),1.73(dq,J=13.3,7.1Hz,1H),1.37(s,9H);MS(ESI<sup>-</sup>)m/z 458[M-H]<sup>-</sup>。

[2219] 实施例218:5-(1-氟-3-羟基-6-甲氧基-5,6,7,8-四氢萘-2-基)-1λ<sup>6</sup>,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮(化合物317)

[2220] 实施例218A:5-[3-(苯甲氧基)-1-氟-6-甲氧基萘-2-基]-1λ<sup>6</sup>,2,5-噻二唑烷-1,

## 1,3-三酮

[2221] 向小瓶中加入5-[3-(苯甲氧基)-6-溴-1-氟萘-2-基]-1 $\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮(实施例210G,0.075g,0.16mmol)、三(二亚苯甲基丙酮)二钨(0)(0.007g,0.008mmol)、二-叔丁基(2',4',6'-三异丙基-3,6-二甲氧基-[1,1'-联苯]-2-基)膦(0.009g,0.02mmol)和碳酸铯(0.110g,0.338mmol)。将小瓶密封,排空,并且用氮气再填充。将排空/再填充循环再重复三次。接下来加入甲醇(0.039mL,0.97mmol)在脱气二甲基乙酰胺(0.40mL)中的溶液。将小瓶加热至60 $^{\circ}$ C。14小时之后,将小瓶冷却至环境温度,并且使反应混合物分配在1M盐酸(25mL)与乙酸乙酯(25mL)之间。分离诸层,并且用乙酸乙酯(2 $\times$ 20mL)萃取水相。合并有机层,用盐水洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并且在减压下浓缩。使用反相色谱法[60g Biotage<sup>®</sup> SfarC18 Duo100 Å 30 $\mu$ m柱,10-100%梯度的甲醇/水(用0.025M碳酸氢铵水溶液缓冲,用干冰调节至pH 7)]纯化残余物,得到呈相应铵盐形式的标题化合物(0.046g,0.11mmol,66%产率)。<sup>1</sup>H NMR(500MHz,DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ ppm 7.84(d,J=9.1Hz,1H),7.59-7.52(m,2H),7.40-7.34(m,2H),7.33-7.28(m,1H),7.26-7.22(m,2H),7.11(br s,3H),7.09(dd,J=9.1,2.4Hz,1H),5.25(s,2H),4.07(s,2H),3.87(s,3H);MS(APCI<sup>+</sup>)m/z417.0[M+H]<sup>+</sup>。

[2222] 实施例218B:5-(1-氟-3-羟基-6-甲氧基萘-2-基)-1 $\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮

[2223] 在氮气气氛下随搅拌将含有实施例218A的产物(0.083g,0.19mmol)和1,2,3,4,5-五甲基苯(0.085g,0.57mmol)在二氯甲烷(1.9mL)中的悬浮液的烧瓶冷却至-78 $^{\circ}$ C。接下来加入三氯硼烷(1.0M二氯甲烷溶液)(1.5mL,1.5mmol)。在-78 $^{\circ}$ C下将所得混合物搅拌10分钟,然后将干冰-丙酮浴替换为冰-水浴。一小时后,将烧瓶再冷却至-78 $^{\circ}$ C。用二氯甲烷(3mL)稀释反应混合物并且通过相继加入乙酸乙酯(3mL)和乙醇(3mL)进行淬灭。允许混合物升温至环境温度并搅拌15分钟,然后在减压下浓缩。将残余物与乙醇(2 $\times$ 5mL)一起共蒸发,并且使用反相色谱法[120g Agela Claricep<sup>™</sup>球形C18100 Å 40-60 $\mu$ m柱,10-100%梯度的甲醇/水(用0.025M碳酸氢铵水溶液缓冲,用干冰调节至pH 7)]进行纯化,得到呈相应铵盐形式的标题化合物(0.052g,0.15mmol,79%产率)。<sup>1</sup>H NMR(600MHz,DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ ppm 7.77(d,J=9.1Hz,1H),7.58(br s,3H),7.13(t,J=1.8Hz,1H),6.99(dd,J=9.1,2.5Hz,1H),6.97(s,1H),4.07(s,2H),3.84(s,3H);MS(ESI<sup>-</sup>)m/z 325.0(M-H)<sup>-</sup>。

[2224] 实施例218C:5-(1-氟-3-羟基-6-甲氧基-5,6,7,8-四氢萘-2-基)-1 $\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮

[2225] 在Parr振荡器中,将10%钨/碳(0.0582g,0.0829mmol,50重量%处于水中)加入实施例218B的产物(0.0582g,0.178mmol)在三氟乙醇(7.1mL)中的溶液中。用氮气吹扫反应器,然后在25 $^{\circ}$ C下在氢气(120psi)下搅拌,直至氢气吸收完毕(4天)。用氮气吹扫反应器,并且过滤粗反应混合物,用甲醇洗涤固体。将Celite<sup>®</sup>(1g)加入滤液,然后真空浓缩所得混合物,得到固体,将其干式负载至Teledyne ISCO 50g反相C18柱上并且用10至100%甲醇/缓冲液(0.025M碳酸氢铵水溶液,用干冰调节至pH 7)梯度洗脱,在206nm下观测,得到呈相应铵盐形式的标题化合物(24.3mg,0.070mmol,39.2%产率)。<sup>1</sup>H NMR(600MHz,DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ ppm 8.96(br s,1H),7.13(br s,4H),6.41(d,J=1.4Hz,1H),3.93(s,2H),3.63-3.55(m,1H),3.28(s,3H),2.88(dd,J=16.7,4.4Hz,1H),2.67-2.55(m,2H),2.56-2.46(m,1H),1.95-

1.85(m, 1H), 1.73(dq, J=13.6, 7.1Hz, 1H); MS (ESI<sup>-</sup>) m/z 329[M-H]<sup>-</sup>。

[2226] 实施例219:5- {6- [(环丙基甲基)氨基]-1-氟-3-羟基-5,6,7,8-四氢萘-2-基}-1λ<sup>6</sup>,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮(化合物318)

[2227] 实施例219A:5- {3- (苯甲氧基)-6- [(环丙基甲基)氨基]-1-氟萘-2-基}-1λ<sup>6</sup>,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮

[2228] 向小瓶中加入5-[3- (苯甲氧基)-6-溴-1-氟萘-2-基]-1λ<sup>6</sup>,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮(实施例210G, 0.150g, 0.322mmol)、甲磺酸[(2-二-环己基膦基-3,6-二甲氧基-2',4',6'-三异丙基-1,1'-联苯)-2-(2'-氨基-1,1'-联苯)]钡(II) (0.015g, 0.016mmol)、2-(二-环己基膦基)3,6-二甲氧基-2',4',6'-三异丙基-1,1'-联苯(0.009g, 0.02mmol)和碳酸铯(0.315g, 0.967mmol)。加入环丙基甲胺(0.046g, 0.65mmol)在脱气N,N-二甲基甲酰胺(1.6mL)中的溶液并且将小瓶加热至80℃。2小时之后,将小瓶冷却至环境温度,并且使反应混合物分配在1M盐酸(40mL)与乙酸乙酯(30mL)之间。分离诸层,并且用乙酸乙酯(2×30mL)萃取水相。合并有机层,用盐水洗涤,经硫酸钠干燥,过滤并且在减压下浓缩。使用反相色谱法[120g Biotage<sup>®</sup> SfärC18 Duo100 Å 30μm柱, 10-100%梯度的乙腈/水(用0.1%三氟乙酸缓冲)]纯化残余物,得到呈相应三氟乙酸盐形式的标题化合物(0.149g, 0.261mmol, 81%产率)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ<sub>ppm</sub> 7.69(d, J=9.0Hz, 1H), 7.53-7.46(m, 2H), 7.42-7.35(m, 2H), 7.35-7.29(m, 1H), 7.09(s, 1H), 7.00(dd, J=9.0, 2.1Hz, 1H), 6.72(s, 1H), 5.21(s, 2H), 4.50(s, 2H), 3.01(d, J=6.7Hz, 2H), 1.21-1.00(m, 1H), 0.58-0.45(m, 2H), 0.33-0.20(m, 2H); MS (ESI<sup>+</sup>) m/z 455.7[M+H]<sup>+</sup>。

[2229] 实施例219B:5- {6- [(环丙基甲基)氨基]-1-氟-3-羟基萘-2-基}-1λ<sup>6</sup>,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮

[2230] 在氮气气氛下随搅拌将含有实施例219A的产物(0.142g, 0.249mmol)和1,2,3,4,5-五甲基苯(0.111g, 0.748mmol)在二氯甲烷(2.5mL)中的悬浮液的烧瓶冷却至-78℃。接下来加入三氯硼烷(1.0M二氯甲烷溶液)(2.0mL, 2.0mmol)。在-78℃下将所得混合物搅拌10分钟,然后将干冰-丙酮浴替换为冰-水浴。一小时后,将烧瓶再冷却至-78℃。用二氯甲烷(3mL)稀释反应混合物并且通过相继加入乙酸乙酯(3mL)和乙醇(3mL)进行淬灭。允许混合物升温至环境温度并搅拌15分钟,然后在减压下浓缩。将残余物与乙醇(2×5mL)一起共蒸发,并且使用反相色谱法[120g Biotage<sup>®</sup> SfärC18 Duo100 Å 30μm柱, 10-100%梯度的甲醇/水(用0.1%三氟乙酸缓冲)]进行纯化,得到呈相应三氟乙酸盐形式的标题化合物(0.093g, 0.19mmol, 78%产率)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ<sub>ppm</sub> 10.28(br s, 1H), 7.62(d, J=9.1Hz, 1H), 6.92(dd, J=9.1, 2.1Hz, 1H), 6.77(s, 1H), 6.59(s, 1H), 4.45(s, 2H), 2.99(d, J=6.7Hz, 2H), 1.16-1.03(m, 1H), 0.53-0.47(m, 2H), 0.28-0.23(m, 2H); MS (APCI<sup>+</sup>) m/z 366.3[M+H]<sup>+</sup>。

[2231] 实施例219C:5- {6- [(环丙基甲基)氨基]-1-氟-3-羟基-5,6,7,8-四氢萘-2-基}-1λ<sup>6</sup>,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮

[2232] 在Parr振荡器中,将10%钯/碳(0.0674g, 0.0960mmol, 50重量%处于水中)加入实施例219B的产物(0.0674g, 0.140mmol)在三氟乙醇(5.6mL)中的溶液中。用氮气吹扫反应器,然后在25℃下在氢气(120psi)下搅拌,直至氢气吸收完毕(5天)。用氮气吹扫反应器,并

且过滤粗反应混合物,用甲醇洗涤固体。将Celite<sup>®</sup> (1g)加入滤液,然后真空浓缩所得混合物,得到固体,将其干式负载至Teledyne ISCO 50g反相C18柱上并且用10至100%甲醇/缓冲液(0.025M碳酸氢铵水溶液,用干冰调节至pH 7)梯度洗脱,在206nm下观测,得到标题化合物(24.8mg,0.067mol,47.8%产率)。<sup>1</sup>H NMR(500MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δppm 9.16(br s,1H),8.47(br s,2H),6.47(s,1H),3.93(s,2H),3.07(dd,J=16.4,5.0Hz,1H),2.97-2.85(m,2H),2.83-2.76(m,1H),2.71(dd,J=16.4,10.0Hz,1H),2.56(td,J=10.9,5.3Hz,1H),2.20(d,J=10.0Hz,1H),1.68(qd,J=11.3,5.6Hz,1H),1.04(tt,J=7.6,4.6Hz,1H),0.63-0.56(m,2H),0.39-0.32(m,2H);MS(ESI<sup>+</sup>)m/z 370[M+H]<sup>+</sup>。

[2233] 实施例220:5-[6-(2-氨基乙氧基)-1-氟-3-羟基-5,6,7,8-四氢萘-2-基]-1λ<sup>6</sup>,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮(化合物319)

[2234] 向实施例217的产物(11.6mg,0.0240mmol)在1,2-二氯乙烷(0.45mL)中的悬浮液中加入三氟乙酸(0.090mL,1.168mmol)。1小时之后,将反应混合物声波处理2分钟,然后继续搅拌。2小时之后,将反应混合物声波处理2分钟,然后用甲醇(0.5mL)和乙腈(0.5mL)稀释。浓缩所得溶液,并且将残余物溶解在1:1甲醇/乙腈(1mL)中,加入Celite<sup>®</sup> (1g)并且在减压下浓缩所得混合物,得到粉末。将固体干式负载至50g Teledyne ISCO反相C18柱上并且用10至100%甲醇/缓冲液(0.025M碳酸氢铵水溶液,用干冰调节至pH 7)梯度洗脱,得到标题化合物(5.9mg,0.016mmol,67.3%产率)。<sup>1</sup>H NMR(500MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δppm 7.73(br s,4H),6.43(s,1H),3.95(d,J=13.1Hz,1H),3.91(d,J=13.1Hz,1H),3.83-3.75(m,1H),3.66(dt,J=10.4,5.2Hz,1H),3.60(dt,J=10.5,5.2Hz,1H),3.00-2.89(m,3H),2.68(dq,J=19.8,7.0,6.5Hz,2H),2.59-2.50(m,1H),1.92-1.80(m,2H);MS(APCI<sup>+</sup>)m/z 360[M+H]<sup>+</sup>。

[2235] 实施例221:5-{2-[2-(3,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)乙基]-4,4,8-三氟-6-羟基-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基}-1λ<sup>6</sup>,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮(化合物320)

[2236] 实施例221A:2-(3,5-二甲基-1-((2-(三甲基硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-4-基)乙酸乙酯

[2237] 在0℃下向实施例127B的产物(450mg,2.470mmol)和Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(1609mg,4.94mmol)在乙腈(5mL)中的溶液中逐滴加入2-(三甲基硅烷基)乙氧基甲基氯(SEM-C1,0.657mL,3.70mmol)。在20℃下,在N<sub>2</sub>下将混合物搅拌12小时。用水(20mL)稀释反应混合物,并且用乙酸乙酯(3×5mL)萃取。合并的有机层用盐水(3×5mL)洗涤,经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥并且在减压下浓缩。通过快速柱色谱法(石油醚:乙酸乙酯=20:1)纯化残余物,得到标题化合物(630mg,2.02mmol,82%产率)。MS(ESI<sup>+</sup>)m/z 313[M+H]<sup>+</sup>。

[2238] 实施例221B:2-(3,5-二甲基-1-((2-(三甲基硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-4-基)乙醇

[2239] 使用针对实施例127D描述的程序由实施例221A的产物制备标题化合物,产率是98%。MS(ESI<sup>+</sup>)m/z 271[M+H]<sup>+</sup>。

[2240] 实施例221C:2-(3,5-二甲基-1-((2-(三甲基硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡唑-4-基)乙醛

[2241] 使用针对实施例127E描述的程序由实施例221B的产物制备标题化合物,产率是55%。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,CDCl<sub>3</sub>) δppm-0.10-0.02(m,9H),0.80-0.95(m,2H),2.18(s,3H),2.21-2.31(m,3H),3.42(d,J=2.38Hz,2H),3.49-3.62(m,2H),5.19-5.44(m,2H),9.58(t,J=

2.31Hz, 1H)。

[2242] 实施例221D:5-{6-(苯甲氧基)-2-[2-(3,5-二甲基-1-{2-(三甲基硅烷基)乙氧基}甲基)-1H-吡啶-4-基]乙基]-4,4,8-三氟-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基}-1 $\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮

[2243] 使用针对实施例127Q描述的程序由实施例221C的产物制备标题化合物,产率是53.2%。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ ppm-0.05(s, 9H), 0.73-0.92(m, 3H), 1.01(br s, 3H), 1.16-1.39(m, 3H), 1.96(br s, 3H), 2.50(br s, 4H), 2.77-3.06(m, 2H), 3.50-3.57(m, 2H), 4.22(br s, 2H), 4.96(br s, 2H), 5.25(br s, 2H), 6.73-7.26(m, 6H)。

[2244] 实施例221E:5-{2-[2-(3,5-二甲基-1H-吡啶-4-基)乙基]-4,4,8-三氟-6-羟基-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基}-1 $\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮

[2245] 使用针对实施例127R描述的程序由实施例221D的产物制备标题化合物,产率是25.4%。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, 甲醇-d<sub>4</sub>)  $\delta$ ppm 2.20(s, 6H), 2.49-2.79(m, 4H), 3.15(br t, J=11.82Hz, 2H), 3.72(s, 2H), 4.30(s, 2H), 6.89-7.09(m, 1H), 7.00(s, 1H); MS(ESI<sup>-</sup>) m/z 458 [M-H]<sup>-</sup>。

[2246] 实施例222:N-(环己基甲基)-8-氟-6-羟基-7-(1,1,4-三氧代-1 $\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-2-基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-甲酰胺(化合物321)

[2247] 实施例222A:6-(苯甲氧基)-N-(环己基甲基)-8-氟-7-(1,1,4-三氧代-1 $\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-2-基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-甲酰胺

[2248] 使用针对实施例159A描述的程序由环己基甲胺制备标题化合物。MS(APCI<sup>+</sup>) m/z 531.2[M+H]<sup>+</sup>。

[2249] 实施例222B:N-(环己基甲基)-8-氟-6-羟基-7-(1,1,4-三氧代-1 $\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-2-基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-甲酰胺

[2250] 使用针对实施例159B描述的程序由以上实施例222A制备标题化合物,产率是33%(2个步骤)。<sup>1</sup>H NMR(600MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ ppm 7.06(s, 3H), 6.60(t, J=5.6Hz, 1H), 6.49(d, J=1.2Hz, 1H), 4.35(s, 2H), 3.94(s, 2H), 3.50(t, J=5.8Hz, 2H), 2.88(t, J=7.0Hz, 2H), 2.65(t, J=5.8Hz, 2H), 1.68-1.56(m, 6H), 1.41(m, 1H), 1.13(m, 2H), 0.82(m, 2H); MS(APCI<sup>+</sup>) m/z 441.2[M+H]<sup>+</sup>。

[2251] 实施例223:N-[8-氟-6-羟基-7-(1,1,4-三氧代-1 $\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-2-基)-1,2,3,4-四氢萘-2-基]乙酰胺(化合物322)

[2252] 实施例223A:5-[7-氨基-3-(苯甲氧基)-1-氟-5,6,7,8-四氢萘-2-基]-1 $\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮

[2253] 在室温下向5-[3-(苯甲氧基)-1-氟-7-氧代-5,6,7,8-四氢萘-2-基]-1 $\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮(0.2g, 0.495mmol, 实施例67F)在甲醇(5mL)中的溶液中加入乙酸铵(1.8g, 23.35mmol)。1小时之后,向所述悬浮液中加入NaBH<sub>3</sub>CN(0.047g, 0.742mmol)。在室温下将混合物搅拌18小时,然后将其用N,N-二甲基甲酰胺稀释,通过制备型HPLC在Phenomenex<sup>®</sup> Luna<sup>®</sup>10 $\mu$ m C18柱(30mm $\times$ 250mm)上纯化,用乙腈(A)和0.1%三氟乙酸/水(B)梯度以50mL/min流速洗脱(0-1分钟,10%A;1-20分钟,线性梯度10-90%),得到呈三氟乙酸盐形式的标题化合物(85mg, 0.164mmol, 33.1%产率)。<sup>1</sup>H NMR(500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ ppm 7.99(d, J=5.3Hz, 3H), 7.51-7.45(m, 2H), 7.39-7.32(m, 2H), 7.34-7.27(m, 1H), 6.79(s,

1H), 5.13 (s, 2H), 4.09 (s, 2H), 3.46 (m, 1H), 3.05 (dd, J=16.3, 5.5Hz, 1H), 2.84 (m, 2H), 2.55 (d, J=9.6Hz, 1H), 2.07 (m, 1H), 1.72 (m, 1H); MS (APCI<sup>+</sup>) m/z 406.1 [M+H]<sup>+</sup>。

[2254] 实施例223B: N-[6-(苯甲氧基)-8-氟-7-(1,1,4-三氧代-1 $\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-2-基)-1,2,3,4-四氢萘-2-基]乙酰胺

[2255] 在23°C下向实施例223A的产物(43mg, 0.106mmol)和三乙胺(53.7mg, 0.530mmol)在四氢呋喃-二氯甲烷(2:1比率, 1mL)中的23°C悬浮液中加入乙酸酐(21.65mg, 0.212mmol), 得到溶液。在23°C下将混合物搅拌0.5小时。真空浓缩反应混合物。通过色谱法在硅胶上纯化残余物, 用1-10%甲醇/二氯甲烷洗脱, 得到呈三乙胺盐形式的标题化合物(46mg, 0.084mmol, 79%产率)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, 甲醇-d<sub>4</sub>)  $\delta$ ppm 7.53-7.47 (m, 2H), 7.38-7.30 (m, 2H), 7.30-7.22 (m, 1H), 6.69 (d, J=1.6Hz, 1H), 5.13 (s, 2H), 4.56 (s, 2H), 4.28 (d, J=14.0Hz, 1H), 4.22 (d, J=14.0Hz, 1H), 4.07 (m, 1H), 3.19 (q, J=7.3Hz, 6H), 3.01 (dd, J=16.6, 5.6Hz, 1H), 2.86 (dd, J=7.5, 5.4Hz, 2H), 2.49 (dd, J=16.6, 8.8Hz, 1H), 1.99 (m, 1H), 1.95 (s, 3H), 1.72 (m, 1H), 1.30 (t, J=7.3Hz, 9H)。

[2256] 实施例223C: N-[8-氟-6-羟基-7-(1,1,4-三氧代-1 $\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-2-基)-1,2,3,4-四氢萘-2-基]乙酰胺

[2257] 在氢气(80psi)下在室温下将以上实施例223B的产物N-[6-(苯甲氧基)-8-氟-7-(1,1,4-三氧代-1 $\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-2-基)-1,2,3,4-四氢萘-2-基]乙酰胺、三乙胺(73mg, 0.133mmol)和5%Pd/C(72mg)在四氢呋喃(4mL)中的混合物搅拌2.5小时。经硅藻土垫过滤粗反应混合物并浓缩。通过色谱法在硅胶上纯化残余物, 用1-10%甲醇/二氯甲烷洗脱, 得到呈三乙胺盐形式的标题化合物(50mg, 0.11mmol, 82%产率)。<sup>1</sup>H NMR(600MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm 9.02 (s, 1H), 8.86 (s, 1H), 7.92 (d, J=7.2Hz, 1H), 6.43 (d, J=1.3Hz, 1H), 3.96-3.86 (m, 3H), 3.09 (q, J=7.3Hz, 6H), 2.85-2.79 (m, 1H), 2.78-2.64 (m, 2H), 2.34 (dd, J=16.4, 8.8Hz, 1H), 1.89-1.83 (m, 1H), 1.82 (s, 3H), 1.57 (m, 1H), 1.17 (t, J=7.3Hz, 9H); MS (APCI<sup>+</sup>) m/z 358.5 [M+H]<sup>+</sup>。

[2258] 将以上获得的三乙胺盐产物的试样(25mg)通过制备型HPLC在Phenomenex<sup>®</sup> Luna<sup>®</sup> 10 $\mu$ m C18柱(30mm $\times$ 250mm)上进行纯化, 用乙腈(A)和0.1%三氟乙酸/水(B)梯度以50mL/min流速洗脱(0-1分钟, 5%A; 1-20分钟, 线性梯度10-50%), 得到呈游离碱形式的标题化合物(15mg)。<sup>1</sup>H NMR(500MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ ppm 9.97 (s, 1H), 7.93 (d, J=7.2Hz, 1H), 6.48 (s, 1H), 4.31 (s, 2H), 3.93-3.86 (m, 1H), 2.84 (dd, J=16.4, 5.6Hz, 1H), 2.81-2.66 (m, 2H), 2.35 (dd, J=16.3, 8.8Hz, 1H), 1.89-1.83 (m, 1H), 1.82 (s, 3H), 1.64-1.53 (m, 1H); MS (APCI<sup>-</sup>) m/z 356.4 [M-H]<sup>-</sup>。

[2259] 实施例224: 5-[1-氟-3-羟基-7-(4-甲基戊基)-5,6,7,8-四氢萘-2-基]-1 $\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮(化合物323)

[2260] 实施例224A: 5-[3-(苯甲氧基)-1-氟-7-(4-甲基戊-1-炔-1-基)萘-2-基]-1 $\lambda^6$ ,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮铵盐

[2261] 向20mL释压小瓶中加入实施例1G的产物(0.500g, 1.08mmol)、[1,1'-双(二-叔丁基膦基)二茂铁]二氯化钡(II)(0.021g, 0.032mmol)和碘化铜(I)(0.020g, 0.11mmol)。将小瓶封盖, 排空, 并且用氮气再填充。此后, 加入N,N-二甲基甲酰胺(5mL)、三乙胺(1.50mL, 10.8mmol)和4-甲基-1-戊炔(0.253mL, 2.15mmol)。将小瓶排空并且用氮气再填充五次, 然

后加热至60℃。26小时之后,将小瓶冷却至环境温度。加入额外的[1,1'-双(二-叔丁基膦基)二茂铁]二氯化钿(II) (0.021g,0.032mmol)和碘化铜(I) (0.020g,0.11mmol)。将小瓶排空并且用氮气再填充三次,然后再加入4-甲基-1-戊炔(0.253mL,2.15mmol)。将小瓶再加热至60℃。四十一小时后,将小瓶冷却至环境温度并且用1M硫酸氢钠(15mL)淬灭反应物。用乙酸乙酯(3×10mL)萃取所得混合物。合并有机层,用盐水/1M盐酸(4:1v/v) (5mL)洗涤,经硫酸钠干燥并过滤。将滤液负载至硅藻土(2g)上,在减压下浓缩,并且使用反相色谱法[100g Isco RediSep Rf Gold<sup>®</sup> C18柱,10-100%梯度的甲醇/水(用0.025M碳酸氢铵水溶液缓冲,用干冰调节至pH 7)]进行纯化,得到标题化合物(0.223g,0.462mmol,43%产率)。MS (ESI<sup>-</sup>) m/z 465.0[M-H]<sup>-</sup>。

[2262] 实施例224B:5-(1-氟-3-羟基-7-(4-甲基戊基)-5,6,7,8-四氢萘-2-基)-1,2,5-噻二唑烷-3-酮1,1-二氧化物铵盐

[2263] 向含有10%氢氧化钿/碳(0.44g,1.6mmol)的20mL Barnstead Hast C反应器中加入5-[3-(苯甲氧基)-1-氟-7-(4-甲基戊-1-炔-1-基)萘-2-基]-1λ<sup>6</sup>,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮铵盐(0.223g,0.462mmol)和2,2,2-三氟乙醇(10mL)。在35℃下在56psi氢气气氛下将所得混合物搅拌20小时。然后通过过滤来去除催化剂并且用甲醇洗涤。将滤液负载至硅藻土(2g)上,在减压下浓缩,并且使用反相色谱法[100g Isco RediSep Rf Gold<sup>®</sup> C18柱,10-100%梯度的甲醇/水(用0.025M碳酸氢铵水溶液缓冲,用干冰调节至pH 7)]进行纯化,得到标题化合物(0.0987g,0.246mmol,53%产率)。<sup>1</sup>H NMR (600MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δppm 8.92 (br s, 1H), 7.09 (br s, 4H), 6.41 (d, J=1.3Hz, 1H), 3.93 (d, J=1.0Hz, 2H), 2.75-2.58 (m, 3H), 2.04 (dd, J=16.5, 10.4Hz, 1H), 1.85-1.79 (m, 1H), 1.61-1.50 (m, 2H), 1.40-1.29 (m, 4H), 1.25 (dtd, J=12.7, 11.0, 5.6Hz, 1H), 1.20-1.13 (m, 2H), 0.87 (d, J=6.6Hz, 6H); MS (APCI<sup>+</sup>) m/z 402.4[M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>。

[2264] 实施例225:5-(8-氟-6-羟基-2-[(2S)-5-氧代吡咯烷-2-基]甲基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基)-1λ<sup>6</sup>,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮(化合物324)

[2265] 实施例225A:5-[6-(苯甲氧基)-8-氟-2-[(2S)-5-氧代吡咯烷-2-基]甲基]-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基)-1λ<sup>6</sup>,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮

[2266] 将实施例54A的产物(标称0.315mmol,1当量)、碳酸钾(218mg,1.58mmol,5.0当量)和(S)-5-(溴甲基)吡咯烷-2-酮(79mg,0.44mmol,1.4当量)在乙腈(1.00mL,约0.3M)中的悬浮液密封在1打兰小瓶中。将密封的反应容器置于已经预热至70℃的加热块中。在70℃下将反应混合物搅拌20小时。将产物混合物冷却至23℃。将经过冷却的产物混合物小心地倒入盐酸水溶液(3M,5mL)、水(10mL)和乙酸乙酯(15mL)的搅拌混合物中。在23℃下将混合物搅拌10分钟。然后将混合物转移至分液漏斗,并分离所形成的层。用乙酸乙酯(2×10mL)萃取水层。浓缩水层。将所获得的固体残余物与甲醇(5×6mL)一起湿磨。合并上清液并且经硅藻土塞(0.5cm×1.0cm)过滤。用甲醇(3×3mL)冲洗滤饼。合并滤液,并且将合并的滤液浓缩。所获得的残余物未进行进一步纯化便用于以下步骤中。MS (APCI<sup>-</sup>) m/z 487[M-H]<sup>-</sup>。

[2267] 实施例225B:5-(8-氟-6-羟基-2-[(2S)-5-氧代吡咯烷-2-基]甲基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基)-1λ<sup>6</sup>,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮

[2268] 在23℃下将钿/碳(10%重量,17mg,0.02mmol,5mol%)、实施例225A的产物(标称0.315mmol,1当量)和甲酸铵(60mg,0.95mmol,3.0当量)在乙醇(4.0mL)中的悬浮液搅拌3小

时。将反应容器置于已经预热至50℃的加热块中。在50℃下将反应混合物搅拌2小时。将反应混合物冷却至23℃。加入额外的钨/碳(10%重量,17mg,0.02mmol,5mol%)和甲酸铵(72mg,1.14mmol,3.6当量)。将反应容器置于已经预热至60℃的加热块中。在60℃下将反应混合物搅拌2小时。然后将产物混合物冷却至23℃。经硅藻土塞(0.5cm×1.0cm)过滤经过冷却的混合物。用甲醇(3×3mL)洗涤滤饼。合并滤液,并且将合并的滤液浓缩。通过反相快速柱色谱法(30g RediSep Rf Gold<sup>®</sup> C18柱,用5-100%甲醇-0.025M碳酸氢铵水溶液[用固体二氧化碳进行酸化]梯度洗脱)纯化所获得的残余物,得到标题化合物(55mg,0.14mmol,42%产率,三个步骤)。<sup>1</sup>H NMR(500MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δppm 10.97(bs,1H),9.74bs,1H),8.00(bs,1H),6.58(s,1H),4.27-4.05(m,2H),3.96(s,2H),3.01-2.86(m,1H),2.28-2.09(m,3H),1.76-1.68(m,1H);MS(APCI<sup>+</sup>)m/z 399[M+H]<sup>+</sup>。

[2269] 实施例226:5-[ (3S)-5-氟-7-羟基-3-(4-甲基戊基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基]-1λ<sup>6</sup>,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮(化合物325)

[2270] 实施例226A: (S)-2-((叔丁氧羰基)氨基)戊-4-烯酸甲酯

[2271] 在23℃下将碘甲烷(14.5mL,232mmol,2.0当量)加入碳酸钾(32.1g,232mmol,2.0当量)和(S)-2-((叔丁氧羰基)氨基)戊-4-烯酸(25.0g,116mmol,1当量)在丙酮(465mL,0.25M)中的悬浮液中。在23℃下将反应混合物搅拌24小时。在23℃下加入额外的碘甲烷(14.5mL,232mmol,2.0当量)。在23℃下将反应混合物搅拌3天。部分浓缩产物混合物。使所获得的残余物分配在水(150mL)与乙酸乙酯(400mL)之间。用乙酸乙酯(150mL)萃取水层。合并有机层,并且将合并的有机层用饱和氯化钠水溶液(50mL)洗涤。使经过洗涤的有机层经硫酸镁干燥。过滤经过干燥的溶液,并浓缩滤液。所获得的标题化合物未进行进一步纯化用于以下步骤中。TLC R<sub>f</sub>=0.37(1%乙酸-20%乙酸乙酯-庚烷,宁海准(ninhydrin))。<sup>1</sup>H NMR(600MHz,CDCl<sub>3</sub>) δppm 5.73-5.65(m,1H),5.15-5.10(m,2H),5.02(bs,1H),4.40-4.36(m,1H),3.73(s,3H),2.58-2.42(m,2H),1.43(s,9H)。

[2272] 实施例226B: (S)-2-((叔丁氧羰基)氨基)-6-甲基庚-4-烯酸甲酯

[2273] 在装配隔片封盖的回流冷凝器的500mL圆底烧瓶中,通过反复经受真空(约5秒),然后用氮气回填(×2)对(1,3-双-(2,4,6-三甲基苯基)-2-亚咪唑烷基)二氯(邻异丙氧基苯基亚甲基)钨(282mg,0.45mmol,4.5mol%)和实施例226A的产物(2.29g,10.00mmol,1当量)在二氯甲烷(100mL)中的溶液进行脱氧。将反应容器短暂开封并且加入液体3-甲基-1-丁烯(约15.0mL,135mmol,13.5当量)。用回流冷凝器密封反应容器(在氮气下),并且将密封的容器置于已经预热至50℃的加热块中。在50℃下将反应混合物搅拌20小时。然后将产物混合物冷却至23℃。浓缩经过冷却的产物混合物。通过快速柱色谱法(用庚烷初步洗脱,分级至10%[v/v]乙酸乙酯-庚烷,一个步骤)纯化所获得的残余物,得到标题化合物(<1.98g,<73%产率)。TLC R<sub>f</sub>=0.20(10%乙酸乙酯-庚烷,对茴香醛)。<sup>1</sup>H NMR(500MHz,CDCl<sub>3</sub>) δppm 5.48(dd,J=15.3,6.7Hz,1H),5.26-5.20(m,1H),5.00(bs,1H),4.38-4.30(m,1H),3.72(s,3H),2.51-2.35(m,3H),1.44(s,9H),0.96(d,J=2.8Hz,3H),0.95(d,J=2.8Hz,3H)。

[2274] 实施例226C: (S)-2-((叔丁氧羰基)氨基)-6-甲基庚酸甲酯

[2275] 在氢气气氛(1大气压)下,在密封100mL圆底烧瓶中,在23℃下将实施例226B的产物(标称1.91g,7.04mmol,1当量)和钨/碳(10%重量,533.0mg,0.50mmol,7.1mol%)在四氢呋喃(14.0mL)中的悬浮液剧烈搅拌20小时。用甲醇(15mL)稀释产物混合物并且经硅藻土塞

(2.0cm×4.0cm) 过滤。用甲醇(3×5mL) 冲洗滤饼。合并滤液, 并且将合并的滤液浓缩。所得的标题化合物未进行进一步纯化便用于以下步骤中。TLC  $R_f=0.24$  (10% 乙酸乙酯-庚烷, 对茴香醛)。 $^1\text{H NMR}$  (500MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{ppm}}$  5.02-4.94 (m, 1H), 4.31-4.25 (m, 1H), 3.73 (s, 3H), 1.81-1.71 (m, 1H), 1.64-1.58 (m, 1H), 1.44 (s, 9H), 1.39-1.27 (m, 3H), 1.22-1.13 (m, 2H), 0.86 (d,  $J=6.1\text{Hz}$ , 6H)。

[2276] 实施例226D: (S) - (1-羟基-6-甲基庚-2-基) 氨基甲酸叔丁酯

[2277] 在0℃下将硼氢化锂在四氢呋喃中的溶液(2.0M, 7.04mL, 14.08mmol, 2.0当量) 加入实施例226C的产物(标称7.04mmol, 1当量) 在四氢呋喃中的溶液(50mL, 0.14M) 中。在20小时内将反应混合物升温至23℃。然后在23℃下用饱和氯化铵水溶液(5mL)、水(15mL) 和乙酸乙酯(60mL) 相继稀释产物混合物。将所得两相混合物搅拌30分钟。然后将混合物转移至分液漏斗, 并分离所形成的层。用乙酸乙酯(35mL) 萃取水层。合并有机层, 并且将合并的有机层用饱和氯化钠水溶液(10mL) 洗涤。使经过洗涤的有机层经硫酸钠干燥。过滤经过干燥的溶液, 并浓缩滤液。通过快速柱色谱法(用33% 乙酸乙酯-庚烷洗脱) 纯化所获得的残余物, 得到标题化合物(983mg, 4.01mmol, 57% 产率, 四个步骤)。 $^1\text{H NMR}$  (600MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{ppm}}$  4.62 (bs, 1H), 3.69-3.49 (m, 3H), 2.54 (bs, 1H), 1.44 (s, 9H), 1.41-1.13 (m, 6H), 0.88 (dd,  $J=6.6, 3.5\text{Hz}$ , 1H), 0.86 (d,  $J=6.6\text{Hz}$ )。

[2278] 实施例226E: (4S) -4-(4-甲基戊基) -2-氧代-1,2 $\lambda^4$ ,3-氧杂噻唑烷-3-甲酸叔丁酯

[2279] 在-40℃下将亚硫酸氯在二氯甲烷中的溶液(2.0M, 2.00mL, 4.00mmol, 1.1当量) 逐滴加入咪唑(989.3mg, 14.53mmol, 4.0当量) 和三乙胺(1.19mL, 8.53mmol, 2.4当量) 在二氯甲烷(30.0mL) 中的溶液中。在-40℃下将反应混合物搅拌10分钟。在-40℃下在30分钟内通过注射泵逐滴加入实施例226D的产物(891mg, 3.63mmol, 1当量) 在二氯甲烷中的溶液(6.0mL, 0.1M总体)。允许反应混合物在2天内升温至23℃。用饱和氯化钠水溶液(8mL) 稀释产物混合物。用二氯甲烷(15mL) 萃取水层。合并有机层, 并且使合并的有机层经硫酸钠干燥。过滤经过干燥的溶液, 并浓缩滤液。通过快速柱色谱法(用10% 乙酸乙酯-庚烷洗脱) 纯化所获得的残余物, 得到标题化合物(599mg, 2.05mmol, 57% 产率)。TLC  $R_f=0.68$  (25% 乙酸乙酯-庚烷, 钼酸铈铵)。 $^1\text{H NMR}$  (500MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{ppm}}$  4.81-4.70 (m, 2H), 4.04-3.95 (m, 1H), 2.14-2.04 (m, 1H), 1.75-1.63 (m, 1H), 1.53 (s, 9H), 1.35-1.15 (m, 4H), 0.92-0.85 (m, 1H), 0.87 (dd,  $J=6.6, 3.0\text{Hz}$ , 6H); MS (APCI $^+$ )  $m/z$  309 [ $\text{M}+\text{NH}_4$ ] $^+$ 。

[2280] 实施例226F: (S) -4-(4-甲基戊基) -1,2,3-氧杂噻唑烷-3-甲酸叔丁酯2,2-二氧化物

[2281] 在23℃下加入水合氯化钆(III) (4.6mg, 0.02mmol, 1.0摩尔%) 和过碘酸钠(659.0mg, 3.08mmol, 1.5当量), 然后加入实施例226E的产物(599.0mg, 2.06mmol, 1当量) 在20% 水-乙腈混合物(v/v, 7mL, 0.29M) 中的溶液。在23℃下将反应混合物搅拌10分钟。然后用乙酸乙酯(15mL) 稀释产物混合物。经硅藻土塞(5.0cm×3.0cm) 过滤经过稀释的混合物。用乙酸乙酯(3×15mL) 冲洗滤饼。合并滤液。将合并的滤液转移至分液漏斗并且用饱和硫代硫酸钠水溶液(15mL) 洗涤。用乙酸乙酯(15mL) 萃取水层。合并有机层, 并且将合并的有机层用饱和硫代硫酸钠水溶液(10mL) 和饱和氯化钠水溶液(20mL) 相继洗涤。使经过洗涤的有机层经硫酸镁干燥。经硅藻土塞(5.0cm×3.0cm) 过滤经过干燥的溶液。用乙酸乙酯(3×15mL) 洗涤滤饼。合并滤液, 并且将合并的滤液浓缩。将所获得的残余物溶解在乙醚(3mL) 中并且

经硅胶塞(0.5cm×3.0cm)过滤。用乙醚(3×2mL)洗涤滤饼。合并滤液,并将合并的滤液浓缩,得到标题化合物(584mg,1.90mmol,92%产率)。TLC  $R_f=0.43$ (20%乙酸乙酯-庚烷,钼酸铈铵)。<sup>1</sup>H NMR(600MHz,CDCl<sub>3</sub>) δppm 4.63(ddd,J=9.2,5.9,0.8Hz,1H),4.32-4.22(m,2H),1.94-1.84(m,1H),1.83-1.72(m,1H),1.55(s,9H),1.39-1.26(m,2H),1.26-1.17(m,2H),0.91(d,J=6.6Hz,1H),0.87(dd,J=6.6,3.7Hz,6H);MS(APCI<sup>+</sup>)m/z 325[M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>。

[2282] 实施例226G: {(2S)-1-[4-(苯甲氧基)-6-溴-2-氟-3-(2,2,2-三氟乙酰氨基)苯基]-6-甲基庚-2-基}氨基甲酸叔丁酯

[2283] 在-78℃下将正丁基锂在己烷中的溶液(1.91M,2.08mL,3.96mmol,2.1当量)加入二异丙胺(0.59mL,4.15mmol,2.2当量)在四氢呋喃(8.0mL)中的溶液中。在-78℃下将反应混合物搅拌10分钟。在-78℃下在20分钟内通过注射泵逐滴加入实施例12C的产物(777.0mg,1.98mmol,1.05当量)在四氢呋喃(3.0mL)中的溶液。在-78℃下将反应混合物搅拌30分钟。在-78℃下在20分钟内逐滴加入实施例226F的产物(580.0mg,1.89mmol,1当量)在四氢呋喃中的溶液(3.0mL;0.14M总体)。在-78℃下将反应混合物搅拌30分钟。在-78℃下加入盐酸水溶液(3M,3.14mL,9.43mmol,5.0当量)。在30分钟内将所得混合物升温至23℃。用乙酸乙酯(30mL)稀释产物混合物。然后将所得两相混合物转移至分液漏斗,并分离所形成的层。用饱和氯化钠水溶液(5mL)洗涤有机层。使经过洗涤的有机层经硫酸钠干燥。过滤经过干燥的溶液,并浓缩滤液。所获得的标题化合物未进行进一步纯化便用于以下步骤中。MS(APCI<sup>+</sup>)m/z 619[M+H]<sup>+</sup>。

[2284] 实施例226H: {[6-(苯甲氧基)-4-溴-3-[(2S)-2-[(叔丁氧羰基)氨基]-6-甲基庚基]-2-氟苯基](三氟乙酰基)氨基}乙酸甲酯

[2285] 在23℃下将溴乙酸甲酯(0.18mL,1.98mmol,1.1当量)加入实施例226G的产物(标称1.89mmol,1当量)、碳酸钾(782mg,5.66mmol,3.0当量)和碘化钾(157mg,0.94mmol,0.5当量)在丙酮(9.5mL,0.2M)中的悬浮液中。在23℃下将反应混合物搅拌65小时。在氮气流下浓缩产物混合物。使所获得的残余物分配在乙酸乙酯(20mL)、水(3mL)和饱和氯化铵水溶液(5mL)之间。用饱和氯化钠水溶液(3mL)洗涤有机层。使经过洗涤的有机层经硫酸钠干燥。过滤经过干燥的溶液。向溶液中加入硅藻土(约5g)并浓缩混合物。通过快速柱色谱法(40gRediSep RfGold<sup>®</sup>二氧化硅柱,用0-60%乙酸乙酯-庚烷的梯度洗脱)纯化所获得的残余物,得到标题化合物(945mg,1.37mmol,72%产率,两个步骤)。MS(APCI<sup>+</sup>)m/z 591[M+H-C(O)OC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>]<sup>+</sup>。

[2286] 实施例226I: {[6-(苯甲氧基)-3-[(2S)-2-[(叔丁氧羰基)氨基]-6-甲基庚基]-4-乙烯基-2-氟苯基](三氟乙酰基)氨基}乙酸甲酯

[2287] 碳酸铯(890mg,2.73mmol,2.0当量)、乙烯基三氟硼酸钾(366mg,2.73mmol,2.0当量)、双(三苯基膦)二氯化钨(II)(48.0mg,0.07mmol,5.0mol%)和实施例226H的产物(945mg,1.37mmol,1当量)在20%水-二恶烷(v/v,11.0mL,0.15M)中的悬浮液设在装配隔片密封的螺旋盖的20mL闪烁小瓶中。通过反复经受真空(约5秒)然后用氮气回填(×3)对密封的反应混合物进行脱氧。将反应容器置于已经预热至80℃的加热块中。在80℃下将反应混合物搅拌1.5小时。然后将反应混合物加热至100℃。在100℃下将反应混合物搅拌3小时。然后将产物混合物冷却至23℃。通过硅藻土塞(3.0cm×1.0cm)过滤经过冷却的产物混合物。用乙酸乙酯(3×15mL)洗涤滤饼。合并滤液,并且将合并的滤液浓缩。使所获得的残余物分

配在乙酸乙酯(50mL)与水(10mL)之间。用饱和氯化钠水溶液(10mL)洗涤有机层。使经过洗涤的有机层经硫酸钠干燥。过滤经过干燥的溶液。向溶液中加入硅藻土(约5g)并浓缩混合物。通过快速柱色谱法(40g RediSep Rf Gold<sup>®</sup> 二氧化硅柱,用0-60% [v/v] 乙酸乙酯-庚烷的梯度洗脱)纯化所获得的残余物。所获得的标题化合物(623mg, <71% 产率)未进行进一步纯化便用于以下步骤中。MS (APCI<sup>+</sup>) m/z 538 [M-C(O)OC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>+H]<sup>+</sup>。

[2288] 实施例226J: { [6-(苯甲氧基)-3-((2S)-2-[(叔丁氧羰基)氨基]-6-甲基庚基)-2-氟-4-甲酰基苯基] (三氟乙酰基)氨基} 乙酸甲酯

[2289] 在23℃下将N-甲基吗啉N-氧化物在水中的溶液(50% w/v, 0.69mL, 2.93mmol, 3.0当量)加入二水合钷酸钾(14.0mg, 0.04mmol, 4.0mol%)和实施例226I的产物(623mg, 0.98mmol, 1当量)在25%水-四氢呋喃混合物(v/v, 10mL, 约0.1M)中的悬浮液中。在23℃下将反应混合物搅拌18小时。在23℃下一次性加入偏过碘酸钠(209mg, 0.975mmol, 1.0当量)。在23℃下将反应混合物搅拌6小时。在23℃下一次性加入额外的偏过碘酸钠(187mg, 0.86mmol, 0.89当量)。在23℃下将反应混合物搅拌30分钟。然后用饱和硫代硫酸钠水溶液(10mL)、水(5mL)和乙酸乙酯(50mL)相继稀释产物混合物。在23℃下将经过稀释的混合物搅拌15分钟。然后将所得两相混合物转移至分液漏斗,并分离所形成的层。用乙酸乙酯(2×25mL)萃取水层。合并有机层,并且将合并的有机层用饱和硫代硫酸钠水溶液(10mL)和饱和氯化钠水溶液(15mL)相继洗涤。使经过洗涤的有机层经硫酸钠干燥。过滤经过干燥的溶液,并浓缩滤液。所获得的标题化合物未进行进一步纯化便用于以下步骤。MS (APCI<sup>+</sup>) m/z 541 [M-C(O)OC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>+H]<sup>+</sup>。

[2290] 实施例226K: (3S)-7-(苯甲氧基)-5-氟-6-[(2-甲氧基-2-氧代乙基)(三氟乙酰基)氨基]-3-(4-甲基戊基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-甲酸叔丁酯

[2291] 在-78℃下将三乙基硅烷(0.86mL, 5.36mmol, 5.5当量)和三氟化硼乙醚合物(0.62mL, 4.8mmol, 5.0当量)依序逐滴加入实施例226J的产物(标称0.98mmol, 1当量)在二氯甲烷(10.0mL)中的溶液中。在-78℃下将反应混合物搅拌45分钟。然后用饱和碳酸氢钠水溶液(4mL)和水(1mL)相继稀释产物混合物。在1小时内随搅拌将经过稀释的混合物升温至23℃。然后将所得两相混合物转移至分液漏斗,并分离所形成的层。用二氯甲烷(15mL)萃取水层。合并有机层,并且将合并的有机层用饱和氯化钠水溶液(5mL)洗涤。使经过洗涤的有机层经硫酸钠干燥。过滤经过干燥的溶液。向溶液中加入硅藻土(约5g)并浓缩混合物。通过快速柱色谱法(40g RediSep Rf Gold<sup>®</sup> 二氧化硅柱,用0-25% [v/v] 乙酸乙酯-庚烷的梯度洗脱)纯化所获得的残余物。收集含有产物的级分并浓缩。所获得的标题化合物(<400mg, <66%, 两个步骤)未进行进一步纯化便用于以下步骤中。MS (APCI<sup>+</sup>) m/z 525 [M+H-C(O)OC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>]<sup>+</sup>。

[2292] 实施例226L: (3S)-7-(苯甲氧基)-5-氟-6-[(2-甲氧基-2-氧代乙基)氨基]-3-(4-甲基戊基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-甲酸叔丁酯

[2293] 在23℃下,在氮气下,在配备有释压隔片螺旋帽的20mL闪烁小瓶中将甲醇钠在甲醇中的溶液(25% w/v, 0.35mL, 1.60mmol, 2.5当量)加入实施例226K的产物(约400mg, 约0.64mmol, 1当量)在无水甲醇中的溶液(3.2mL, 0.2M)中。使密封的反应混合物经受真空(约5秒),然后用氮气回填(3次)。将密封的反应混合物置于已经预热至60℃的加热块中。在60℃下将反应混合物搅拌10分钟。然后将反应混合物冷却至23℃。在23℃下将氯化氢在二恶

烷中的溶液(4M, 0.80mL, 3.20mmol, 5当量)加入经过冷却的反应混合物中。在23℃下将反应混合物搅拌10分钟。用乙酸乙酯(30mL)、水(3mL)和饱和氯化钠水溶液(5mL)相继稀释产物混合物。然后将所得两相混合物转移至分液漏斗,并分离所形成的层。用乙酸乙酯(3×15mL)萃取水层。合并有机层,并且将合并的有机层用饱和氯化钠水溶液(7mL)洗涤。使经过洗涤的有机层经硫酸钠干燥。过滤经过干燥的溶液,并浓缩滤液。所获得的标题化合物未进行进一步纯化便用于以下步骤中。MS (APCI<sup>+</sup>) m/z 529 [M+H]<sup>+</sup>。

[2294] 实施例226M: (3S)-7-(苯甲氧基)-5-氟-6-[(2-甲氧基-2-氧代乙基)({[(丙-2-烯-1-基)氧基]羰基}氨磺酰基)氨基]-3-(4-甲基戊基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-甲酸叔丁酯

[2295] 在0℃下将烯丙醇(0.05mL, 0.74mmol, 1.2当量)加入异氰酸氯磺酰酯(0.06mL, 0.69mmol, 1.1当量)在二氯甲烷(3.20mL)中的溶液中。在0℃下将反应混合物搅拌1小时。在0℃下逐滴加入实施例226L的产物(标称0.64mmol, 1当量)和三乙胺(0.27mL, 1.92mmol, 3.0当量)在二氯甲烷中的溶液(3.20mL, 0.1M总体)。在0℃下将反应混合物搅拌2小时。用饱和氯化钠水溶液(3mL)稀释产物混合物。然后将所得两相混合物转移至分液漏斗,并分离所形成的层。用二氯甲烷(2×5mL)萃取水层。合并有机层,并且使合并的有机层经硫酸钠干燥。过滤经过干燥的溶液,并浓缩滤液。所获得的标题化合物未进行进一步纯化便用于以下步骤中。MS (APCI<sup>+</sup>) m/z 709 [M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>。

[2296] 实施例226N: (3S)-7-(苯甲氧基)-5-氟-3-(4-甲基戊基)-6-(1,1,4-三氧代-1λ<sup>6</sup>, 2,5-噻二唑烷-2-基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-甲酸叔丁酯

[2297] 在23℃下在氮气下将甲醇钠在甲醇中的溶液(0.5M, 3.84mL, 1.92mmol, 3.0当量)加入实施例226M的产物(标称0.64mmol, 1当量)和四(三苯基膦)钯(0)(37mg, 0.03mmol, 0.05当量)在无水甲醇中的悬浮液(2.0mL, 0.32M)中。密封反应容器(具有配备隔片的螺旋盖的20mL释压小瓶)。通过反复经受真空(约5秒)然后用氮气回填(×3)对密封的反应混合物进行脱氧。将反应容器置于已经预热至60℃的加热块中。在60℃下将反应混合物搅拌10分钟,然后将反应混合物冷却至23℃。使经过冷却的混合物分配在盐酸水溶液(3.0M, 2.5mL)与乙酸乙酯(15mL)之间。用乙酸乙酯(10mL)萃取水层。合并有机层,并且使合并的有机层经硫酸钠干燥。过滤经过干燥的溶液。向滤液中加入硅藻土(约7g)并浓缩混合物。通过快速柱色谱法(12g RediSep Rf Gold<sup>®</sup>二氧化硅柱,用0-100%乙腈-乙酸乙酯梯度洗脱)纯化所获得的残余物,得到标题化合物(284mg, 0.493mmol, 77%产率)。MS (APCI<sup>+</sup>) m/z 593 [M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>。

[2298] 实施例226O: 5-[(3S)-7-(苯甲氧基)-5-氟-3-(4-甲基戊基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基]-1λ<sup>6</sup>, 2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮

[2299] 在-78℃下将三氯化硼在二氯甲烷中的溶液(1.0M, 7.00mL, 7.00mmol, 14.2当量)缓慢加入实施例226N的产物(标称0.493mmol, 1当量)和五甲基苯(80mg, 0.54mmol, 1.1当量)在二氯甲烷中的溶液中。立即去除冷却浴并且替换为独立的0℃冷却浴。反应混合物在1小时内升温至0℃。将反应混合物冷却至-78℃。在-78℃下缓慢加入额外的三氯化硼在二氯甲烷中的溶液(1.0M, 5.00mL, 5.00mmol, 10.1当量)。立即去除冷却浴并且替换为独立的0℃冷却浴。反应混合物在30分钟内升温至0℃。将产物混合物冷却至-78℃。在-78℃下用乙醇(5.0mL)缓慢稀释混合物。浓缩经过稀释的混合物。所获得的标题化合物未进行进一步纯化

便用于以下步骤中。MS (APCI<sup>+</sup>) m/z 476 [M+H]<sup>+</sup>。

[2300] 实施例226P: 5-[ (3S) -5-氟-7-羟基-3-(4-甲基戊基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-6-基]-1 $\lambda$ <sup>6</sup>,2,5-噻二唑烷-1,1,3-三酮氨盐

[2301] 将实施例2260的产物(标称0.493mmol,1当量)、钯/碳(10%重量,52mg,0.05mmol,0.1当量)和甲酸铵(155mg,2.47mmol,5.0当量)在乙醇(5.00mL,约0.1M)中的悬浮液密封在具有配备隔片的螺旋帽的20mL释压小瓶中。将密封的反应容器置于已经预热至60℃的加热块中。在60℃下将反应混合物搅拌4小时。将产物混合物冷却至23℃。经硅藻土塞(0.5cm×1.0cm)过滤经过冷却的产物混合物。用甲醇(3×3mL)冲洗滤饼。合并滤液,并且将合并的滤液浓缩。通过反相快速柱色谱法(100g RediSep Rf Gold<sup>®</sup>C18柱,用5-100%甲醇-0.025M碳酸氢铵水溶液[用固体二氧化碳进行酸化]梯度洗脱)所获得的残余物,得到回收起始物质(18.5mg,8%) and 标题化合物(5.5mg,0.014mmol,3%产率,2个步骤)。<sup>1</sup>H NMR(600MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 6.55(s,1H),4.19(s,2H),3.95(s,2H),2.93(dd,J=16.7,4.7Hz,1H),2.46(dd,J=16.8,11.1Hz,1H),1.71-1.65(m,1H),1.61-1.52(m,2H),1.46-1.39(m,2H),1.23-1.17(m,2H),0.91-0.86(m,7H);MS(APCI<sup>+</sup>) m/z 386 [M+H]<sup>+</sup>。

[2302] 生物学测定

[2303] 缩写

[2304] BSA用于牛血清白蛋白;DMEM用于杜尔贝科氏改进伊格尔氏培养基(Dulbecco's modified Eagle's medium);DMSO用于二甲亚砜;DTT用于二硫苏糖醇;EDTA用于乙二胺四乙酸;EGTA用于乙二醇-双(2-氨基乙醚)-N,N,N',N'-四乙酸;FBS用于胎牛血清;HEPES用于4-(2-羟基乙基)哌嗪-1-乙磺酸;IFN $\gamma$ 用于干扰素 $\gamma$ ;PBS用于磷酸盐缓冲生理盐水;PE标记用于藻红素标记;RPMI 1640用于罗斯维尔公园纪念研究所(Roswell Park Memorial Institute)1640培养基;S-MEM用于施平纳(Spinner)改进伊格尔氏最低必需培养基;TNF $\alpha$ 用于肿瘤坏死因子 $\alpha$ ;以及Tweeen<sup>®</sup>20用于聚乙二醇脱水山梨醇单月桂酸酯。

[2305] 实施例227:用于测定PTPN2抑制剂的功效的迁移率变化测定

[2306] 在体外酶反应中使用内部His标签化PTPN2(TC45)蛋白(SEQ ID NO:1)测定化合物活性。用于测定活性的酶测定是使用Caliper Life Sciences的LabChip EZ Reader的迁移率变化测定。在测定缓冲液(50mM HEPES pH 7.5、1mM EGTA、10mM EDTA、0.01% Tweeen<sup>®</sup>20和2mM DTT)中进行酶反应。使用Labcyte Echo以不同的浓度(12个点,1:3稀释度)将化合物分配在白色384孔ProxiPlate<sup>™</sup>(PerkinElmer目录号6008289)平板上。在室温下将酶(0.5nM)与化合物一起孵育10分钟。然后将底物(磷酸化胰岛素受体探针序列:((OG488)-(NH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>2</sub>-CO)-T-R-D-I-(PY)-E-T-D-Y-Y-R-K-K-NH<sub>2</sub>)(SEQ ID NO:2)以2 $\mu$ M加入平板,并且在室温下再孵育10分钟。最后,将淬灭溶液(水和4-溴-3-(2-氧代-2-丙氧基乙氧基)-5-(3-{[1-(苯基甲磺酰基)哌啶-4-基]氨基}苯基)噻吩-2-甲酸)加入平板,然后在EZ Reader(激发488nm,发射530nm)上运作以测量转化%(被PTPN2脱磷酸化的磷酸化底物的量)。每一个平板具有100%对照(抑制剂:4-溴-3-(2-氧代-2-丙氧基乙氧基)-5-(3-{[1-(苯基甲磺酰基)哌啶-4-基]氨基}苯基)噻吩-2-甲酸)和0%对照(DMSO),用于计算抑制%。然后使用抑制%计算IC<sub>50</sub>值。

[2307] 实施例228:用于测定PTPN1抑制剂的功效的迁移率变化测定(MSA)

[2308] 在体外酶反应中使用内部His标签化全长PTPN1蛋白(SEQ ID NO:3)测定化合物活

性。用于测定活性的酶测定是使用Caliper Life Sciences的LabChip EZ Reader的迁移率变化测定。在测定缓冲液(50mM HEPES pH 7.5、1mM EGTA、10mM EDTA、0.01% Tween<sup>®</sup> 20和2mM DTT)中进行酶反应。使用Labcyte Echo<sup>®</sup>液体处理器以不同的浓度(12个点,1:3稀释度)将化合物分配在白色384孔ProxiPlate<sup>™</sup>(PerkinElmer目录号6008289)平板上。在室温下将酶(0.5nM)与化合物一起孵育10分钟。然后将底物(磷酸化胰岛素受体探针序列:((OG488)-(NH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>2</sub>-CO)-T-R-D-I-(PY)-E-T-D-Y-Y-R-K-K-NH<sub>2</sub>)(SEQ ID NO:2)以2μM加入平板,并且在室温下再孵育10分钟。最后,向平板加入淬灭溶液(水和4-溴-3-(2-氧代-2-丙氧基乙氧基)-5-(3-{[1-(苯基甲磺酰基)哌啶-4-基]氨基}苯基)噻吩-2-甲酸),然后在EZ Reader(激发488nm,发射530nm)上运作以测量转化%(被PTPN1脱磷酸化的磷酸化底物的量)。每一个平板具有100%对照(抑制剂:4-溴-3-(2-氧代-2-丙氧基乙氧基)-5-(3-{[1-(苯基甲磺酰基)哌啶-4-基]氨基}苯基)噻吩-2-甲酸)和0%对照(DMSO),用于计算抑制%。然后使用抑制%计算IC<sub>50</sub>值。

[2309] 以下表2汇总了PTPN2 MSA测定和PTPN1 MSA测定用于本发明的示例性化合物时获得的IC<sub>50</sub>数据。在该表中,“A”表示IC<sub>50</sub>小于1nM;“B”表示IC<sub>50</sub>在1nM与10nM之间;“C”表示IC<sub>50</sub>是大于10nM至100nM;而“D”表示IC<sub>50</sub>大于100nM。

[2310] 表2:本发明的示例性化合物在PTPN2和PTPN1迁移率变化测定(MSA)中的IC<sub>50</sub>值。

[2311]

化合物 编号	PTPN2 MSA IC <sub>50</sub> (nM)	PTPN1 MSA IC <sub>50</sub> (nM)	化合物 编号	PTPN2 MSA IC <sub>50</sub> (nM)	PTPN1 MSA IC <sub>50</sub> (nM)
100	C	B	101	B	B
102	A	B	103	C	
104	C	C	105	B	B
106	C	C	107	C	C
108	C	C	109	C	C
110	C	C	111	C	C
112	D	D	113	D	D
114	C	C	115	C	C
116	C	C	117	C	C
118	B	B	119	B	B
120	B	B	121	B	C
122	B	C	123	B	B

[2312]

124	B	B	125	B	C
126	B	B	127	B	B
128	B	B	129	B	B
130	B	B	131	B	B
132	C	C	133	B	B
134	C	C	135	C	C
136	C	C	137	A	B
138	C	C	139	B	C
140	C	C	141	B	C
142	B	C	143	C	D
144	B	C	145	C	C
146	B		147	C	C
148	A	A	149	B	C
150	B	B	151	B	C
152	B		153	C	C
154	B	C	155	C	C
156	B	B	157	B	C
158	C	D	159	C	C
160	C	C	161	B	C
162	B	C	163	C	D
164	C	D	165	C	C
166	A	B	167	B	C
168	C	C	169	C	
170	C	D	171	B	B
172	C	C	173	B	B
174	B	B	175	B	C
176	C	C	177	A	B
178	A	B	179	C	C
180	C	D	181	B	B
182	C	C	183	D	D
184	D	D	185	B	B
186	C	C	187	B	B
188	C	C	189	B	D
190	B	C	191	C	C
192	C	C	193	D	C
194	B	B	195	C	C
196	C	C	197	C	C
198	C	D	199	A	A
200	A	A	201	A	A
202	A	B	203	A	B
204	A	B	205	B	C
206	C	C	207	C	C

[2313]

208	C	C	209	B	B
210	D	C	211	B	B
212	D	D	213	D	D
214	C	C	215	D	D
216	D	D	217	D	D
218	D	C	219	C	C
220	C	C	221	C	B
222	C	C	223	C	B
224	D	C	225	B	C
226	C	C	227	D	D
228	D	C	229	C	C
230	D	C	231	C	B
232	D	C	233	D	C
234	C	B	235	C	C
236	D	C	237	D	D
238	B	B	239	B	B
240	C	D	241	C	C
242	C	C	243	B	B
244	C	C	245	C	C
246	C	C	247	C	C
248	C	C	249	C	C
250	C	C	251	C	C
252	D	D	253	B	B
254	C	C	255	D	C
256	B	B	257	B	B
258	B	B	259	C	C
260	B	B	261	C	C
262	C	B	263	C	
264	C	C	265	C	
266	B	B	267	C	
268	C	C	269	B	B
270	C	C	271	C	C
272	C	C	273	B	B
274	B	B	275	C	C
276	A	B	277	B	C
278	C	C	279	C	C
280	D	D	281	C	C
282	C	C	283	C	D
284	C	C	285	C	
286	B	B	287	C	D
288	C	B	289	C	D
290	B	B	291	B	B

[2314]

292	C	C	293	C	C
294	C	C	295	C	D
296	C	D	297	A	B
298	C	C	299	B	C
300	B	B	301	C	D
302	B	C	303	B	
304	D	D	305	C	C
306	D	D	307	B	B
308	B	B	309	C	C
310	C	C	311	B	B
312	C	C	313	B	C
314	C	D	315	B	C
316	C	D	317	C	D
318	B	C	319	C	D
320	D	D	321	B	B
322	C		323	B	
324	B		325	B	

[2315] 实施例229:B16F10 IFN $\gamma$  诱导的细胞生长抑制测定

[2316] 将B16F10小鼠黑素瘤细胞(ATCC目录号CRL-6475,Manassas,VA)以500个细胞/孔的密度接种在384孔透明底平板(Corning目录号3765,Corning,NY)中25 $\mu$ L总体积的DMEM+10%FBS(Sigma目录号D6429和Sigma目录号F4135,St.Louis,MO)中。允许细胞在37 $^{\circ}$ C+5%CO<sub>2</sub>下粘附过夜。第二天,将12.5 $\mu$ L小鼠IFN $\gamma$ (RD systems目录号485-MI/CF,Minneapolis,MN)以2ng/mL的浓度加入平板的一半(第13-24列)中,最终测定浓度是0.5ng/mL IFN $\gamma$ 。向平板的其余部分(第1-12列)仅加入培养基(12.5 $\mu$ L DMEM+10%FBS)。接下来,将以100mM重新悬浮在DMSO(Sigma目录号D2650)中的化合物以半对数稀释方式稀释在DMSO中,范围是100mM至0.001mM,并且包括仅有DMSO的对照组。将化合物/DMSO稀释液进一步1:250稀释在DMEM+10%FBS中,并且将12.5 $\mu$ L这些稀释液一式三份加入两个处理组(存在和不存在IFN $\gamma$ )的细胞。最终化合物浓度在100 $\mu$ M至0.001 $\mu$ M范围内,最终DMSO浓度是0.1%。化合物仅给与内部的240个孔,避免平板外部2个孔的周边,从而将边缘作用减至最小。最后,将平板负载至维持在37 $^{\circ}$ C+5%CO<sub>2</sub>孵育箱中的IncuCyte<sup>®</sup>S3活细胞分析系统(Essen Bioscience-Sartorius,Ann Arbor,MI)中,允许平衡2小时,并且每6小时成像,持续5天。在存在和不存在IFN $\gamma$ 的情况下测量化合物稀释液随时间的汇合度。当“DMSO/无IFN $\gamma$ ”对照组达到汇合度>95%时,获得生长抑制值。在这些时间点,针对每一种化合物计算每个化合物剂量水平下相对于“DMSO/存在IFN $\gamma$ ”对照组的生长抑制百分比并用于确定IC<sub>50</sub>。

[2317] 寻找抑制肿瘤生长的新颖策略是肿瘤药物发现中的一个活跃研究领域。某些癌症类型(尤其黑素瘤)的生长可以通过免疫系统细胞如T细胞或NK细胞产生的细胞因子IFN $\gamma$ 加以抑制。消除IFN $\gamma$ 信号传导会促进肿瘤生长。相反,增强IFN $\gamma$ 信号传导将扩增肿瘤生长抑制。因为PTPN2和PTPN1是细胞因子信号传导(包括通过JAK和STAT蛋白脱磷酸化进行的IFN $\gamma$ 信号传导)的负调控剂,所以有效的化合物应当在IFN $\gamma$ 存在下促进肿瘤生长停滞。

[2318] 本发明化合物在IFN $\gamma$ 存在下扩增了B16F10黑素瘤生长抑制。重要的是,在不存在

IFN  $\gamma$  时未观测到肿瘤生长抑制,表明所述化合物的中靶机制。

[2319] 以下表3汇总了本发明的示例性化合物的B16F10 IFN  $\gamma$  诱导的细胞生长抑制IC<sub>50</sub>值。在该表中,“A”表示IC<sub>50</sub>小于1 $\mu$ M;“B”表示IC<sub>50</sub>在1 $\mu$ M与10 $\mu$ M之间;“C”表示IC<sub>50</sub>为大于10 $\mu$ M至100 $\mu$ M;而“D”表示IC<sub>50</sub>大于100 $\mu$ M。

[2320] 表3:本发明的示例性化合物在B16F10 IFN  $\gamma$  诱导的细胞生长抑制(GI)测定中的IC<sub>50</sub>值。

化合物编号	B16F10 GI IC50 ( $\mu$ M)	化合物编号	B16F10 GI IC50 ( $\mu$ M)
[2321] 102	A	103	B
104	C	106	C
107	C	108	C

[2322]

109	C	111	C
112	C	116	B
117	B	118	A
119	B	120	A
122	B	123	B
124	A	125	C
126	B	127	A
128	B	129	A
130	B	131	A
133	A	134	B
135	B	136	D
137	C	139	C
142	C	143	B
145	B	146	A
148	A	150	B
151	B	153	D
155	C	156	A
157	B	161	C
166	A	169	C
172	B	173	A
174	A	175	A
177	A	178	A
179	B	180	B
184	C	185	A
187	A	188	A
189	B	190	B
194	B	196	B
197	B	199	A
200	A	202	A
203	A	205	B
206	B	208	C
209	B	211	A
214	B	217	B
218	C	221	B
223	A	225	B
229	B	231	B
234	B	235	B
238	B	241	C
243	B	245	B
247	C	250	D
251	B	252	C
253	B	254	B

[2323]	<b>255</b>	<b>B</b>	<b>257</b>	<b>B</b>
	<b>258</b>	<b>B</b>	<b>259</b>	<b>B</b>
	<b>260</b>	<b>A</b>	<b>262</b>	<b>C</b>
	<b>268</b>	<b>B</b>	<b>269</b>	<b>C</b>
	<b>276</b>	<b>B</b>	<b>286</b>	<b>B</b>
	<b>288</b>	<b>B</b>	<b>291</b>	<b>A</b>
	<b>292</b>	<b>B</b>	<b>293</b>	<b>B</b>
	<b>306</b>	<b>D</b>	<b>307</b>	<b>A</b>
	<b>308</b>	<b>A</b>		

[2324] 实施例230:人全血pSTAT1近端药效学(PD)测定

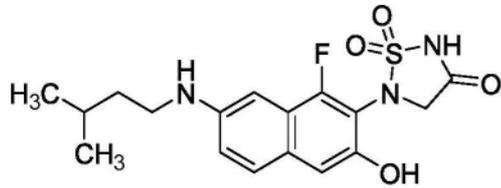
[2325] 人血样品是根据AbbVie的职业安全与健康方案通过内部AbbVie Inc血液捐献计划获得。在实验开始前,通过静脉穿刺将血液收集到肝素钠涂覆过的真空血液收集管中,并且保持在室温下不超过1小时。将人血样品(90 $\mu$ L)加入96孔平板的含有10 $\mu$ L具有增加浓度的化合物的10 $\times$ 工作储备液的个别孔中,以达到0.025 $\mu$ M至500 $\mu$ M范围内的最终浓度,并且在37 $^{\circ}$ C下孵育3小时。为了诱导STAT1磷酸化,然后将样品用重组人类IFN $\gamma$ (R&D Systems,目录号285-IF,Minneapolis,MN;100nM最终浓度)处理20分钟,并且加入3 $\mu$ L/孔BV421标记的抗CD14表面抗体(Biolegend,San Diego,CA,目录号301830),45分钟后用BD Phosflow溶解/固定缓冲液(BD Biosciences,San Jose,CA,目录号558049)进行固定和红细胞溶解。然后在冰上通过加入BD Perm III缓冲液(BD Biosciences,San Jose,CA,目录号558050)渗透细胞并存储在-80 $^{\circ}$ C下直至使用。染色前,用含0.1%BSA的PBS洗涤细胞。将优化浓度的BUV395标记的抗CD45(BD Biosciences,San Jose,CA,目录号563792)和PE标记的抗磷酸STAT1(pY701;Invitrogen,Carlsbad,CA,目录号12-9008-42)抗体加入细胞悬浮液中并孵育2小时。用含有0.1%BSA的PBS洗涤细胞,并且在BD LSRFortessa<sup>TM</sup> X20流式细胞仪(BD Biosciences,San Jose,CA)上使用BD FACSDiva<sup>TM</sup>软件进行分析。使用FlowJo V10分析软件(Flow Jo LLC,Ashland,OR)分析数据。通过CD14+单核细胞中pSTAT1的平均荧光强度(MFI)来测量STAT磷酸化的量。使用四参数对数非线性回归模型(据此计算半最大有效浓度(EC<sub>50</sub>))确定化合物剂量反应曲线。所有统计分析都利用GraphPad软件(San Diego,CA)。

[2326] 蛋白酪氨酸磷酸酶PTPN2和PTPN1是若干细胞途径,尤其是JAK/STAT介导的细胞因子信号传导(例如IFN $\gamma$ 、IFN $\alpha$ 、IL2)的负调控剂。抑制PTPN2/N1有望通过延迟STAT蛋白脱磷酸化而升高STAT磷酸化。通过测量作为人全血中近端翻译药效学标记物的直接PTPN2/N1靶标STAT1的磷酸化来评估化合物对IFN $\gamma$ 信号传导的影响。全血中含有的细胞提供了密切生理学相关环境,以及有助于评估小分子蛋白质结合特征和可作用于其靶标的游离药物的量。在掺有活性化合物的人全血中,用IFN $\gamma$ 刺激之后观测到STAT1磷酸化的剂量依赖性增强。本发明化合物扩增了IFN $\gamma$ 诱导的STAT1磷酸化。以下表4汇总了本发明的示例性化合物的pSTAT EC<sub>50</sub>值。

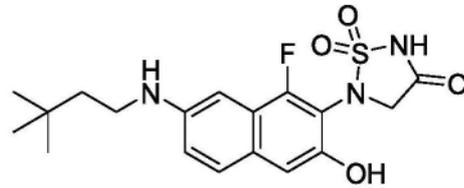
[2327] 蛋白酪氨酸磷酸酶PTPN2和PTPN1是若干细胞途径,尤其是JAK/STAT介导的细胞因子信号传导(例如IFN $\gamma$ 、IFN $\alpha$ 、IL2)的负调控剂。抑制PTPN2/N1有望通过延迟STAT蛋白脱磷酸化而升高STAT磷酸化。通过测量作为人全血中近端翻译药效学标记物的直接PTPN2/N1靶标STAT1的磷酸化来评估化合物对IFN $\gamma$ 信号传导的影响。全血中含有的细胞提供了密切生

理学相关环境,以及有助于评估小分子蛋白质结合特征和可作用于其靶标的游离药物的量。在掺有活性化合物的人全血中,用IFN  $\gamma$  刺激之后观测到STAT1磷酸化的剂量依赖性增强。本发明化合物扩增了IFN  $\gamma$  诱导的STAT1磷酸化。以下表4汇总了本发明的示例性化合物的pSTAT EC<sub>50</sub>值。

[2328] 表4:所选化合物在B16F10生长抑制测定中的IC<sub>50</sub>值与人全血中IFN  $\gamma$  诱导的STAT1磷酸化的EC<sub>50</sub>值的比较。

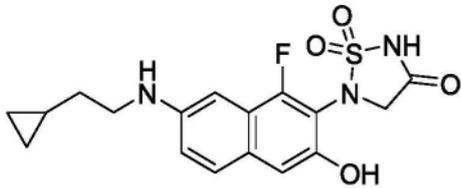


化合物 V

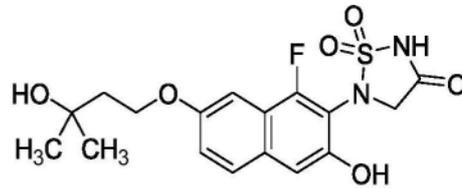


化合物 W

[2329]



化合物 X



化合物 Y



化合物 Z

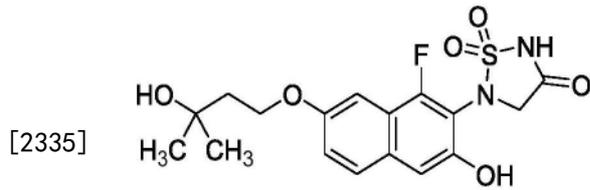
化合物	B16F10 生长抑制 IC <sub>50</sub> (μM)	人全血 IFN $\gamma$ 诱导的 pSTAT1 EC <sub>50</sub> (μM)
化合物 V	3.2	
化合物 W	4.1	
化合物 X	4.1	
化合物 Y	5.8	38
化合物 Z	17.8	>500
<b>118</b>	0.11	0.58
<b>133</b>	0.22	1.6
<b>146</b>	<0.05	0.4
<b>177</b>	0.14	2
<b>199</b>	<0.05	0.83
<b>200</b>	<0.05	2.4
<b>259</b>	1.5	14.2
<b>260</b>	0.18	4.4

[2331] 实施例231:T细胞功能测定

[2332] 使用MACS泛T细胞分离试剂盒II (Miltenyi Biotec, Auburn, CA), 根据制造商的说明书从C57BL6脾细胞分离泛T细胞。将分离的T细胞(200,000个细胞/孔,在96孔平底板中)在补充有10%FBS、50nM 2-巯基乙醇、100U/mL青霉素和100μg/mL链霉素的RPMI1640中培养,并且与0.3μM化合物或DMSO一起孵育,一式两份。1小时之后,以1:5珠粒与细胞比加入小鼠T细胞激活剂CD3/CD28Dynabeads (ThermoFisher Scientific, Waltham, MA)以刺激T细胞,持续3天。在不存在T细胞激活剂珠粒的情况下在存在或不存在化合物的情况下孵育T细胞,以评估化合物是否非特异性地刺激T细胞。刺激3天之后,收集上清液并使用MSD V-plex测定(Meso Scale Discovery, Rockville, MD)评估上清液中的IFN $\gamma$ 和TNF $\alpha$ 。

[2333] 增加T细胞激活并且最重要地增加T细胞功能是新颖免疫肿瘤学方法促进肿瘤免疫力的一种主要策略。使用初代T细胞的体外测定通常用于评估化合物对T细胞激活和功能的影响。

[2334] 对肿瘤免疫力重要的T细胞功能的解读是促炎性抗肿瘤生成细胞因子如IFN $\gamma$ 和TNF $\alpha$ 的产生。这可以通过检测体外刺激的T细胞的上清液中的细胞因子来评估。免疫刺激性化合物有望使IFN $\gamma$ 和TNF $\alpha$ 的产生增加。本发明化合物促进了受刺激的T细胞的IFN $\gamma$ 和TNF $\alpha$ 产生。重要的是,在不存在TCR刺激的情况下,化合物不会非特异性地增加IFN $\gamma$ 和TNF $\alpha$ 产生。以下表5汇总了对于本发明的示例性化合物,由被TCR刺激(抗CD3/CD28)或未受刺激(无刺激)3天的T细胞产生的IFN $\gamma$ 和TNF $\alpha$ 的量。



化合物 Y

[2336] 表5:来自T细胞功能测定的细胞因子数据。

[2337]

化合物编号	IFN $\gamma$ [pg/mL]		TNF $\alpha$ [pg/mL]	
	无刺激	抗 CD3/CD28	无刺激	抗 CD3/CD28
<b>DMSO</b>	1.1	49	1.1	73.7
<b>118</b>	1.8	261.3	1.1	159.1
<b>133</b>	1.0	204.1	0.8	142.0
<b>148</b>	1.0	168.4	0.8	123.4
<b>177</b>	1.0	168.2	0.7	113.7
<b>199</b>	1.8	212.9	1.1	147.8
<b>204</b>	1.8	148.8	1.1	105.4
<b>254</b>	0.7	97.0	1.1	91.2
<b>260</b>	0.8	139.6	1.1	100.0
<b>291</b>	0.7	83.3	1.1	91.2
<b>307</b>	1.2	66.7	1.1	89.5
<b>化合物 Y</b>	1.2	67.2	1.0	32.5

[2338] 实施例232.PTPN2抑制剂在MC38小鼠肿瘤模型中的体内功效和对药效学标记物的影响

[2339] 小鼠。

[2340] 所有实验都遵照AbbVie机构动物管理与使用委员会 (AbbVie's Institutional Animal Care and Use Committee) 和美国国家卫生研究院实验室动物管理与使用指南 (the National Institutes of Health Guide for Care and Use of Laboratory Animals) 指导方针,在实验室动物管理评估与认证协会 (the Association for the Assessment and Accreditation of Laboratory Animal Care) 认可的设施中进行。C57B1/6雌性小鼠是获自Charles River (Wilmington,MA)。将小鼠分组圈养,10只/笼。食物和水可任意取用。实验开始前使动物适应动物设施至少一周的时间段。在12小时光:12小时暗方案(光照0600小时)的光阶段对动物进行测试。

[2341] 肿瘤细胞接种和处理。

[2342] 使细胞体外生长至第3继代。在第0天,将总计 $1 \times 10^5$ 个活MC-38细胞皮下接种至雌性C57B1/6小鼠(7-12周龄)的右肋腹。注射体积是0.1mL并且由S-MEM与Matrigel® (Corning,NY,USA)的1:1混合物构成。在第14天对肿瘤进行大小匹配,并且小鼠的平均体重是约21g。大小匹配时的平均肿瘤体积(TV)是大约 $196 \pm 64 \text{mm}^3$ 。大小匹配后,在同一天开始处理。小鼠给药口服进行,每天两次(BID),在上午7点和下午5点,持续21天。用化合物118或

媒介对照物(n=15只小鼠/组)对小鼠给药(10mg/kg/剂量)。将化合物118配制在10%乙醇、30%PEG-400和60%Phosal-50PG中,并且以10mL/kg给药。每周三次计算肿瘤体积。通过电子卡尺对肿瘤长度(L)和宽度(W)进行测量,并且使用Study Director第3.1.399.22版(Studylog Systems, Inc, CA, USA)根据以下等式计算体积: $V=L \times W^2/2$ 。当肿瘤体积 $\leq 3000\text{mm}^3$ 或发生皮肤溃疡时对小鼠施以安乐死。对于测量肿瘤体积的每一个时间点,肿瘤生长抑制(TGI)计算为 $TGI=1-(\text{平均TV}_{\text{时间点(处理)}}/\text{平均TV}_{\text{时间点(媒介物)}})$ 。报告的 $TGI_{\text{最大值}}$ 是收集该治疗组的肿瘤体积的任何时间点的最大TGI值。

[2343] 小鼠全血中的pSTAT5流式细胞术测定。

[2344] 在给与化合物118的第8天(第16个剂量之后2小时)通过心脏穿刺从小鼠抽取全血至EDTA粉末涂覆过的管中。在 $37^\circ\text{C}$ 、5% $\text{CO}_2$ 下用 $10\mu\text{L}$ 鼠类IL-2刺激 $90\mu\text{L}$ 全血20分钟,以达到 $100\text{ng IL-2/mL}$ 的最终浓度(R&D Systems, Minneapolis, MN, 目录号402-ML)。刺激之后,在 $37^\circ\text{C}$ 下加入 $1.8\text{mL}$ 预升温的BD Phosflow溶解/固定缓冲液(BD Biosciences, San Jose, CA)后持续20分钟。在FACS缓冲液(含0.2%BSA的杜尔贝科氏PBS)中将细胞洗涤两次,并且在冰上在冷Perm缓冲液III(BD Biosciences, San Jose, CA)中孵育30分钟。用FACS缓冲液洗涤细胞并重新悬在 $50\mu\text{L}$ 含抗体的FACS缓冲液中,并且在室温下在轻缓振荡下染色3小时。加入的抗体是以下的组合:抗CD3-AF647,克隆145-2C11(Biolegend, 目录号564279);抗CD4-FITC,克隆GK1.5(Biolegend, San Diego, CA, 目录号100406);抗pSTAT5(pY694)-PE,克隆47(BD Biosciences, San Jose, CA, 目录号562077);抗CD45-BUV395,克隆30-F11(BD Biosciences, San Jose, CA, 目录号564279)。染色之后,用FACS缓冲液将细胞洗涤两次,并且在BD LSRFortessa™ X20流式细胞仪(BD Biosciences, San Jose, CA)上获取样品并使用FLoJo V10软件(FlowJo, Ashland, OR)进行分析。报告pSTAT5的平均荧光强度(MFI)作为对来自媒介物或化合物118处理的动物的CD3+T细胞群体中磷酸化STAT5的量的衡量。

[2345] 小鼠脾脏中的CD8 T细胞流式细胞术测定的颗粒酶B染色。

[2346] 在给与化合物118的第8天(第16个剂量之后2小时)将小鼠处死并切除脾脏。用gentleMACS解离器(Miltenyi Biotec, Bergisch Gladbach, Germany)解离脾脏,溶解红细胞,并制备单细胞悬浮液。在室温下用稀释在杜尔贝科氏PBS中的Zombie UV™可固定生存力试剂盒(Biolegend, San Diego, CA)将脾细胞染色10分钟以排除死细胞,然后在冰上使用稀释在autoMACS运作缓冲液(Miltenyi Biotec, Bergisch Gladbach, Germany)中的以下流式细胞术抗体针对表面标记物染色45分钟:Brilliant Violet 510标记的抗CD45、Brilliant Ultraviolet 395标记的抗CD3、Brilliant Violet 786标记的抗CD4、APC/Cy7标记的抗CD8。用autoMACS运作缓冲液将细胞洗涤两次,用固定/渗透缓冲液(FoxP3/转录因子染色缓冲液组;eBioscience)渗透,并且在冰上用稀释在渗透缓冲液(FoxP3/转录因子染色缓冲液组;eBioscience, San Diego, CA)中的PE标记的抗颗粒酶B抗体进行细胞内染色1小时。染色之后,用autoMACS运作缓冲液将细胞洗涤两次,并且在BD LSRFortessa™ X20流式细胞仪(BD Biosciences, San Jose, CA)上获取样品,并使用FLoJo V10软件(FlowJo, Ashland, OR)进行分析。报告了媒介物或化合物118处理的动物中CD8+T细胞群体内颗粒酶B+细胞的频率。

[2347] 小鼠血浆中的细胞因子测量。

[2348] 在给与化合物118的第8天(第16个剂量之后2小时)通过心脏穿刺从小鼠抽取全血

至EDTA粉末涂覆的管中,并通过离心制备血浆。使用Th1/Th2 Cytokine&Chemokine 20-Plex Mouse ProcartaPlex™第1小组 (Invitrogen, Carlsbad, CA) 测量血浆中的细胞因子。报告了媒介物或化合物118处理的动物中的IP10水平 (pg/mL)。

[2349] 结果

[2350] 最近描述了磷酸酶PTPN2及其高度同源对应物PTPN1的肿瘤细胞内表达是肿瘤定向免疫反应的负调控剂。PTPN2抑制肿瘤细胞内外源因子的信号传导级联,尤其是IFN  $\gamma$  受体下游的STAT分子的脱磷酸化的功能活性被定义为肿瘤细胞回避或抑制抗肿瘤免疫反应的能力的重要促成因素。为了证实这些主张,制造了PTPN2/N1的特异性抑制剂并且在体内同基因小鼠肿瘤模型中测试它们抑制肿瘤生长和引发抗肿瘤炎症的能力。小鼠在它们的后肋腹接种鼠类结肠腺癌MC-38。肿瘤细胞生长两周后,小鼠开始用媒介物或配制的化合物118进行口服BID处理,持续21天。化合物118被良好耐受,无明显不利健康事件。无论如何,在治疗7至10天内,在给与化合物118的动物中观察到明显的肿瘤停滞和萎缩。最后,化合物118处理的小鼠中有70%实现了完全治愈,并且总体TGI<sub>最大值</sub>是94% (表6)。用化合物118观察到显著肿瘤功效后进一步检查化合物在体内的直接靶标结合以及它们对抗肿瘤免疫反应的作用。

[2351] T细胞中的IL2信号传导促进了T细胞恒定和增殖。STAT5是IL2途径中的信号传导分子,并且是充当IL2信号传导的负调控剂的PTPN2和PTPN1的直接靶标。PTPN2/N1抑制剂有望增加用IL2刺激后的STAT5磷酸化。为了证明体内靶标结合,我们在用IL2离体刺激全血之后测量了来自给与PTPN2/N1抑制剂的动物的全血T细胞中的pSTAT5水平。在用化合物118处理的小鼠中,全血T细胞中的pSTAT5水平 (MFI = 1261  $\pm$  97) 是用媒介对照物处理的动物 (MFI = 802  $\pm$  52) 的1.6倍 (表6)。

[2352] 免疫疗法的一种理想效果是诱导可以提高肿瘤免疫力的功能细胞毒性T细胞。在化合物118处理的小鼠中,脾脏中细胞毒性CD8+T群体内产生功能颗粒酶B (GzB) 的细胞的频率 (4.3  $\pm$  0.9%) 是媒介对照物处理的动物 (1.1  $\pm$  0.1%) 的3.9倍 (表6)。

[2353] 因为PTPN2/N1抑制剂通过增加JAK和STAT信号传导分子的磷酸化来促进IFN  $\gamma$  信号传导并且IP10是IFN  $\gamma$  诱导的蛋白,所以PTPN2/N1抑制剂有望增加IP10产生。化合物118处理的小鼠血浆中的IP10水平 (256  $\pm$  30pg/mL) 是媒介对照物处理的动物 (153  $\pm$  15pg/mL) 的1.7倍 (表6)。

[2354] 表6:口服BID给与所指明的处理对MC-38同基因肿瘤模型中的肿瘤生长和PD标记物移动的影响。在整个研究中测定TGI<sub>最大值</sub>。在给药的第8天 (第16个剂量之后2小时) 评估PD标记物。数据表示为值  $\pm$  SEM。

化合物	与媒介物相比的肿瘤生长抑制(最大值) [%]	脾脏 CD8+ T 细胞内的 GzB+细胞%	IL2 刺激的全血 CD3+ T 细胞中的 pSTAT5 水平 [MFI]	血浆中的 IP10 [pg/mL]
媒介物	-	1.1 $\pm$ 0.1	802 $\pm$ 52	153 $\pm$ 15
118	94	4.3 $\pm$ 0.9	1261 $\pm$ 97	256 $\pm$ 30

[2355]

[2356] 等效方案和范围

[2357] 在权利要求书中,除非有相反说明或者从上下文显而易见,否则诸如“一”和“该”等冠词可能意指一或多于一。除非有相反说明或者从上下文显而易见,否则如果一个、多于一个或所有组成员存在于、用于指定产品或方法中或以其他方式与其有关,则被视为满足了在一个或多个组成员之间包括“或”的权利要求或发明描述。本发明包括仅一个组成员存在于、用于指定产品或方法中或者在其他方面有关的实施方案。本发明包括多于一个或所有组成员存在于、用于指定产品或方法中或以其他方式与其有关的实施方案。

[2358] 此外,本发明涵盖了来自所列权利要求中的一项或多项的一个或多个限制、要素、子句和描述性术语被引入另一项权利要求中的所有变化方案、组合和排列。举例来说,可以修改附属于另一项权利要求的任何权利要求以包括附属于相同基本权利要求的任何其他权利要求中所见的一个或多个限制。在要素被呈现为清单,例如呈马库西群组形式时,还公开了所述要素的各个子组,并且可以从组中去除任何要素。应当理解,一般来说,在本发明或本发明的方面被称为包括特定要素和/或特征时,本发明的某些实施方案或本发明的方面由或基本上由此类要素和/或特征组成。出于简便性目的,本文还没有以这种词语明确描述那些实施方案。还要注意,术语“包含”和“含有”希望是开放的并且允许包括其他要素或步骤。在提供范围时,包括端点。此外,除非另外说明或者从上下文和本领域普通技术人员的理解显而易见,否则被表达为范围的值在本发明的不同实施方案中可以采用所述范围内的任何具体值或子范围,除非上下文另外明确规定,否则直至所述范围的下限单位的十分之一。

[2359] 本申请参考了各种授权专利、公开专利申请、期刊文章和其他出版物,它们全部以引用的方式并入本文。如果并入的参考文献中的任一者与本说明书之间存在冲突,则应当以本说明书为准。另外,属于现有技术范围内的任何特定的本发明实施方案都可以从权利要求书中的任一项或多项明确排除。因为此类实施方案被认为对本领域普通技术人员是已知的,所以即便本文没有明确阐述排除,也可以将它们排除。任何特定的本发明实施方案都可以出于任何原因从任何权利要求中排除,无论是否与存在现有技术有关。

[2360] 本领域技术人员仅使用常规实验便将认识到或能够确定本文描述的具体实施方案的许多等效方案。本文描述的本发明实施方案的范围不希望局限于以上发明描述,而是如所附权利要求书中所述。本领域普通技术人员应当了解,可以在不背离如以下权利要求书中限定的本发明精神或范围的情况下对本发明描述进行各种改变和修改。