



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 119118872 A

(43) 申请公布日 2024.12.13

|                           |                       |
|---------------------------|-----------------------|
| (21) 申请号 202411225322.6   | C07D 209/34 (2006.01) |
| (22) 申请日 2021.03.18       | C07D 213/26 (2006.01) |
| (30) 优先权数据                | C07D 213/30 (2006.01) |
| 62/991,952 2020.03.19 US  | C07D 213/61 (2006.01) |
| 63/120,875 2020.12.03 US  | C07D 213/64 (2006.01) |
| (62) 分案原申请数据              | C07D 213/71 (2006.01) |
| 202180022951.7 2021.03.18 | C07D 213/73 (2006.01) |
| (71) 申请人 艾库斯生物科学有限公司      | C07D 213/74 (2006.01) |
| 地址 美国加利福尼亚州               | C07D 213/84 (2006.01) |
| (72) 发明人 J·W·比蒂 S·L·德鲁    | C07D 215/18 (2006.01) |
| M·埃普林 J·T·A·福尔尼尔          | C07D 215/36 (2006.01) |
| B·加尔 T·古尼                 | C07D 215/48 (2006.01) |
| K·T·黑尔西格 C·哈德曼            | C07D 217/02 (2006.01) |
| S·D·雅各布 J·L·杰弗里           | C07D 231/12 (2006.01) |
| J·卡利西亚克 K·V·劳森            | C07D 231/14 (2006.01) |
| M·R·雷乐蒂 E·A·林德赛           | C07D 231/56 (2006.01) |
| A·K·梅里安 D·曼达尔             | C07D 237/20 (2006.01) |
| G·马塔 H·文 J·P·鲍尔斯          | C07D 239/28 (2006.01) |
| B·R·罗森 Y·苏 A·T·陈          | C07D 239/42 (2006.01) |
| Z·王 X·严 K·余               | C07D 241/12 (2006.01) |
| (74) 专利代理机构 北京市柳沈律师事务所    | C07D 241/20 (2006.01) |
| 11105                     | C07D 249/06 (2006.01) |
| 专利代理师 刘香宜                 | C07D 249/08 (2006.01) |
| (51) Int.Cl.              | C07D 263/32 (2006.01) |
| C07C 255/52 (2006.01)     | C07D 263/56 (2006.01) |
| C07C 255/53 (2006.01)     | C07D 265/36 (2006.01) |
| C07C 255/59 (2006.01)     | C07D 277/24 (2006.01) |
| C07C 317/14 (2006.01)     | C07D 277/40 (2006.01) |
| C07C 317/22 (2006.01)     | C07D 277/56 (2006.01) |
| C07C 317/46 (2006.01)     | C07D 277/62 (2006.01) |
| C07C 317/44 (2006.01)     | C07D 307/83 (2006.01) |
|                           | C07D 307/88 (2006.01) |

(续)

权利要求书6页 说明书196页

CN 119118872 A

(54) 发明名称  
作为HIF-2 $\alpha$ 抑制剂的四氢化萘和四氢喹啉化合物

(57) 摘要  
本文描述了抑制HIF-2 $\alpha$ 的化合物和含有一

种或多种所述化合物的组合物以及合成所述化合物的方法。还描述了此类化合物和组合物用于治疗各种各样的疾病、障碍和病症的用途,所述疾病、障碍和病症包括至少部分地由HIF-2 $\alpha$ 介导的与癌症和免疫有关的病症。

[接上页]

(51) Int.Cl.

*C07D 311/58* (2006.01)

*C07D 401/04* (2006.01)

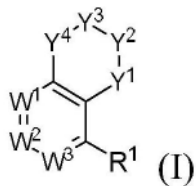
*C07D 409/04* (2006.01)

*C07D 413/04* (2006.01)

*C07D 471/04* (2006.01)

*C07D 487/04* (2006.01)

1. 式 (I) 表示的化合物



或其药学上可接受的盐, 其中:

$Y^1$ 、 $Y^2$ 、 $Y^3$ 和 $Y^4$ 各自独立地选自 $CR^2R^3$ 、 $NR^4$ 、 $CR^6R^7$ 、 $NR^7$ 、O、 $SO_2$ 和键; 且 $Y^1$ 、 $Y^2$ 、 $Y^3$ 和 $Y^4$ 中之一为 $CR^6R^7$ 或 $NR^7$ ; 且 $Y^1$ 、 $Y^2$ 、 $Y^3$ 和 $Y^4$ 中不超过一个为键;

$W^1$ 、 $W^2$ 和 $W^3$ 各自独立地选自 $CR^5$ 和N;

$R^1$ 选自H、卤素、羟基、CN、 $NO_2$ 、 $-NR^aR^b$ 、 $C_{1-4}$ 烷基、 $C_{1-4}$ 卤代烷基、 $C_{1-4}$ 烷氧基、 $C_{1-4}$ 卤代烷氧基、 $C_{1-4}$ 羟基烷基、 $C_{1-4}$ 烷氧基 $C_{1-4}$ 烷基、 $C_{3-8}$ 环烷基、 $-S(O)_2R^a$ 、 $-C(O)NR^aR^b$ 、 $-S(O)(=NH)R^a$ 和 $-S(O)NR^aR^b$ ;

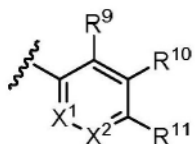
各个 $R^2$ 和 $R^3$ 各自独立地选自H、卤素、CN、 $NO_2$ 、OH、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 卤代烷基、 $C_{1-6}$ 烷氧基、 $C_{1-6}$ 卤代烷氧基、 $C_{1-6}$ 羟基烷基、 $C_{1-4}$ 烷氧基 $C_{1-4}$ 烷基、 $C_{3-8}$ 环烷基、 $-S(O)_2R^a$ 、 $-CO_2R^a$ 、 $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)NR^aR^b$ 、 $-S(O)_2NR^aR^b$ 、 $-S(O)(=NH)R^a$ 和 $-NR^aR^b$ ;

各个 $R^4$ 独立地选自H、 $C_{1-4}$ 烷基、 $C_{3-8}$ 环烷基和 $-C(O)R^a$ ;

各个 $R^5$ 独立地选自H、卤素、CN、 $NO_2$ 、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 卤代烷基、 $C_{1-6}$ 烷氧基、 $C_{1-6}$ 卤代烷氧基、 $C_{1-6}$ 羟基烷基、 $C_{1-4}$ 烷氧基 $C_{1-4}$ 烷基、 $C_{3-8}$ 环烷基、 $-S(O)_2R^a$ 、 $-CO_2R^a$ 、 $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)NR^aR^b$ 、 $-S(O)_2NR^aR^b$ 、 $-S(O)(=NH)R^a$ 和 $-NR^aR^b$ ;

$R^6$ 选自H、 $C_{1-4}$ 烷基、OH、F和CN;

$R^7$ 为具有下式的基团:



其中:

$X^1$ 为N或 $CR^{8a}$ ;

$X^2$ 为N或 $CR^{8b}$ ;

$R^{8a}$ 和 $R^{8b}$ 独立地选自H、卤素、CN、 $NO_2$ 、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 卤代烷基、 $C_{1-6}$ 烷氧基、 $C_{1-6}$ 卤代烷氧基、 $C_{1-6}$ 羟基烷基、 $C_{1-4}$ 烷氧基 $C_{1-4}$ 烷基、 $C_{3-6}$ 环烷基、 $-C(O)NR^aR^b$ 、 $-S(O)_2NR^aR^b$ 和 $-S(O)_2R^a$ ;

$R^9$ 和 $R^{10}$ 独立地选自H、卤素、CN、 $NO_2$ 、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 卤代烷基、 $C_{1-6}$ 烷氧基、 $C_{1-6}$ 卤代烷氧基、 $C_{1-6}$ 羟基烷基、 $C_{1-6}$ 羟基卤代烷基、 $C_{1-4}$ 烷氧基 $C_{1-4}$ 烷基、 $C_{3-8}$ 环烷基、 $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-C(O)NR^aR^b$ 、 $-S(O)_2NR^aR^b$ 和 $-S(O)_2R^a$ ;

$R^{11}$ 选自H、卤素、CN、 $NO_2$ 、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 卤代烷基、 $C_{1-6}$ 烷氧基、 $C_{1-6}$ 卤代烷氧基、 $C_{1-6}$ 羟基烷基、 $C_{1-6}$ 羟基卤代烷基、 $C_{1-4}$ 烷氧基 $C_{1-4}$ 烷基、 $C_{3-8}$ 环烷基、 $-C(O)NR^cR^b$ 、 $-S(O)_2NR^cR^b$ 、 $-S(O)(=NH)R^c$ 、 $-S(O)_2R^c$ 和具有1-3个选自N、O和S的杂原子作为环顶点的5-或6-元杂环或杂芳环; 其中所述杂环或杂芳环任选取代有1至3个独立选自以下的成员: 卤素、CN、 $NO_2$ 、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 卤代烷基、 $C_{1-6}$ 烷氧基、 $C_{1-6}$ 卤代烷氧基、 $C_{1-6}$ 羟基烷基、 $C_{1-6}$ 羟基卤代烷基和 $C_{1-4}$ 烷氧基 $C_{1-4}$ 烷基;

或 $R^9$ 和 $R^{10}$ 结合以形成5-元碳环或杂环或6-元碳环、杂环或杂芳环,其任选取代有一个或多个独立选自以下的取代基: $R^{12}$ 、 $R^{13}$ 、 $R^{14}$ 、 $R^{15}$ 、 $R^{16}$ 、 $R^{17}$ 、 $R^{18}$ 和 $R^{19}$ ,所述杂环或杂芳环各自具有1-4个选自N、O和S的杂原子作为环顶点;

或 $R^{10}$ 和 $R^{11}$ 结合以形成5-或6-元碳环、杂环或杂芳环,其任选取代有一个或多个独立选自以下的取代基: $R^{12}$ 、 $R^{13}$ 、 $R^{14}$ 、 $R^{15}$ 、 $R^{16}$ 、 $R^{17}$ 、 $R^{18}$ 和 $R^{19}$ ,所述杂环或杂芳环各自具有1-4个选自N、O和S的杂原子作为环顶点;

$R^{12}$ 、 $R^{13}$ 、 $R^{14}$ 、 $R^{15}$ 、 $R^{16}$ 、 $R^{17}$ 、 $R^{18}$ 和 $R^{19}$ 各自独立地选自H、卤素、CN、OH、 $C_{1-4}$ 烷基、 $C_{1-4}$ 卤代烷基、 $C_{1-4}$ 烷氧基、 $C_{1-4}$ 卤代烷氧基、 $C_{1-4}$ 羟基烷基、 $C_{1-4}$ 烷氧基 $C_{1-4}$ 烷基和 $-NR^aR^b$ ;或相同碳原子上的两个 $R^{12}$ 、 $R^{13}$ 、 $R^{14}$ 、 $R^{15}$ 、 $R^{16}$ 、 $R^{17}$ 、 $R^{18}$ 和 $R^{19}$ 基团结合以形成氧代基团;

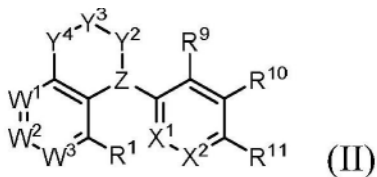
各个 $R^a$ 和 $R^b$ 独立地选自H、 $C_{1-8}$ 烷基、 $C_{1-8}$ 烷氧基、 $C_{1-8}$ 卤代烷基、 $C_{1-8}$ 卤代烷氧基和 $C_{1-8}$ 羟基烷基,且

$R^c$ ,当存在时,选自H、 $C_{1-8}$ 烷基、 $C_{1-8}$ 烷氧基、 $C_{1-8}$ 卤代烷基、 $C_{1-8}$ 卤代烷氧基、 $C_{1-8}$ 羟基烷基、 $C_{3-6}$ 环烷基、3-至6-元杂环烷基和5-或6-元杂芳基,所述杂环烷基或杂芳基环各自具有1-4个选自N、O和S的杂原子作为环顶点。

2. 权利要求1所述的化合物,或其药学上可接受的盐、水合物或溶剂化物,其中 $Y^2$ 、 $Y^3$ 和 $Y^4$ 各自为 $CR^2R^3$ 。

3. 权利要求1所述的化合物,或其药学上可接受的盐、水合物或溶剂化物,其中 $Y^2$ 和 $Y^3$ 各自为 $CR^2R^3$ ,且 $Y^4$ 为键。

4. 化合物,或其药学上可接受的盐、水合物或溶剂化物,所述化合物具有式(II):



其中

Z为N或 $CR^6$ ;

$Y^2$ 、 $Y^3$ 和 $Y^4$ 各自独立地选自 $CR^2R^3$ 、 $NR^4$ 、O、 $SO_2$ 和键;且 $Y^2$ 、 $Y^3$ 和 $Y^4$ 中不超过一个为键;

$W^1$ 、 $W^2$ 和 $W^3$ 各自独立地选自 $CR^5$ 和N;

$R^1$ 选自H、卤素、羟基、CN、 $NO_2$ 、 $-NR^aR^b$ 、 $C_{1-4}$ 烷基、 $C_{1-4}$ 卤代烷基、 $C_{1-4}$ 烷氧基、 $C_{1-4}$ 卤代烷氧基、 $C_{1-4}$ 羟基烷基、 $C_{1-4}$ 烷氧基 $C_{1-4}$ 烷基、 $C_{3-8}$ 环烷基、 $-S(O)_2R^a$ 、 $-C(O)NR^aR^b$ 、 $-S(O)(=NH)R^a$ 和 $-S(O)_2NR^aR^b$ ;

各个 $R^2$ 和 $R^3$ 各自独立地选自H、卤素、CN、 $NO_2$ 、OH、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 卤代烷基、 $C_{1-6}$ 烷氧基、 $C_{1-6}$ 卤代烷氧基、 $C_{1-6}$ 羟基烷基、 $C_{1-4}$ 烷氧基 $C_{1-4}$ 烷基、 $C_{3-8}$ 环烷基、 $-S(O)_2R^a$ 、 $-CO_2R^a$ 、 $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)NR^aR^b$ 、 $-S(O)_2NR^aR^b$ 、 $-S(O)(=NH)R^a$ 和 $-NR^aR^b$ ;

各个 $R^4$ 独立地选自H、 $C_{1-4}$ 烷基、 $C_{3-8}$ 环烷基和 $-C(O)R^a$ ,

各个 $R^5$ 独立地选自H、卤素、CN、 $NO_2$ 、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 卤代烷基、 $C_{1-6}$ 烷氧基、 $C_{1-6}$ 卤代烷氧基、 $C_{1-6}$ 羟基烷基、 $C_{1-4}$ 烷氧基 $C_{1-4}$ 烷基、 $C_{3-8}$ 环烷基、 $-S(O)_2R^a$ 、 $-CO_2R^a$ 、 $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)NR^aR^b$ 、 $-S(O)_2NR^aR^b$ 、 $-S(O)(=NH)R^a$ 和 $-NR^aR^b$ ;

$X^1$ 为N或 $CR^{8a}$ ;

$X^2$ 为N或 $CR^{8b}$ ;

$R^{8a}$ 和 $R^{8b}$ 独立地选自H、卤素、CN、 $NH_2$ 、 $NO_2$ 、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 卤代烷基、 $C_{1-6}$ 烷氧基、 $C_{1-6}$ 卤代烷氧基、 $C_{1-6}$ 羟基烷基、 $C_{1-4}$ 烷氧基、 $C_{1-4}$ 烷基、 $C_{3-6}$ 环烷基、 $-C(O)NR^aR^b$ 、 $-S(O)_2NR^aR^b$ 和 $-S(O)_2R^a$ ;

$R^9$ 和 $R^{10}$ 独立地选自H、卤素、CN、 $NO_2$ 、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 卤代烷基、 $C_{1-6}$ 烷氧基、 $C_{1-6}$ 卤代烷氧基、 $C_{1-6}$ 羟基烷基、 $C_{1-6}$ 羟基卤代烷基、 $C_{1-4}$ 烷氧基、 $C_{1-4}$ 烷基、 $C_{3-8}$ 环烷基、 $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-C(O)NR^aR^b$ 、 $-S(O)_2NR^aR^b$ 和 $-S(O)_2R^a$ ;

$R^{11}$ 选自H、卤素、CN、 $NO_2$ 、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 卤代烷基、 $C_{1-6}$ 烷氧基、 $C_{1-6}$ 卤代烷氧基、 $C_{1-6}$ 羟基烷基、 $C_{1-6}$ 羟基卤代烷基、 $C_{1-4}$ 烷氧基、 $C_{1-4}$ 烷基、 $C_{3-8}$ 环烷基、 $-NR^cR^b$ 、 $-C(O)NR^cR^b$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-S(O)_2NR^cR^b$ 、 $-S(O)(=NH)R^c$ 、 $-S(O)_2R^c$ 、苯基、5-至6-元杂环或5-至10-元杂芳环,其中所述杂环和杂芳环具有1-3个选自N、O和S的杂原子作为环顶点;其中所述苯基任选稠合至具有1-2个选自N、O和S的杂原子作为环顶点的5-或6-元杂环;且其中所述苯基、杂环或杂芳环任选取代有1至3个独立选自以下的成员:卤素、CN、 $NO_2$ 、 $NH_2$ 、 $C(O)NH_2$ 、 $S(O)_2CH_3$ 、 $-CH_2NH_2$ 、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 卤代烷基、 $C_{1-6}$ 烷氧基、 $C_{1-6}$ 卤代烷氧基、 $C_{1-6}$ 羟基烷基、 $C_{1-6}$ 羟基卤代烷基和 $C_{1-4}$ 烷氧基、 $C_{1-4}$ 烷基;任选地其中连接至杂环的相同碳的两个成员一起形成 $=CH_2$ 或氧代( $=O$ )基团;

或 $R^9$ 和 $R^{10}$ 结合以形成5-元碳环或杂环或6-元碳环、杂环或杂芳环,其任选取代有一个或多个独立选自以下的取代基: $R^{12}$ 、 $R^{13}$ 、 $R^{14}$ 、 $R^{15}$ 、 $R^{16}$ 、 $R^{17}$ 、 $R^{18}$ 和 $R^{19}$ ,所述杂环或杂芳环各自具有1-4个选自N、O和S的杂原子作为环顶点;

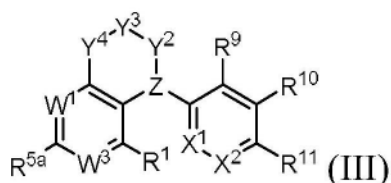
或 $R^{10}$ 和 $R^{11}$ 结合以形成5-或6-元碳环、杂环或杂芳环,其任选取代有一个或多个独立选自以下的取代基: $R^{12}$ 、 $R^{13}$ 、 $R^{14}$ 、 $R^{15}$ 、 $R^{16}$ 、 $R^{17}$ 、 $R^{18}$ 和 $R^{19}$ ,所述杂环或杂芳环各自具有1-4个选自N、O和S的杂原子作为环顶点;

$R^{12}$ 、 $R^{13}$ 、 $R^{14}$ 、 $R^{15}$ 、 $R^{16}$ 、 $R^{17}$ 、 $R^{18}$ 和 $R^{19}$ 各自独立地选自H、卤素、CN、OH、 $C_{1-4}$ 烷基、 $C_{1-4}$ 卤代烷基、 $C_{1-4}$ 烷氧基、 $C_{1-4}$ 卤代烷氧基、 $C_{1-4}$ 羟基烷基、 $C_{1-4}$ 烷氧基、 $C_{1-4}$ 烷基和 $-NR^aR^b$ ;或相同碳原子上的两个 $R^{12}$ 、 $R^{13}$ 、 $R^{14}$ 、 $R^{15}$ 、 $R^{16}$ 、 $R^{17}$ 、 $R^{18}$ 和 $R^{19}$ 基团结合以形成氧代基团;

各个 $R^a$ 和 $R^b$ 独立地选自H、 $C_{1-8}$ 烷基、 $C_{1-8}$ 烷氧基、 $C_{1-8}$ 卤代烷基、 $C_{1-8}$ 卤代烷氧基和 $C_{1-8}$ 羟基烷基,且

$R^c$ ,当存在时,选自H、 $C_{1-8}$ 烷基、 $C_{1-8}$ 烷氧基、 $C_{1-8}$ 卤代烷基、 $C_{1-8}$ 卤代烷氧基、 $C_{1-8}$ 羟基烷基、 $C_{3-6}$ 环烷基、3-至6-元杂环烷基和5-或6-元杂芳基,其中所述杂环烷基或杂芳基环各自具有1-4个选自N、O和S的杂原子作为环顶点。

5. 权利要求4所述的化合物,或其药学上可接受的盐,所述化合物具有式(III):



其中

$Y^2$ 、 $Y^3$ 和 $Y^4$ 各自独立地选自 $CR^2R^3$ 、 $NR^4$ 、 $SO_2$ 、O和键;且 $Y^2$ 、 $Y^3$ 和 $Y^4$ 中不超过一个为键;

$W^1$ 和 $W^3$ 各自独立地选自CH和N;

Z为N或 $CR^6$ ;

$R^1$ 选自卤素和CN;

各个 $R^2$ 和 $R^3$ 各自独立地选自H、卤素、CN、 $NH_2$ 、 $NO_2$ 、OH、 $C_{1-3}$ 烷基、 $C_{1-3}$ 卤代烷基、 $C_{1-3}$ 烷氧基、 $C_{1-3}$ 卤代烷氧基、 $C_{1-3}$ 羟基烷基、 $C_{1-4}$ 烷氧基、 $C_{1-4}$ 烷基、 $C_{3-6}$ 环烷基、 $-S(O)_2R^a$ 、 $-CO_2R^a$ 、 $-C(O)R^a$ 、 $-C$

(O)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>、-S(O)<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>、-S(O)(=NH)R<sup>a</sup>和-NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>

各个R<sup>4</sup>独立地选自H、C<sub>1-3</sub>烷基、C<sub>3-6</sub>环烷基和-C(O)R<sup>a</sup>;

R<sup>5a</sup>选自氢、卤素和CN;

R<sup>6</sup>为H;

X<sup>1</sup>为N或CR<sup>8a</sup>;

X<sup>2</sup>为N或CR<sup>8b</sup>;

R<sup>8a</sup>和R<sup>8b</sup>独立地选自H、卤素、CN、NH<sub>2</sub>、NO<sub>2</sub>、C<sub>1-3</sub>烷基、C<sub>1-3</sub>卤代烷基、C<sub>1-3</sub>烷氧基、C<sub>1-3</sub>卤代烷氧基、C<sub>1-6</sub>羟基烷基、C<sub>1-3</sub>烷氧基C<sub>1-4</sub>烷基、C<sub>3-6</sub>环烷基、-C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>、-S(O)<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>和-S(O)<sub>2</sub>R<sup>a</sup>;

R<sup>9</sup>和R<sup>10</sup>独立地选自H、卤素、CN、NO<sub>2</sub>、C<sub>1-3</sub>烷基、C<sub>1-3</sub>卤代烷基、C<sub>1-3</sub>烷氧基、C<sub>1-3</sub>卤代烷氧基、C<sub>1-3</sub>羟基烷基、C<sub>1-3</sub>羟基卤代烷基、C<sub>1-4</sub>烷氧基C<sub>1-4</sub>烷基、C<sub>3-8</sub>环烷基、-C(O)R<sup>a</sup>、-C(O)OR<sup>a</sup>、-C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>、-S(O)<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>和-S(O)<sub>2</sub>R<sup>a</sup>;

R<sup>11</sup>选自H、卤素、CN、NO<sub>2</sub>、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>卤代烷基、C<sub>1-6</sub>烷氧基、C<sub>1-6</sub>卤代烷氧基、C<sub>1-6</sub>羟基烷基、C<sub>1-6</sub>羟基卤代烷基、C<sub>1-4</sub>烷氧基C<sub>1-4</sub>烷基、C<sub>3-8</sub>环烷基、-C(O)NR<sup>c</sup>R<sup>b</sup>、-C(O)OH、-S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c</sup>R<sup>b</sup>、-S(O)(=NH)R<sup>c</sup>、-S(O)<sub>2</sub>R<sup>c</sup>、苯基和5-或6-元杂环或5-至10-元杂芳环,其中所述杂环或杂芳环具有1-3个选自N、O和S的杂原子作为环顶点;其中所述苯基任选稠合至具有1-2个选自N、O和S的杂原子作为环顶点的5-或6-元杂环;且其中所述苯基、杂环或杂芳环任选取代有1至3个独立选自以下的成员:卤素、CN、NO<sub>2</sub>、NH<sub>2</sub>、C(O)NH<sub>2</sub>、S(O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、C<sub>1-3</sub>烷基、C<sub>1-3</sub>卤代烷基、C<sub>1-3</sub>烷氧基、C<sub>1-3</sub>卤代烷氧基、C<sub>1-3</sub>羟基烷基、C<sub>1-3</sub>羟基卤代烷基和C<sub>1-3</sub>烷氧基C<sub>1-4</sub>烷基;任选地其中连接至杂环的相同碳的两个成员一起形成=CH<sub>2</sub>或氧代(=O)基团;

或R<sup>9</sup>和R<sup>10</sup>结合以形成5-元碳环或杂环或6-元碳环、杂环或杂芳环,其任选取代有一个或多个独立选自以下的取代基:R<sup>12</sup>、R<sup>13</sup>、R<sup>14</sup>、R<sup>15</sup>、R<sup>16</sup>、R<sup>17</sup>、R<sup>18</sup>和R<sup>19</sup>,所述杂环或杂芳环各自具有1-4个选自N、O和S的杂原子作为环顶点;

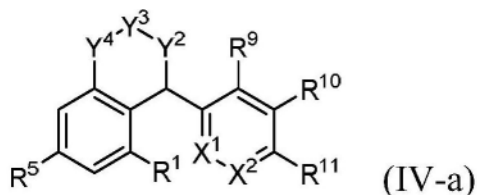
或R<sup>10</sup>和R<sup>11</sup>结合以形成5-或6-元碳环、杂环或杂芳环,其任选取代有一个或多个独立选自以下的取代基:R<sup>12</sup>、R<sup>13</sup>、R<sup>14</sup>、R<sup>15</sup>、R<sup>16</sup>、R<sup>17</sup>、R<sup>18</sup>和R<sup>19</sup>,所述杂环或杂芳环各自具有1-4个选自N、O和S的杂原子作为环顶点;

R<sup>12</sup>、R<sup>13</sup>、R<sup>14</sup>、R<sup>15</sup>、R<sup>16</sup>、R<sup>17</sup>、R<sup>18</sup>和R<sup>19</sup>各自独立地选自H、卤素、CN、OH、C<sub>1-4</sub>烷基、C<sub>1-4</sub>卤代烷基、C<sub>1-4</sub>烷氧基、C<sub>1-4</sub>卤代烷氧基、C<sub>1-4</sub>羟基烷基、C<sub>1-4</sub>烷氧基C<sub>1-4</sub>烷基和-NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>;或相同碳原子上的两个R<sup>12</sup>、R<sup>13</sup>、R<sup>14</sup>、R<sup>15</sup>、R<sup>16</sup>、R<sup>17</sup>、R<sup>18</sup>和R<sup>19</sup>基团结合以形成氧代基团;

各个R<sup>a</sup>和R<sup>b</sup>独立地选自H、C<sub>1-3</sub>烷基、C<sub>1-3</sub>烷氧基、C<sub>1-3</sub>卤代烷基、C<sub>1-3</sub>卤代烷氧基和C<sub>1-3</sub>羟基烷基;且

R<sup>c</sup>,当存在时,选自H、C<sub>1-8</sub>烷基、C<sub>1-8</sub>烷氧基、C<sub>1-8</sub>卤代烷基、C<sub>1-8</sub>卤代烷氧基、C<sub>1-8</sub>羟基烷基、C<sub>3-6</sub>环烷基、3-至6-元杂环烷基和5-或6-元杂芳基,所述杂环烷基或杂芳基环各自具有1-4个选自N、O和S的杂原子作为环顶点。

6. 权利要求4所述的化合物,或其药学上可接受的盐、水合物或溶剂化物,所述化合物具有式(IV-a):



其中

$Y^2$ 、 $Y^3$ 和 $Y^4$ 各自独立地选自 $CR^2R^3$ 、 $NR^4$ 、 $SO_2$ 和键；且 $Y^2$ 、 $Y^3$ 和 $Y^4$ 中不超过一个为键；

$R^1$ 选自卤素、 $CN$ 、 $C_{1-4}$ 烷基、 $C_{1-4}$ 卤代烷基、 $C_{1-4}$ 烷氧基、 $C_{1-4}$ 卤代烷氧基、 $-S(O)_2R^a$ 和 $-C(O)NR^aR^b$ ；

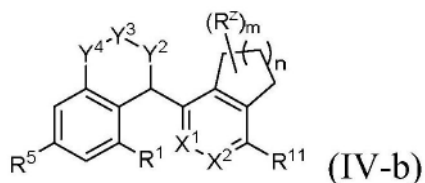
各个 $R^2$ 和 $R^3$ 各自独立地选自 $H$ 、卤素、 $CN$ 、 $NO_2$ 、 $OH$ 、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 卤代烷基、 $C_{1-6}$ 烷氧基、 $C_{1-6}$ 卤代烷氧基、 $C_{1-6}$ 羟基烷基、 $C_{1-4}$ 烷氧基 $C_{1-4}$ 烷基、 $C_{3-8}$ 环烷基、 $-S(O)_2R^a$ 和 $-C(O)NR^aR^b$ ；

各个 $R^4$ 独立地选自 $H$ 、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{3-8}$ 环烷基和 $-C(O)R^a$ ，

各个 $R^5$ 独立地选自 $H$ 、卤素、 $CN$ 、 $NO_2$ 、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 卤代烷基、 $C_{1-6}$ 烷氧基、 $C_{1-6}$ 卤代烷氧基、 $C_{3-8}$ 环烷基、 $-S(O)_2R^a$ 、 $-C(O)NR^aR^b$ 和 $-S(O)_2NR^aR^b$ 。

7. 权利要求6所述的化合物，其中 $X^1$ 和 $X^2$ 独立地选自 $CH$ 和 $N$ 。

8. 权利要求4所述的化合物，或其药学上可接受的盐、水合物或溶剂化物，所述化合物具有式(IV-b)：



其中

所述下标 $m$ 为1、2、3、4、5、6、7或8；

所述下标 $n$ 为1或2；

$R^2$ 表示 $R^{12}$ 、 $R^{13}$ 、 $R^{14}$ 、 $R^{15}$ 、 $R^{16}$ 、 $R^{17}$ 、 $R^{18}$ 和 $R^{19}$ 中的一个或多个；

$Y^2$ 、 $Y^3$ 和 $Y^4$ 各自独立地选自 $CR^2R^3$ 、 $NR^4$ 、 $SO_2$ 和键；且 $Y^2$ 、 $Y^3$ 和 $Y^4$ 中不超过一个为键；

$R^1$ 选自卤素、 $CN$ 、 $C_{1-4}$ 烷基、 $C_{1-4}$ 卤代烷基、 $C_{1-4}$ 烷氧基、 $C_{1-4}$ 卤代烷氧基、 $-S(O)_2R^a$ 和 $-C(O)NR^aR^b$ ；

各个 $R^2$ 和 $R^3$ 各自独立地选自 $H$ 、卤素、 $CN$ 、 $NO_2$ 、 $OH$ 、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 卤代烷基、 $C_{1-6}$ 烷氧基、 $C_{1-6}$ 卤代烷氧基、 $C_{1-6}$ 羟基烷基、 $C_{1-4}$ 烷氧基 $C_{1-4}$ 烷基、 $C_{3-8}$ 环烷基、 $-S(O)_2R^a$ 和 $-C(O)NR^aR^b$ ；

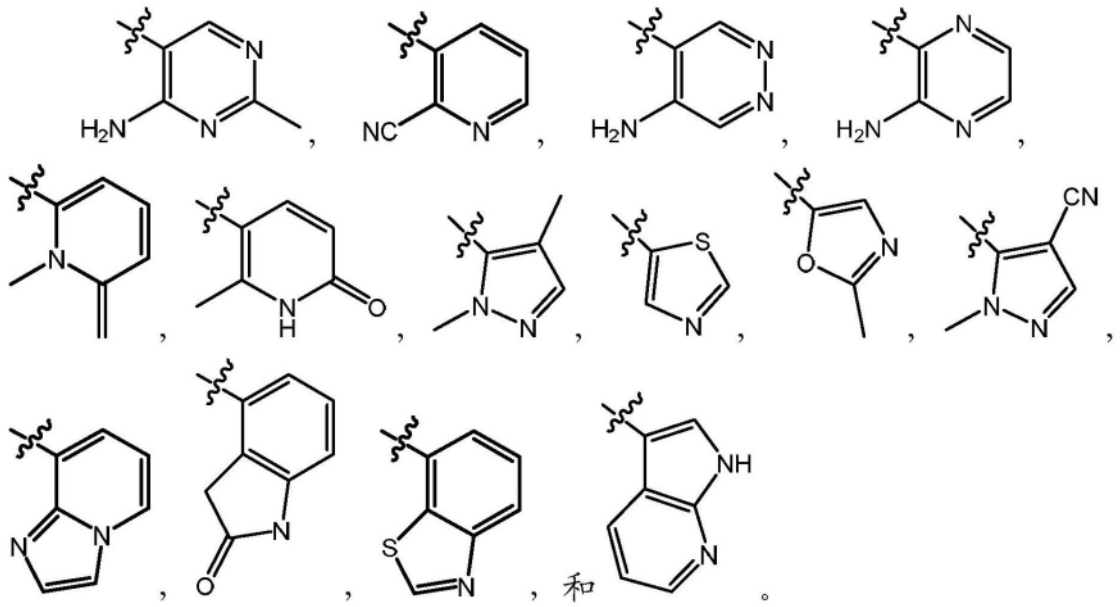
各个 $R^4$ 独立地选自 $H$ 、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{3-8}$ 环烷基和 $-C(O)R^a$ ；

$R^5$ 选自 $H$ 、卤素、 $CN$ 、 $NO_2$ 、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 卤代烷基、 $C_{1-6}$ 烷氧基、 $C_{1-6}$ 卤代烷氧基、 $C_{3-8}$ 环烷基、 $-S(O)_2R^a$ 、 $-C(O)NR^aR^b$ 和 $-S(O)_2NR^aR^b$ ；且

$R^{12}$ 、 $R^{13}$ 、 $R^{14}$ 、 $R^{15}$ 、 $R^{16}$ 、 $R^{17}$ 、 $R^{18}$ 和 $R^{19}$ 各自独立地选自 $H$ 、卤素、 $CN$ 、 $OH$ 、 $C_{1-4}$ 烷基、 $C_{1-4}$ 卤代烷基、 $C_{1-4}$ 烷氧基、 $C_{1-4}$ 卤代烷氧基、 $C_{1-4}$ 羟基烷基、 $C_{1-4}$ 烷氧基 $C_{1-4}$ 烷基和 $-NR^aR^b$ ；或相同碳原子上的两个 $R^{12}$ 、 $R^{13}$ 、 $R^{14}$ 、 $R^{15}$ 、 $R^{16}$ 、 $R^{17}$ 、 $R^{18}$ 和 $R^{19}$ 基团结合以形成氧代基团。

9. 权利要求8所述的化合物，其中 $R^{11}$ 为苯基、5-或6-元杂环或5-至10-元杂芳环，其中所述杂环或杂芳环具有1-3个选自 $N$ 、 $O$ 和 $S$ 的杂原子作为环顶点；其中所述苯基任选稠合至具有1-2个选自 $N$ 、 $O$ 和 $S$ 的杂原子作为环顶点的5-或6-元杂环；且其中所述苯基、杂环或杂芳环任选取代有1至3个独立选自以下的成员：卤素、 $CN$ 、 $NO_2$ 、 $NH_2$ 、 $C(O)NH_2$ 、 $S(O)_2CH_3$ 、 $-CH_2NH_2$ 、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 卤代烷基、 $C_{1-6}$ 烷氧基、 $C_{1-6}$ 卤代烷氧基、 $C_{1-6}$ 羟基烷基、 $C_{1-6}$ 羟基卤代烷基和 $C_{1-4}$ 烷氧基 $C_{1-4}$ 烷基；任选地其中连接至杂环的相同碳的两个成员一起形成 $=CH_2$ 或氧代( $=O$ )基团。

10. 权利要求9所述的化合物，其中 $R^{11}$ 选自：



## 作为HIF-2 $\alpha$ 抑制剂的四氢化萘和四氢喹啉化合物

[0001] 本申请是基于申请日为2021年03月18日,申请号为202180022951.7(PCT/US2021/022912),发明名称为:“作为HIF-2 $\alpha$ 抑制剂的四氢化萘和四氢喹啉化合物”的专利申请的方案申请。

[0002] 相关申请的交叉引用

[0003] 本申请要求于2020年3月19日提交的美国临时申请第62/991,952号和2020年12月3日提交的第63/120,875号的优先权,出于所有目的,每一个都以其整体并入本文。

### 背景技术

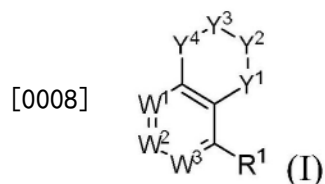
[0004] 低氧诱导因子(HIF)转录因子在细胞对低氧可用性的响应中起着不可或缺的作用。[Immunity.2014年10月16日;41(4):518-528.]HIF是异二聚体转录因子,由称为芳基羟受体核转位子(ARNT或HIF- $\beta$ )的共同组成亚基和三个HIF- $\alpha$ 亚基之一组成。[J.Med.Chem.2015,58,5930-5941.]在正常情况下, $\alpha$ -亚基在保守脯氨酸残基上被脯氨酰基-4-羟化酶(PHD)羟化,并且随后被希佩尔林道(von Hippel-Lindau,pVHL)泛素E3连接酶复合物进行靶向降解。[Cancer Res 2006;66(12):6264-70]。然而,在缺氧条件下,HIF- $\alpha$ 积累并进入细胞核以激活调控代谢、血管生成、细胞增殖和存活、免疫逃避和炎症响应的基因的表达。[J.Med.Chem.2018,61,9691-9721.]

[0005] 在三种不同的 $\alpha$ -亚基同种型中,HIF-1 $\alpha$ 、HIF-2 $\alpha$ 和特征较少的HIF-3 $\alpha$ 、HIF-1 $\alpha$ 和HIF-2 $\alpha$ 过表达与患有各种癌症的患者的不良临床结果相关联。具体而言,已发现HIF-2 $\alpha$ 是胶质母细胞瘤、神经母细胞瘤、头颈部鳞状癌和非小细胞肺癌中的不良预后的标志物。缺氧在许多急性和慢性炎症病症(诸如炎症肠病和类风湿性关节炎)中也很普遍。[J.Clin Invest.2016;126(10):3661-3671.]

[0006] 鉴于HIF-2 $\alpha$ 在癌症、炎症和其他病症中的重要作用,本领域需要HIF-2 $\alpha$ 抑制剂。本发明解决了这种需要并且还提供了相关的优点。

### 发明内容

[0007] 本发明涉及抑制低氧诱导因子(HIF)转录因子家族,特别是HIF-2 $\alpha$ 的活性的化合物。该化合物由式(I)或其药学上可接受的盐、水合物或溶剂化物表示:



[0009] 其中W<sup>1</sup>、W<sup>2</sup>、W<sup>3</sup>、Y<sup>1</sup>、Y<sup>2</sup>、Y<sup>3</sup>、Y<sup>4</sup>和R<sup>1</sup>具有下文定义的含义。

[0010] 在相关方面,本文提供了用于治疗受试者(如,人)中由HIF-2 $\alpha$ 介导的疾病或病症的方法,其包括向受试者施用治疗有效量的至少一种本文所述的HIF-2 $\alpha$ 抑制剂。由HIF-2 $\alpha$ 介导的疾病和病症包括癌症、炎症、自身免疫病症和代谢病症,如下文所述。可以通过调节HIF-2 $\alpha$ 活性全部或部分治疗或预防的其他疾病、障碍和病症是本文提供的HIF-2 $\alpha$ 抑制剂化

合物的候选适应症。

[0011] 本文还提供了所描述的HIF-2 $\alpha$ 抑制剂与一种或多种如下文所描述的额外的药剂组合的用途。

### 发明详述

[0013] 在进一步描述本发明之前,应理解本发明不限于本文阐述的特定实施方案,并且还理解,本文使用的术语仅是为了描述特定实施方案的目的,并且不旨在进行限制。

[0014] 在提供数值范围的情况下,应理解,该范围的上限和下限之间达下限十分之一单位(除非上下文另有明确规定)的每个中间值和在所陈述范围内的任何其他陈述值或中间值都涵盖在本发明中。这些较小范围的上限和下限可独立地包括在较小范围中,并且还涵盖在本发明内,受所陈述范围内的任何明确排除限值的限制。当所陈述范围包括限值中的一个或两个时,排除那些所包括的限值中的一个或两个的范围也包含于本发明中。除非另有定义,否则本文中使用的所有技术和科学术语具有与本发明所属领域的普通技术人员通常理解的含义相同的含义。

[0015] 如本文所用,单数形式“一种”、“一个”和“该/所述”包括复数指示物,除非上下文另有明确规定。进一步应注意权利要求书可被起草成排除任何任选的的要素。因此,本声明旨在用作此类与权利要求要素的列举有关的排他性术语(诸如“唯一”、“仅”等)的使用,或“否定”限制的使用的先行基础。

[0016] 提供本文所讨论的出版物仅是因为它们在本申请的提交日期之前公开。此外,提供的公开日期可能与实际公开日期不同,这可能需要独立确认。

[0017] 定义

[0018] 除非另有说明,否则以下术语旨在具有下面阐述的含义。其他术语在整个说明书的其他地方被定义。

[0019] 除非另有说明,否则术语“烷基”本身或作为另一取代基的一部分意指直链或具支链烃基团,其具有指示的碳原子数(即,C<sub>1-8</sub>意指一至八个碳)。烷基可以包括任何数目的碳,诸如C<sub>1-2</sub>、C<sub>1-3</sub>、C<sub>1-4</sub>、C<sub>1-5</sub>、C<sub>1-6</sub>、C<sub>1-7</sub>、C<sub>1-8</sub>、C<sub>1-9</sub>、C<sub>1-10</sub>、C<sub>2-3</sub>、C<sub>2-4</sub>、C<sub>2-5</sub>、C<sub>2-6</sub>、C<sub>3-4</sub>、C<sub>3-5</sub>、C<sub>3-6</sub>、C<sub>4-5</sub>、C<sub>4-6</sub>和C<sub>5-6</sub>。烷基基团的实例包括甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、叔丁基、异丁基、仲丁基、正戊基、正己基、正庚基、正辛基等。

[0020] 术语“羟基烷基”是指具有指定碳原子数(例如C<sub>1-6</sub>或C<sub>1-8</sub>)并且被一个或两个羟基(OH)基团取代的烷基。


[0021] 术语“羟基卤代烷基”是指具有指定碳原子数(例如,C<sub>1-6</sub>或C<sub>1-8</sub>)并且被一个或两个羟基(OH)基团和一到六个卤素原子(例如F、Cl)取代的烷基基团。

[0022] 术语“亚烷基”是指直链或具支链的饱和脂肪族基团,其具有指示的碳原子数并且连接至少两个其他基团,即,二价烃基团。连接至亚烷基的两个部分可以与该亚烷基基团的同一原子或不同原子连接。例如,直链亚烷基可以是-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-的二价基团,其中n为1、2、3、4、5或6。代表性亚烷基基团包括但不限于亚甲基、亚乙基、亚丙基、亚异丙基、亚丁基、亚异丁基、亚仲丁基、亚戊基和亚己基。在一些实施方案中,亚烷基基团可以是取代的或未取代的。当包含亚烷基的基团被任选取代时,应理解任选的取代可在该部分的亚烷基部分上。

[0023] 术语“环烷基”、“碳环”或“碳环”是指烃环,其具有指示数目的环原子(如,C<sub>3-6</sub>环烷

基) 并且是完全饱和的或在环顶点之间具有不超过一个双键。“环烷基”还意在指代双环和多环烃环, 诸如例如双环[2.2.1]庚烷、双环[2.2.2]辛烷等。在一些实施方案中, 本公开的环烷基化合物为单环 $C_{3-6}$ 环烷基部分。

[0024] 术语“杂环烷基”、“杂环”或“杂环”是指环烷基环, 其具有指示数目的环顶点(或成员) 并具有一至五个选自N、O和S的杂原子, 该杂原子替代一至五个碳顶点并且其中氮和硫原子被任选地氧化并且(一个或多个) 氮原子被任选地季铵化。杂环烷基可以是单环、双环或多环的环体系, 并且可以具有一个或两个连接环顶点的双键。杂环烷基基团的非限制性实例包括吡咯烷、咪唑烷、吡唑烷、丁内酰胺、戊内酰胺、咪唑啉酮、乙内酰脲、二氧戊环、邻苯二甲酰亚胺、哌啶、1,4-二噁烷、吗啉、硫代吗啉、硫代吗啉-S-氧化物、硫代吗啉-S,S-氧化物、哌嗪、吡喃、吡啶酮、3-吡咯啉、噻喃、吡喃酮、四氢呋喃、四氢噻吩、奎宁环等。杂环烷基基团可以通过环碳或杂原子附接至分子的其余部分。在一些实施方案中, 杂环为5-至6-元杂环。

[0025] 如本文所用, 与本文描绘的任何化学结构中的单键、双键或三键相交的波浪线“”表示单键、双键或三键与分子的其余部分的点附接。此外, 延伸到环(如苯基环)的中心的键意在指示在任何可用的环顶点处的附接。本领域技术人员将理解, 被示出为附接到环的多个取代基将占据提供稳定化合物的环顶点并且在其他方面是空间上相容的。对于二价组分, 表达示(representation)意味着包括任一取向(正向或反向)。例如, 基团“-C(O)NH-”意在包括任一取向的键联: -C(O)NH- 或 -NHC(O)-, 并且类似地,

[0026] “-O-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-”意在包括-O-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-和-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-O-两者。

[0027] 除非另有说明, 否则术语“卤代”或“卤素”本身或作为另一取代基的一部分意指氟、氯、溴或碘原子。此外, 诸如“卤代烷基”的术语意在包括单卤代烷基和多卤代烷基。例如, 术语“C<sub>1-4</sub>卤代烷基”意在包括三氟甲基、2,2,2-三氟乙基、4-氯丁基、3-溴丙基等。

[0028] 除非另有说明, 否则术语“芳基”意指多不饱和的、通常为芳族的烃基团, 其可以是稠合在一起或共价连接的单环或多环(最多三个环)。芳基基团的非限制性实例包括苯基、萘基和联苯基。该术语还意在包括稠合环烷基苯基和杂环烷基苯基环体系, 诸如例如茛满、四氢萘、色烷和异色烷环。作为取代基基团, 对于稠环体系, 与分子其余部分的附接点可以通过芳族部分上的碳原子、环烷基部分上的碳原子或杂环烷基部分上的原子。

[0029] 术语“杂芳基”是指含有一至五个选自N、O和S的杂原子的芳基基团(或环), 其中氮和硫原子被任选地氧化, 并且一个或多个氮原子被任选地季铵化。杂芳基基团可通过杂原子附接至分子的其余部分。杂芳基基团的非限制性实例包括吡啶基、哒嗪基、吡嗪基、嘧啶基、三嗪基、喹啉基、喹喔啉基、喹唑啉基、噌啉基、酞嗪基、苯并三嗪基、嘌呤基、苯并咪唑基、苯并吡唑基、苯并三唑基、苯并异噁唑基、异苯并呋喃基、异吡啶基、中氮茛基、苯并三嗪基、噻吩并吡啶基、噻吩并嘧啶基、吡唑并嘧啶基、咪唑并吡啶、苯并噻唑基(benzothiazolyl)、苯并呋喃基、苯并噻吩基、吡啶基、喹啉基、异喹啉基、异噻唑基、吡唑基、吡啶基、蝶啶基、咪唑基、三唑基、四唑基、噁唑基、异噁唑基、噻二唑基、吡咯基、噻唑基、呋喃基、噻吩基等。杂芳基环的取代基可选自下面描述的可接受的取代基的组。

[0030] 上述术语(如, “烷基”、“芳基”和“杂芳基”)在一些实施方案中将任选地被取代。下面提供了每种类型基团的选定取代基。

[0031] 烷基基团(包括常常称为亚烷基、烯基和炔基的那些基团)的任选取代基可以是例

如选自以下的多种基团: 卤素、 $-OR'$ 、 $-NR'R''$ 、 $-SR'$ 、 $-SiR'R''R'''$ 、 $-OC(O)R'$ 、 $-C(O)R'$ 、 $-CO_2R'$ 、 $-CONR'R''$ 、 $-OC(O)NR'R''$ 、 $-NR''C(O)R'$ 、 $-NR'-C(O)NR''R'''$ 、 $-NR''C(O)_2R'$ 、 $-NH-C(NH_2)=NH$ 、 $-NR'C(NH_2)=NH$ 、 $-NH-C(NH_2)=NR'$ 、 $-S(O)R'$ 、 $-S(O)_2R'$ 、 $-S(O)_2NR'R''$ 、 $-NR'S(O)_2R''$ 、 $-CN$  (氰基)、 $-NO_2$ 、芳基、芳氧基、氧代(=O)、环烷基和杂环烷基, 数量范围为从零到 $(2m'+1)$ , 其中 $m'$ 是此类基团中的碳原子的总数目。 $R'$ 、 $R''$ 和 $R'''$ 各自独立地是指氢、未取代的 $C_{1-8}$ 烷基、未取代的芳基、被1-3个卤素取代的芳基、 $C_{1-8}$ 烷氧基或 $C_{1-8}$ 硫代烷氧基基团, 或未取代的芳基- $C_{1-4}$ 烷基基团。当 $R'$ 和 $R''$ 附接到同一个氮原子时, 它们可以与氮原子组合形成3-、4-、5-、6-或7-元环。例如,  $-NR'R''$ 意在包括1-吡咯烷基和4-吗啉基。

[0032] 环烷基和杂环烷基基团的任选取代基可以是例如选自以下的多种基团: 任选地被 $C(O)OR'$ 取代的烷基、卤素、 $-OR'$ 、 $-NR'R''$ 、 $-SR'$ 、 $-SiR'R''R'''$ 、 $-OC(O)R'$ 、 $-C(O)R'$ 、 $-CO_2R'$ 、 $-CONR'R''$ 、 $-OC(O)NR'R''$ 、 $-NR''C(O)R'$ 、 $-NR'-C(O)NR''R'''$ 、 $-NR''C(O)_2R'$ 、 $-NH-C(NH_2)=NH$ 、 $-NR'C(NH_2)=NH$ 、 $-NH-C(NH_2)=NR'$ 、 $-S(O)R'$ 、 $-S(O)_2R'$ 、 $-S(O)_2NR'R''$ 、 $-NR'S(O)_2R''$ 、 $-CN$  (氰基)、 $-NO_2$ 、芳基、芳氧基和氧代(=O)。 $R'$ 、 $R''$ 和 $R'''$ 各自独立地指代氢、未取代的 $C_{1-8}$ 烷基、未取代的芳基、被1-3个卤素取代的芳基、 $C_{1-8}$ 烷氧基或 $C_{1-8}$ 硫代烷氧基, 或未取代的芳基- $C_{1-4}$ 烷基基团。

[0033] 环烷基和杂环烷基的任选取代基还可以包括烯炔(=CR'R''), 其中 $R'$ 和 $R''$ 各自独立地指氢、未取代的 $C_{1-8}$ 烷基、未取代的芳基、被1-3个卤素取代的芳基、 $C_{1-8}$ 烷氧基或 $C_{1-8}$ 硫代烷氧基、或未取代的芳基- $C_{1-4}$ 烷基取代。例如, 烯炔可以是未取代的烯炔(=CH<sub>2</sub>)。

[0034] 类似地, 芳基和杂芳基基团的任选取代基是变化的并且例如可选自: -卤素、 $-OR'$ 、 $-OC(O)R'$ 、 $-NR'R''$ 、 $-SR'$ 、 $-R'$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-CO_2R'$ 、 $-CONR'R''$ 、 $-C(O)R'$ 、 $-OC(O)NR'R''$ 、 $-NR''C(O)R'$ 、 $-NR'-C(O)NR''R'''$ 、 $-NH-C(NH_2)=NH$ 、 $-NR'C(NH_2)=NH$ 、 $-NH-C(NH_2)=NR'$ 、 $-S(O)R'$ 、 $-S(O)_2R'$ 、 $-S(O)_2NR'R''$ 、 $-NR'S(O)_2R''$ 、 $-N_3$ 、全氟( $C_{1-4}$ )烷氧基和全氟( $C_{1-4}$ )烷基, 数量范围为从零到芳环体系上的开放化学价的总数; 其中 $R'$ 、 $R''$ 和 $R'''$ 独立地选自氢、 $C_{1-8}$ 烷基、 $C_{1-8}$ 卤代烷基、 $C_{3-6}$ 环烷基、 $C_{2-8}$ 烯基和 $C_{2-8}$ 炔基。其他合适的取代基包括通过1-6个碳原子的亚烷基链链附接至环原子的以上芳基取代基中的每一种。

[0035] 芳基或杂芳基环的相邻原子上的取代基中的两个可以任选地被式 $-T-C(O)-(CH_2)_q-U-$ 的取代基替代, 其中 $T$ 和 $U$ 独立地为 $-NH-$ 、 $-O-$ 、 $-CH_2-$ 或单键, 并且 $q$ 是0至2的整数。可替代地, 芳基或杂芳基环的相邻原子上的取代基中的两个可任选地被式 $-A-(CR^fR^g)_r-B-$ 的取代基替代, 其中 $A$ 和 $B$ 独立地为 $-CH_2-$ 、 $-O-$ 、 $-NH-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-S(O)_2NR'$ 或单键,  $r$ 为1至3的整数, 并且 $R^f$ 和 $R^g$ 各自独立地为 $H$ 或卤素。如此形成的新环的单键中的一个可任选地被双键代替。可替代地, 芳基或杂芳基环的相邻原子上的取代基中的两个可任选地被式 $-(CH_2)_s-X-(CH_2)_t-$ 的取代基替代, 其中 $s$ 和 $t$ 独立地为0至3的整数, 并且 $X$ 为 $-O-$ 、 $-NR'$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 或 $-S(O)_2NR'$ 。- $NR'$ -和 $-S(O)_2NR'$ -中的取代基 $R'$ 选自氢或未取代的 $C_{1-6}$ 烷基。

[0036] 如本文所用, 术语“杂原子”意在包括氧(O)、氮(N)、硫(S)和硅(Si)。

[0037] 术语“药学上可接受的盐”意在包括根据在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。当本发明的化合物含有相对酸性官能团时, 可通过使此类化合物的中性形式与足量的所需碱无溶剂地(neat)接触或在合适的惰性溶剂中接触来获得碱加成盐。源自药学上可接受的无机碱的盐的实例包括铝盐、铵盐、钙

盐、铜盐、铁盐、亚铁盐、锂盐、镁盐、三价锰盐、二价锰盐、钾盐、钠盐、锌盐等。源自药学上可接受的有机碱的盐包括伯胺、仲胺和叔胺(包括取代的胺、环状胺、天然存在的胺等,诸如精氨酸、甜菜碱、咖啡因、胆碱、N,N'-二苄基乙二胺、二乙胺、2-二乙氨基乙醇、2-二甲氨基乙醇、乙醇胺、乙二胺、N-乙基吗啉、N-乙基哌啶、葡萄糖胺、葡萄糖胺、组氨酸、海巴胺、异丙胺、赖氨酸、甲基葡萄糖胺、吗啉、哌嗪、哌啶、聚胺树脂、普鲁卡因、嘌呤、可可碱、三乙胺、三甲胺、三丙胺、氨丁三醇等)的盐。当本发明的化合物含有相对碱性官能团时,可通过使所述化合物的中性形式与足量的期望酸无溶剂地接触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源自无机酸如盐酸、氢溴酸、硝酸、碳酸、一氢碳酸、磷酸、一氢磷酸、二氢磷酸、硫酸、一氢硫酸、氢碘酸或亚磷酸等的那些,以及源自相对无毒的有机酸如乙酸、丙酸、异丁酸、丙二酸、苯甲酸、琥珀酸、辛二酸、富马酸、扁桃酸、邻苯二甲酸、苯磺酸、对甲苯磺酸、柠檬酸、酒石酸、甲磺酸等的盐。还包括氨基酸诸如精氨酸等的盐,以及有机酸诸如葡萄糖醛酸或半乳糖醛酸等的盐(参见,例如,Berge, S.M., 等人, "Pharmaceutical Salts", *Journal of Pharmaceutical Science*, 1977, 66, 1-19)。本发明的某些特定化合物同时含有碱性和酸性官能团,所述官能团允许所述化合物转化成碱加成盐或酸加成盐。

[0038] 化合物的中性形式可以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。所述化合物的母体形式在某些物理特性(诸如在极性溶剂中的溶解度)上不同于各种盐形式,但是出于本发明目的在其他方面盐等同于所述化合物的母体形式。

[0039] 除了盐形式之外,本发明还提供了呈前药形式的化合物。本文所述化合物的前药为在生理条件下容易经历化学变化以提供本发明的化合物的那些化合物。另外,前药在离体环境中可通过化学或生物化学方法转化为本发明的化合物。例如,当放置在具有合适的酶或化学试剂的经皮贴剂贮库中时,前药可缓慢地转化为本发明的化合物。

[0040] 本发明的某些化合物可以以非溶剂化形式以及包括水合形式在内的溶剂化形式存在。一般来说,溶剂化形式等同于非溶剂化形式并且旨在涵盖在本发明的范围内。本发明的某些化合物可以以多晶型或无定形的形式存在。一般来说,所有物理形式对于本发明所涵盖的用途而言都是等同的并且旨在落入本发明的范围内。

[0041] 本发明的某些化合物可以在特定条件下作为多晶型物存在。多晶型是指固体材料以多于一种的晶体结构形式或相存在的能力,其中晶格中的分子具有不同的排列或构象。如果由于堆积而存在这种类型的差异,则将它称为“堆积多晶型”,而如果由于构象差异而存在,则将它称为“构象多晶型”。同一化合物的不同多晶型物往往表现出不同的物理性质,包括堆积性质、光谱性质、热力学性质、溶解度和熔点等;动力学特性,诸如溶解速率和稳定性;和机械性质,诸如硬度和抗拉强度。

[0042] 多晶型物可以根据它们在不同温度和压力范围内的稳定性被分类为两种类型中的一种。在单变性(monotropic)系统中,只有一种多晶型物(即单变型(monotrope))是稳定的,并且它在低于熔点的所有温度和压力下都表现出较低的自由能含量和溶解度。在互变性(enantiotropic)系统中,一种多晶型物在一定的温度和压力下是稳定的,而另一种或多种多晶型物在不同的温度和压力下是稳定的。

[0043] 本发明的某些化合物具有不对称碳原子(光学中心)或双键;外消旋体、非对映异构体、几何异构体、区域异构体和单独的异构体(如,单独的对映异构体)都意在包括在本发

明的范围内。

[0044] 本发明的化合物还可以在构成此类化合物的原子中的一个或多个原子处含有非天然比例的原子同位素。同位素的非天然比例可以被定义为范围为从自然界中发现的量到由100%所讨论的原子组成的量。例如,所述化合物可以掺有放射性同位素,诸如例如氘( $^3\text{H}$ )、碘-125( $^{125}\text{I}$ )或碳-14( $^{14}\text{C}$ ),或非放射性同位素,诸如氘( $^2\text{H}$ )或碳-13( $^{13}\text{C}$ )。此类同位素变化可以为本申请中其他地方描述的效用提供额外的效用。例如,本发明的化合物的同位素变体可以具有额外的效用,包括但不限于作为诊断剂和/或成像剂,或作为细胞毒性/放射性毒性治疗剂。此外,本发明的化合物的同位素变体可具有改变的药代动力学和药效学特征,这可有助于提高治疗期间的安全性、耐受性或功效。本发明的化合物的所有同位素变体,无论是否具有放射性,都旨在涵盖在本发明的范围内。

[0045] 术语“患者”或“受试者”可互换使用以指代人类或非人类动物(如,哺乳动物)。

[0046] 术语“施用(administration)”、“施用(administer)”等,当它们应用于例如受试者、细胞、组织、器官或生物流体时,是指例如HIF-2 $\alpha$ 抑制剂、包含HIF-2 $\alpha$ 抑制剂的药物组合物,或诊断剂与受试者、细胞、组织、器官或生物流体的接触。在细胞的背景下,施用包括试剂与细胞的接触(如,体外或离体),以及试剂与流体的接触,其中所述流体与所述细胞接触。

[0047] 术语“治疗(treat)”、“治疗(treating)”、“治疗(treatment)”等是指在疾病、病症或疾患或其症状已被诊断出、观察到等之后启动的一连串动作(诸如施用HIF-2 $\alpha$ 的抑制剂或包含HIF-2 $\alpha$ 的抑制剂的药物组合物),以暂时或永久地消除、减少、抑制、减轻或改善困扰受试者的疾病、病症或疾患的潜在原因中的至少一种,或者与困扰受试者的疾病、病症、疾患相关的症状中的至少一种。因此,治疗包括抑制(如,遏制疾病、病症或疾患或与其相关的临床症状的发展或进一步发展)活动性疾病。

[0048] 如本文所用的术语“需要治疗”是指由医生或其他护理人员做出的受试者需要治疗或将从治疗中受益的判断。该判断是基于医生或护理人员的专业知识范围内的各种因素做出的。

[0049] 术语“预防(prevent)”、“预防(preventing)”、“预防(prevention)”等是指通常在受试者易患特定疾病、病症或疾患的背景下以某种方式(如,在疾病、病症、疾患或其症状发作之前)启动的一连串动作(诸如施用HIF-2 $\alpha$ 抑制剂或包含HIF-2 $\alpha$ 抑制剂的药物组合物),以暂时或永久地预防、压制、抑制或降低受试者患上疾病、病症、疾患等的风险(如通过例如没有临床症状所确定的)或延迟其发作。在某些情况下,该术语还指代减缓疾病、病症或疾患的进展或抑制其进展至有害或在其他方面不期望的状态。

[0050] 如本文所用的术语“需要预防”是指由医生或其他护理人员做出的受试者需要或将受益于预防性护理的判断。该判断是根据医生或护理人员专业知识范围内的各种因素做出的。

[0051] 短语“治疗有效量”是指剂单独地或作为药物组合物的一部分并且以单剂量或作为一系列剂量的一部分以能够当施用给受试者时对疾病、病症或疾患的任何症状、方面或特征具有任何可检测的积极作用的量施用于受试者。治疗有效量可以通过测量相关生理效应来确定,并且它可以结合受试者疾患的给药方案和诊断分析等进行调整。例如,在施用后特定时间时测量HIF-2 $\alpha$ 抑制剂(或如其代谢物)的血清水平可以指示是否已经使用了治疗

有效量。

[0052] 短语“以足以实现改变的量”意指在施用特定疗法之前(如,基线水平)和之后测量的指标的水平之间存在可检测的差异。指示物包括任何客观参数(如,血清浓度)或主观参数(如,受试者的幸福感)。

[0053] 术语“小分子”是指具有小于约10kDa、小于约2kDa或小于约1kDa的分子量的化学化合物。小分子包括但不限于无机分子、有机分子、含有无机组分的有机分子、包含放射性原子的分子和合成分子。在治疗上,与大分子相比,小分子可能对细胞更具渗透性,更不易降解,并且不太可能引发免疫响应。

[0054] 术语“抑制剂”和“拮抗剂”或“激活剂”和“激动剂”分别是指例如用于激活例如配体、受体、辅因子、基因、细胞、组织或器官的抑制性或激活分子。抑制剂是减少、阻断、阻止、延迟激活、灭活、脱敏或下调例如基因、蛋白质、配体、受体或细胞的分子。激活剂是增加、激活、促进、增强激活、敏化或上调例如基因、蛋白质、配体、受体或细胞的分子。抑制剂也可以被定义为降低、阻断或灭活组成型活性的分子。“激动剂”是与靶标相互作用以引起或促进靶标激活增加的分子。“拮抗剂”是对抗激动剂的一种或多种作用的分子。拮抗剂阻止、降低、抑制或中和激动剂的活性,并且拮抗剂还可以阻止、抑制或降低靶标如靶受体的组成型活性,即使在没有鉴定的激动剂的情况下亦可如此。

[0055] 术语“调节(modulate)”、“调节(modulation)”等是指分子(如,激活剂或抑制剂)直接或间接增加或减少HIF-2 $\alpha$ 的功能或活性的能力。调节剂可以单独起作用,或者它可以使用辅因子,如蛋白质、金属离子或小分子。调节剂的实例包括小分子化合物和其他生物有机分子。

[0056] 分子的“活性”可以描述或指代分子与配体或受体的结合;催化活性;刺激基因表达或细胞信号传导、分化或成熟的能力;抗原活性;对其他分子的活性的调节;等。术语“增殖活性”涵盖促进例如正常细胞分裂以及癌症、肿瘤、发育异常、细胞转化、转移和血管生成的活性,对于例如正常细胞分裂以及癌症、肿瘤、发育异常、细胞转化、转移和血管生成是必需的活性,或者与例如正常细胞分裂以及癌症、肿瘤、发育异常、细胞转化、转移和血管生成特异性相关的活性。

[0057] 如本文所用,“相当的”、“相当的活性”、“与……相当的活性”、“相当的效果”、“与……相当的效果”等是可以定量和/或定性地看待的相对术语。该术语的含义通常取决于使用它们的上下文。例如,从定性的角度来看,两种均激活受体的剂可以被视为具有相当的效果,但如果一种剂只能达到另一种剂的活性的20%(如在本领域公认的测定法(如,剂量响应测定法)或本领域公认的动物模型中测定的),那么这两种剂可被视为缺乏相当的效果。当将一个结果与另一个结果(如,一个结果与参考标准)进行比较时,“相当”经常(但不总是)意味着一个结果偏离参考标准小于35%、小于30%、小于25%、小于20%、小于15%、小于10%、小于7%、小于5%、小于4%、小于3%、小于2%或小于1%。在特定实施方案中,如果一个结果偏离参考标准小于15%、小于10%或小于5%,则它与参考标准相当。例如但不限于,活性或效果可以是指功效、稳定性、溶解度或免疫原性。

[0058] “基本上纯的”指示组分占组合物总含量的大于约50%,并且通常占总多肽含量的大于约60%。更典型地,“基本上纯的”是指这样的组合物,在所述组合物中总组合物的至少75%、至少85%、至少90%或更多是感兴趣的组分。在一些情况下,多肽将占组合物的总含

量的大于约90%或大于约95%。

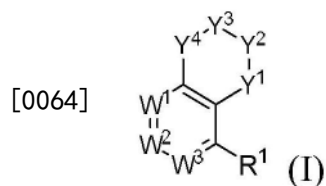
[0059] 具有选择性的化合物在某些病症的治疗中可能特别有用,或者可以降低不期望的副作用的可能性。在一个实施方案中,本公开的化合物对其他HIF同种型具有选择性。在又一个实施方案中,本公开的化合物对HIF信号传导通路中的其他激酶和靶标具有选择性。特定实例包括HIF-1 $\alpha$ 和细胞色素P450酶。可以例如通过比较如本文所述的化合物对HIF-2 $\alpha$ 的抑制与如本文所述的化合物对另一种蛋白质的抑制来确定选择性。在一个实施方案中,对HIF-2 $\alpha$ 的选择性抑制为对另一种蛋白质或同种型的抑制的至少1000倍、500倍,或100倍,或20倍。

[0060] 本文提供的化合物可具有有利的药代动力学特征,包括例如肝细胞稳定性、清除率和对CYP的抑制。

[0061] 例如,细胞、组织、器官或生物体的术语“响应”涵盖生物化学或生理行为,如生物隔室内的浓度、密度、粘附或迁移,基因表达速率或分化状态的变化,其中该变化与激活、刺激或治疗相关,或与诸如遗传编程的内部机制相关。在某些背景下,术语“激活”、“刺激”等是指如受内部机制以及受外部或环境因素调控的细胞激活;而术语“抑制”、“下调”等是指相反的效果。

[0062] 本公开的化合物

[0063] 在一个具体方面,本文提供了具有式(I)的化合物:



[0065] 或其药学上可接受的盐、水合物或溶剂化物,其中:

[0066]  $Y^1$ 、 $Y^2$ 、 $Y^3$ 和 $Y^4$ 各自独立地选自 $CR^2R^3$ 、 $NR^4$ 、 $CR^6R^7$ 、 $NR^7$ 、O、 $SO_2$ 和键;且 $Y^1$ 、 $Y^2$ 、 $Y^3$ 和 $Y^4$ 中之一为 $CR^6R^7$ 或 $NR^7$ ;  $Y^1$ 、 $Y^2$ 、 $Y^3$ 和 $Y^4$ 中不超过一个为键;

[0067]  $W^1$ 、 $W^2$ 和 $W^3$ 各自独立地选自 $CR^5$ 和N;

[0068]  $R^1$ 选自H、卤素、羟基、CN、 $NO_2$ 、 $-NR^aR^b$ 、 $C_{1-4}$ 烷基、 $C_{1-4}$ 卤代烷基、 $C_{1-4}$ 烷氧基、 $C_{1-4}$ 卤代烷氧基、 $C_{1-4}$ 羟基烷基、 $C_{1-4}$ 烷氧基 $C_{1-4}$ 烷基、 $C_{3-8}$ 环烷基、 $-S(O)_2R^a$ 、 $-C(O)NR^aR^b$ 、 $-S(O)(=NH)R^a$ 和 $-S(O)_2NR^aR^b$ ;

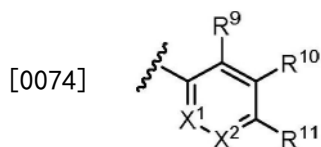
[0069] 各个 $R^2$ 和 $R^3$ 各自独立地选自H、卤素、CN、 $NO_2$ 、OH、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 卤代烷基、 $C_{1-6}$ 烷氧基、 $C_{1-6}$ 卤代烷氧基、 $C_{1-6}$ 羟基烷基、 $C_{1-4}$ 烷氧基 $C_{1-4}$ 烷基、 $C_{3-8}$ 环烷基、 $-S(O)_2R^a$ 、 $-CO_2R^a$ 、 $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)NR^aR^b$ 、 $-S(O)_2NR^aR^b$ 、 $-S(O)(=NH)R^a$ 和 $-NR^aR^b$ ;

[0070] 各个 $R^4$ 独立地选自H、 $C_{1-4}$ 烷基、 $C_{3-8}$ 环烷基和 $-C(O)R^a$ ,

[0071] 各个 $R^5$ 独立地选自H、卤素、CN、 $NO_2$ 、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 卤代烷基、 $C_{1-6}$ 烷氧基、 $C_{1-6}$ 卤代烷氧基、 $C_{1-6}$ 羟基烷基、 $C_{1-4}$ 烷氧基 $C_{1-4}$ 烷基、 $C_{3-8}$ 环烷基、 $-S(O)_2R^a$ 、 $-CO_2R^a$ 、 $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)NR^aR^b$ 、 $-S(O)_2NR^aR^b$ 、 $-S(O)(=NH)R^a$ 和 $-NR^aR^b$ ;

[0072]  $R^6$ 选自H、 $C_{1-4}$ 烷基、OH、F和CN;

[0073]  $R^7$ 为具有下式的基团:



[0075] 其中:

[0076]  $X^1$ 为N或 $CR^{8a}$ ;

[0077]  $X^2$ 为N或 $CR^{8b}$ ;

[0078]  $R^{8a}$ 和 $R^{8b}$ 独立地选自H、卤素、CN、 $NO_2$ 、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 卤代烷基、 $C_{1-6}$ 烷氧基、 $C_{1-6}$ 卤代烷氧基、 $C_{1-6}$ 羟基烷基、 $C_{1-4}$ 烷氧基 $C_{1-4}$ 烷基、 $C_{3-6}$ 环烷基、 $-C(O)NR^aR^b$ 、 $-S(O)_2NR^aR^b$ 和 $-S(O)_2R^a$ ;

[0079]  $R^9$ 和 $R^{10}$ 独立地选自H、卤素、CN、 $NO_2$ 、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 卤代烷基、 $C_{1-6}$ 烷氧基、 $C_{1-6}$ 卤代烷氧基、 $C_{1-6}$ 羟基烷基、 $C_{1-6}$ 羟基卤代烷基、 $C_{1-4}$ 烷氧基 $C_{1-4}$ 烷基、 $C_{3-8}$ 环烷基、 $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-C(O)NR^aR^b$ 、 $-S(O)_2NR^aR^b$ 和 $-S(O)_2R^a$ ;

[0080]  $R^{11}$ 选自H、卤素、CN、 $NO_2$ 、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 卤代烷基、 $C_{1-6}$ 烷氧基、 $C_{1-6}$ 卤代烷氧基、 $C_{1-6}$ 羟基烷基、 $C_{1-6}$ 羟基卤代烷基、 $C_{1-4}$ 烷氧基 $C_{1-4}$ 烷基、 $C_{3-8}$ 环烷基、 $-C(O)NR^cR^b$ 、 $-S(O)_2NR^cR^b$ 、 $-S(O)(=NH)R^c$ 、 $-S(O)_2R^c$ 和具有1-3个选自N、O和S的杂原子作为环顶点的5-或6-元杂环或杂芳环;其中所述杂环或杂芳环任选取代有1至3个独立选自以下的成员:卤素、CN、 $NO_2$ 、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 卤代烷基、 $C_{1-6}$ 烷氧基、 $C_{1-6}$ 卤代烷氧基、 $C_{1-6}$ 羟基烷基、 $C_{1-6}$ 羟基卤代烷基和 $C_{1-4}$ 烷氧基 $C_{1-4}$ 烷基;

[0081] 或 $R^9$ 和 $R^{10}$ 结合以形成5-元碳环或杂环或6-元碳环、杂环或杂芳环,其任选取代有一个或多个取代基,例如,1、2、3或4个独立选自以下的取代基: $R^{12}$ 、 $R^{13}$ 、 $R^{14}$ 、 $R^{15}$ 、 $R^{16}$ 、 $R^{17}$ 、 $R^{18}$ 和 $R^{19}$ ,所述杂环或杂芳环各自具有1-4个选自N、O和S的杂原子作为环顶点;

[0082] 或 $R^{10}$ 和 $R^{11}$ 结合以形成5-或6-元碳环、杂环或杂芳环,其任选取代有一个或多个取代基,例如,1、2、3或4个独立选自以下的取代基: $R^{12}$ 、 $R^{13}$ 、 $R^{14}$ 、 $R^{15}$ 、 $R^{16}$ 、 $R^{17}$ 、 $R^{18}$ 和 $R^{19}$ ,所述杂环或杂芳环各自具有1-4个选自N、O和S的杂原子作为环顶点;

[0083]  $R^{12}$ 、 $R^{13}$ 、 $R^{14}$ 、 $R^{15}$ 、 $R^{16}$ 、 $R^{17}$ 、 $R^{18}$ 和 $R^{19}$ 各自独立地选自H、卤素、CN、OH、 $C_{1-4}$ 烷基、 $C_{1-4}$ 卤代烷基、 $C_{1-4}$ 烷氧基、 $C_{1-4}$ 卤代烷氧基、 $C_{1-4}$ 羟基烷基、 $C_{1-4}$ 烷氧基 $C_{1-4}$ 烷基和 $-NR^aR^b$ ;或相同碳原子上的两个 $R^{12}$ 、 $R^{13}$ 、 $R^{14}$ 、 $R^{15}$ 、 $R^{16}$ 、 $R^{17}$ 、 $R^{18}$ 和 $R^{19}$ 基团结合以形成氧代基团;

[0084] 各个 $R^a$ 和 $R^b$ 独立地选自H、 $C_{1-8}$ 烷基、 $C_{1-8}$ 卤代烷基、 $C_{1-8}$ 卤代烷氧基和 $C_{1-8}$ 羟基烷基,且

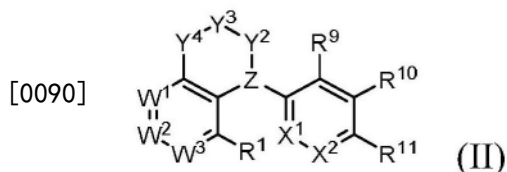
[0085]  $R^c$ ,当存在时,选自H、 $C_{1-8}$ 烷基、 $C_{1-8}$ 烷氧基、 $C_{1-8}$ 卤代烷基、 $C_{1-8}$ 卤代烷氧基、 $C_{1-8}$ 羟基烷基、 $C_{3-6}$ 环烷基、3-至6-元杂环烷基和5-或6-元杂芳基,所述杂环烷基或杂芳基环各自具有1-4个选自N、O和S的杂原子作为环顶点,

[0086] 条件是当与 $R^a$ 、 $R^b$ 和 $R^c$ 所连接的基团结合时,不会形成N-氧化物和过氧化物键。

[0087] 在一些选择的实施方案中,式(I)的化合物或其药学上可接受的盐、水合物或溶剂化物,为以下化合物,其中 $Y^2$ 、 $Y^3$ 和 $Y^4$ 各自为 $CR^2R^3$ 。

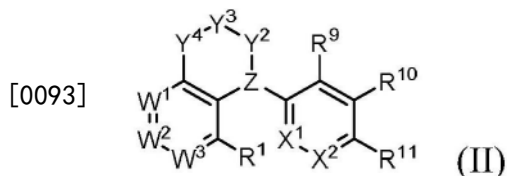
[0088] 在一些选择的实施方案中,式(I)的化合物或其药学上可接受的盐、水合物或溶剂化物,为以下化合物,其中 $Y^2$ 和 $Y^3$ 各自为 $CR^2R^3$ ,且 $Y^4$ 为键。

[0089] 在一些选择的实施方案中,式(I)的化合物由式(II)表示:



[0091] 或其药学上可接受的盐、水合物或溶剂化物,其中Z为N或CR<sup>6</sup>,且剩余基团具有对式(I)提供的含义。

[0092] 在一些选择的实施方案中,式(I)的化合物,或其药学上可接受的盐、水合物或溶剂化物具有式(II):



[0094] 其中

[0095] Z为N或CR<sup>6</sup>;

[0096] Y<sup>2</sup>、Y<sup>3</sup>和Y<sup>4</sup>各自独立地选自CR<sup>2</sup>R<sup>3</sup>、NR<sup>4</sup>、O、SO<sub>2</sub>和键;且Y<sup>2</sup>、Y<sup>3</sup>和Y<sup>4</sup>中不超过一个为键;

[0097] W<sup>1</sup>、W<sup>2</sup>和W<sup>3</sup>各自独立地选自CR<sup>5</sup>和N;

[0098] R<sup>1</sup>选自H、卤素、羟基、CN、NO<sub>2</sub>、-NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>、C<sub>1-4</sub>烷基、C<sub>1-4</sub>卤代烷基、C<sub>1-4</sub>烷氧基、C<sub>1-4</sub>卤代烷氧基、C<sub>1-4</sub>羟基烷基、C<sub>1-4</sub>烷氧基C<sub>1-4</sub>烷基、C<sub>3-8</sub>环烷基、-S(O)<sub>2</sub>R<sup>a</sup>、-C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>、-S(O)(=NH)R<sup>a</sup>和-S(O)<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>;

[0099] 各个R<sup>2</sup>和R<sup>3</sup>各自独立地选自H、卤素、CN、NO<sub>2</sub>、OH、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>卤代烷基、C<sub>1-6</sub>烷氧基、C<sub>1-6</sub>卤代烷氧基、C<sub>1-6</sub>羟基烷基、C<sub>1-4</sub>烷氧基C<sub>1-4</sub>烷基、C<sub>3-8</sub>环烷基、-S(O)<sub>2</sub>R<sup>a</sup>、-CO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>、-C(O)R<sup>a</sup>、-C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>、-S(O)<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>、-S(O)(=NH)R<sup>a</sup>和-NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>;

[0100] 各个R<sup>4</sup>独立地选自H、C<sub>1-4</sub>烷基、C<sub>3-8</sub>环烷基和-C(O)R<sup>a</sup>,

[0101] 各个R<sup>5</sup>独立地选自H、卤素、CN、NO<sub>2</sub>、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>卤代烷基、C<sub>1-6</sub>烷氧基、C<sub>1-6</sub>卤代烷氧基、C<sub>1-6</sub>羟基烷基、C<sub>1-4</sub>烷氧基C<sub>1-4</sub>烷基、C<sub>3-8</sub>环烷基、-S(O)<sub>2</sub>R<sup>a</sup>、-CO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>、-C(O)R<sup>a</sup>、-C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>、-S(O)<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>、-S(O)(=NH)R<sup>a</sup>和-NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>;

[0102] X<sup>1</sup>为N或CR<sup>8a</sup>;

[0103] X<sup>2</sup>为N或CR<sup>8b</sup>;

[0104] R<sup>8a</sup>和R<sup>8b</sup>独立地选自H、卤素、CN、NH<sub>2</sub>、NO<sub>2</sub>、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>卤代烷基、C<sub>1-6</sub>烷氧基、C<sub>1-6</sub>卤代烷氧基、C<sub>1-6</sub>羟基烷基、C<sub>1-4</sub>烷氧基C<sub>1-4</sub>烷基、C<sub>3-6</sub>环烷基、-C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>、-S(O)<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>和-S(O)<sub>2</sub>R<sup>a</sup>;

[0105] R<sup>9</sup>和R<sup>10</sup>独立地选自H、卤素、CN、NO<sub>2</sub>、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>卤代烷基、C<sub>1-6</sub>烷氧基、C<sub>1-6</sub>卤代烷氧基、C<sub>1-6</sub>羟基烷基、C<sub>1-6</sub>羟基卤代烷基、C<sub>1-4</sub>烷氧基C<sub>1-4</sub>烷基、C<sub>3-8</sub>环烷基、-C(O)R<sup>a</sup>、-C(O)OR<sup>a</sup>、-C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>、-S(O)<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>和-S(O)<sub>2</sub>R<sup>a</sup>;

[0106] R<sup>11</sup>选自H、卤素、CN、NO<sub>2</sub>、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>卤代烷基、C<sub>1-6</sub>烷氧基、C<sub>1-6</sub>卤代烷氧基、C<sub>1-6</sub>羟基烷基、C<sub>1-6</sub>羟基卤代烷基、C<sub>1-4</sub>烷氧基C<sub>1-4</sub>烷基、C<sub>3-8</sub>环烷基、-NR<sup>c</sup>R<sup>b</sup>、-C(O)NR<sup>c</sup>R<sup>b</sup>、-C(O)OH、-S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c</sup>R<sup>b</sup>、-S(O)(=NH)R<sup>c</sup>、-S(O)<sub>2</sub>R<sup>c</sup>、苯基、5-至6-元杂环或5-至10-元杂芳环,其中所述杂环和杂芳环具有1-3个选自N、O和S的杂原子作为环顶点;其中所述苯基任选稠合至具有1-2个选自N、O和S的杂原子作为环顶点的5-或6-元杂环;且其中所述苯基、杂环或杂芳环任选

取代有1至3个独立选自以下的成员:卤素、CN、NO<sub>2</sub>、NH<sub>2</sub>、C(O)NH<sub>2</sub>、S(O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>卤代烷基、C<sub>1-6</sub>烷氧基、C<sub>1-6</sub>卤代烷氧基、C<sub>1-6</sub>羟基烷基、C<sub>1-6</sub>羟基卤代烷基和C<sub>1-4</sub>烷基C<sub>1-4</sub>烷基;任选地其中连接至杂环的相同碳的两个成员一起形成=CH<sub>2</sub>或氧代(=O)基团;

[0107] 或R<sup>9</sup>和R<sup>10</sup>结合以形成5-元碳环或杂环或6-元碳环、杂环或杂芳环,其任选取代有一个或多个独立选自以下的取代基:R<sup>12</sup>、R<sup>13</sup>、R<sup>14</sup>、R<sup>15</sup>、R<sup>16</sup>、R<sup>17</sup>、R<sup>18</sup>和R<sup>19</sup>,所述杂环或杂芳环各自具有1-4个选自N、O和S的杂原子作为环顶点;

[0108] 或R<sup>10</sup>和R<sup>11</sup>结合以形成5-或6-元碳环、杂环或杂芳环,其任选取代有一个或多个独立选自以下的取代基:R<sup>12</sup>、R<sup>13</sup>、R<sup>14</sup>、R<sup>15</sup>、R<sup>16</sup>、R<sup>17</sup>、R<sup>18</sup>和R<sup>19</sup>,所述杂环或杂芳环各自具有1-4个选自N、O和S的杂原子作为环顶点;

[0109] R<sup>12</sup>、R<sup>13</sup>、R<sup>14</sup>、R<sup>15</sup>、R<sup>16</sup>、R<sup>17</sup>、R<sup>18</sup>和R<sup>19</sup>各自独立地选自H、卤素、CN、OH、C<sub>1-4</sub>烷基、C<sub>1-4</sub>卤代烷基、C<sub>1-4</sub>烷氧基、C<sub>1-4</sub>卤代烷氧基、C<sub>1-4</sub>羟基烷基、C<sub>1-4</sub>烷氧基C<sub>1-4</sub>烷基和-NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>;或相同碳原子上的两个R<sup>12</sup>、R<sup>13</sup>、R<sup>14</sup>、R<sup>15</sup>、R<sup>16</sup>、R<sup>17</sup>、R<sup>18</sup>和R<sup>19</sup>基团结合以形成氧代基团;

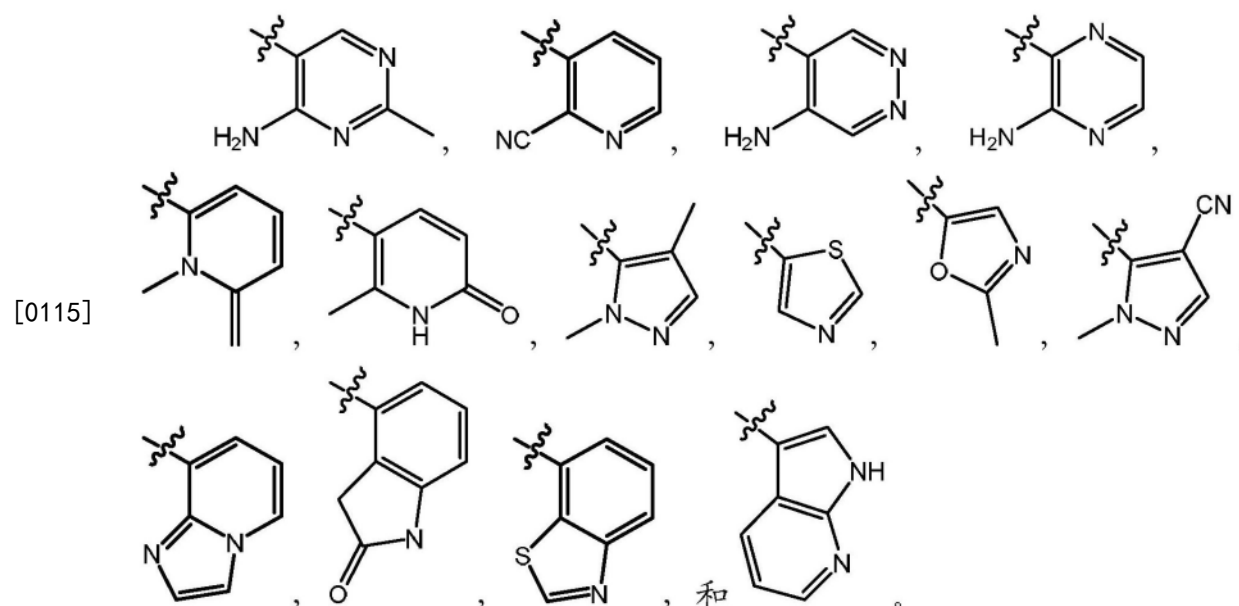
[0110] 各个R<sup>a</sup>和R<sup>b</sup>独立地选自H、C<sub>1-8</sub>烷基、C<sub>1-8</sub>烷氧基、C<sub>1-8</sub>卤代烷基、C<sub>1-8</sub>卤代烷氧基和C<sub>1-8</sub>羟基烷基,且

[0111] R<sup>c</sup>,当存在时,选自H、C<sub>1-8</sub>烷基、C<sub>1-8</sub>烷氧基、C<sub>1-8</sub>卤代烷基、C<sub>1-8</sub>卤代烷氧基、C<sub>1-8</sub>羟基烷基、C<sub>3-6</sub>环烷基、3-至6-元杂环烷基和5-或6-元杂芳基,其中所述杂环烷基或杂芳基环各自具有1-4个选自N、O和S的杂原子作为环顶点。

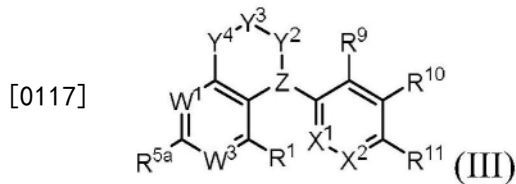
[0112] 在一些实施方案中,式(II)化合物为以下化合物或其药学上可接受的盐、水合物或溶剂化物,其中Y<sup>2</sup>为CR<sup>2</sup>R<sup>3</sup>,其中各个R<sup>2</sup>和R<sup>3</sup>为H;且Y<sup>3</sup>和Y<sup>4</sup>各自为CR<sup>2</sup>R<sup>3</sup>,其中各个R<sup>2</sup>和R<sup>3</sup>独立地选自H和F。

[0113] 在一些实施方案中,式(II)化合物为以下化合物或其药学上可接受的盐、水合物或溶剂化物,其中R<sup>11</sup>为SO<sub>2</sub>R<sup>c</sup>。在一些实施方案中,R<sup>c</sup>为C<sub>1-8</sub>烷基,或C<sub>1-8</sub>卤代烷基。

[0114] 在一些实施方案中,式(II)化合物为以下化合物或其药学上可接受的盐、水合物或溶剂化物,其中R<sup>11</sup>选自:



[0116] 在一些选择的实施方案中,式(I)的化合物由式(III)表示:



[0118] 或其药学上可接受的盐、水合物或溶剂化物，

[0119]  $Y^2$ 、 $Y^3$ 和 $Y^4$ 各自独立地选自 $CR^2R^3$ 、 $NR^4$ 、 $SO_2$ 、O和键；且 $Y^2$ 、 $Y^3$ 和 $Y^4$ 中不超过一个为键；

[0120]  $W^1$ 和 $W^3$ 各自独立地选自CH和N；

[0121] Z为N或 $CR^6$ ；

[0122]  $R^1$ 选自卤素和CN；

[0123] 各个 $R^2$ 和 $R^3$ 各自独立地选自H、卤素、CN、 $NO_2$ 、OH、 $C_{1-3}$ 烷基、 $C_{1-3}$ 卤代烷基、 $C_{1-3}$ 烷氧基、 $C_{1-3}$ 卤代烷氧基、 $C_{1-3}$ 羟基烷基、 $C_{1-4}$ 烷氧基、 $C_{1-4}$ 烷基、 $C_{3-6}$ 环烷基、 $-S(O)_2R^a$ 、 $-CO_2R^a$ 、 $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)NR^aR^b$ 、 $-S(O)_2NR^aR^b$ 、 $-S(O)(=NH)R^a$ 和 $-NR^aR^b$

[0124] 各个 $R^4$ 独立地选自H、 $C_{1-3}$ 烷基、 $C_{3-6}$ 环烷基和 $-C(O)R^a$ ；

[0125]  $R^{5a}$ 选自氢、卤素和CN；

[0126]  $R^6$ 为H

[0127]  $X^1$ 为N或 $CR^{8a}$ ；

[0128]  $X^2$ 为N或 $CR^{8b}$ ；

[0129]  $R^{8a}$ 和 $R^{8b}$ 独立地选自H、卤素、CN、 $NH_2$ 、 $NO_2$ 、 $C_{1-3}$ 烷基、 $C_{1-3}$ 卤代烷基、 $C_{1-3}$ 烷氧基、 $C_{1-3}$ 卤代烷氧基、 $C_{1-6}$ 羟基烷基、 $C_{1-3}$ 烷氧基、 $C_{1-4}$ 烷基、 $C_{3-6}$ 环烷基、 $-C(O)NR^aR^b$ 、 $-S(O)_2NR^aR^b$ 和 $-S(O)_2R^a$ ；

[0130]  $R^9$ 和 $R^{10}$ 独立地选自H、卤素、CN、 $NO_2$ 、 $C_{1-3}$ 烷基、 $C_{1-3}$ 卤代烷基、 $C_{1-3}$ 烷氧基、 $C_{1-3}$ 卤代烷氧基、 $C_{1-3}$ 羟基烷基、 $C_{1-3}$ 羟基卤代烷基、 $C_{1-4}$ 烷氧基、 $C_{1-4}$ 烷基、 $C_{3-8}$ 环烷基、 $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-C(O)NR^aR^b$ 、 $-S(O)_2NR^aR^b$ 和 $-S(O)_2R^a$ ；

[0131]  $R^{11}$ 选自H、卤素、CN、 $NO_2$ 、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 卤代烷基、 $C_{1-6}$ 烷氧基、 $C_{1-6}$ 卤代烷氧基、 $C_{1-6}$ 羟基烷基、 $C_{1-6}$ 羟基卤代烷基、 $C_{1-4}$ 烷氧基、 $C_{1-4}$ 烷基、 $C_{3-8}$ 环烷基、 $-C(O)NR^cR^b$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-S(O)_2NR^cR^b$ 、 $-S(O)(=NH)R^c$ 、 $-S(O)_2R^c$ 、苯基和5-或6-元杂环或5-至10-元杂芳环，其中所述杂环或杂芳环具有1-3个选自N、O和S的杂原子作为环顶点；其中所述苯基任选稠合至具有1-2个选自N、O和S的杂原子作为环顶点的5-或6-元杂环；且其中所述苯基、杂环或杂芳环任选取代有1至3个独立选自以下的成员：卤素、CN、 $NO_2$ 、 $NH_2$ 、 $C(O)NH_2$ 、 $S(O)_2CH_3$ 、 $-CH_2NH_2$ 、 $C_{1-3}$ 烷基、 $C_{1-3}$ 卤代烷基、 $C_{1-3}$ 烷氧基、 $C_{1-3}$ 卤代烷氧基、 $C_{1-3}$ 羟基烷基、 $C_{1-3}$ 羟基卤代烷基和 $C_{1-3}$ 烷氧基、 $C_{1-4}$ 烷基；任选地其中连接至杂环的相同碳的两个成员一起形成 $=CH_2$ 或氧代( $=O$ )基团；

[0132] 或 $R^9$ 和 $R^{10}$ 结合以形成5-元碳环或杂环或6-元碳环、杂环或杂芳环，其任选取代有一个或多个独立选自以下的取代基： $R^{12}$ 、 $R^{13}$ 、 $R^{14}$ 、 $R^{15}$ 、 $R^{16}$ 、 $R^{17}$ 、 $R^{18}$ 和 $R^{19}$ ，所述杂环或杂芳环各自具有1-4个选自N、O和S的杂原子作为环顶点；

[0133] 或 $R^{10}$ 和 $R^{11}$ 结合以形成5-或6-元碳环、杂环或杂芳环，其任选取代有一个或多个独立选自以下的取代基： $R^{12}$ 、 $R^{13}$ 、 $R^{14}$ 、 $R^{15}$ 、 $R^{16}$ 、 $R^{17}$ 、 $R^{18}$ 和 $R^{19}$ ，所述杂环或杂芳环各自具有1-4个选自N、O和S的杂原子作为环顶点；

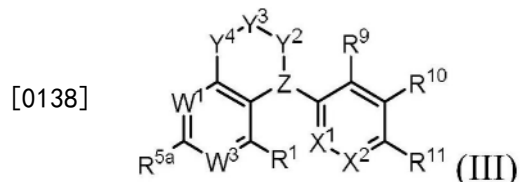
[0134]  $R^{12}$ 、 $R^{13}$ 、 $R^{14}$ 、 $R^{15}$ 、 $R^{16}$ 、 $R^{17}$ 、 $R^{18}$ 和 $R^{19}$ 各自独立地选自H、卤素、CN、OH、 $C_{1-4}$ 烷基、 $C_{1-4}$ 卤代烷基、 $C_{1-4}$ 烷氧基、 $C_{1-4}$ 卤代烷氧基、 $C_{1-4}$ 羟基烷基、 $C_{1-4}$ 烷氧基、 $C_{1-4}$ 烷基和 $-NR^aR^b$ ；或相同碳原子

上的两个 $R^{12}$ 、 $R^{13}$ 、 $R^{14}$ 、 $R^{15}$ 、 $R^{16}$ 、 $R^{17}$ 、 $R^{18}$ 和 $R^{19}$ 基团结合以形成氧代基团；

[0135] 各个 $R^a$ 和 $R^b$ 独立地选自H、 $C_{1-3}$ 烷基、 $C_{1-3}$ 烷氧基、 $C_{1-3}$ 卤代烷基、 $C_{1-3}$ 卤代烷氧基和 $C_{1-3}$ 羟基烷基；且

[0136]  $R^c$ ，当存在时，选自H、 $C_{1-8}$ 烷基、 $C_{1-8}$ 烷氧基、 $C_{1-8}$ 卤代烷基、 $C_{1-8}$ 卤代烷氧基、 $C_{1-8}$ 羟基烷基、 $C_{3-6}$ 环烷基、3-至6-元杂环烷基和5-或6-元杂芳基，所述杂环烷基或杂芳基环各自具有1-4个选自N、O和S的杂原子作为环顶点。

[0137] 在一些选择的实施方案中，式(I)的化合物由式(III)表示：



[0139] 或其药学上可接受的盐、水合物或溶剂化物，

[0140]  $Y^2$ 、 $Y^3$ 和 $Y^4$ 各自独立地选自 $CR^2R^3$ 、 $NR^4$ 、 $SO_2$ 、O和键；且 $Y^2$ 、 $Y^3$ 和 $Y^4$ 中不超过一个为键；

[0141]  $W^1$ 和 $W^3$ 各自独立地选自CH和N；

[0142] Z为N或 $CR^6$ ；

[0143]  $R^1$ 选自卤素和CN；

[0144] 各个 $R^2$ 和 $R^3$ 各自独立地选自H、卤素、CN、 $NO_2$ 、OH、 $C_{1-3}$ 烷基、 $C_{1-3}$ 卤代烷基、 $C_{1-3}$ 烷氧基、 $C_{1-3}$ 卤代烷氧基、 $C_{1-3}$ 羟基烷基、 $C_{1-4}$ 烷氧基、 $C_{1-4}$ 烷基、 $C_{3-6}$ 环烷基、 $-S(O)_2R^a$ 、 $-CO_2R^a$ 、 $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)NR^aR^b$ 、 $-S(O)_2NR^aR^b$ 、 $-S(O)(=NH)R^a$ 和 $-NR^aR^b$

[0145] 各个 $R^4$ 独立地选自H、 $C_{1-3}$ 烷基、 $C_{3-6}$ 环烷基和 $-C(O)R^a$ ；

[0146]  $R^{5a}$ 选自氢、卤素和CN；

[0147]  $R^6$ 为H

[0148]  $X^1$ 为N或 $CR^{8a}$ ；

[0149]  $X^2$ 为N或 $CR^{8b}$ ；

[0150]  $R^{8a}$ 和 $R^{8b}$ 独立地选自H、卤素、CN、 $NO_2$ 、 $C_{1-3}$ 烷基、 $C_{1-3}$ 卤代烷基、 $C_{1-3}$ 烷氧基、 $C_{1-3}$ 卤代烷氧基、 $C_{1-6}$ 羟基烷基、 $C_{1-3}$ 烷氧基、 $C_{1-4}$ 烷基、 $C_{3-6}$ 环烷基、 $-C(O)NR^aR^b$ 、 $-S(O)_2NR^aR^b$ 和 $-S(O)_2R^a$ ；

[0151]  $R^9$ 和 $R^{10}$ 独立地选自H、卤素、CN、 $NO_2$ 、 $C_{1-3}$ 烷基、 $C_{1-3}$ 卤代烷基、 $C_{1-3}$ 烷氧基、 $C_{1-3}$ 卤代烷氧基、 $C_{1-3}$ 羟基烷基、 $C_{1-3}$ 羟基卤代烷基、 $C_{1-4}$ 烷氧基、 $C_{1-4}$ 烷基、 $C_{3-8}$ 环烷基、 $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-C(O)NR^aR^b$ 、 $-S(O)_2NR^aR^b$ 和 $-S(O)_2R^a$ ；

[0152]  $R^{11}$ 选自H、卤素、CN、 $NO_2$ 、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 卤代烷基、 $C_{1-6}$ 烷氧基、 $C_{1-6}$ 卤代烷氧基、 $C_{1-6}$ 羟基烷基、 $C_{1-6}$ 羟基卤代烷基、 $C_{1-4}$ 烷氧基、 $C_{1-4}$ 烷基、 $C_{3-8}$ 环烷基、 $-C(O)NR^cR^b$ 、 $-S(O)_2NR^cR^b$ 、 $-S(O)(=NH)R^c$ 、 $-S(O)_2R^c$ 和具有1-3个选自N、O和S的杂原子作为环顶点的5-或6-元杂环或杂芳环；其中所述杂环或杂芳环任选取代有1至3个独立选自以下的成员：卤素、CN、 $NO_2$ 、 $C_{1-3}$ 烷基、 $C_{1-3}$ 卤代烷基、 $C_{1-3}$ 烷氧基、 $C_{1-3}$ 卤代烷氧基、 $C_{1-3}$ 羟基烷基、 $C_{1-3}$ 羟基卤代烷基和 $C_{1-3}$ 烷氧基、 $C_{1-4}$ 烷基；

[0153] 或 $R^9$ 和 $R^{10}$ 结合以形成5-元碳环或杂环或6-元碳环、杂环或杂芳环，其任选取代有 $R^{12}$ 、 $R^{13}$ 、 $R^{14}$ 、 $R^{15}$ 、 $R^{16}$ 、 $R^{17}$ 、 $R^{18}$ 和 $R^{19}$ ，所述杂环或杂芳环各自具有1-4个选自N、O和S的杂原子作为环顶点；

[0154] 或 $R^{10}$ 和 $R^{11}$ 结合以形成5-或6-元碳环、杂环或杂芳环，其任选取代有 $R^{12}$ 、 $R^{13}$ 、 $R^{14}$ 、

$R^{15}$ 、 $R^{16}$ 、 $R^{17}$ 、 $R^{18}$ 和 $R^{19}$ ，所述杂环或杂芳环各自具有1-4个选自N、O和S的杂原子作为环顶点；

[0155]  $R^{12}$ 、 $R^{13}$ 、 $R^{14}$ 、 $R^{15}$ 、 $R^{16}$ 、 $R^{17}$ 、 $R^{18}$ 和 $R^{19}$ 各自独立地选自H、卤素、CN、OH、 $C_{1-4}$ 烷基、 $C_{1-4}$ 卤代烷基、 $C_{1-4}$ 烷氧基、 $C_{1-4}$ 卤代烷氧基、 $C_{1-4}$ 羟基烷基、 $C_{1-4}$ 烷氧基 $C_{1-4}$ 烷基和 $-NR^aR^b$ ；或相同碳原子上的两个 $R^{12}$ 、 $R^{13}$ 、 $R^{14}$ 、 $R^{15}$ 、 $R^{16}$ 、 $R^{17}$ 、 $R^{18}$ 和 $R^{19}$ 基团结合以形成氧代基团；

[0156] 各个 $R^a$ 和 $R^b$ 独立地选自H、 $C_{1-3}$ 烷基、 $C_{1-3}$ 烷氧基、 $C_{1-3}$ 卤代烷基、 $C_{1-3}$ 卤代烷氧基和 $C_{1-3}$ 羟基烷基；且

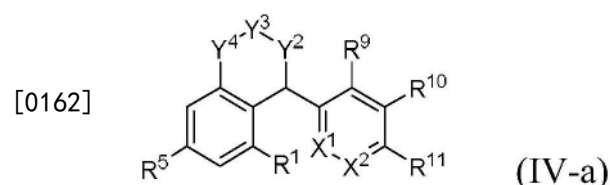
[0157]  $R^c$ ，当存在时，选自H、 $C_{1-8}$ 烷基、 $C_{1-8}$ 烷氧基、 $C_{1-8}$ 卤代烷基、 $C_{1-8}$ 卤代烷氧基、 $C_{1-8}$ 羟基烷基、 $C_{3-6}$ 环烷基、3-至6-元杂环烷基和5-或6-元杂芳基，所述杂环烷基或杂芳基环各自具有1-4个选自N、O和S的杂原子作为环顶点。

[0158] 在一些实施方案中，式(III)化合物为以下化合物或其药学上可接受的盐、水合物或溶剂化物，其中 $Y^2$ 为 $CR^2R^3$ ，其中各个 $R^2$ 和 $R^3$ 为H；且 $Y^3$ 和 $Y^4$ 各自为 $CR^2R^3$ ，其中各个 $R^2$ 和 $R^3$ 独立地选自H和F。

[0159] 在一些实施方案中，式(III)化合物为以下化合物或其药学上可接受的盐、水合物或溶剂化物，其中各个 $R^{5a}$ 为卤素和 $R^4$ 为 $CR^2R^3$ 且 $R^2$ 和 $R^3$ 选自H、F和 $OCH_3$ 。

[0160] 在一些实施方案中，式(III)化合物为以下化合物或其药学上可接受的盐、水合物或溶剂化物，其中 $R^{11}$ 为苯基、5-或6-元杂环或5-至10-元杂芳环，其中所述杂环或杂芳环具有1-3个选自N、O和S的杂原子作为环顶点；其中所述苯基任选稠合至具有1-2个选自N、O和S的杂原子作为环顶点的5-或6-元杂环；且其中所述苯基、杂环或杂芳环任选取代有1至3个独立选自以下的成员：卤素、CN、 $NO_2$ 、 $NH_2$ 、 $C(O)NH_2$ 、 $S(O)_2CH_3$ 、 $-CH_2NH_2$ 、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 卤代烷基、 $C_{1-6}$ 烷氧基、 $C_{1-6}$ 卤代烷氧基、 $C_{1-6}$ 羟基烷基、 $C_{1-6}$ 羟基卤代烷基和 $C_{1-4}$ 烷氧基 $C_{1-4}$ 烷基；任选地其中连接至杂环的相同碳的两个成员一起形成 $=CH_2$ 或氧代( $=O$ )基团。

[0161] 在一些选择的实施方案中，式(I)的化合物由式(IV-a)表示：



[0163] 或其药学上可接受的盐、水合物或溶剂化物，其中

[0164]  $Y^2$ 、 $Y^3$ 和 $Y^4$ 各自独立地选自 $CR^2R^3$ 、 $NR^4$ 、 $SO_2$ 和键；且 $Y^2$ 、 $Y^3$ 和 $Y^4$ 中不超过一个为键；

[0165]  $R^1$ 选自卤素、CN、 $C_{1-4}$ 烷基、 $C_{1-4}$ 卤代烷基、 $C_{1-4}$ 烷氧基、 $C_{1-4}$ 卤代烷氧基、 $-S(O)_2R^a$ 和 $-C(O)NR^aR^b$ ；

[0166] 各个 $R^2$ 和 $R^3$ 各自独立地选自H、卤素、CN、 $NO_2$ 、OH、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 卤代烷基、 $C_{1-6}$ 烷氧基、 $C_{1-6}$ 卤代烷氧基、 $C_{1-6}$ 羟基烷基、 $C_{1-4}$ 烷氧基 $C_{1-4}$ 烷基、 $C_{3-8}$ 环烷基、 $-S(O)_2R^a$ 和 $-C(O)NR^aR^b$ ；

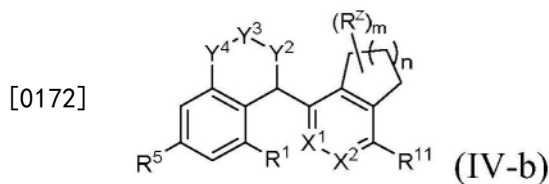
[0167] 各个 $R^4$ 独立地选自H、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{3-8}$ 环烷基和 $-C(O)R^a$ ；且

[0168] 各个 $R^5$ 独立地选自H、卤素、CN、 $NO_2$ 、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 卤代烷基、 $C_{1-6}$ 烷氧基、 $C_{1-6}$ 卤代烷氧基、 $C_{3-8}$ 环烷基、 $-S(O)_2R^a$ 、 $-C(O)NR^aR^b$ 和 $-S(O)_2NR^aR^b$ ，

[0169] 且剩余基团具有对式(I)提供的含义。在式(IV-a)化合物的一些实施方案中，剩余基团具有对式(II)提供的含义。

[0170] 在一些实施方案中，式(IV-a)化合物为以下化合物或其药学上可接受的盐、水合物或溶剂化物，其中 $X^1$ 和 $X^2$ 独立地选自CH和N。

[0171] 在一些选择的实施方案中,式(I)的化合物由式(IV-b)表示:



[0173] 或其药学上可接受的盐、水合物或溶剂化物,其中

[0174] 所述下标m为1、2、3、4、5、6、7或8;

[0175] 所述下标n为1或2;

[0176]  $R^2$ 表示 $R^{12}$ 、 $R^{13}$ 、 $R^{14}$ 、 $R^{15}$ 、 $R^{16}$ 、 $R^{17}$ 、 $R^{18}$ 和 $R^{19}$ 中的一个或多个;

[0177]  $Y^2$ 、 $Y^3$ 和 $Y^4$ 各自独立地选自 $CR^2R^3$ 、 $NR^4$ 、 $SO_2$ 和键;且 $Y^2$ 、 $Y^3$ 和 $Y^4$ 中不超过一个为键;

[0178]  $R^1$ 选自卤素、CN、 $C_{1-4}$ 烷基、 $C_{1-4}$ 卤代烷基、 $C_{1-4}$ 烷氧基、 $C_{1-4}$ 卤代烷氧基、 $-S(O)_2R^a$ 和 $-C(O)NR^aR^b$ ;

[0179] 各个 $R^2$ 和 $R^3$ 各自独立地选自H、卤素、CN、 $NO_2$ 、OH、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 卤代烷基、 $C_{1-6}$ 烷氧基、 $C_{1-6}$ 卤代烷氧基、 $C_{1-6}$ 羟基烷基、 $C_{1-4}$ 烷氧基 $C_{1-4}$ 烷基、 $C_{3-8}$ 环烷基、 $-S(O)_2R^a$ 和 $-C(O)NR^aR^b$ ;

[0180] 各个 $R^4$ 独立地选自H、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{3-8}$ 环烷基和 $-C(O)R^a$ ;

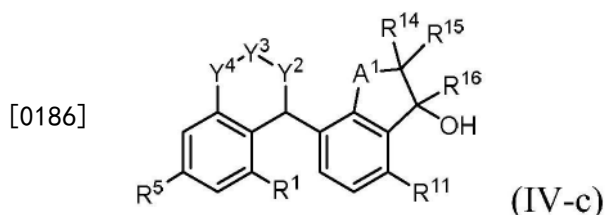
[0181]  $R^5$ 选自H、卤素、CN、 $NO_2$ 、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 卤代烷基、 $C_{1-6}$ 烷氧基、 $C_{1-6}$ 卤代烷氧基、 $C_{3-8}$ 环烷基、 $-S(O)_2R^a$ 、 $-C(O)NR^aR^b$ 和 $-S(O)_2NR^aR^b$ ;且

[0182]  $R^{12}$ 、 $R^{13}$ 、 $R^{14}$ 、 $R^{15}$ 、 $R^{16}$ 、 $R^{17}$ 和 $R^{18}$ 各自独立地选自H、卤素、CN、OH、 $C_{1-4}$ 烷基、 $C_{1-4}$ 卤代烷基、 $C_{1-4}$ 烷氧基、 $C_{1-4}$ 卤代烷氧基、 $C_{1-4}$ 羟基烷基、 $C_{1-4}$ 烷氧基 $C_{1-4}$ 烷基和 $-NR^aR^b$ ;或相同碳原子上的两个 $R^{12}$ 、 $R^{13}$ 、 $R^{14}$ 、 $R^{15}$ 、 $R^{16}$ 、 $R^{17}$ 、 $R^{18}$ 和 $R^{19}$ 基团结合以形成氧代基团,

[0183] 且剩余基团具有对式(I)提供的含义。在式(IV-b)化合物的一些实施方案中,剩余基团具有对式(II)提供的含义。

[0184] 在一些实施方案中,式(IV-b)化合物为以下化合物或其药学上可接受的盐、水合物或溶剂化物,其中 $Y^4$ 为选自O和NH的成员。

[0185] 在一些选择的实施方案中,式(I)的化合物由式(IV-c)表示:



[0187] 或其药学上可接受的盐、水合物或溶剂化物,其中

[0188]  $A^1$ 为O或 $CHR^{13}$ ;

[0189]  $Y^2$ 、 $Y^3$ 和 $Y^4$ 各自独立地选自 $CR^2R^3$ 、 $NR^4$ 、 $SO_2$ 和键;且 $Y^2$ 、 $Y^3$ 和 $Y^4$ 中不超过一个为键;

[0190]  $R^1$ 选自卤素、CN、 $C_{1-4}$ 烷基、 $C_{1-4}$ 卤代烷基、 $C_{1-4}$ 烷氧基、 $C_{1-4}$ 卤代烷氧基、 $-S(O)_2R^a$ 和 $-C(O)NR^aR^b$ ;

[0191]  $R^5$ 选自H、卤素、CN、 $NO_2$ 、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 卤代烷基、 $C_{1-6}$ 烷氧基、 $C_{1-6}$ 卤代烷氧基、 $C_{3-8}$ 环烷基、 $-S(O)_2R^a$ 、 $-C(O)NR^aR^b$ 和 $-S(O)_2NR^aR^b$ ;

[0192]  $R^{11}$ 选自H、卤素、CN、 $NO_2$ 、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 卤代烷基、 $C_{1-6}$ 烷氧基、 $C_{1-6}$ 卤代烷氧基、 $C_{1-6}$ 羟基烷基、 $C_{1-6}$ 羟基卤代烷基、 $C_{1-4}$ 烷氧基 $C_{1-4}$ 烷基、 $C_{3-8}$ 环烷基、 $-C(O)NR^cR^b$ 、 $-S(O)_2NR^cR^b$ 、 $-S(O)$

(=NH)R<sup>c</sup>和-S(O)<sub>2</sub>R<sup>c</sup>;

[0193] R<sup>13</sup>、R<sup>14</sup>和R<sup>15</sup>各自独立地选自H、卤素、CN、OH、C<sub>1-4</sub>烷基、C<sub>1-4</sub>卤代烷基、C<sub>1-4</sub>烷氧基、C<sub>1-4</sub>卤代烷氧基、C<sub>1-4</sub>羟基烷基、C<sub>1-4</sub>烷氧基C<sub>1-4</sub>烷基和-NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>;且

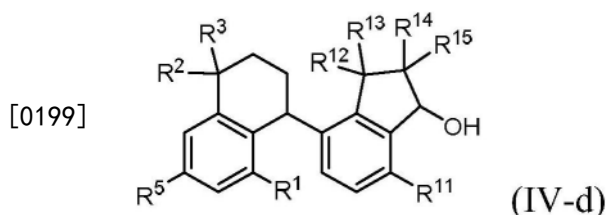
[0194] R<sup>16</sup>选自H、C<sub>1-4</sub>烷基和C<sub>1-4</sub>氟烷基,

[0195] 且剩余基团具有对式(I)提供的含义。在式(IV-c)化合物的一些实施方案中,剩余基团具有对式(II)提供的含义。

[0196] 在一些选择的实施方案中,式(IV-c)化合物为以下化合物或其药学上可接受的盐、水合物或溶剂化物,其中R<sup>8b</sup>为H。

[0197] 在一些实施方案中,式(IV-c)化合物为以下化合物或其药学上可接受的盐、水合物或溶剂化物,其中Y<sup>2</sup>为CR<sup>2</sup>R<sup>3</sup>,其中各个R<sup>2</sup>和R<sup>3</sup>为H;且Y<sup>3</sup>和Y<sup>4</sup>各自为CR<sup>2</sup>R<sup>3</sup>,其中各个R<sup>2</sup>和R<sup>3</sup>独立地选自H和F。

[0198] 在一些选择的实施方案中,式(I)的化合物由式(IV-d)表示:



[0200] 或其药学上可接受的盐、水合物或溶剂化物,其中

[0201] R<sup>1</sup>选自卤素、CN、C<sub>1-4</sub>烷基、C<sub>1-4</sub>氟烷基、C<sub>1-4</sub>烷氧基、-S(O)<sub>2</sub>R<sup>a</sup>和-C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>;

[0202] R<sup>2</sup>和R<sup>3</sup>各自独立地选自H、卤素、CN、NO<sub>2</sub>、OH、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>氟烷基、C<sub>1-6</sub>烷氧基、C<sub>1-6</sub>氟烷氧基、C<sub>1-6</sub>羟基烷基、C<sub>1-6</sub>烷基C<sub>1-4</sub>烷基和-NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>;

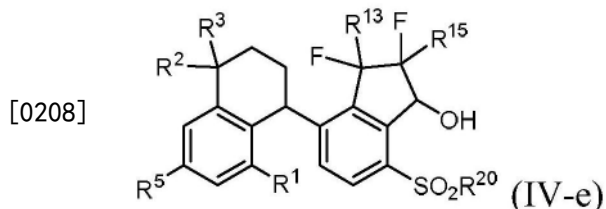
[0203] R<sup>5</sup>选自H、卤素、CN、NO<sub>2</sub>、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>氟烷基、C<sub>1-6</sub>烷氧基、C<sub>1-6</sub>氟烷氧基、C<sub>3-8</sub>环烷基、-S(O)<sub>2</sub>R<sup>a</sup>、-C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>和-S(O)<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>;

[0204] R<sup>11</sup>选自H、卤素、CN、NO<sub>2</sub>、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>氟烷基、C<sub>1-6</sub>烷氧基、C<sub>1-6</sub>氟烷氧基、C<sub>1-6</sub>羟基烷基、C<sub>3-8</sub>环烷基、-C(O)NR<sup>c</sup>R<sup>b</sup>、-S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c</sup>R<sup>b</sup>、-S(O)(=NH)R<sup>c</sup>和-S(O)<sub>2</sub>R<sup>c</sup>;

[0205] R<sup>12</sup>、R<sup>13</sup>、R<sup>14</sup>和R<sup>15</sup>各自独立地选自H、卤素、CN、OH、C<sub>1-4</sub>烷基、C<sub>1-4</sub>烷氧基和-NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>,

[0206] 且剩余基团具有对式(I)提供的含义。在式(IV-d)化合物的一些实施方案中,剩余基团具有对式(II)提供的含义。

[0207] 在一些选择的实施方案中,式(I)的化合物由式(IV-e)表示:



[0209] 或其药学上可接受的盐、水合物或溶剂化物,其中

[0210] R<sup>1</sup>选自卤素、CN、C<sub>1-4</sub>烷基、C<sub>1-4</sub>氟烷基、C<sub>1-4</sub>烷氧基、-S(O)<sub>2</sub>R<sup>a</sup>和-C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>;

[0211] R<sup>2</sup>和R<sup>3</sup>各自独立地选自H、卤素、CN、NO<sub>2</sub>、OH、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>氟烷基、C<sub>1-6</sub>烷氧基、C<sub>1-6</sub>氟烷氧基、C<sub>1-6</sub>羟基烷基、C<sub>1-6</sub>烷基C<sub>1-4</sub>烷基和-NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>;

[0212] R<sup>5</sup>选自H、卤素、CN、NO<sub>2</sub>、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>氟烷基、C<sub>1-6</sub>烷氧基、C<sub>1-6</sub>氟烷氧基、C<sub>3-8</sub>环烷基

基、 $-S(O)_2R^a$ 、 $-C(O)NR^aR^b$ 和 $-S(O)_2NR^aR^b$ ;

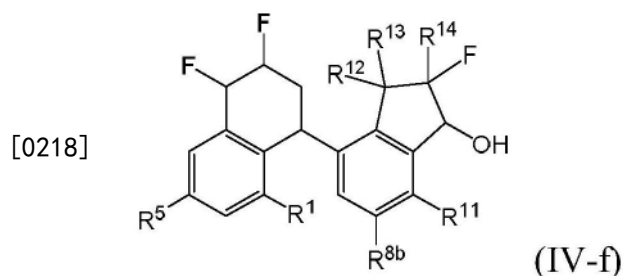
[0213]  $R^{13}$ 和 $R^{15}$ 各自独立地选自H、F和 $C_{1-4}$ 烷基;且

[0214]  $R^{20}$ 选自 $C_{1-6}$ 烷基和 $C_{1-6}$ 氟烷基,

[0215] 且剩余基团具有对式(I)提供的含义。

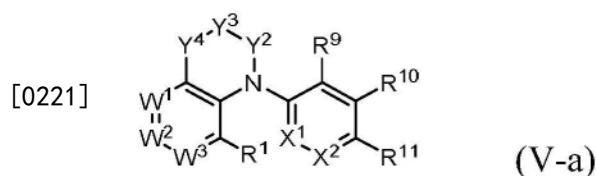
[0216] 在一些实施方案中,式(IV-e)化合物为以下化合物或其药学上可接受的盐、水合物或溶剂化物,其中 $R^{20}$ 选自甲基、氟甲基、二氟甲基和三氟甲基。

[0217] 在一些选择的实施方案中,式(II)化合物由式(IV-f)表示:



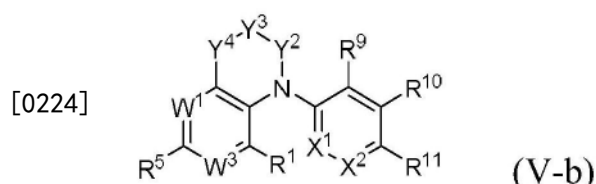
[0219] 或其药学上可接受的盐、水合物或溶剂化物,其中所述基团具有对式(II)提供的含义。在式(IV-f)化合物的一些实施方案中, $R^{8b}$ 为H。

[0220] 在一些选择的实施方案中,式(I)的化合物由式(V-a)表示:



[0222] 或其药学上可接受的盐、水合物或溶剂化物,其中所述基团具有对式(I)提供的含义。在式(V-a)化合物的一些实施方案中,所述基团具有对式(II)提供的含义。

[0223] 在一些选择的实施方案中,式(I)的化合物由式(V-b)表示:



[0225] 或其药学上可接受的盐、水合物或溶剂化物,其中

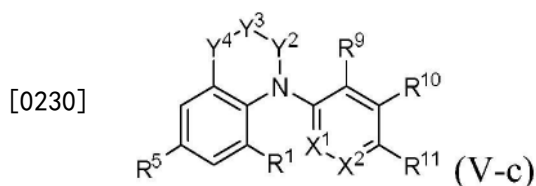
[0226] 各个 $R^5$ 独立地选自H、卤素、CN、 $NO_2$ 、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 卤代烷基、 $C_{1-6}$ 烷氧基、 $C_{1-6}$ 卤代烷氧基、 $C_{1-6}$ 羟基烷基、 $C_{1-4}$ 烷氧基 $C_{1-4}$ 烷基、 $C_{3-8}$ 环烷基、 $-S(O)_2R^a$ 、 $-CO_2R^a$ 、 $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)NR^aR^b$ 、 $-S(O)_2NR^aR^b$ 、 $-S(O)(=NH)R^a$ 和 $-NR^aR^b$ ;且

[0227] 其余基团具有对式(I)提供的含义。在式(V-b)化合物的一些实施方案中,其余基团具有对式(II)提供的含义。

[0228] 在一些实施方案中,式(V-b)化合物为以下化合物或其药学上可接受的盐、水合物或溶剂化物,其中 $R^9$ 和 $R^{10}$ 各自独立地选自H、卤素、CN、 $NO_2$ 、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 卤代烷基、 $C_{1-6}$ 烷氧基、 $C_{1-6}$ 卤代烷氧基、 $C_{1-6}$ 羟基烷基、 $C_{1-6}$ 羟基卤代烷基、 $C_{1-4}$ 烷氧基 $C_{1-4}$ 烷基、 $C_{3-8}$ 环烷基、 $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-C(O)NR^aR^b$ 、 $-S(O)_2NR^aR^b$ 和 $-S(O)_2R^a$ ;且 $R^{11}$ 选自H、卤素、CN、 $NO_2$ 、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 卤代烷基、 $C_{1-6}$ 烷氧基、 $C_{1-6}$ 卤代烷氧基、 $C_{1-6}$ 羟基烷基、 $C_{1-6}$ 羟基卤代烷基、 $C_{1-4}$ 烷氧基 $C_{1-4}$ 烷基、

$C_{3-8}$ 环烷基、 $-C(O)NR^cR^b$ 、 $-S(O)_2NR^cR^b$ 和 $-S(O)_2R^c$ 。

[0229] 在一些选择的实施方案中,式(I)的化合物由式(V-c)表示:



[0231] 或其药学上可接受的盐、水合物或溶剂化物,其中

[0232]  $Y^2$ 、 $Y^3$ 和 $Y^4$ 各自独立地选自 $CR^2R^3$ 、 $NR^4$ 、 $SO_2$ 和键;且 $Y^2$ 、 $Y^3$ 和 $Y^4$ 中不超过一个为键;

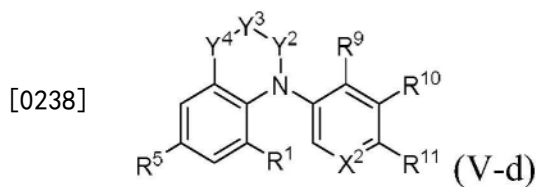
[0233]  $R^1$ 选自卤素、CN、 $C_{1-4}$ 烷基、 $C_{1-4}$ 氟烷基、 $C_{1-4}$ 烷氧基、 $-S(O)_2R^a$ 和 $-C(O)NR^aR^b$ ;

[0234]  $R^2$ 和 $R^3$ 各自独立地选自H、卤素、CN、 $NO_2$ 、OH、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 氟烷基、 $C_{1-6}$ 烷氧基、 $C_{1-6}$ 氟烷氧基、 $C_{3-8}$ 环烷基、 $-S(O)_2R^a$ 、 $-C(O)NR^aR^b$ 和 $-NR^aR^b$ ;

[0235]  $R^5$ 选自H、卤素、CN、 $NO_2$ 、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 氟烷基、 $C_{1-6}$ 烷氧基、 $C_{1-6}$ 氟烷氧基、 $C_{3-8}$ 环烷基、 $-S(O)_2R^a$ 、 $-C(O)NR^aR^b$ 和 $-S(O)_2NR^aR^b$ ;且

[0236] 剩余基团具有对式(I)提供的含义。在式(V-c)化合物的一些实施方案中,剩余基团具有对式(II)提供的含义。

[0237] 在一些选择的实施方案中,式(I)的化合物由式(V-d)表示:



[0239] 或其药学上可接受的盐、水合物或溶剂化物,其中

[0240]  $Y^2$ 、 $Y^3$ 和 $Y^4$ 各自独立地选自 $CR^2R^3$ 和键;且 $Y^2$ 、 $Y^3$ 和 $Y^4$ 中不超过一个为键;

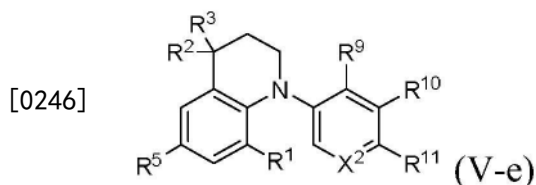
[0241]  $R^1$ 选自卤素、CN、 $C_{1-4}$ 烷基、 $C_{1-4}$ 氟烷基、 $C_{1-4}$ 烷氧基、 $-S(O)_2R^a$ 和 $-C(O)NR^aR^b$ ;

[0242]  $R^2$ 和 $R^3$ 各自独立地选自H、卤素、CN、OH、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 氟烷基、 $C_{1-6}$ 羟基烷基、 $C_{1-6}$ 烷氧基、 $C_{1-6}$ 氟烷氧基、 $C_{1-4}$ 烷氧基、 $C_{1-4}$ 烷基、 $C_{3-8}$ 环烷基、 $-S(O)_2R^a$ 、 $-C(O)NR^aR^b$ 和 $-NR^aR^b$ ;且

[0243]  $R^5$ 选自H、卤素、CN、 $NO_2$ 、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 氟烷基、 $C_{1-6}$ 烷氧基、 $C_{1-6}$ 氟烷氧基、 $C_{3-8}$ 环烷基、 $-S(O)_2R^a$ 、 $-C(O)NR^aR^b$ 和 $-S(O)_2NR^aR^b$ ;且

[0244] 剩余基团具有对式(I)提供的含义。在式(V-d)化合物的一些实施方案中,剩余基团具有对式(II)提供的含义。

[0245] 在一些选择的实施方案中,式(I)的化合物由式(V-e)表示:



[0247] 或其药学上可接受的盐、水合物或溶剂化物,其中

[0248]  $R^1$ 选自卤素、CN、 $C_{1-4}$ 烷基、 $C_{1-4}$ 氟烷基、 $C_{1-4}$ 烷氧基、 $-S(O)_2R^a$ 和 $-C(O)NR^aR^b$ ;

[0249]  $R^2$ 和 $R^3$ 各自独立地选自H、卤素、CN、OH、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 氟烷基、 $C_{1-6}$ 羟基烷基、 $C_{1-6}$ 烷氧基、 $C_{1-6}$ 氟烷氧基、 $C_{1-4}$ 烷氧基、 $C_{1-4}$ 烷基、 $C_{3-8}$ 环烷基、 $-S(O)_2R^a$ 、 $-C(O)NR^aR^b$ 和 $-NR^aR^b$ ;且

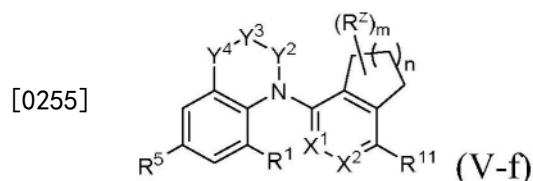
[0250]  $R^5$ 选自H、卤素、CN、NO<sub>2</sub>、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>氟烷基、C<sub>1-6</sub>烷氧基、C<sub>1-6</sub>氟烷氧基、C<sub>3-8</sub>环烷基、-S(O)<sub>2</sub>R<sup>a</sup>、-C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>和-S(O)<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>；且

[0251] 剩余基团具有对式(I)提供的含义。在式(V-d)化合物的一些实施方案中,剩余基团具有对式(II)提供的含义。

[0252] 在一些实施方案中,式(V-e)化合物为以下化合物或其药学上可接受的盐、水合物或溶剂化物,其中R<sup>9</sup>和R<sup>10</sup>结合以形成5-或6-元碳环或杂环,其任选取代有R<sup>12</sup>、R<sup>13</sup>、R<sup>14</sup>、R<sup>15</sup>、R<sup>16</sup>、R<sup>17</sup>、R<sup>18</sup>和R<sup>19</sup>。

[0253] 在一些实施方案中,式(V-e)化合物为以下化合物或其药学上可接受的盐、水合物或溶剂化物,其中R<sup>9</sup>和R<sup>10</sup>独立地选自H、卤素、CN、NO<sub>2</sub>、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>卤代烷基、C<sub>1-6</sub>烷氧基、C<sub>1-6</sub>卤代烷氧基、C<sub>1-6</sub>羟基烷基、C<sub>1-6</sub>羟基卤代烷基、C<sub>1-4</sub>烷氧基C<sub>1-4</sub>烷基、C<sub>3-8</sub>环烷基、-C(O)R<sup>a</sup>、-C(O)OR<sup>a</sup>、-C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>、-S(O)<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>和-S(O)<sub>2</sub>R<sup>a</sup>。

[0254] 在一些选择的实施方案中,式(I)的化合物由式(V-f)表示:



[0256] 或其药学上可接受的盐、水合物或溶剂化物,其中

[0257] 所述下标m为1、2、3、4、5、6、7或8;

[0258] 所述下标n为1或2;

[0259] R<sup>z</sup>表示R<sup>12</sup>、R<sup>13</sup>、R<sup>14</sup>、R<sup>15</sup>、R<sup>16</sup>、R<sup>17</sup>、R<sup>18</sup>和R<sup>19</sup>中的一个或多个;

[0260] Y<sup>2</sup>、Y<sup>3</sup>和Y<sup>4</sup>各自独立地选自CR<sup>2</sup>R<sup>3</sup>、NR<sup>4</sup>、SO<sub>2</sub>和键;且Y<sup>2</sup>、Y<sup>3</sup>和Y<sup>4</sup>中不超过一个为键;

[0261] R<sup>1</sup>选自卤素、CN、C<sub>1-4</sub>烷基、C<sub>1-4</sub>卤代烷基、C<sub>1-4</sub>烷氧基、C<sub>1-4</sub>卤代烷氧基、-S(O)<sub>2</sub>R<sup>a</sup>和-C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>;

[0262] 各个R<sup>2</sup>和R<sup>3</sup>各自独立地选自H、卤素、CN、NO<sub>2</sub>、OH、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>卤代烷基、C<sub>1-6</sub>烷氧基、C<sub>1-6</sub>卤代烷氧基、C<sub>1-6</sub>羟基烷基、C<sub>1-4</sub>烷氧基C<sub>1-4</sub>烷基、C<sub>3-8</sub>环烷基、-S(O)<sub>2</sub>R<sup>a</sup>和-C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>;

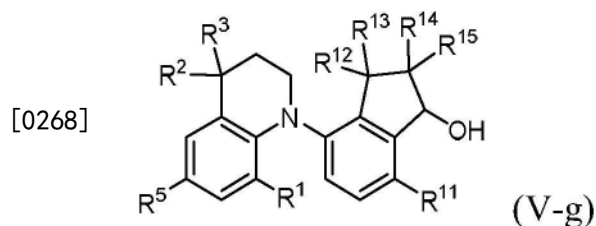
[0263] 各个R<sup>4</sup>独立地选自H、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>3-8</sub>环烷基和-C(O)R<sup>a</sup>;

[0264] R<sup>5</sup>选自H、卤素、CN、NO<sub>2</sub>、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>卤代烷基、C<sub>1-6</sub>烷氧基、C<sub>1-6</sub>卤代烷氧基、C<sub>3-8</sub>环烷基、-S(O)<sub>2</sub>R<sup>a</sup>、-C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>和-S(O)<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>；且

[0265] R<sup>12</sup>、R<sup>13</sup>、R<sup>14</sup>、R<sup>15</sup>、R<sup>16</sup>、R<sup>17</sup>、R<sup>18</sup>和R<sup>19</sup>各自独立地选自H、卤素、CN、OH、C<sub>1-4</sub>烷基、C<sub>1-4</sub>卤代烷基、C<sub>1-4</sub>烷氧基、C<sub>1-4</sub>卤代烷氧基、C<sub>1-4</sub>羟基烷基、C<sub>1-4</sub>烷氧基C<sub>1-4</sub>烷基和-NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>；或相同碳原子上的两个R<sup>12</sup>、R<sup>13</sup>、R<sup>14</sup>、R<sup>15</sup>、R<sup>16</sup>、R<sup>17</sup>、R<sup>18</sup>和R<sup>19</sup>基团结合以形成氧代基团；且

[0266] 剩余基团具有对式(I)提供的含义。在式(V-f)化合物的一些实施方案中,剩余基团具有对式(II)提供的含义。

[0267] 在一些选择的实施方案中,式(I)的化合物由式(V-g)表示:



- [0269] 或其药学上可接受的盐、水合物或溶剂化物,其中
- [0270]  $R^1$ 选自卤素、CN、 $C_{1-4}$ 烷基、 $C_{1-4}$ 氟烷基、 $C_{1-4}$ 烷氧基、 $-S(O)_2R^a$ 和 $-C(O)NR^aR^b$ ;
- [0271]  $R^2$ 和 $R^3$ 各自独立地选自H、卤素、CN、 $NO_2$ 、OH、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 氟烷基、 $C_{1-6}$ 烷氧基、 $C_{1-6}$ 氟烷氧基、 $C_{1-6}$ 羟基烷基、 $C_{1-4}$ 烷氧基 $C_{1-4}$ 烷基和 $-NR^aR^b$ ;
- [0272]  $R^5$ 选自H、卤素、CN、 $NO_2$ 、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 氟烷基、 $C_{1-6}$ 烷氧基、 $C_{1-6}$ 氟烷氧基、 $C_{3-8}$ 环烷基、 $-S(O)_2R^a$ 、 $-C(O)NR^aR^b$ 和 $-S(O)_2NR^aR^b$ ;
- [0273]  $R^{11}$ 选自H、卤素、CN、 $NO_2$ 、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 氟烷基、 $C_{1-6}$ 烷氧基、 $C_{1-6}$ 氟烷氧基、 $C_{3-8}$ 环烷基、 $-C(O)NR^cR^b$ 、 $-S(O)_2NR^cR^b$ 、 $-S(O)(=NH)R^c$ 和 $-S(O)_2R^c$ ;
- [0274]  $R^{12}$ 、 $R^{13}$ 、 $R^{14}$ 和 $R^{15}$ 各自独立地选自H、卤素、CN、OH、 $C_{1-4}$ 烷基、 $C_{1-4}$ 烷氧基和 $-NR^aR^b$ ;且
- [0275] 剩余基团具有对式(I)提供的含义。
- [0276] 在一些实施方案中,式(V-g)化合物为以下化合物或其药学上可接受的盐、水合物或溶剂化物,其中 $R^{11}$ 为苯基、5-或6-元杂环或5-至10-元杂芳环,其中所述杂环或杂芳环具有1-3个选自N、O和S的杂原子作为环顶点;其中所述苯基任选稠合至具有1-2个选自N、O和S的杂原子作为环顶点的5-或6-元杂环;且其中所述苯基、杂环或杂芳环任选取代有1至3个独立选自以下的成员:卤素、CN、 $NO_2$ 、 $NH_2$ 、 $C(O)NH_2$ 、 $S(O)_2CH_3$ 、 $-CH_2NH_2$ 、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 卤代烷基、 $C_{1-6}$ 烷氧基、 $C_{1-6}$ 卤代烷氧基、 $C_{1-6}$ 羟基烷基、 $C_{1-6}$ 羟基卤代烷基和 $C_{1-4}$ 烷氧基 $C_{1-4}$ 烷基;任选地其中连接至杂环的相同碳的两个成员一起形成 $=CH_2$ 或氧代( $=O$ )基团。
- [0277] 在一些选择的实施方案中,提供表1、表2或表3中的任一种化合物。
- [0278] 鉴定具有所需特征的HIF-2 $\alpha$ 抑制剂
- [0279] 本发明部分地涉及鉴定具有至少一种与治疗相关的性质或特征的HIF-2 $\alpha$ 抑制剂。可以通过使用例如本领域公认的测定法或模型(其实例在本文中有描述)来鉴定候选抑制剂。
- [0280] 在鉴定之后,可以通过使用提供关于抑制剂特性的数据(如,药代动力学参数、确定溶解度或稳定性的方式)的技术来进一步评价候选抑制剂。候选抑制剂与参考标准品(其可能是当前抑制剂的“最佳类别”)的比较表明此类候选物具有潜在活力。
- [0281] 合成方法
- [0282] 制备权利要求的化合物的一般方法
- [0283] 对于本发明的任何特定化合物的最有效制备,本领域技术人员将认识到片段连接的时间安排和顺序以及存在于任何片段中的官能团的修饰可以在任何给定的化合物的制备中变化。已经使用多种方法来制备本发明的化合物,其中一些在实施例中有举例说明。
- [0284] 前药和其他的药物递送和/或半衰期延长方式
- [0285] 在本发明的一些方面,本文所述的化合物以前药形式施用。
- [0286] 为了实现治疗活性的延长,药物分子可以被工程改造成利用载体进行递送。此类载体要么以非共价方式使用(其中药物部分通过物理化学方式被配制成溶剂-载体混合物),要么通过载体试剂与药物部分的官能团之一的永久共价附接(一般参见WO 2015/0202317)使用。
- [0287] 几种非共价途径受到青睐。举例来说,但不限于,在某些实施方案中,使用包含包封到聚合物载体中的非共价药物的贮库制剂。在此类制剂中,药物分子与载体材料被组合在一起并被加工成使得药物分子分布在散装载体内。实例包括微粒聚合物-药物聚集体

(如, **Degradex**<sup>®</sup> **Microspheres** (Phosphorex, Inc.)), 其作为可注射混悬液施用; 配制为凝胶的聚合物-药物分子聚集体(如, **Lupron Depot**<sup>®</sup> (AbbVie Inc.)), 其作为单次弹丸式注射施用; 和脂质体制剂(如, **DepoCyt**<sup>®</sup> (Pacira Pharmaceuticals)), 其中载体可以是能够溶解药物的聚合或非聚合实体。在这些制剂中, 当载体溶胀或物理变质时, 可能会发生药物分子的释放。在其他情况下, 化学降解使药物能够扩散到生物环境中; 此类化学降解过程可以是自水解或酶催化的。在其他限制中, 非共价药物封装需要防止药物不受控制的释放, 并且药物释放机制对生物降解的依赖性可能会导致患者间的差异。

[0288] 在特定实施方案中, 包括小分子和大分子在内的药物分子通过永久共价键与载体缀合。某些在水性流体中表现出低溶解度的小分子治疗剂可以通过与亲水性聚合物的缀合来溶解, 其实例在本文别处有描述。关于大分子蛋白质, 半衰期延长可以通过例如用棕榈酰基部分的永久共价修饰, 以及通过用另一种本身具有延长的半衰期的蛋白质(如, **Albuzeron**<sup>®</sup>) 的永久共价修饰来实现。一般来说, 当载体与药物共价缀合时, 药物分子表现出降低的生物活性。

[0289] 在某些情况下, 与包含非共价聚合物混合物的药物分子或永久共价附接相关联的限制可以通过采用用于使药物与聚合物载体化学缀合的前药途径来成功解决。在这种背景下, 与药物部分本身相比无活性或活性较低的治疗剂可预测地转化为活性分子实体。如果需要药物的缓慢或受控释放, 则与释放的药物相比, 前药的生物活性降低是有利的。在此类情况下, 药物的释放随着时间的推移而发生, 从而减少了重复和频繁施用药物的必要性。当药物部分本身在胃肠道中不被吸收或吸收不佳时, 前药途径也可能是有利的; 在这些情况下, 前药促进药物部分的吸收, 然后在稍后的某个时间(如, 经由首过代谢) 裂解。生物活性药物分子通常通过载体部分和药物分子的羟基、氨基或羧基基团之间形成的临时键连接到聚合物载体部分。

[0290] 上面描述的途径与若干限制相关联。前药激活可通过载体和药物分子之间的临时键的酶促或非酶促裂解, 或两者的依序组合(如, 先是酶促步骤, 随后是非酶促修饰) 而发生。在无酶的体外环境(如, 水性缓冲溶液) 中, 诸如酯或酰胺的临时键联可能会发生水解, 但相应的水解速率可能会使得它在治疗上有用的范围之外。相比之下, 在体内环境中, 通常存在酯酶或酰胺酶, 并且酯酶和酰胺酶可导致水解动力学的显著催化加速, 从两倍到几个数量级(参见, 如, Greenwald等人, (1999) *J Med Chem* 42(18):3857-67)。

[0291] 如本文所述, 前药可分类为i) 生物前体和ii) 载体连接的前药。生物前体不含有载体基团, 并通过官能团的代谢产生而被激活。相反, 在载体-连接的前药中, 活性物质经由生物活性实体的官能团处的临时键联缀合至载体部分。优选的官能团是羟基或氨基基团。缀合化学和水解条件两者都取决于所用官能团的类型。载体可以是生物学上惰性的(如, PEG) 或可以具有靶向特性(如, 抗体)。载体-连接的前药的载体部分的裂解产生目标生物活性实体, 并且生物活性实体的去保护官能团的性质通常有助于其生物活性。

[0292] 专利和科学文献描述了许多大分子前药, 其中的临时键是不稳定的酯键。在这些情况下, 生物活性实体的官能团是羟基基团或羧酸(参见如Cheng等人(2003) *Bioconjugate Chem* 14:1007-17)。此外, 对于生物大分子和某些小分子药物而言, 将载体与生物活性实体的一个或多个氨基基团(如蛋白质的N-末端或赖氨酸氨基) 连接常常是有利的。在前药的制

备过程中,由于与羟基或酚基基团相比,氨基基团具有更大的亲核性,因此氨基基团可能更被化学选择性地处理。这尤其适用于含有多种多样的不同反应性官能团的蛋白质和肽,其中非选择性缀合反应导致需要广泛表征或纯化的非所需的产物混合物,从而降低反应产率和活性部分的治疗功效。

[0293] 一般来说,酰胺键比酯键更稳定地抵抗水解,并且酰胺键的裂解速率可能对于载体连接的前药中的治疗效用而言太慢。结果,添加结构化学组分以实现前药酰胺键的可裂解性的控制可能是有利的。这些既不是由载体实体也不是由药物提供的额外的裂解控制化学组分一般被称为“接头”。前药接头可以对临时键的水解速率产生重大影响,并且接头的化学性质的变化通常会导致特定的性质。用于靶向释放的特定酶对含胺生物活性部分的前药激活需要接头的结构显示被相应的内源酶识别为底物的结构基序。在这些情况下,临时键的裂解发生在由酶催化的一步过程中。例如,阿糖胞苷的酶促释放受蛋白酶纤溶酶的影响,该酶在各种类型的肿瘤块中的浓度都相对较高。

[0294] 患者间变异性是占主导的酶促裂解的主要缺点。受试者之间的酶水平可能显著不同,从而导致酶促裂解引起的前药激活的生物学变化。酶水平也可能根据施用部位而变化(如,对于皮下注射,身体的某些区域比其他区域产生更可预测的治疗效果)。此外,很难建立酶依赖性载体连接的前药的药代动力学特性的体内-体外相关性。

[0295] 采用与药物部分中的氨基基团临时键联的其他载体前药基于级联机制。由掩蔽基团和激活基团的结构组合组成的接头化合物能够实现级联裂解。掩蔽基团凭借第一临时键联(诸如酯或氨基甲酸酯)附接至激活基团。激活基团通过第二临时键联(如氨基甲酸酯)附接至药物分子的氨基基团。第二临时键联的稳定性或对水解的敏感性取决于掩蔽基团的存在或不存在。在掩蔽基团的存在下,第二临时键联高度稳定,并且不太可能以治疗上有用的动力学释放药物分子,而在不存在掩蔽基团的情况下,该键联变得高度不稳定,导致药物部分的快速裂解和释放。

[0296] 第一临时键联的裂解是级联机制中的限速步骤。第一步可诱导激活基团的分子重排(如,如Greenwald等人(1999) *J Med Chem* 42:3657-67中所述的1,6-消除),并且重排使得第二临时键联更加不稳定,从而诱导其裂解。理想地,第一临时键联的裂解速率与给定治疗方案中药物分子所需的释放速率相同。此外,理想的是,第二临时键联的断裂在其不稳定性已被第一临时键裂解诱导后基本上是瞬时的。

[0297] 另一个实施方案包括基于三甲基锁内酯化的含聚氨基的前药(参见如Greenwald等人(2000) *J Med Chem* 43(3):457-87)。在该前药系统中,经取代的邻羟基苯基-二甲基丙酸通过作为第一临时键联的酯、碳酸酯或氨基甲酸酯基团连接至PEG,并且凭借作为第二临时键联的酰胺键连接至药物分子的氨基基团。药物释放中的速率决定步骤是第一键联的酶促裂解,然后通过内酯化进行的快速酰胺裂解,从而释放芳族内酯副产物。Greenwald等人描述的前药系统的主要缺点是在临时键联裂解之后释放高反应性且潜在有毒的芳族小分子副产物,如醌甲基化物(quinone methide)或芳族内酯。潜在有毒的实体与药物以1:1的化学计量释放,并可能呈现高体内浓度。

[0298] 在基于1,6-消除的包含芳族激活基团的级联前药的某些实施方案中,掩蔽基团在结构上与载体分离。这可以通过采用在聚合物载体和激活基团之间的稳定键来实现,其中稳定键不参与级联裂解机制。如果载体不充当掩蔽基团并且激活基团借助于稳定键偶联至

载体,则避免了潜在有毒副产物(诸如激活基团)的释放。激活基团和聚合物的稳定附接也压制了具有不确定药理学的药物-接头中间体的释放。

[0299] 先前段落中描述的途径的第一个实例包括基于扁桃酸激活基团的聚合物前药系统(参见如Shabat等人(2004)Chem Eur J 10:2626-34)。在这种途径中,掩蔽基团通过氨基甲酸酯键连接至激活基团。激活基团经由酰胺键永久缀合至聚丙烯酰胺聚合物。在通过催化性抗体酶促激活掩蔽基团之后,掩蔽基团通过环化裂解并释放药物;激活基团在药物释放之后仍连接至聚丙烯酰胺聚合物。类似的前药系统是基于扁桃酸激活基团和可酶促裂解的酯连接的掩蔽基团(参见如Lee等人(2004)Angew Chem 116:1707-10)。

[0300] 当使用以上提及的接头时,1,6-消除步骤仍产生高反应性芳族中间体。即使芳族部分保持永久附接至聚合物载体,但仍可产生具有潜在有毒副产物的副反应或免疫原性作用。因此,使用不依赖酶且在裂解期间不产生反应性芳族中间体的脂肪族前药接头来生成用于形成含胺活性剂的聚合物前药的接头技术是有利的。一个此类实例使用PEG5000-马来酸酐对组织型纤溶酶原激活剂和尿激酶中的氨基基团进行可逆修饰(参见,如(1987)Garman等人FEBS Lett 223(2):361-65)。功能性酶在pH为7.4的缓冲液中孵育后通过马来酰胺酸键联的裂解而从PEG-uPA缀合物的再生遵循半衰期大致为6小时的一级动力学。马来酸键联的缺点是缀合物缺乏在较低的pH值下的稳定性。

[0301] 进一步的途径包括基于N,N-双-(2-羟乙基)甘氨酸酰胺(二羟乙基甘氨酸(bicine))接头的PEG级联前药系统(参见如(2004)J Med Chem 47:726-34)。在该系统中,两个PEG载体分子经由临时键连接至与药物分子的氨基基团偶联的二羟乙基甘氨酸分子。前药激活中的第一步涉及连接两个PEG载体分子与二羟乙基甘氨酸激活基团的羟基基团的第一临时键联的酶促裂解。PEG和二羟乙基甘氨酸之间的不同键联导致不同的前药激活动力学。前药激活中的第二步涉及将二羟乙基甘氨酸激活基团连接至药物分子的氨基基团的第二临时键联的裂解。该系统的一个缺点是第二临时二羟乙基甘氨酸酰胺键联的水解速率缓慢,这导致释放二羟乙基甘氨酸-修饰的前药中间体,该中间体与天然母体药物分子相比可能表现出不同的药代动力学、免疫原性、毒性和药效学特性。

[0302] 在特定实施方案中,将二肽用于靶向或靶向性转运的前药开发,因为它们酶或生物转运系统的底物。二肽前药形成的非酶促途径(即,经历分子内环化以形成相应的二酮哌嗪(DKP)并释放活性药物的能力)尚未明确定义。

[0303] 在一些实施方案中,二肽经由酯键附接至药物部分,如针对药物扑热息痛(paracetamol)的二肽酯所描述的(Gomes等人(2005)Bio&Med Chem Lett)。在该情况下,环化反应由肽的N-端胺在酯碳原子上的亲核攻击组成,从而形成四面体中间体,接着质子从胺转移至离去基团氧阴离子,同时形成肽键以得到环状DKP产物和游离药物。该方法在体外适用于含羟基药物,但已发现其在体内与酯键的酶促水解竞争,这是因为相应的二肽酯以与在缓冲液中相比快得多的速率释放扑热息痛((Gomes等人(Molecules 12(2007)2484-2506)。可以通过在二肽基序中掺入至少一种非天然氨基酸来解决基于二肽的前药对肽酶的易感性。然而,能够裂解酯键的内源酶并不限于肽酶,并且此类前药裂解的酶依赖性仍然会导致无法预测的体内性能。

[0304] 在一些实施方案中,酶依赖性被有意地工程化至DKP前药中,诸如其中二肽酯前药在二肽的氨基末端被甲酰化,并且酶促去甲酰化被用来引发二酮哌嗪形成和随后的酯-二

肽键裂解,然后释放药物分子(参见如USP 7,163,923)。作为进一步的实例,八肽通过酯键联接至长春碱的4-羟基基团,并在特异性酶促去除N-末端六肽后通过DKP形成而进行酯键裂解(参见Brady等人(2002) J Med Chem 45:4706-15)。

[0305] DKP形成反应的范围也已扩展到酰胺前药。举例来说,USP 5,952,294描述了使用二酮哌嗪形成进行的阿糖胞苷的二肽基酰胺前药的前药激活。在这种情况下,在二肽的羰基和阿糖胞苷的芳族氨基基团之间形成临时键联。然而,由于不存在载体或其他半衰期延长部分或官能团,此类缀合物不太可能实现缓慢释放效果。

[0306] 还已经描述了包含生物活性肽诸如GLP-1的二肽前药,其能够通过二肽延伸的二酮哌嗪形成而释放肽(参见如WO 2009/099763)。生物活性肽部分可以在其氨基酸侧链残基之一上包含额外的PEG链,以实现生物活性肽的延长的循环。然而,这种途径与几个显著的缺点相关。首先,必须将PEG链连接至肽而不损害其生物活性,这对于许多基于肽的生物活性剂来说可能是难以实现的。其次,由于聚乙二醇化肽本身具有生物活性,因此二肽前部分对肽的生物活性有影响,并可能对其受体结合特性产生负面影响。

[0307] 可以与本发明的化合物一起使用的特定示例性技术包括由ProLynx (San Francisco,CA)和Ascendis Pharma (Palo Alto,CA)开发的那些。ProLynx技术平台利用新型接头集,所述新型接头集被预编程成以不同的速率裂解从而允许小分子和肽从循环的半固体大分子缀合物中受控、可预测且持续地释放。该技术允许将治疗剂的所需稳态血清水平维持数周至数月。

[0308] Ascendis技术平台结合了前药和持续释放技术的益处,以增强小分子和肽的特性。在循环过程中,专有前药以由生理pH和温度条件控制的预定速率释放未经修饰的活性母体治疗剂。因为治疗剂以其未经修饰的形式释放,所以它保留了其原始的作用机制。

[0309] 用于增强抑制剂特性的修饰

[0310] 改进本文公开的治疗模式的一种或多种物理特性和/或施用这些治疗模式的方式通常是有益的并且有时是必要的。物理特性的改进包括例如增加水溶性、生物利用度、血清半衰期和/或治疗半衰期;以及/或者调节生物活性的方法。

[0311] 本领域已知的修饰包括聚乙二醇化、Fc-融合和白蛋白融合。尽管通常与大分子剂(如多肽)相关,但最近已经用特定的小分子评价了此类修饰。举例来说,Chiang,M.等人小小分子-Fc缀合物保留了强有力的Fc受体和腺苷2a受体相互作用,并显示出与未缀合的小分子相比优越的特性。还描述了PEG分子与小分子治疗剂的共价联接(Li,W.等人,Progress in Polymer Science,2013 38:421-44)。

[0312] 其他已知的修饰包括氘化以改进药代动力学、药效学和毒性特征。由于氘的原子质量较大,因此碳-氘键的裂解需要比碳-氢键更多的能量。由于这些更强的键更难断裂,因此与非氘化形式相比,药物代谢的速率更慢,这允许更低的给药频率并可能进一步降低毒性。(Charles Schmidt,Nature Biotechnology,2017,35(6):493-494;Harbeson,S.和Tung,R.,Medchem News,2014(2):8-22)。

[0313] 治疗和预防用途

[0314] 本发明考虑了本文所述的HIF-2 $\alpha$ 抑制剂在治疗或预防广泛的疾病、障碍和/或病症和/或其症状中的用途。虽然下文详细描述了特定用途,但应理解本发明不受此限制。此外,尽管下文阐述了特定疾病、障碍和病症的一般类别,但一些疾病、障碍和病症可能是多

于一个类别的成员,而其他疾病、障碍和病症可能不是任何公开类别的成员。

[0315] 在一些实施方案中,本文所述的HIF-2 $\alpha$ 抑制剂以有效逆转、停止或减缓HIF-2 $\alpha$ -介导的失调的进展的量施用。

[0316] 在一个实施方案中,根据患者的HIF-2a表达水平选择患者进行本文所述的治疗。在一些实施方案中,根据患者肿瘤中的HIF-2a表达选择患者进行如本文所述的治疗。在又一个实施方案中,基于VHL突变的存在或不存在选择患者进行如本文所述的治疗。

[0317] 与肿瘤学有关的病症. 本文所述的HIF-2 $\alpha$ 抑制剂可用于治疗或预防增殖性疾患或病症,包括癌症,例如子宫癌、宫颈癌、乳腺癌、前列腺癌(诸如转移性去势抵抗性前列腺癌)、睾丸癌、胃肠道癌(如,食道、口咽、胃、小肠或大肠、结肠或直肠癌)、肾癌、肾细胞癌、膀胱癌、骨癌、骨髓癌、皮肤癌、头或颈部癌、肝癌、胆囊癌、胆管癌、心脏癌、肺癌、胰腺癌、唾液腺癌、肾上腺癌、甲状腺癌、脑癌(如,胶质瘤)、神经节癌、中枢神经系统(CNS)癌和周围神经系统(PNS)癌,以及造血系统和免疫系统(如,脾脏或胸腺)的癌症。本发明还提供了治疗或预防其他与癌症有关的疾病、病症或疾患的方法,所述其他癌症相关疾病、病症或疾患包括例如免疫原性肿瘤、非免疫原性肿瘤、休眠肿瘤、病毒诱导的癌症(如,上皮细胞癌、内皮细胞癌、鳞状细胞癌和乳头状瘤病毒)、腺癌、淋巴瘤、癌、黑色素瘤、白血病、骨髓瘤、肉瘤、畸胎瘤、化学诱导的癌症、转移和血管生成。在特定实施方案中,肿瘤或癌症是结肠癌、卵巢癌、乳腺癌、黑色素瘤、肺癌、成胶质细胞瘤或白血病。术语与癌症有关的疾病、障碍和病症的使用意在广义地指与癌症直接或间接相关的疾患,并且包括如血管生成和癌前疾患诸如发育不良。

[0318] 在某些实施方案中,癌症可以是转移性的或处于变成转移性的风险中,或者可以发生在扩散组织中,包括血液或骨髓的癌症(如,白血病)。

[0319] 在一些实施方案中,本发明提供了用HIF-2 $\alpha$ 抑制剂和至少一种额外的治疗剂或诊断剂治疗增殖性疾患、癌症、肿瘤或癌前疾患的方法,其实例在本文别处阐述。

[0320] 在一些实施方案中,所述疾病或病症是VHL-相关的,例如VHL-相关的肾细胞癌。

[0321] 铁过载病症. 在一个实施方案中,在一个实施方案中,本文所述的化合物可用于治疗铁过载病症。铁过载病症可能是原发性或继发性的。在一个实施方案中,铁过载病症可能是血色沉着病。在其他实施方案中,本文所述的化合物可用于治疗红细胞增多症,诸如例如真性红细胞增多症。在另一个实施方案中,本文所述的化合物可用于治疗帕恰克-庄综合征(Pacak-Zhuang Syndrome)。在又一个实施方案中,本文所述的化合物可用于治疗红细胞增多症。

[0322] 与免疫有关以及与炎症有关的病症. 可用本发明的化合物和组合物治疗或预防的与免疫有关以及与炎症有关的疾病、障碍和病症的非限制性清单包括关节炎(如,类风湿性关节炎)、肾衰竭、狼疮、哮喘、牛皮癣、结肠炎、胰腺炎、过敏、纤维化、手术并发症(如,其中炎性细胞因子阻止愈合)、贫血和纤维肌痛。可能与慢性炎症相关的其他疾病和病症包括阿尔茨海默氏病(Alzheimer's disease)、充血性心力衰竭、中风、主动脉瓣狭窄、动脉硬化、骨质疏松症、帕金森氏病(Parkinson's disease)、感染、炎性肠病(如,克罗恩氏病(Crohn's disease)和溃疡性结肠炎)、慢性阻塞性肺病(COPD)、动脉粥样硬化、过敏性接触性皮炎和其他湿疹、系统性硬化症、移植和多发性硬化症。

[0323] 在本公开的特定实施方案中,HIF-2 $\alpha$ 抑制剂被用来通过提供佐剂活性来增加或增

强对抗原的免疫响应。在特定的实施方案中,将至少一种抗原或疫苗与至少一种本发明的HIF-2 $\alpha$ 抑制剂组合施用给受试者以延长对该抗原或疫苗的免疫响应。还提供了治疗性组合物,其包含至少一种抗原剂或疫苗组分(包括但不限于病毒、细菌和真菌或其部分,蛋白质,肽,肿瘤特异性抗原和核酸疫苗)与至少一种本发明的HIF-2 $\alpha$ 抑制剂的组合。

[0324] 在一些实施方案中,如本文所述的HIF-2 $\alpha$ 抑制剂可以与免疫抑制剂组合以减少免疫效应细胞的数量。

[0325] 其他病症. 本发明的实施方案考虑将本文所述的HIF-2 $\alpha$ 抑制剂施用给受试者以治疗或预防可能受益于至少某种水平的HIF-2 $\alpha$ 抑制的任何其他病症。此类疾病、障碍和病症包括例如心血管(如心脏缺血或肺动脉高血压)和代谢(如糖尿病、胰岛素抵抗、肥胖症)病症。

[0326] 药物组合物

[0327] 本发明的HIF-2 $\alpha$ 抑制剂可以为适合于施用给受试者的组合物的形式。一般而言,此类组合物是“药物组合物”,其包含一种或多种HIF-2 $\alpha$ 抑制剂和一种或多种药学上可接受的或生理学上可接受的稀释剂、载体或赋形剂。在某些实施方案中,HIF-2 $\alpha$ 抑制剂以治疗上可接受的量存在。所述药物组合物可用于本发明的方法;因此,例如,所述药物组合物可以离体或体内施用给受试者以实施本文所述的治疗和预防方法和用途。

[0328] 本发明的药物组合物可以被配制成与预期的施用方法或途径相容;本文阐述了示例性施用途径。此外,所述药物组合物可与如本文所述的其他治疗活性剂或化合物组合使用,以便治疗或预防如本发明所考虑的疾病、障碍和病症。

[0329] 含有活性成分(如,HIF-2 $\alpha$ 功能抑制剂)的药物组合物可以为适合于经口使用的形式,例如呈片剂、胶囊、糖锭剂(troches)、锭剂(lozenges)、水性或油性混悬剂、可分散粉末或颗粒、乳剂、硬胶囊或软胶囊,或糖浆、溶液、微珠或酞剂的形式。可根据本领域已知的用于制备药物组合物的任何方法制备旨在用于经口使用的药物组合物,并且此类组合物可含有一种或多种剂,诸如例如甜味剂、调味剂、着色剂和防腐剂以便提供药学上精致且可口的制品。片剂、胶囊等含有与适合于制造片剂的无毒药学上可接受的赋形剂混合的活性成分。这些赋形剂可以是例如稀释剂,诸如碳酸钙、碳酸钠、乳糖、磷酸钙或磷酸钠;造粒剂和崩解剂,例如玉米淀粉或海藻酸;粘合剂,例如淀粉、明胶或阿拉伯胶,以及润滑剂,例如硬脂酸镁、硬脂酸或滑石粉。

[0330] 适用于经口施用的片剂、胶囊等可以未被包衣或通过已知技术进行包衣以延迟在胃肠道中的崩解和吸收,并从而提供持续作用。例如,可以使用诸如单硬脂酸甘油酯或二硬脂酸甘油酯的延时材料。它们也可以通过本领域已知的技术进行包衣以形成用于控制释放的渗透治疗片剂。额外的剂包括可生物降解或生物相容性的颗粒或聚合物,诸如聚酯、聚胺酸、水凝胶、聚乙烯吡咯烷酮、聚酸酐、聚乙醇酸、乙烯-乙酸乙烯酯、甲基纤维素、羧甲基纤维素、硫酸鱼精蛋白或丙交酯/乙交酯共聚物、聚丙交酯/乙交酯共聚物,或乙烯基乙酸乙酯共聚物以控制所施用组合物的递送。例如,可以将经口用剂包埋在通过凝聚技术或通过界面聚合制备的微胶囊中(分别通过使用羟甲基纤维素或明胶-微胶囊或聚(甲基丙烯酸甲酯(methylmethacrylate))微胶囊来进行),或者包埋在胶体药物递送系统中。胶体分散系统包括大分子复合物、纳米胶囊、微球、微珠和基于脂质的系统,包括水包油乳液、胶束、混合胶束和脂质体。用于制备以上提及的制剂的方法对本领域技术人员来说是显而易见的。

[0331] 用于经口使用的制剂也可以呈现为硬明胶胶囊,其中活性成分与惰性固体稀释剂,例如碳酸钙、磷酸钙、高岭土或微晶纤维素混合,或为软明胶胶囊,其中活性成分与水或油介质,例如花生油、液体石蜡或橄榄油混合。

[0332] 水性悬浮液含有与适合于制造其的赋形剂混合的活性材料。此类赋形剂可以是助悬剂,例如羧甲基纤维素钠、甲基纤维素、羟丙基甲基纤维素、海藻酸钠、聚乙烯吡咯烷酮、黄耆胶和阿拉伯树胶;分散剂或润湿剂,例如天然存在的磷脂(如卵磷脂),或环氧乙烷与脂肪酸的缩合产物(如聚氧乙烯硬脂酸酯),或环氧乙烷与长链脂肪醇的缩合产物(如,对于十七亚乙基氧鲸蜡醇),或环氧乙烷与衍生自脂肪酸和己糖醇的偏酯的缩合产物(如,聚氧乙烯山梨糖醇单油酸酯),或环氧乙烷与衍生自脂肪酸和己糖醇酐的偏酯的缩合产物(如,聚氧乙烯失水山梨糖醇单油酸酯)。水性悬浮液还可以含有一种或多种防腐剂。

[0333] 油性悬浮液可以通过将活性成分悬浮在植物油(例如花生油、橄榄油、芝麻油或椰子油)或者矿物油(诸如液体石蜡)中来配制。油性悬浮液可含有增稠剂,例如蜂蜡、硬石蜡或鲸蜡醇。可添加甜味剂(诸如上文所阐述的那些)和调味剂以提供可口的经口用制品。

[0334] 适用于通过添加水制备水性悬浮液的可分散粉末和颗粒提供了与分散剂或润湿剂、助悬剂和一种或多种防腐剂混合的活性成分。合适的分散剂或润湿剂和助悬剂在本文中有举例说明。

[0335] 本发明的药物组合物也可以是水包油乳液的形式。油相可以是植物油,例如橄榄油或花生油,或矿物油,例如液体石蜡,或这些的混合物。合适的乳化剂可以是天然存在的树胶,例如阿拉伯树胶或黄耆胶;天然存在的磷脂,例如大豆、卵磷脂和衍生自脂肪酸的酯或偏酯;己糖醇酐,例如脱水山梨糖醇单油酸酯;以及偏酯与环氧乙烷的缩合产物,例如聚氧乙烯脱水山梨糖醇单油酸酯。

[0336] 药物组合物通常包含治疗有效量的本发明所考虑的HIF-2 $\alpha$ 抑制剂和一种或多种药理学和生理学上可接受的配制药剂。合适的药理学上可接受的或生理学上可接受的稀释剂、载体或赋形剂包括但不限于抗氧化剂(如抗坏血酸和硫酸氢钠)、防腐剂(如苯甲醇、对羟基苯甲酸甲酯、对羟基苯甲酸乙酯或正丙酯)、乳化剂、助悬剂、分散剂、溶剂、填充剂、膨胀剂、去污剂、缓冲剂、媒介物、稀释剂和/或佐剂。例如,合适的媒介物可以是可能补加有用于肠胃外施用的药物组合物中常见的其他物质的生理盐水溶液或柠檬酸盐缓冲盐水。中性缓冲盐水或与血清白蛋白混合的盐水是进一步的示例性媒介物。本领域技术人员将容易地认识到可用于本文所考虑的药物组合物和剂型中的各种各样的缓冲剂。典型的缓冲剂包括但不限于药理学上可接受的弱酸、弱碱或其混合物。作为一个实例,缓冲剂组分可以是水溶性物质,诸如磷酸、酒石酸、乳酸、琥珀酸、柠檬酸、乙酸、抗坏血酸、天冬氨酸、谷氨酸及其盐。可接受的缓冲剂包括例如Tris缓冲剂、N-(2-羟乙基)哌嗪-N'-(2-乙磺酸)(HEPES)、2-(N-吗啉代)乙磺酸(MES)、2-(N-吗啉代)乙磺酸钠盐(MES)、3-(N-吗啉代)丙磺酸(MOPS)和N-三[羟甲基]甲基-3-氨基丙磺酸(TAPS)。

[0337] 在已经配制药组合物之后,它可以作为溶液、悬浮液、凝胶、乳液、固体或脱水或冻干粉末储存在无菌小瓶中。此类制剂可以以即用形式、使用前需要复原的冻干形式、使用前需要稀释的液体形式或其他可接受的形式储存。在一些实施方案中,药物组合物在一次性使用的容器(如,一次性使用的小瓶、安瓿、注射器或自动注射器(类似于如EpiPen®))中提供,而在其他实施方案中提供了多次使用的容器(如,多次使用的小瓶)。

[0338] 制剂还可以包含载体以保护组合物免于从体内快速降解或消除,诸如控制释放制剂,其包括脂质体、水凝胶、前药和微囊化递送系统。例如,可以将延时材料,诸如单硬脂酸甘油酯或硬脂酸甘油酯单独地与蜡组合地使用。任何药物递送装置都可用于递送HIF-2 $\alpha$ 抑制剂,包括植入物(如,可植入泵)和导管系统、缓慢注射泵和设备,所有这些都是本领域技术人员所熟知的。

[0339] 一般通过皮下或肌肉内施用的贮库型注射剂也可用于在限定的时间段内释放本文公开的HIF-2 $\alpha$ 抑制剂。贮库型注射剂通常是基于固体或基于油的并且通常包含至少一种本文所述的制剂组分。

[0340] 药物组合物可以是无菌可注射的水溶液或油状悬浮液的形式。该悬浮液可以根据已知技术使用本文提及的那些合适的分散剂或润湿剂和助悬剂来配制。无菌可注射制品也可以是在无毒的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,例如作为在1,3-丁二醇中的溶液。可以使用的可接受的稀释剂、溶剂和分散介质包括水、林格氏溶液、等渗氯化钠溶液、Cremophor EL™ (BASF, Parsippany, NJ) 或磷酸盐缓冲盐水(PBS)、乙醇、多元醇(如甘油、丙二醇和液体聚乙二醇)以及它们的合适混合物。此外,无菌、不挥发性油通常用作溶剂或混悬介质。为此目的,可以采用任何温和的不挥发油,包括合成的甘油单酯或甘油二酯。此外,脂肪酸诸如油酸可用于制备可注射剂。可以通过包含延迟吸收的剂(如,单硬脂酸铝或明胶)来实现特定可注射制剂的延长吸收。

[0341] 本发明考虑了将HIF-2 $\alpha$ 抑制剂以栓剂形式用于直肠施用。栓剂可以通过将药物与合适的无刺激性赋形剂混合来制备,该赋形剂在常温下为固体,但在直肠温度下为液体并因此会在直肠中融化以释放药物。此类材料包括但不限于可可脂和聚乙二醇。

[0342] 本发明所考虑的HIF-2 $\alpha$ 抑制剂可以是目前已知或将来开发的任何其他合适的药物组合物(例如,用于鼻腔或吸入用途的喷雾剂)的形式。

[0343] 施用途径

[0344] 本发明考虑了将HIF-2 $\alpha$ 抑制剂及其组合物以任何适当的方式施用。合适的施用途径包括经口、肠胃外(如,肌肉内、静脉内、皮下(如,注射或植入)、腹膜内、脑池内、关节内、腹膜内、脑内(脑实质内)和脑室内)、经鼻、经阴道、舌下、眼内、经直肠、局部(如,透皮)、经颊和吸入。一般通过皮下或肌肉内施用的贮库型注射剂也可用于在限定的时间段内释放本文公开的HIF-2 $\alpha$ 抑制剂。

[0345] 本发明的特定实施方案考虑了经口施用。

[0346] 组合疗法

[0347] 本发明考虑了将HIF-2 $\alpha$ 抑制剂单独地或与一种或多种活性治疗剂组合地使用。额外的活性治疗剂可以是小的化学分子;大分子,诸如蛋白质、抗体、肽体、肽、DNA、RNA或此类大分子的片段;或细胞或基因疗法。组合疗法可以靶向不同但互补的作用机制,并从而对潜在的疾病、病症或疾患具有协同治疗或预防作用。此外或可替代地,组合疗法可以允许一种或多种剂的剂量减少,从而改善、减少或消除与一种或多种剂相关的副作用。

[0348] 此类组合疗法中的活性治疗剂可以被配制成为单一组合物或单独的组合物。如果分开施用,组合中的每种治疗剂可以同时或大约同时或在不同时间给予。此外,即使在以下情况情况下,治疗剂也是被“组合”施用的:治疗剂具有不同的施用形式(如,经口用胶囊和静脉内施用),它们以不同的给药间隔给予,一种治疗剂以恒定给药方案给予而另一种被向上

滴定、向下滴定或停用,或者组合中的每种治疗剂均在剂量上被独立地向上滴定、向下滴定、增加或减少,或在患者的治疗过程中被停用和/或恢复使用。如果所述组合被配制成单独的组合物,在一些实施方案中,单独的组合物在试剂盒中一起提供。

[0349] 在一些实施方案中,额外的治疗剂是免疫调节剂。可用于本发明的合适的免疫调节剂包括CD40L、B7和B7RP1;针对刺激性受体的活化单克隆抗体(mAb),诸如抗CD40、抗CD38、抗ICOS和4-1BB配体;树突状细胞抗原负载(体外或体内);抗癌疫苗,诸如树突状细胞癌疫苗;细胞因子/趋化因子,诸如IL1、IL2、IL12、IL18、ELC/CCL19、SLC/CCL21、MCP-1、IL-4、IL-18、TNF、IL-15、MDC、IFN $\alpha$ /b、M-CSF、IL-3、GM-CSF、IL-13和抗-IL-10;细菌脂多糖(LPS);吲哚胺2,3-双加氧酶1(IDO1)抑制剂和免疫刺激寡核苷酸。

[0350] 在某些实施方案中,本发明提供了用于肿瘤生长的肿瘤压制的方法,其包括施用本文所述的HIF-2 $\alpha$ 抑制剂与信号转导抑制剂(STI)的组合以实现肿瘤生长的相加或协同压制。如本文所用,术语“信号转导抑制剂”是指选择性地抑制信号传导通路中的一个或多个步骤的剂。本发明的信号转导抑制剂(STI)包括:(i) bcr/abl激酶抑制剂(如, GLEEVEC®);(ii) 表皮生长因子(EGF)受体抑制剂,包括激酶抑制剂和抗体;(iii) her-2/neu受体抑制剂(如, HERCEPTIN®);(iv) Akt家族激酶或Akt通路的抑制剂(如, Trop2抑制剂奥雷帕霉素);(v) 细胞周期激酶抑制剂(如, 夫拉平度);和(vi) 磷脂酰肌醇激酶抑制剂。参与免疫调节的剂也可与本文所述的HIF-2 $\alpha$ 抑制剂组合使用,以压制癌症患者的肿瘤生长。

[0351] 在一些实施方案中,额外的治疗剂是化学治疗剂。化学治疗剂的实例包括但不限于烷化剂诸如噻替派和环磷酰胺;磺酸烷基酯,诸如白消安、异丙硫丹(improsulfan)和哌泊舒凡;氮丙啶,诸如苯多巴benzodopa、卡波醌、美妥多巴和乌多巴;乙烯亚胺和甲基三聚氰胺,包括六甲蜜胺、三亚乙基三聚氰胺、三亚乙基磷酰胺、三亚乙基硫代磷酰胺和三甲甲基三聚氰胺;氮芥,诸如苯丁酸氮芥、氯萘氮芥、氯磷酰胺、雌莫司汀、异环磷酰胺、甲氯乙胺、盐酸甲氧氮芥、美法仑、诺维贝辛、芬乃斯特、泼尼莫司汀、曲磷酰胺、尿嘧啶芥;亚硝基脲,诸如卡莫司汀、氯脲霉素、福莫司汀、洛莫司汀、尼莫司汀、雷莫司汀;抗生素,诸如阿克拉霉素、放线菌素、安曲霉素、阿扎丝氨酸、博来霉素、放线菌素C、加利车霉素、卡比星、洋红霉素、嗜癌菌素、色霉素、更生霉素、道诺霉素、地托比星、6-重氮-5-氧代-L-正亮氨酸、多柔比星、表柔比星、埃柔比星、伊达比星、麻西罗霉素、丝裂霉素、霉酚酸、诺加霉素、橄榄霉素、培洛霉素、泊马度胺、泊非霉素、嘌呤霉素、三铁阿霉素、罗多比星、链黑霉素、链脲菌素、杀结核菌素、乌苯美司、净司他丁、佐柔比星;抗代谢物,诸如甲氨蝶呤和5-氟尿嘧啶(5-FU),含或不亚叶酸;叶酸类似物,诸如二甲叶酸、甲氨蝶呤、蝶罗呤、三甲曲沙;嘌呤类似物,诸如氟达拉滨、6-巯基嘌呤、硫咪嘌呤、硫鸟嘌呤;嘧啶类似物,诸如安西他滨、阿扎胞苷、6-氮杂尿苷、卡莫氟、阿糖胞苷、双脱氧尿苷、多西氟尿苷、依诺他滨、氟尿苷、5-FU;雄激素,诸如卡普睾酮、丙酸屈他雄酮、环硫雄醇、美雄烷、睾内酯;抗肾上腺素,诸如氨基格鲁米特、米托坦、曲洛司坦;叶酸补充剂,诸如亚叶酸;乙酰葡萄糖胺;醛磷酰胺糖苷;氨基乙酰丙酸;安吡啶;贝他布昔;比生群;依达曲沙;地磷酰胺;地美可辛;二氮醌;艾福米辛;依利醋铵;依托格鲁;硝酸镓;羟基脲;香菇多糖;氯尼达明;米托胍脲;米托蒽醌;莫匹达莫;硝氨吡啶;喷司他丁;蛋氨酸;吡柔比星;鬼臼酸;2-乙基酰胺;丙卡巴肼;雷佐生;西佐喃;锗螺胺;细交链孢菌酮酸;三亚胺醌;2,2',2"-三氯三乙胺;乌拉坦;长春地辛;达卡巴嗪;甘露莫司汀;米托溴

醇;二溴卫矛醇;哌泊溴烷;格塞图辛;阿糖胞苷(Ara-C);环磷酰胺;噻替哌;紫杉醇,如太平洋紫杉醇、白蛋白-太平洋紫杉醇和多西紫杉醇;苯丁酸氮芥;吉西他滨;6-硫代鸟嘌呤;巯基嘌呤;甲氨蝶呤;铂和铂配位络合物,诸如顺铂、卡铂和奥沙利铂;长春碱;依托泊苷(VP-16);异环磷酰胺;丝裂霉素C;米托蒽醌;长春新碱;长春瑞滨;诺维本;米托恩醌;替尼泊苷;道诺霉素;氨基蝶呤;希罗达;伊班膦酸盐;CPT11;拓扑异构酶抑制剂;二氟甲基鸟氨酸(DMFO);视黄酸;埃斯波霉素;卡培他滨;葱环霉素;精氨酸酶抑制剂(参见PCT/US2019/020507)和任何上述物质的药学上可接受的盐、酸或衍生物。

[0352] 化学治疗剂还包括起到调控或抑制对肿瘤的激素作用的抗激素剂,诸如抗雌激素,包括例如他莫昔芬、雷洛昔芬、芳香酶抑制性4(5)-咪唑、4-羟基他莫昔芬、曲昔芬、雷洛昔芬、奥那司酮和托瑞米芬;和抗雄激素,诸如阿比特龙、恩杂鲁胺、氟他胺、尼鲁米特、比卡鲁胺、亮丙瑞林和戈舍瑞林;以及任何上述物质的药学上可接受的盐、酸或衍生物。在某些实施方案中,组合疗法包括包含一种或多种化学治疗剂的化疗方案。在某些实施方案中,组合疗法包括施用激素或相关激素剂。

[0353] 可以与HIF-2 $\alpha$ 抑制剂组合使用的额外治疗模式包括放射疗法、针对肿瘤抗原的单克隆抗体、单克隆抗体和毒素的复合物、T细胞佐剂、骨髓移植或抗原呈递细胞(如,树突状细胞疗法),包括用于刺激此类抗原呈递细胞的TLR激动剂。

[0354] 在某些实施方案中,本发明考虑了将本文所述的化合物与过继细胞疗法组合使用,过继细胞疗法是一种新型且有希望的个体化免疫疗法形式,其中将具有抗肿瘤活性的免疫细胞施用给癌症患者。正在使用肿瘤浸润淋巴细胞(TIL)和被工程化成表达例如嵌合抗原受体(CAR)或T细胞受体(TCR)的T细胞来探究过继细胞疗法。过继性细胞疗法通常涉及从个体收集T细胞,对其进行遗传修饰以靶向特定抗原或增强它们的抗肿瘤效果,将它们扩增至足够数量,并将经遗传修饰的T细胞输注到癌症患者中。T细胞可以从随后扩增的细胞将被重新输注到其中的患者(如自体)收集,或者可以从供体患者(如同种异体)收集。

[0355] 在某些实施方案中,本发明考虑将本文所述的化合物与基于RNA干扰的疗法组合使用来沉默基因表达。RNAi始于将较长的双链RNA裂解成小干扰RNA(siRNA)。将siRNA的一条链掺入被称为RNA-诱导的沉默复合物(RISC)的核糖核蛋白复合物中,然后将其用于鉴定与掺入的siRNA链至少部分互补的mRNA分子。RISC可以结合至mRNA或裂解mRNA,两者都抑制翻译。

[0356] 在某些实施方案中,本发明考虑将本文所述的化合物与调节腺苷水平的剂组合使用。此类治疗剂可对催化ATP转化为腺苷的胞外核苷酸(ectonucleotide)起作用,包括将ATP水解为ADP并将ADP水解为AMP的胞外核苷三磷酸二磷酸水解酶1(ENTPD1,也称为CD39或分化簇39),以及将AMP转化为腺苷的胞外5'-核苷酸酶(NT5E或5NT,也称为CD73或分化簇73)。CD39和CD73的酶促活性在校准递送到各种细胞(如免疫细胞)的嘌呤能信号(purinergic signal)的持续时间、幅度和化学性质方面发挥着关键作用。这些酶促活性的更改可改变若干病理生理学事件(包括癌症、自身免疫疾病、感染、动脉粥样硬化症和缺血性再灌注损伤)的过程或决定其结果,表明这些胞外酶代表用于管理各种病症的新型治疗靶标。在一个实施方案中,CD73抑制剂是在W02017/120508、W02018/067424、W02018/094148和W02020/046813中描述的那些。在另一个实施方案中,CD73抑制剂是AB680。

[0357] 可替代地,此类治疗剂可以是腺苷2受体(A<sub>2</sub>R)拮抗剂。腺苷可以结合至并激活四

种不同的G蛋白偶联受体： $A_1R$ 、 $A_{2a}R$ 、 $A_{2b}R$ 和 $A_3R$ 。腺苷与在T细胞、自然杀伤细胞和髓系细胞（诸如树突状细胞）上表达的 $A_{2a}R$ 受体结合会导致细胞内环AMP水平升高以及此类细胞的成熟和/或激活受损。这个过程显著削弱了针对癌细胞的免疫系统的激活。此外， $A_{2a}R$ 参与选择性地增强抗炎细胞因子，促进PD-1和CTLA-4的上调，促进LAG-3和Foxp3+调节性T细胞的生成，以及介导对调节性T细胞的抑制。PD-1、CTLA-4和其他免疫检查点在本文中有进一步讨论。鉴于 $A_2R$ 拮抗剂的不同作用机制，将 $A_2R$ 拮抗剂组合在本文所述的组合中可以提供至少一种累加效应。在一个实施方案中，本发明考虑与W02018/136700、W02018/204661、W02018/213377或W02020/023846中描述的腺苷受体拮抗剂的组合。在另一个实施方案中，腺苷受体拮抗剂是AB928。

[0358] 在某些实施方案中，本发明考虑将本文所述的化合物与磷脂酰肌醇3-激酶（PI3K）、特别是PI3K  $\gamma$  同种型的抑制剂组合使用。PI3K  $\gamma$  抑制剂可以通过调节髓样细胞，诸如通过抑制抑制性髓样细胞、削弱免疫抑制性肿瘤浸润性巨噬细胞或通过刺激巨噬细胞和树突状细胞来刺激抗癌免疫响应，以产生有助于有效T-细胞响应的细胞因子，从而导致癌症发展和扩散减少。PI3K  $\gamma$  抑制剂包括PCT/US2020/035920中描述的那些。

[0359] 在某些实施方案中，本发明考虑将本文所述的化合物与精氨酸酶抑制剂组合使用，所述精氨酸酶抑制剂已被证明负责或参与炎症-触发的免疫功能障碍、肿瘤免疫逃逸、免疫压制和感染性疾病的免疫病理学。示例性精氨酸酶化合物可以见于例如PCT/US2019/020507和WO/2020/102646中。

[0360] 免疫检查点抑制剂。本发明考虑将本文所述的HIF- $2\alpha$ 功能抑制剂与免疫检查点抑制剂组合使用。

[0361] 作为所有癌症的特征的大量遗传和表观遗传改变提供了免疫系统可以用来将肿瘤细胞与其正常对应物区分开来的多种抗原。在T细胞的情况下，通过T细胞受体（TCR）的抗原识别启动的响应的最终幅度（如，细胞因子产生或增殖的水平）和质量（如，产生的免疫响应的类型，诸如细胞因子产生的模式）受共刺激和抑制信号（免疫检查点）之间的平衡调控。在正常生理条件下，免疫检查点对于自身免疫的预防（即维持自身耐受性）以及还对于当免疫系统对致病性感染作出响应时保护组织免受伤害是至关重要的。免疫检查点蛋白的表达作为重要的免疫抗性机制可被肿瘤失调。

[0362] T细胞已成为努力在治疗上操纵内源性抗肿瘤免疫力的主要焦点，因为：i) 它们能够选择性识别所有细胞区室中蛋白质衍生的肽；ii) 它们能够直接识别和杀死表达抗原的细胞（通过CD8+效应T细胞；也称为细胞毒性T淋巴细胞（CTL））；和iii) 它们能够通过CD4+辅助T细胞协调多种免疫应答，其整合了适应性和先天效应子机制。

[0363] 在临床环境中，免疫检查点的阻断—其导致抗原特异性T细胞响应的放大—已被证明是人类癌症治疗中的一种有前途的途径。

[0364] T细胞介导的免疫包括多个连续步骤，每个步骤通过平衡刺激信号和抑制信号来调控以优化响应。虽然免疫响应中几乎所有的抑制信号最终都会调节细胞内信号传导通路，但许多是通过膜受体启动的，膜受体的配体要么是膜结合的，要么是可溶的（细胞因子）。虽然调控T-细胞激活的共刺激和抑制受体和配体在癌症中相对于正常组织通常不会过表达，但在组织中调控T细胞效应功能的抑制性配体和受体通常在肿瘤细胞或与肿瘤微环境相关的非转化细胞上过表达。可溶性和膜结合的受体—配体免疫检查点的功能可以使

用激动剂抗体(对于共刺激通路)或拮抗剂抗体(对于抑制通路)进行调节。因此,与目前批准用于癌症疗法的大多数抗体相比,阻断免疫检查点的抗体不直接靶向肿瘤细胞,而是靶向淋巴细胞受体或其配体以增强内源性抗肿瘤活性。[参见Pardoll, (2012年4月) Nature Rev.Cancer 12:252-64]。

[0365] 免疫检查点(配体和受体)的例子(其中的一些在各种类型的肿瘤细胞中被选择性地上调,是用于阻断的候选者)包括PD-1(程序性细胞死亡蛋白1);PD-L1(PD1配体);BTLA(B和T淋巴细胞衰减因子);CTLA4(细胞毒性T淋巴细胞相关抗原4);TIM3(T细胞膜蛋白3);LAG3(淋巴细胞激活基因3);TIGIT(具有Ig和ITIM结构域的T细胞免疫受体);以及杀伤细胞抑制性受体,其可根据其结构特征被分为两类:i)杀伤细胞免疫球蛋白样受体(KIR),和ii) C型凝集素受体(II型跨膜受体家族的成员)。文献中描述了其他不太明确的免疫检查点,包括受体(如,2B4(也称为CD244)受体)和配体(如,某些B7家族抑制性配体,诸如B7-H3(也称为CD276)和B7-H4(也称为B7-S1、B7x和VCTN1))两者。[参见Pardoll, (2012年4月) Nature Rev.Cancer12:252-64]。

[0366] 本发明考虑将本文所述的HIF-2 $\alpha$ 功能抑制剂与前面提到的免疫检查点受体和配体以及尚未描述的免疫检查点受体和配体的抑制剂组合使用。某些免疫检查点调节剂目前已获批准,并且许多其他调节剂正在开发中。2011年获批准治疗黑色素瘤时,全人源化CTLA4单克隆抗体伊匹单抗(ipilimumab)(YERVOY®;Bristol-Myers Squibb)成为美国首个获得监管批准的免疫检查点抑制剂。包含CTLA4和抗体(CTLA4-Ig;阿巴西普(ORENCIA®;Bristol-Myers Squibb))的融合蛋白已被用于治疗类风湿性关节炎,并且其他融合蛋白已被证明对爱泼斯坦巴尔病毒敏感的肾移植患者有效。下一类获得监管批准的免疫检查点抑制剂是针对PD-1及其配体PD-L1和PD-L2。已获批准的抗PD-1抗体包括用于各种癌症(包括鳞状细胞癌、经典霍奇金淋巴瘤和尿路上皮癌)的纳武单抗(OPDIVO®;Bristol-Myers Squibb)和派姆单抗(KEYTRUDA®;Merck)。已批准的抗PD-L1抗体包括用于某些癌症(包括尿路上皮癌)的阿维鲁单抗(BAVENCIO®,EMD Serono&Pfizer)、阿替利珠单抗(TECENTRIQ®;Roche/Genentech)和德瓦鲁单抗(IMFINZI®;AstraZeneca)。虽然没有批准的靶向TIGIT或其配体CD155和CD112的治疗剂,但正在开发的那些包括BMS-986207(Bristol-Myers Squibb)、MTIG7192A/RG6058(Roche/Genentech)、度纳利单抗(AB154)和OMP-31M32(OncoMed)。在本文提供的一些组合中,所述免疫检查点抑制剂选自纳武单抗、派姆单抗、阿维单抗、阿特珠单抗、德瓦鲁单抗、西米普利单抗和赛帕利单抗。在另一实施方案中,所述免疫检查点抑制剂选自信迪利单抗、卡瑞利珠单抗、替雷利珠单抗、特瑞普利单抗、多塔利单抗、瑞弗利单抗、萨善利单抗、布格利单抗、BI-754091、柯希利单抗和斯巴达珠单抗。

[0367] 在本发明的一方面,将要求保护的HIF-2 $\alpha$ 抑制剂与免疫肿瘤学剂组合,该免疫肿瘤学剂是(i)刺激性(包括共刺激性)受体的激动剂或(ii)T细胞上的抑制(包括共抑制)信号的拮抗剂,这两者都会导致抗原特异性T细胞响应的放大。某些刺激性和抑制性分子是免疫球蛋白超家族(IgSF)的成员。结合至共刺激性或共抑制性受体的膜结合配体的一个重要的家族是B7家族,其包括B7-1、B7-2、B7-H1(PD-L1)、B7-DC(PD-L2)、B7-H2(ICOS-L)、B7-H3、B7-H4、B7-H5(VISTA)、B7-H6和B7-H7(HHLA2)。结合至共刺激性或共抑制性受体的膜结合配

体的另一个家族是结合至同源TNF受体家族成员的TNF家族分子,包括CD40和CD40L、OX-40、OX-40L、CD70、CD27L、CD30、CD30L、4-1BBL、CD137(4-1BB)、TRAIL/Apo2-L、TRAILR1/DR4、TRAILR2/DR5、TRAILR3、TRAILR4、OPG、RANK、RANKL、TWEAKR/Fn14、TWEAK、BAFFR、EDAR、XEDAR、TACI、APRIL、BCMA、LT13R、LIGHT、DcR3、HVEM、VEGI/TL1A、TRAMP/DR3、EDAR、EDA1、XEDAR、EDA2、TNFR1、淋巴毒素a/TNF13、TNFR2、TNFa、LT13R、淋巴毒素a 1132、FAS、FASL、RELT、DR6、TROY、NGFR。

[0368] 在另一方面,免疫肿瘤学剂是抑制T细胞激活的细胞因子(如,IL-6、IL-10、TGF- $\beta$ 、VEGF和其他免疫压制细胞因子)或刺激T细胞激活以刺激免疫反应的细胞因子。

[0369] 在一方面,T细胞响应可以被所公开的HIF-2 $\alpha$ 抑制剂与以下中的一种或多种的组合刺激:(i)抑制T细胞激活的蛋白质的拮抗剂(如,免疫检查点抑制剂),诸如CTLA-4、PD-1、PD-L1、PD-L2、LAG-3、TIM-3、半乳糖凝集素9、CEACAM-1、BTLA、CD69、半乳糖凝集素-1、TIGIT、CD113、GPR56、VISTA、2B4、CD48、GARP、PD1H、LAIR1、TIM-1和TIM-4,和/或(ii)刺激T细胞激活的蛋白质的激动剂,诸如B7-1、B7-2、CD28、4-1BB(CD137)、4-1BBL、ICOS、ICOS-L、OX40、OX40L、GITR、GITRL、CD70、CD27、CD40、DR3和CD2。可与本发明的HIF-2 $\alpha$ 抑制剂组合用于治疗癌症的其他剂包括NK细胞上抑制性受体的拮抗剂或NK细胞上激活受体的激动剂。例如,本文的化合物可以与KIR的拮抗剂诸如利瑞鲁单抗(lirilumab)组合。作为另一个实例,本文所述的化合物可以与乐伐替尼或卡博替尼组合。

[0370] 用于组合疗法的另一些其他剂包括抑制或耗竭巨噬细胞或单核细胞的剂,包括但不限于CSF-1R拮抗剂,诸如CSF-1R拮抗剂抗体,包括RG7155(W011/70024、W011/107553、W011/131407、W013/87699、W013/119716、W013/132044)或FPA-008(W011/140249;W013/169264;W014/036357)。

[0371] 在另一方面,所公开的HIF-2 $\alpha$ 抑制剂可以与以下物质一起使用:一种或多种连接阳性共刺激性受体的激动剂,减弱通过抑制性受体的信号传导的阻断剂,拮抗剂,以及一种或多种全身提高抗肿瘤T细胞的频率的剂,克服肿瘤微环境内不同免疫压制通路(如,阻断抑制性受体接合(如,PD-L1/PD-1相互作用)、耗竭或抑制Treg(如,使用抗-CD25单克隆抗体(如,达克珠单抗)或通过离体抗CD25珠耗竭),或者逆转/防止T细胞无能或衰竭)的剂,以及在肿瘤位点触发先天免疫激活和/或炎症的剂。

[0372] 在一方面,免疫肿瘤学剂是CTLA-4拮抗剂,诸如拮抗性CTLA-4抗体。合适的CTLA-4抗体包括例如YERVOY®(伊匹单抗)或曲美木单抗(tremelimumab)。

[0373] 在另一方面,免疫肿瘤学剂是PD-1拮抗剂,诸如拮抗性PD-1抗体。合适的PD-1抗体包括例如OPDIVO®(纳武单抗)、KEYTRUDA®(派姆单抗)或MEDI-0680(AMP-514;W02012/145493)。免疫肿瘤学剂还可包括匹地利珠单抗(CT-011),尽管其对PD-1结合的特异性受到质疑。另一种靶向PD-1受体的途径是由融合到IgG1的Fc部分的PD-L2的胞外结构域(B7-DC)组成的重组蛋白,称为AMP-224。在另一个实施方案中,该剂是津贝利单抗(zimberelimab)。

[0374] 在另一方面,免疫肿瘤学剂是PD-L1拮抗剂,诸如拮抗性PD-L1抗体。合适的PD-L1抗体包括,例如,TECENTRIQ®(阿替利珠单抗;MPDL3280A;W02010/077634)、德瓦鲁单抗(MEDI4736)、BMS-936559(W02007/005874)和MSB0010718C(W02013/79174)。

[0375] 在另一方面,免疫-肿瘤学剂是LAG-3拮抗剂,诸如拮抗性LAG-3抗体。合适的LAG3

抗体包括例如BMS-986016 (W010/19570, W014/08218) 或IMP-731或IMP-321 (W008/132601, W009/44273)。

[0376] 在另一方面,免疫肿瘤学剂是CD137 (4-1BB) 激动剂,诸如激动性CD137抗体。合适的CD137抗体包括,例如,乌瑞芦单抗 (urelumab) 和PF-05082566 (W012/32433)。

[0377] 在另一方面,免疫肿瘤学剂是GITR激动剂,诸如激动性GITR抗体。合适的GITR抗体包括,例如,BMS-986153、BMS-986156、TRX-518 (W006/105021, W009/009116) 和MK-4166 (W011/028683)。

[0378] 在另一方面,免疫肿瘤学剂是OX40激动剂,诸如激动性OX40抗体。合适的OX40抗体包括例如MEDI-6383或MEDI-6469。

[0379] 在另一方面,免疫肿瘤学剂是OX40L拮抗剂,诸如拮抗性OX40L抗体。合适的OX40L拮抗剂包括例如RG-7888 (W006/029879)。

[0380] 在另一方面,免疫肿瘤学剂是CD40激动剂,诸如激动性CD40抗体。在又一个实施方案中,免疫肿瘤学剂是CD40拮抗剂,诸如拮抗性CD40抗体。合适的CD40抗体包括,例如,卢卡木单抗或达西组单抗。

[0381] 在另一方面,免疫肿瘤学剂是CD27激动剂,诸如激动性CD27抗体。合适的CD27抗体包括,例如,伐立鲁单抗。

[0382] 在另一方面,免疫肿瘤学剂是MGA271 (至B7H3) (W011/109400)。

[0383] 本发明涵盖任何上述物质的药学上可接受的盐、酸或衍生物。

[0384] 可在组合疗法中用于治疗与心血管和/或代谢有关的疾病、障碍和病症的治疗剂的实例包括抑制胆固醇的酶促合成的他汀类(如,CRESTOR®、

LESCOL®、LIPITOR®、MEVACOR®、PRAVACOL®和ZOCOR®); 隔离胆固醇并防止其吸收的胆汁酸树脂(如COLESTID®、L O - CHOLEST®、PREVALITE®、QUESTRAN®和WELCHOL®); 阻止胆固醇吸收的依折麦布(ZETIA®); 降低甘油三酯并可能适度增加HDL的纤维酸(如TRICOR®); 适度降低LDL胆固醇和甘油三酯的烟酸(如,NIACOR®); 和/或上述的组合(如,VYTORIN® (依折麦布与辛伐他汀)。可以作为与本文所述的HIF-2 $\alpha$ 抑制剂组合使用的候选物的可替代胆固醇治疗包括各种补充剂和草药(如大蒜(garlic)、二十八烷醇(policosanol)和guggul)。

[0385] 本发明涵盖任何上述物质的药学上可接受的盐、酸或衍生物。

[0386] 可用于与免疫有关以及与炎症有关的疾病、病症或疾患的组合疗法的治疗剂的实例包括但不限于以下:非甾体抗炎药(NSAID), 诸如阿司匹林、布洛芬和其他丙酸衍生物(阿米洛芬、苯氧沙洛芬、布氯酸、卡洛芬、芬布芬、非诺洛芬、氟洛芬、氟比洛芬、吡洛洛芬、酮洛芬、米罗洛芬、萘普生、奥沙普秦、吡洛芬、普拉洛芬、舒洛芬、噻洛芬酸和噻沙洛芬)、乙酸衍生物(吡洛美辛、阿西美辛、阿氯芬酸、环氯茛酸(clidanac)、双氯芬酸、芬氯芬酸、芬克洛酸、芬替扎克(fentiazac)、吠罗芬酸(fuirofenac)、异丁芬酸(ibufenac)、伊索克酸(isoxepac)、奥西平酸(oxpinac)、舒林酸、硫平酸、托美汀、齐多美辛和佐美酸)、芬那酸衍生物(氟芬那酸、甲氯芬那酸、甲芬那酸、尼氟灭酸和托芬那酸)、联苯羧酸衍生物(二氟尼柳和氟苯柳)、昔康类(oxicams) (依索昔康、吡罗昔康(piroxicam)、舒多昔康和替诺昔康)、水杨酸盐(乙酰水杨酸、柳氮磺胺吡啶)和吡唑啉酮(阿扎丙宗、贝比派瑞bezpiperylon、非普

拉宗、莫非保松、羟基保泰松、保泰松)。其他组合包括环氧合酶-2(COX-2)抑制剂。

[0387] 用于组合的其他活性剂包括类固醇,诸如泼尼松龙、泼尼松、甲基泼尼松龙、倍他米松、地塞米松或氢化可的松。这种组合可能是特别有利的,因为可以通过逐渐减少所需的类固醇剂量来减少或甚至消除类固醇的一种或多种不利影响。

[0388] 可组合使用以治疗例如类风湿性关节炎的活性剂的额外实例包括一种或多种细胞因子压制抗炎药(CSAID);针对其他人细胞因子或生长因子的抗体或拮抗剂,例如TNF、LT、IL-10、IL-2、IL-6、IL-7、IL-8、IL-15、IL-16、IL-18、EMAP-II、GM-CSF、FGF或PDGF。

[0389] 活性剂的特定组合可以在自身免疫和随后的炎性级联的不同点干扰,并且包括TNF拮抗剂,诸如嵌合、人源化或人TNF抗体、REMICADE®、HUMERA®、抗TNF抗体片段(如,CDP870)和可溶性p55或p75TNF受体、其衍生物、p75TNFR1gG(ENBREL®)或p55TNFR1gG(LENERCEPT®)、可溶性IL-13受体(sIL-13),以及还有TNF $\alpha$ -转化酶(TACE)抑制剂;同样,IL-1抑制剂(如,白介素-1-转换酶抑制剂)可能是有效的。其他组合包括白介素11、抗P7s和p-选择素糖蛋白配体(PSGL)。与本文所述的HIF-2 $\alpha$ 抑制剂组合使用的剂的其他实例包括干扰素-131a(AVONEX®);干扰素-131b(BETASERON®);克帕松;高压氧;静脉内免疫球蛋白;克拉比滨;以及针对其他人类细胞因子或生长因子的抗体或拮抗剂(如针对CD40配体和CD80的抗体)。

[0390] 给药

[0391] 本发明的HIF-2 $\alpha$ 抑制剂可以以取决于例如施用目标(如,所需的解决程度;施用制剂的受试者的年龄、体重、性别和健康 and 身体状况;施用途径;及疾病、病症、疾患或其症状的性质)的量施用给受试者。给药方案还可以考虑与所施用的一种或多种剂相关的任何不良影响的存在、性质和程度。有效剂量量和给药方案可以容易地从例如安全性和剂量递增试验、体内研究(如动物模型)和本领域技术人员已知的其他方法确定。

[0392] 一般来说,给药参数规定剂量量应小于可能对受试者产生不可逆毒性的量(最大耐受剂量(MTD)),并且不小于对受试者产生可测量效果所需的量。此类量由例如与ADME相关的药代动力学和药效学参数决定的,同时考虑到施用途径和其他因素。

[0393] 有效剂量(ED)是在使用它的一部分受试者中产生治疗响应或期望效果的剂的剂量或量。剂的“中位有效剂量”或ED50是在50%的施用剂的群体中产生治疗响应或所需效果的剂的剂量或量。尽管ED50通常用作剂效果的合理预期的量度,但不一定是临床医生在考虑所有相关因素后可能认为合适的剂量。因此,在某些情况下,有效量大于计算的ED50,在其他情况下,有效量小于计算的ED50,并且在其他情况下,有效量与计算的ED50相同。

[0394] 此外,本发明的HIF-2 $\alpha$ 抑制剂的有效剂量可以是当以一剂或多剂施用给受试者时相对于健康受试者产生期望结果的量。例如,对于经历特定病症的受试者,有效剂量可以是使此病症的诊断参数、测量结果、标志物等改善至少约5%、至少约10%、至少约20%、至少约25%、至少约30%、至少约40%、至少约50%、至少约60%、至少约70%、至少约80%、至少约90%或大于90%的剂量,其中100%被定义为正常受试者表现出的诊断参数、测量结果、标志物等。

[0395] 在某些实施方案中,本发明考虑的HIF-2 $\alpha$ 抑制剂可以每天一次或多次以约0.01mg/kg受试者体重/天至约50mg/kg受试者体重/天,或约1mg/kg受试者体重/天至约

25mg/kg受试者体重/天的剂量水平施用(如,经口施用),以获得所需的治疗效果。

[0396] 对于口服药剂的给药,组合物可以以片剂、胶囊等形式提供,其含有1.0至1000毫克活性成分,更特别是1至100毫克或1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、25、30、35或40毫克,每天一次。

[0397] 在某些实施方案中,所需的HIF-2 $\alpha$ 抑制剂的剂量包含在“单位剂型”中。短语“单位剂型”是指物理上离散的单元,每个单元含有预定量的单独的或与一种或多种额外剂组合的足以产生所需效果的HIF-2 $\alpha$ 抑制剂。应当理解,单位剂型的参数将取决于具体的剂和要达到的效果。

[0398] 试剂盒

[0399] 本发明还考虑了试剂盒,其包括本文所述化合物及其药物组合物。试剂盒一般为容纳各种组件的物理结构的形式,如下所述,并且可以被用于例如实施上述方法。

[0400] 试剂盒可以包括本文公开的化合物中的一种或多种(在例如无菌容器中提供),其可以是适合于施用给受试者的药物组合物的形式。本文所述的化合物可以以即用形式(如,片剂或胶囊)或以例如需要在施用前复原或稀释的形式(如,粉末)提供。当本文所述的化合物为需要由使用者复原或稀释的形式时,试剂盒还可以包括与本文所述的化合物一起包装或与本文所述的化合物分开包装的稀释剂(如,无菌水)、缓冲液、药学上可接受的赋形剂等。当考虑组合疗法时,试剂盒可以分开地包含几种剂,或者它们可能已经组合在试剂盒中。试剂盒的每个组件可以封装在单独的容器中,并且所有各种容器都可以在单个包装中。本发明的试剂盒可以针对适当地维护容纳在其中的组件所必需的条件(如,冷藏或冷冻)进行设计。

[0401] 试剂盒可含有标签或包装插页,其包括其中组件的识别信息和它们的使用说明书(如,给药参数、一种或多种活性成分的临床药理学,包括作用机制、药代动力学和药效学、不良作用、禁忌症等)。标签或插页可以包括制造商信息,诸如批号和有效期。标签或包装插页可以例如整合到容纳组件的物理结构中,单独地包含在物理结构内,或粘贴到试剂盒的组件(如,安瓿、管或小瓶)上。

[0402] 标签或插入物可以另外包括以下或并入到以下上:计算机可读介质,诸如磁盘(如,硬盘、卡、存储盘)、光盘(诸如CD-或DVD-ROM/RAM)、DVD、MP3、磁带,或电子存储介质(诸如RAM和ROM),或这些的混合(诸如磁/光存储介质、FLASH介质或存储型卡)。在一些实施方案中,试剂盒中不存在实际说明书,但提供了用于从远程源例如经由互联网获得说明书的方式。

[0403] 实验

[0404] 提出以下实施例是为了向本领域普通技术人员提供关于如何制造和使用本发明的完整公开和描述,并不旨在限制发明人视为其发明的范围,也不旨在表示进行了以下实验或它们是不可能进行的所有实验。应当理解,以现在时写的示例性描述不一定被执行,而是可以执行该描述以生成其中描述的性质的数据等。已努力确保就所用数字(如,量、温度等)而言的准确性,但应考虑一些实验误差和偏差。

[0405] 除非另有说明,否则份数是重量份数,分子量是重均分子量,温度以摄氏度( $^{\circ}\text{C}$ )计,并且压力是大气压或接近大气压。使用标准缩写,包括以下:wt=野生型;bp=碱基对;kb=千碱基;nt=核苷酸;aa=氨基酸;s或sec=秒;min=分钟;h或hr=小时;ng=纳克; $\mu\text{g}$

=微克;mg=毫克;g=克;kg=千克;d1或dL=分升; $\mu$ l或 $\mu$ L=微升;ml或mL=毫升;l或L=升; $\mu$ M=微摩尔浓度;mM=毫摩尔浓度;M=摩尔浓度;kDa=千道尔顿;im=肌肉(通过肌肉);ip=腹膜内(通过腹膜内);SC或SQ=皮下(通过皮下);QD=每日一次;BID=每天两次;QW=每周一次;QM=每月一次;HPLC=高效液相色谱;BW=体重;U=单位;ns=非统计学显著的;PBS=磷酸盐缓冲盐水;IHC=免疫组织化学;DMEM=杜尔贝科氏改良的伊戈尔培养基;EDTA=乙二胺四乙酸。

[0406] 材料和方法

[0407] 在指出之处或可在下面的实施例中使用以下通用材料和方法:

[0408] 分子生物学中的标准方法在科学文献中有所描述(参见,如,Sambrook和Russell(2001)Molecular Cloning,第3版,Cold Spring Harbor Laboratory Press,Cold Spring Harbor,N.Y.;和Ausubel等人(2001)Current Protocols in Molecular Biology,第1-4卷,John Wiley and Sons,Inc.New York,N.Y.,其描述了细菌细胞中的克隆和DNA突变成(第1卷)、在哺乳动物细胞和酵母中的克隆(第2卷)、糖缀合物和蛋白质表达(第3卷)和生物信息学(第4卷))。

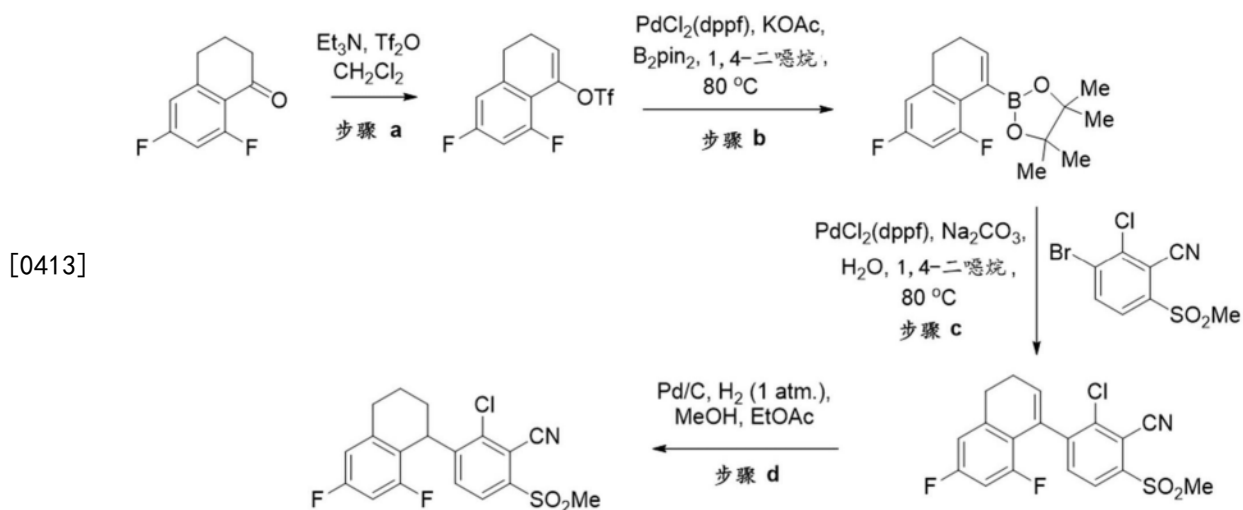
[0409] 科学文献描述了蛋白质纯化的方法,包括免疫沉淀、色谱法、电泳、离心和结晶,以及化学分析、化学修饰、翻译后修饰、融合蛋白的产生和蛋白质的糖基化(参见,如,Coligan等人(2000)Current Protocols in Protein Science,第1-2卷,John Wiley and Sons, Inc.,NY)。

[0410] 如果文献包含测定法或实验程序,则此类测定法或程序可用作评价本文所述化合物的替代基础。

[0411] 所有反应均使用涂有特氟隆的磁力搅拌棒在指示的温度下进行,并且在说明时在惰性气氛下进行。通过TLC(具有荧光F254的硅胶60,其用短波/长波紫外灯可视化)和/或LCMS(Agilent 1100系列LCMS,在254nm下使用二元溶剂体系[含0.1% TFA的MeCN/含0.1% TFA的H<sub>2</sub>O]使用以下任一个柱:Agilent Eclipse Plus C18[3.5 $\mu$ m,4.6mm i.d.x 100mm]进行紫外检测)监测反应。使用自动化系统(由Teledyne ISCO制造的CombiFlash RF+)在硅胶上进行快速色谱,检测波长为254和280nm。反相制备型HPLC在Agilent1260Infinity系列HPLC上进行。使用二元溶剂体系(含0.1% TFA的MeCN中/含0.1% TFA的H<sub>2</sub>O)洗脱样品,在Gemini C18 110 Å柱(21.2mm i.d.x 250mm)上进行梯度洗脱,在254nm下检测。浓缩通过制备型HPLC获得的最终化合物。除非另有说明,否则报告的产率是分离的产率。如通过LCMS(Agilent 1100系列LCMS,使用二元溶剂体系[含0.1% TFA的MeCN/含0.1% TFA的H<sub>2</sub>O]使用以下柱:Agilent Eclipse Plus C18柱[3.5 $\mu$ m,4.6mm i.d.x 100mm])在254nm处进行UV检测)测定,所有测定的化合物都被纯化至 $\geq$ 95%纯度。<sup>1</sup>H NMR谱在配备有Oxford AS400磁体的Varian 400MHz NMR光谱仪上记录。化学位移( $\delta$ )被报告为相对于作为内部参考的残留未氘化溶剂的百万分之几(ppm)。

## 实施例

[0412] 实施例1:2-氯-3-(6,8-二氟-1,2,3,4-四氢萘-1-基)-6-甲烷磺酰基苄腈



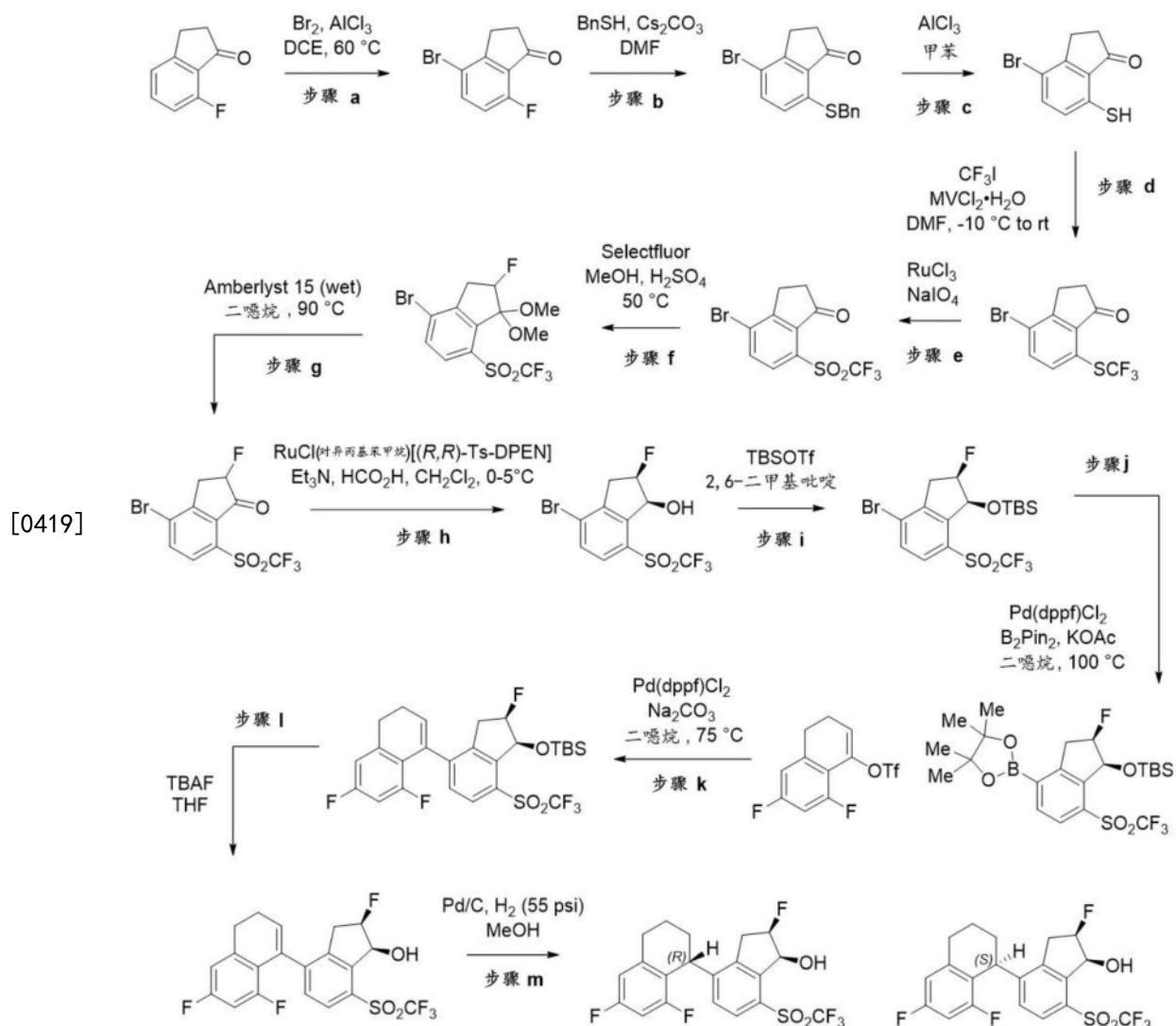
[0414] 步骤a: 将6,8-二氟-1,2,3,4-四氢萘-1-酮(500mg, 2.74mmol)溶于 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (11ml, 0.25M)且所得溶液用氮气鼓泡5分钟。添加三乙胺(574 $\mu\text{L}$ , 1.5当量), 且将溶液冷却至 $0^\circ\text{C}$ , 然后添加 $\text{Tf}_2\text{O}$ (691 $\mu\text{L}$ , 1.5当量)。将反应温热至室温且搅拌过夜。将溶液用水淬灭, 用 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 萃取, 且所得有机物用 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 干燥且浓缩至硅藻土上。粗物质在硅胶上快速层析(梯度, 0%至20%乙酸乙酯在己烷中)以得到所需5,7-二氟-4-(三氟甲基磺酰基氧基)-1,2-二氢萘(470mg, 54%产率), 其油状物。

[0415] 步骤b: 向小瓶填充步骤a的烯基三氟甲磺酸酯(2.50g, 7.96mmol, 1.0当量)、 $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (872mg, 1.19mmol, 15mol%)、 $\text{B}_2\text{pin}_2$ (2.82g, 11.1mmol, 1.4当量)、 $\text{KOAc}$ (1.72g, 17.5mmol, 2.2当量)和1,4-二噁烷(20ml)。将小瓶加盖, 且将反应混合物用 $\text{N}_2$ 吹洗2分钟。将反应在 $80^\circ\text{C}$ 加热且搅拌30分钟。将反应冷却, 过滤, 且浓缩至硅藻土。通过快速色谱法纯化( $\text{SiO}_2$ , 己烷至10%  $\text{EtOAc}$ )得到烯基频哪醇硼酸酯, 其为棕色油状物(1.16g, 3.97mmol, 50%)。

[0416] 步骤c: 向包含步骤b的产物(100mg, 0.342mmol, 1.0当量)的小瓶添加3-溴-2-氯-6-(甲基磺酰基)苜睛(100mg, 0.342mmol, 1.0当量)、 $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (25mg, 0.034mmol, 10mol%)、1,4-二噁烷(1mL)和1M  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ 水溶液(0.7mL)。将小瓶加盖并用 $\text{N}_2$ 吹洗2分钟。将反应在 $80^\circ\text{C}$ 加热且搅拌1.5h。一旦完成, 将反应冷却, 用饱和 $\text{NH}_4\text{Cl}$ 水溶液(20mL)稀释并用 $\text{DCM}$ (20mL)萃取。分离水层并用额外 $\text{DCM}$ ( $2 \times 20\text{mL}$ )反萃取。合并有机层, 用盐水洗涤(40mL), 并用 $\text{MgSO}_4$ 干燥。在减压下浓缩且通过快速色谱法纯化( $\text{SiO}_2$ , 己烷至50%  $\text{EtOAc}$ 梯度)得到交叉偶联的产物, 其为白色固体, 将其运至下一步(58.6mg, 0.154mmol, 45%,  $\text{C}_{18}\text{H}_{12}\text{ClF}_2\text{NO}_2\text{S}$ 的ESIMS  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 计算值380.0, 实测值380.1)。

[0417] 步骤d: 向包含步骤c的产物(58.6mg, 0.154mmol, 1.0当量)的小瓶添加 $\text{Pd/C}$ (10%  $\text{Pd}$ , 25mg)。将小瓶抽真空并用 $\text{N}_2$ 反填充( $\times 3$ )。添加 $\text{MeOH}$ (1mL)和 $\text{EtOAc}$ (1mL), 且将反应混合物用 $\text{H}_2$ 吹洗2分钟, 然后在室温在1atm  $\text{H}_2$ 搅拌16h。反应容器用 $\text{N}_2$ 吹洗并将该混合物通过硅藻土过滤, 用 $\text{EtOAc}$ 清洗。在减压下浓缩且通过制备型反相HPLC纯化(乙腈和水的20至100%梯度, 具有0.1%  $\text{TFA}$ )得到产物, 其为白色固体。 $^1\text{H NMR}$ (400MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ 7.95(d,  $J=8.2\text{Hz}$ , 1H), 7.31(d,  $J=8.2\text{Hz}$ , 1H), 7.10-6.98(m, 2H), 4.79-4.72(m, 1H), 3.43(s, 3H), 2.99-2.88(m, 1H), 2.88-2.75(m, 1H), 2.19-2.08(m, 1H), 1.87-1.75(m, 1H), 1.75-1.63(m, 1H), 1.62-1.47(m, 1H)。  $\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{ClF}_2\text{NO}_2\text{S}$ 的ESIMS  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 计算值382.0, 实测值382.1。

[0418] 实施例2a/b: (1S,2R)-4-[R-6,8-二氟-1,2,3,4-四氢萘-1-基]-2-氟-7-(三氟甲基磺酰基)-1-茛满醇



[0420] 步骤a: 向7-氟-2,3-二氢-1H-茛-1-酮(10.0g, 66.6mmol)和三氯化铝(22.2g, 166.5mmol, 2.5当量)在1,2-二氯乙烷(190ml, 0.35M)中的悬浮液中滴加溴(3.58ml, 70mmol, 1.05当量)。所得溶液加热至60℃保持三小时,然后将反应冷却至室温且倒在冰上。反应用MTBE萃取,用硫酸镁干燥,且浓缩。粗物质通过快速色谱法纯化(硅胶,0%至10%乙酸乙酯在CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:己烷的1:1溶液中)以得到4-溴-7-氟-2,3-二氢-1H-茛-1-酮。

[0421] 步骤b: 向4-溴-7-氟-2,3-二氢-1H-茛-1-酮(17.0g, 74.3mmol)和Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(26.6g, 81.7mmol, 1.1当量)在DMF(372ml, 0.2M)中的悬浮液中添加苄基硫醇(9.24g, 8.71ml, 1.0当量)。反应在室温搅拌90分钟。所需产物通过添加1.5L水从溶液沉淀且在高真空干燥过夜。所得粗产物(23.1g, 93%产率)运至下一步而不用进一步纯化。

[0422] 步骤c: 将源自步骤b的粗硫醚(23.1g, 69.2mmol)悬浮于甲苯(692ml, 0.1M)。在室温添加三氯化铝(10.2g, 1.1当量)。三小时后添加额外部分的三氯化铝(3.6g, 27mmol, 0.4当量)。再过3小时后,反应用水淬灭,用乙酸乙酯萃取,且浓缩。粗物质通过快速色谱法纯化(硅胶,0%至20%乙酸乙酯,在CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>在己烷中的1:3溶液中)以得到所需苯硫酚,其为黄色固体(13.4g, 80%产率)。

[0423] 步骤d: 将步骤c的苯磺酰产物(6.7g, 27.6mmol)和甲基紫精二氯化物水合物(710mg, 0.1当量)在DMF(55ml, 0.5M)中的溶液通过三个冷冻解冻泵循环在氮气下小心脱气。所得溶液在盐水冰浴中冷却至-10至-5℃, 且过量的CF<sub>3</sub>I鼓泡通过该反应混合物。然后将反应在CF<sub>3</sub>I气氛搅拌过夜。该反应用水在室温小心淬灭(发生残余CF<sub>3</sub>I排气, 使用小心), 用乙酸乙酯萃取, 且浓缩。粗物质通过快速色谱法纯化(硅胶, 0%至20%乙酸乙酯在己烷中)以得到所需硫醚(5.21g, 61%产率)。

[0424] 步骤e: 向步骤d的产物(10.45g, 33.6mmol)在MeCN(129ml, 0.26M, 相对于起始材料)、CCl<sub>4</sub>(129ml, 0.26M, 相对于起始材料)和H<sub>2</sub>O(258ml, 0.13M, 相对于起始材料)中的溶液中添加三氯化钨(697mg, 3.36mmol, 0.1当量), 然后添加高碘酸钠(29.6g, 138.4mmol, 4.12当量)。反应在室温搅拌1小时, 且完成后用CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>萃取(×2)。合并的有机物用饱和Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>洗涤, 用盐水洗涤, 并用硫酸钠干燥, 然后浓缩。粗物质通过快速色谱法纯化(硅胶, 0%至10%乙酸乙酯, 在CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>在己烷中的1:3溶液中)以得到产物砜, 其为白色固体(10.53g, 91%产率)。C<sub>10</sub>H<sub>6</sub>BrF<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S的ESIMS [M+H]<sup>+</sup>; 计算值342.9, 实测值342.9。

[0425] 步骤f: 将步骤e的产物砜(3.5g, 10.2mmol)和Selectfluor(4.32g, 12.2mmol, 1.2当量)在甲醇(102ml, 0.1M)中的溶液加热至50℃。添加硫酸(27μl, 5mol%) , 且反应在50℃搅拌48小时。然后将溶液用乙醚稀释, 并将所得白色沉淀过滤掉并丢弃。将该有机溶液浓缩, 且粗物质通过快速色谱法纯化(硅胶, 0%至10%乙酸乙酯, 在CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>在己烷中的1:3溶液中)以得到产物二甲基乙缩醛, 其为白色固体(3.57g, 87%产率)。

[0426] 步骤g: 将步骤f的产物缩醛(3.18g, 7.8mmol)和湿Amberlyst 15(4.77g, 150wt%) 在二噁烷(31ml, 0.2M)中的溶液加热至90℃过夜。一旦完成, 将聚合珠通过过滤去除, 且浓缩的粗物质通过快速色谱法纯化(硅胶, 0%至10%乙酸乙酯, 在CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>在己烷中的1:3溶液中)以得到所需氟化酮(2.33g, 83%产率)。

[0427] 步骤h: 将步骤g的2,3-二氢-1-茛酮产物(2.5g, 6.93mmol)在二氯甲烷(28ml, 0.25M)中的溶液用氮气鼓泡, 然后在0℃在氮气下添加甲酸(783μL, 956mg, 20.8mmol, 3当量)和三乙胺(1.94ml, 1.41g, 13.9mmol, 2当量)。添加RuCl(对异丙基苯甲烷) [(R,R)-Ts-DPEN](44.5mg, 0.07mmol, 0.01当量), 且将反应在0至5℃搅拌最少12小时。完全转化后, 将反应用饱和NaHCO<sub>3</sub>淬灭并用CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>萃取。将合并的有机物浓缩, 且粗物质通过快速色谱法纯化(硅胶, 0%至20%乙酸乙酯在CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:己烷的1:1溶液中)以得到所需茛满醇(2.0g, 80%产率), 其为单一非对映异构体。与外消旋样品相比, 该物质的对映异构体过量通过手性HPLC测定为98%(Chiralpak AD-H, 20% iPrOH/己烷, 等度, 20分钟), 其通过用硼氢化钠还原2-氟2,3-二氢-1-茛酮得到。

[0428] 步骤i: 在0℃向步骤h的手性茛满醇(1.01g, 2.75mmol)在CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(11ml, 0.25M)中的溶液中添加2,6-二甲基吡啶(800μL, 6.9mmol, 2.5当量)和TBSOTf(791μL, 3.44mmol, 1.25当量)。将反应温热至室温且搅拌过夜。一旦完成, 将反应直接浓缩至硅藻土且通过快速色谱法纯化(硅胶, 0%至10%乙酸乙酯在己烷中)以得到TBS醚(1.35g, 100%产率)。

[0429] 步骤j: 将步骤i的TBS醚产物(674mg, 1.41mmol)与B<sub>2</sub>Pin<sub>2</sub>(457mg, 1.8mmol, 1.3当量)、Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>(103mg, 0.14mmol, 0.1当量)和乙酸钾(213mg, 3mmol, 2.2当量)在二噁烷(14ml, 0.1M)中混合, 且所得溶液加热至100℃保持三小时。将反应溶液浓缩, 且粗物质通过快速色谱法纯化(硅胶, 0%至30%乙酸乙酯在己烷中)以得到所需硼酸频哪醇酯(638mg,

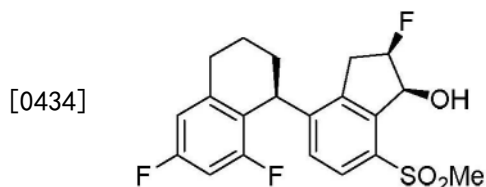
86%产率),其为无色油状物。

[0430] 步骤k:将步骤j的硼酸酯产物(1.64g,3.13mmol)与5,7-二氟-4-(三氟甲基磺酰基氧基)-1,2-二氢萘(1.18g,3.75mmol,1.2当量)、Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>(227mg,0.31mmol,0.1当量)和碳酸钠(2M,aq.,3.13ml,2.0当量)在二噁烷(31ml,0.1M)中混合且加热至75°C保持三小时。一旦完成,将反应浓缩至硅藻土且通过快速色谱法纯化(硅胶,0%至20%乙酸乙酯在己烷中)以得到所需烯烃产物(1.42g,86%产率),其为无色树脂。

[0431] 步骤l:在0°C将TBAF(0.1M在THF中,0.3mmol,1.5当量)添加至步骤k的产物(113mg,0.2mmol)的冷却溶液,且将反应温热至环境温度。2小时后将反应浓缩至硅藻土且通过快速色谱法纯化(硅胶,0%至20%乙酸乙酯在己烷中)以得到游离茛满醇(1S,2R)-4-(6,8-二氟-3,4-二氢萘-1-基)-2-氟-7-(三氟甲基磺酰基)-1-茛满醇(33.7mg,37%产率)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz、CDCl<sub>3</sub>): $\delta$ 7.92(d,J=8.1Hz,1H),7.49(d,J=8.1Hz,1H),6.81(d,J=8.3Hz,1H),6.56(ddd,J=11.3,8.7,2.6Hz,1H),6.15(dd,J=4.9,4.9Hz,1H),5.58-5.51(br m,1H),5.28-5.08(m,1H),3.14-3.00(m,2H),2.92-2.79(m,2H),2.48-2.37(m,2H)。C<sub>20</sub>H<sub>14</sub>F<sub>6</sub>O<sub>3</sub>S的ESIMS[M+Na]<sup>+</sup>;计算值471.0,实测值471.0。

[0432] 步骤m:在氮气氛将步骤l的产物茛满醇溶于甲醇(700 $\mu$ L,0.1M)且添加至钯/碳(3mg,10% Pd重量)。将反应混合物以55psi置于氢气氛且在Parr振荡器中搅动过夜。所得非对映异构体通过柱色谱法分离(硅胶,100%甲苯)以得到(1S,2R)-4-[R-6,8-二氟-1,2,3,4-四氢萘-1-基]-2-氟-7-(三氟甲基磺酰基)-1-茛满醇(实施例2a),其为低极性非对映异构体。<sup>1</sup>H NMR(400MHz、CDCl<sub>3</sub>): $\delta$ 7.76(d,J=8.1Hz,1H),6.98(d,J=8.1Hz,1H),6.75(br d,J=10.0Hz,1H),6.58(dd,J=9.8Hz,1H),5.59-5.55(m,1H),5.41-5.23(m,1H),4.41-4.36(br m,1H),3.51-3.41(m,1H),3.25-3.16(m,1H),3.12(d,J=4.1Hz,1H),2.94-2.78(m,2H),2.17-2.07(m,1H),1.78-1.67(m,2H)。C<sub>20</sub>H<sub>16</sub>F<sub>6</sub>O<sub>3</sub>S的ESIMS[M+Na]<sup>+</sup>;计算值473.1,实测值473.1。(1S,2R)-4-[S-6,8-二氟-1,2,3,4-四氢萘-1-基]-2-氟-7-(三氟甲基磺酰基)-1-茛满醇(实施例2b)作为极性更大的非对映异构体分离。<sup>1</sup>H NMR(400MHz、CDCl<sub>3</sub>): $\delta$ 7.75(d,J=8.3Hz,1H),6.92(d,J=8.3Hz,1H),6.79-6.72(m,1H),6.62-6.54(m,1H),5.60(td,J=5.0,3.7Hz,1H),5.47-5.24(m,1H),4.38-4.34(m,1H),3.50-3.27(m,2H),3.08(d,1H),2.98-2.75(m,2H),2.16-2.07(m,1H),1.86-1.62(m,2H)。C<sub>20</sub>H<sub>16</sub>F<sub>6</sub>O<sub>3</sub>S的ESIMS[M+Na]<sup>+</sup>;计算值473.1,实测值473.1。

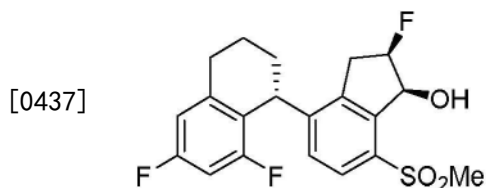
[0433] 实施例3:(1S,2R)-4-[(1S)-6,8-二氟-1,2,3,4-四氢萘-1-基]-2-氟-7-甲烷磺酰基-2,3-二氢-1H-茛-1-醇



[0435] 标题化合物以类似于实施例2的方式合成。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,氯仿-d) $\delta$ 7.71-7.67(d,J=8.1Hz,1H),6.81(d,J=8.1Hz,1H),6.73(d,J=9.1Hz,1H),6.55(ddd,J=2.1,9.2,18.4Hz,1H),5.67(dt,J=4.7,12.4Hz,1H),5.51-5.33(dq,J=4.7,52.4Hz,1H),4.32(m,1H),3.59(dd,J=4.4,1.4Hz,1H),3.31(dd,J=21.2,4.9Hz,2H),3.23(s,3H),2.94-2.76(m,2H),2.14-2.05(m,1H),1.83(m,1H),1.75-1.65(m,2H)。C<sub>20</sub>H<sub>19</sub>F<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S的ESIMS[M-H<sub>2</sub>O+H]<sup>+</sup>计

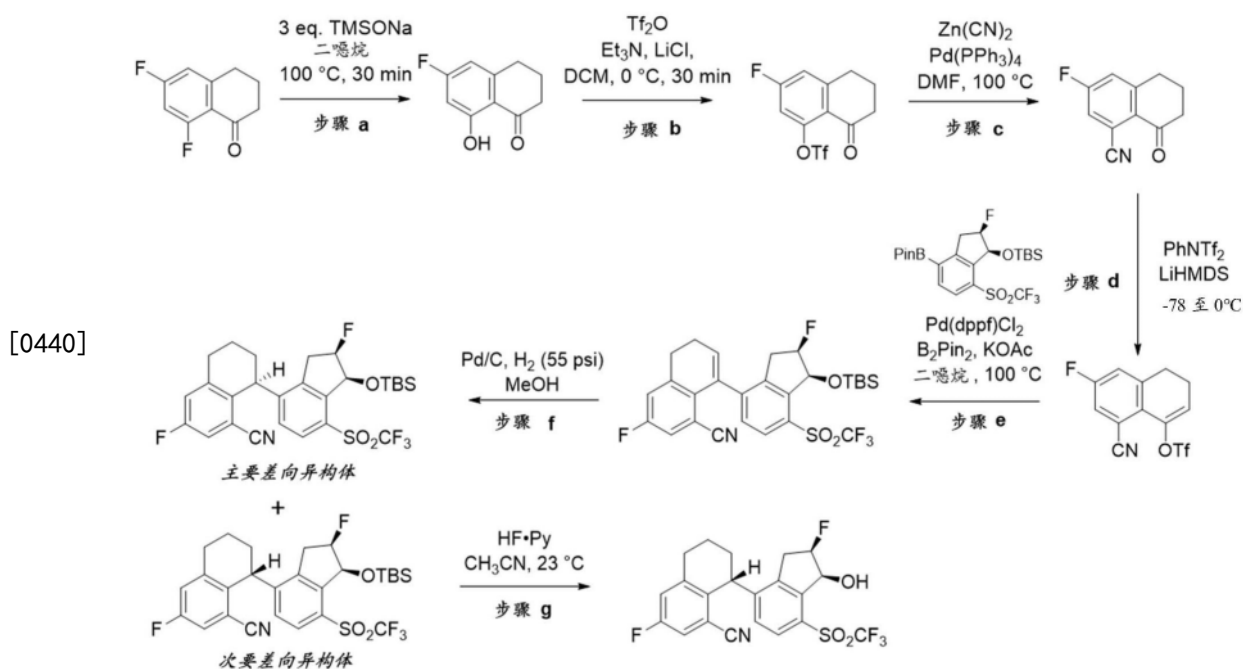
算值379.1,实测值379.1.

[0436] 实施例4: (1S,2R)-4-[(1R)-6,8-二氟-1,2,3,4-四氢萘-1-基]-2-氟-7-甲烷磺酰基-2,3-二氢-1H-茛-1-醇



[0438] 标题化合物以类似于实施例2的方式合成。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, 氯仿-d)  $\delta$  7.70 (d, J=8.1Hz, 1H), 6.84 (d, J=8.1Hz, 1H), 6.73 (d, J=9.1Hz, 1H), 6.56 (ddd, J=2.4, 9.1, 18.0Hz, 1H), 5.65 (dt, J=4.8, 14.4Hz, 1H), 5.49-5.31 (m, 1H), 4.36 (m, 1H), 3.66 (dd, J=5.1, 1.8Hz, 1H), 3.40 (ddd, J=21.6, 16.9, 3.2Hz, 1H), 3.25 (s, 3H), 3.16-2.99 (m, 1H), 2.95-2.74 (m, 2H), 2.13-2.00 (m, 1H), 1.76-1.62 (m, 3H)。C<sub>20</sub>H<sub>19</sub>F<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S的ESIMS [M-H<sub>2</sub>O+H]<sup>+</sup>计算值379.1,实测值379.1.

[0439] 实施例5: (8R)-3-氟-8-((1S,2R)-2-氟-1-羟基-7-((三氟甲基)磺酰基)-2,3-二氢-1H-茛-4-基)-5,6,7,8-四氢萘-1-甲腈



[0441] 步骤a: 将6,8-二氟-1,2,3,4-四氢萘-1-酮 (7g, 38.4mmol) 和TMSONa (14.8g, 115.3mmol) 在二噁烷 (128mL) 中的溶液在氮气氛围回流20分钟。起始材料消失后 (TLC分析, 己烷中30% EtOAc作为洗脱液, 所需产物点为极性最小的), 将该混合物冷却至室温且倒入NH<sub>4</sub>Cl饱和水溶液 (200mL) 中。产物用EtOAc (3×70mL) 萃取。合并的萃取物用盐水洗涤 (200mL)。分离有机相并用Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥。在所有溶剂在减压下去除后, 粗产物通过快速色谱法纯化 (SiO<sub>2</sub>, 己烷/EtOAc梯度) 以提供8-羟基-6-氟-1,2,3,4-四氢萘-1-酮, 其为黄色固体 (4.7g, 26.1mmol, 68%产率)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  12.74 (d, J=1.5Hz, 1H), 6.45 (dd, J=10.4, 2.5Hz, 1H), 6.41 (ddd, J=9.1, 2.3, 1.2Hz, 1H), 2.93-2.82 (m, 2H), 2.71-2.60 (m, 2H), 2.14-1.99 (m, 2H)。<sup>19</sup>F NMR (376MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  -98.95 (t, J=9.7Hz)。

[0442] 步骤b:将8-羟基-6-氟-1,2,3,4-四氢萘-1-酮(5.3g,29.4mmol)、三乙胺(5.3mL,38.2mmol)和LiCl(1.6g,38.2mmol)在二氯甲烷(150mL)中的混合物冷却至0℃。经10分钟滴加三氟甲烷磺酸酐(6.4mL,38.2mmol)。将该混合物再搅拌30分钟,然后TLC分析(己烷中30% EtOAc作为洗脱液)观察到起始材料完全消失。然后将该反应用二氯甲烷(50mL)稀释且随后用NaHCO<sub>3</sub>饱和水溶液(150mL)、1M HCl水溶液(100mL)和盐水(150mL)洗涤。分离有机相并用Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥。在所有溶剂在减压下去除后,粗产物通过快速色谱法纯化(SiO<sub>2</sub>,己烷/EtOAc梯度)以提供三氟甲磺酸8-氧代-6-氟-5,6,7,8-四氢-萘-1-基酯,其为黄色油状物(8.1g,25.9mmol,88%产率)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz、CDCl<sub>3</sub>) δ7.03(ddt,J=8.3,2.5,0.9Hz,1H),6.86(dd,J=8.3,2.5Hz,1H),3.10-2.87(m,2H),2.84-2.58(m,2H),2.30-2.07(m,2H)。<sup>19</sup>F NMR(376MHz、CDCl<sub>3</sub>) δ-73.66、-100.52(t,J=8.5Hz)。

[0443] 步骤c:将三氟甲磺酸8-氧代-6-氟-5,6,7,8-四氢-萘-1-基酯(8.1g,25.9mmol)、氰化锌(2.4g,20.7mmol)和Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(3.0g,0.26mmol)在DMF(65mL)中的混合物在100℃在氮气氛加热3小时。一旦TLC分析(己烷中30%EtOAc作为洗脱液)观察到起始材料完全消失,将该溶液冷却至环境温度并倒入EtOAc(100mL)和水(150mL)的混合物中。将所得悬浮液通过硅藻土填料过滤。分离有机相,且水溶液再用EtOAc(2×50mL)萃取。合并的有机相用水(2×150mL)和盐水(100mL)洗涤,用Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥且浓缩至干。将干燥的残余物通过柱色谱法(SiO<sub>2</sub>,己烷/EtOAc梯度)分级以提供8-氰基-6-氟-1,2,3,4-四氢萘-1-酮(4.0g,21.1mmol,82%产率),其为白色结晶固体。<sup>1</sup>H NMR(400MHz、CDCl<sub>3</sub>) δ7.37(ddt,J=8.0,2.6,0.6Hz,1H),7.19(ddt,J=8.3,2.6,0.9Hz,1H),3.09-2.90(m,2H),2.87-2.65(m,2H),2.31-2.06(m,2H)。<sup>19</sup>F NMR(376MHz、CDCl<sub>3</sub>) δ-103.48(t,J=8.2Hz)。

[0444] 步骤d:将N-苯基-二(三氟甲烷磺酰亚胺)(11.3g,31.6mmol)和8-氰基-6-氟-1,2,3,4-四氢萘-1-酮(4.0g,21.1mmol)在THF(105mL)中的溶液在氮气氛冷却至-78℃。然后经5分钟滴加LiHMDS在THF中的1M溶液(21.1mmol,21.1mL)。所得淡褐色溶液在-78℃再搅拌5分钟且转移至冰浴。在0℃ 30分钟后,TLC分析显示起始材料完全消耗。该反应通过添加NH<sub>4</sub>Cl水溶液(10mL)淬灭,然后将其用水(150mL)和EtOAc(150mL)稀释。分离有机相,且水相再用EtOAc(2×80mL)萃取。合并的有机萃取物用盐水(100mL)洗涤,用Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥且浓缩至干。将干燥的残余物通过柱色谱法分级(SiO<sub>2</sub>,己烷/EtOAc梯度)以提供三氟甲磺酸8-氰基-6-氟-3,4-二氢萘-1-基酯(6.74g,21.0mmol,99%产率),其为白色固体。<sup>1</sup>H NMR(400MHz、CDCl<sub>3</sub>) δ7.28(dd,J=8.0,2.6Hz,1H),7.17(ddt,J=8.1,2.6,0.9Hz,1H),6.30(dd,J=5.4,4.8Hz,1H),2.94-2.80(m,2H),2.61-2.40(m,2H)。<sup>19</sup>F NMR(376MHz、CDCl<sub>3</sub>) δ-72.31、-109.26(t,J=8.0Hz)。

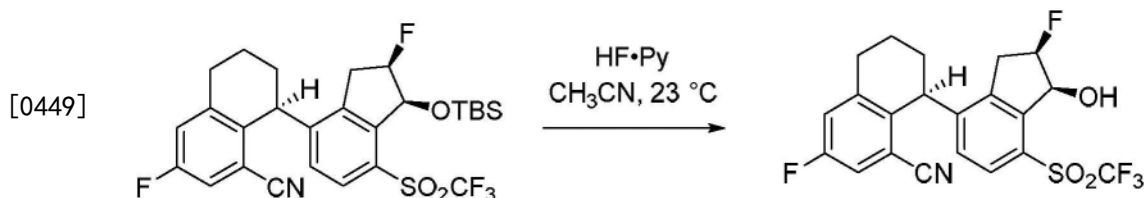
[0445] 步骤e:将2-[(1S,2R)-2-氟-1-(叔丁基二甲基甲硅烷基氧基)-7-(三氟甲基磺酰基)-4-茛满基]-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷(0.44g,0.84mmol)和三氟甲磺酸8-氰基-6-氟-3,4-二氢萘-1-基酯(0.27g,0.84mmol)在二噁烷(4.2mL)中的溶液置于30mL小瓶。然后相继添加Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>(62mg,0.084mmol)和碳酸钠水溶液(2M溶液,0.84mL,1.68mmol)。将该混合物在真空脱气,用氮气回填且在90℃加热1小时。一旦完成,将该反应浓缩至硅藻土且通过柱色谱法分级(SiO<sub>2</sub>,己烷/EtOAc梯度)以得到所需烯烃产物(0.401g,0.7mmol,84%产率),其为白色泡沫。<sup>1</sup>H NMR(400MHz、CDCl<sub>3</sub>,混合物of atrop异构体s) δ7.98-7.86(m,J=17.7,8.2Hz,1H),7.63-7.57(m,0.3H),7.43-7.33(m,0.7H),7.22(dd,J=

8.5, 2.6Hz, 1H), 7.18-7.08 (m, 1H), 6.44-6.36 (m, 1H), 5.64-5.56 (m, 1H), 5.09-4.71 (m, 1H), 3.34-3.19 (m, 0.7H), 3.01-2.71 (m, 3H), 2.61-2.25 (m, 2.3H), 0.84 (s, 9H), 0.28-0.07 (m, 6H)。<sup>19</sup>F NMR (376MHz、CDCl<sub>3</sub>) δ-78.81、-111.26 (t, J=7.7Hz)、-111.52 (t, J=8.2Hz)、-195.20 (dd, J=51.0, 11.8Hz)、-195.85 (dd, J=50.9, 10.3Hz)。

[0446] 步骤f:在氮气氛下,将步骤e的产物(0.25g, 0.44mmol)溶于无水甲醇(15mL)且添加至钯/碳(125mg, 10% Pd重量)。将反应混合物以55psi置于氢气氛且在Parr振荡器中搅动4小时。将过量氢气排出并将该混合物在真空脱气并用氮气回填以去除残余氢气。所得悬浮液通过硅藻土垫过滤,且将滤液在减压下浓缩至干,得到粗制的差向异构体混合物(1:2dr)。将步骤f的粗混合物进行柱色谱法(SiO<sub>2</sub>, 己烷/EtOAc梯度)以生成所需产物的两种差向异构体。(R)-差向异构体(极性更大的产物, 70mg, 0.12mmol, 28%产率):<sup>1</sup>H NMR (400MHz、CDCl<sub>3</sub>) δ7.70 (d, J=8.2Hz, 1H), 7.20-7.11 (m, 2H), 6.72 (d, J=8.3Hz, 1H), 5.62 (d, J=4.3Hz, 1H), 5.01 (dddd, J=51.2, 8.8, 6.9, 4.3Hz, 1H), 4.58 (dd, J=6.3, 3.0Hz, 1H), 3.61 (dddd, J=14.8, 12.5, 8.8, 1.0Hz, 1H), 3.18 (dd, J=14.8, 6.9Hz, 1H), 3.03-2.93 (m, 1H), 2.93-2.81 (m, 1H), 2.26-2.07 (m, 1H), 1.95-1.65 (m, 2H), 1.63-1.45 (m, 1H), 0.83 (s, 9H), 0.17 (d, J=2.6Hz, 3H), 0.13 (s, 3H)。<sup>19</sup>F NMR (376MHz、CDCl<sub>3</sub>) δ-78.71、-112.94 (t, J=8.2Hz)、-196.32 (dd, J=51.1, 12.8Hz)。(S)-差向异构体(极性更小的产物, 120mg, 0.21mmol, 48%产率):<sup>1</sup>H NMR (400MHz、CDCl<sub>3</sub>) δ7.70 (d, J=8.3Hz, 1H), 7.21-7.07 (m, 2H), 6.69 (d, J=8.3Hz, 1H), 5.63 (d, J=4.2Hz, 1H), 5.03 (dddd, J=51.2, 8.3, 6.8, 4.3Hz, 1H), 4.55 (dd, J=6.5, 3.3Hz, 1H), 3.47 (ddd, J=14.9, 7.0, 1.5Hz, 1H), 3.37-3.20 (m, 1H), 3.09-2.94 (m, 1H), 2.93-2.78 (m, 1H), 2.25-2.12 (m, 1H), 1.95-1.87 (m, 1H), 1.86-1.66 (m, 1H), 1.59-1.44 (m, 1H), 0.86 (s, 9H), 0.20 (d, J=2.3Hz, 3H), 0.15 (s, 3H)。<sup>19</sup>F NMR (376MHz、CDCl<sub>3</sub>) δ-78.50、-112.92 (t, J=8.2Hz)、-194.99 (dd, J=51.1, 12.6Hz)。

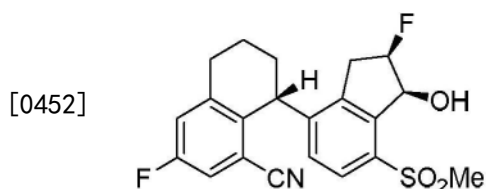
[0447] 步骤h:将步骤f的产物(8R-差向异构体, 70mg, 0.122mmol)在CH<sub>3</sub>CN(2mL)中的溶液置于装配磁力搅拌器的3mL小瓶,然后添加HF·Py复合物(氟化氢~70%, 吡啶~30%, 0.2mL)。所得无色溶液在环境温度搅拌过夜。TLC分析指示起始材料完全消耗后反应用EtOAc(20mL)和1M HCl水溶液(20mL)稀释。产物用EtOAc(2×10mL)萃取,合并的有机萃取物用NaHCO<sub>3</sub>水溶液(20mL)和盐水(20mL)洗涤,用Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥且浓缩至干。残余物通过柱色谱法分级(SiO<sub>2</sub>, 己烷/EtOAc梯度)以得到(8R)-3-氟-8-((1S, 2R)-2-氟-1-羟基-7-((三氟甲基)磺酰基)-2,3-二氢-1H-茛-4-基)-5,6,7,8-四氢萘-1-甲腈(52mg, 0.114mmol, 93%产率),其为白色泡沫。<sup>1</sup>H NMR (400MHz、CDCl<sub>3</sub>) δ7.75 (d, J=8.2Hz, 1H), 7.21-7.13 (m, 2H), 6.77 (d, J=8.2Hz, 1H), 5.56 (q, J=5.1Hz, 1H), 5.32 (dtd, J=51.2, 6.4, 5.2Hz, 1H), 4.59 (dd, J=6.3, 3.2Hz, 1H), 3.62 (dddd, J=17.9, 16.1, 6.3, 1.0Hz, 1H), 3.40-3.17 (m, 1H), 3.10-2.79 (m, 3H), 2.31-2.10 (m, 1H), 1.92-1.58 (m, 3H)。<sup>19</sup>F NMR (376MHz、CDCl<sub>3</sub>) δ-77.60、-112.71、-200.62 (dddd, J=51.2, 16.8, 10.9, 5.5Hz)。C<sub>21</sub>H<sub>16</sub>F<sub>5</sub>NO<sub>3</sub>S的ESIMS[M+Na]<sup>+</sup>;计算值480.1,实测值480.1

[0448] 实施例6:(S)-3-氟-8-((1S, 2R)-2-氟-1-羟基-7-((三氟甲基)磺酰基)-2,3-二氢-1H-茛-4-基)-5,6,7,8-四氢萘-1-甲腈



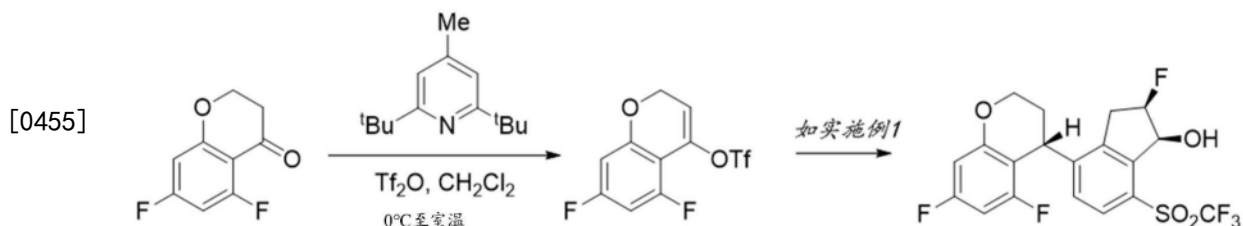
[0450] 该化合物根据实施例5中描述的方案从相应的TBS-保护的1-茛满醇的S-差向异构体(150mg, 0.262mmol)和0.4mL HF·Py复合物制备。分离标题化合物, 其为白色泡沫(89mg, 0.195mmol, 74%产率)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz、CDCl<sub>3</sub>) δ 7.74 (d, J=8.2Hz, 1H), 7.23-7.05 (m, 2H), 6.70 (d, J=8.2Hz, 1H), 5.61 (ddd, J=6.1, 5.1, 3.9Hz, 1H), 5.37 (dddd, J=51.4, 6.6, 6.0, 5.1Hz, 1H), 4.56 (dd, J=6.4, 3.1Hz, 1H), 3.65-3.49 (m, 1H), 3.47-3.27 (m, 1H), 3.17 (dd, J=3.9, 0.7Hz, 1H), 3.08-2.69 (m, 2H), 2.30-2.09 (m, 1H), 1.98-1.86 (m, 1H), 1.83-1.64 (m, 2H)。<sup>19</sup>F NMR (376MHz、CDCl<sub>3</sub>) δ -77.73、-112.69、-200.05 (dddd, J=51.2, 18.3, 12.2, 6.2Hz)。C<sub>21</sub>H<sub>16</sub>F<sub>5</sub>NO<sub>3</sub>S的ESIMS [M+Na]<sup>+</sup>; 计算值480.1, 实测值480.1

[0451] 实施例7: (8S)-3-氟-8-((1S,2R)-2-氟-1-羟基-7-(甲基磺酰基)-2,3-二氢-1H-茛-4-基)-5,6,7,8-四氢萘-1-甲腈



[0453] 标题化合物以类似于实施例5的方式合成。<sup>1</sup>H NMR (400MHz、CDCl<sub>3</sub>) δ 7.69 (dd, J=8.1, 0.8Hz, 1H), 7.21-7.11 (m, 2H), 6.60 (d, J=8.1Hz, 1H), 5.66 (dddd, J=13.0, 5.5, 4.9, 0.5Hz, 1H), 5.40 (dddd, J=52.6, 5.7, 4.9, 3.6Hz, 1H), 4.56 (dd, J=6.2, 2.9Hz, 1H), 3.72-3.40 (m, 2H), 3.26 (s, 3H), 3.15 (ddd, J=23.3, 17.0, 5.8Hz, 1H), 3.03-2.90 (m, 1H), 2.91-2.77 (m, 1H), 2.19-2.04 (m, 1H), 1.85-1.57 (m, 3H)。<sup>19</sup>F NMR (376MHz、CDCl<sub>3</sub>) δ -113.22、-199.17。C<sub>21</sub>H<sub>19</sub>F<sub>2</sub>NO<sub>3</sub>S的ESIMS [M+Na]<sup>+</sup>; 计算值426.1, 实测值426.1

[0454] 实施例8: (1S,2R)-4-[(4R)-5,7-二氟-3,4-二氢-2H-1-苯并吡喃-4-基]-2-氟-7-三氟甲烷磺酰基-2,3-二氢-1H-茛-1-醇

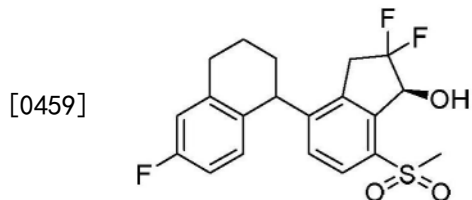


[0456] 步骤a: 在0°C, 向5,7-二氟色满-4-酮(500mg, 2.71mmol)在CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(12mL, 0.2M)中的溶液中滴加2,6-二-叔丁基甲基吡啶(1.17g, 5.69mmol, 2.1当量), 然后滴加三氟甲烷磺酞(860μL, 5.14mmol, 1.9当量)。反应在0°C搅拌1h, 然后温热至室温再保持1h。此时, 添加己烷(5mL)以沉淀吡啶鎓盐且将反应混合物通过硅藻土垫过滤。溶剂真空去除且粗残余物通过快速色谱法纯化(硅胶, 0%至20%乙酸乙酯在己烷中)以得到所需三氟甲磺酸乙烯酯(754mg, 88%), 其为黄色油状物。C<sub>10</sub>H<sub>5</sub>F<sub>5</sub>O<sub>4</sub>S的ESIMS [M+H]<sup>+</sup>计算值316.9, 实测值317.2。

[0457] 步骤b: 标题化合物以类似于实施例1的方式合成。<sup>1</sup>H NMR (400MHz、CDCl<sub>3</sub>) δ 7.85 (d,

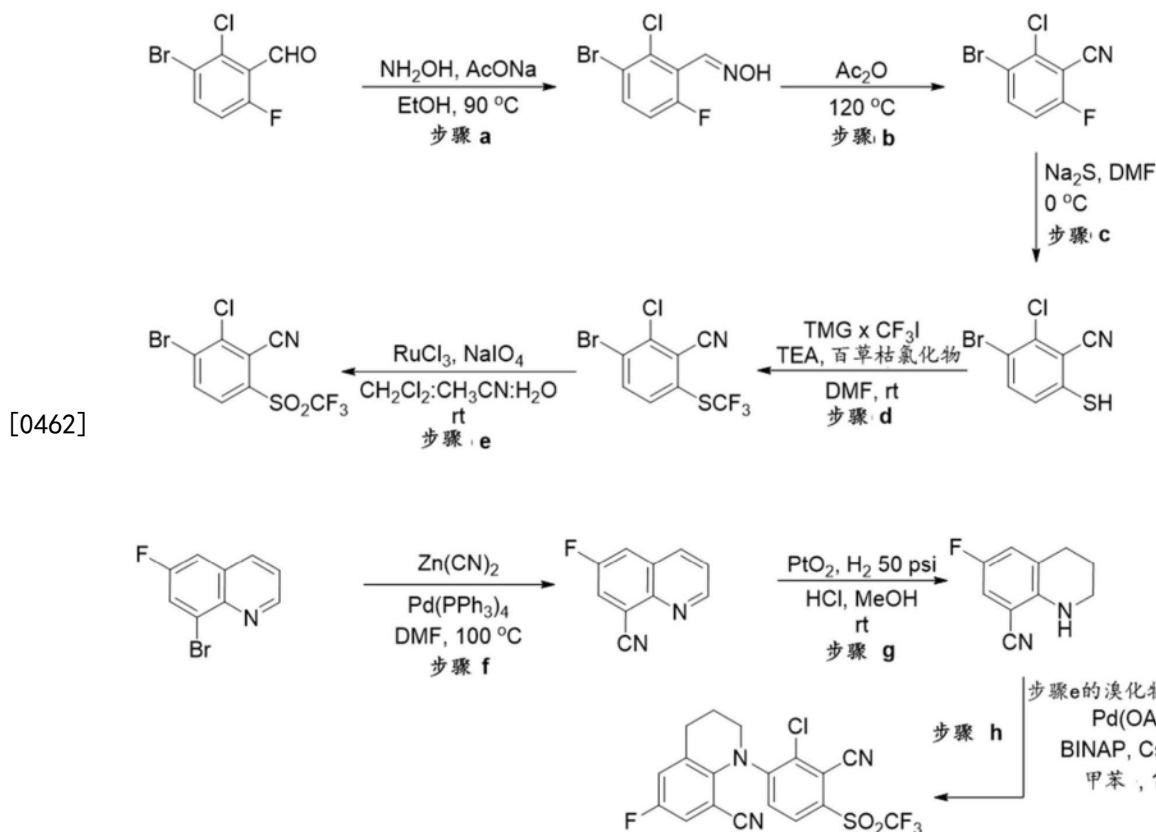
$J=8.2\text{Hz}, 1\text{H}$ ),  $7.17(\text{d}, J=8.2\text{Hz}, 1\text{H})$ ,  $6.59-6.45(\text{m}, 1\text{H})$ ,  $6.45-6.35(\text{m}, 1\text{H})$ ,  $5.60(\text{dd}, J=6.6, 5.1\text{Hz}, 1\text{H})$ ,  $5.51-5.22(\text{m}, 1\text{H})$ ,  $4.45-4.34(\text{m}, 1\text{H})$ ,  $4.29-4.14(\text{m}, 1\text{H})$ ,  $4.08-3.98(\text{m}, 1\text{H})$ ,  $3.61-3.42(\text{m}, 1\text{H})$ ,  $3.28-3.16(\text{m}, 1\text{H})$ ,  $2.43-2.33(\text{m}, 1\text{H})$ ,  $1.96-1.80(\text{m}, 1\text{H})$ 。  
 $\text{C}_{19}\text{H}_{14}\text{F}_6\text{O}_4\text{SNa}$ 的ESIMS  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 计算值475.0, 实测值475.0。

[0458] 实施例9:1-[2,2-二氟-7-(甲基磺酰基)-4-茛满基]-6-氟-1,2,3,4-四氢萘



[0460] 标题化合物以类似于实施例1的方式合成。 $^1\text{H}$  NMR (400MHz, 甲醇- $d_4$ )  $\delta$  7.78 (dt,  $J=8.1, 1.7\text{Hz}, 1\text{H}$ ), 7.13 (dd,  $J=15.1, 8.1\text{Hz}, 1\text{H}$ ), 6.89 (ddd,  $J=9.8, 2.7, 1.1\text{Hz}, 1\text{H}$ ), 6.83-6.64 (m, 2H), 5.56-5.49 (m, 1H), 4.32-4.25 (m, 1H), 3.63-3.06 (m, 3H), 2.97-2.78 (m, 2H), 2.21-2.06 (m, 1H), 1.97-1.76 (m, 1H), 1.80-1.68 (m, 1H)。 $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{F}_3\text{O}_3\text{S}$ 的ESIMS  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 计算值380.4, 实测值380.1。

[0461] 实施例10:1-(2-氯-3-氰基-4-三氟甲烷磺酰基苯基)-6-氟-1,2,3,4-四氢喹啉-8-甲腈



[0463] 步骤a: 将3-溴-2-氯-6-氟苯甲醛 (25g, 105.3mmol)、 $\text{NH}_2\text{OH} \times \text{HCl}$  (8.8g, 126.4mmol, 1.2当量) 和  $\text{NaOAc}$  (10.4g, 126.4mmol, 1.2当量) 在无水EtOH (100mL) 中的悬浮液在回流搅拌过夜。将反应冷却至室温, 蒸发且残余物用 $\text{H}_2\text{O}$  (300mL) 稀释。将白色固体过滤掉, 用 $\text{H}_2\text{O}$ 洗涤且真空干燥 (24.3g, 91%)。粗产物用于下一步而不用进一步纯化。

$C_7H_4BrClFNO$ 的ESI MS  $[M+H]^+$ , 计算值251.9, 实测值251.9.

[0464] 步骤b: 步骤a的脞用乙酸酐(150mL)稀释且在120℃搅拌过夜, 然后冷却且真空浓缩以得到棕色固体(22.5g, 99%)。粗产物用于下一步而不用进一步纯化。

[0465] 步骤c: 将步骤b的产物(20g, 85.3mmol)溶于无水DMF(100mL), 冷却至0℃且一次性添加无水 $Na_2S$ (6.6g, 85.3mmol)。反应混合物在0℃搅拌2h, 然后用 $H_2O$ (500mL)淬灭并用 $CH_2Cl_2$ 萃取(3×200mL)。丢弃有机物且水层用10%  $KHSO_4$ 溶液中中和至pH~2且再次用 $CH_2Cl_2$ 萃取(3×150mL)。合并的有机层用 $MgSO_4$ 干燥, 过滤且真空浓缩以得到黄色固体, 将其用于下一步而不用进一步纯化(19.1g, 90%)。 $C_7H_3BrClNS$ 的ESIMS  $[M-H]^-$ , 计算值245.9, 实测值245.9.

[0466] 步骤d: 将步骤c的产物(33.6g, 135.2mmol)溶于无水DMF(300mL)且添加百草枯二氯化物水合物(3.5g, 13.5mmol, 10% mol.)。将混合物冷却至0℃且添加三氟碘甲烷×TMG试剂(33.6mL, 162.2mmol, 1.2当量), 然后添加TEA(18.8mL, 135.2mmol)。反应在0℃搅拌15分钟。然后温热至室温且搅拌过夜。用 $H_2O$ (1500mL)淬灭并用EtOAc(3×300mL)萃取。合并的有机物用盐水洗涤(2×100mL), 用 $MgSO_4$ 干燥, 过滤且真空浓缩。残余物通过柱色谱纯化(硅胶, hex→30% EtOAc在己烷中)以得到产物, 为黄色固体(19.3g, 45%)。

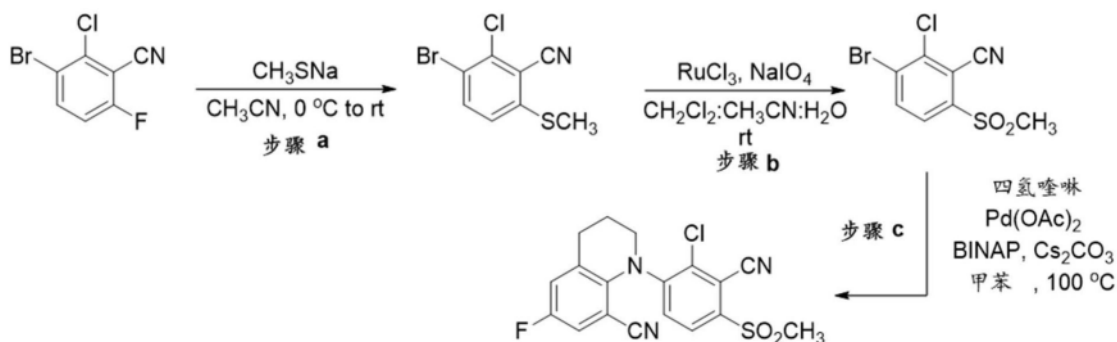
[0467] 步骤e: 将步骤d的产物(18.5g, 58.4mmol)溶于 $CH_2Cl_2:CH_3CN:H_2O$ (1:1:2; 300mL)且添加 $NaIO_4$ (50g, 233.6mmol, 4当量), 然后添加 $RuCl_3 \times H_2O$ (394mg, 1.75mmol, 3% mol.)。将该反应在室温搅拌1.5h然后用 $H_2O$ (1000mL)和10%  $Na_2S_2O_3$ 溶液(100mL)稀释并用EtOAc(3×300mL)萃取。将合并的有机物用 $MgSO_4$ 干燥, 过滤且真空浓缩。将残余物通过柱色谱纯化(硅胶, hex→40% EtOAc在己烷中)以得到产物, 为白色固体(19.4g, 95%)。 $^1H$  NMR(400MHz、 $CDCl_3$ )  $\delta$ 8.17(d, J=8.6Hz, 1H), 7.98(d, J=8.6, 1H)。

[0468] 步骤f: 将8-溴-6-氟喹啉(15.7g, 69.5mmol)、 $Zn(CN)_2$ (4.9g, 41.7mmol, 0.8当量)和 $Pd(PPh_3)_4$ (8g, 6.9mmol, 10% mol)在无水DMF(100mL)中的混合物在100℃搅拌过夜。然后将反应冷却至室温并用 $H_2O$ (500mL)稀释。将黄色固体过滤掉, 用 $H_2O$ 洗涤且真空干燥。粗产物用于下一步而不用进一步纯化。

[0469] 步骤g: 将步骤f的产物置于Parr瓶且溶于MeOH(300mL)和浓HCl(50mL)。将该混合物用 $N_2$ 吹洗且添加 $PtO_2$ (1.56g, 6.9mmol, 10% mol)。将该反应在 $H_2$ 气氛(50psi)振荡5h, 然后通过硅藻土过滤, 用MeOH洗涤且蒸发。粗残余物通过柱色谱纯化(硅胶, hex→30% EtOAc在己烷中)以得到产物, 其为黄色固体(5.9g, 48%, 经2步)。 $^1H$  NMR(400MHz、 $CDCl_3$ )  $\delta$ 6.90-6.81(m, 2H), 4.63(brs, 1H), 3.41-3.33(m, 2H), 2.77-2.68(m, 2H), 1.96-1.85(m, 2H)。

[0470] 步骤h: 将步骤g的溴化物(200mg, 0.57mmol)、步骤g的四氢喹啉(100mg, 0.57mmol)、 $Pd(OAc)_2$ (25mg, 0.22mmol, 20% mol.)、rac-BINAP(87mg, 0.14mmol, 25% mol.)和 $Cs_2CO_3$ (372mg, 1.14mmol, 2当量)在无水脱气甲苯(2mL)中的混合物在100℃搅拌5h。整个反应混合物装载至硅胶柱上且通过柱色谱法纯化(硅胶, hex→30% EtOAc在己烷中)以得到产物, 其为黄色固体(44mg, 17%)。 $^1H$  NMR(400MHz、 $CDCl_3$ )  $\delta$ 8.02(d, J=8.7Hz, 1H), 7.34(d, J=8.7Hz, 1H), 7.19-7.13(m, 1H), 7.11-7.07(m, 1H), 3.90-3.57(m, 2H), 3.06-2.82(m, 2H), 2.20-1.78(m, 2H)。 $C_{18}H_{10}ClF_4N_3O_2S$ 的ESIMS  $[M+H]^+$ , 计算值444.0, 实测值444.0.

[0471] 实施例11: 1-(2-氯-3-氰基-4-甲烷磺酰基苯基)-6-氟-1,2,3,4-四氢喹啉-8-甲腈



[0472]

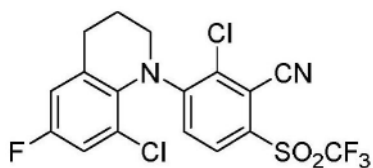
[0473] 步骤a:将3-溴-2-氯-6-氟苄腈(5g,21.3mmol)在无水 $\text{CH}_3\text{CN}$ (100mL)中的溶液冷却至 $0^\circ\text{C}$ ,然后一次性添加 $\text{CH}_3\text{SNa}$ (1.64g,23.4mmol,1.1当量)。将该混合物在 $0^\circ\text{C}$ 搅拌15分钟。然后移除冷却浴,并将该反应在室温搅拌过夜。用 $\text{H}_2\text{O}$ (300mL)稀释且将产物过滤掉,(白色固体,4.6g,82%)。

[0474] 步骤b以类似于实施例10的方式进行。 $^1\text{H}$  NMR(400MHz、 $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ 8.07(d,J=8.5Hz,1H),7.95(d,J=8.5Hz,1H),3.30(s,3H)。

[0475] 步骤c以类似于实施例10的方式进行(棕色固体,3.5mg,1%)。 $^1\text{H}$  NMR(400MHz、 $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ 7.99(d,J=8.5Hz,1H),7.29(d,J=8.5Hz,1H),7.16-7.10(m,1H),7.08-7.03(m,1H),3.72-3.57(m,2H),3.31(s,3H),3.00-2.81(m,2H),2.10-1.79(m,2H)。 $\text{C}_{18}\text{H}_{13}\text{ClFN}_3\text{O}_2\text{S}$ 的ESIMS[M+H] $^+$ ,计算值390.0,实测值390.0。

[0476] 实施例12:2-氯-3-(8-氯-6-氟-1,2,3,4-四氢喹啉-1-基)-6-三氟甲烷磺酰基苄腈

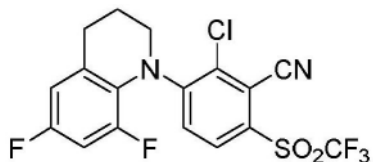
[0477]



[0478] 标题化合物以类似于实施例10的方式合成。(黄色固体,130mg,50%)。 $^1\text{H}$  NMR(400MHz、 $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ 7.90(d,J=8.8Hz,1H),7.06(d,J=8.8Hz,1H),7.00-6.93(m,1H),6.93-6.86(m,1H),3.91-3.82(m,1H),3.66-3.53(m,1H),3.02-2.86(m,2H),2.06-1.93(m,1H),1.89-1.75(m,1H)。 $\text{C}_{17}\text{H}_{10}\text{Cl}_2\text{F}_4\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$ 的ESIMS[M+H] $^+$ ,计算值453.0,实测值453.0。

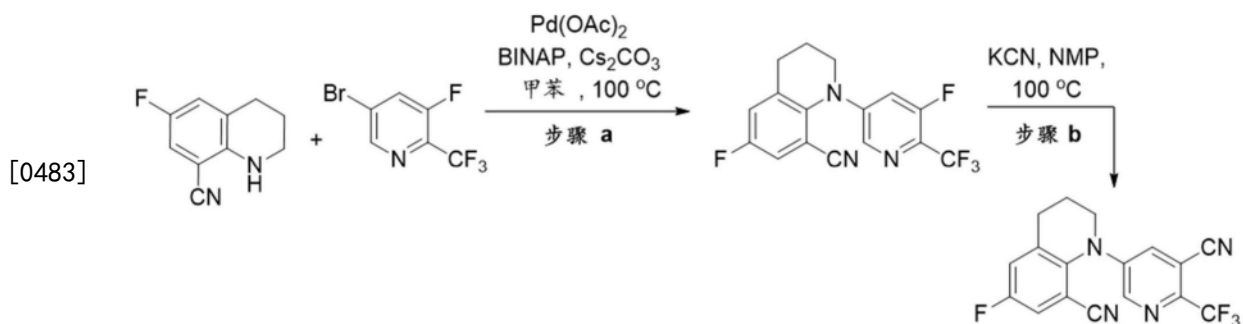
[0479] 实施例13:2-氯-3-(6,8-二氟-1,2,3,4-四氢喹啉-1-基)-6-三氟甲烷磺酰基苄腈

[0480]



[0481] 标题化合物以类似于实施例10的方式合成。(黄色固体,172mg,69%)。 $^1\text{H}$  NMR(400MHz、 $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ 7.93(d,J=8.8Hz,1H),7.28(d,J=8.8Hz,1H),6.79-6.73(m,1H),6.70-6.59(m,1H),3.77-3.67(m,2H),2.95-2.87(m,2H),1.99-1.89(m,2H)。 $\text{C}_{17}\text{H}_{10}\text{ClF}_5\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$ 的ESIMS[M+H] $^+$ ,计算值437.0,实测值437.0。

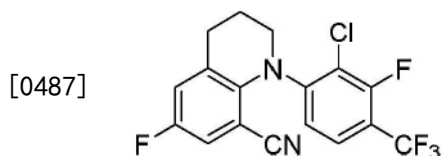
[0482] 实施例14:1-[5-氰基-6-(三氟甲基)吡啶-3-基]-6-氟-1,2,3,4-四氢喹啉-8-甲腈



[0484] 步骤a:向40mL小瓶中添加6-氟-1,2,3,4-四氢喹啉-8-甲腈(61mg,0.344mmol,1.2当量)、5-溴-3-氟-2-(三氟甲基)-吡啶(70mg,0.287mmol,1.0当量)、 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (13mg,0.057mmol,20mol%)、rac-BINAP(45mg,0.072mmol,25mol%)、 $\text{Cs}_2\text{CO}_3$ (190mg,0.574mmol,2.0当量)和甲苯(1.5mL)。将该反应容器加盖,并将该混合物用 $\text{N}_2$ 鼓泡2分钟。将该反应在 $100^\circ\text{C}$ 搅拌2h。将反应混合物冷却,浓缩至硅藻土且通过快速柱色谱法纯化( $\text{SiO}_2$ ,己烷→40% EtOAc在己烷中)以得到产物,其为白色固体(65mg,0.192mmol,55%, $\text{C}_{16}\text{H}_{10}\text{F}_5\text{N}_3$ 的ESIMS[M+H]<sup>+</sup>,计算值340.3,实测值340.0)。

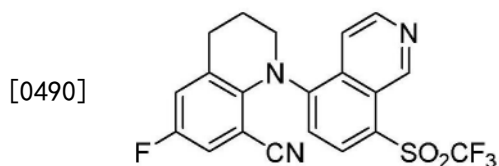
[0485] 步骤b:向小瓶填充步骤a的产物(30mg,0.088mmol,1.0当量)、KCN(7.0mg,0.097mmol,1.1当量)和NMP(0.3mL)。将该反应混合物在 $100^\circ\text{C}$ 搅拌4h。将该反应用饱和 $\text{NaHCO}_3$ 水溶液(10mL)稀释并用EtOAc(10mL)萃取。分离水层并用额外的EtOAc(15mL)反萃取。合并有机层,用 $\text{H}_2\text{O}$ (2×20mL)、盐水(20mL)洗涤,并用 $\text{MgSO}_4$ 干燥。在减压下浓缩且通过快速柱色谱法纯化得到产物,其为黄色固体(4.0mg,0.012mmol,13%)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 8.70-8.63(m,1H),8.31-8.25(m,1H),7.70-7.64(m,1H),7.61-7.54(m,1H),3.86-3.80(m,2H),2.80(t,J=6.4Hz,2H),1.95-1.87(m,2H)。 $\text{C}_{17}\text{H}_{10}\text{F}_4\text{N}_4$ 的ESIMS[M+H]<sup>+</sup>,计算值347.1,实测值347.0。

[0486] 实施例15:1-[2-氯-3-氟-4-(三氟甲基)苯基]-6-氟-1,2,3,4-四氢喹啉-8-甲腈



[0488] 标题化合物以与类似于的方式实施例14使用1-溴-2-氯-3-氟-4-(三氟甲基)-苯合成。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO- $d_6$ ) $\delta$ 7.74-7.67(m,1H),7.53-7.43(m,2H),7.13-7.04(m,1H),3.74-3.48(m,2H),3.07-2.77(m,2H),2.06-1.64(m,2H)。 $\text{C}_{17}\text{H}_{10}\text{ClF}_5\text{N}_2$ 的ESIMS[M+H]<sup>+</sup>,计算值373.0,实测值373.0。

[0489] 实施例16:6-氟-1-[8-(三氟甲基磺酰基)-5-异喹啉基]-1,2,3,4-四氢喹啉-8-甲腈



[0491] 标题化合物以类似于实施例10的方式合成。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,氯仿- $d$ ) $\delta$ 10.24(s,1H),8.87(d,J=6.1Hz,1H),8.43(d,J=8.2Hz,1H),8.26(dd,J=6.2,0.9Hz,1H),7.29(d,J

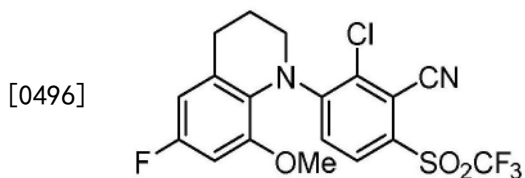
=8.2Hz, 1H), 7.26-7.22 (m, 1H), 7.15-7.11 (m, 1H), 3.87-3.76 (m, 2H), 3.16-2.94 (m, 2H), 2.08-1.85 (m, 2H)。C<sub>20</sub>H<sub>13</sub>F<sub>4</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S的ESIMS[M+H]<sup>+</sup>计算值436.1, 实测值436.1。

[0492] 实施例17: (1S, 2R)-4-[(S)-4-乙基-6,8-二氟-1,2,3,4-四氢喹啉-1-基]-2-氟-7-(三氟甲基磺酰基)-1-茛菪醇



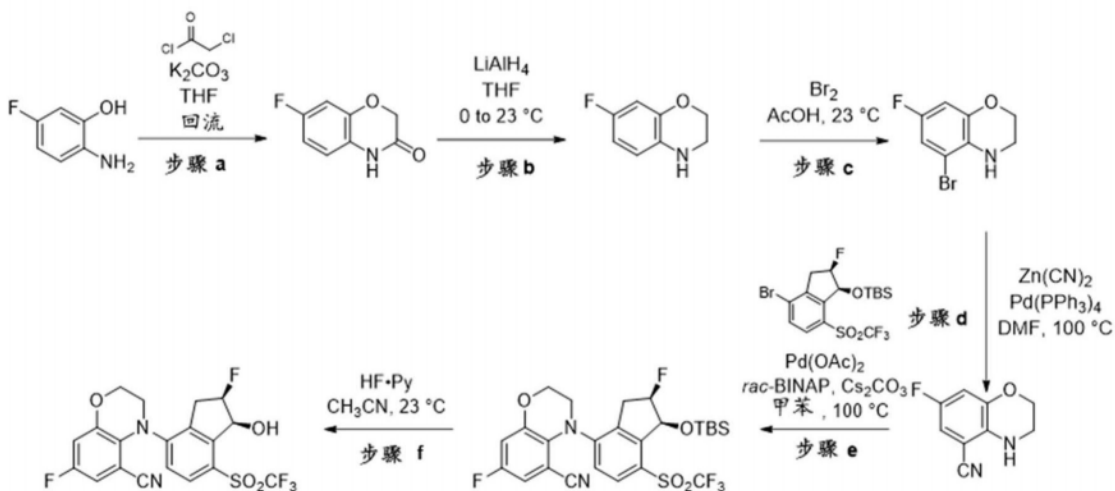
[0494] 标题化合物以类似于实施例19的方式合成。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ7.77 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.00 (s, 0H), 6.83 (d, J=8.8Hz, 1H), 6.70 (ddd, J=11.0, 8.3, 2.6Hz, 1H), 5.51 (s, 1H), 5.18 (d, J=50.8Hz, 1H), 3.69 (s, 2H), 3.00 (br m, 2H), 2.84 (p, J=6.4Hz, 1H), 2.12-1.99 (m, 1H), 1.81 (br m, 2H), 1.60 (dq, J=14.5, 7.5Hz, 1H), 0.98 (t, J=7.4Hz, 3H)。C<sub>21</sub>H<sub>19</sub>F<sub>6</sub>NO<sub>3</sub>S的ESIMS[M+H]<sup>+</sup>计算值480.1, 实测值480.1。

[0495] 实施例18: 2-氯-3-(6-氟-8-甲氧基-3,4-二氢喹啉-1(2H)-基)-6-((三氟甲基)磺酰基)苄腈



[0497] 标题化合物以类似于实施例10的方式合成。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ7.84 (dd, J=8.8, 0.4Hz, 1H), 7.13 (d, J=8.9Hz, 1H), 6.54 (dd, J=8.6, 2.7Hz, 1H), 6.43 (dd, J=10.2, 2.8Hz, 1H), 3.74 (br. s, 2H), 3.51 (s, 3H), 2.95-2.79 (m, 2H), 1.91 (br. s, 2H)。<sup>19</sup>F NMR (376MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ-77.11, -115.53。C<sub>18</sub>H<sub>13</sub>ClF<sub>4</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S的ESIMS[M+H]<sup>+</sup>; 计算值449.0, 实测值449.1

[0498] 实施例19: 7-氟-4-((1S, 2R)-2-氟-1-羟基-7-((三氟甲基)磺酰基)-2,3-二氢-1H-茛菪-4-基)-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-5-甲腈



[0500] 步骤a: 在0℃将氯乙酰氯(8.3mL, 110mmol)滴加至2-氨基-5-氟苯酚(9.5g, 75mmol)和碳酸钾(41.4g, 300mmol)在THF(120mL)中的搅拌悬浮液中。该反应在环境温度搅

拌30分钟,然后将其在66°C保持48h。将该混合物冷却,通过硅藻土垫过滤以去除无机固体且将滤液浓缩至干。将该残余物通过柱色谱法分级( $\text{SiO}_2$ , 己烷/EtOAc梯度)以得到7-氟-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-3(4H)-酮(5.5g, 32.9mmol, 44%产率),其为棕色固体。 $^1\text{H}$  NMR (400MHz、 $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.73 (s, 1H), 6.90-6.53 (m, 3H), 4.60 (s, 2H)。 $^{19}\text{F}$  NMR (376MHz、 $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -117.25。

[0501] 步骤b:在0°C将氢化铝锂(1.2g, 3.2mmol)小心分批添加至7-氟-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-3(4H)-酮(3.5g, 2.1mmol)在THF(30mL)中的溶液中。一旦添加完成,移除冷却浴,并将该混合物在环境温度搅拌4h。TLC分析指示完成反应后,混合物使用Fieser方案淬灭且产物使用乙醚萃取。在所有溶剂在减压下去除后,粗产物通过柱色谱纯化( $\text{SiO}_2$ , 己烷/EtOAc梯度)以生成7-氟-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪(2.9g, 18.9mmol, 90%产率),其为棕色固体。 $^1\text{H}$  NMR (400MHz、 $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6.63-6.22 (m, 3H), 4.30-4.18 (m, 2H), 3.59 (s, 1H), 3.44-3.32 (m, 2H)。 $^{19}\text{F}$  NMR (376MHz、 $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -124.56。

[0502] 步骤c:将溴(0.4mL, 7.5mmol)滴加至7-氟-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪(1g, 6.5mmol)在乙酸(26mL)中的溶液中,将其置于水浴以维持反应温度低于25°C。一旦添加完成,反应在环境温度搅拌10分钟且倒入5% $\text{NaHSO}_3$ 水溶液(100mL)。粗产物用EtOAc和己烷的混合物(v/v 1:1, 3×35mL)萃取,然后合并的萃取物用水(3×100mL)、 $\text{NaHCO}_3$ 水溶液(2×100mL)和盐水(50mL)洗涤。溶液用 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 干燥且蒸发溶剂至干。粗产物通过柱色谱纯化( $\text{SiO}_2$ , 己烷/EtOAc梯度)以得到5-溴-7-氟-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪(1.05g, 4.5mmol, 70%产率),其为黄色油状物。 $^1\text{H}$  NMR (400MHz、 $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6.79 (dd, J=8.0, 2.8Hz, 1H), 6.52 (dd, J=9.5, 2.8Hz, 1H), 4.32-4.14 (m, 2H), 4.14-3.88 (br. s, 1H), 3.53-3.34 (m, 2H)。 $^{19}\text{F}$  NMR (376MHz、 $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -124.82 (d, J=8.3Hz)。

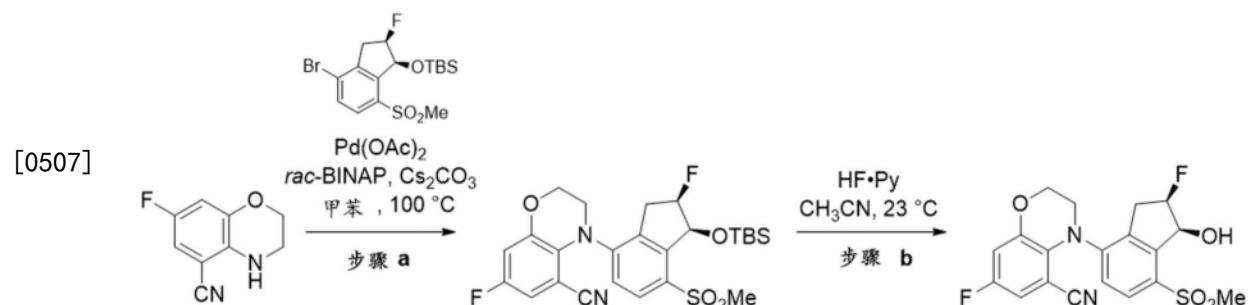
[0503] 步骤d:将5-溴-7-氟-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪(1.05g, 4.5mmol)、氰化锌(0.43g, 3.6mmol)和Pd( $\text{PPh}_3$ ) $_4$ (0.52g, 0.45mmol)在DMF(11mL)中的混合物在100°C在氮气氛加热4小时。一旦TLC分析观察到起始材料完全消失(己烷中30% EtOAc作为洗脱液),将溶液冷却至环境温度且倒入EtOAc(50mL)和水(50mL)的混合物。所得悬浮液通过硅藻土填料过滤。分离有机相,且水溶液再用EtOAc(2×25mL)萃取。合并的有机相用水(2×75mL)和盐水(75mL)洗涤,用 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 干燥且浓缩至干。干燥残余物通过柱色谱法分级( $\text{SiO}_2$ , 己烷/EtOAc梯度)以提供7-氟-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-5-甲腈(0.75g, 4.2mmol, 94%产率),其为白色粉末。 $^1\text{H}$  NMR (400MHz、 $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6.78-6.54 (m, 2H), 4.51 (br. s, 1H), 4.33-4.17 (m, 2H), 3.60-3.40 (m, 2H)。 $^{19}\text{F}$  NMR (376MHz、 $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -124.17。 $\text{C}_9\text{H}_7\text{FN}_2\text{O}$ 的ESIMS[M+Na] $^+$ ;计算值179.1,实测值179.1。

[0504] 步骤e:将(1S,2R)-4-溴-2-氟-1-(叔丁基-二甲基甲硅烷基)-7-(三氟甲基磺酰基)茛苳满(100mg, 0.21mmol)、7-氟-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-5-甲腈(38mg, 0.21mmol)、Pd(OAc) $_2$ (9.5mg, 0.042mmol)、rac-BINAP(33mg, 0.053mmol)和 $\text{Cs}_2\text{CO}_3$ (137mg, 0.42mmol)在无水脱气甲苯(1mL)中的混合物在100°C搅拌6h。然后将混合物冷却至环境温度,用EtOAc稀释且通过硅藻土垫过滤以去除无机固体。滤液在硅藻土上浓缩且通过柱色谱法纯化( $\text{SiO}_2$ , 己烷/EtOAc梯度)得到产物和未反应的苯并吗啉的混合物(55mg)。将该混合物进行步骤f而不用另外纯化。

[0505] 步骤f:将TBS-保护的茛苳满醇和之前步骤的未反应的苯并吗啉的混合物溶于 $\text{CH}_3\text{CN}$

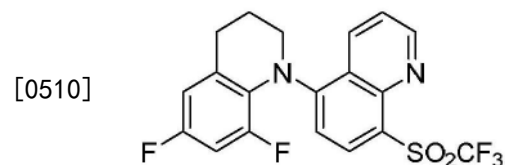
(1mL)且置于装配磁力搅拌器的3mL小瓶,然后添加HF·Py复合物(氟化氢~70%,吡啶~30%,0.1mL)。所得溶液在环境温度搅拌过夜。TLC分析指示起始材料完全消耗后反应用EtOAc(20mL)和1M HCl水溶液(20mL)稀释。产物用EtOAc(2×10mL)萃取,合并的有机萃取物用NaHCO<sub>3</sub>水溶液(20mL)和盐水(20mL)洗涤,用Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥且浓缩至干。残余物通过柱色谱法分级(SiO<sub>2</sub>,己烷/EtOAc梯度)以得到7-氟-4-((1S,2R)-2-氟-1-羟基-7-(三氟甲基)磺酰基)-2,3-二氢-1H-茛-4-基)-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-5-甲腈(25mg,0.054mmol,26%产率,经两步),其为淡黄色油状物。<sup>1</sup>H NMR(400MHz、CDCl<sub>3</sub>) δ7.85(d,J=8.6Hz,1H),7.05-6.93(m,2H),6.89(dd,J=7.5,2.8Hz,1H),5.59(br.s,1H),5.28(br.d,J=49.6Hz,1H),4.39(d,J=11.5Hz,1H),4.10(br.s,1H),3.76-3.57(m,2H),3.34(br.s,2H),3.03(s,1H)。<sup>19</sup>F NMR(376MHz、CDCl<sub>3</sub>) δ-78.08、-113.95、-199.41(d,J=51.0Hz)。C<sub>19</sub>H<sub>13</sub>F<sub>5</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S的ESIMS[M+Na]<sup>+</sup>;计算值483.0,实测值483.1

[0506] 实施例20:7-氟-4-((1S,2R)-2-氟-1-羟基-7-(甲基磺酰基)-2,3-二氢-1H-茛-4-基)-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-5-甲腈



[0508] 标题化合物以类似于实施例19的方式合成。<sup>1</sup>H NMR(400MHz、CDCl<sub>3</sub>) δ7.80(d,J=8.4Hz,1H),6.99-6.79(m,3H),5.68-5.61(m,1H),5.37(br.d,J=52.1,1H),4.38-4.23(m,1H),4.18-4.02(m,1H),3.72-3.48(m,3H),3.43-2.93(m,5H)。<sup>19</sup>F NMR(376MHz、CDCl<sub>3</sub>) δ-115.26、-199.17。C<sub>19</sub>H<sub>16</sub>F<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S的ESIMS[M-OH]<sup>+</sup>;计算值389.1,实测值389.1。

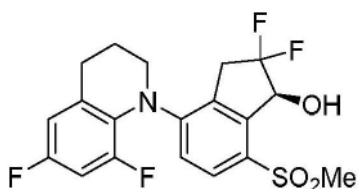
[0509] 实施例21:6,8-二氟-8'-三氟甲烷磺酰基-3,4-二氢-2H-1,5'-双喹啉



[0511] 标题化合物以类似于实施例10的方式合成。<sup>1</sup>H NMR(400MHz、CDCl<sub>3</sub>) δ9.15(dd,J=4.3,1.7Hz,1H),8.61(dd,J=8.6,1.7Hz,1H),8.44(d,J=8.3Hz,1H),7.60(dd,J=8.6,4.2Hz,1H),7.08(dd,J=8.3,0.9Hz,1H),6.85-6.76(m,1H),6.71-6.61(m,1H),3.86-3.69(m,2H),3.04-2.96(m,2H),1.99-1.82(m,2H)。C<sub>19</sub>H<sub>13</sub>F<sub>5</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S的ESIMS[M+H]<sup>+</sup>计算值429.1,实测值429.1。

[0512] 实施例22:4-(6,8-二氟-1,2,3,4-四氢喹啉-1-基)-2,2-二氟-7-甲烷磺酰基-2,3-二氢-1H-茛-1-醇

[0513]



[0514] 标题化合物以类似于实施例19的方式合成。 $^1\text{H}$  NMR (400MHz, 甲醇- $d_4$ )  $\delta$  7.76 (d,  $J=8.6\text{Hz}$ , 1H), 7.03 (d,  $J=8.6\text{Hz}$ , 1H), 6.85-6.80 (m, 1H), 6.77-6.69 (m, 1H), 5.50-5.44 (m, 1H), 3.66-3.57 (m, 3H), 3.22 (s, 3H), 3.18-3.03 (m, 1H), 2.93-2.84 (t,  $J=6.6\text{Hz}$ , 2H), 1.96-1.84 (m, 2H)。 $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{F}_4\text{NO}_3\text{S}$ 的ESIMS  $[\text{M}+\text{H}]^+$ 计算值416.1, 实测值416.0。

[0515] 实施例23: 6,8-二氟-1-(2-硝基-4-三氟甲烷磺酰基苯基)-1,2,3,4-四氢喹啉

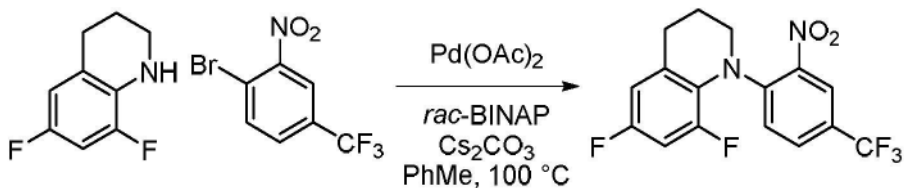
[0516]



[0517] 标题化合物以类似于实施例24的方式合成。 $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.46 (d,  $J=2.2\text{Hz}$ , 1H), 7.94 (dd,  $J=8.9, 2.3\text{Hz}$ , 1H), 7.33 (dd,  $J=8.9, 1.7\text{Hz}$ , 1H), 6.82-6.76 (m, 1H), 6.76-6.63 (m, 1H), 3.77-3.50 (m, 2H), 2.92-2.81 (m, 2H), 2.15-1.99 (m, 2H)。 $\text{C}_{16}\text{H}_{11}\text{F}_5\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$ 的ESIMS  $[\text{M}+\text{H}]^+$ 计算值423.0, 实测值423.1。

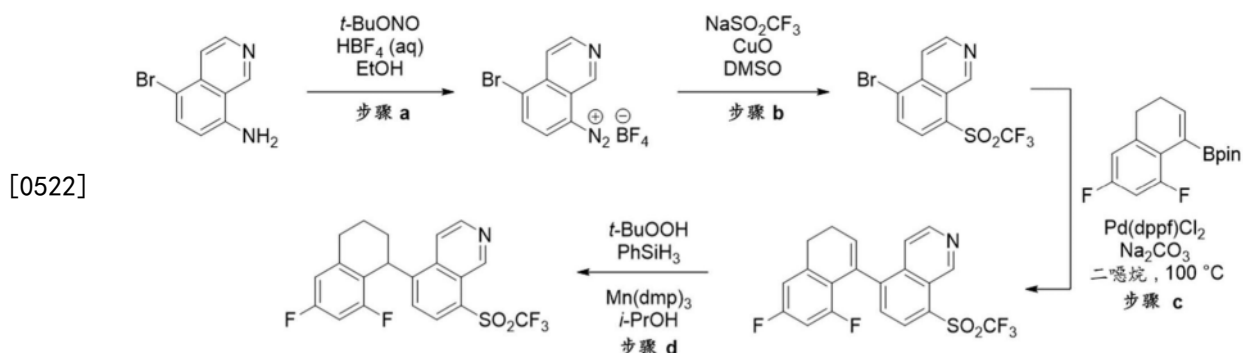
[0518] 实施例24: 6,8-二氟-1-[2-硝基-4-(三氟甲基)苯基]-1,2,3,4-四氢喹啉。

[0519]



[0520] 将4-溴-3-硝基三氟甲苯 (270mg, 1mmol)、6,8-二氟-1,2,3,4-四氢喹啉 (324mg, 1.2mmol)、 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  (45mg, 0.2mmol)、*rac*-BINAP (187mg, 0.3mmol) 和  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (652mg, 2mmol) 悬浮于 PhMe (5mL)。将悬浮液用  $\text{N}_2$  在环境温度脱气5分钟且加热至  $100^\circ\text{C}$  保持1.5小时。将混合物冷却至室温, 用 EtOAc 稀释, 过滤, 且浓缩至 Celite®。通过柱色谱法纯化 (0-10% EtOAc/己烷) 得到标题化合物, 为橙色油状物 (125mg, 35% 产率)。 $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.13 (dd,  $J=2.2, 0.9\text{Hz}$ , 1H), 7.68-7.61 (m, 1H), 7.26-7.22 (m, 1H), 6.73 (dddt,  $J=8.4, 2.6, 1.7, 0.9\text{Hz}$ , 1H), 6.63 (dddd,  $J=11.3, 8.4, 2.8, 0.7\text{Hz}$ , 1H), 3.57 (s, 2H), 2.88 (tt,  $J=6.6, 0.8\text{Hz}$ , 2H), 2.00 (q,  $J=6.2\text{Hz}$ , 2H)。 $^{19}\text{F}$  NMR (376MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -62.3 (3F)、-117.3 (1F)、-116.7 (1F)。 $\text{C}_{16}\text{H}_{11}\text{F}_5\text{N}_2\text{O}_2$ 的ESIMS  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 计算值359.1, 实测值359.1。

[0521] 实施例25: 5-(6,8-二氟-1,2,3,4-四氢萘-1-基)-8-(三氟甲基磺酰基)异喹啉



[0523] 步骤a: 将5-溴-8-异喹啉基胺 (2.23g, 10mmol, 1eq.) 溶于乙醇 (3mL) 和aq. HBF<sub>4</sub> (48% wt, 2.62mL, 20mmol, 2eq) 的混合物且将溶液冷却至0°C。滴加t-BuONO (2.37mL, 20mmol, 2eq.) 然后将反应搅拌1小时。将Et<sub>2</sub>O (10mL) 添加至反应混合物, 然后将其过滤并用更多Et<sub>2</sub>O (2×10mL) 洗涤。将滤液真空干燥30分钟以得到重氮鎓盐, 为橙色固体 (3.06g, 9.52mmol, 95%)。C<sub>9</sub>H<sub>5</sub>BrN<sub>3</sub>的ESIMS [M]<sup>+</sup>计算值234.0, 实测值234.0

[0524] 步骤b: 使用滴液漏斗向剧烈搅拌的NaSO<sub>2</sub>CF<sub>3</sub> (4.68g, 30mmol, 3eq.) 和Cu<sub>2</sub>O (143mg, 1mmol, 0.1eq.) 在DMSO (10mL) 中的溶液中添加步骤a的产物在DMSO (10mL) 中的溶液。添加完成后, 将反应搅拌2小时, 或直到LCMS指示起始材料完全转化。反应混合物然后用EtOAc (100mL) 和水 (100mL) 稀释。分离层后, 水溶液用EtOAc (3×100mL) 萃取。合并的有机物用水 (2×100mL) 和盐水 (100mL) 洗涤, 最后用Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥。粗物质通过快速柱色谱法纯化 (SiO<sub>2</sub>, 0至100% EtOAc/己烷) 得到产物, 其为棕色固体 (716mg, 2.94mmol, 29%)。C<sub>10</sub>H<sub>5</sub>BrF<sub>3</sub>NO<sub>2</sub>S的ESIMS [M+H]<sup>+</sup>计算值339.9, 实测值339.9。

[0525] 步骤c: 向小瓶填充步骤b的产物 (24mg, 0.07mmol, 1eq)、2-(6,8-二氟-3,4-二氢萘-1-基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷 (21mg, 0.07mmol, 1eq.)、Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (5mg, 0.007mmol, 0.1eq.)、Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>水溶液 (1M, 0.21mL, 3eq.) 和二噁烷 (1mL)。小瓶用N<sub>2</sub>鼓泡10分钟, 然后加热至100°C保持16小时。反应混合物然后冷却至室温, 用EtOAc稀释, 并用水洗涤。有机相用Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥且浓缩。粗物质通过快速柱色谱法纯化 (0至100%EtOAc/己烷) 以得到目标产物 (7mg, 0.016mmol, 23%)。C<sub>20</sub>H<sub>12</sub>F<sub>5</sub>NO<sub>2</sub>S的ESI MS [M+H]<sup>+</sup>计算值426.1, 实测值426.1。

[0526] 步骤d: 将步骤c的产物 (7mg, 0.016mmol, 1eq) 溶于i-PrOH (1mL), 且在氮气下添加PhSiH<sub>3</sub> (4μL, 0.032mmol, 2eq) 和叔丁基过氧化氢 (5.5M在癸烷中, 8μL, 0.032mmol, 2eq)。该溶液用氮鼓泡10分钟, 然后添加Mn(dmp)<sub>3</sub> (10mg, 0.016mmol, 1eq) 且所得混合物再鼓泡30秒。然后将反应在氮气下搅拌16小时。浓缩反应混合物后, 粗物质通过快速柱色谱法纯化 (SiO<sub>2</sub>, 0至100% EtOAc/己烷) 以得到标题化合物 (4mg, 0.009mmol, 57%)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ10.23 (s, 1H), 8.85 (d, J=6.0Hz, 1H), 8.31 (d, J=7.8Hz, 1H), 8.14 (d, J=6.0Hz, 1H), 7.16 (m, 1H), 6.84-6.79 (m, 1H), 6.67-6.59 (m, 1H), 5.12 (m, 1H), 3.02-2.78 (m, 2H), 2.33-2.19 (m, 1H), 2.05-1.97 (m, 1H), 1.84-1.70 (m, 1H), 1.57 (br m, J=17.9Hz, 1H)。C<sub>20</sub>H<sub>14</sub>F<sub>5</sub>NO<sub>2</sub>S的ESIMS [M+H]<sup>+</sup>计算值428.1, 实测值428.1。

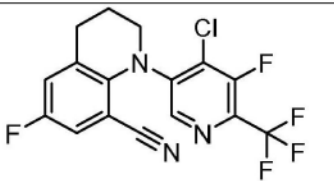
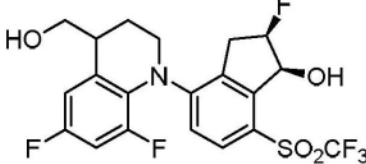
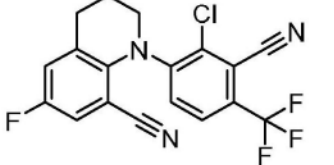
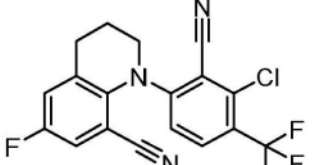
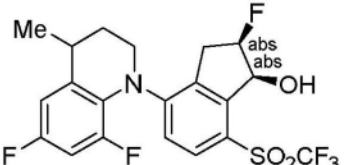
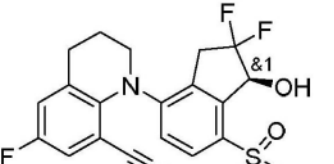
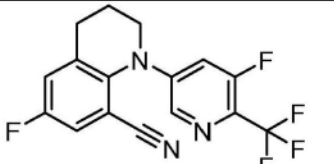
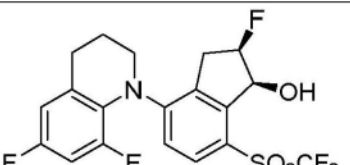
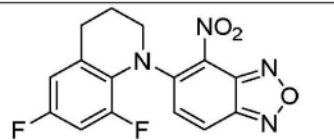
[0527] 实施例26-120: 化合物合成

[0528] 以下实施例是根据针对其他实施例描述的通用合成方案制备的, 如下表A中详述的。每个实施例都提供了特征物理数据, 例如所示的质谱峰。

[0529] 表A:合成实施例26-120

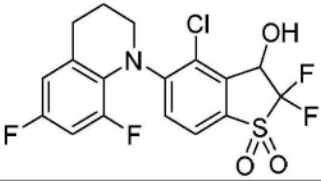
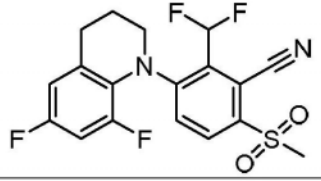
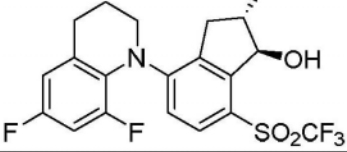
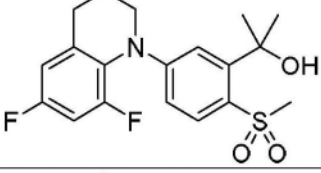
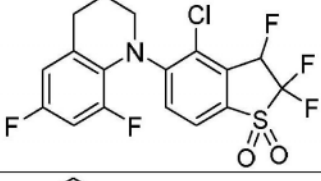

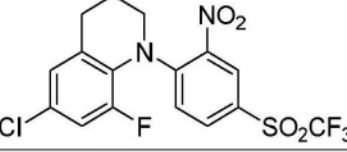
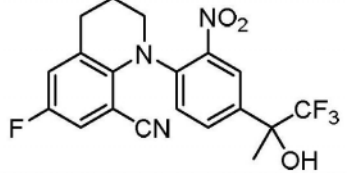
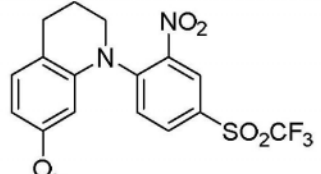
| [0530] | 实施例 | 结构 | 根据实施例<br>合成 | 质谱(实测<br>值) |
|--------|-----|----|-------------|-------------|
|--------|-----|----|-------------|-------------|

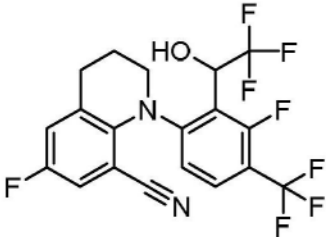
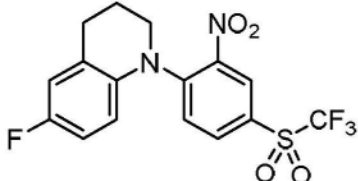
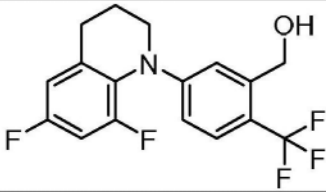
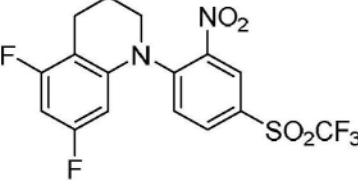
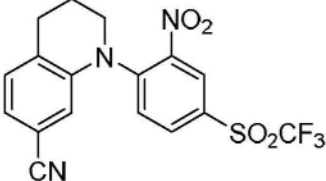
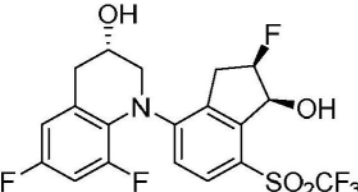
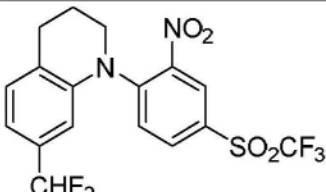
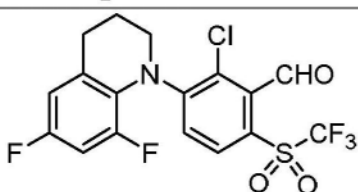
[0531]

| 实施例 | 结构  | 根据实施例合成 | 质谱(实测值)     |
|-----|---|---------|-------------|
| 26  |    | 10      | 374.0 [M+H] |
| 27  |    | 2,19    | -<br>-      |
| 28  |    | 10      | 380.0 [M+H] |
| 29  |    | 10      | 380.0 [M+H] |
| 30  |  | 2,19    | 466.1 [M+H] |
| 31  |  | 5       | 423.1 [M+H] |
| 32  |  | 10      | 340.0 [M+H] |
| 33  |  | 2,19    | 452.1 [M+H] |
| 34  |  | 10      | 333.1 [M+H] |

| 实施例       | 结构 | 根据实施例合成 | 质谱(实测值)         |
|-----------|----|---------|-----------------|
| 35        |    | 10      | 315.0<br>[M+H]  |
| 36        |    | 10,19   | -<br>-          |
| 37        |    | 10      | 353.1<br>[M+H]  |
| 38        |    | 2,19    | -<br>-          |
| [0532] 39 |    | 10      | 346.1<br>[M+H]  |
| 40        |    | 10      | -<br>-          |
| 41        |    | 5       | 427.1<br>[M+Na] |
| 42        |    | 10      | 391.1<br>[M+Na] |
| 43        |    | 10      | 383.0<br>[M+H]  |

| 实施例       | 结构 | 根据实施例合成 | 质谱(实测值)        |
|-----------|----|---------|----------------|
| 44        |    | 10      | 383.1<br>[M+H] |
| 45        |    | 2,19    | 480.1<br>[M+H] |
| 46        |    | 10      | 419.1<br>[M+H] |
| [0533] 47 |    | 5       | 414.0<br>[M+H] |
| 48        |    | 10,19   | -<br>-         |
| 49        |    | 2,10    | 436.1<br>[M+H] |
| 50        |    | 2,10    | 468.1<br>[M+H] |
| 51        |    | 2,10    | 416.0<br>[M+H] |

| 实施例          | 结构  | 根据实施例合成 | 质谱(实测值)        |
|--------------|---|---------|----------------|
| 52           |    | 10      | 422.0<br>[M+H] |
| 53           |    | 10      | 399.0<br>[M+H] |
| 54           |    | 2,19    | 452.1<br>[M+H] |
| 55           |   | 10      | 382.0<br>[M+H] |
| [0534]<br>56 |  | 10      | 424.0<br>[M+H] |
| 57           |  | 10      | 423.1<br>[M+H] |
| 58           |  | 10      | 439.2<br>[M+H] |
| 59           |  | 10      | 410.1<br>[M+H] |
| 60           |  | 10      | 417.1<br>[M+H] |

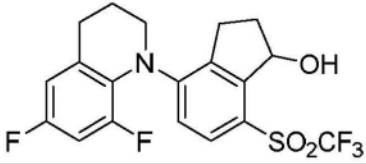
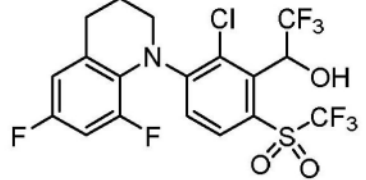
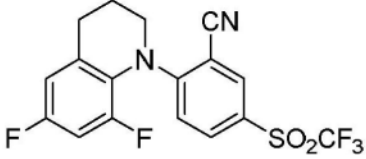

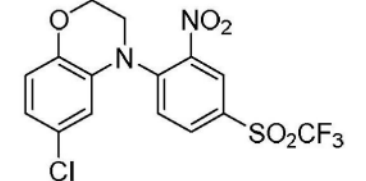
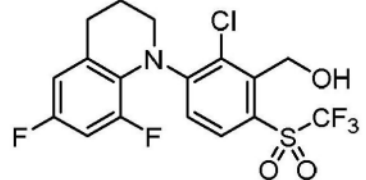

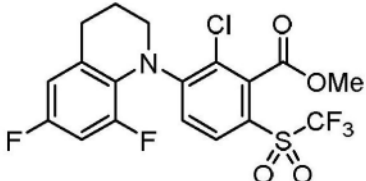

| 实施例 | 结构  | 根据实施例合成 | 质谱(实测值)            |
|-----|---|---------|--------------------|
| 61  |    | 10      | 437.1<br>[M+H]     |
| 62  |    | 10      | 405.0<br>[M+H]     |
| 63  |    | 10      | 344.0<br>[M+H]     |
| 64  |   | 10      | 441.5<br>[M+H2O+H] |
| 65  |  | 10      | 412.0<br>[M+H]     |
| 66  |  | 10,19   | 468.1<br>[M+H]     |
| 67  |  | 10      | 437.0<br>[M+H]     |
| 68  |  | 10      | -<br>-             |

[0535]

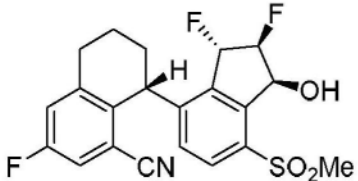
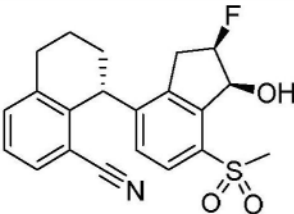
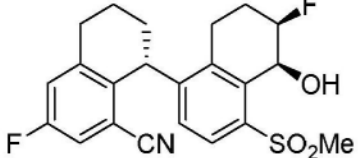
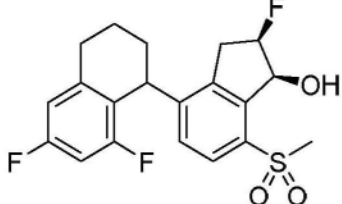
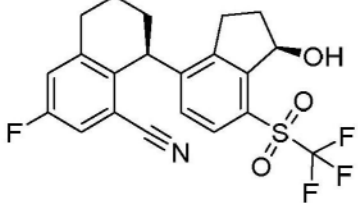
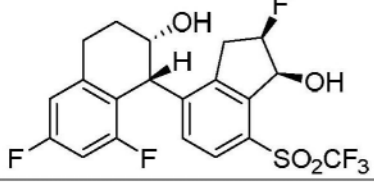
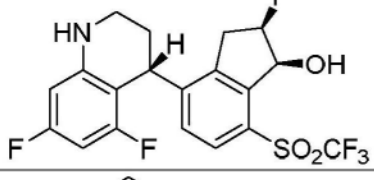
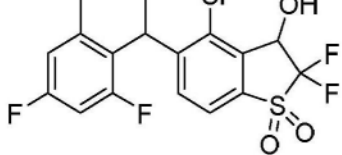
[0536]

| 实施例 | 结构 | 根据实施例合成 | 质谱(实测值)         |
|-----|----|---------|-----------------|
| 69  |    | 10      | -<br>-          |
| 70  |    | 10      | 457.0<br>[M+H]  |
| 71  |    | 10      | 355.1<br>[M+H]  |
| 72  |    | 10      | 422.0<br>[M+Na] |
| 73  |    | 10      | 425.2<br>[M+H]  |
| 74  |    | 10      | 401.1<br>[M+H]  |
| 75  |    | 10      | 384.0<br>[M+H]  |
| 76  |    | 10      | 408.0<br>[M+H]  |
| 77  |    | 10      | 436.0<br>[M+H]  |

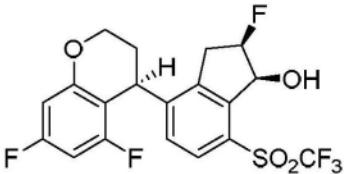
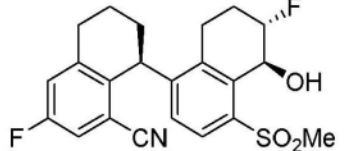
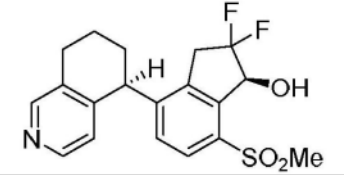
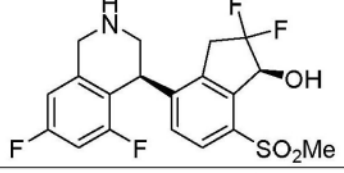
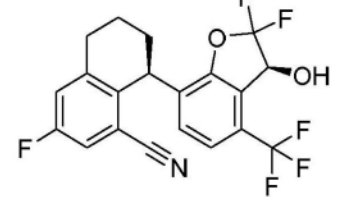
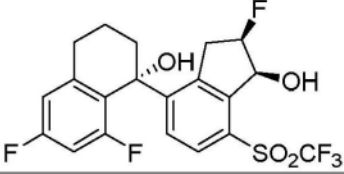
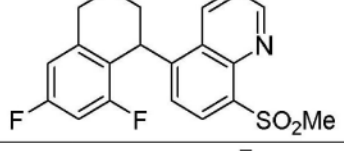
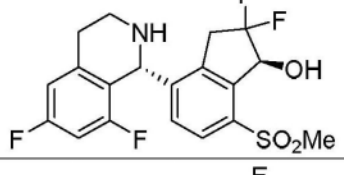
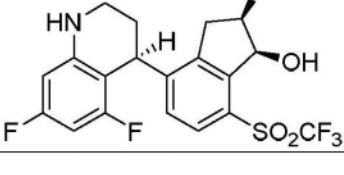
[0537]

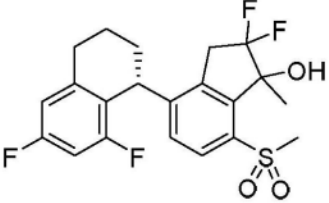
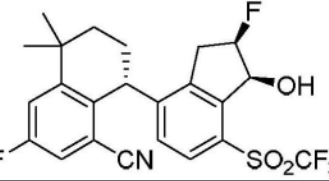
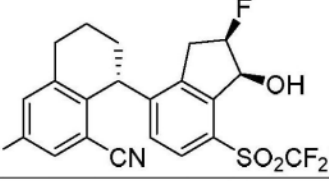
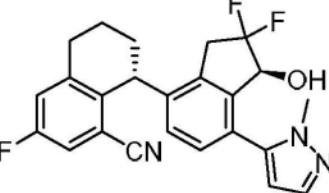
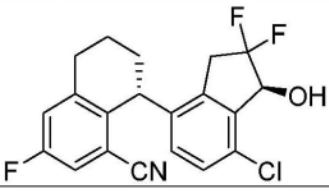
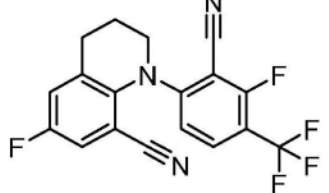
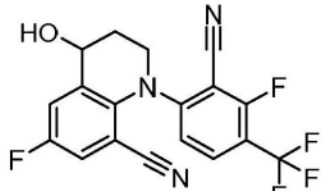
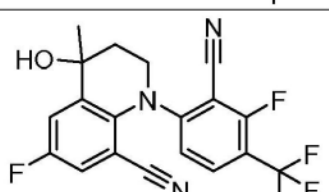
| 实施例 | 结构  | 根据实施例合成 | 质谱(实测值)        |
|-----|---|---------|----------------|
| 78  |    | 19      | -              |
| 79  |    | 10      | 510.0<br>[M+H] |
| 80  |    | 10      | 403.2<br>[M+H] |
| 81  |    | 10      | 418.1<br>[M+H] |
| 82  |   | 10      | 423.3<br>[M+H] |
| 83  |  | 10      | 442.0<br>[M+H] |
| 84  |  | 10      | 389.1<br>[M+H] |
| 85  |  | 10      | 470.0<br>[M+H] |
| 86  |  | 10      | 340.0<br>[M+H] |

| 实施例          | 结构 | 根据实施例合成 | 质谱(实测值)         |
|--------------|----|---------|-----------------|
| 87           |    | 10      | 403.1<br>[M+H]  |
| 88           |    | 10      | 475.0<br>[M+Na] |
| 89           |    | 2       | -<br>-          |
| 90           |    | 2       | 462.0<br>[M+Na] |
| [0538]<br>91 |    | 2       | 436.1<br>[M+Na] |
| 92           |    | 2       | -<br>-          |
| 93           |    | 2       | 415.1<br>[M+H]  |
| 94           |    | 2       | 440.2<br>[M+Na] |
| 95           |    | 2       | -<br>-          |

| 实施例 | 结构  | 根据实施例合成 | 质谱(实测值)                         |
|-----|---|---------|---------------------------------|
| 96  |    | 2,5     | 422.0<br>[M+H]                  |
| 97  |    | 5       | 386.1<br>[M+H]                  |
| 98  |    | 2       | 440.1<br>[M+Na]                 |
| 99  |   | 5       | 379.0<br>[M+H-H <sub>2</sub> O] |
| 100 |  | 5       | 462.0<br>[M+Na]                 |
| 101 |  | 2       | 489.1<br>[M+Na]                 |
| 102 |  | 8       | 452.0<br>[M+H]                  |
| 103 |  | 2       | 421.1<br>[M+H]                  |

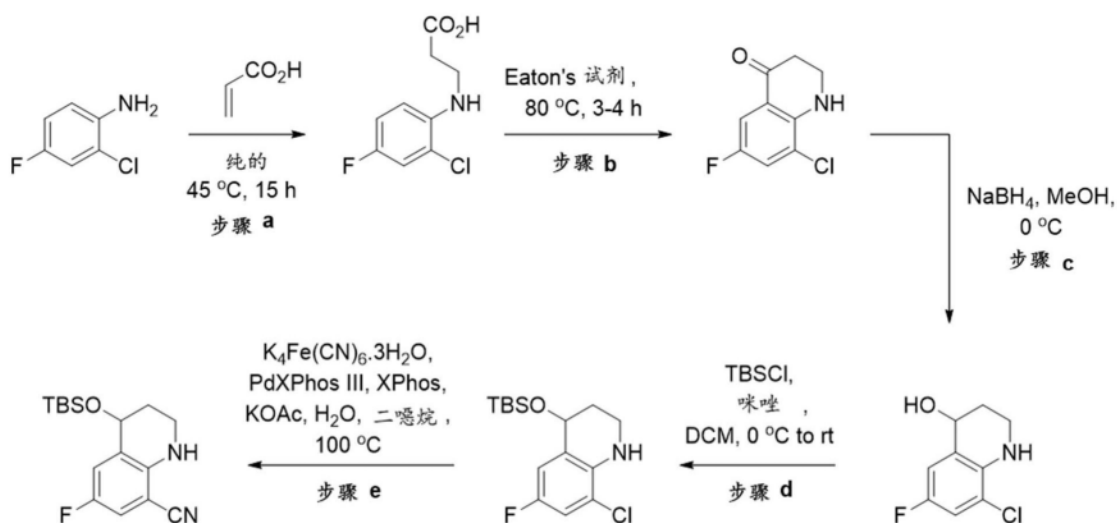
[0539]

| 实施例           | 结构  | 根据实施例合成 | 质谱(实测值)         |
|---------------|---|---------|-----------------|
| 104           |    | 8       | 475.1<br>[M+Na] |
| 105           |    | 2       | 440.1<br>[M+Na] |
| 106           |    | 2       | 380.1<br>[M+H]  |
| 107           |    | 8       | 416.1<br>[M+H]  |
| [0540]<br>108 |  | 2       | 436.0<br>[M+Na] |
| 109           |  | 2       | 489.2<br>[M+Na] |
| 110           |  | 1       | 374.1<br>[M+H]  |
| 111           |  | 8       | 416.1<br>[M+H]  |
| 112           |  | 8       | 452.1<br>[M+H]  |

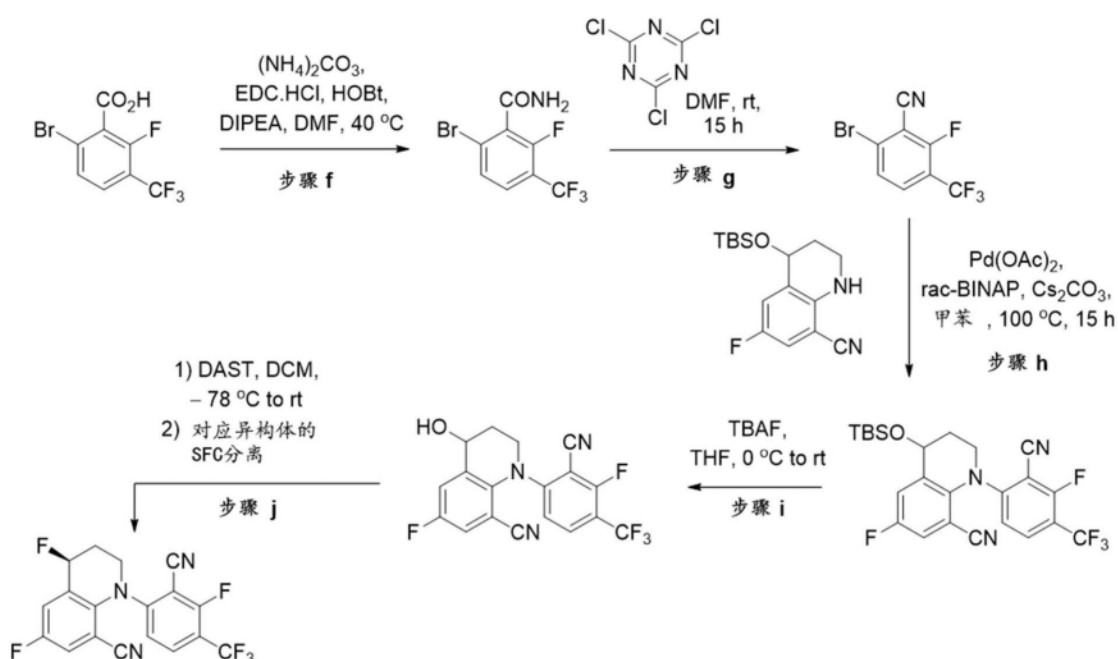
| 实施例 | 结构  | 根据实施例合成 | 质谱(实测值)                         |
|-----|---|---------|---------------------------------|
| 113 |    | 2       | 411.0<br>[M+H-H <sub>2</sub> O] |
| 114 |    | 5       | -<br>-                          |
| 115 |    | 5       | 462.1<br>[M+Na]                 |
| 116 |   | 2       | 424.2<br>[M+H]                  |
| 117 |  | 2       | 400.1<br>[M+Na]                 |
| 118 |  | 10      | 364.1<br>[M+H]                  |
| 119 |  | 121     | 362.1<br>[M-H <sub>2</sub> O]   |
| 120 |  | 121     | 416.0<br>[M+Na]                 |

[0541]

[0542] 实施例121: (4S)-1-[2-氰基-3-氟-4-(三氟甲基)苯基]-4,6-二氟-3,4-二氢-2H-喹啉-8-甲腈.



[0543]



[0544] 步骤a:向烧瓶中填充2-氯-4-氟苯胺(18.2g,15mL,1.0mol.当量)和过量丙烯酸(46g,5.0mol.当量)且所得混合物在45℃搅拌15h。在这过程中,产物从反应混合物固化且通过过滤收集,用己烷清洗,以得到苯胺产物,将其原样用于下一步(25.4g,93%)。

[0545] 步骤b:然后在0℃将步骤a的产物(25.4g)分批添加至Eaton试剂(100mL)。所得混合物温热至室温,然后在80℃加热3h。然后,将反应冷却,且小心倒在冰上,然后产物从溶液沉淀出来,其为黄色固体(17.4g,75%)。

[0546] 步骤c:将包含之前步骤的产物(15g,75.3mmol,1.0mol.当量)在MeOH(250mL)中的溶液的烧瓶在N<sub>2</sub>下冷却至0℃。缓慢分批添加NaBH<sub>4</sub>(3.41g,90.4mmol,1.2mol.当量),然后反应在室温搅拌30分钟。此时,将反应置于冰浴,用H<sub>2</sub>O淬灭,并用EtOAc稀释。分离水层并用额外EtOAc反萃取。合并有机层,用水、盐水洗涤,并用MgSO<sub>4</sub>干燥。在减压下浓缩得到四氢喹啉中间体,将其运至下一步而不用进一步纯化。

[0547] 步骤d:向步骤c的粗中间体添加DCM(250mL)和咪唑(7.70g,~1.5mol当量)。所得混合物冷却至0℃且添加TBSCl(17.0g,~1.5当量)。将该反应温热至室温且搅拌2h。将反应

过滤以去除咪唑盐酸盐且浓缩至硅藻土上。通过快速柱色谱法纯化( $\text{SiO}_2$ , 己烷至10% EtOAc/己烷)得到TBS保护的醇,其为无色油状物(16.7g, 70%, 经2步)。

[0548] 步骤e:向烧瓶填充之前步骤的TBS醇(6.0g, 19mmol, 1.0mol.当量)、 $\text{K}_4\text{Fe}(\text{CN})_6 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ (5.61g, 13.3mmol, 0.7mol.当量)、Pd XPhos gen III(0.803g, 0.95mmol, 5mol%)、XPhos(0.452g, 0.95mmol, 5mol%)、KOAc(0.242g, 2.47mmol, 0.13mol.当量)、 $\text{H}_2\text{O}$ (40mL)和1,4-二噁烷(40mL)。所得混合物用 $\text{N}_2$ 吹洗,在100℃加热,且在 $\text{N}_2$ 下剧烈搅拌。3h后,将反应冷却,并用EtOAc和 $\text{H}_2\text{O}$ 稀释。分离水层并用额外EtOAc反萃取。通过硅藻土过滤以去除固体可改善层的分配。合并有机层并用 $\text{MgSO}_4$ 干燥。通过快速柱色谱法纯化( $\text{SiO}_2$ , 己烷至20% EtOAc)得到苜腈产物,其为黄色固体(5.68g, 98%)。

[0549] 步骤f:向包含6-溴-2-氟-3-(三氟甲基)苯甲酸(10g, 34.8mmol, 1.0mol当量)的烧瓶添加DMF(70mL),然后添加EDC.HCl(9.98g, 52.2mmol, 1.5mol.当量)、HOBT. $\text{H}_2\text{O}$ (7.0g, 52.2mmol, 1.5mol.当量)、碳酸铵(16.7g, 174mmol, 5.0mol.当量)和DIPEA(18mL, 3.0mol.当量)。所得混合物在40℃搅拌过夜。反应在EtOAc和 $\text{H}_2\text{O}$ 之间分配。分离水层并用额外EtOAc萃取。合并有机层,用 $\text{H}_2\text{O}$ 洗涤以去除DMF,并用 $\text{MgSO}_4$ 干燥。在减压下浓缩得到粗酰胺,将其运至下一步而不用纯化。

[0550] 步骤g:向包含之前步骤的粗酰胺的烧瓶添加DMF(100mL)和三聚氰氯(2.55g, 13.9mmol, ~0.6mol.当量)。所得混合物在 $\text{N}_2$ 在室温搅拌16h。反应在EtOAc和 $\text{H}_2\text{O}$ 之间分配。分离水层并用额外EtOAc萃取。合并有机层,用 $\text{H}_2\text{O}$ 洗涤以去除DMF,并用 $\text{MgSO}_4$ 干燥。在减压下浓缩且通过快速柱色谱法纯化( $\text{SiO}_2$ , 己烷至20% EtOAc)得到腈产物,其为白色固体(2.68g, 26%, 经2步)。

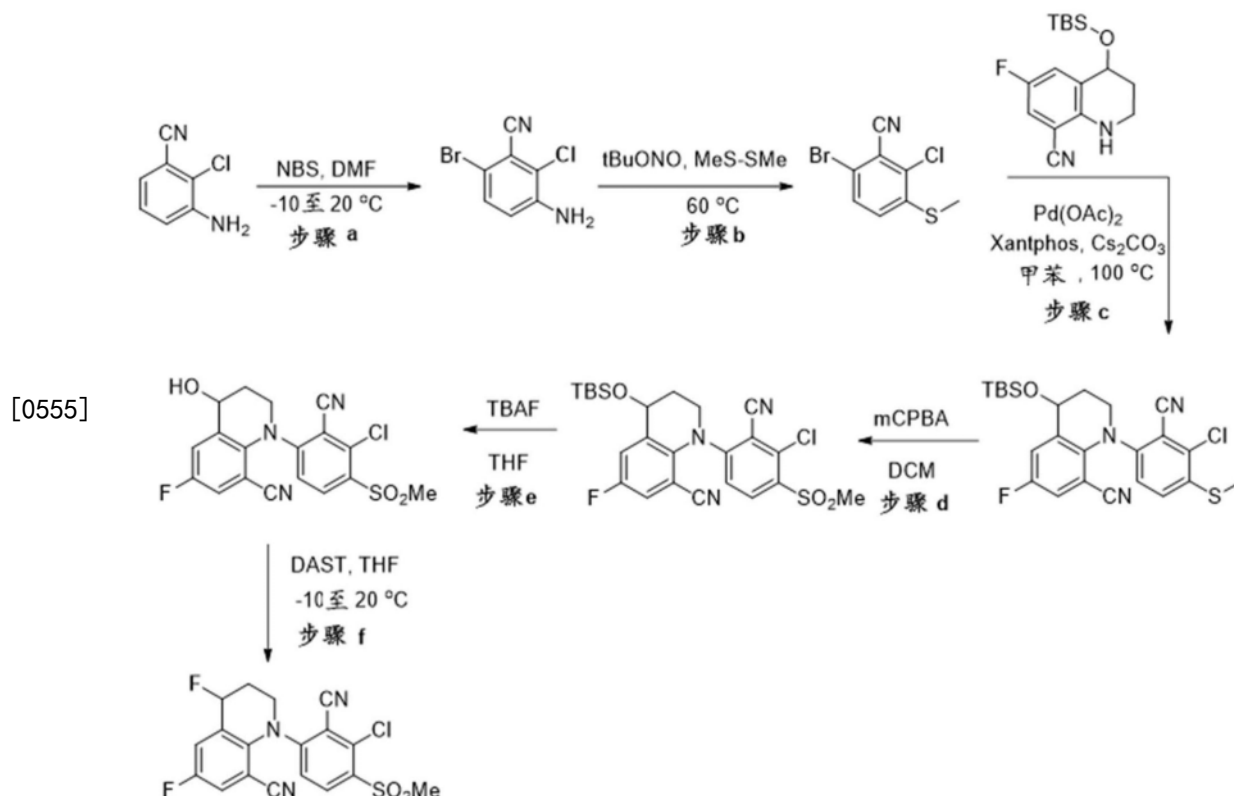
[0551] 步骤h:向小瓶填充之前步骤的苜腈(1.0g, 3.73mmol, 1.0mol.当量)、4-[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基-6-氟-1,2,3,4-四氢喹啉-8-甲腈(1.10g, 3.73mmol, 1.0mol.当量)、Pd(OAc) $_2$ (0.167g, 0.746mmol, 20mol%)、rac-BINAP(0.580g, 0.925mmol, 25mol%)、 $\text{Cs}_2\text{CO}_3$ (2.42g, 7.46mmol, 2.0mol.当量)和甲苯(15mL)。将 $\text{N}_2$ 鼓泡通过反应混合物3分钟,将小瓶加盖,且在100℃加热15h。反应通过TLC和NMR分析监测。将反应冷却,过滤,且浓缩至硅藻土。通过快速柱色谱法纯化( $\text{SiO}_2$ , 己烷至10至20% EtOAc)得到偶联产物,其为黄色固体(1.00g, 54%)。 $\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{F}_5\text{N}_3\text{OSi}$ 的ESIMS[M+H] $^+$ ,计算值494.2,实测值494.2。

[0552] 步骤i:将包含之前步骤的产物(1.0g, 2.02mmol, 1.0mol.当量)和THF(10mL)的烧瓶冷却至0℃且添加TBAF(1M在THF中, 3.0mL, 1.5mol.当量)。反应混合物温热至室温且搅拌15分钟。然后,将反应用饱和 $\text{NH}_4\text{Cl}$ 水溶液淬灭并用EtOAc稀释。分离水层并用额外EtOAc反萃取。合并有机层,用盐水洗涤,并用 $\text{MgSO}_4$ 干燥。在减压下浓缩且通过快速柱色谱法纯化( $\text{SiO}_2$ , 己烷至20%至50%至80% EtOAc)得到醇产物,其为白色固体(0.694g, 91%)。

[0553] 步骤j:将包含之前步骤的醇产物(35mg, 0.093mmol, 1.0mol.当量)在DCM(1mL)中的溶液的小瓶冷却至-78℃。添加DAST(20 $\mu\text{L}$ , 0.149mmol, 1.6mol.当量),且将反应温热至室温且搅拌5分钟。反应在0℃用饱和aq.  $\text{NaHCO}_3$ 溶液淬灭并用DCM稀释。分离水层并用额外DCM反萃取。合并有机层并用 $\text{MgSO}_4$ 干燥。在减压下浓缩且通过柱色谱法纯化( $\text{SiO}_2$ , 己烷至20% EtOAc)得到外消旋1-[2-氰基-3-氟-4-(三氟甲基)苯基]-4,6-二氟-3,4-二氢-2H-喹啉-8-甲腈,其为白色固体(13mg, 37%)。The对映异构体可通过制备型SFC手性纯化分离(2.0x 25.0cm ChromegaChiral CC4,源自ES Industries(West Berlin,NJ)、 $\text{CO}_2$ 共溶剂异丙醇/

己烷(1:9),15%共溶剂以100mL/min)以得到标题化合物(4S)-1-[2-氰基-3-氟-4-(三氟甲基)苯基]-4,6-二氟-3,4-二氢-2H-喹啉-8-甲腈,其为白色固体(98.8% ee,  $t_R=1.5$ min)。绝对立体化学通过单晶X-射线分析证实。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>,显示,其为旋转异构体的2:1混合物)δ8.11(t,J=8.6Hz,1H),8.03(t,J=8.6Hz,2H),7.94-7.79(m,6H),7.43(d,J=8.8Hz,1H),7.12(d,J=8.7Hz,2H),5.82(dt,J=49.7,2.9Hz,1H),5.70(dt,J=49.8,2.9Hz,2H),4.08-3.67(m,6H),2.38-2.02(m,6H)。C<sub>18</sub>H<sub>8</sub>F<sub>5</sub>N<sub>3</sub>的ESIMS[(M-HF)+H]<sup>+</sup>,计算值362.0,实测值362.0。

[0554] 实施例122:1-(3-氯-2-氰基-4-甲基磺酰基苯基)-4,6-二氟-3,4-二氢-2H-喹啉-8-甲腈



[0556] 步骤a:将3-氨基-2-氯-苄腈(1g,6.58mmol)在DMF(20mL)中的溶液冷却至-10℃且经10min滴加NBS(1.17g,6.58mmol,1.0当量)在DMF(10mL)中的溶液。将混合物在-10℃搅拌10分钟。然后移除冷却浴,且反应在室温搅拌1.5h。用10% Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>(100mL)稀释并用EtOAc(3×100mL)萃取。合并的有机物用盐水洗涤(50mL),用MgSO<sub>4</sub>干燥,过滤且真空浓缩。残余物通过柱色谱纯化(硅胶,hex→30%EtOAc在己烷中)以得到产物(0.92g,60%)。

[0557] 步骤b:步骤a的产物(0.5g,2.16mmol)溶于MeCN(8.5mL)。

[0558] tBuONO(0.39mL,3.25mmol,1.5当量)且添加MeS-SMe(0.23mL,2.50mmol,1.2当量)。混合物在室温搅拌15分钟。然后在60℃加热1h。反应混合物冷却且真空浓缩。残余物通过柱色谱纯化(硅胶,hex→30%EtOAc在己烷中)以得到产物,为(0.36g,64%)。

[0559] 步骤c:将步骤b的溴化物(180mg,0.68mmol,1.5当量)、4-[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基-6-氟-1,2,3,4-四氢喹啉-8-甲腈(148mg,0.45mmol)、Pd(OAc)<sub>2</sub>(10mg,0.045mmol,10%mol.)、Xantphos(52mg,0.09mmol,20%mol.)和Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(440mg,1.35mmol,3当量)在无水脱气甲苯(8mL)中的混合物在100℃搅拌15h。整个反应混合物装载至硅胶柱上且通过柱色

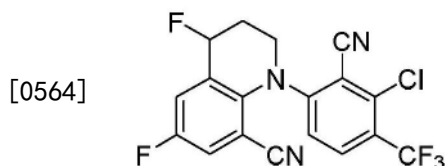
谱法纯化(硅胶,hex→30% EtOAc在己烷中)以得到产物(88mg,40%)。

[0560] 步骤d:将步骤c的产物(88mg,0.18mmol)溶于DCM(4mL)。一次性添加mCPBA(254mg,1.1mmol,6.0当量)。反应混合物在室温搅拌2h,然后用10% Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>(30mL)淬灭并用EtOAc(3×30mL)萃取。合并的有机物用饱和NaHCO<sub>3</sub>(50mL)洗涤,用MgSO<sub>4</sub>干燥,过滤且真空浓缩。残余物通过柱色谱纯化(硅胶,hex→30%EtOAc在己烷中)以得到产物(定量产率)。

[0561] 步骤e:将步骤d的产物(0.18mmol)溶于THF(40mL)并添加TBAF(1.0M在THF中,0.54mL,3.0当量)。将反应在室温搅拌15分钟。用H<sub>2</sub>O淬灭(10mL)并用EtOAc(2×20mL)萃取。合并的有机物用盐水洗涤(10mL),用MgSO<sub>4</sub>干燥,过滤且真空浓缩。残余物通过柱色谱纯化(硅胶,hex→80%EtOAc在己烷中)以得到产物,为黄色固体(58mg,80%)。

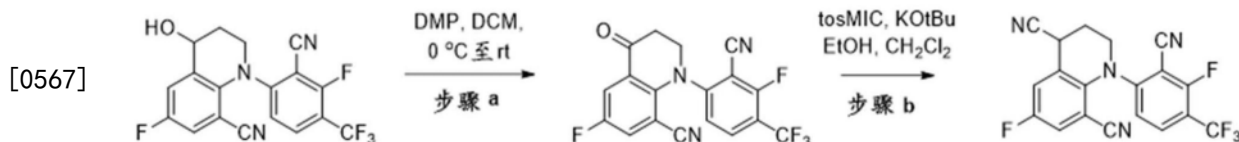
[0562] 步骤f:步骤e的产物(25mg,0.05mmol)在DCM(2mL)中的溶液冷却至-10℃且添加DAST(16mg,0.1mmol,2.0当量)。将混合物在-10℃搅拌10分钟。然后移除冷却浴,且反应在室温搅拌0.5h。用H<sub>2</sub>O淬灭(10mL)并用EtOAc(2×20mL)萃取。合并的有机物用盐水洗涤(10mL),用MgSO<sub>4</sub>干燥,过滤且真空浓缩。残余物通过柱色谱纯化(硅胶,hex→60%EtOAc在己烷中)以得到产物,为黄色固体(23mg,95%)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δ8.22(d,J=8.8Hz,0.4H),8.11(d,J=8.8Hz,0.6H),7.92-7.74(m,2H),7.54(d,J=8.8Hz,0.4H),7.25(d,J=8.8Hz,0.6H),5.89-5.59(m,1H),4.04-3.90(m,1H),3.84-3.63(m,1H),3.38(m,3H),2.30-1.97(m,2H)。C<sub>18</sub>H<sub>12</sub>ClF<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S的ESIMS[M+H]<sup>+</sup>,计算值408.0,实测值408.0。

[0563] 实施例123:1-[3-氯-2-氰基-4-(三氟甲基)苯基]-4,6-二氟-3,4-二氢-2H-喹啉-8-甲腈。



[0565] 该化合物以与实施例121类似的方式从6-溴-2-氯-3-(三氟甲基)苯甲酸制备。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>,作为旋转异构体的2:1混合物出现) δ8.15(d,J=8.8Hz,1H),8.05(d,J=8.8Hz,2H),7.93-7.86(m,4H),7.86-7.77(m,2H),7.57(d,J=8.8Hz,1H),7.26(d,J=8.7Hz,2H),5.82(dt,J=49.7,2.9Hz,1H),5.70(dt,J=49.8Hz,2.9Hz,2H),4.05-3.91(m,3H),3.88-3.66(m,3H),2.32-2.00(m,6H)。C<sub>18</sub>H<sub>9</sub>ClF<sub>5</sub>N<sub>3</sub>的ESIMS[M+H]<sup>+</sup>,计算值398.0,实测值397.9。

[0566] 实施例124:1-[2-氰基-3-氟-4-(三氟甲基)苯基]-6-氟-3,4-二氢-2H-喹啉-4,8-二甲腈

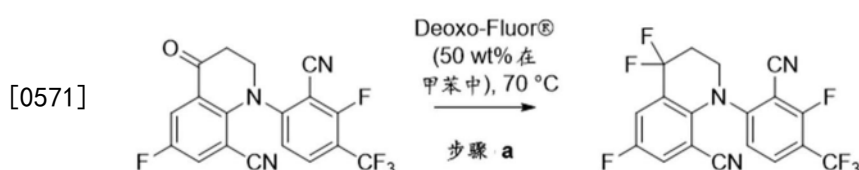


[0568] 步骤a:将包含1-[2-氰基-3-氟-4-(三氟甲基)苯基]-6-氟-4-羟基-3,4-二氢-2H-喹啉-8-甲腈(110mg,0.290mmol,1.0mol.当量)在DCM(1.5mL)中的溶液的小瓶冷却至0℃且添加DMP(150mg,0.348mmol,1.2mol.当量)。反应混合物温热至室温且搅拌20分钟。反应用饱和NaHCO<sub>3</sub>水溶液和饱和Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>水溶液(1:1)淬灭并用DCM稀释。混合物剧烈搅拌30分钟。分离有机层并用额外饱和aq.NaHCO<sub>3</sub>/Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>溶液洗涤。分离有机层并用MgSO<sub>4</sub>干燥。在减压

下浓缩得到酮产物,其为黄色固体,其纯度足够用于随后步骤(110mg, ~ quant.)。C<sub>18</sub>H<sub>8</sub>F<sub>5</sub>N<sub>3</sub>O的ESIMS [M+H]<sup>+</sup>, 计算值378.1, 实测值378.1。

[0569] 步骤b: 在室温将KOtBu溶液(1M在THF中, 520μL, 2当量)添加至1-[2-氰基-3-氟-4-(三氟甲基)苯基]-6-氟-4-氧代-2,3-二氢喹啉-8-甲腈(100mg, 0.265mmol)和tosMIC(83mg, 0.42mmol, 1.6当量)在二氯甲烷(1.3ml)中的溶液中。添加乙醇(18mg, 0.4mmol, 1.5当量), 且将反应在室温搅拌48h。完成后将反应用2N HCl水溶液淬灭, 用二氯甲烷萃取, 且通过快速色谱法通过硅胶纯化以得到1-[2-氰基-3-氟-4-(三氟甲基)苯基]-6-氟-3,4-二氢-2H-喹啉-4,8-二甲腈。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8.11-7.95 (m, 1H), 7.88-7.68 (m, overlap, 2H), 7.24 (dd, J=8.2, 8.2Hz, 1H), 4.69-4.57 (m, 1H), 4.09-3.69 (m, 2H), 2.43-2.27 (m, 1H), 2.22-2.09 (m, 1H)。C<sub>19</sub>H<sub>9</sub>F<sub>5</sub>N<sub>4</sub>的ESIMS [M+H]<sup>+</sup>, 计算值389.0, 实测值389.0。

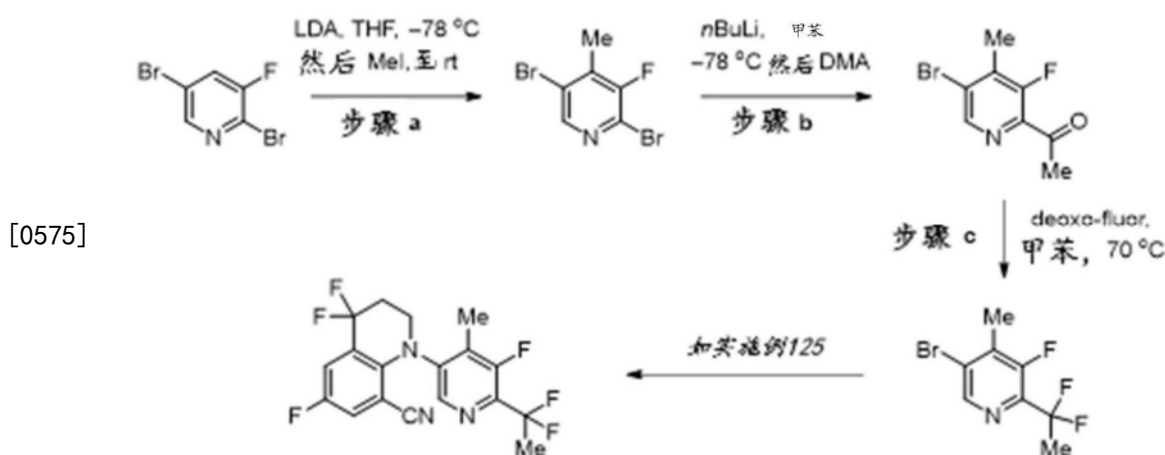
[0570] 实施例125: 1-[2-氰基-3-氟-4-(三氟甲基)苯基]-4,4,6-三氟-2,3-二氢喹啉-8-甲腈



[0572] 步骤a: 将1-[2-氰基-3-氟-4-(三氟甲基)苯基]-6-氟-4-氧代-2,3-二氢喹啉-8-甲腈(100mg, 0.265mmol)在1ml 50wt% Deoxo-Fluor®在甲苯中的溶液中的溶液加热至70 °C过夜。完成后将反应在冰浴中冷却至0 °C并用水淬灭。所得溶液用乙酸乙酯和二氯甲烷萃取, 且粗浓缩物质通过快速色谱法通过硅胶纯化(0%至30%乙酸乙酯在己烷中)以得到1-[2-氰基-3-氟-4-(三氟甲基)苯基]-4,4,6-三氟-2,3-二氢喹啉-8-甲腈。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ

[0573] 7.75 (dd, J=8.2, 8.2Hz, 1H), 7.68 (dd, J=7.8, 3.0Hz, 1H), 7.27 (dd, J=7.2, 3.0Hz, 1H), 6.92 (d, J=8.6Hz, 1H), 4.16-4.09 (m, 1H), 3.99-3.92 (m, 1H), 2.53-2.39 (m, 2H)。C<sub>18</sub>H<sub>8</sub>F<sub>7</sub>N<sub>3</sub>的ESIMS [M+H]<sup>+</sup>, 计算值400.1, 实测值400.0。

[0574] 实施例126: 1-[6-(1,1-二氟乙基)-5-氟-4-甲基吡啶-3-基]-4,4,6-三氟-2,3-二氢喹啉-8-甲腈。



[0576] 步骤a: 将包含2,5-二溴-3-氟吡啶(6.00g, 23.6mmol, 1.0mol.当量)在THF(100mL)的烧瓶在N<sub>2</sub>下冷却至-78 °C。缓慢添加LDA溶液(2.0M在庚烷/THF/乙基苯中, 17.7mL,

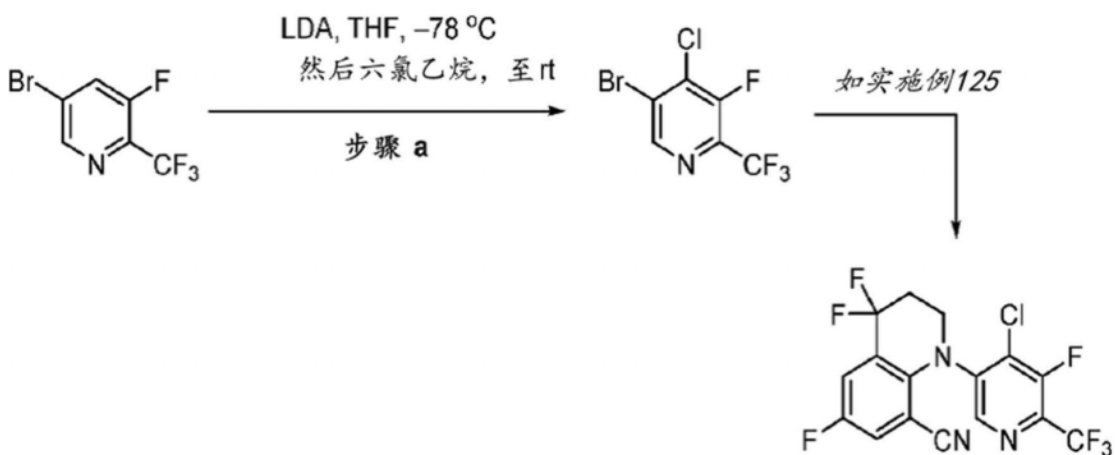
1.5mol.当量),且所得混合物搅拌15分钟。添加MeI(2.9mL,2.0mol.当量)且将反应混合物温热至室温且搅拌30分钟。将反应冷却至0°C并用饱和NH<sub>4</sub>Cl水溶液淬灭并用EtOAc稀释。分离水层并用额外EtOAc反萃取。合并有机层并用MgSO<sub>4</sub>干燥。在减压下浓缩且通过快速柱色谱法纯化(SiO<sub>2</sub>,己烷至15% EtOAc)得到甲基化产物,其为黄色油状物(3.64g,57%)。

[0577] 步骤b:在N<sub>2</sub>下将包含之前步骤的产物(3.00g,11.2mmol,1.0mol.当量)在无水甲苯(30mL)中的溶液的烧瓶冷却至-78°C。添加nBuLi(2.5M在己烷中,5.4mL,1.2mol.当量),且反应搅拌30分钟。然后,将有机锂用无水DMA(3.2mL,33.6mmol,2.0mol.当量)囚禁且反应再搅拌20分钟。反应在-78°C用饱和NH<sub>4</sub>Cl水溶液淬灭。温热后,混合物用EtOAc稀释。分离水层并用额外EtOAc反萃取。合并有机层并用MgSO<sub>4</sub>干燥。在减压下浓缩且通过快速柱色谱法纯化(SiO<sub>2</sub>,己烷至30% EtOAc)得到酮产物(906mg,35%)。

[0578] 步骤c:向之前步骤的酮产物(400mg,1.72mmol,1.0mol.当量)添加Deoxo-Fluor(2.7M在甲苯中,3.0mL,4.0mol.当量)且所得混合物在70°C搅拌9h。反应混合物倒在冰上,用饱和aq.NaHCO<sub>3</sub>溶液淬灭并用EtOAc稀释。分离水层并用额外EtOAc反萃取。合并有机层并用MgSO<sub>4</sub>干燥。在减压下浓缩且通过快速柱色谱法纯化(SiO<sub>2</sub>,己烷至20% EtOAc)得到二氟化产物,其为黄色油状物(342mg,78%)。C<sub>8</sub>H<sub>7</sub>BrF<sub>3</sub>N的ESIMS[M+H]<sup>+</sup>,计算值253.9,实测值253.8。

[0579] 标题化合物1-[6-(1,1-二氟乙基)-5-氟-4-甲基吡啶-3-基]-4,4,6-三氟-2,3-二氢喹啉-8-甲腈以4个额外的步骤从5-溴-2-(1,1-二氟乙基)-3-氟-4-甲基吡啶,以类似于实施例125的方式制备。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,氯仿-d) δ7.96(d,J=0.6Hz,1H),7.67-7.62(m,1H),7.31-7.27(m,1H),3.90-3.79(m,1H),3.55-3.46(m,1H),2.59-2.40(m,2H),2.38(d,J=2.3Hz,3H),2.05(td,J=18.8,0.7Hz,3H)。C<sub>18</sub>H<sub>13</sub>F<sub>6</sub>N<sub>3</sub>的ESIMS[M+H]<sup>+</sup>,计算值386.1,实测值386.0。

[0580] 实施例127:1-[4-氯-5-氟-6-(三氟甲基)吡啶-3-基]-4,4,6-三氟-2,3-二氢喹啉-8-甲腈。



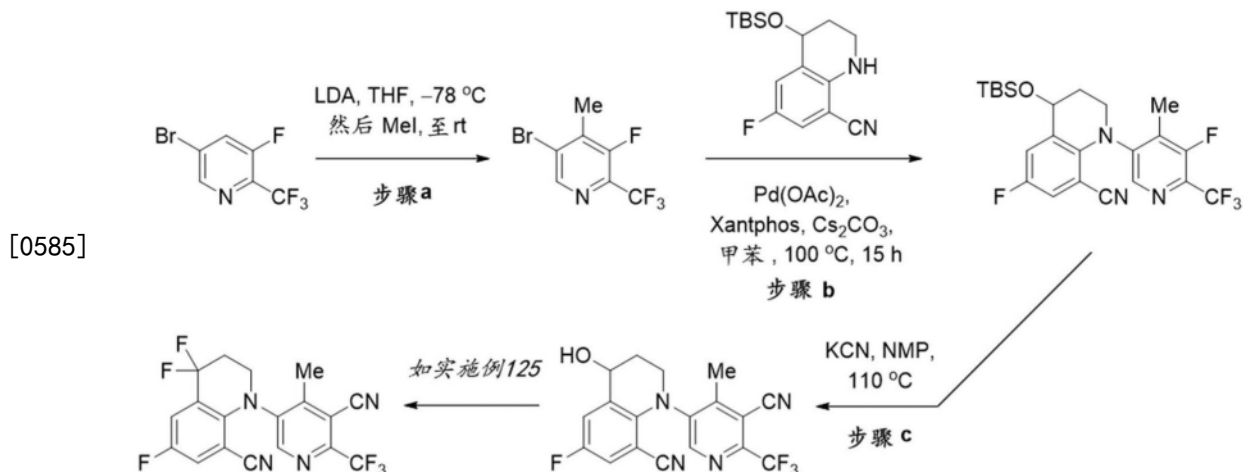
[0581]

[0582] 步骤a:在N<sub>2</sub>下,将包含5-溴-3-氟-2-(三氟甲基)吡啶(1.00g,4.09mmol,1.0mol.当量)在THF(10mL)中的溶液的烧瓶冷却至-78°C。将LDA(2.0M在庚烷/THF/乙基苯,17.7mL,1.5mol.当量)中的溶液缓慢添加,且所得混合物搅拌15分钟。添加六氯乙烷(1.93g,8.18mmol,2.0mol.当量)在THF(3mL)中的溶液且将反应混合物温热至室温且搅拌15分钟。将反应冷却至0°C并用饱和NH<sub>4</sub>Cl水溶液淬灭并用EtOAc稀释。分离水层并用额外EtOAc反萃

取。合并有机层并用 $\text{MgSO}_4$ 干燥。在减压下浓缩且通过快速柱色谱法纯化( $\text{SiO}_2$ , 己烷至15% EtOAc)得到氯化产物, 其为黄色油状物(824mg, 72%)。

[0583] 标题化合物1-[4-氯-5-氟-6-(三氟甲基)吡啶-3-基]-4,4,6-三氟-2,3-二氢喹啉-8-甲腈以4个额外的步骤从5-溴-4-氯-3-氟-2-(三氟甲基)吡啶, 以类似于实施例125的方式制备。 $^1\text{H}$  NMR(400MHz, 氯仿-d)  $\delta$  8.18(s, 1H), 7.69(ddt,  $J=7.7, 3.0, 0.8\text{Hz}$ , 1H), 7.34(ddt,  $J=7.2, 3.1, 0.9\text{Hz}$ , 1H), 4.07-3.90(m, 1H), 3.83-3.70(m, 1H), 2.63-2.41(m, 2H)。  $\text{C}_{16}\text{H}_7\text{F}_7\text{N}_3$ 的ESIMS[M+H] $^+$ , 计算值410.0, 实测值409.9。

[0584] 实施例128: 4,4,6-三氟-1-[5-氟-4-甲基-6-(三氟甲基)吡啶-3-基]-2,3-二氢喹啉-8-甲腈



[0586] 步骤a: 在 $\text{N}_2$ 下将包含5-溴-3-氟-2-(三氟甲基)吡啶(1.00g, 4.10mmol, 1.0mol. 当量)在THF(10mL)中的溶液的烧瓶冷却至 $-78^\circ\text{C}$ 。缓慢添加LDA溶液(2.0M在庚烷/THF/乙基苯中, 3.0mL, 1.5mol. 当量), 且所得混合物搅拌15分钟。添加MeI(0.55mL, 2.0mol. 当量)且将反应混合物温热至室温且搅拌30分钟。将反应冷却至 $0^\circ\text{C}$ 并用饱和 $\text{NH}_4\text{Cl}$ 水溶液淬灭并用EtOAc稀释。分离水层并用额外EtOAc反萃取。合并有机层并用 $\text{MgSO}_4$ 干燥。在减压下浓缩且通过快速柱色谱法纯化( $\text{SiO}_2$ , 己烷至15% EtOAc)得到甲基化产物, 其为黄色油状物(970mg, 92%)。

[0587] 步骤b: 向小瓶填充之前步骤的吡啶溴化物(350mg, 1.36mmol, 1.3mol. 当量)、4-[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基-6-氟-1,2,3,4-四氢喹啉-8-甲腈(320mg, 1.04mmol, 1.0mol. 当量)、 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (46mg, 0.20mmol, 20mol%)、Xantphos(150mg, 0.26mmol, 25mol%)、 $\text{Cs}_2\text{CO}_3$ (468mg, 2.08mmol, 2.0mol. 当量)和甲苯(3.5mL)。将 $\text{N}_2$ 鼓泡通过反应混合物3分钟, 将小瓶加盖, 且在 $100^\circ\text{C}$ 加热24h。反应通过TLC和NMR分析监测。将反应冷却, 过滤, 且浓缩至硅藻土。通过快速柱色谱法纯化( $\text{SiO}_2$ , 己烷至20% EtOAc)得到偶联产物, 其为黄色固体(240mg, 47%)。

[0588] 步骤c: 向小瓶填充步骤b的产物(90mg, 0.186mmol, 1.0mol. 当量)和NMP(1.0mL)。添加KCN(18mg, 0.28mmol, 1.5mol. 当量)且反应在 $110^\circ\text{C}$ 搅拌。40分钟后添加额外部分的KCN(18mg, 0.28mmol, 1.5mol. 当量)且反应在 $110^\circ\text{C}$ 持续15h。在这过程中TBS基团也裂解。将反应冷却并用饱和 $\text{NaHCO}_3$ 水溶液和EtOAc稀释。分离水层并用额外EtOAc反萃取。合并有机层并用 $\text{MgSO}_4$ 干燥。在减压下浓缩且通过快速柱色谱法纯化( $\text{SiO}_2$ , 己烷至60% EtOAc)得到苕腈醇(18mg, 0.048mmol, 26%)。  $\text{C}_{18}\text{H}_{12}\text{F}_4\text{N}_4\text{O}$ 的ESIMS[M+H] $^+$ , 计算值377.1, 实测值377.0。

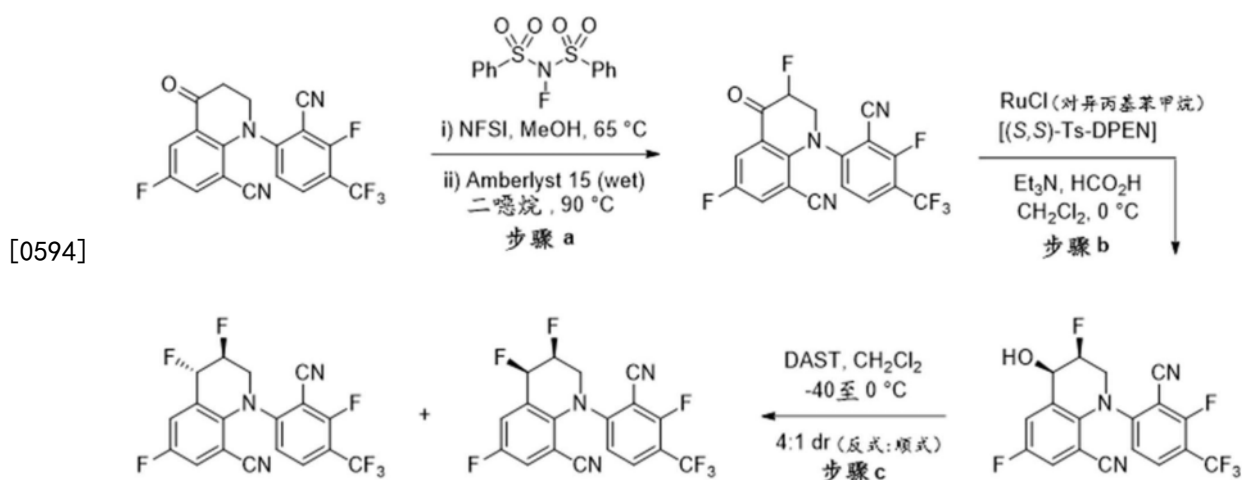
[0589] 标题化合物1-[5-氰基-4-甲基-6-(三氟甲基)吡啶-3-基]-4,4,6-三氟-2,3-二氢喹啉-8-甲腈以2个额外步骤以类似于实施例124和125的方式制备。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, 氯仿-d)  $\delta$ 8.33 (s, 1H), 7.72-7.67 (m, 1H), 7.36-7.31 (m, 1H), 3.97-3.86 (m, 1H), 3.55-3.46 (m, 1H), 2.71 (s, 3H), 2.56-2.44 (m, 2H)。C<sub>18</sub>H<sub>10</sub>F<sub>6</sub>N<sub>4</sub>的ESIMS [M+H]<sup>+</sup>, 计算值397.1, 实测值397.0。

[0590] 实施例129: 4,4,6-三氟-1-[5-氟-4-甲基-6-(三氟甲基)吡啶-3-基]-2,3-二氢喹啉-8-甲腈。



[0592] 标题化合物4,4,6-三氟-1-[5-氟-4-甲基-6-(三氟甲基)吡啶-3-基]-2,3-二氢喹啉-8-甲腈以3个额外步骤以类似于实施例125的方式制备。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ 8.40 (s, 1H), 7.96-7.90 (m, 1H), 7.87 (dd, J=8.0, 2.9Hz, 1H), 3.95-3.80 (m, 1H), 3.78-3.65 (m, 1H), 2.70-2.52 (m, 2H), 2.33 (d, J=2.1Hz, 3H)。C<sub>17</sub>H<sub>10</sub>F<sub>7</sub>N<sub>3</sub>的ESIMS [M+H]<sup>+</sup>, 计算值390.0, 实测值390.0。

[0593] 实施例130: (3S, 4R)-1-[2-氰基-3-氟-4-(三氟甲基)苯基]-3,4,6-三氟-1,2,3,4-四氢喹啉-8-甲腈。



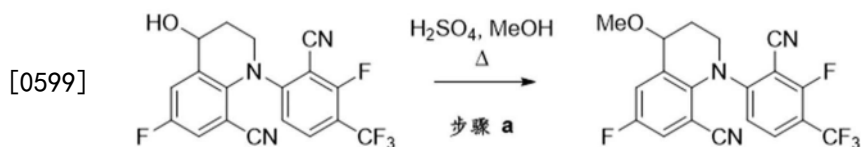
[0595] 步骤a: 向1-[2-氰基-3-氟-4-(三氟甲基)苯基]-6-氟-4-氧代-2,3-二氢喹啉-8-甲腈 (1.20g, 3.71mmol, 1.0当量) 在MeOH (18mL) 中的溶液中添加N-氟苯磺酰亚胺 (1.29g, 4.08mmol, 1.1当量)。反应混合物在65°C搅拌16h。反应用饱和NaHCO<sub>3</sub>水溶液淬灭且在EtOAc和水之间分配。有机相用盐水洗涤, 用Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥且在减压下蒸发。所得残余物溶于1,4-二噁烷 (18mL) 且添加湿Amberlyst 15 (0.5g, 150wt%)。反应在90°C搅拌16h。一旦完成, 将聚合珠通过过滤去除, 且浓缩的粗物质通过色谱法硅胶纯化 (0至25%梯度, EtOAc在己烷中) 以得到1-[2-氰基-3-氟-4-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氟-4-氧代-2,3-二氢喹啉-8-甲腈, 其为黄色固体 (1.28g, 87%, 经两步)。C<sub>18</sub>H<sub>8</sub>F<sub>6</sub>N<sub>3</sub>O的ESIMS [M+H]<sup>+</sup>, 计算值396.0, 实测值395.9。

[0596] 步骤b: 将步骤a的产物 (250mg, 0.63mmol, 1.0当量) 溶于CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1.60ml) 并用氮气鼓泡, 然后在0°C添加甲酸 (70 $\mu$ L, 1.90mmol, 3.0当量) 和三乙胺 (180 $\mu$ L, 1.26mmol, 2.0当量)。添加RuCl(对异丙基苯甲烷) [(S,S)-Ts-DPEN] (6mg, 0.01mmol, 1.5mol%), 且将反应在

5℃搅拌16小时。完全转化后,将反应用饱和NaHCO<sub>3</sub>水溶液淬灭并用CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>萃取。将合并的有机物浓缩,且粗物质通过快速色谱法通过硅胶纯化(0至35%梯度EtOAc在己烷中)以得到(3S,4R)-1-[2-氰基-3-氟-4-(三氟甲基)苯基]-3,6-二氟-4-羟基-3,4-二氢-2H-喹啉-8-甲腈(160mg,64%),其为单一非对映异构体。C<sub>18</sub>H<sub>11</sub>F<sub>6</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>的ESIMS[M+H<sub>2</sub>O]<sup>+</sup>,计算值415.0,实测值415.0。

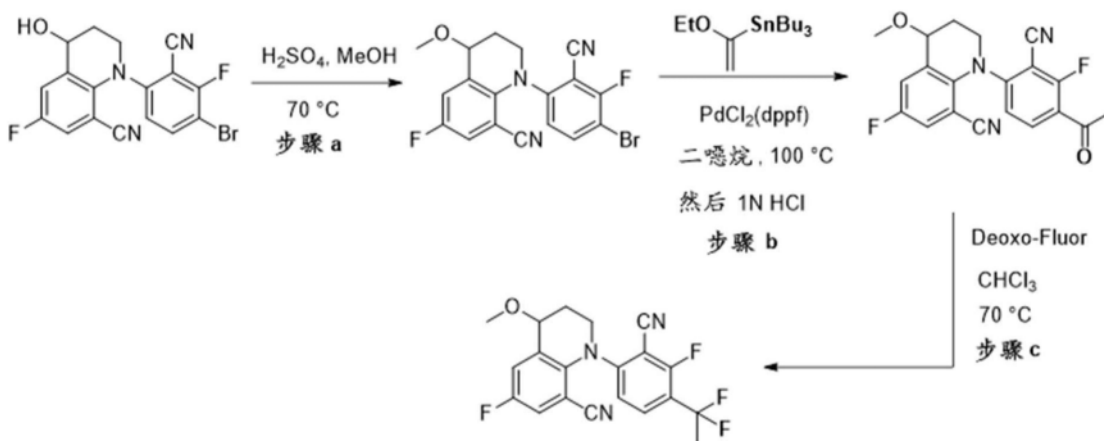
[0597] 步骤c:将步骤b的产物(100mg,0.25mmol,1.0当量)溶于CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(2.5mL)且将溶液冷却至-40℃。滴加二乙基氨基三氟化硫(0.17mL,1.26mmol,5.0当量)且将反应混合物经2h在搅拌下缓慢温热至0℃。混合物然后用CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>稀释。倒入饱和NaHCO<sub>3</sub>水溶液且分离层。有机相用盐水洗涤,用Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥且在减压下蒸发。所得残余物通过色谱法硅胶纯化(0至18%梯度EtOAc在己烷中)以得到非对应异构体混合物(4:1),其具有(3S,4S)-1-[2-氰基-3-氟-4-(三氟甲基)苯基]-3,4,6-三氟-1,2,3,4-四氢喹啉-8-甲腈(64mg,64%)和(3S,4R)-1-[2-氰基-3-氟-4-(三氟甲基)苯基]-3,4,6-三氟-1,2,3,4-四氢喹啉-8-甲腈(17mg,17%)作为白色固体(81%组合产率)。对(3S,4R)-1-[2-氰基-3-氟-4-(三氟甲基)苯基]-3,4,6-三氟-1,2,3,4-四氢喹啉-8-甲腈报告表征。通过手性HPLC该物质的对映异构体过量为97%(Chiralpak AD-H,15% iPrOH/己烷,等度,20分钟)、R<sub>T</sub>次要=7.18分钟且R<sub>T</sub>主要=7.70分钟。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δ:8.11-7.99(m,1H),7.85(dd,J=8.2,3.0Hz,1H),7.80-7.70(m,1H),7.28(d,J=9.0Hz,1H),5.97(dd,J=47.5,3.0Hz,1H),5.52(d,J=51.5Hz,1H),4.43-4.05(m,2H)。<sup>19</sup>F NMR(376MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δ:-59.6(3F),-108.7(q,J=11.8,11.2Hz,1F),-116.4(t,J=8.6Hz,1F),-198.7(m,1F),-201.9(m,1F)。C<sub>18</sub>H<sub>10</sub>F<sub>7</sub>N<sub>3</sub>O<sub>1</sub>的ESIMS[M+H<sub>2</sub>O]<sup>+</sup>,计算值417.0,实测值416.9。

[0598] 实施例131:1-[2-氰基-3-氟-4-(三氟甲基)苯基]-6-氟-4-甲氧基-3,4-二氢-2H-喹啉-8-甲腈



[0600] 步骤a:向1-[2-氰基-3-氟-4-(三氟甲基)苯基]-6-氟-4-羟基-3,4-二氢-2H-喹啉-8-甲腈(80mg,0.21mmol)在甲醇(2.1ml,0.1M)中的溶液中添加浓硫酸(120μL)且所得溶液加热至回流。一旦完成,将反应溶液用饱和NaHCO<sub>3</sub>淬灭,用乙酸乙酯萃取,并用Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥。将有机物浓缩至硅藻土后所得粗物质通过快速色谱法纯化(SiO<sub>2</sub>),使用0%至100%二氯甲烷在己烷中的梯度以得到1-[2-氰基-3-氟-4-(三氟甲基)苯基]-6-氟-4-甲氧基-3,4-二氢-2H-喹啉-8-甲腈。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,CDCl<sub>3</sub>):δ7.69(dd,J=8.3,8.3Hz,1H),7.36(d,J=8.0Hz,1H),7.21(dd,J=7.6,3.0Hz,1H),6.88(d,J=8.8Hz,1H),4.33(s,1H),3.90(br m,2H),4.36(s,3H),2.18(br m,2H)。C<sub>19</sub>H<sub>12</sub>F<sub>5</sub>N<sub>3</sub>O的ESIMS[M+H]<sup>+</sup>计算值394.1,实测值394.0。

[0601] 实施例132:1-[2-氰基-4-(1,1-二氟乙基)-3-氟苯基]-6-氟-4-甲氧基-3,4-二氢-2H-喹啉-8-甲腈



[0602]

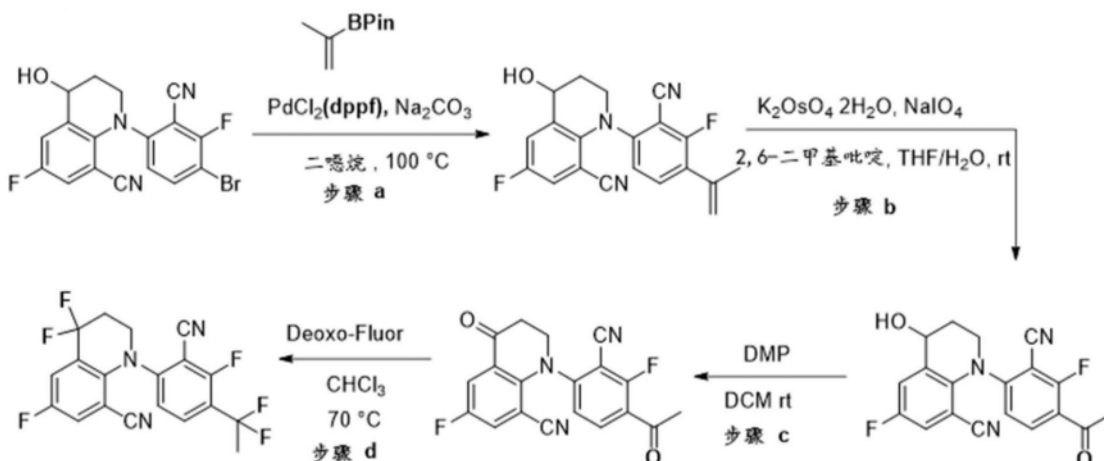
[0603] 步骤a:将1-(4-溴-2-氰基-3-氟苯基)-6-氟-4-羟基-3,4-二氢-2H-喹啉-8-甲腈(400mg, 1.0mmol)在MeOH(4mL)和浓H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>(0.02mL)的溶液在70℃加热8h。然后将反应冷却至室温并用饱和NaHCO<sub>3</sub>淬灭(20mL),用EtOAc(3×20mL)萃取。合并的有机物用盐水洗涤(20mL),用MgSO<sub>4</sub>干燥,过滤且真空浓缩。残余物通过柱色谱纯化(硅胶,hex→40%EtOAc在己烷中)以得到产物(280mg, 68%)。

[0604] 步骤b:将步骤a的产物(280mg, 0.69mmol)、三丁基(1-乙氧基乙烯基)锡(0.5g, 1.39mmol, 2.0当量)和PdCl<sub>2</sub>(dppf)(51mg, 0.069mmol, 10%mol)在1,4-二噁烷(7mL)中的混合物在100℃在N<sub>2</sub>下搅拌过夜。然后将反应冷却至室温并用1N HCl(10mL)稀释。将其搅拌2h。混合物用水淬灭,用EtOAc(3×20mL)萃取。合并的有机物用盐水洗涤(20mL),用MgSO<sub>4</sub>干燥,过滤且真空浓缩。残余物通过柱色谱纯化(硅胶,hex→40%EtOAc在己烷中)以得到产物(0.26g, 定量产率)。

[0605] 步骤c:将步骤b的产物(130mg, 0.35mmol)和Deoxo-Fluor(50%wt在甲苯中)(1.25g, 2.83mmol, 8.0当量)在CHCl<sub>3</sub>(1mL)中的溶液在70℃加热12h。然后将反应冷却至室温并用饱和NaHCO<sub>3</sub>淬灭(20mL),用EtOAc(3×20mL)萃取。合并的有机物用盐水洗涤(20mL),用MgSO<sub>4</sub>干燥,过滤且真空浓缩。残余物通过柱色谱纯化(硅胶,hex→40%EtOAc在己烷中)以得到产物(28mg, 20%)。

[0606] <sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ7.77(m, 1H), 7.73-7.57(m, 2H), 7.06(m, 1H), 4.42(m, 1H), 3.85(m, 1H), 3.70-3.56(m, 1H), 3.35(d, J=8.4Hz, 3H), 2.20-1.79(m, 5H)。C<sub>20</sub>H<sub>15</sub>F<sub>4</sub>N<sub>3</sub>O的ESIMS[M+H]<sup>+</sup>, 计算值390.1, 实测值390.1。

[0607] 实施例133:1-[2-氰基-3-氟-4-(三氟甲基)苯基]-6-氟-3,4-二氢-2H-喹啉-4,8-二甲腈



[0608]

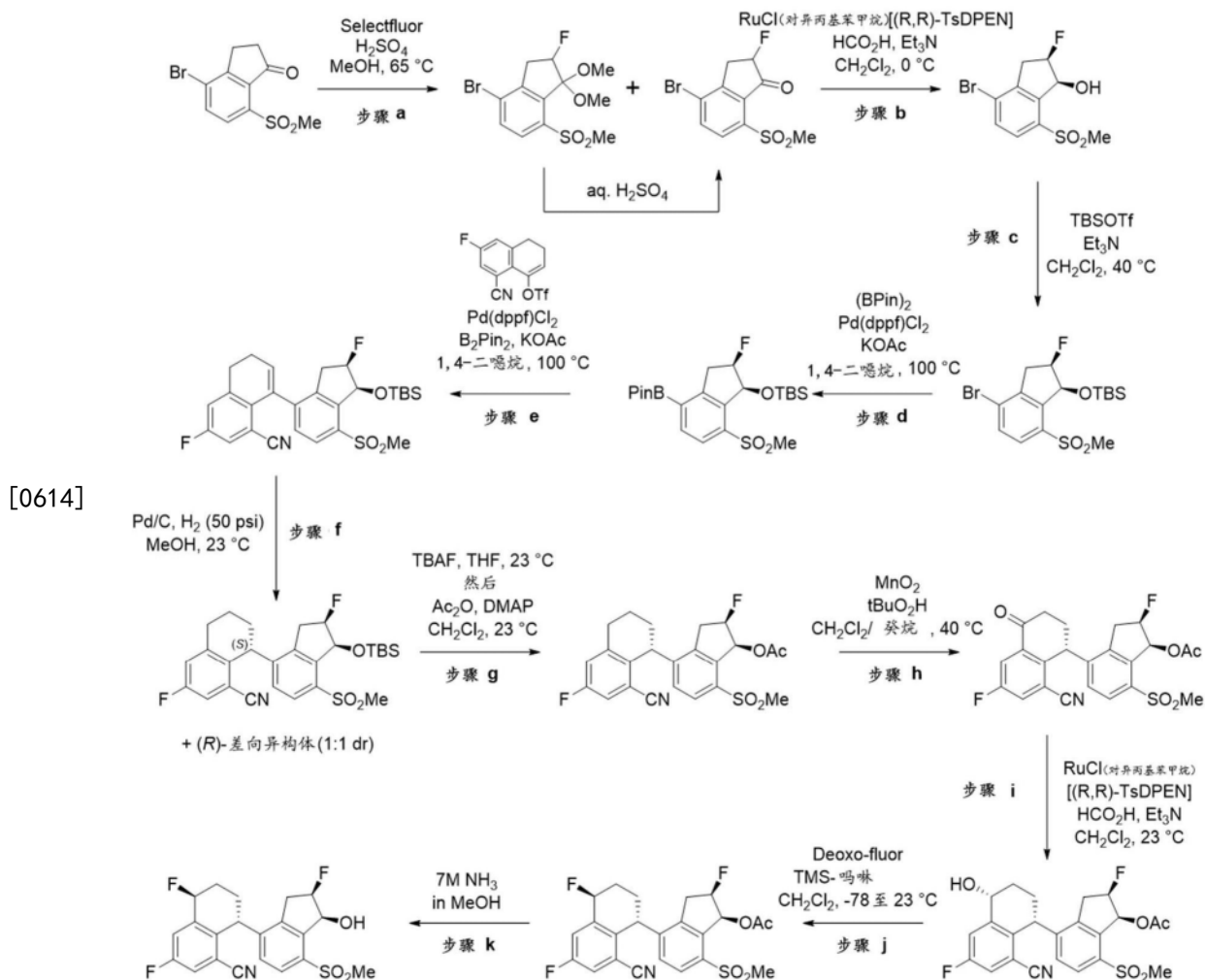
[0609] 步骤a:将1-(4-溴-2-氰基-3-氟苯基)-6-氟-4-羟基-3,4-二氢-2H-喹啉-8-甲腈(500mg, 1.28mmol)、异丙烯基硼酸频哪醇酯(0.237g, 1.41mmol, 1.1当量)和PdCl<sub>2</sub>(dppf)(94mg, 0.128mmol, 10%mol)在1,4-二噁烷(6mL)和2.0M Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(2mL)中的混合物在90°C在N<sub>2</sub>下搅拌过夜。然后反应用水淬灭,用EtOAc(3×50mL)萃取。合并的有机物用盐水洗涤(20mL),用MgSO<sub>4</sub>干燥,过滤且真空浓缩。残余物通过柱色谱纯化(硅胶,hex→50%EtOAc在己烷中)以得到产物(0.50g,定量产率)。

[0610] 步骤b:将步骤a的产物(0.5g, 1.28mmol)溶于THF/H<sub>2</sub>O(2:1;6/3mL)。添加2,6-二甲基吡啶(274mg, 2.56mmol, 2当量)和NaIO<sub>4</sub>(1.64g, 7.68mmol, 6当量),然后添加K<sub>2</sub>O<sub>8</sub>O<sub>4</sub>·2H<sub>2</sub>O(24mg, 0.06mmol, 5%mol.)。反应在室温搅拌15h,然后用10%Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>溶液(50mL)稀释并用EtOAc(3×30mL)萃取。合并的有机物用MgSO<sub>4</sub>干燥,过滤且真空浓缩。残余物通过柱色谱纯化(硅胶,hex→50%EtOAc在己烷中)以得到产物(390mg, 87%)。

[0611] 步骤c:将步骤b的产物(0.39g, 1.11mmol)溶于DCM(10mL)。添加Dess-Martin试剂(705mg, 1.65mmol, 1.5当量)。反应在室温搅拌0.5h,然后用10%Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>溶液(50mL)稀释并用EtOAc(3×30mL)萃取。合并的有机物用MgSO<sub>4</sub>干燥,过滤且真空浓缩。残余物通过柱色谱纯化(硅胶,hex→40%EtOAc在己烷中)以得到产物(240mg, 62%)。

[0612] 步骤d:将步骤c的产物(120mg, 0.34mmol)和Deoxy-Fluor(50%wt在甲苯中)(2.42g, 5.48mmol, 16当量)在CHCl<sub>3</sub>(1mL)中的溶液在70°C加热12h。然后将反应冷却至室温并用饱和NaHCO<sub>3</sub>淬灭(20mL),用EtOAc(3×20mL)萃取。合并的有机物用盐水洗涤(20mL),用MgSO<sub>4</sub>干燥,过滤且真空浓缩。残余物通过柱色谱纯化(硅胶,hex→40%EtOAc在己烷中)以得到产物(25mg, 20%)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ7.97(d, J=8.2Hz, 2H), 7.83(t, J=8.7Hz, 1H), 7.24(d, J=8.6Hz, 1H), 4.07-3.97(m, 1H), 3.97-3.86(m, 1H), 2.52(m, 2H), 2.01(t, J=19.2Hz, 3H)。C<sub>19</sub>H<sub>11</sub>F<sub>6</sub>N<sub>3</sub>的ESIMS[M+H]<sup>+</sup>, 计算值396.0, 实测值396.1。

[0613] 实施例134:(5S,8R)-3,5-二氟-8-[(1S,2R)-2-氟-1-羟基-7-甲基磺酰基-2,3-二氢-1H-茛-4-基]-5,6,7,8-四氢萘-1-甲腈



[0615] 步骤a:将4-溴-7-甲基磺酰基-2,3-二氢茛-1-酮(25.0g, 86.5mmol)在500mL无水甲醇中的溶液装载至1L单颈圆底烧瓶,其装配有搅拌棒和具有干燥管的回流冷凝器。相继添加SelectFluor(38.2g, 104mmol)和浓硫酸(0.5mL),且将混合物回流5h。一旦TLC分析指示起始材料完全消失,将反应冷却至环境温度。添加硫酸水溶液(0.3M, 130mL),且将混合物回流3h以将相应的二甲基乙缩醛转化为所需的 $\alpha$ -氟酮。所得澄清溶液冷却至环境温度且甲醇在减压下蒸馏掉。残余混合物用二氯甲烷(1L)和水(500mL)稀释。分离有机相,且水溶液用二氯甲烷( $2 \times 100$ mL)萃取。合并的有机萃取物用盐水洗涤(500mL)。分离有机相,用 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 干燥且浓缩至干得到 $\alpha$ -氟酮(25.9g, 84.3mmol, 97%产率),其为白色固体。

[0616] 步骤b:将步骤a的产物(25.9g, 84.3mmol)置于装配搅拌棒的1L单颈圆底烧瓶。向烧瓶填充二氯甲烷(700mL)、甲酸(20.0mL, 0.50mol)和三乙胺(47.0mL, 0.34mol)。所得溶液冷却至 $0^\circ\text{C}$ 且添加 $\text{RuCl}$ (对异丙基苯甲烷)[(R,R)-TsDPEN](2.2g, 3.4mmol)。所得淡褐色溶液在 $0^\circ\text{C}$ 搅拌16h。一旦TLC分析显示起始材料完全转化,将反应在减压下浓缩至其原始体积的约一半。残余溶液相继用1M  $\text{NaOH}$ 水溶液(400mL)和盐水(500mL)洗涤。分离有机相,用 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 干燥且浓缩至干以生成粗产物,其具有足够纯度用于下一步。

[0617] 该物质的对映体纯度(96% ee)使用HPLC-UV色谱法测定[Chiralpak®AD-H(4.6 $\times$ 250mm; 90% i-PrOH-己烷; 流速=1mL/min; 1mg/mL溶液的10 $\mu$ L注射; 在254nm检测;  $t_1$ =4.89分钟(次要),  $t_2$ =5.26min.(主要)]

[0618] 步骤c:将之前步骤的粗物质溶于二氯甲烷(700mL)且置于2L三颈圆底烧瓶,其装配有温度计、加料漏斗、搅拌棒和具有干燥管的回流冷凝器。将三乙胺(105.0mL,0.81mmol)一次性添加至混合物且向加料漏斗填充TBSOTf(96.4g,0.37mmol)。然后以保持连续回流所需的速率滴加TBSOTf引起放热反应。一旦添加完成将反应混合物再回流15分钟,此时TLC分析显示起始材料完全转化为产物。将溶液冷却至环境温度,转移至分液漏斗且随后用饱和NH<sub>4</sub>Cl水溶液(500mL)和盐水(500mL)洗涤。分离有机相,用Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥且浓缩至干。所得粗产物通过快速色谱法纯化(SiO<sub>2</sub>,己烷/EtOAc梯度)以提供TBS醚,其为白色固体(26.5g,62.6mmol,74%产率,经两步)。

[0619] 步骤d:将之前步骤的TBS醚产物(29.5g,70.0mmol)与B<sub>2</sub>Pin<sub>2</sub>(23.0g,91.0mmol,1.3当量)、Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>(5.1g,7.0mmol,0.1当量)和乙酸钾(13.8g,0.14mmol,2.0当量)在二噁烷(230mL)中在500mL单颈圆底烧瓶中混合,其装配有磁力搅拌棒和具有氮气入口转接器的回流冷凝器。将混合物在真空脱气,用氮气回填且加热至100℃保持2h。等分试样的<sup>1</sup>H NMR分析指示起始材料完全消耗后,将反应混合物冷却至环境温度且在减压下浓缩至干。残余物在EtOAc(500mL)和水(300mL)之间分配。分离有机层,且水相再用EtOAc(2×100mL)萃取。合并的有机萃取物用Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥且在减压下蒸发溶剂以得到粗硼酸频哪醇酯,将其用于下一步而不用进一步纯化。

[0620] 步骤e:将步骤d的粗产物(70mmol)和三氟甲烷磺酸8-氰基-6-氟-3,4-二氢萘-1-基酯(22.5g,70.0mmol)在二噁烷(230mL)中的溶液置于500mL单颈圆底烧瓶,其装配有磁力搅拌棒和具有氮气入口的回流冷凝器。然后相继添加Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>(5.1g,7.0mmol)和碳酸钠水溶液(2M溶液,70.0mL,40.0mmol)。将混合物在真空脱气,用氮气回填且加热至100℃保持1h。反应完成后,二噁烷在减压下去除。残余物在EtOAc(500mL)和水(500mL)之间分配。分离有机层,且水相再用EtOAc(2×100mL)萃取。合并的有机萃取物用盐水洗涤(500mL),用Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥且浓缩至干。粗产物通过柱色谱纯化(SiO<sub>2</sub>,己烷/EtOAc梯度)以得到所需烯烃(28.5g,55.3mmol,79%产率),其为白色泡沫。

[0621] 步骤f:将步骤e的烯烃(28.0g,54.0mmol)溶于无水甲醇(540mL)且在氮气氛添加至钯/碳(5.0g,10% Pd重量)。将反应混合物在50psi置于氢气氛且在Parr振荡器中搅动4小时。将过量氢气排出并将该混合物用氮气鼓泡以去除残余氢气。所得悬浮液通过硅藻土垫过滤,且将滤液在减压下浓缩至干得到粗差向异构体混合物(1:1dr)。为了分离极性更大的(S)-差向异构体,将粗混合物进行柱色谱法(SiO<sub>2</sub>,己烷/EtOAc梯度)以生成所需四氢化萘衍生物(9.6g,18.5mmol,34%产率),其为白色泡沫。

[0622] 步骤g:在环境温度向步骤f的TBS醚在THF(93mL)中的溶液中滴加TBAF(37.2mL,37.2mmol,1M溶液在THF中)。所得棕色溶液搅拌20分钟,然后TLC分析指示起始材料完全转化。混合物用EtOAc(200mL)稀释且随后用水(200mL)和盐水(150mL)洗涤。有机萃取物用Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,浓缩至干且粗产物进行酰化反应而不用纯化。

[0623] 将之前转化所得的干燥物质溶于二氯甲烷(50mL),然后添加DMAP(0.7g,5.8mmol)和Et<sub>3</sub>N(8.0mL,77.0mmol)。反应混合物冷却至0℃且经1分钟滴加乙酸酐(7.3mL,77.0mmol)。移除冷却浴,且反应在室温搅拌30分钟。一旦TLC和LCMS分析指示完全转化,将溶液用二氯甲烷(150mL)稀释且随后用水(200mL)、饱和NaHCO<sub>3</sub>水溶液(100mL)和盐水(100mL)洗涤。粗产物通过柱色谱纯化(SiO<sub>2</sub>,己烷/EtOAc梯度)以生成所需乙酸酯(8.3g,

18.5mmol, 100%产率), 其为白色粉末。

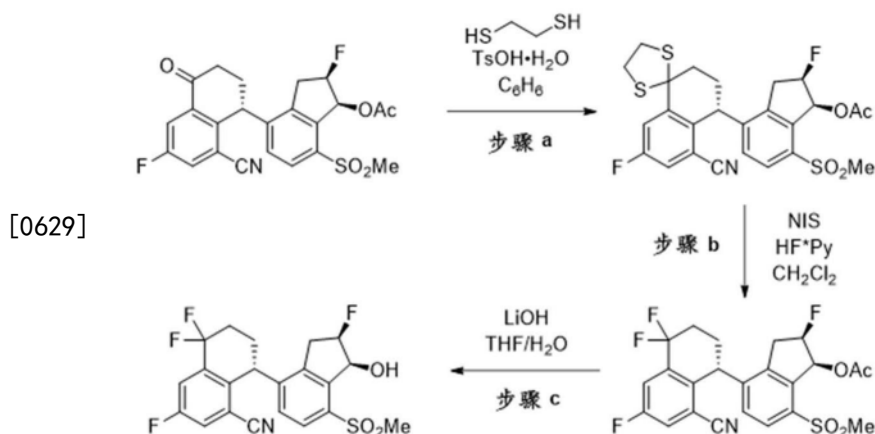
[0624] 步骤h: 将步骤g的乙酸酯(8.3g, 18.6mmol)、 $MnO_2$ (6.5g, 75mmol)和二氯甲烷(93mL)装载至500mL单颈圆底烧瓶, 其装配有磁力搅拌棒和回流冷凝器。将混合物冷却至0℃且经5分钟滴加 $tBuO_2H$ (34mL, 186mmol, 5.5M溶液在癸烷中)。反应在0℃搅拌10分钟, 然后将其温热至环境温度且搅拌直到气体形成停止。所得黑色悬浮液回流24h, 然后将其冷却至室温且相继添加额外量的 $MnO_2$ (6.5g, 75mmol)和 $tBuO_2H$ (34mL, 186mmol, 5.5M溶液在癸烷中)。混合物再回流48h, 冷却至室温。无机固体过滤去除。滤液通过硅藻土垫, 用水(100mL)洗涤, 用 $Na_2SO_4$ 干燥且浓缩至干。粗产物通过柱色谱纯化( $SiO_2$ , 己烷/EtOAc梯度)以生成相应的 $\alpha$ -四氢萘酮(6.2g, 13.5mmol, 72%产率), 其为白色粉末。

[0625] 步骤i: 将步骤h的 $\alpha$ -四氢萘酮(1.5g, 3.3mmol)在二氯甲烷(33mL)中的溶液置于装配磁力搅拌棒和干燥管的100mL单颈圆底烧瓶。在环境温度向混合物填充甲酸(0.37mL, 9.8mmol)、 $Et_3N$ (0.91mL, 6.5mmol)和 $RuCl$ (对异丙基苯甲烷) [(R,R)-Ts-DPEN](62mg, 0.1mmol)且搅拌1h。所得棕色溶液用二氯甲烷(70mL)稀释并用饱和 $NaHCO_3$ 水溶液洗涤。有机萃取物用 $Na_2SO_4$ 干燥且在减压下浓缩至干。粗产物通过柱色谱纯化( $SiO_2$ , 二氯甲烷/EtOAc梯度)以生成相应的1,2,3,4-四氢-1-萘酚(1.43g, 3.1mmol, 95%产率, 单一差向异构体), 为白色粉末。

[0626] 步骤j: 将Deoxo-Fluor(3.4ml, 9.1mmol, 2.7M在甲苯中)在二氯甲烷(52mL)中的溶液置于100mL单颈圆底烧瓶, 其装配有磁力搅拌棒和氮气入口, 且冷却至-78℃, 然后滴加TMS-吗啉(1.65mL, 9.2mmol)。反应在-78℃搅拌5分钟, 然后混合物温热至室温且搅拌2h。所得透明的溶液冷却至-78℃且一次性添加步骤i的固体1,2,3,4-四氢-1-萘酚(1.2g, 2.6mmol)。移除冷却浴, 且反应在室温搅拌30分钟。一旦TLC分析指示起始材料完全消耗, 混合物用DCM(50mL)稀释并用饱和 $NaHCO_3$ 水溶液(50mL)淬灭。分离有机相, 用 $Na_2SO_4$ 干燥且浓缩至干。干燥残余物溶于1,2-二甲氧基乙烷(60mL)且添加 $AgClO_4 \cdot xH_2O$ (0.20g)。混合物在70℃加热1h, 浓缩至干且粗产物通过柱色谱纯化( $SiO_2$ , 二氯甲烷/EtOAc梯度), 然后用30mL MTBE研磨且过滤以得到所需 $\alpha$ -氟四氢化萘(1.1g, 2.4mmol, 92%产率, 单一差向异构体), 其为白色固体。

[0627] 步骤k: 将步骤j的 $\alpha$ -氟四氢化萘(1.1g, 2.4mmol)悬浮于7M  $NH_3$ 在MeOH(90mL)中的溶液并将该混合物在环境温度搅拌36h。所得澄清溶液在减压下浓缩至干且粗产物通过柱色谱纯化( $SiO_2$ , 二氯甲烷/EtOAc梯度), 然后用30mL己烷研磨且过滤以得到所需产物(0.85g, 2.0mmol, 85%产率)。 $^1H$  NMR(400MHz、 $CDCl_3$ )  $\delta$ 7.69(d, J=8.1Hz, 1H), 7.51(d, J=8.4, 1H), 7.39(d, J=7.5Hz, 1H), 6.43(d, J=8.1Hz, 1H), 5.69(dt, J=13.5, 5.1Hz, 1H), 5.65-5.33(m, 2H), 4.67-4.60(m, 1H), 3.58(ddd, J=20.8, 16.8, 3.4Hz, 1H), 3.44(dd, J=5.7, 2.9Hz, 1H), 3.28(s, 3H), 3.28-3.10(m, 1H), 2.56-2.38(m, 1H), 2.24-2.04(m, 1H), 2.02-1.79(m, 1H), 1.76-1.65(m, 1H)。 $^{19}F$  NMR(376MHz、 $CDCl_3$ )  $\delta$ -110.92(m)、-157.06(m)、-199.18(m)。 $C_{21}H_{18}F_3NO_3SNa$ 的ESIMS[M+Na] $^+$ , 计算值444.1, 实测值444.0)。

[0628] 实施例135: (8R)-3,5,5-三氟-8-[(1S,2R)-2-氟-1-羟基-7-甲基磺酰基-2,3-二氢-1H-茛-4-基]-7,8-二氢-6H-萘-1-甲腈



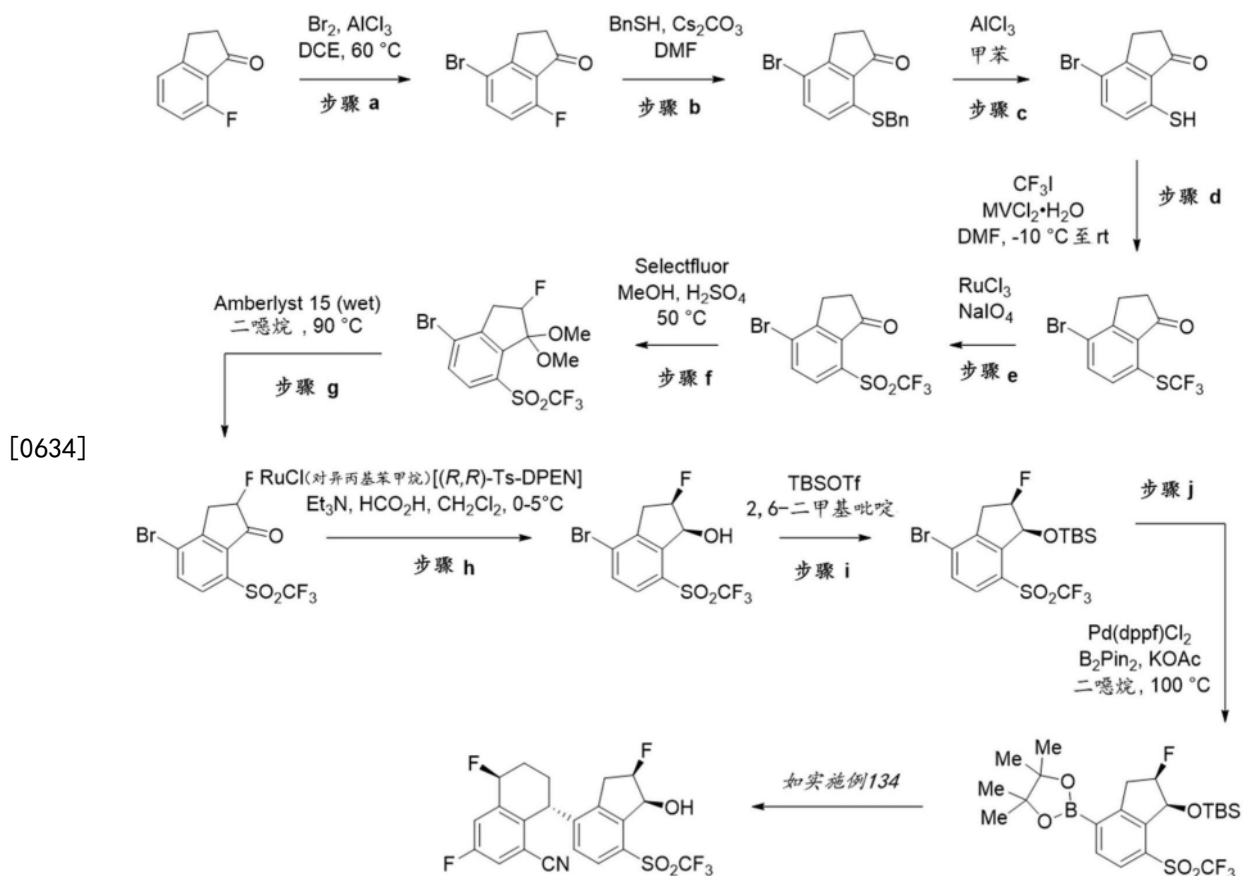
[0629]

[0630] 步骤a:将实施例134的方案制备的[(1S,2R)-4-[(1R)-8-氰基-6-氟-4-氧代-2,3-二氢-1H-萘-1-基]-2-氟-7-甲基磺酰基-2,3-二氢-1H-茛-1-基]乙酸酯(145mg, 0.31mmol)、1,2-乙烷二硫醇(0.38mL, 4.6mmol)和对甲苯磺酸一水合物(12.0mg, 0.06mmol)在苯(25mL)中的混合物置于单颈圆底烧瓶,其装配有Dean-Stark装置和具有氮气入口转接器的回流冷凝器。反应回流16h,冷却至环境温度并用1M NaOH(25mL)洗涤。分离有机相,用 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 干燥且在减压下浓缩至干。粗产物通过柱色谱纯化( $\text{SiO}_2$ ,二氯甲烷/EtOAc梯度)以生成所需产物(0.17g, 0.31mmol, 100%产率),其为无色油状物。

[0631] 步骤b:向N-碘代琥珀酰亚胺(71.0mg, 0.32mmol)在二氯甲烷(1mL)中的冷却至-78℃悬浮液添加 $\text{HF}\cdot\text{Py}$ (0.19mL, 0.80mmol)。所得深色悬浮液搅拌5分钟,然后经1分钟滴加步骤a的1,3-二硫戊环(85mg, 0.16mmol)在二氯甲烷(1mL)中的溶液。反应混合物在-78℃搅拌20分钟,然后在在0℃再搅拌20分钟。一旦TLC分析指示1,3-二硫戊环完全转化,反应用二氯甲烷(15mL)稀释并用饱和 $\text{NaHCO}_3$ 水溶液和 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (1:1, v/v)的混合物洗涤。分离有机相,用 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 干燥且浓缩至干。粗物质通过柱色谱法分级( $\text{SiO}_2$ ,二氯甲烷/EtOAc梯度)以生成所需产物(33.0mg, 0.07mmol, 43%产率),其为白色固体。

[0632] 步骤c:将步骤b的1,1-二氟四氢化萘(33.0mg, 0.07mmol)溶于THF(1mL)且在0℃添加 $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (8.5mg, 0.2mmol)在水(0.2mL)中的溶液。反应在室温搅拌3h且通过LCMS分析监测。一旦实现完全转化反应用EtOAc(20mL)稀释并用1M HCl水溶液(15mL)洗涤。分离有机相,且水溶液再用EtOAc(15mL)萃取。合并的有机萃取物用盐水洗涤,用 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 干燥且在减压下浓缩至干。粗产物通过柱色谱纯化( $\text{SiO}_2$ ,二氯甲烷/EtOAc梯度)以生成所需产物(27.0mg, 0.06mmol, 90%产率),其为白色固体。 $^1\text{H}$  NMR(400MHz、 $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ 7.84-7.65(m, 2H), 7.51-7.38(m, 1H), 6.56(d,  $J=8.3\text{Hz}$ , 1H), 5.68(dt,  $J=13.5, 5.0\text{Hz}$ , 1H), 5.51-5.32(m, 1H), 4.64(br. s, 1H), 3.68-3.42(m, 2H), 3.27(s, 3H), 3.23-3.03(m, 1H), 2.62-2.38(m, 1H), 2.38-2.08(m, 2H), 1.95-1.85(m, 1H)。 $^{19}\text{F}$  NMR(376MHz、 $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ -85.85(d,  $J=5260.8\text{Hz}$ )、-109.12(m)、-199.20(dtd,  $J=52.8, 22.4, 13.5\text{Hz}$ )。 $\text{C}_{21}\text{H}_{17}\text{F}_4\text{NNaO}_3\text{S}$ 的ESIMS $[\text{M}+\text{Na}]^+$ ,计算值462.1,实测值462.0。

[0633] 实施例136:(5S,8R)-3,5-二氟-8-[(1S,2R)-2-氟-1-羟基-7-(三氟甲基磺酰基)-2,3-二氢-1H-茛-4-基]-5,6,7,8-四氢萘-1-甲腈



[0635] 步骤a: 向7-氟-2,3-二氢-1H-茛-1-酮(10.0g, 66.6mmol)和三氯化铝(22.2g, 166.5mmol, 2.5当量)在1,2-二氯乙烷(190ml, 0.35M)中的悬浮液中滴加溴(3.58ml, 70mmol, 1.05当量)。所得溶液加热至60°C保持三小时,然后将反应冷却至室温且倒在冰上。反应用MTBE萃取,用硫酸镁干燥,且浓缩。粗物质通过快速色谱法纯化(硅胶,0%至10%乙酸乙酯在CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:己烷的1:1溶液中)以得到4-溴-7-氟-2,3-二氢-1H-茛-1-酮。

[0636] 步骤b: 向4-溴-7-氟-2,3-二氢-1H-茛-1-酮(17.0g, 74.3mmol)和Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(26.6g, 81.7mmol, 1.1当量)在DMF(372ml, 0.2M)中的悬浮液中添加苄基硫醇(9.24g, 8.71ml, 1.0当量)。反应在室温搅拌90分钟。所需产物通过添加1.5L水从溶液沉淀且在高真空干燥过夜。所得粗产物(23.1g, 93%产率)运至下一步而不用进一步纯化。

[0637] 步骤c: 将源自步骤b的粗硫醚(23.1g, 69.2mmol)悬浮于甲苯(692ml, 0.1M)。在室温添加三氯化铝(10.2g, 1.1当量)。3小时后添加额外部分的三氯化铝(3.6g, 27mmol, 0.4当量)。一旦完成,该反应用水淬灭,用乙酸乙酯萃取,且浓缩。粗物质通过快速色谱法纯化(硅胶,0%至20%乙酸乙酯,在CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>在己烷中的1:3溶液中)以得到所需苯硫酚,其为黄色固体(13.4g, 80%产率)。

[0638] 步骤d: 将步骤c的苯硫酚产物(6.7g, 27.6mmol)和甲基紫精二氯化物水合物(710mg, 0.1当量)在DMF(55ml, 0.5M)中的溶液通过三个冷冻解冻泵循环在氮气下小心脱气。所得溶液在盐水冰浴中冷却至-10至-°C,且过量的CF<sub>3</sub>I鼓泡通过反应混合物。然后将反应在CF<sub>3</sub>I气氛搅拌过夜。反应用水小心淬灭在室温(发生残余CF<sub>3</sub>I的排气,小心使用),用乙酸乙酯萃取,且浓缩。粗物质通过快速色谱法纯化(硅胶,0%至20%乙酸乙酯在己烷中)以得到所需硫醚(5.21g, 61%产率)。

[0639] 步骤e:向步骤d的产物(10.45g,33.6mmol)在MeCN(129ml,0.26M,相对于起始材料)、CCl<sub>4</sub>(129ml,0.26M,相对于起始材料)和H<sub>2</sub>O(258ml,0.13M,相对于起始材料)中的溶液中添加三氯化钨(697mg,3.36mmol,0.1当量),然后添加高碘酸钠(29.6g,138.4mmol,4.12当量)。反应在室温搅拌1小时,且完成后用CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>萃取(x2)。合并的有机物用饱和Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>洗涤,用盐水洗涤,并用硫酸钠干燥,然后浓缩。粗物质通过快速色谱法纯化(硅胶,0%至10%乙酸乙酯,在CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>在己烷中的1:3溶液中)以得到产物砒,其为白色固体(10.53g,91%产率)。C<sub>10</sub>H<sub>6</sub>BrF<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S的ESIMS[M+H]<sup>+</sup>;计算值342.9,实测值342.9。

[0640] 步骤f:将步骤e的产物砒(3.5g,10.2mmol)和Selectfluor(4.32g,12.2mmol,1.2当量)在甲醇(102ml,0.1M)中的溶液加热至50℃。添加硫酸(27μl,5mol%) ,且反应在50℃搅拌48小时。然后将溶液用乙醚稀释,且所得白色沉淀过滤掉且丢弃。将有机溶液浓缩,且粗物质通过快速色谱法纯化(硅胶,0%至10%乙酸乙酯,在CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>在己烷中的1:3溶液中)以得到产物二甲基乙缩醛,其为白色固体(3.57g,87%产率)。

[0641] 步骤g:将步骤f的产物缩醛(3.18g,7.8mmol)和湿Amberlyst 15(4.77g,150wt%) 在二噁烷(31ml,0.2M)中的溶液加热至90℃过夜。一旦完成,将聚合珠通过过滤去除,且浓缩的粗物质通过快速色谱法纯化(硅胶,0%至10%乙酸乙酯,在CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>在己烷中的1:3溶液中)以得到所需氟化酮(2.33g,83%产率)。

[0642] 步骤h:将步骤g的2,3-二氢-1-茛酮产物(2.5g,6.93mmol)在二氯甲烷(28ml,0.25M)中的溶液用氮气鼓泡,然后在0℃在氮气下添加甲酸(783μL,956mg,20.8mmol,3当量)和三乙胺(1.94ml,1.41g,13.9mmol,2当量)。添加RuCl(对异丙基苯甲烷)[(R,R)-Ts-DPEN](44.5mg,0.07mmol,0.01当量),且将反应在0至5℃搅拌最少12小时。完全转化后,将反应用饱和NaHCO<sub>3</sub>淬灭并用CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>萃取。将合并的有机物浓缩,且粗物质通过快速色谱法纯化(硅胶,0%至20%乙酸乙酯在CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:己烷的1:1溶液中)以得到所需茛满醇(2.0g,80%产率),其为单一非对映异构体。与外消旋样品相比,该物质的对映异构体过量通过手性HPLC测定为98%(Chiralpak AD-H,20%iPrOH/己烷,等度,20分钟),其通过用硼氢化钠还原2-氟2,3-二氢-1-茛酮得到。

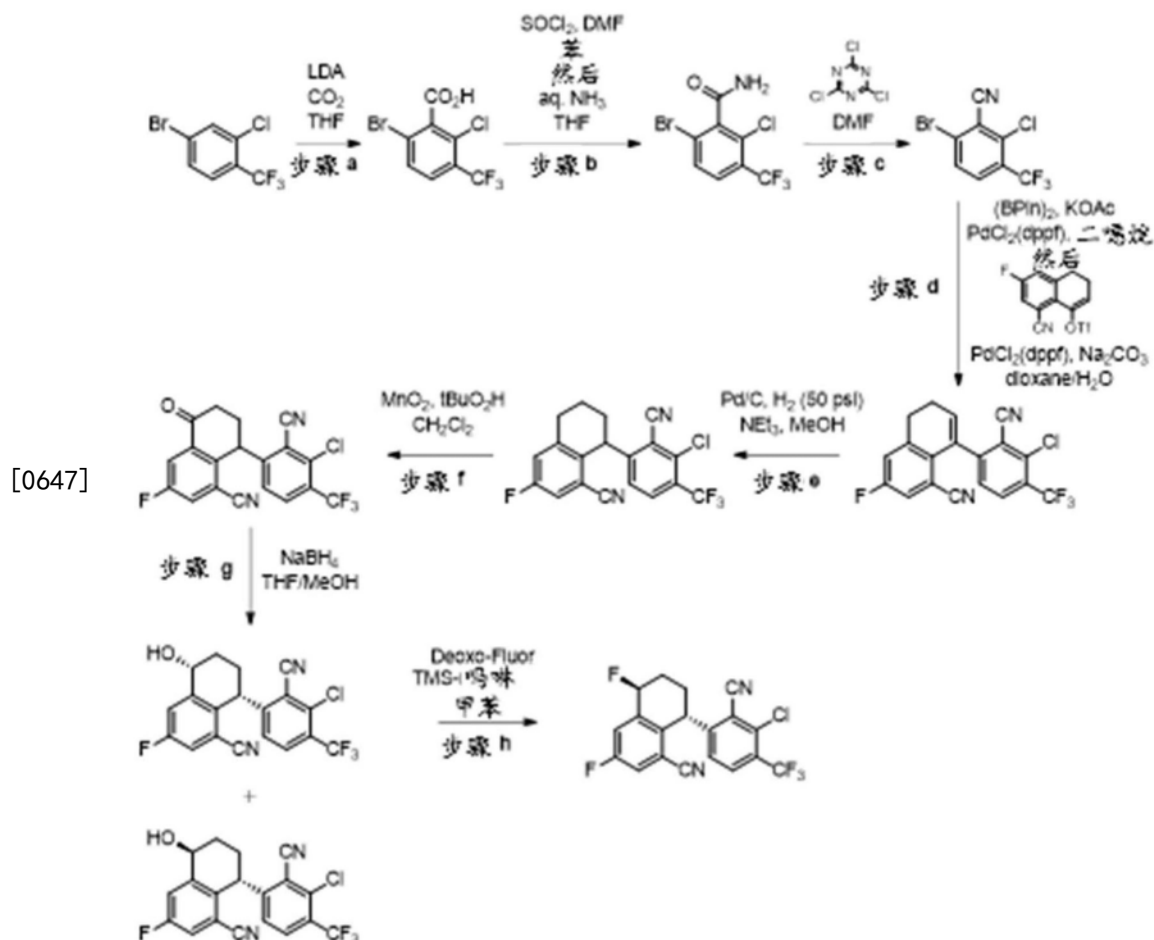
[0643] 步骤i:在0℃向步骤h的手性茛满醇(1.01g,2.75mmol)在CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(11ml,0.25M)中的溶液中添加2,6-二甲基吡啶(800μL,6.9mmol,2.5当量)和TBSOTf(791μL,3.44mmol,1.25当量)。将反应温热至室温且搅拌过夜。一旦完成,反应直接浓缩至硅藻土且通过快速色谱法纯化(硅胶,0%至10%乙酸乙酯在己烷中)以得到TBS醚(1.35g,100%产率)。

[0644] 步骤j:将步骤i的TBS醚产物(674mg,1.41mmol)与B<sub>2</sub>Pin<sub>2</sub>(457mg,1.8mmol,1.3当量)、Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>(103mg,0.14mmol,0.1当量)和乙酸钾(213mg,3mmol,2.2当量)在二噁烷(14ml,0.1M)中混合,且所得溶液加热至100℃保持三小时。将反应溶液浓缩,且粗物质通过快速色谱法纯化(硅胶,0%至30%乙酸乙酯在己烷中)以得到所需硼酸频哪醇酯(638mg,86%产率),其为无色油状物。

[0645] 以下步骤的方案与实施例134相同。<sup>1</sup>H NMR(400MHz、CDCl<sub>3</sub>) δ7.75(d,J=8.2Hz,1H),7.52(ddd,J=8.3,2.8,1.4Hz,1H),7.40(ddd,J=7.5,2.7,1.7Hz,1H),6.60(d,J=8.2Hz,1H),5.73-5.50(m,2H),5.46-5.23(m,1H),4.74-4.60(m,1H),3.79-3.51(m,1H),3.36-3.20(m,1H),3.02(d,J=4.2Hz,1H),2.61-2.43(m,1H),2.22-2.09(m,1H),1.97-1.86(m,1H),1.81-1.73(m,1H)。<sup>19</sup>F NMR(376MHz、CDCl<sub>3</sub>) δ-77.43、-110.37(d,J=1.6Hz)、-

157.81 (d,  $J=45.0\text{Hz}$ )、-197.41--202.71 (m)。C<sub>21</sub>H<sub>15</sub>F<sub>6</sub>NNaO<sub>3</sub>S的ESIMS [M+Na]<sup>+</sup>, 计算值498.1, 实测值498.0。

[0646] 实施例137: (5S, 8R)-8-[3-氯-2-氰基-4-(三氟甲基)苯基]-3,5-二氟-5,6,7,8-四氢萘-1-甲腈



[0648] 步骤a: 将4-溴-2-氯-1-(三氟甲基)苯 (15.0g, 57.8mmol) 在四氢呋喃 (600mL) 中的溶液置于1L单颈圆底烧瓶, 其装配有具有橡胶隔片的氮气入口转接器。溶液冷却至-78℃且通过注射器经10分钟滴加LDA溶液 (43ml, 87.0mmol, 2M溶液在THF/庚烷/乙基苯中)。反应混合物在-78℃搅拌1h, 然后在-78℃干燥CO<sub>2</sub>气体鼓泡通过混合物持续30分钟。冷却浴用冰/水混合物代替, CO<sub>2</sub>鼓泡再持续30分钟。在剧烈搅拌下将反应混合物小心倒入3M HCl水溶液 (700mL) 中, 并用EtOAc (3×300mL) 萃取产物。用盐水洗涤合并的有机萃取物并用Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥。在减压下蒸馏出溶剂, 并将残余物在3M NaOH水溶液 (400mL) 和MTBE (250mL) 之间分配。分离有机相, 水相另外用MTBE (200mL) 萃取。分离的水溶液用3M HCl水溶液酸化至pH~3, 产物用二氯甲烷 (3×200mL) 萃取。合并的萃取物用Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥并浓缩至干, 得到相应的苯甲酸 (17.5g, 57.6mmol, 99%产率), 为橙色油状物。

[0649] 步骤b: 将步骤a的苯甲酸 (17.5g, 57.6mmol)、亚硫酸氯 (12.6mL, 173.0mmol) 和N,N-二甲基甲酰胺 (0.3mL) 在无水苯 (290mL) 中的混合物置于500mL单颈圆底烧瓶, 其装配有具有干燥管的回流冷凝器。反应回流6h, 然后冷却至环境温度, 且过量亚硫酸氯和苯在减压下蒸馏掉。油状物残余物溶于THF (150mL) 且经30分钟滴加至冷却至0℃的30%氢氧化铵水溶液 (150mL)。一旦添加完成, 反应剧烈搅拌20分钟。产物用二氯甲烷 (3×200mL) 萃取。合并

的萃取物用 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 干燥且在减压下浓缩至干。油性残余物用己烷(200mL)研磨且形成的灰色沉淀通过过滤收集以得到相应的苯甲酰胺(15.0g, 49.7mmol, 86%产率), 其为灰色固体。

[0650] 步骤c: 将步骤b的苯甲酰胺(30.1g, 99.5mmol)和氰尿酸氯(25.6g, 139.4mmol)在N,N-二甲基甲酰胺(170mL)中的混合物在70℃加热2h。然后将混合物冷却至室温且倒入500mL水中。产物用EtOAc(3×200mL)萃取。合并的有机萃取物用水(2×300mL)和盐水(300mL)洗涤, 用 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 干燥且在减压下浓缩至干。所得残余物通过快速色谱法分级(硅胶, 0%至25%乙酸乙酯在己烷中)以得到所需苜蓿(15.1g, 53.0mmol, 53%产率), 其为白色结晶固体。

[0651] 步骤d: 步骤c的苜蓿(0.5g, 1.8mmol)与 $\text{B}_2\text{Pin}_2$ (0.58g, 2.3mmol, 1.3当量)、Pd(dppf) $\text{Cl}_2$ (0.13g, 0.18mmol, 0.1当量)和乙酸钾(0.35g, 3.5mmol, 2.0当量)在二噁烷(9mL, 0.2M)中在40mL小瓶中用磁力搅拌棒混合。将混合物在真空脱气, 用氮气回填且加热至90℃保持1h。TLC分析指示起始材料完全消耗后, 反应混合物冷却至环境温度且在减压下浓缩至干。残余物在EtOAc(30mL)和水(20mL)之间分配。分离有机层, 且水相再用EtOAc(2×15mL)萃取。合并的有机萃取物用 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 干燥且在减压下蒸发溶剂以得到粗硼酸频哪醇酯, 将其使用而不用进一步纯化。

[0652] 将三氟甲烷磺酸8-氰基-6-氟-3,4-二氢萘-1-基酯(0.57g, 1.8mmol)与二噁烷(9mL, 0.2M)一起添加至粗硼酸频哪醇酯且将混合物装载至40mL小瓶。然后相继添加Pd(dppf) $\text{Cl}_2$ (0.13g, 0.18mmol)和2M碳酸钠水溶液(1.8mL, 3.6mmol)。将混合物在真空脱气, 用氮气回填且加热至100℃保持1h。一旦完成, 二噁烷在减压下去除。残余物在EtOAc(30mL)和水(20mL)之间分配。分离有机层, 且水相再用EtOAc(2×15mL)萃取。合并的有机萃取物用盐水洗涤(30mL), 用 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 干燥且浓缩至干。粗产物通过柱色谱纯化( $\text{SiO}_2$ , 己烷/EtOAc梯度)以得到所需烯烃(0.27g, 0.7mmol, 41%产率), 其为淡褐色固体。

[0653] 步骤e: 将步骤d的烯烃(0.27g, 0.7mmol)溶于无水甲醇(10mL)和三乙胺(0.5mL, 3.6mmol)、然后在氮气氛添加钯/碳(80.0mg, 10% Pd重量)。将反应混合物以50psi置于氢气氛且在Parr振荡器中搅动1小时。将过量氢气排出并将该混合物用氮气鼓泡以去除残余氢气。所得悬浮液通过硅藻土垫过滤, 且将滤液在减压下浓缩至干得到所需产物和相应的脱氯化化合物的粗混合物。为分离所需产物, 将粗混合物进行柱色谱法( $\text{SiO}_2$ , 己烷/EtOAc梯度)以生成四氢化萘衍生物(0.1g, 0.26mmol, 37%产率), 其为白色固体。

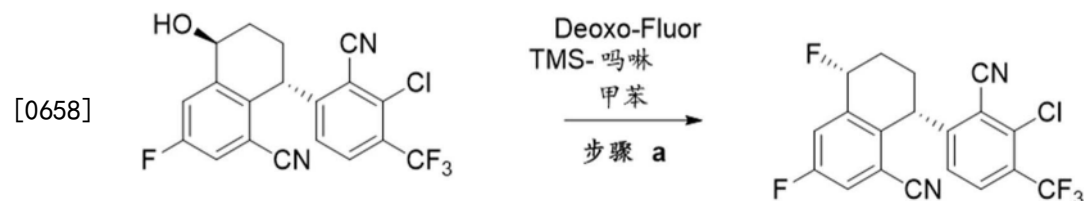
[0654] 步骤f: 将步骤e的四氢化萘衍生物(0.3g, 0.8mmol)、 $\text{MnO}_2$ (0.28g, 3.2mmol)和二氯甲烷(4mL, 0.2M)装载至40mL小瓶, 其装配有磁力搅拌棒。将混合物冷却至0℃且经5分钟滴加tBuO<sub>2</sub>H(1.5mL, 8mmol, 5.5M溶液在癸烷中)。反应在0℃搅拌10分钟, 然后将其温热至环境温度且搅拌直到气体形成停止。将小瓶密封且所得黑色悬浮液在40℃保持24h, 然后将其冷却至室温且相继添加额外量的 $\text{MnO}_2$ (0.28g, 3.2mmol)和tBuO<sub>2</sub>H(1.5mL, 8mmol, 5.5M溶液在癸烷中)。混合物再回流48h且冷却至室温。无机固体过滤去除。滤液用二氯甲烷(30mL)稀释, 通过硅藻土填料, 用水(20mL)洗涤, 用 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 干燥且浓缩至干。粗产物通过柱色谱纯化( $\text{SiO}_2$ , 己烷/EtOAc梯度)以生成相应的 $\alpha$ -四氢萘酮(0.14g, 0.36mmol, 45%产率), 其为白色固体。

[0655] 步骤g: 向步骤f的 $\alpha$ -四氢萘酮(70.0mg, 0.18mmol)在MeOH(2mL)和THF(3mL)混合物中的冷却至0℃溶液一次性添加 $\text{NaBH}_4$ (14.0mg, 0.36mmol)。反应搅拌10分钟且倒入1M HCl

水溶液(10mL)。粗产物用EtOAc(3×30mL)萃取。合并的有机萃取物用盐水洗涤,用Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥且浓缩至干以生成外消旋顺式和反式非对映异构体混合物。为分离非对映异构体,将粗混合物通过柱色谱法分级(SiO<sub>2</sub>,己烷/EtOAc梯度)以得到主要顺式非对映异构体(52.0mg, 0.13mmol, 74%产率,极性更小的产物)以及次要反式非对映异构体(8.0mg, 0.02mmol, 11%产率,极性更大的产物)。两种化合物以白色固体形式获得。

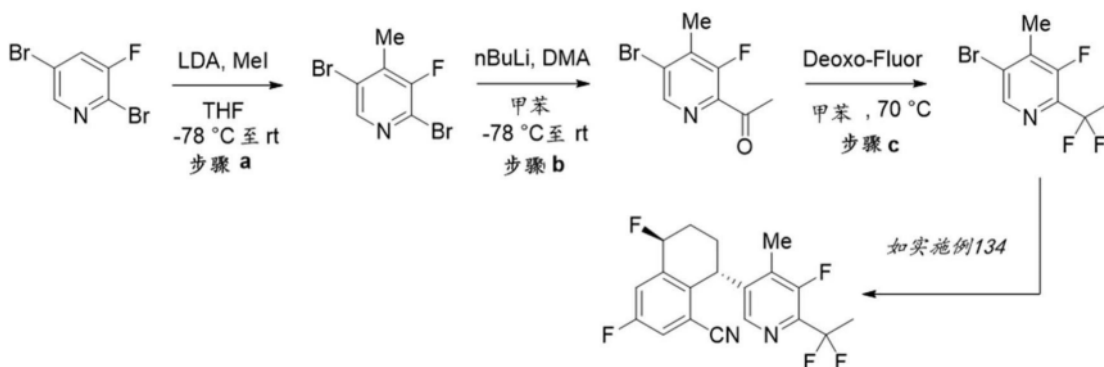
[0656] 步骤f:在氮气下将Deoxo-Fluor(0.17ml, 0.45mmol, 2.7M在甲苯中)在甲苯(2.6mL)中的溶液冷却至0℃,然后添加TMS-吗啉(81μL, 0.46mmol)。反应在0℃搅拌5分钟,然后将其温热至室温且搅拌2h。所得溶液冷却至0℃且一次性添加步骤e的固体1,2,3,4-四氢-1-萘酚(51.0mg, 0.13mmol)。移除冷却浴,且将反应在室温搅拌30分钟。一旦TLC分析指示起始材料完全消耗,混合物用EtOAc(20mL)稀释并用饱和NaHCO<sub>3</sub>水溶液(10mL)淬灭。分离有机相,用Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥且浓缩至干。干燥残余物通过柱色谱纯化(SiO<sub>2</sub>,二氯甲烷/EtOAc梯度)以得到标题化合物(44.0mg, 0.11mmol, 86%产率,单一差向异构体),其为白色泡沫。<sup>1</sup>H NMR(400MHz、CDCl<sub>3</sub>) δ7.70(d, J=8.3Hz, 1H), 7.54(dd, J=8.5, 2.7Hz, 1H), 7.41(ddd, J=7.5, 2.7, 1.6Hz, 1H), 6.54(d, J=8.3Hz, 1H), 5.58(dt, J=49.9, 4.0Hz, 1H), 4.95(s, 1H), 2.75-2.50(m, 1H), 2.26-2.10(m, 1H), 2.07-1.78(m, 2H)。<sup>19</sup>F NMR(376MHz、CDCl<sub>3</sub>) δ-63.06、-109.85、-159.45。C<sub>19</sub>H<sub>10</sub>ClF<sub>5</sub>N<sub>2</sub>Na的ESIMS[M+Na]<sup>+</sup>,计算值419.0,实测值419.2)。

[0657] 实施例138:(5R, 8R)-8-[3-氯-2-氰基-4-(三氟甲基)苯基]-3,5-二氟-5,6,7,8-四氢萘-1-甲腈



[0659] 步骤a:在氮气下将Deoxo-Fluor(26.0μl, 0.07mmol, 2.7M在甲苯中)在甲苯(0.25mL)中的溶液冷却至0℃,然后添加TMS-吗啉(13.0μL, 0.072mmol)。反应在0℃搅拌5分钟,然后将其温热至室温且搅拌2h。所得溶液冷却回至0℃且添加1,2,3,4-四氢-1-萘酚(8.0mg, 0.02mmol, 类似于实施例134制备)在无水甲苯(0.5mL)中的悬浮液。移除冷却浴,且反应在室温搅拌30分钟。一旦TLC分析指示起始材料完全消耗,混合物用EtOAc(10mL)稀释并用饱和NaHCO<sub>3</sub>水溶液(3mL)淬灭。分离有机相,用Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥且浓缩至干。干燥残余物通过柱色谱纯化(SiO<sub>2</sub>,二氯甲烷/EtOAc梯度)以得到标题化合物(7.0mg, 0.018mmol, 87%产率,单一差向异构体),其为白色固体。<sup>1</sup>H NMR(400MHz、CDCl<sub>3</sub>) δ7.74(d, J=8.3Hz, 1H), 7.58(dd, J=8.5, 2.8Hz, 1H), 7.37(dd, J=7.6, 2.5Hz, 1H), 6.68(d, J=8.3Hz, 1H), 5.62(ddd, J=49.8, 8.4, 4.7Hz, 1H), 4.89(s, 1H), 2.51-2.31(m, 1H), 2.34-2.07(m, 2H), 2.03-1.86(m, 1H)。<sup>19</sup>F NMR(376MHz、CDCl<sub>3</sub>) δ-63.03、-109.89、-169.86(d, J=50.8Hz)。C<sub>19</sub>H<sub>10</sub>ClF<sub>5</sub>N<sub>2</sub>Na的ESIMS[M+Na]<sup>+</sup>,计算值419.0,实测值419.0)。

[0660] 实施例139:(5S, 8S)-8-[6-(1,1-二氟乙基)-5-氟-4-甲基吡啶-3-基]-3,5-二氟-5,6,7,8-四氢萘-1-甲腈



[0661]

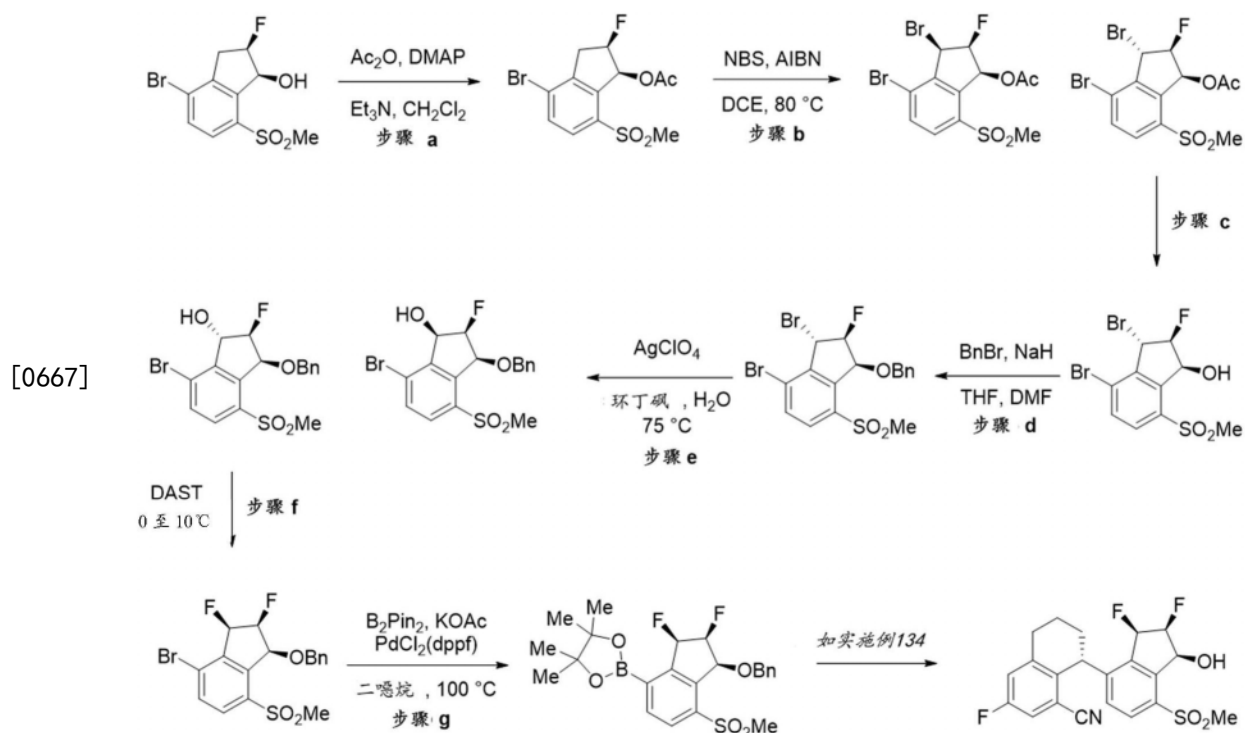
[0662] 步骤a:将LDA (30mL, 59.3mmol, 2M溶液在THF/庚烷/乙基苯中) 和无水THF (240mL) 的混合物在氮气氛围置于500mL单颈圆底烧瓶,其装配有磁力搅拌棒和具有橡胶隔片的氮气入口转接器。溶液在氮气下冷却至 $-78^\circ\text{C}$ 且通过注射器经20分钟滴加2,5-二溴-3-氟吡啶 (12.1g, 47.4mmol) 在无水THF (40mL) 中的溶液。所得混合物搅拌30分钟且经5分钟在 $-78^\circ\text{C}$ 滴加MeI (5mL, 81mmol)。然后移除冷却浴且将反应温热至环境温度且搅拌1h,然后用饱和 $\text{NH}_4\text{Cl}$ 水溶液 (200mL) 淬灭。混合物转移至分液漏斗,用水 (100mL) 和EtOAc (200mL) 稀释。分离有机相,且水相再用EtOAc ( $2 \times 100\text{mL}$ ) 萃取,合并的有机萃取物用盐水洗涤,用 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 干燥,且溶剂在减压下去除。粗物质通过快速色谱法纯化(硅胶,0%至30%乙酸乙酯在己烷中)以得到2,5-二溴-3-氟-4-甲基-吡啶 (12.0g, 44.6mmol, 94%产率),其为无色结晶油状物。

[0663] 步骤b:将2,5-二溴-3-氟-4-甲基-吡啶 (6.0g, 22.3mmol) 在甲苯 (110mL) 中的溶液置于250mL单颈圆底烧瓶,其装配有磁力搅拌棒和具有橡胶隔片的氮气入口转接器。该溶液冷却至 $-78^\circ\text{C}$ 且通过注射器经10分钟滴加nBuLi (9.8mL, 24.5mmol)。所得异质溶液在 $-78^\circ\text{C}$ 搅拌20分钟,然后经1分钟滴加N,N-二甲基乙酰胺 (3.2mL)。反应混合物搅拌30分钟且在 $-78^\circ\text{C}$ 用饱和 $\text{NH}_4\text{Cl}$ 水溶液 (50mL) 淬灭。所得两相混合物用水 (50mL) 和EtOAc (100mL) 稀释。分离有机相,且水相再用EtOAc ( $2 \times 100\text{mL}$ ) 萃取。合并的有机萃取物用盐水洗涤,用 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 干燥,且溶剂在减压下去除。粗物质通过快速色谱法纯化(硅胶,0%至40%乙酸乙酯在己烷中)以得到相应的2-乙酰基吡啶 (2.8g, 12.1mmol, 54%产率),其为无色结晶油状物。

[0664] 步骤c:将步骤b的2-乙酰基吡啶 (2.8g, 12.0mmol) 和deoxo-fluor (6.7mL, 36mmol) 在甲苯 (60mL) 中的混合物置于250mL单颈圆底烧瓶,其装配有搅拌棒和具有干燥管的回流冷凝器。混合物在 $70^\circ\text{C}$ 保持24h。尽管转化不完全,将两相将反应冷却至环境温度且在剧烈搅拌下倒入饱和 $\text{NaHCO}_3$ 水溶液 (200mL)。然后混合物用EtOAc (200mL) 稀释且通过硅藻土垫过滤。分离有机相,且水相再用EtOAc ( $2 \times 70\text{mL}$ ) 萃取。合并的有机萃取物用盐水洗涤,用 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 干燥且浓缩至干。粗物质通过快速色谱法分级(硅胶,0%至30%乙酸乙酯在己烷中)以得到5-溴-2-(1,1-二氟乙基)-3-氟-4-甲基吡啶 (1.9g, 7.5mmol, 63%产率),其为淡黄色液体。

[0665] 以下步骤的方案与实施例134相同。标题化合物表征数据: $^1\text{H}$  NMR (400MHz、 $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.53-7.42 (m, 1H), 7.42-7.32 (m, 1H), 7.22 (s, 1H), 5.56 (dt,  $J=49.9, 3.3\text{Hz}$ , 1H), 4.69 (br. s, 1H), 2.64-2.36 (m, 4H), 2.27-2.09 (m, 1H), 2.08-1.85 (m, 4H), 1.83-1.67 (m, 1H)。  $^{19}\text{F}$  NMR (376MHz、 $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -89.77 (m)、-110.97 (m)、-125.45、-156.81 (m)。  $\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{F}_5\text{N}_2$ 的ESIMS [ $\text{M}+\text{H}$ ] $^+$ , 计算值367.1, 实测值367.2)。

[0666] 实施例140: (8R)-8-[(1S,2S,3R)-2,3-二氟-1-羟基-7-甲基磺酰基-2,3-二氢-1H-茛-4-基]-3-氟-5,6,7,8-四氢萘-1-甲腈.



[0668] 步骤a: 向(1S,2R)-4-溴-2-氟-7-甲基磺酰基-2,3-二氢-1H-茛-1-醇(11.5g, 37.3mmol)在二氯甲烷(190ml, 0.2M)中的冰冷却的溶液添加DMAP(1.4g, 11.2mmol)和三乙胺(10.4ml, 75mmol, 2当量),然后滴加乙酸酐(7.1ml, 75mmol, 2当量)。溶液温热至室温且搅拌1小时。完成后反应用饱和aq. NaHCO<sub>3</sub>淬灭,所得溶液用二氯甲烷(2x)萃取,用Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,且浓缩至硅藻土。粗物质通过快速色谱法通过硅胶纯化(0-10%乙酸乙酯在己烷中)以得到[(1S,2R)-4-溴-2-氟-7-甲基磺酰基-2,3-二氢-1H-茛-1-基]乙酸酯(13.1g, 100%产率)。C<sub>12</sub>H<sub>12</sub>BrFO<sub>4</sub>S的ESIMS[M+H]<sup>+</sup>,计算值351.0,实测值351.0。

[0669] 步骤b: 将包含[(1S,2R)-4-溴-2-氟-7-甲基磺酰基-2,3-二氢-1H-茛-1-基]乙酸酯(13.5g, 38.5mmol)、2,2'-偶氮二(2-甲基丙腈)(40mg, 1mol%)和N-溴代琥珀酰亚胺(7.54g, 1.1当量)的二氯乙烷(0.2M, 190ml)溶液加热至回流90分钟。一旦完成,将反应冷却且在乙酸乙酯和饱和NaHCO<sub>3</sub>之间分配。收集有机物,用烯Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>洗涤,用Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,且浓缩至硅藻土。粗物质通过快速色谱法通过硅胶纯化(5%乙酸乙酯在1:3比例的CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:己烷中)以提供两种溴化非对映异构体,[(1S,2S,3R)-3,4-二溴-2-氟-7-甲基磺酰基-2,3-二氢-1H-茛-1-基]乙酸酯(6.83g, 41%产率)和[(1S,2S,3S)-3,4-二溴-2-氟-7-甲基磺酰基-2,3-二氢-1H-茛-1-基]乙酸酯(2.5g, 15%产率)。非对映异构体产物以所列的顺序洗脱。

[0670] 步骤c: 在0°C向[(1S,2S,3R)-3,4-二溴-2-氟-7-甲基磺酰基-2,3-二氢-1H-茛-1-基]乙酸酯(6.73g, 15.6mmol)在THF(0.08M, 195ml)中的溶液中添加0.5M LiOH水溶液(5.93ml, 1.5当量)且将反应在0°C搅拌三小时,此时反应在0°C用1N HCl淬灭。所得溶液用二氯甲烷萃取三次,有机物用Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,且通过在[1:1己烷:二氯甲烷]中的0至20%乙酸乙酯快速层析以得到(1S,2S,3S)-3,4-二溴-2-氟-7-甲基磺酰基-2,3-二氢-1H-茛-1-醇(3.68g, 61%产率)。

[0671] 步骤d:在0℃,将氢化钠(60%分散体在矿物油中,440mg,10.5mmol,1.1当量)缓慢添加至(1S,2S,3S)-3,4-二溴-2-氟-7-甲基磺酰基-2,3-二氢-1H-茛-1-醇(3.68g,9.5mmol)和苄基溴(6.77ml,9.75g,57mmol,6当量)在THF(38ml,0.25M,相对于茛满醇)和DMF(9.5ml,1M,相对于茛满醇)中的溶液中。将反应温热至室温且搅拌过夜。第二天,添加3额外当量的BnBr和0.55当量的NaH,且反应在2小时内完成。溶液用1N HCl淬灭,用乙酸乙酯萃取,用Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,且浓缩。粗物质通过快速色谱法通过硅胶纯化,0至20%乙酸乙酯在己烷中,以得到(1S,2S,3S)-1,7-二溴-2-氟-4-甲基磺酰基-3-苯基甲氧基-2,3-二氢-1H-茛,其为白色泡沫(2.46g,54%产率)。

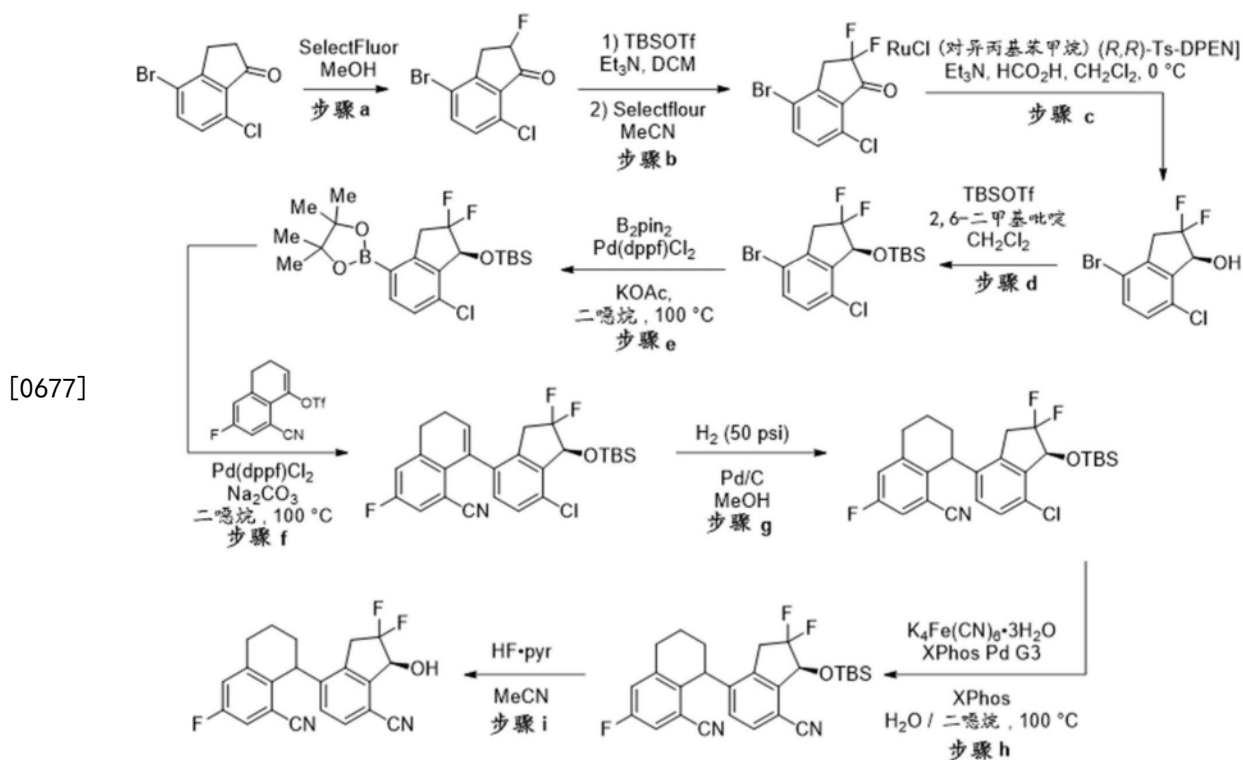
[0672] 步骤e:向(1S,2S,3S)-1,7-二溴-2-氟-4-甲基磺酰基-3-苯基甲氧基-2,3-二氢-1H-茛(2.46g,5.1mmol)在环丁砜(28.4ml)和水(5.6ml)中的溶液中添加高氯酸银水合物(未知的水合物化学计量)(2.13g,~10.3mmol),且反应加热至7℃避光过夜。23小时后,起始材料几乎完全消耗,且将反应用H<sub>2</sub>O淬灭。用MTBE稀释后,银盐可从两相混合物过滤,且收集有机物并用硫酸钠干燥。通过快速色谱法纯化(0至5%至50%乙酸乙酯在二氯甲烷中)得到非对映异构的醇产物(1R,2R,3S)-7-溴-2-氟-4-甲基磺酰基-3-苯基甲氧基-2,3-二氢-1H-茛-1-醇(750mg,35%产率)和(1S,2R,3S)-7-溴-2-氟-4-甲基磺酰基-3-苯基甲氧基-2,3-二氢-1H-茛-1-醇(470mg,22%产率)。非对映异构的产物以所列的顺序洗脱,且后者运至随后步骤。C<sub>17</sub>H<sub>16</sub>BrFO<sub>4</sub>S的ESIMS[M+Na]<sup>+</sup>,计算值437.0,实测值437.0。

[0673] 步骤f:向(1S,2R,3S)-7-溴-2-氟-4-甲基磺酰基-3-苯基甲氧基-2,3-二氢-1H-茛-1-醇(386mg,0.93mmol)在二氯甲烷(0.1M,9.3ml)中的冰冷却的溶液中添加(二乙基氨基)三氟化硫(492μl,600mg,3.7mmol,4当量),且所得溶液在温度0至10℃搅拌保持三小时,此时将其用饱和NaHCO<sub>3</sub>淬灭。有机物用乙酸乙酯萃取,用Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,且通过快速色谱法通过硅胶纯化(10%乙酸乙酯在己烷中,等度)以得到两种氟化的产物:(1S,2S,3S)-7-溴-1,2-二氟-4-甲基磺酰基-3-苯基甲氧基-2,3-二氢-1H-茛(不需要的,极性更小的,158mg,40%产率)和(1R,2S,3S)-7-溴-1,2-二氟-4-甲基磺酰基-3-苯基甲氧基-2,3-二氢-1H-茛(需要的,极性更大的,234mg,60%产率)。

[0674] 步骤g:(1R,2S,3S)-7-溴-1,2-二氟-4-甲基磺酰基-3-苯基甲氧基-2,3-二氢-1H-茛(234mg,0.56mmol)、B<sub>2</sub>Pin<sub>2</sub>(185mg,0.73mmol,1.3当量)、KOAc(121mg,1.23mmol,2.2当量)和PdCl<sub>2</sub>(dppf)(44mg,0.06mmol,10mol%)在二噁烷(5.6ml,0.1M)中混合。所得溶液用氮气鼓泡且加热至100℃直到所有起始材料消耗(2.5h)。粗反应混合物通过硅藻土过滤,浓缩,溶于乙酸乙酯,并用水洗涤以去除剩余KOAc。所得固体进行Suzuki交叉偶联步骤而不用进一步纯化。

[0675] 标题化合物以与实施例134类似的方式完成。<sup>1</sup>H NMR(400MHz、CDCl<sub>3</sub>):δ7.96(dd,J=8.1,2.0Hz,1H),7.23-7.17(m,2H),6.86(d,J=8.1Hz,1H),5.91-5.75(m,overlap,2H),5.20-5.02(m,1H),4.95-4.91(m,1H),3.02-2.84(m,3H),2.28-2.19(m,1H),1.93-1.85(m,1H),1.79-1.58(m,2H)。

[0676] 实施例141:8-[(1S)-7-氰基-2,2-二氟-1-羟基-1,3-二氢茛-4-基]-3-氟-5,6,7,8-四氢萘-1-甲腈



[0678] 步骤a: 以与实施例134步骤a类似的方式进行,

[0679] 步骤b: 在0℃向步骤a的产物(10g, 38mmol, 1当量)在CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(190mL, 0.2M)中的溶液中添加Et<sub>3</sub>N(32mL, 228mmol, 6当量), 然后添加TBSOTf(17.5mL, 76mmol, 2当量)。反应温热至室温过夜。反应混合物浓缩, 然后真空干燥45分钟。粗甲硅烷基烯醇醚溶于MeCN(190mL, 0.2M), 然后添加Selectfluor(20.2g, 57mmol, 1.5当量)且反应在室温搅拌2小时或直到TLC确定完成。反应混合物用EtOAc稀释, 用0.2M HCl水溶液洗涤, 然后用盐水洗涤。有机层用MgSO<sub>4</sub>干燥且浓缩。粗产物通过快速柱色谱法纯化(SiO<sub>2</sub>, 0至50% EtOAc/己烷)以得到二氟酮, 其为淡黄色固体(7.0g, 24.9mmol, 66%)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, 氯仿-d) δ7.79(d, J=8.4Hz, 1H), 7.36(dt, J=8.4, 0.9Hz, 1H), 3.48(td, J=12.6, 0.8Hz, 2H)。

[0680] 步骤c: 以与实施例134步骤b类似的方式进行。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, 氯仿-d) δ7.45(d, J=8.5Hz, 1H), 7.19(d, J=8.5Hz, 1H), 5.22(d, J=12.4Hz, 1H), 3.61-3.33(m, 2H), 1.11(t, J=7.1Hz, 2H)。

[0681] 步骤d: 以与实施例134步骤c类似的方式进行。C<sub>15</sub>H<sub>20</sub>BrClF<sub>2</sub>OSi的ESI MS[M+H]<sup>+</sup>计算值397.0, 实测值397.0。

[0682] 步骤e: 以与实施例134步骤d类似的方式进行。粗产物用于步骤f而不用柱色谱纯化。

[0683] 步骤f: 以与实施例134步骤e类似的方式进行。C<sub>26</sub>H<sub>27</sub>ClF<sub>3</sub>NOSi的ESI MS[M+H]<sup>+</sup>计算值490.2, 实测值490.2。

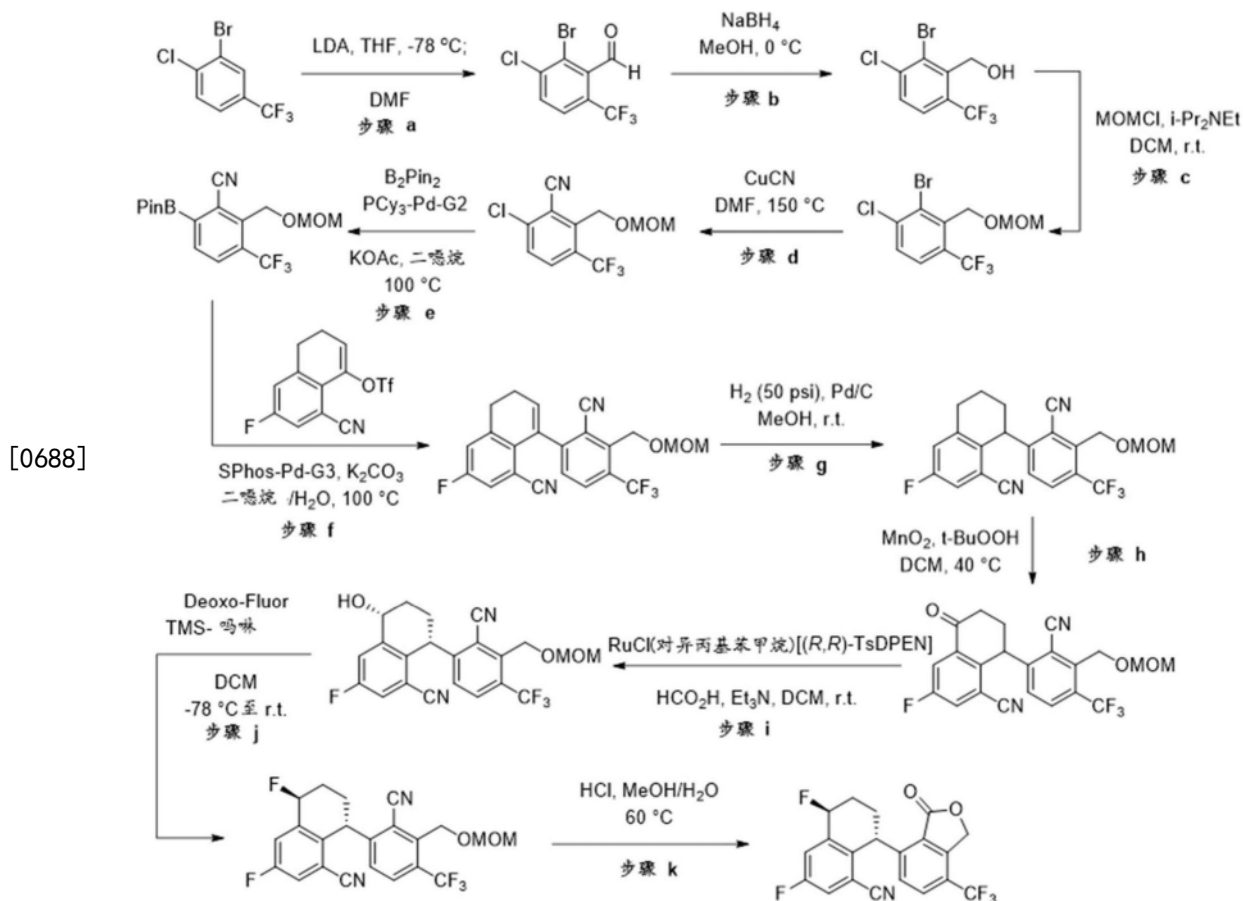
[0684] 步骤g: 以与实施例134步骤f类似的方式进行, 其中5当量的Et<sub>3</sub>N添加至反应混合物。非对映异构体在该阶段不分离。C<sub>26</sub>H<sub>29</sub>ClF<sub>3</sub>NOSi的ESIMS[M+H]<sup>+</sup>计算值492.2, 实测值492.2。

[0685] 步骤h: 将芳基氯(100mg, 0.20mmol, 1当量)、K<sub>4</sub>Fe(CN)<sub>6</sub>·3H<sub>2</sub>O(59mg, 0.14mmol, 0.7当量)、XPhos Pd G3(17mg, 0.02mmol, 0.1当量)、XPhos(10mg, 0.02mmol, 0.1当量)和KOAc

(4mg, 0.04mmol, 0.2当量)溶于1:1水/二噁烷(2mL, 0.1M)。反应混合物用氮气鼓泡10分钟,然后加热至100℃。2小时后,反应通过LCMS判断完成。反应混合物冷却至室温,然后在EtOAc和水之间分配。分离层且水溶液用EtOAc萃取三次。合并的有机物用Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥且浓缩。粗产物通过快速柱色谱法纯化(SiO<sub>2</sub>, 0至50% EtOAc/己烷)以得到芳基腈产物。C<sub>27</sub>H<sub>29</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>Si的ESIMS[M+H]<sup>+</sup>计算值483.2,实测值483.2。

[0686] 步骤i:步骤h的产物用乙腈中的过量HF-吡啶处理。搅拌过夜后,混合物用饱和NaHCO<sub>3</sub>淬灭并用EtOAc萃取。产物通过快速柱色谱法纯化。最终产物被分离为非对映异构体的1:1混合物(40mg, 0.11mmol, 54%, 经过两步)。C<sub>21</sub>H<sub>15</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O的ESIMS[M]<sup>+</sup>计算值369.1,实测值369.1。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, 氯仿-d) δ7.47(dd, J=8.0, 2.9Hz, 1H), 7.18(d, J=8.6Hz, 2H), 6.60(dd, J=14.3, 8.0Hz, 1H), 5.33(m, 1H), 4.45(dt, J=9.0, 4.1Hz, 1H), 3.88-3.27(m, 2H), 3.10-2.80(m, 3H), 2.23-2.08(m, 1H), 1.89-1.70(m, 2H)。

[0687] 实施例142: (5S, 8R)-3, 5-二氟-8-[3-氧代-7-(三氟甲基)-1, 3-二氢-2-苯并咪喃-4-基]-5, 6, 7, 8-四氢萘-1-甲腈



[0689] 步骤a: -78℃, 在N<sub>2</sub>下向250-mL圆底烧瓶中的3-溴-4-氯代三氟甲苯(3.5mL, 23mmol, 1.0e当量)在THF(75mL)中的溶液中逐滴加入LDA溶液(2.0M在THF/庚烷/乙苯中, 17mL, 1.5当量)。在此温度下搅拌15分钟后,在-78℃下滴加DMF(3.6mL, 46mmol, 2.0当量)并将所得混合物在此温度下再搅拌1.5小时,此时TLC显示反应完成。然后将反应混合物用饱和NH<sub>4</sub>Cl水溶液淬灭(60mL),升温至室温,然后用EtOAc(100mL×3)萃取。合并有机层,用盐水(60mL)洗涤,用Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥。减压浓缩得到所需的粗醛产物及其异构体,其不经纯化直接用于下一步(6.52g)。

[0690] 步骤b:将在250-mL圆底烧瓶中来自步骤a的粗产物(与另一批,总共8.45g)溶解在MeOH(100mL)中并冷却至0℃。分批添加NaBH<sub>4</sub>(1.67g,1.5当量)且所得混合物在0℃搅拌30分钟,此时TLC显示反应完成。反应混合物用H<sub>2</sub>O淬灭,然后在减压下浓缩以去除大部分MeOH。残余物用EtOAc(100mL×3)萃取。合并有机层,用盐水洗涤(60mL),并用Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥。在减压下浓缩且通过快速色谱法纯化(SiO<sub>2</sub>,0至30% EtOAc/Hex)得到产物,其为白色粉末(2.75g,9.50mmol,41%产率,经2步)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,氯仿-d) δ7.60(d,J=8.5Hz,1H),7.50(d,J=8.5Hz,1H),5.09(d,J=6.8Hz,2H),2.20(t,J=7.0Hz,1H)。

[0691] 步骤c:在室温向步骤b的产物(2.30g,8.0mmol,1.0当量)和*i*-Pr<sub>2</sub>NEt(2.8mL,16.0mmol,2.0当量)在DCM(40mL)中的溶液中滴加氯甲基甲基醚(1.2mL,16.0mmol,2.0当量)。所得混合物在该温度搅拌22h,然后用饱和aq.NaHCO<sub>3</sub>溶液淬灭(20mL)。水相用DCM(30mL)萃取。合并有机层,用盐水洗涤(20mL),并用Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥。在减压下浓缩得到粗产物(1.84g),将其直接用于下一步。

[0692] 步骤d:向40-mL小瓶填充步骤c的粗产物(1.06g)和DMF(20mL)。添加CuCN(1.43g,16mmol,2.0当量)且所得混合物在150℃加热2h,然后冷却至室温并用EtOAc(50mL)稀释。有机相然后用H<sub>2</sub>O(20mL×2)和盐水(20mL)洗涤,并用Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥。在减压下浓缩且通过快速色谱法纯化(SiO<sub>2</sub>,10至40% EtOAc/Hex)得到产物,其为黄色固体(1.00g,3.6mmol,45%产率,经2步)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,氯仿-d) δ7.77(d,J=8.6Hz,1H),7.71(d,J=8.5Hz,1H),4.94(s,2H),4.81(s,2H),3.45(s,3H)。

[0693] 步骤e:向40-mL小瓶填充步骤d的产物(1.00g,3.6mmol,1.0当量)、B<sub>2</sub>Pin<sub>2</sub>(1.17g,4.6mmol,1.3当量)、PCy<sub>3</sub>-Pd-G2(0.213g,0.36mmol,10mol%)、KOAc(0.707g,7.2mmol,2.0当量)和1,4-二噁烷(10mL)。反应混合物用N<sub>2</sub>脱气鼓泡10分钟,然后加热。在100℃搅拌2h后,将反应混合物冷却,用EtOAc(20mL)稀释,用H<sub>2</sub>O洗涤(10mL),用Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,且浓缩以得到粗产物(1.84g),将其用于下一步。

[0694] 步骤f:向40-mL小瓶填充步骤e的粗产物(1.84g)、三氟甲磺酸烯基酯(1.16g,3.6mmol,1.0当量)、Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>(0.263g,0.36mmol,10mol%)、Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(0.763g,7.2mmol,2.0当量)、1,4-二噁烷(10mL)和H<sub>2</sub>O(2mL)。反应混合物用N<sub>2</sub>脱气鼓泡10分钟,然后加热。在100℃搅拌1h后,将反应混合物冷却,过滤,浓缩且通过快速色谱法纯化(SiO<sub>2</sub>,10至30% EtOAc/Hex)以提供产物(0.743g,1.78mmol,50%产率,经2步)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,氯仿-d) δ7.79(d,J=8.5Hz,1H),7.61(d,J=8.2Hz,1H),7.23(dd,J=8.2,2.8Hz,1H),7.14(dd,J=8.0,2.8Hz,1H),6.35(t,J=4.9Hz,1H),4.61-4.52(m,3H),4.50(d,J=6.7Hz,1H),3.29(s,3H),2.92(t,J=7.8Hz,2H),2.57-2.39(m,2H)。

[0695] 步骤g:将步骤f的产物(0.535g,1.3mmol,1.0当量)、Pd/C(10wt%Pd,0.600g)在MeOH(10mL)中的混合物在parr氢化器中在H<sub>2</sub>(50psi)下振荡3h,此时TLC显示反应完成。反应混合物然后通过硅藻土过滤且浓缩以得到产物,其直接用于下一步。

[0696] 步骤h:向包含步骤g的产物的小瓶添加DCM(13mL),MnO<sub>2</sub>(0.452g,5.2mmol,4.0当量)和*t*-BuOOH溶液(5.5M在癸烷中,2.4mL,13mmol,10当量)。所得混合物在40℃加热过夜且将其它4.0当量的MnO<sub>2</sub>和10当量的*t*-BuOOH溶液添加至反应混合物。再过夜反应后,反应混合物通过硅藻土过滤,浓缩,且通过快速色谱法纯化(SiO<sub>2</sub>,10至20% EtOAc/Hex)以得到所需产物(0.272g,0.629mmol,48%产率,经2步)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,氯仿-d) δ8.11(dd,J=8.2,

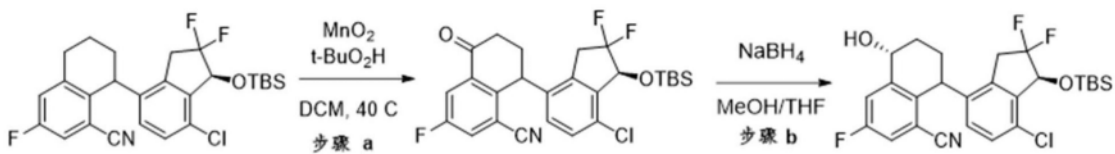
2.7Hz, 1H), 7.62(d, J=8.3Hz, 1H), 7.58(dd, J=7.2, 2.9Hz, 1H), 6.87(d, J=8.4Hz, 1H), 5.23-5.13(m, 3H), 4.87(s, 2H), 3.51(s, 3H), 2.75-2.64(m, 2H), 2.63-2.55(m, 1H), 2.49-2.41(m, 1H)。

[0697] 步骤i:向40-mL小瓶填充步骤h的产物(78.1mg, 0.18mmol, 1.0当量)、RuCl<sub>3</sub>(对异丙基苯甲烷) [(R,R)-TsDPEN] (11.5mg, 18 $\mu$ mol, 10mol%)、HCO<sub>2</sub>H(41.4mg, 0.90mmol, 5.0当量)、Et<sub>3</sub>N(54.6mg, 0.54mmol, 3.0当量)和DCM(5mL)。反应混合物在室温搅拌1h,然后浓缩。粗物质通过快速色谱法纯化(SiO<sub>2</sub>, 30至50% EtOAc/Hex)以得到所需产物(27.2mg, 62.6 $\mu$ mol, 35%产率)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, 氯仿-d)  $\delta$ 7.70(dd, J=9.2, 2.7Hz, 1H), 7.60(d, J=8.3Hz, 1H), 7.31-7.23(m, 1H), 6.92(d, J=8.3Hz, 1H), 5.20-5.06(m, 2H), 4.92-4.81(m, 4H), 3.50(s, 3H), 2.40-2.26(m, 2H), 2.18-1.99(m, 2H), 1.84-1.70(m, 1H)。

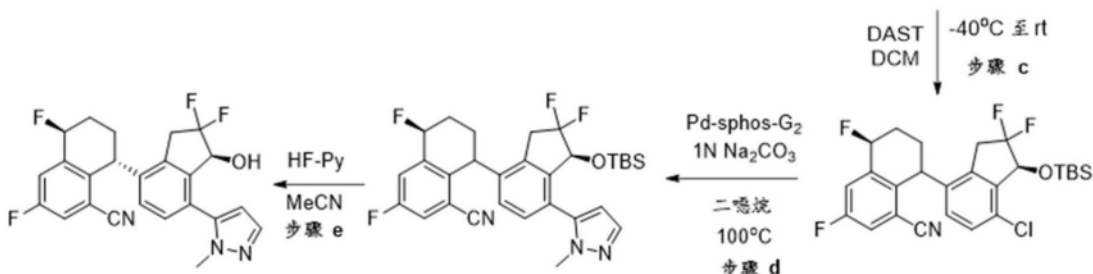
[0698] 步骤j:向Deoxo-Fluor(2.7M在甲苯中, 0.219mmol, 80 $\mu$ L, 3.5当量)在DCM(2mL)中的溶液中经1分钟在-78 $^{\circ}$ C滴加TMS-吗啉(0.222mmol, 35.4mg, 3.55当量)。所得溶液在该温度搅拌5min,然后温热至室温保持2h,然后冷却回至-78 $^{\circ}$ C。将步骤i的产物(27.2mg, 62.6 $\mu$ mol, 1.0当量)在DCM(1mL)中的溶液然后添加至反应混合物。所得混合物然后在室温再搅拌15分钟,此时TLC显示反应完成。反应混合物然后用DCM(10mL)稀释,用饱和NaHCO<sub>3</sub>水溶液(5mL)洗涤,用Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,且浓缩。残余物然后通过快速色谱法纯化(SiO<sub>2</sub>, 25% EtOAc/Hex)得到氟化的产物(25.1mg, 57.5 $\mu$ mol, 92%产率)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, 氯仿-d)  $\delta$ 7.62-7.51(m, 2H), 7.40(ddd, J=7.5, 2.7, 1.6Hz, 1H), 6.68(d, J=8.2Hz, 1H), 5.61(dt, J=49.9, 3.8Hz, 1H), 5.21-5.07(m, 2H), 4.99-4.92(m, 1H), 4.89-4.83(m, 2H), 3.51(s, 3H), 2.65-2.51(m, 1H), 2.23-2.08(m, 1H), 2.04-1.90(m, 2H)。

[0699] 步骤k:将步骤j的产物(23.0mg, 52.7 $\mu$ mol, 1.0当量)在MeOH(0.5mL)和6M HCl(aq., 0.5mL)中的溶液在60 $^{\circ}$ C加热1h,然后浓缩。残余物通过快速色谱法纯化(SiO<sub>2</sub>, 30% EtOAc/Hex)得到标题化合物,其为白色固体(17.3mg, 44.0 $\mu$ mol, 84%产率)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, 氯仿-d)  $\delta$ 7.66(d, J=7.9Hz, 1H), 7.59-7.55(m, 1H), 7.43(ddd, J=7.4, 2.7, 1.8Hz, 1H), 6.78(d, J=7.8Hz, 1H), 5.73-5.55(m, 2H), 5.37(d, J=15.6Hz, 1H), 4.61-4.51(m, 1H), 2.58(tdd, J=13.7, 6.3, 3.1Hz, 1H), 2.29-2.19(m, 1H), 2.13-1.90(m, 1H), 1.84(ddt, J=14.0, 5.8, 3.2Hz, 1H)。C<sub>20</sub>H<sub>12</sub>F<sub>5</sub>NO<sub>2</sub>的ESIMS[M+H]<sup>+</sup>, 计算值394.1, 实测值394.0。

[0700] 实施例143:(5S,8R)-8-[(1S)-2,2-二氟-1-羟基-7-(2-甲基吡唑-3-基)-1,3-二氢茚-4-基]-3,5-二氟-5,6,7,8-四氢萘-1-甲腈



[0701]



[0702] 步骤a:从8-[(1S)-1-[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基-7-氯-2,2-二氟-1,3-二氢茛-4-基]-3-氟-5,6,7,8-四氢萘-1-甲腈,按与实施例134所述相同的步骤制备化合物8-[(1S)-1-[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基-7-氯-2,2-二氟-1,3-二氢茛-4-基]-3-氟-5-氧代-7,8-二氢-6H-萘-1-甲腈。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,氯仿-d)  $\delta$

[0703] 8.04(dddd,  $J=8.4, 2.9, 1.6, 0.5\text{Hz}$ , 1H), 7.53(dt,  $J=7.3, 2.9\text{Hz}$ , 1H), 7.09(d,  $J=8.3\text{Hz}$ , 1H), 6.35(dd,  $J=13.2, 8.3\text{Hz}$ , 1H), 5.29-

[0704] 5.01(m, 1H), 4.62(m, 1H), 3.80-3.33(m, 2H), 2.80-2.30(m, 2H), 2.20-2.10(m, 1H), 1.60-1.50(m, 1H), 1.00-0.72(m, 9H), 0.36-0.11(m, 6H)。

[0705] 步骤b:向小瓶填充步骤a的8-[(1S)-1-[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基-7-氯-2,2-二氟-1,3-二氢茛-4-基]-3-氟-5-氧代-7,8-二氢-6H-萘-1-甲腈(30mg, 0.06mmol, 1.0当量)和混合物溶剂(MeOH 0.2ml, THF 0.3ml)。反应混合物冷却至0°C且添加NaBH<sub>4</sub>(2.2mg, 0.06mmol, 1.0当量)。反应混合物在0°C搅拌30分钟。一旦完成,通过快速色谱法纯化(SiO<sub>2</sub>, 己烷至30% EtOAc)得到(5R)-8-[(1S)-1-[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基-7-氯-2,2-二氟-1,3-二氢茛-4-基]-3-氟-5-羟基-5,6,7,8-四氢萘-1-甲腈。(18mg, 0.035mmol, 59%)。

[0706] C<sub>26</sub>H<sub>29</sub>ClF<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>Si的ESIMS[M+H]<sup>+</sup>, 计算值509.1, 实测值525.1。

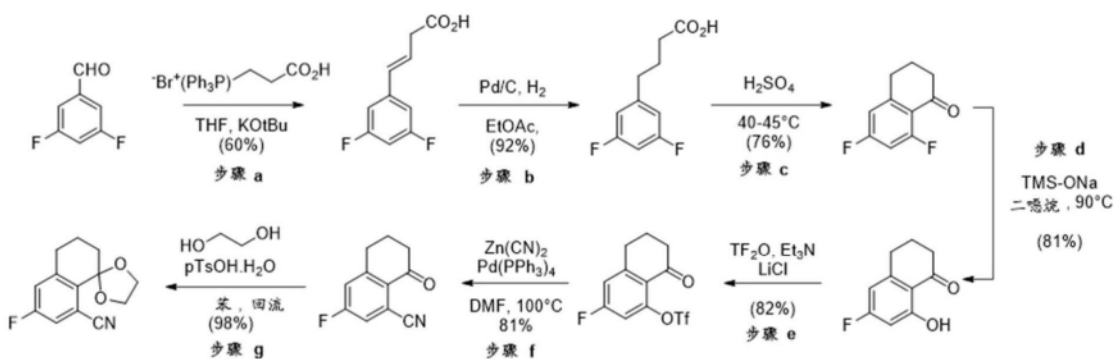
[0707] 步骤c:向包含步骤b的产物(18mg, 0.035mmol, 1.0当量)的小瓶添加0.4ml DCM。将反应在-40°C冷却且添加DAST(11mg, 0.071mmol, 2.0当量)。反应混合物在-40°C搅拌30分钟。一旦完成,通过快速色谱法纯化(SiO<sub>2</sub>, 己烷至10% EtOAc梯度)以得到(5S)-8-[(1S)-1-[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基-7-氯-2,2-二氟-1,3-二氢茛-4-基]-3,5-二氟-5,6,7,8-四氢萘-1-甲腈(12mg, 0.024mmol, 67%)。C<sub>26</sub>H<sub>28</sub>ClF<sub>4</sub>NOSi的ESIMS[M+H]<sup>+</sup>, 计算值511.0, 实测值527.0。

[0708] 步骤d:向包含步骤c的产物(12mg, 0.024mmol, 1.0当量)的小瓶添加1-甲基-1H-吡唑-5-硼酸频哪醇酯(6.4mg, 0.031mmol, 1.3当量), Pd-Sphos-G<sub>2</sub>(1.7mg, 0.0024mmol, 0.1当量)。将小瓶抽真空且反填充N<sub>2</sub>(×3)。添加1MNa<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>水溶液(0.1ml, 0.096mmol, 4.0当量)和二噁烷(0.25mL)。反应在100°C加热且搅拌过夜。一旦完成,通过快速色谱法纯化(SiO<sub>2</sub>, 己烷至30% EtOAc梯度)以得到(5S)-8-[(1S)-1-[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基-2,2-二氟-7-(2-甲基吡唑-3-基)-1,3-二氢茛-4-基]-3,5-二氟-5,6,7,8-四氢萘-1-甲腈(13mg, 0.023mmol, 97%)。C<sub>30</sub>H<sub>33</sub>F<sub>4</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>Si的ESIMS[M+H]<sup>+</sup>, 计算值556.7, 实测值556.2。

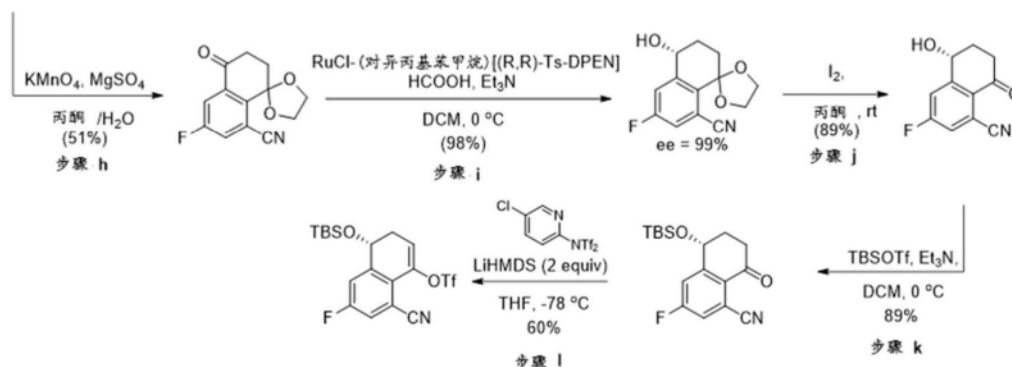
[0709] 步骤e:将步骤d的产物(13mg,0.023mmol)在CH<sub>3</sub>CN(0.4mL)中的溶液置于装配磁力搅拌器的3mL小瓶,然后添加HF·Py复合物(氟化氢~70%,吡啶~30%,0.2mL)。所得无色溶液在环境温度搅拌1hr。一旦完成,通过HPLC纯化以得到(5S,8R)-8-[(1S)-2,2-二氟-1-羟基-7-(2-甲基吡唑-3-基)-1,3-二氢茛-4-基]-3,5-二氟-5,6,7,8-四氢萘-1-甲腈(2.2mg,0.005mmol,22%)。

[0710] <sup>1</sup>H NMR(400MHz,甲醇-d<sub>4</sub>) δ7.69-7.57(m,2H),7.54(d,J=2.0Hz,1H),7.16(d,J=8.0Hz,1H),6.55-6.46(m,2H),5.73-5.60(m,2H),4.84-4.80(m,1H),4.68-4.61(m,1H),3.84-3.67(m,1H),3.47(td,J=16.6,4.7Hz,1H),2.52-2.40(m,1H),2.16-1.95(m,2H),1.84-1.73(m,1H)。C<sub>30</sub>H<sub>33</sub>F<sub>4</sub>N<sub>3</sub>OSi的ESIMS[M+H]<sup>+</sup>,计算值442.4,实测值442.0。

[0711] 实施例144:(5S,8R)-8-[(1S)-2,2-二氟-1-羟基-7-(2-甲基苯基)-2,3-二氢-1H-茛-4-基]-3,5-二氟-5,6,7,8-四氢萘-1-甲腈



[0712]



[0713] 步骤a:向用惰性氮气气氛吹洗且保持的50-L反应器填充3,5-二氟苯甲醛(1500.00g,10555.57mmol,1.00当量)、四氢呋喃(15L)、(2-羧基乙基)三苯基磷溴化物(5260.06g,12666.69mmol,1.20当量)。然后在搅拌下在0°C在2h内滴加叔丁氧基钾(2961.18g,26388.93mmol,2.50当量)在THF(15L)中的溶液。所得溶液搅拌1过夜在室温。反应重复1次。然后将反应通过添加20L水淬灭。所得混合物真空浓缩。所得溶液用2x8 L乙酸乙酯萃取且合并水层。HCl(3mol/L)用于调节pH至4-5。所得溶液用3x6 L乙酸乙酯萃取且合并有机层并用无水硫酸钠干燥且真空浓缩。残余物施加至硅胶柱使用乙酸乙酯/石油醚(1:10-1:5)。其得到2500g(59.76%)(3E)-4-(3,5-二氟苯基)丁-3-烯酸,其为白色固体。

[0714] 步骤b:向20-L高压灭菌器放置(3E)-4-(3,5-二氟苯基)丁-3-烯酸(2500.00g,12615.49mmol,1.00当量)、EA(12.5L)、10% Pd/C(125g)。然后将反应用氮气吹洗用氢气加压至150psi,混合物在室温搅拌4h。固体过滤掉。用EA(2.5L)冲洗,所得混合物真空浓缩。其得到2318g(91.79%)4-(3,5-二氟苯基)丁酸,为无色油状物。

[0715] 步骤c:向用惰性氮气气氛吹洗且保持的20-L 4-颈圆底烧瓶填充硫酸(6.6L)、4-(3,5-二氟苯基)丁酸(2318.00g,11579.28mmol,1.00当量)。所得溶液在40-45℃搅拌4h。反应混合物用水/冰浴冷却至0℃。反应混合物转移至30L水/冰。所得溶液用3x8 L MTBE萃取且合并有机层。所得混合物用1x5 L H<sub>2</sub>O和1x5 L盐水洗涤。混合物用无水硫酸钠干燥且真空浓缩。粗产物从MTBE:己烷(5V)以1:3比例重结晶。其得到1600g(75.85%)6,8-二氟-3,4-二氢-2H-萘-1-酮,其为灰白色固体。将500.4000g进行QC且其它用于TG2。LCMS-PH-ACS-002-TG1-0:(ES,m/z):[M+H]<sup>+</sup>=183。

[0716] <sup>1</sup>H-NMR-PH-ACS-002-TG1-0:(300MHz,DMSO-d<sub>6</sub>,ppm) δ7.24-7.07(m,2H),2.97(t,J=6.1Hz,2H),2.57(dd,J=7.2,5.8Hz,2H),2.07-1.93(m,2H)。

[0717] 步骤d:向用惰性氮气气氛吹洗且保持的50-L反应器填充二噁烷(13.50L)、三甲基(钠代氧基)硅烷(1661.00g,14806.69mmol,3.00当量)。然后在搅拌下在80-90℃在2h内滴加6,8-二氟-3,4-二氢-2H-萘-1-酮(900.00g,4940.440mmol,1.00当量)在二噁烷(4.5L)中的溶液。所得溶液在80-90℃搅拌1h。反应混合物用水/冰浴冷却至20℃。然后将反应通过添加10L HCl(1mol/L)淬灭。所得溶液用1x6 L乙酸乙酯萃取。有机层用1x8 L H<sub>2</sub>O和1x8L盐水洗涤。混合物用无水硫酸钠干燥且真空浓缩。残余物施加至硅胶柱使用乙酸乙酯/石油醚(1:20-1:10)。其得到720g(80.88%)6-氟-8-羟基-3,4-二氢-2H-萘-1-酮,其为黄色固体。

[0718] 步骤e:向用惰性氮气气氛吹洗且保持的20-L反应器填充6-氟-8-羟基-3,4-二氢-2H-萘-1-酮(720.00g,3996.04mmol,1.00当量)、DCM(10.00L)、TEA(1010.00g,9981.22mmol,2.50当量)、LiCl(185.00g,4363.82mmol,1.09当量)。反应器冷却至0℃。然后在搅拌下在0℃在1.5小时内滴加Tf<sub>2</sub>O(1128.00g,3998.02mmol,1.00当量)。所得溶液在室温搅拌3h。然后将反应通过添加10L水淬灭。所得溶液用2x5 L二氯甲烷萃取且合并有机层。所得混合物用1x5 L盐水洗涤。混合物用无水硫酸钠干燥且真空浓缩。残余物施加至硅胶柱使用乙酸乙酯/石油醚(1:10)。其得到1025g(82.15%)三氟甲磺酸3-氟-8-氧代-6,7-二氢-5H-萘-1-基酯,其为棕色固体。

[0719] 步骤f:向用惰性氮气气氛吹洗且保持的20-L 4-颈圆底烧瓶填充三氟甲磺酸3-氟-8-氧代-6,7-二氢-5H-萘-1-基酯(1025.00g,3282.83mmol,1.00当量)、DMF(10.00L)、Zn(CN)<sub>2</sub>(304.00g,2588.46mmol,0.79当量)、Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>(150.00g,129.80mmol,0.04当量)。所得溶液搅拌4h在100℃。将反应混合物用水/冰浴冷却。然后将反应通过添加30L水/冰淬灭。所得溶液用3x8 L乙酸乙酯萃取且合并有机层。所得混合物用2x8 L H<sub>2</sub>O和1x8 L盐水洗涤。混合物用无水硫酸钠干燥且真空浓缩。残余物施加至使用二氯甲烷/石油醚(1:2-1:1)的硅胶柱。其得到501.4000g(80.83%)3-氟-8-氧代-6,7-二氢-5H-萘-1-甲腈,其为黄色固体。LC-MS:(ES,m/z):[M+H]<sup>+</sup>=190。<sup>1</sup>H-NMR(300MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ7.40(dd,J=8.0,2.6Hz,1H),7.23(ddd,J=8.4,2.2,1.2Hz,1H),3.04(t,J=6.1Hz,2H),2.74(dd,J=7.3,5.9Hz,2H),2.19(p,J=6.5Hz,2H)。

[0720] 步骤g:向步骤f的产物(25g,132mmol)和乙二醇(5eq.)和苯(330mL)的混合物添加pTsOH.H<sub>2</sub>O(2.51g,13.2mmol,0.1当量)。反应混合物使用Dean Stark装置回流过夜并用铂和NaHCO<sub>3</sub>淬灭。混合物用EtOAc萃取,用Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,且浓缩。粗物质通过柱色谱法纯化(己烷/EtOAc),5-15%梯度以得到缩醛,其为黄色固体(31.9g,100%)。

[0721] 步骤h:向步骤g的产物(6.0g,25.7mmol)在丙酮(68mL)和水(17mL)中的搅拌溶液

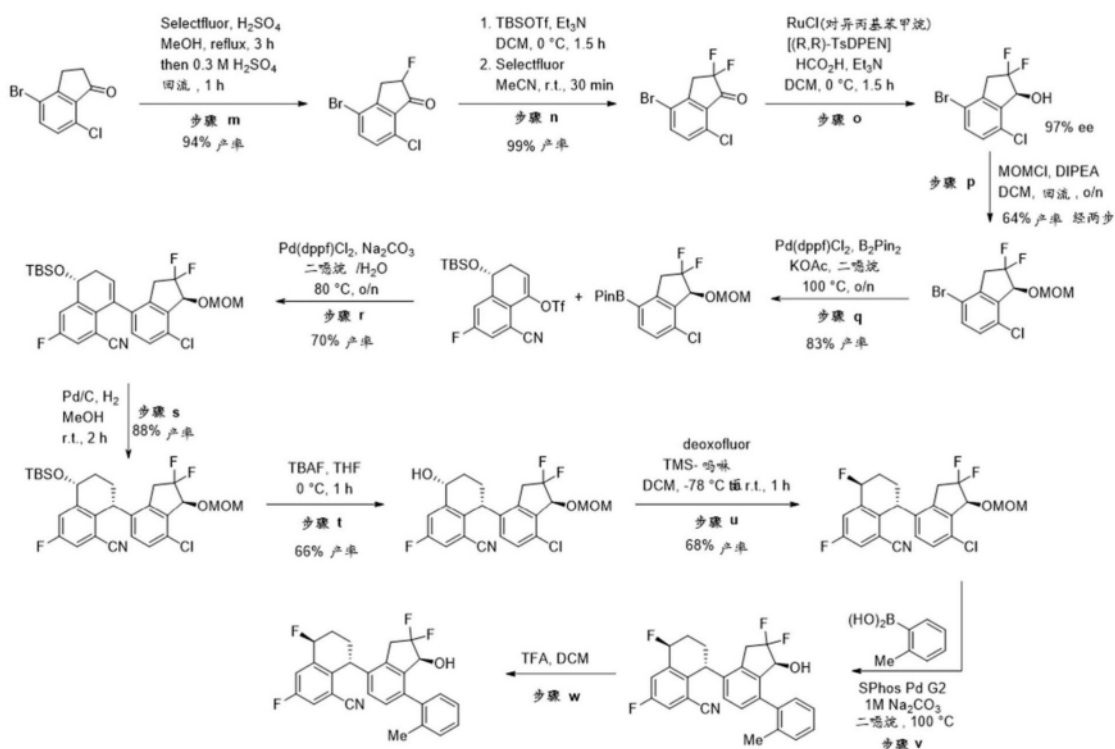
中一次性添加 $\text{MgSO}_4$  (6.50g, 54.0mmol, 2.1当量)。回流冷凝器安装至反应容器且将 $\text{KMnO}_4$  (21.1g, 133.6mmol, 5.2当量) 经20分钟分批添加(可能使用冰浴用于更大规模) 且所得强烈紫色的反应混合物在45℃搅拌20h。反应混合物用饱和 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 和水淬灭。混合物用EtOAc萃取, 用 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 干燥, 且浓缩。粗物质通过柱色谱法纯化(己烷/EtOAc), 10-40%梯度以得到酮, 其为黄色固体(3.24g, 51%)。

[0722] 步骤i: 向步骤h的产物(3.80g, 15.4mmol) 和DCM(77mL) 的混合物添加甲酸(1.7mL, 46.2mmol, 3当量) 和 $\text{Et}_3\text{N}$ (4.2mL, 30.8mmol, 2当量)。反应混合物冷却至0℃且添加催化剂(293mg, 0.46mmol, 0.03当量)。在4℃(冰箱) 搅拌过夜后将反应用饱和 $\text{NaHCO}_3$ 淬灭。混合物用DCM萃取, 用 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 干燥, 且浓缩。粗物质通过柱色谱法纯化(己烷/EtOAc), 20-50%梯度以得到醇, 其为黄色固体(3.74g, 98%)。

[0723] 步骤j: 向步骤i的产物(3.72g, 14.9mmol) 和丙酮(149mL) 的混合物添加 $\text{I}_2$ (379mg, 1.49mmol, 0.1当量)。反应混合物在室温搅拌30分钟且淬灭用 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  in 水。混合物用EtOAc萃取, 用 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 干燥, 且浓缩。粗物质通过柱色谱法纯化(己烷/EtOAc), 20-50%梯度以得到酮, 其为黄色固体(2.72g, 89%)。

[0724] 步骤k: 在0℃向步骤j的产物(2.72g, 13.3mmol) 和DCM(89mL) 的混合物添加 $\text{Et}_3\text{N}$ (2.7mL, 20.0mmol, 1.5当量), 然后添加TBSOTf(3.7mL, 15.9mmol, 1.2当量) 并将该混合物在0℃搅拌1h。反应混合物用 $\text{NaHCO}_3$  sat. 洗涤, 用DCM萃取, 用 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 干燥, 且浓缩。粗物质通过柱色谱法纯化(己烷/EtOAc), 0-20%梯度以得到保护的醇, 其为黄色固体(3.79g, 89%)。

[0725] 步骤l: 向步骤k的产物(2.51g, 7.86mmol) 和THF(52mL) 的混合物添加 $\text{ArNTf}_2$ (9.2g, 23.6mmol, 3当量)。反应混合物冷却至-78℃且添加LiHMDS(1M在THF中, 11.8mL, 11.8mmol, 1.5当量) 并将该混合物在-78℃搅拌20分钟。由于转化不完全, 添加LiHMDS(3.9mL, 3.9mmol, 0.5当量) 且将反应再搅拌20分钟。混合物用 $\text{NaHCO}_3$  sat. 淬灭, 用THF萃取, 用 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 干燥, 且浓缩。粗物质通过柱色谱法纯化(己烷/EtOAc), 0-10%梯度以得到三氟甲磺酸酯, 其为白色固体(2.14g, 60%)。



[0726]

[0727] 步骤m: 向4-溴-7-氯-1,2,3-二氢-1-茛酮(40.0g, 163mmol, 1.0当量)在MeOH(800mL)中的溶液中添加Selectfluor(63.5g, 179mmol, 1.1当量)和浓H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>(1.0mL)。所得混合物在回流加热3h。冷却至室温后,将0.3M H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>(aq., 200mL)添加至反应混合物。所得混合物在回流再加热1h。冷却至室温后,大量产物沉淀且过滤收集。将滤液浓缩并用DCM(500mL)稀释并用H<sub>2</sub>O和盐水洗涤。有机相用Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥且浓缩。合并之前的滤饼,40.4g(153mmol, 94%产率)所需产物作为淡棕色固体获得。

[0728] 步骤n: 在0°C向步骤m的产物(40.4g, 153mmol, 1.0当量)和Et<sub>3</sub>N(92.9g, 128mL, 918mmol, 6.0当量)在DCM(380mL)中的溶液中滴加TBSOTf(80.9g, 70.3mL, 306mmol, 2.0当量)。所得溶液在0°C搅拌1.5h,然后用饱和NaHCO<sub>3</sub>淬灭(aq.)且保持搅拌1h。然后分离所得混合物,且水相用DCM(3×150mL)萃取。合并的有机相然后用盐水洗涤,用Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥且浓缩以得到粗甲硅烷基烯醇醚。粗产物然后溶于MeCN(750mL)。在室温分批添加Selectfluor(81.3g, 230mmol, 1.5当量)。所得混合物在室温搅拌30分钟,然后过滤以去除沉淀的盐。将滤液浓缩并用DCM(500mL)和H<sub>2</sub>O(500mL)稀释。水相用DCM(2×200mL)萃取。合并的有机相然后用盐水洗涤,用Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥且浓缩以得到粗固体。用己烷(3×150mL)研磨且真空干燥得到42.4g(151mmol, 99%产率)所需产物,其作为淡黄色粉末固体获得。

[0729] 步骤o: 将HCO<sub>2</sub>H(34.8g, 28mL, 755mmol, 5.0当量)滴加至Et<sub>3</sub>N(45.8g, 63mL, 453mmol, 3.0当量)在DCM(100mL)中的溶液中。所得溶液在室温搅拌30分钟,然后在0°C添加至步骤n的产物(42.4g, 151mmol, 1.0当量)和RuCl(对异丙基苯甲烷)[(R,R)-TsDPEN](1.92g, 3.02mmol, 2.0mol%)在DCM(400mL)中的溶液中。所得混合物在该温度保持搅拌1.5h,然后浓缩。粗产物直接用于下一步。

[0730] 步骤p: 将氯甲基甲基醚(32.6g, 34mL, 454mmol, 3.0当量)滴加至步骤o的粗产物(151mmol)和二异丙基乙基胺(58.7g, 79mL, 454mmol, 3.0当量)在DCM(300mL)中的溶液中。所得溶液然后回流加热过夜,冷却至室温,然后直接在硅藻土上浓缩且通过快速色谱法纯

化( $\text{SiO}_2$ , 10至20%EtOAc/Hex)以得到保护的茚满醇产物(31.4g, 95.9mmol, 64%产率, 经2步)和回收的游离茚满醇(97%ee, 6.2g, 21.9mmol, 14%产率)。

[0731] 步骤q: 向250-mL烧瓶填充步骤p的产物(15.0g, 45.8mmol, 1.0当量)、 $\text{B}_2\text{Pin}_2$ (12.2g, 48.1mmol, 1.05当量)、 $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (3.35g, 4.58mmol, 10mol%)、 $\text{KOAc}$ (8.99g, 91.6mmol, 2.0当量)和1,4-二噁烷(120mL)。反应混合物用 $\text{N}_2$ 鼓泡脱气10分钟, 然后加热。在 $100^\circ\text{C}$ 搅拌过夜后, 将反应混合物冷却, 在硅藻土上浓缩且通过快速色谱法纯化( $\text{SiO}_2$ , 0至15%EtOAc/Hex)以得到产物(14.2g, 37.9mmol, 83%产率), 为淡黄色液体。

[0732] 步骤r: 向500-mL烧瓶填充i的产物(22.8g, 50.4mmol, 1.0当量)、步骤q的产物(20.8g, 55.4mmol, 1.1当量)、 $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (3.66g, 5.04mmol, 10mol%)、 $\text{Na}_2\text{CO}_3$ (10.6g, 100mmol, 2.0当量)、1,4-二噁烷(200mL)和 $\text{H}_2\text{O}$ (50mL)。反应混合物用 $\text{N}_2$ 鼓泡脱气10分钟, 然后加热至 $80^\circ\text{C}$ 且搅拌过夜。将反应混合物冷却, 浓缩至硅藻土且通过快速色谱法纯化( $\text{SiO}_2$ , 0至15% EtOAc/Hex)以得到所需产物(19.3g, 35.1mmol, 70%产率)。

[0733] 步骤s: 将步骤r的产物(8.20g, 14.9mmol, 1.0当量)、 $\text{Pd}/\text{C}$ (10wt%Pd, 1.58g, 10mol%) 在 $\text{MeOH}$ (75mL)中的混合物在parr氢化器中在 $\text{H}_2$ (50psi)下震荡2h。然后LCMS显示无剩余起始材料。反应混合物然后通过硅藻土过滤且浓缩以得到产物(7.25g, 13.1mmol, 88%产率)。

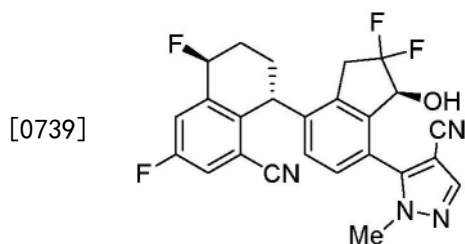
[0734] 步骤t: 在 $0^\circ\text{C}$ 向步骤s的产物(7.25g, 13.1mmol, 1.0当量)在 $\text{THF}$ (65mL)中的溶液中添加 $\text{TBAF}$ (1M在 $\text{THF}$ 中, 14mL, 1.1当量)。所得溶液在 $0^\circ\text{C}$ 搅拌15分钟, 然后通过饱和 $\text{NH}_4\text{Cl}$ (aq.)淬灭。水相用EtOAc萃取 $\times 2$ 。合并的有机层然后用盐水洗涤, 用 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 干燥, 浓缩且通过快速色谱法纯化( $\text{SiO}_2$ , 10至15% EtOAc/Hex)以得到产物(3.78g, 8.6mmol, 66%产率)。

[0735] 步骤u: 在 $-78^\circ\text{C}$ 向4-(三甲基甲硅烷基)吗啉(6.28g, 39.4mmol, 3.55当量)在 $\text{DCM}$ (70mL)中的溶液中滴加 $\text{deoxofluor}$ (2.7M在甲苯中, 14mL, 3.5当量)。所得溶液然后在该温度搅拌5分钟且温热至室温保持1h。反应混合物然后冷却回至 $-78^\circ\text{C}$ 且滴加步骤t的产物(4.88g, 11.1mmol, 1.0当量)在 $\text{DCM}$ (15mL)中的溶液。所得溶液然后在该温度搅拌5分钟, 然后反应容器温热至室温且再搅拌1h。反应用饱和 $\text{NaHCO}_3$ 淬灭(aq.)。水层用 $\text{DCM}$ 萃取 $\times 2$ 。合并的有机层然后用盐水洗涤, 用 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 干燥, 浓缩且通过快速色谱法纯化( $\text{SiO}_2$ , 0至20% EtOAc/Hex)以得到产物(3.33g, 7.6mmol, 68%产率)。

[0736] 步骤v: 将包含步骤u的产物(50mg, 0.114mmol)、邻甲苯基硼酸(0.14mmol)和 $\text{Pd-SPhos-G2}$ (9mg, 0.011mmol)的烧瓶抽真空并用氮气回填。添加脱气二噁烷(1.1mL)和1.0M  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ (0.46mL)并将该混合物加热至 $100^\circ\text{C}$ 保持2小时。冷却至室温后, 反应在EtOAc和水之间分配。有机物用 $\text{MgSO}_4$ 干燥且浓缩。

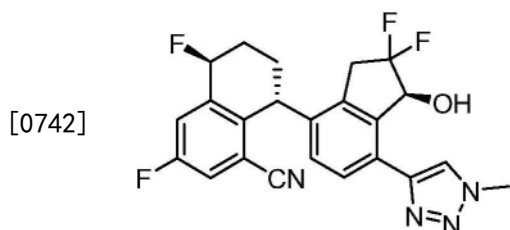
[0737] 步骤w: 步骤v的粗产物溶于 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (1mL)且添加 $\text{TFA}$ (0.2mL)。在室温搅拌4小时后, 反应用甲苯稀释且在减压下蒸发。产物在 $\text{DMSO}$ 中重构且通过反相HPLC纯化(梯度 $\text{MeCN}/\text{H}_2\text{O}$ )以得到所需产物(39mg, 71%产率), 冻干后其为白色固体。 $^1\text{H}$  NMR(400MHz, 氯仿-d)  $\delta$  7.51(d,  $J=8.6\text{Hz}$ , 1H), 7.40(dd,  $J=7.7, 2.2\text{Hz}$ , 1H), 7.32-7.17(m, 4H), 6.96(d,  $J=7.9\text{Hz}$ , 1H), 6.36(d,  $J=7.9\text{Hz}$ , 1H), 5.62(dt,  $J=50.1, 3.7\text{Hz}$ , 1H), 4.81(d,  $J=85.0\text{Hz}$ , 1H), 4.53(s, 1H), 3.83(ddd,  $J=21.6, 16.7, 10.0\text{Hz}$ , 1H), 3.41(t,  $J=16.7\text{Hz}$ , 1H), 2.61-2.40(m, 1H), 2.26-2.11(m, 2H), 2.10(s, 3H), 1.97-1.81(m, 1H)。 $\text{C}_{27}\text{H}_{21}\text{F}_4\text{NO}$ 的ESIMS[M+H] $^+$ , 计算值452.2, 实测值452.3。

[0738] 实施例145:5-[(3S)-7-[(1R,4S)-8-氰基-4,6-二氟-1,2,3,4-四氢萘-1-基]-2,2-二氟-3-羟基-1,3-二氢茛-4-基]-1-甲基吡唑-4-甲腈



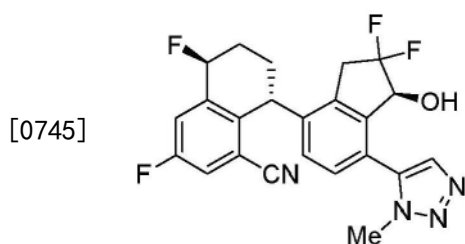
[0740] 标题化合物以类似于实施例144的方式制备。 $^1\text{H}$  NMR (400MHz、 $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ 7.85 (s, 1H), 7.53 (d,  $J=8.9\text{Hz}$ , 1H), 7.41 (dt,  $J=7.6, 2.2\text{Hz}$ , 1H), 7.06 (d,  $J=7.8\text{Hz}$ , 1H), 6.44 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H), 5.62 (dt,  $J=50.0, 3.7\text{Hz}$ , 1H), 5.28-5.12 (m, 1H), 4.54 (app. s, 1H), 3.98-3.76 (m, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.60-3.40 (m, 1H), 2.59-2.41 (m, 1H), 2.34-1.93 (m, 2H), 1.86 (d,  $J=14.2\text{Hz}$ , 1H)。  $\text{C}_{25}\text{H}_{18}\text{F}_4\text{N}_4\text{O}$ 的ESIMS  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 计算值467.1, 实测值467.3。

[0741] 实施例146:(5S,8R)-8-[(1S)-2,2-二氟-1-羟基-7-(1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)-2,3-二氢-1H-茛-4-基]-3,5-二氟-5,6,7,8-四氢萘-1-甲腈



[0743] 标题化合物以类似于实施例144的方式制备。 $^1\text{H}$  NMR (400MHz、 $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ 7.83 (s, 1H), 7.53-7.48 (m, 1H), 7.41-7.36 (m, 1H), 7.06 (d,  $J=7.9\text{Hz}$ , 1H), 6.46 (d,  $J=7.9\text{Hz}$ , 1H), 5.60 (dt,  $J=50.0, 3.7\text{Hz}$ , 1H), 4.83 (dd,  $J=11.9, 5.0\text{Hz}$ , 1H), 4.56-4.49 (m, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.91-3.78 (m, 1H), 3.42 (td,  $J=16.9, 2.6\text{Hz}$ , 1H), 2.96 (dd,  $J=5.2, 1.9\text{Hz}$ , 1H), 2.56-2.44 (m, 1H), 2.23-2.04 (m, 2H), 1.87-1.76 (m, 1H)。  $\text{C}_{23}\text{H}_{18}\text{F}_4\text{N}_4\text{O}$ 的ESIMS  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 计算值442.1, 实测值442.1。

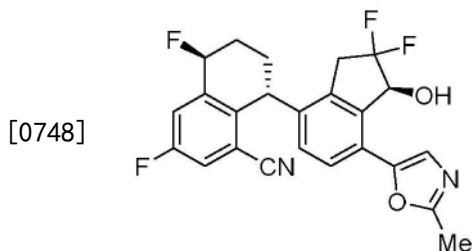
[0744] 实施例147:(5S,8R)-8-[(1S)-2,2-二氟-1-羟基-7-(3-甲基三唑-4-基)-1,3-二氢茛-4-基]-3,5-二氟-5,6,7,8-四氢萘-1-甲腈



[0746] 标题化合物以类似于实施例144的方式制备。 $^1\text{H}$  NMR (400MHz、 $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ 7.87 (s, 1H), 7.53 (d,  $J=7.6\text{Hz}$ , 1H), 7.42-7.38 (m, 1H), 7.08 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H), 6.48 (d,  $J=7.9\text{Hz}$ , 1H), 5.62 (dt,  $J=49.9, 3.7\text{Hz}$ , 1H), 4.83 (d,  $J=11.7\text{Hz}$ , 1H), 4.55 (s, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.94-3.81 (m, 1H), 3.52-3.38 (m, 1H), 2.59-2.44 (m, 1H), 2.27-1.97 (m, 2H), 1.90-1.79 (m, 1H)。  $\text{C}_{23}\text{H}_{18}\text{F}_4\text{N}_4\text{O}$ 的ESIMS  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 计算值443.1, 实测值443.3。

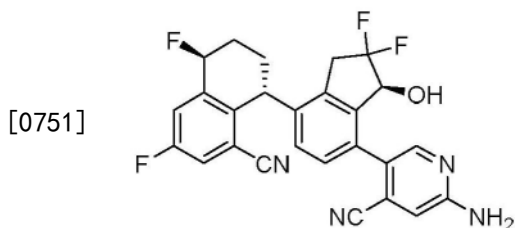
[0747] 实施例148:(5S,8R)-8-[(1S)-2,2-二氟-1-羟基-7-(2-甲基-1,3-噁唑-5-基)-1,

3-二氢茛-4-基]-3,5-二氟-5,6,7,8-四氢萘-1-甲腈



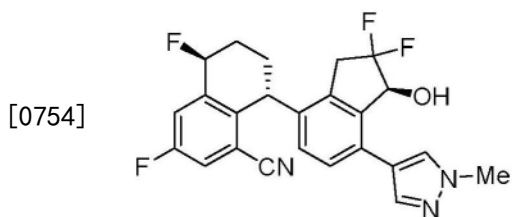
[0749] 标题化合物以类似于实施例144的方式制备。 $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.51 (d,  $J=6.7\text{Hz}$ , 1H), 7.46 (s, 1H), 7.42 (d,  $J=8.2\text{Hz}$ , 1H), 7.38 (dt,  $J=7.7, 2.3\text{Hz}$ , 1H), 6.39 (d,  $J=8.1\text{Hz}$ , 1H), 5.61 (dt,  $J=50.1, 3.7\text{Hz}$ , 1H), 5.14 (d,  $J=12.8\text{Hz}$ , 1H), 4.54-4.40 (m, 1H), 3.95-3.77 (m, 1H), 3.43 (t,  $J=17.3\text{Hz}$ , 1H), 2.53 (s, 3H), 2.52-2.41 (m, 1H), 2.26-1.95 (m, 2H), 1.86-1.73 (m, 1H)。  $\text{C}_{24}\text{H}_{18}\text{F}_4\text{N}_2\text{O}_2$  的ESIMS  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 计算值443.1, 实测值443.2。

[0750] 实施例149: 2-氨基-5-[(3S)-7-[(1R,4S)-8-氰基-4,6-二氟-1,2,3,4-四氢萘-1-基]-2,2-二氟-3-羟基-1,3-二氢茛-4-基]吡啶-4-甲腈



[0752] 标题化合物以类似于实施例144的方式制备。 $^1\text{H}$  NMR (400MHz, 氯仿-d)  $\delta$  8.38 (s, 1H), 7.51 (d,  $J=7.7\text{Hz}$ , 1H), 7.44-7.36 (m, 1H), 7.12 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H), 6.78 (s, 1H), 6.38 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H), 5.61 (dt,  $J=49.9, 3.3\text{Hz}$ , 1H), 5.10 (dd,  $J=11.0, 3.5\text{Hz}$ , 1H), 4.80 (s, 2H), 4.58-4.50 (m, 1H), 3.96-3.79 (m, 1H), 3.54-3.39 (m, 1H), 2.55-2.43 (m, 1H), 2.23-1.98 (m, 2H), 1.84 (d,  $J=13.1\text{Hz}$ , 1H)。  $\text{C}_{26}\text{H}_{18}\text{F}_4\text{N}_4\text{O}$  的ESIMS  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 计算值479.1, 实测值479.3。

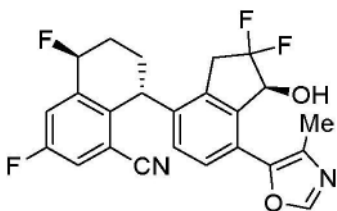
[0753] 实施例150: (5S,8R)-8-[(1S)-2,2-二氟-1-羟基-7-(1-甲基吡唑-4-基)-1,3-二氢茛-4-基]-3,5-二氟-5,6,7,8-四氢萘-1-甲腈



[0755] 标题化合物以类似于实施例144的方式制备。 $^1\text{H}$  NMR (400MHz, 氯仿-d)  $\delta$  7.89 (s, 1H), 7.77 (d,  $J=0.8\text{Hz}$ , 1H), 7.50 (d,  $J=8.8\text{Hz}$ , 1H), 7.37 (dt,  $J=7.4, 2.4\text{Hz}$ , 1H), 7.23 (d,  $J=8.1\text{Hz}$ , 1H), 6.33 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H), 5.61 (dt,  $J=50.2, 3.7\text{Hz}$ , 1H), 4.93 (d,  $J=12.3\text{Hz}$ , 1H), 4.50-4.45 (m, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.93-3.78 (m, 1H), 3.43 (t,  $J=17.3\text{Hz}$ , 1H), 2.53-2.41 (m, 1H), 2.20-1.99 (m, 2H), 1.81 (dd,  $J=13.9, 4.1\text{Hz}$ , 1H)。  $\text{C}_{24}\text{H}_{19}\text{F}_4\text{N}_3\text{O}$  的ESIMS  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 计算值442.2, 实测值442.3。

[0756] 实施例151: (5S,8R)-8-[(1S)-2,2-二氟-1-羟基-7-(4-甲基-1,3-噁唑-5-基)-1,3-二氢茛-4-基]-3,5-二氟-5,6,7,8-四氢萘-1-甲腈

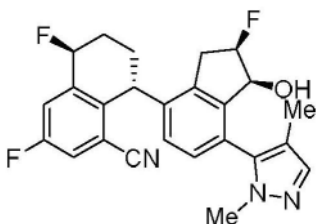
[0757]



[0758] 标题化合物以类似于实施例144的方式制备。 $^1\text{H}$  NMR (400MHz, 氯仿-d)  $\delta$  7.91 (s, 1H), 7.51 (d,  $J=7.7\text{Hz}$ , 1H), 7.39 (dt,  $J=7.7, 2.2\text{Hz}$ , 1H), 7.23 (d,  $J=8.1\text{Hz}$ , 1H), 6.39 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H), 5.60 (dt,  $J=50.0, 3.5\text{Hz}$ , 1H), 5.33 (d,  $J=12.4\text{Hz}$ , 1H), 4.56-4.48 (m, 1H), 3.95-3.76 (m, 1H), 3.42 (td,  $J=16.6, 4.1\text{Hz}$ , 1H), 2.57-2.38 (m, 1H), 2.24-1.96 (m, 2H), 1.87-1.76 (m, 1H)。C<sub>24</sub>H<sub>18</sub>F<sub>6</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>的ESIMS [M+H]<sup>+</sup>, 计算值443.4, 实测值443.2.

[0759] 实施例152: (5S, 8R) -8- [(1S, 2R) -7-氯-2-氟-1-(甲氧基甲氧基)-2,3-二氢-1H-茛-4-基]-3,5-二氟-5,6,7,8-四氢萘-1-甲腈

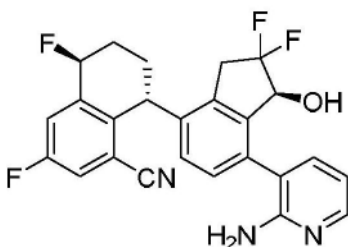
[0760]



[0761] 标题化合物以类似于实施例144的方式制备。 $^1\text{H}$  NMR (400MHz, 氯仿-d)  $\delta$  7.51-7.48 (m, 1H), 7.40-7.39 (m, 1H), 7.35-7.34 (m, 1H), 6.96-6.92 (m, 1H), 6.40-6.36 (m, 1H), 5.59 (ddd,  $J=50.1, 3.7, 3.7\text{Hz}$ , 1H), 5.39-5.22 (m, 1H), 5.08-4.97 (m, 1H), 4.62-4.60 (m, 1H), 3.61-3.60 (m, 3H), 3.59-3.46 (m, 1H), 3.24-3.04 (m, 1H), 2.51-2.42 (m, 1H), 2.19-1.99 (m, 3H), 1.89-1.78 (m, 5H)。C<sub>25</sub>H<sub>22</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O的ESIMS [M+H]<sup>+</sup>, 计算值438.2, 实测值438.1.

[0762] 实施例153: (5S, 8R) -8- [(1S) -7-(2-氨基吡啶-3-基)-2,2-二氟-1-羟基-1,3-二氢茛-4-基]-3,5-二氟-5,6,7,8-四氢萘-1-甲腈

[0763]

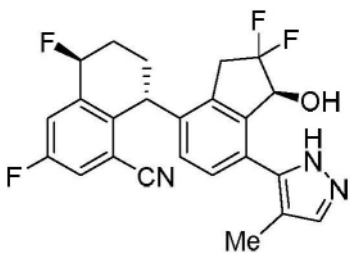


[0764] 标题化合物以类似于实施例144的方式制备。 $^1\text{H}$  NMR (400MHz, 氯仿-d)  $\delta$  8.01 (s, 1H), 7.51 (dt,  $J=8.2, 2.0\text{Hz}$ , 1H), 7.46-7.29 (m, 2H), 7.03 (d,  $J=7.9\text{Hz}$ , 1H), 6.76 (s, 1H), 6.42 (d,  $J=7.9\text{Hz}$ , 1H), 5.61 (dt,  $J=50.0, 3.7\text{Hz}$ , 1H), 4.91 (s, 1H), 4.49 (d,  $J=35.4\text{Hz}$ , 2H), 3.85 (ddd,  $J=21.8, 16.6, 9.5\text{Hz}$ , 1H), 3.48-3.29 (m, 1H), 2.49 (td,  $J=12.7, 5.6\text{Hz}$ , 1H), 2.28-2.07 (m, 2H), 1.85 (dq,  $J=13.8, 3.9\text{Hz}$ , 1H)。C<sub>25</sub>H<sub>19</sub>F<sub>4</sub>N<sub>3</sub>O的ESIMS [M+H]<sup>+</sup>计算值454.1, 实测值454.1.

[0765] 实施例154: (5S, 8R) -8- [(1S) -2,2-二氟-1-羟基-7-(4-甲基-1H-吡唑-5-

[0766] 基)-1,3-二氢茛-4-基]-3,5-二氟-5,6,7,8-四氢萘-1-甲腈

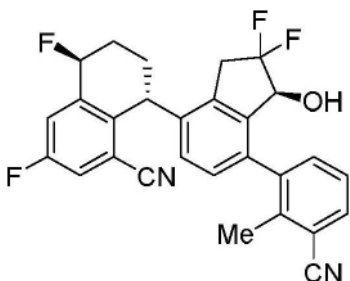
[0767]



[0768] 标题化合物以类似于实施例144的方式制备。 $^1\text{H}$  NMR (400MHz, 氯仿-d)  $\delta$ 7.53-7.48 (m, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.38 (dt,  $J=7.8, 2.3\text{Hz}$ , 1H), 7.29 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H), 6.38 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H), 5.77-5.45 (m, 1H), 4.93 (d,  $J=15.8\text{Hz}$ , 1H), 4.60-4.45 (m, 1H), 3.93 (ddd,  $J=25.9, 16.6, 9.2\text{Hz}$ , 1H), 3.47 (t,  $J=17.5\text{Hz}$ , 1H), 2.50 (ddt,  $J=17.7, 11.7, 5.2\text{Hz}$ , 1H), 2.22 (s, 3H), 2.19-2.04 (m, 1H), 1.94-1.80 (m, 1H)。 $\text{C}_{24}\text{H}_{19}\text{F}_4\text{N}_3\text{O}$ 的ESIMS  $[\text{M}+\text{H}]^+$ 计算值442.1, 实测值442.1。

[0769] 实施例155: (5S, 8R) -8-[(1S) -7-(3-氰基-2-甲基苯基) -2,2-二氟-1-羟基-1,3-二氢茛-4-基] -3,5-二氟-5,6,7,8-四氢萘-1-甲腈

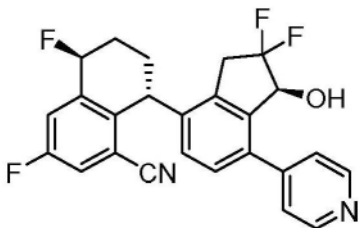
[0770]



[0771] 标题化合物以类似于实施例144的方式制备。 $^1\text{H}$  NMR (400MHz, 氯仿-d)  $\delta$ 7.69-7.60 (m, 1H), 7.61-7.47 (m, 2H), 7.47-7.28 (m, 2H), 6.92 (t,  $J=7.1\text{Hz}$ , 1H), 6.40 (d,  $J=7.9\text{Hz}$ , 1H), 5.72-5.52 (m, 1H), 4.73 (ddd,  $J=68.1, 11.7, 6.0\text{Hz}$ , 1H), 4.52 (s, 1H), 3.83 (td,  $J=19.2, 17.8, 9.7\text{Hz}$ , 1H), 3.42 (t,  $J=17.1\text{Hz}$ , 1H), 2.59-2.43 (m, 1H), 2.30 (s, 3H), 2.28-2.04 (m, 3H), 1.93-1.79 (m, 1H)。 $\text{C}_{28}\text{H}_{20}\text{F}_4\text{N}_2\text{O}$ 的ESIMS  $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$ 计算值494.2, 实测值494.2。

[0772] 实施例156: (5S, 8R) -8-[(1S) -2,2-二氟-1-羟基-7-吡啶-4-基-1,3-二氢茛-4-基] -3,5-二氟-5,6,7,8-四氢萘-1-甲腈

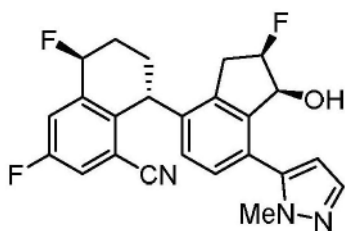
[0773]



[0774] 标题化合物以类似于实施例144的方式制备。 $^1\text{H}$  NMR (400MHz, 氯仿-d)  $\delta$ 8.67-8.62 (m, 2H), 7.66-7.49 (m, 2H), 7.24-7.14 (m, 3H), 6.61 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H), 4.95 (d,  $J=11.0\text{Hz}$ , 1H), 4.47 (dd,  $J=6.1, 3.2\text{Hz}$ , 1H), 3.89 (ddd,  $J=24.5, 16.6, 8.9\text{Hz}$ , 1H), 3.40 (t,  $J=16.9\text{Hz}$ , 1H), 3.11-2.81 (m, 2H), 2.16 (dddd,  $J=13.4, 10.7, 6.1, 4.0\text{Hz}$ , 1H), 1.97-1.73 (m, 2H)。 $\text{C}_{25}\text{H}_{18}\text{F}_4\text{N}_2\text{O}$ 的ESIMS  $[\text{M}+\text{OH}]^+$ 计算值420.1, 实测值420.1。

[0775] 实施例157: (5S, 8R) -3,5-二氟-8-[(1S, 2R) -2-氟-1-羟基-7-(2-甲基吡啶-3-基) -2,3-二氢-1H-茛-4-基] -5,6,7,8-四氢萘-1-甲腈

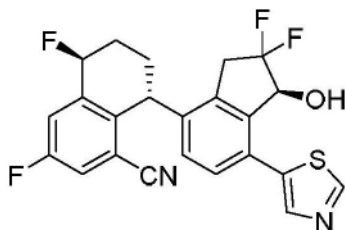
[0776]



[0777] 标题化合物以类似于实施例144的方式制备。 $^1\text{H}$  NMR (400MHz, 氯仿-d)  $\delta$ 7.56-7.47 (m, 2H), 7.40 (ddd,  $J=7.6, 2.7, 1.7\text{Hz}$ , 1H), 7.04 (d,  $J=7.9\text{Hz}$ , 1H), 6.43-6.35 (m, 2H), 5.61 (dt,  $J=50.1, 3.7\text{Hz}$ , 1H), 5.38 (dt,  $J=5.8, 4.6\text{Hz}$ , 0H), 5.24 (dt,  $J=5.8, 4.5\text{Hz}$ , 0H), 5.11 (dd,  $J=10.0, 4.7\text{Hz}$ , 1H), 4.66-4.59 (m, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.65-3.49 (m, 1H), 3.20 (ddd,  $J=18.8, 16.4, 6.0\text{Hz}$ , 1H), 2.48 (tdd,  $J=12.5, 5.8, 3.3\text{Hz}$ , 1H), 2.26 (s, 1H), 2.20-1.98 (m, 2H), 1.87-1.76 (m, 1H)。 $\text{C}_{24}\text{H}_{20}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}$ 的ESI MS  $[\text{M}+\text{H}]^+$ 计算值424.2, 实测值424.1。

[0778] 实施例158: (5S, 8R) -8-[(1S) -2,2-二氟-1-羟基-7-(1,3-噻唑-5-基)-1,3-二氢茛-4-基]-3,5-二氟-5,6,7,8-四氢萘-1-甲腈

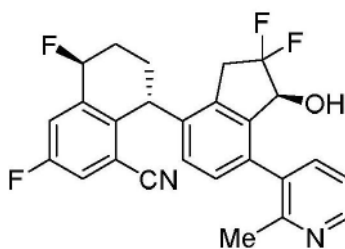
[0779]



[0780] 标题化合物以类似于实施例144的方式制备。 $^1\text{H}$  NMR (400MHz, 氯仿-d)  $\delta$ 8.85 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.57-7.48 (m, 1H), 7.43-7.35 (m, 1H), 7.28 (s, 1H), 6.39 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H), 5.61 (dt,  $J=50.0, 3.6\text{Hz}$ , 1H), 5.01 (dd,  $J=11.7, 4.4\text{Hz}$ , 1H), 4.58-4.47 (m, 1H), 3.91 (ddd,  $J=25.2, 16.7, 8.6\text{Hz}$ , 1H), 3.44 (t,  $J=17.1\text{Hz}$ , 1H), 3.31 (s, 1H), 2.50 (ddd,  $J=18.7, 13.3, 4.4\text{Hz}$ , 1H), 2.25-1.96 (m, 2H), 1.87-1.74 (m, 1H), 0.96-0.77 (m, 1H)。 $\text{C}_{23}\text{H}_{16}\text{F}_4\text{N}_2\text{OS}$ 的ESIMS  $[\text{M}+\text{H}]^+$ 计算值445.1, 实测值445.1。

[0781] 实施例159: (5S, 8R) -8-[(1S) -2,2-二氟-1-羟基-7-(2-甲基吡啶-3-基)-1,3-二氢茛-4-基]-3,5-二氟-5,6,7,8-四氢萘-1-甲腈

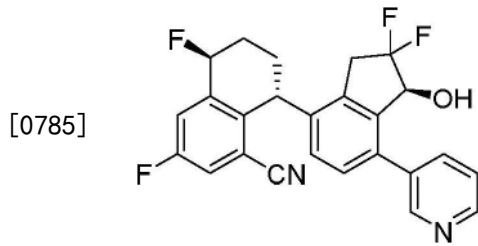
[0782]



[0783] 标题化合物以类似于实施例144的方式制备。 $^1\text{H}$  NMR (400MHz, 氯仿-d)  $\delta$ 8.39 (dd,  $J=4.9, 1.8\text{Hz}$ , 1H), 7.57 (br s, 1H), 7.51 (ddd,  $J=8.4, 2.8, 1.3\text{Hz}$ , 1H), 7.40 (dt,  $J=7.7, 2.3\text{Hz}$ , 1H), 7.15 (ddd,  $J=7.7, 4.9, 0.7\text{Hz}$ , 1H), 6.95 (d,  $J=7.8\text{Hz}$ , 1H), 6.38 (d,  $J=7.9\text{Hz}$ , 1H), 5.62 (dt,  $J=50.1, 3.7\text{Hz}$ , 1H), 4.80 (s, 1H), 4.62-4.43 (m, 1H), 3.84 (ddd,  $J=20.8, 16.8, 10.1\text{Hz}$ , 1H), 3.41 (td,  $J=16.6, 4.0\text{Hz}$ , 1H), 2.63-2.39 (m, 1H), 2.25 (s, 3H), 2.22-2.01 (m, 1H), 1.96-1.62 (m, 2H)。 $\text{C}_{26}\text{H}_{20}\text{F}_4\text{N}_2\text{O}$ 的ESIMS  $[\text{M}+\text{H}]^+$ 计算值452.2, 实测值452.2。

[0784] 实施例160: (5S, 8R) -8-[(1S) -2,2-二氟-1-羟基-7-吡啶-3-基]-1,3-二氢茛-4-

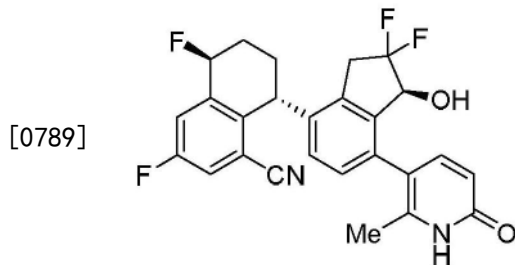
基]-3,5-二氟-5,6,7,8-四氢萘-1-甲腈



[0786] 标题化合物以类似于实施例144的方式制备。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ8.89 (s, 1H), 8.61 (s, 1H) 7.99 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.58-7.47 (m,

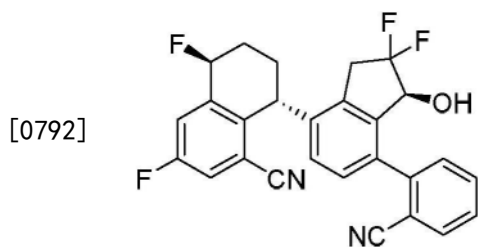
[0787] 1H), 7.39 (dt, J=7.2, 2.2Hz, 2H), 7.16 (d, J=8.0Hz, 1H), 6.43 (d, J=8.0Hz, 1H), 5.63 (dt, J=50.2, 3.6Hz, 1H), 4.93 (d, J=10.9Hz, 1H), 4.56 (s, 1H), 3.93 (ddd, J=24.4, 16.5, 8.7Hz, 1H), 3.57 (s, 1H), 3.43 (t, J=16.7Hz, 1H), 2.58-2.43 (m, 1H), 2.28-2.02 (m, 1H), 1.92-1.76 (m, 1H)。C<sub>25</sub>H<sub>18</sub>F<sub>4</sub>N<sub>2</sub>O的ESIMS [M+H]<sup>+</sup>计算值439.1, 实测值439.1。

[0788] 实施例161: (5S, 8R) -8-[(1S) -2,2-二氟-1-羟基-7-(2-甲基-6-氧代-1H-吡啶-3-基) -1,3-二氢茛-4-基]-3,5-二氟-5,6,7,8-四氢萘-1-甲腈:



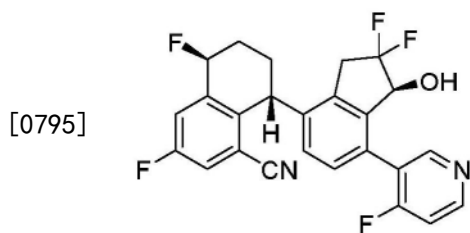
[0790] 标题化合物以类似于实施例144的方式制备。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ11.76 (bs, 1H), 7.95 (dd, J=8.2, 2.3Hz, 1H), 7.84 (d, J=8.7Hz, 1H), 7.35 (d, J=9.3Hz, 1H), 6.94 (d, J=7.9Hz, 1H), 6.33 (d, J=7.9Hz, 1H), 6.17 (d, J=9.3Hz, 1H), 5.77 (d, J=49.7Hz, 1H), 4.82 (d, J=12.0Hz, 1H), 4.59 (s, 1H), 3.73-3.32 (m, 2H), 2.31 (d, J=11.3Hz, 1H), 2.16-1.77 (m, 5H), 1.68 (d, J=13.8Hz, 1H)。

[0791] 实施例162: (5S, 8R) -8-[(1S) -7-(2-氰基苯基) -2,2-二氟-1-羟基-1,3-二氢茛-4-基]-3,5-二氟-5,6,7,8-四氢萘-1-甲腈:



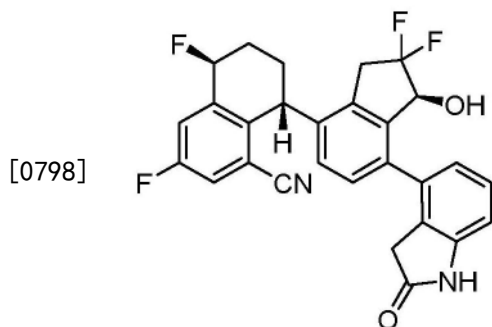
[0793] 标题化合物以类似于实施例144的方式制备。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ7.97 (dt, J=8.3, 2.3Hz, 1H), 7.93-7.84 (m, 2H), 7.73 (td, J=7.7, 1.3Hz, 1H), 7.67-7.62 (m, 1H), 7.55 (td, J=7.6, 1.2Hz, 1H), 7.15 (d, J=7.9Hz, 1H), 6.43 (d, J=7.9Hz, 1H), 6.00 (d, J=6.9Hz, 1H), 5.79 (d, J=49.7Hz, 1H), 5.16 (dt, J=12.4, 6.5Hz, 1H), 4.65 (s, 1H), 3.64 (tq, J=29.8, 15.5, 14.6Hz, 2H), 2.32 (dd, J=16.9, 6.1Hz, 1H), 2.15-1.79 (m, 2H), 1.74 (d, J=13.8Hz, 1H)。

[0794] 实施例163: (5S,8R)-8-[(1S)-2,2-二氟-7-(4-氟吡啶-3-基)-1-羟基-2,3-二氢-1H-茛-4-基]-3,5-二氟-5,6,7,8-四氢萘-1-甲腈



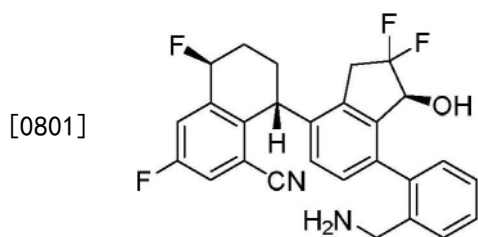
[0796] 标题化合物以类似于实施例144的方式制备。 $^1\text{H}$  NMR (400MHz, 氯仿-d)  $\delta$  8.95 (d,  $J=7.9\text{Hz}$ , 1H), 8.74 (t,  $J=6.0\text{Hz}$ , 1H), 7.56-7.38 (m, 3H), 7.15 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H), 6.82 (s, br., 1H), 6.44 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H), 5.61 (dt,  $J=50.0, 3.5\text{Hz}$ , 1H), 5.18 (dd,  $J=10.8, 6.1\text{Hz}$ , 1H), 4.59-4.52 (m, 1H), 3.82 (ddd,  $J=16.9, 14.0, 11.1\text{Hz}$ , 1H), 3.43 (m, 1H), 2.51 (tdd,  $J=13.4, 6.2, 3.1\text{Hz}$ , 1H), 2.21-1.95 (m, 2H), 1.86-1.77 (m, 1H)。C<sub>25</sub>H<sub>18</sub>F<sub>5</sub>N<sub>2</sub>O的ESIMS [M+H]<sup>+</sup>, 计算值457.1, 实测值457.0。

[0797] 实施例164: (5S,8R)-8-[(1S)-2,2-二氟-1-羟基-7-(2-氧代-2,3-二氢-1H-吡啶-4-基)-2,3-二氢-1H-茛-4-基]-3,5-二氟-5,6,7,8-四氢萘-1-甲腈



[0799] 标题化合物以类似于实施例144的方式制备。 $^1\text{H}$  NMR (400MHz, 氯仿-d)  $\delta$  8.40 (s, 1H), 7.55-7.47 (m, 1H), 7.39 (dt,  $J=7.6, 2.1\text{Hz}$ , 1H), 7.22 (t,  $J=7.8\text{Hz}$ , 1H), 7.06 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H), 7.01 (d,  $J=7.6\text{Hz}$ , 1H), 6.79 (d,  $J=7.7\text{Hz}$ , 1H), 6.36 (d,  $J=7.9\text{Hz}$ , 1H), 5.62 (dt,  $J=50.0, 3.7\text{Hz}$ , 1H), 4.91 (dd,  $J=11.5, 6.4\text{Hz}$ , 1H), 4.55-4.48 (m, 1H), 3.83 (ddd,  $J=21.3, 16.7, 10.0\text{Hz}$ , 1H), 3.48-3.34 (m, 2H), 3.26 (d,  $J=22.8\text{Hz}$ , 1H), 3.11 (d,  $J=6.5\text{Hz}$ , 1H), 2.56-2.42 (m, 1H), 2.21-2.04 (m, 2H), 1.90-1.81 (m, 1H)。C<sub>28</sub>H<sub>21</sub>F<sub>4</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>的ESIMS [M+H]<sup>+</sup>, 计算值493.2, 实测值493.0。

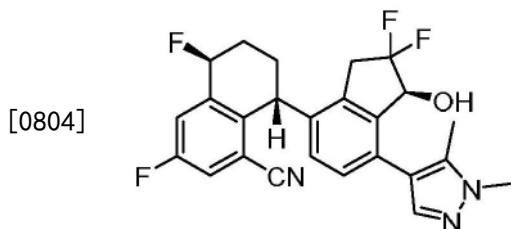
[0800] 实施例165: (5S,8R)-8-[(1S)-7-[2-(氨基甲基)苯基]-2,2-二氟-1-羟基-2,3-二氢-1H-茛-4-基]-3,5-二氟-5,6,7,8-四氢萘-1-甲腈



[0802] 标题化合物以类似于实施例144的方式制备。 $^1\text{H}$  NMR (400MHz, 氯仿-d)  $\delta$  7.55-7.47 (m, 1H), 7.32-7.42 (m, 3H), 7.30-7.18 (m, 2H), 6.88 (d,  $J=7.8\text{Hz}$ , 1H), 6.33 (d,  $J=7.8\text{Hz}$ ,

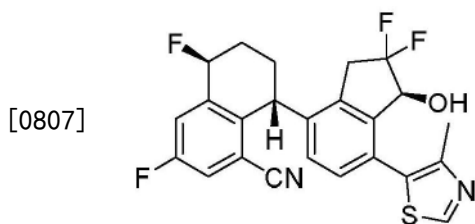
1H), 5.62 (dt, J=50.0, 4.0Hz, 1H), 4.75 (dd, J=11.9, 1.8Hz, 1H), 4.51 (m, 1H), 3.83 (ddd, J=22.8, 16.4, 9.1Hz, 1H), 3.62 (d, J=12.2Hz, 1H), 3.49 (d, J=12.2Hz, 1H), 3.38 (td, J=16.3, 3.1Hz, 1H), 2.51 (td, J=14.4, 13.8, 7.5Hz, 1H), 2.26-2.04 (m, 2H), 2.01 (s, 2H), 1.90 (dq, J=13.1, 4.0Hz, 1H)。C<sub>27</sub>H<sub>23</sub>F<sub>4</sub>N<sub>2</sub>O的ESIMS [M+H]<sup>+</sup>, 计算值467.2, 实测值467.0。

[0803] 实施例166: (5S, 8R) -8-[(1S) -7-(1, 5-二甲基-1H-吡唑-4-基) -2, 2-二氟-1-羟基-2, 3-二氢-1H-茛-4-基] -3, 5-二氟-5, 6, 7, 8-四氢萘-1-甲腈



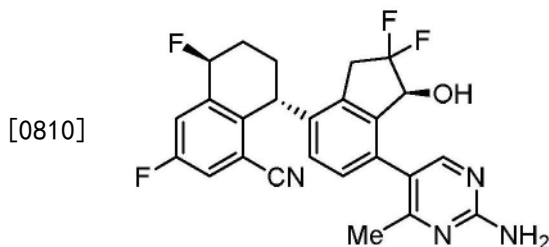
[0805] 标题化合物以类似于实施例144的方式制备。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, 氯仿-d, 作为~2:1旋转异构体出现) δ8.14-7.27 (m, 3H), 6.99 (d, J=8.0Hz, 1H), 6.40 (d, J=8.0Hz, 1H), 5.61 (dt, J=50.0, 3.7Hz, 1H), 4.95-4.85 (m, 1H), 4.82 (d, J=11.6Hz, 1H), 4.51 (m, 1H), 4.05-3.14 (m, 5H), 2.98-1.68 (m, 7H)。C<sub>25</sub>H<sub>22</sub>F<sub>4</sub>N<sub>3</sub>O的ESIMS [M+H]<sup>+</sup>, 计算值456.2, 实测值456.1。

[0806] 实施例167: (5S, 8R) -8-[(1S) -2, 2-二氟-1-羟基-7-(4-甲基-1, 3-噻唑-5-基) -2, 3-二氢-1H-茛-4-基] -3, 5-二氟-5, 6, 7, 8-四氢萘-1-甲腈



[0808] 标题化合物以类似于实施例144的方式制备。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ8.71 (s, 1H), 7.51 (dt, J=8.5, 2.0Hz, 1H), 7.40 (dt, J=7.6, 2.2Hz, 1H), 7.09 (d, J=7.9Hz, 1H), 6.37 (d, J=7.9Hz, 1H), 5.62 (dt, J=50.0, 3.6Hz, 1H), 5.02-4.92 (m, 1H), 4.56-4.49 (m, 1H), 3.84 (ddd, J=21.0, 16.8, 10.2Hz, 1H), 3.42 (td, J=16.7, 3.8Hz, 1H), 2.87 (dd, J=6.4, 1.6Hz, 1H), 2.50 (tq, J=13.2, 5.4, 4.5Hz, 1H), 2.33 (s, 3H), 2.25-2.02 (m, 2H), 2.00 (s, 3H), 1.89-1.80 (m, 1H)。C<sub>24</sub>H<sub>19</sub>F<sub>4</sub>N<sub>2</sub>OS的ESIMS [M+H]<sup>+</sup>, 计算值459.1, 实测值459.0。

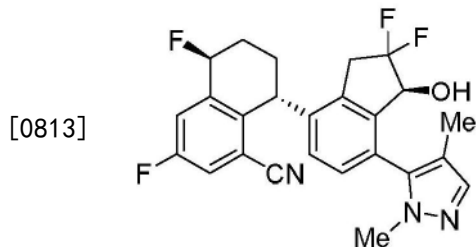
[0809] 实施例168: (5S, 8R) -8-[(1S) -7-(2-氨基-4-甲基嘧啶-5-基) -2, 2-二氟-1-羟基-1, 3-二氢茛-4-基] -3, 5-二氟-5, 6, 7, 8-四氢萘-1-甲腈



[0811] 标题化合物以类似于实施例144的方式制备。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ8.02 (s, 1H), 7.95 (d, J=7.7Hz, 1H), 7.85 (d, J=9.0Hz, 1H), 6.96 (d, J=7.9Hz, 1H), 6.54 (s, 2H), 6.36 (d, J=7.9Hz, 1H), 5.98 (d, J=6.5Hz, 1H), 5.87-5.63 (m, 1H), 4.85-4.75 (m, 1H), 4.63-

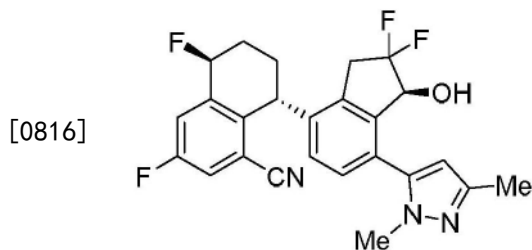
4.57(m, 1H), 3.62(td, J=17.3, 11.7Hz, 1H), 3.47(td, J=16.6, 8.3Hz, 1H), 2.34-2.25(m, 1H), 2.10-1.80(m, 5H), 1.75-1.66(m, 1H)。C<sub>25</sub>H<sub>21</sub>F<sub>4</sub>N<sub>4</sub>O的ESIMS[M+H]<sup>+</sup>, 计算值469.2, 实测值469.3。

[0812] 实施例169: (5S, 8R)-8-[(1S)-7-(2,5-二甲基吡唑-3-基)-2,2-二氟-1-羟基-1,3-二氢茛-4-基]-3,5-二氟-5,6,7,8-四氢萘-1-甲腈:



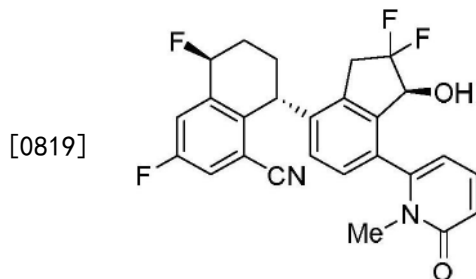
[0814] 标题化合物以类似于实施例144的方式制备。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ7.55-7.48(m, 1H), 7.39(dt, J=7.8, 2.2Hz, 1H), 7.07(d, J=8.0Hz, 1H), 6.41(d, J=8.0Hz, 1H), 6.25(s, 1H), 5.73-5.51(m, 1H), 4.93(d, J=11.6Hz, 1H), 4.58-4.48(m, 2H), 3.86(ddd, J=22.8, 16.9, 9.8Hz, 1H), 3.67(s, 3H), 3.49-3.35(m, 1H), 2.57-2.43(m, 1H), 2.30(s, 3H), 2.23-2.03(m, 2H), 1.90-1.78(m, 1H)。C<sub>25</sub>H<sub>22</sub>F<sub>4</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>的ESIMS[M+H]<sup>+</sup>, 计算值456.2, 实测值456.3。

[0815] 实施例170: (5S, 8R)-8-[(1S)-7-(2,4-二甲基吡唑-3-基)-2,2-二氟-1-羟基-1,3-二氢茛-4-基]-3,5-二氟-5,6,7,8-四氢萘-1-甲腈



[0817] 标题化合物以类似于实施例144的方式制备且分离为旋转异构体的2:1混合物。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ7.56-7.49(m, 1H), 7.44-7.39(m, 1H), 7.37(s, 1H), 7.04-6.96(m, 1H), 6.50-6.40(m, 1H), 5.63(dt, J=49.9, 3.5Hz, 1H), 4.85-4.76(m, 1H), 4.56-4.50(m, 1H), 3.93-3.74(m, 1H), 3.60(s, 3H), 3.51-3.32(m, 1H), 2.59-2.44(m, 1H), 2.26-2.02(m, 2H), 1.96-1.83(m, 4H)。C<sub>25</sub>H<sub>22</sub>F<sub>4</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>的ESIMS[M+H]<sup>+</sup>, 计算值456.2, 实测值456.3。

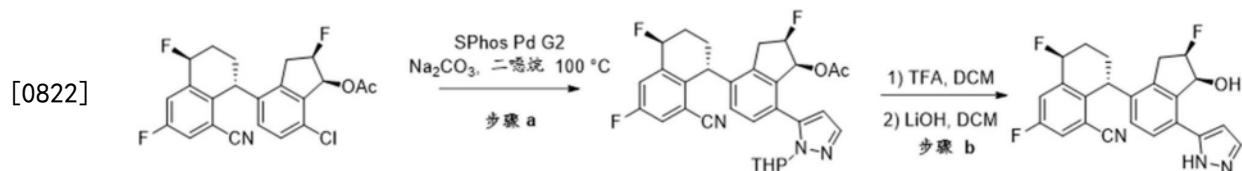
[0818] 实施例171: (5S, 8R)-8-[(1S)-2,2-二氟-1-羟基-7-(1-甲基-6-氧代吡啶-2-基)-1,3-二氢茛-4-基]-3,5-二氟-5,6,7,8-四氢萘-1-甲腈



[0820] 标题化合物以类似于实施例144的方式制备且分离为旋转异构体的3:2混合物。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ7.57-7.48(m, 1H), 7.44-7.37(m, 1H), 7.38-7.30(m, 1H), 7.05(d, J=

7.9Hz, 0.4H), 7.01 (d, J=8.0Hz, 0.6H), 6.61 (d, J=9.1Hz, 1H), 6.49-6.39 (m, 1H), 6.26 (dd, J=6.9, 1.2Hz, 0.4H), 6.05 (dd, J=6.7, 1.2Hz, 0.6H), 5.71-5.53 (m, 1H), 5.05 (d, J=12.9Hz, 0.6H), 4.93-4.83 (m, 0.4H), 4.58-4.48 (m, 1H), 3.94-3.74 (m, 1H), 3.54-3.33 (m, 1H), 3.27 (s, 1H), 3.23 (s, 2H), 2.61-2.44 (m, 1.5H), 2.27-1.96 (m, 1.5H), 1.92-1.78 (m, 1H)。C<sub>26</sub>H<sub>21</sub>F<sub>4</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>的ESIMS [M+H]<sup>+</sup>, 计算值469.2, 实测值469.3。

[0821] 实施例172: (5S, 8R) -3,5-二氟-8-[(1S, 2R) -2-氟-1-羟基-7-(1H-吡唑-5-基)-2,3-二氢-1H-茛-4-基]-5,6,7,8-四氢萘-1-甲腈

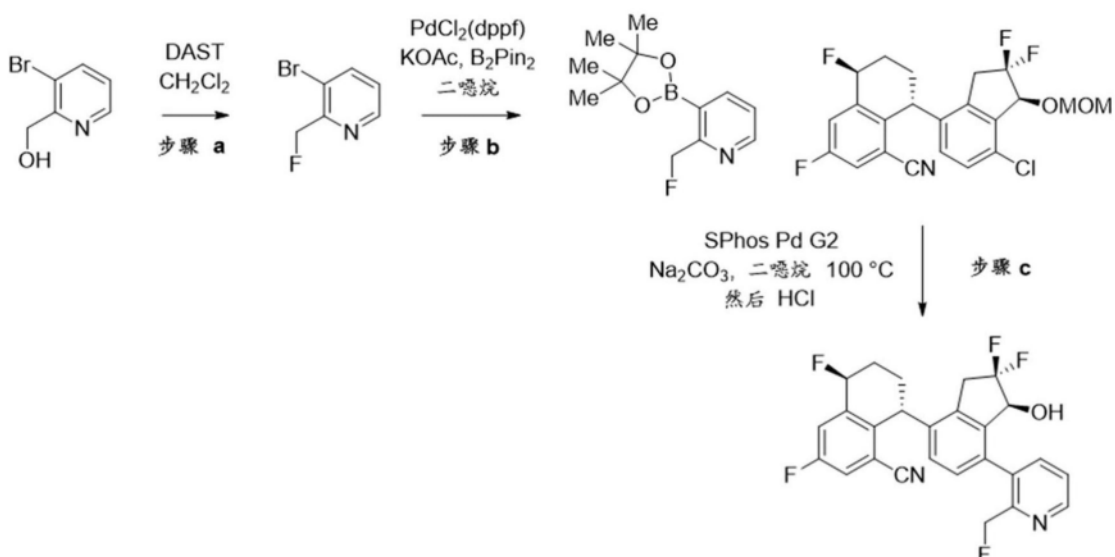


[0823] 步骤a: 将[(1S, 2R) -7-氯-4-[(1R, 4S) -8-氰基-4,6-二氟-1,2,3,4-四氢萘-1-基]-2-氟-2,3-二氢-1H-茛-1-基]乙酸酯(40mg, 0.1mmol)、1-(氧杂环己烷-2-基)-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)吡唑(34mg, 0.12mmol, 1.2当量)、SPhos Pd G2(7.2mg, 0.01mmol, 10mol%)和Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(150μl, 3当量)在二噁烷(1ml)中的溶液加热至回流3小时。一旦完成,将反应冷却,经硅藻土过滤,且浓缩。粗物质运至下一步而不用进一步纯化。

[0824] 步骤b: 将粗物质溶于二氯甲烷(1ml)且在0°C缓慢添加TFA(500μl)。一旦完成,将甲苯添加至溶液,且所得混合物浓缩。粗物质通过prep HPLC纯化以得到[(1S, 2R) -4-[(1R, 4S) -8-氰基-4,6-二氟-1,2,3,4-四氢萘-1-基]-2-氟-7-(1H-吡唑-5-基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基]乙酸酯。所得物质溶于二氯甲烷(1ml)且在0°C将300μl 0.5N LiOH添加至溶液。完成后将反应浓缩且通过制备HPLC纯化以得到(5S, 8R) -3,5-二氟-8-[(1S, 2R) -2-氟-1-羟基-7-(1H-吡唑-5-基)-2,3-二氢-1H-茛-4-基]-5,6,7,8-四氢萘-1-甲腈。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, 氯仿-d) δ7.59 (s, 1H), 7.48 (d, 7.8Hz, 1H), 7.38-7.35 (m, 2H), 6.56 (d, J=2.2Hz, 1H), 6.34 (d, J=8.0Hz, 1H), 5.64-5.32 (m, 3H), 4.60 (s, 1H), 3.58 (ddd, J=21.1, 16.5, 4.3, Hz, 1H), 3.20 (ddd, J=21.4, 16.5, 6.1Hz, 1H), 2.40-2.38 (m, 1H), 2.12-1.96 (3H), 1.79-1.74 (m, 1H)。

[0825] C<sub>23</sub>H<sub>18</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O的ESIMS [M+H]<sup>+</sup>, 计算值410.1, 实测值410.1。

[0826] 实施例173: (5S, 8R) -3,5-二氟-8-[(1S, 2R) -2-氟-7-[2-(氟甲基)吡啶-3-基]-1-羟基-2,3-二氢-1H-茛-4-基]-5,6,7,8-四氢萘-1-甲腈



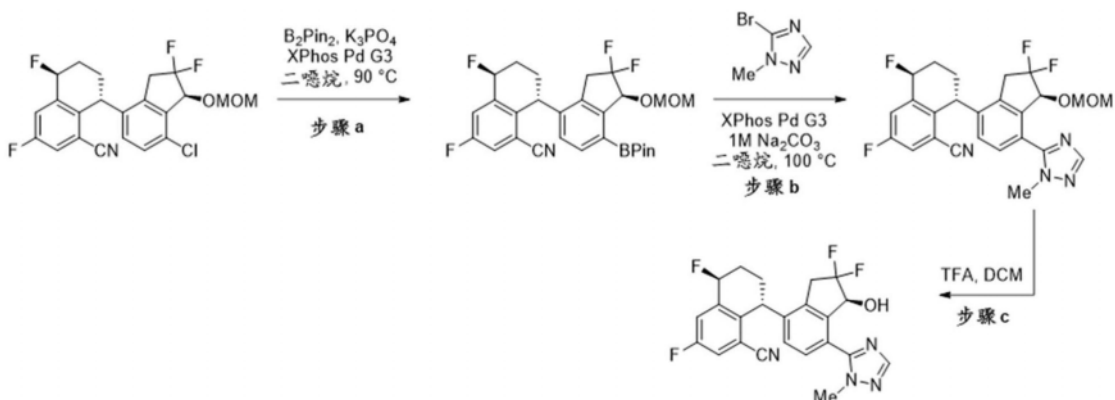
[0827]

[0828] 步骤a: (3-溴吡啶-2-基) 甲醇 (500mg, 2.66mmol) 溶于 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (13.3ml)。将溶液冷却至 $0^\circ\text{C}$ , 且滴加(二乙基氨基) 三氟化硫 (414 $\mu\text{l}$ , 472mg, 1.1当量)。将溶液温热至室温。一旦完成, 反应用饱和 $\text{NaHCO}_3$ 淬灭, 用二氯甲烷萃取, 用 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 干燥, 且浓缩。粗残余物通过快速柱色谱法纯化 ( $\text{SiO}_2$ , 0%至20%乙酸乙酯在己烷中) 以提供3-溴-2-(氟甲基) 吡啶, 其为澄清油状物 (196mg, 39%产率)。

[0829] 步骤b: 将3-溴-2-(氟甲基) 吡啶 (196mg, 1mmol) 与 $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$  (73.2mg, 0.1mmol)、 $\text{KOAc}$  (216mg, 2.2mmol) 和 $\text{B}_2\text{Pin}_2$  (330mg, 1.3mmol) 在二噁烷 (5ml) 中混合。所得溶液加热至 $100^\circ\text{C}$ 。一旦完成, 将反应冷却, 经硅藻土过滤, 且浓缩至粗残余物, 将其运至下一步而不用进一步纯化。

[0830] 步骤c: 标题化合物以类似于实施例144的方式制备。 $^1\text{H}$  NMR (400MHz, 氯仿-d)  $\delta$  8.68 (dd,  $J=4.7, 1.6\text{Hz}$ , 1H), 7.90-7.50 (br. m, 1H), 7.52-7.48 (m, 1H), 7.40-7.36 (m, 2H), 7.84 (d,  $J=7.9\text{Hz}$ , 1H), 5.68-5.54 (m, 1H), 5.29 (br s, 1H), 5.16 (br s, 1H), 4.76 (br s, 1H), 4.53-4.51 (m, 1H), 3.90-3.78 (m, 1H), 3.46-3.36 (m, 1H), 2.55-2.45 (m, 1H), 2.23-2.05 (m, 3H), 1.88-1.81 (m, 1H),  $\text{C}_{26}\text{H}_{19}\text{F}_5\text{N}_2\text{O}$ 的ESIMS  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 计算值471.1, 实测值471.1。

[0831] 实施例174: (5S, 8R) -8-[(1S) -2,2-二氟-1-羟基-7-(2-甲基-1,2,4-三唑-3-基)-1,3-二氢茛-4-基]-3,5-二氟-5,6,7,8-四氢萘-1-甲腈



[0832]

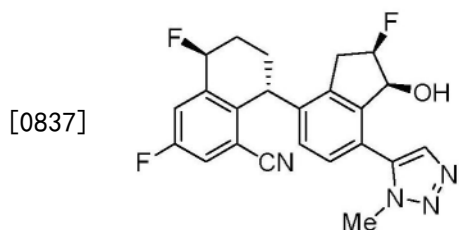
[0833] 步骤a: 向烧瓶填充 (5S, 8R) -8-[(1S) -7-氯-2,2-二氟-1-(甲氧基甲氧基)-1,3-二氢茛-4-基]-3,5-二氟-5,6,7,8-四氢萘-1-甲腈 (489mg, 1.11mmol, 1.0当量)、 $\text{B}_2\text{Pin}_2$

(846mg, 3.33mmol, 3.0当量)、 $K_3PO_4$  (707mg, 3.33mmol, 3.0当量)、XPhos Pd G3 (51mg, 0.06mmol, 0.05当量)和1,4-二噁烷(11mL, 0.1M)。反应混合物用 $N_2$ 鼓泡10分钟,加热至90℃,且在 $N_2$ 搅拌过夜。该反应用水淬灭并用EtOAc (2x 50mL)萃取。合并的有机物用盐水洗涤(50mL),用 $MgSO_4$ 干燥,过滤,且真空浓缩。残余物通过柱色谱纯化(硅胶,0→40% EtOAc在己烷中)以得到产物(374mg, 63%产率)。

[0834] 步骤b:向烧瓶填充(5S,8R)-8-[(1S)-2,2-二氟-1-(甲氧基甲氧基)-7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1,3-二氢茛-4-基]-3,5-二氟-5,6,7,8-四氢萘-1-甲腈(45mg, 0.08mmol, 1.0当量)、5-溴-1-甲基-1,2,4-三唑(17mg, 0.10mmol, 1.2当量)和XPhos Pd G3 (7mg, 0.008mmol, 0.1当量)。将试剂溶于1,4-二噁烷(0.8mL, 0.1M)且添加1M  $Na_2CO_3$ 在 $H_2O$ 中的溶液(0.32mL, 0.32mmol, 4.0当量)。反应混合物用 $N_2$ 鼓泡10分钟,加热至100℃,且在 $N_2$ 搅拌1小时。反应淬灭至饱和NaCl水溶液并用EtOAc (3x 10mL)萃取。合并的有机物用 $MgSO_4$ 干燥,过滤,且真空浓缩。粗残余物直接运至步骤c而不用进一步纯化。

[0835] 步骤c:将步骤b的粗残余物(0.08mmol)溶于DCM(1.0mL)。添加TFA(0.2mL)且将反应混合物在20℃搅拌16小时。反应混合物与PhMe共沸且粗残余物溶于DCM,经硅藻土过滤,且真空浓缩。粗残余物通过prep-HPLC纯化(40→100% MeCN in水)以得到产物,其为白色固体(8mg, 23%产率,经2步)。 $^1H$  NMR (400MHz, 氯仿-d)  $\delta$ 7.97 (s, 1H), 7.52 (d, J=7.4Hz, 1H), 7.40 (dt, J=7.6, 2.2Hz, 1H), 7.28 (d, J=8.4Hz, 1H), 6.49 (d, J=8.0Hz, 1H), 5.60 (dt, J=50.0, 3.6Hz, 1H), 4.94 (d, J=16.4Hz, 1H), 4.62-4.54 (m, 1H), 4.03 (s, 3H), 3.98-3.80 (m, 1H), 3.42 (t, J=17.3Hz, 1H), 2.58-2.45 (m, 1H), 2.28-1.92 (m, 2H), 1.90-1.81 (m, 1H)。 $C_{23}H_{18}F_4N_4O$ 的ESIMS  $[M+H]^+$ , 计算值443.1, 实测值443.3。

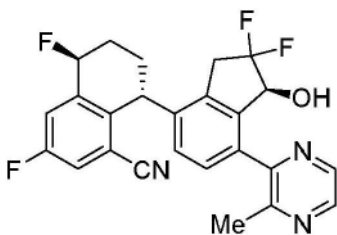
[0836] 实施例175: (5S,8R)-3,5-二氟-8-[(1S,2R)-2-氟-1-羟基-7-(3-甲基三唑-4-基)-2,3-二氢-1H-茛-4-基]-5,6,7,8-四氢萘-1-甲腈



[0838] 标题化合物以类似于实施例174的方式制备。 $^1H$  NMR (400MHz, 氯仿-d)  $\delta$ 7.75 (s, 1H), 7.52-7.48 (m, 1H), 7.40-7.37 (m, 1H), 7.01 (d, J=7.9Hz, 1H), 6.41 (d, J=7/9Hz, 1H), 5.59 (ddd, J=50.0, 3.7, 3.7Hz, 1H), 5.30 (ddd, J=52.6, 8.8, 4.5Hz, 1H), 5.05 (ddd, J=10.3, 7.2, 4.7Hz, 1H), 4.62-4.60 (m, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.57 (ddd, J=20.4, 16.5, 4.3Hz, 1H), 3.20 (ddd, J=19.7, 16.5, 5.8Hz, 1H), 2.53-2.40 (m, 2H), 2.20-1.95 (m, 2H), 1.82-1.75 (m, 1H)。 $C_{25}H_{19}F_3N_4O$ 的ESIMS  $[M+H]^+$ , 计算值425.2, 实测值425.1。

[0839] 实施例176: (5S,8R)-8-[(1S)-2,2-二氟-1-羟基-7-(3-甲基吡嗪-2-基)-1,3-二氢茛-4-基]-3,5-二氟-5,6,7,8-四氢萘-1-甲腈

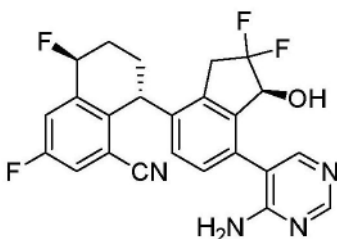
[0840]



[0841] 标题化合物以类似于实施例174的方式制备。 $^1\text{H}$  NMR (400MHz, 氯仿-d)  $\delta$  8.53 (d,  $J=2.5\text{Hz}$ , 1H), 8.44 (d,  $J=2.2\text{Hz}$ , 1H), 7.51 (d,  $J=7.9\text{Hz}$ , 1H), 7.39 (dt,  $J=7.6, 2.2\text{Hz}$ , 1H), 7.24 (d,  $J=8.2\text{Hz}$ , 1H), 6.40 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H), 5.62 (dt,  $J=50.1, 3.5\text{Hz}$ , 1H), 4.81 (d,  $J=14.3\text{Hz}$ , 1H), 4.63-4.53 (m, 1H), 4.05-3.83 (m, 1H), 3.45 (t,  $J=17.1\text{Hz}$ , 1H), 2.66 (s, 3H), 2.59-2.46 (m, 1H), 2.30-1.99 (m, 2H), 1.94-1.83 (m, 1H)。 $\text{C}_{25}\text{H}_{19}\text{F}_4\text{N}_3\text{O}$ 的ESIMS  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 计算值454.2, 实测值454.3。

[0842] 实施例177: (5S, 8R) -8-[(1S) -7-(4-氨基嘧啶-5-基) -2,2-二氟-1-羟基-1,3-二氢茛-4-基] -3,5-二氟-5,6,7,8-四氢萘-1-甲腈

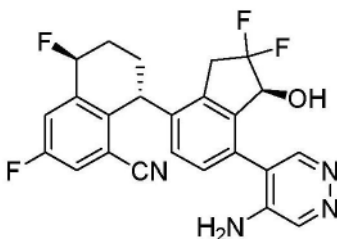
[0843]



[0844] 标题化合物以类似于实施例174的方式制备。 $^1\text{H}$  NMR (400MHz, 氯仿-d)  $\delta$  8.57 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.53 (d,  $J=6.1\text{Hz}$ , 1H), 7.40 (dt,  $J=7.3, 2.2\text{Hz}$ , 1H), 7.07 (d,  $J=7.8\text{Hz}$ , 1H), 6.48 (d,  $J=7.9\text{Hz}$ , 1H), 5.74-5.51 (m, 1H), 5.04-4.85 (m, 3H), 4.53 (s, 1H), 3.96-3.78 (m, 1H), 3.43 (t,  $J=17.4\text{Hz}$ , 1H), 2.56-2.45 (m, 1H), 2.32-2.00 (m, 2H), 1.91-1.79 (m, 1H)。 $\text{C}_{24}\text{H}_{18}\text{F}_4\text{N}_4\text{O}$ 的ESIMS  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 计算值455.1, 实测值455.2。

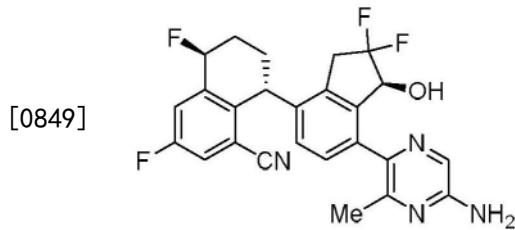
[0845] 实施例178: (5S, 8R) -8-[(1S) -7-(5-氨基吡嗪-4-基) -2,2-二氟-1-羟基-1,3-二氢茛-4-基] -3,5-二氟-5,6,7,8-四氢萘-1-甲腈

[0846]



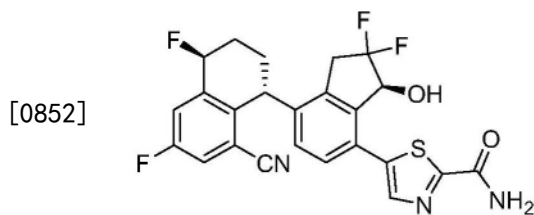
[0847] 标题化合物以类似于实施例174的方式制备。 $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.62 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.01 (d,  $J=8.2\text{Hz}$ , 1H), 7.91 (d,  $J=8.5\text{Hz}$ , 1H), 7.09 (d,  $J=7.9\text{Hz}$ , 1H), 6.40 (d,  $J=7.9\text{Hz}$ , 1H), 6.13 (s, 2H), 5.97 (d,  $J=7.1\text{Hz}$ , 1H), 5.81 (d,  $J=49.5\text{Hz}$ , 1H), 5.18-5.03 (m, 1H), 4.68 (s, 1H), 3.79-3.48 (m, 2H), 2.40-2.28 (m, 1H), 2.17-1.85 (m, 2H), 1.73 (d,  $J=13.7\text{Hz}$ , 1H)。 $\text{C}_{24}\text{H}_{18}\text{F}_4\text{N}_4\text{O}$ 的ESIMS  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 计算值455.1, 实测值455.3。

[0848] 实施例179: (5S, 8R) -8-[(1S) -7-(5-氨基-3-甲基吡嗪-2-基) -2,2-二氟-1-羟基-1,3-二氢茛-4-基] -3,5-二氟-5,6,7,8-四氢萘-1-甲腈



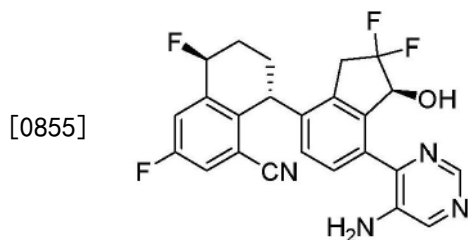
[0850] 标题化合物以类似于实施例174的方式制备。 $^1\text{H}$  NMR (400MHz, 氯仿-d)  $\delta$ 7.83 (s, 1H), 7.50 (d,  $J=8.6\text{Hz}$ , 1H), 7.38 (dt,  $J=7.6, 2.3\text{Hz}$ , 1H), 7.14 (d,  $J=8.1\text{Hz}$ , 1H), 6.32 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H), 4.79 (d,  $J=14.8\text{Hz}$ , 1H), 4.68 (s, 2H), 4.60-4.52 (m, 1H), 4.00-3.84 (m, 1H), 3.43 (t,  $J=17.3\text{Hz}$ , 1H), 2.54-2.43 (m, 1H), 2.47 (s, 3H), 2.24-2.00 (m, 2H), 1.87 (d,  $J=13.7\text{Hz}$ , 1H)。C<sub>25</sub>H<sub>20</sub>F<sub>4</sub>N<sub>4</sub>O的ESIMS [M+H]<sup>+</sup>, 计算值469.2, 实测值469.3。

[0851] 实施例180: 5-[(3S)-7-[(1R,4S)-8-氰基-4,6-二氟-1,2,3,4-四氢萘-1-基]-2,2-二氟-3-羟基-1,3-二氢茛-4-基]-1,3-噻唑-2-甲酰胺



[0853] 标题化合物以类似于实施例174的方式制备。 $^1\text{H}$  NMR (400MHz, 氯仿-d)  $\delta$ 8.25 (s, 1H), 7.52 (d,  $J=7.6\text{Hz}$ , 1H), 7.39 (dt,  $J=7.6, 2.2\text{Hz}$ , 1H), 7.29 (d,  $J=8.1\text{Hz}$ , 1H), 7.13 (s, 1H), 6.42 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H), 5.72-5.49 (m, 2H), 5.04 (d,  $J=11.8\text{Hz}$ , 1H), 4.56-4.47 (m, 1H), 3.91 (ddd,  $J=24.9, 16.8, 8.8\text{Hz}$ , 1H), 3.47 (t,  $J=17.1\text{Hz}$ , 1H), 2.51 (td,  $J=15.0, 13.1, 4.3\text{Hz}$ , 1H), 2.25-1.98 (m, 2H), 1.88-1.74 (m, 1H)。C<sub>24</sub>H<sub>17</sub>F<sub>4</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S的ESIMS [M+H]<sup>+</sup>, 计算值488.1, 实测值488.2。

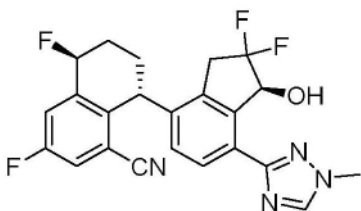
[0854] 实施例181: (5S,8R)-8-[(1S)-7-(5-氨基嘧啶-4-基)-2,2-二氟-1-羟基-1,3-二氢茛-4-基]-3,5-二氟-5,6,7,8-四氢萘-1-甲腈



[0856] 标题化合物以类似于实施例174的方式制备。 $^1\text{H}$  NMR (400MHz, 氯仿-d)  $\delta$ 8.72 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 7.56-7.47 (m, 2H), 7.40 (d,  $J=7.4\text{Hz}$ , 1H), 6.50 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H), 5.61 (dt,  $J=50.0, 3.0\text{Hz}$ , 1H), 4.98 (d,  $J=13.9\text{Hz}$ , 1H), 4.62-4.53 (m, 1H), 3.98-3.81 (m, 1H), 3.41 (t,  $J=17.0\text{Hz}$ , 1H), 2.58-2.46 (m, 1H), 2.25-1.96 (m, 2H), 1.84 (d,  $J=15.5\text{Hz}$ , 1H)。C<sub>24</sub>H<sub>18</sub>F<sub>4</sub>N<sub>4</sub>O的ESIMS [M+H]<sup>+</sup>, 计算值455.1, 实测值455.3。

[0857] 实施例182: (5S,8R)-8-[(1S)-2,2-二氟-1-羟基-7-(1-甲基-1,2,4-三唑-3-基)-1,3-二氢茛-4-基]-3,5-二氟-5,6,7,8-四氢萘-1-甲腈

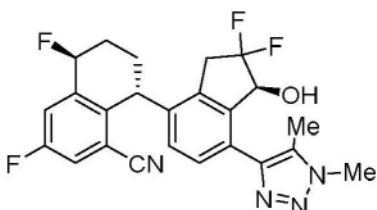
[0858]



[0859] 标题化合物以类似于实施例174的方式制备。 $^1\text{H}$  NMR (400MHz, 氯仿-d)  $\delta$ 8.11 (s, 1H), 7.81 (d,  $J=8.1\text{Hz}$ , 1H), 7.51 (d,  $J=9.0\text{Hz}$ , 1H), 7.38 (dt,  $J=7.6, 2.3\text{Hz}$ , 1H), 6.36 (d,  $J=8.1\text{Hz}$ , 1H), 5.60 (dt,  $J=50.0, 3.5\text{Hz}$ , 1H), 5.31 (d,  $J=17.4\text{Hz}$ , 1H), 4.60-4.49 (m, 1H), 4.00 (s, 3H), 3.94-3.80 (m, 1H), 3.45 (td,  $J=17.1, 4.1\text{Hz}$ , 1H), 2.54-2.41 (m, 1H), 2.23-1.91 (m, 2H), 1.87-1.76 (m, 1H)。C<sub>23</sub>H<sub>18</sub>F<sub>4</sub>N<sub>4</sub>O的ESIMS [M+H]<sup>+</sup>, 计算值443.1, 实测值443.3。

[0860] 实施例183: (5S, 8R) -8- [(1S) -7- (1, 5-二甲基三唑-4-基) -2, 2-二氟-1-羟基-1, 3-二氢茛-4-基] -3, 5-二氟-5, 6, 7, 8-四氢萘-1-甲腈

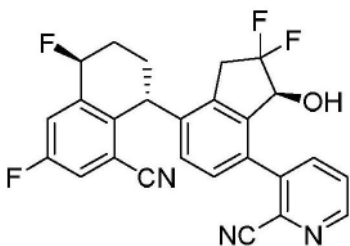
[0861]



[0862] 标题化合物以类似于实施例174的方式制备。 $^1\text{H}$  NMR (400MHz, 氯仿-d)  $\delta$ 7.50 (d,  $J=8.2, 2.2\text{Hz}$ , 1H), 7.38 (dt,  $J=7.5, 2.6\text{Hz}$ , 1H), 7.11 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H), 6.39 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H), 5.59 (dt,  $J=50.1, 3.7\text{Hz}$ , 1H), 4.96 (d,  $J=16.6\text{Hz}$ , 1H), 4.62-4.53 (m, 1H), 4.04 (s, 3H), 3.97-3.80 (m, 1H), 3.39 (d,  $J=17.0\text{Hz}$ , 1H), 2.54-2.42 (m, 0H), 2.45 (s, 3H), 2.22-1.98 (m, 2H), 1.89-1.81 (m, 1H)。C<sub>24</sub>H<sub>20</sub>F<sub>4</sub>N<sub>4</sub>O的ESIMS [M+H]<sup>+</sup>, 计算值457.2, 实测值457.3。

[0863] 实施例184: 3- [(3S) -7- [(1R, 4S) -8-氰基-4, 6-二氟-1, 2, 3, 4-四氢萘-1-基] -2, 2-二氟-3-羟基-1, 3-二氢茛-4-基] 吡啶-2-甲腈

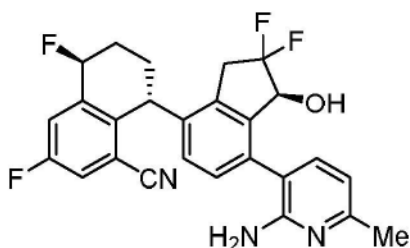
[0864]



[0865] 标题化合物以类似于实施例174的方式制备。 $^1\text{H}$  NMR (400MHz, 氯仿-d)  $\delta$ 8.72 (dd,  $J=4.7, 1.6\text{Hz}$ , 1H), 8.07 (dd,  $J=8.0, 1.6\text{Hz}$ , 1H), 7.58 (dd,  $J=8.0, 4.7\text{Hz}$ , 1H), 7.55-7.50 (m, 1H), 7.40 (ddd,  $J=7.5, 2.7, 1.7\text{Hz}$ , 1H), 7.20 (d,  $J=7.8\text{Hz}$ , 1H), 6.44 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H), 5.62 (dt,  $J=50.0, 3.5\text{Hz}$ , 1H), 5.06 (d,  $J=10.9\text{Hz}$ , 1H), 4.55 (t,  $J=3.9\text{Hz}$ , 1H), 3.99-3.76 (m, 1H), 3.49 (td,  $J=16.1, 7.7\text{Hz}$ , 1H), 2.59-2.42 (m, 2H), 2.25-2.11 (m, 2H), 1.94-1.76 (m, 1H)。C<sub>26</sub>H<sub>17</sub>F<sub>4</sub>N<sub>3</sub>O的ESIMS [M+H]<sup>+</sup>计算值464.1, 实测值464.1。

[0866] 实施例185: (5S, 8R) -8- [(1S) -7- (2-氨基-6-甲基吡啶-3-基) -2, 2-二氟-1-羟基-1, 3-二氢茛-4-基] -3, 5-二氟-5, 6, 7, 8-四氢萘-1-甲腈

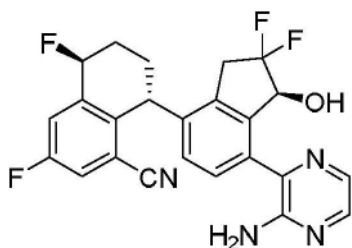
[0867]



[0868] 标题化合物以类似于实施例174的方式制备。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ8.01-7.91 (m, 1H), 7.85 (d, J=9.1Hz, 1H), 7.26 (d, J=7.4Hz, 1H), 6.98 (d, J=7.9Hz, 1H), 6.47 (d, J=7.5Hz, 1H), 6.35 (d, J=7.9Hz, 1H), 5.93 (d, J=6.3Hz, 1H), 5.78 (d, J=49.7Hz, 1H), 5.25 (s, 2H), 4.89 (s, 1H), 4.60 (s, 1H), 3.72-3.53 (m, 1H), 3.52-3.38 (m, 1H), 2.32 (q, J=1.9Hz, 1H), 2.27 (s, 3H), 2.06 (d, J=15.3Hz, 1H), 1.70 (d, J=13.7Hz, 1H)。C<sub>26</sub>H<sub>21</sub>F<sub>4</sub>N<sub>3</sub>O的ESIMS [M+H]<sup>+</sup>计算值468.2, 实测值468.2。

[0869] 实施例186: (5S, 8R) -8-[(1S) -7-(3-氨基吡嗪-2-基)-2,2-二氟-1-羟基-1,3-二氢茛-4-基]-3,5-二氟-5,6,7,8-四氢萘-1-甲腈

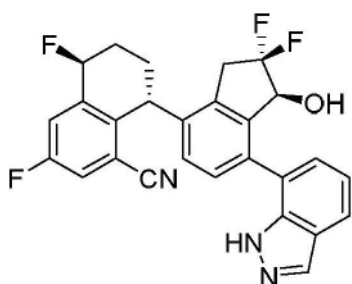
[0870]



[0871] 标题化合物以类似于实施例174的方式制备。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ8.04 (d, J=2.7Hz, 1H), 7.98 (d, J=2.7Hz, 1H), 7.56-7.49 (m, 2H), 7.39 (ddd, J=7.5, 2.8, 1.7Hz, 1H), 6.43 (d, J=8.0Hz, 1H), 5.61 (dt, J=50.1, 3.6Hz, 1H), 5.24 (s, 1H), 4.93-4.80 (m, 3H), 4.61-4.53 (m, 1H), 4.00-3.79 (m, 1H), 3.40 (t, J=17.2Hz, 1H), 2.51 (ddq, J=16.5, 9.4, 3.5Hz, 1H), 2.26-2.06 (m, 2H), 1.91-1.79 (m, 1H), 1.63 (s, 1H)。C<sub>24</sub>H<sub>18</sub>F<sub>4</sub>N<sub>4</sub>O的ESIMS [M+H]<sup>+</sup>计算值455.1, 实测值455.1。

[0872] 实施例187: (5S, 8R) -8-[(1S) -2,2-二氟-1-羟基-7-(1H-吡唑-7-基)-1,3-二氢茛-4-基]-3,5-二氟-5,6,7,8-四氢萘-1-甲腈

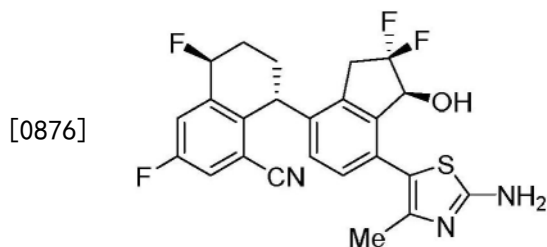
[0873]



[0874] 标题化合物以类似于实施例174的方式制备。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ8.07 (d, J=0.9Hz, 1H), 7.76 (dd, J=8.0, 1.0Hz, 1H), 7.52 (ddd, J=8.4, 2.9, 1.2Hz, 1H), 7.39 (ddd, J=7.6, 2.8, 1.7Hz, 1H), 7.34 (dd, J=7.1, 1.0Hz, 1H), 7.22 (dt, J=8.0, 3.6Hz, 2H), 6.48 (d, J=8.0Hz, 1H), 5.64 (dt, J=50.1, 3.5Hz, 1H), 4.89 (d, J=9.3Hz, 1H), 4.71-4.44 (m, 1H), 4.08-3.94 (m, 1H), 3.41 (t, J=16.6Hz, 1H), 2.52 (td, J=14.7, 14.1, 6.2Hz, 1H), 2.28-2.08

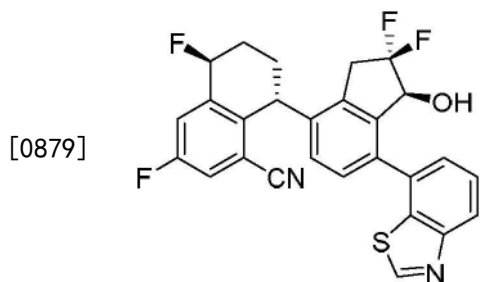
(m, 2H), 1.95-1.75 (m, 1H)。C<sub>27</sub>H<sub>20</sub>F<sub>4</sub>N<sub>3</sub>O的ESI MS[M+H]<sup>+</sup>, 计算值478.2, 实测值478.0。

[0875] 实施例188: (5S, 8R)-8-[(1S)-7-(2-氨基-4-甲基-1,3-噻唑-5-基)-2,2-二氟-1-羟基-1,3-二氢茛-4-基]-3,5-二氟-5,6,7,8-四氢萘-1-甲腈



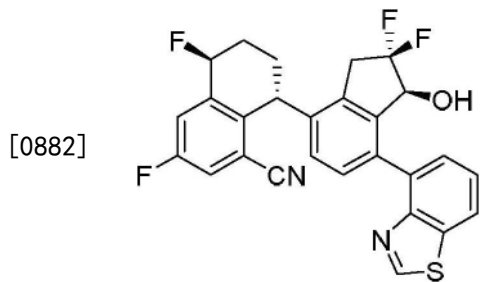
[0877] 标题化合物以类似于实施例174的方式制备。<sup>1</sup>H NMR (400MHz、CDCl<sub>3</sub>) δ8.70 (s, 1H), 7.51 (d, J=7.2Hz, 1H), 7.38 (d, J=7.2Hz, 1H), 7.05 (d, J=8.0Hz, 1H), 6.38 (d, J=8.0Hz, 1H), 5.59 (d, J=49.9Hz, 1H), 4.98 (d, J=11.7Hz, 1H), 4.48 (s, 1H), 3.89-3.69 (m, 1H), 3.48-3.32 (m, 1H), 2.46 (m, 1H), 2.18 (s, 3H), 2.12-1.90 (m, 2H), 1.77 (s, 1H)。C<sub>24</sub>H<sub>20</sub>F<sub>4</sub>N<sub>3</sub>OS的ESIMS[M+H]<sup>+</sup>, 计算值474.1, 实测值474.0。

[0878] 实施例189: (5S, 8R)-8-[(1S)-7-(1,3-苯并噻唑-7-基)-2,2-二氟-1-羟基-1,3-二氢茛-4-基]-3,5-二氟-5,6,7,8-四氢萘-1-甲腈



[0880] 标题化合物以类似于实施例174的方式制备。<sup>1</sup>H NMR (400MHz、CDCl<sub>3</sub>) δ8.92 (d, J=0.4Hz, 1H), 8.08 (dd, J=8.1, 1.2Hz, 1H), 7.64 (ddd, J=7.4, 1.2, 0.5Hz, 1H), 7.57 (dd, J=8.0, 7.4Hz, 1H), 7.52 (ddd, J=8.4, 2.8, 1.3Hz, 1H), 7.41 (ddd, J=7.6, 2.7, 1.7Hz, 1H), 7.31 (d, J=8.0Hz, 1H), 6.43 (d, J=7.9Hz, 1H), 5.63 (dt, J=50.1, 3.6Hz, 1H), 4.98 (dd, J=11.1, 1.4Hz, 1H), 4.68-4.29 (m, 1H), 4.00-3.74 (m, 1H), 3.40 (td, J=16.4, 3.0Hz, 1H), 2.56-2.39 (m, 1H), 2.28-2.00 (m, 2H), 1.95-1.77 (m, 1H)。C<sub>27</sub>H<sub>19</sub>F<sub>4</sub>N<sub>2</sub>OS的ESIMS[M+H]<sup>+</sup>, 计算值495.1, 实测值495.0。

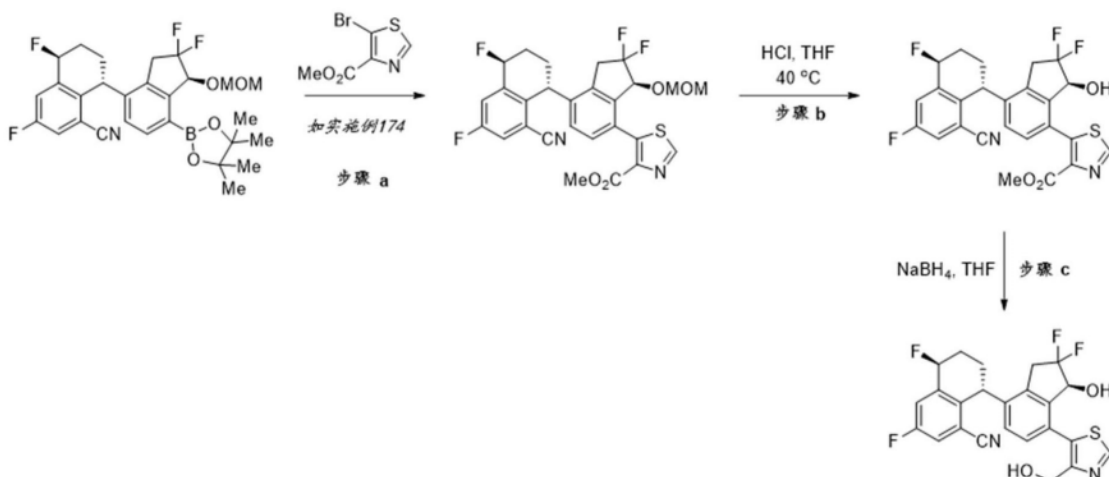
[0881] 实施例190: (5S, 8R)-8-[(1S)-7-(1,3-苯并噻唑-4-基)-2,2-二氟-1-羟基-1,3-二氢茛-4-基]-3,5-二氟-5,6,7,8-四氢萘-1-甲腈



[0883] 标题化合物以类似于实施例174的方式制备。<sup>1</sup>H NMR (400MHz、CDCl<sub>3</sub>) δ9.19 (s, 1H), 8.02 (dd, J=8.0, 1.2Hz, 1H), 7.57 (t, J=7.7Hz, 1H), 7.54-7.47 (m, 2H), 7.39 (ddd, J=7.6,

2.7, 1.7Hz, 1H), 7.14 (d, J=8.0Hz, 1H), 6.44 (d, J=7.9Hz, 1H), 5.62 (dt, J=49.6, 3.5Hz, 1H), 5.13-4.69 (m, 1H), 4.59 (dd, J=6.0, 2.9Hz, 1H), 4.01-3.78 (m, 1H), 3.41 (td, J=16.4, 3.0Hz, 1H), 2.57-2.36 (m, 1H), 2.21-2.04 (m, 2H), 1.93-1.75 (m, 1H)。C<sub>27</sub>H<sub>19</sub>F<sub>4</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>S的ESIMS [M+H]<sup>+</sup>, 计算值495.1, 实测值495.0。

[0884] 实施例191: (5S, 8R)-8-[(1S)-2,2-二氟-1-羟基-7-[4-(羟基甲基)-1,3-噻唑-5-基]-1,3-二氢茛-4-基]-3,5-二氟-5,6,7,8-四氢萘-1-甲腈



[0885]

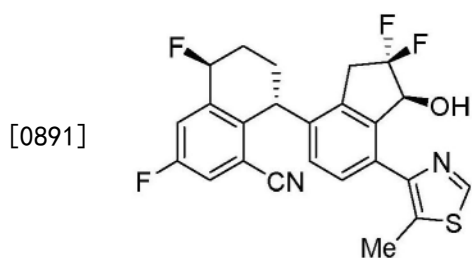
[0886] 步骤a: 反应以类似于实施例174步骤b的方式进行。粗产物通过快速柱色谱法纯化(SiO<sub>2</sub>, 0至100% EtOAc/己烷)以得到产物, 其为黄色固体(28mg, 0.051mmol, 51%)。

[0887] 步骤b: 反应以类似于实施例174步骤c的方式进行。粗产物运至下一步而不用进一步纯化(20mg)。

[0888] 步骤c: 向包含溶于THF (1mL) 的步骤b的产物(20mg, 0.40mmol, 1.0当量) 一次性添加硼氢化钠(15.1mg, 0.40mmol, 10.0当量)。所得混合物在23°C保持搅拌2h, 此时TLC显示反应完成。反应混合物然后用饱和盐水溶液淬灭(4mL), 然后用EtOAc (5mL×3) 萃取。合并有机层并用Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥。在减压下浓缩且通过HPLC纯化得到白色固体(5mg, 0.009mmol, 23%)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ9.09 (s, 1H), 7.56-7.49 (m, 1H), 7.43-7.37 (m, 1H), 7.18 (d, J=8.1, 1H), 6.45 (d, J=8.0Hz, 1H), 5.83-5.42 (m, 1H), 5.00-4.86 (m, 1H), 4.69 (d, J=13.2Hz, 1H), 4.58 (d, J=13.3Hz, 1H), 4.53 (dd, J=5.7, 2.6Hz, 1H), 3.94-3.78 (m, 1H), 3.40 (td, J=16.4, 4.9Hz, 1H), 2.56-2.41 (m, 1H), 2.26-1.97 (m, 2H), 1.87-1.74 (m, 1H)。C<sub>24</sub>H<sub>19</sub>F<sub>4</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S的ESIMS [M+H]<sup>+</sup>, 计算值475.1, 实测值475.0。

[0889] 实施例192: (5S, 8R)-8-[(1S)-2,2-二氟-1-羟基-7-(5-甲基-1,3-噻唑-4-

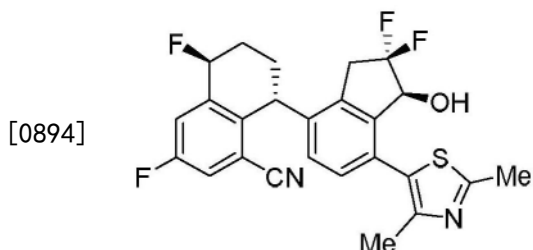
[0890] 基)-1,3-二氢茛-4-基]-3,5-二氟-5,6,7,8-四氢萘-1-甲腈



[0892] 标题化合物以类似于实施例174的方式制备。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ8.68 (s, 1H), 7.50 (dt, J=8.4, 2.2Hz, 1H), 7.42-7.32 (m, 1H), 7.17 (d, J=7.9Hz, 1H), 6.36 (d, J=8.0Hz,

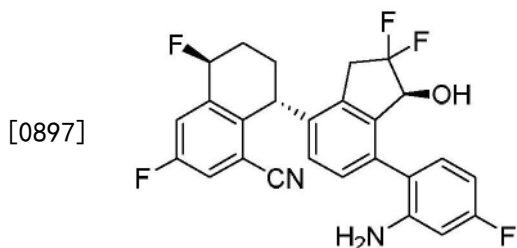
1H), 5.60 (dt, J=50.1, 3.5Hz, 1H), 4.84 (d, J=16.0Hz, 1H), 4.60-4.41 (m, 1H), 3.90 (ddd, J=26.1, 16.6, 8.7Hz, 1H), 3.42 (t, J=17.4Hz, 1H), 2.58 (s, 3H), 2.54-2.36 (m, 1H), 2.17-1.97 (m, 2H), 1.93-1.78 (m, 1H)。C<sub>24</sub>H<sub>19</sub>F<sub>4</sub>N<sub>2</sub>OS的ESIMS [M+H]<sup>+</sup>, 计算值459.1, 实测值459.0。

[0893] 实施例193: (5S, 8R) -8- [(1S) -7- (2, 4-二甲基-1, 3-噻唑-5-基) -2, 2-二氟-1-羟基-1, 3-二氢茛-4-基] -3, 5-二氟-5, 6, 7, 8-四氢萘-1-甲腈



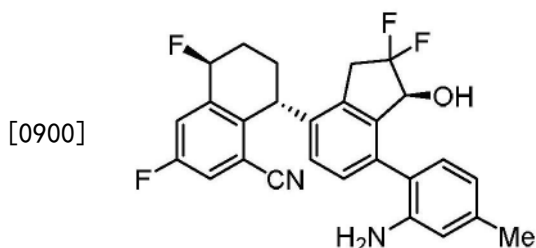
[0895] 标题化合物以类似于实施例174的方式制备。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ7.51 (dt, J=8.4, 2.0Hz, 1H), 7.39 (ddd, J=7.6, 2.7, 1.7Hz, 1H), 7.06 (d, J=8.0Hz, 1H), 6.35 (d, J=8.0Hz, 1H), 5.60 (dt, J=50.1, 3.6Hz, 1H), 5.04-4.98 (m, 1H), 4.57-4.44 (m, 1H), 3.93-3.73 (m, 1H), 3.41 (td, J=16.7, 4.0Hz, 1H), 2.66 (s, 3H), 2.49 (ddd, J=18.5, 11.3, 4.2Hz, 1H), 2.23 (s, 3H), 2.20-2.06 (m, 2H), 1.89-1.75 (m, 1H)。C<sub>25</sub>H<sub>20</sub>F<sub>4</sub>N<sub>2</sub>OS的ESIMS [M+H]<sup>+</sup>, 计算值473.1, 实测值473.0。

[0896] 实施例194: (5S, 8R) -8- [(1S) -7- (2-氨基-4-氟苯基) -2, 2-二氟-1-羟基-1, 3-二氢茛-4-基] -3, 5-二氟-5, 6, 7, 8-四氢萘-1-甲腈



[0898] 标题化合物以类似于实施例174的方式制备。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ7.55-7.48 (m, 1H), 7.38 (dt, J=7.6, 2.1Hz, 1H), 7.18-6.91 (m, 2H), 6.63 (t, J=7.4Hz, 1H), 6.56 (d, J=9.1Hz, 1H), 6.41 (d, J=7.7Hz, 1H), 5.62 (dt, J=50.0, 3.7Hz, 1H), 4.72 (d, J=12.4Hz, 1H), 4.56-4.50 (m, 1H), 4.06-3.75 (m, 1H), 3.39 (t, J=16.8Hz, 1H), 2.57-2.43 (m, 1H), 2.25-2.07 (m, 2H), 1.93-1.81 (m, 1H)。C<sub>26</sub>H<sub>20</sub>F<sub>5</sub>N<sub>2</sub>O的ESIMS [M+H]<sup>+</sup>, 计算值471.1, 实测值471.3。

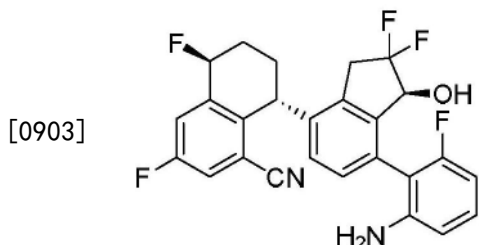
[0899] 实施例195: (5S, 8R) -8- [(1S) -7- (2-氨基-4-甲基苯基) -2, 2-二氟-1-羟基-1, 3-二氢茛-4-基] -3, 5-二氟-5, 6, 7, 8-四氢萘-1-甲腈:



[0901] 标题化合物以类似于实施例174的方式制备。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ7.54-7.47

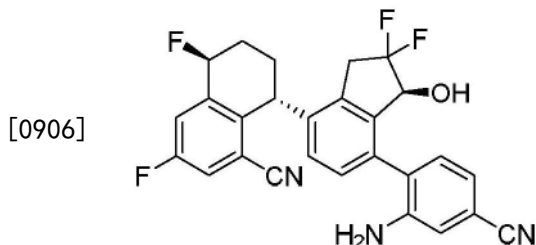
(m, 1H), 7.38 (dt,  $J=7.6, 2.2\text{Hz}$ , 1H), 6.96 (d,  $J=7.8\text{Hz}$ , 2H), 6.78 (d,  $J=7.5\text{Hz}$ , 1H), 6.69 (s, 1H), 6.38 (d,  $J=7.8\text{Hz}$ , 1H), 5.61 (dt,  $J=50.0, 3.7\text{Hz}$ , 1H), 4.69 (d,  $J=12.7\text{Hz}$ , 1H), 4.56-4.51 (m, 1H), 3.88 (ddd,  $J=25.1, 16.1, 7.8\text{Hz}$ , 1H), 3.38 (t,  $J=16.6\text{Hz}$ , 1H), 2.56-2.42 (m, 1H), 2.33 (s, 3H), 2.22-2.01 (m, 2H), 1.91-1.81 (m, 1H)。C<sub>27</sub>H<sub>23</sub>F<sub>4</sub>N<sub>2</sub>O的ESIMS [M+H]<sup>+</sup>, 计算值467.2, 实测值467.3。

[0902] 实施例196: (5S, 8R)-8-[(1S)-7-(2-氨基-6-氟苯基)-2,2-二氟-1-羟基-1,3-二氢茚-4-基]-3,5-二氟-5,6,7,8-四氢萘-1-甲腈



[0904] 标题化合物以类似于实施例174的方式制备。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, 氯仿-d)  $\delta$  7.55-7.48 (m, 1H), 7.42-7.34 (m, 1H), 7.23-7.14 (m, 1H), 7.03 (d,  $J=7.9\text{Hz}$ , 1H), 6.71-6.59 (m, 2H), 6.41 (d,  $J=7.9\text{Hz}$ , 1H), 5.62 (dt,  $J=50.2, 3.7\text{Hz}$ , 1H), 4.84-4.76 (m, 1H), 4.55-4.50 (m, 1H), 3.88 (ddd,  $J=22.4, 16.5, 9.0\text{Hz}$ , 1H), 3.61 (bs, 2H), 3.44 (td,  $J=16.4, 3.1\text{Hz}$ , 1H), 2.58-2.43 (m, 1H), 2.24-2.11 (m, 2H), 1.95-1.83 (m, 1H)。C<sub>26</sub>H<sub>20</sub>F<sub>5</sub>N<sub>2</sub>O的ESIMS [M+H]<sup>+</sup>, 计算值471.1, 实测值471.3。

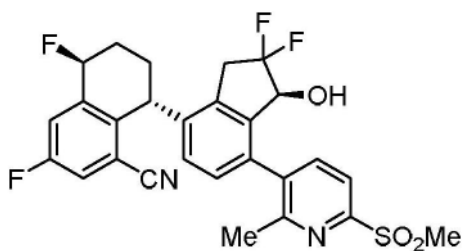
[0905] 实施例197: (5S, 8R)-8-[(1S)-7-(2-氨基-4-氰基苯基)-2,2-二氟-1-羟基-1,3-二氢茚-4-基]-3,5-二氟-5,6,7,8-四氢萘-1-甲腈



[0907] 标题化合物以类似于实施例174的方式制备。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, 氯仿-d)  $\delta$  7.56-7.49 (m, 1H), 7.39 (dt,  $J=7.3, 2.2\text{Hz}$ , 1H), 7.24-7.12 (m, 2H), 7.10-7.02 (m, 1H), 6.98 (d,  $J=7.8\text{Hz}$ , 1H), 6.46 (d,  $J=7.9\text{Hz}$ , 1H), 5.62 (dt,  $J=50.1, 3.9\text{Hz}$ , 1H), 4.76 (d,  $J=12.0\text{Hz}$ , 1H), 4.56-4.50 (m, 1H), 3.97-3.62 (m, 3H), 3.42 (t,  $J=16.7\text{Hz}$ , 1H), 2.58-2.44 (m, 1H), 2.30-2.00 (m, 2H), 1.90-1.80 (m, 1H), 0.08 (d,  $J=4.5\text{Hz}$ , 1H)。C<sub>27</sub>H<sub>20</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O的ESIMS [M+H]<sup>+</sup>, 计算值478.2, 实测值478.3。

[0908] 实施例198: (5S, 8R)-8-[(1S)-2,2-二氟-1-羟基-7-(2-甲基-6-甲基磺酰基吡啶-3-基)-1,3-二氢茚-4-基]-3,5-二氟-5,6,7,8-四氢萘-1-甲腈

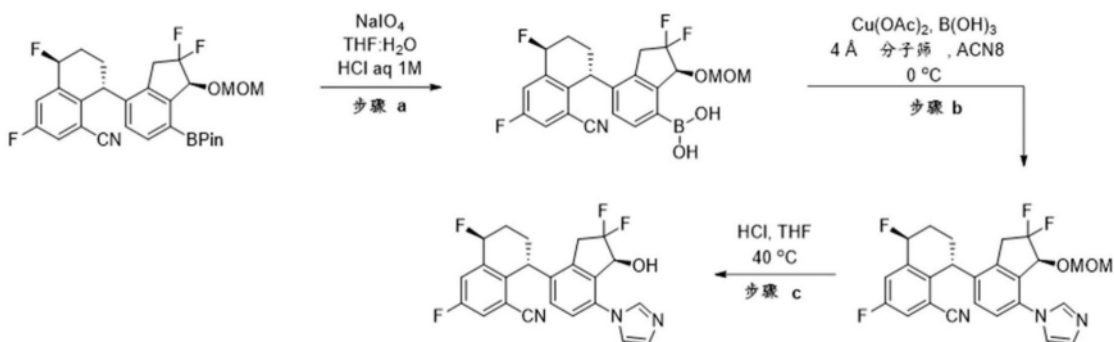
[0909]



[0910] 标题化合物以类似于实施例174的方式制备。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ7.97 (d, J=7.6Hz, 1H), 7.75-7.67 (m, 1H), 7.57-7.49 (m, 1H), 7.44-7.37 (m, 1H), 6.96 (d, J=7.9Hz, 1H), 6.44 (d, J=7.9Hz, 1H), 5.63 (dt, J=49.6, 3.3Hz, 1H), 4.56-4.51 (m, 1H), 4.28-4.16 (m, 2H), 3.86 (ddd, J=20.8, 16.9, 10.3Hz, 1H), 3.45 (t, J=16.9Hz, 1H), 3.28 (s, 3H), 2.59-2.47 (m, 1H), 2.43 (s, 3H), 2.17-1.98 (m, 2H), 1.91-1.83 (m, 1H)。C<sub>27</sub>H<sub>23</sub>F<sub>4</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S的ESIMS [M+H]<sup>+</sup>, 计算值531.1, 实测值531.2。

[0911] 实施例199: (5S, 8R) -8-[(1S)-2,2-二氟-1-羟基-7-咪唑-1-基-1,3-二氢茛-4-基]-3,5-二氟-5,6,7,8-四氢萘-1-甲腈

[0912]



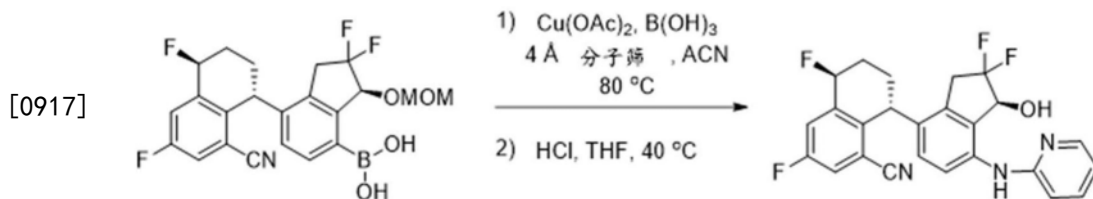
[0913] 步骤a: 向包含溶于THF (2.4mL) 和H<sub>2</sub>O (0.6mL) 中的 (5S, 8R) -8-[(1S)-2,2-二氟-1-(甲氧基甲氧基)-7-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1,3-二氢茛-4-基]-3,5-二氟-5,6,7,8-四氢萘-1-甲腈 (159.4mg, 0.30mmol, 1.0当量) 的40-mL闪烁小瓶一次性添加NaIO<sub>4</sub> (256.7mg, 1.20mmol, 4.0当量)。搅拌15分钟后, 一次性添加HCl (1.0M在H<sub>2</sub>O mL中, 0.60mL, 0.60mmol, 2.0当量) 且所得混合物保持再搅拌1.5h, 此时TLC显示反应完成。反应混合物然后用饱和盐水溶液淬灭 (4mL), 然后用EtOAc (10mL × 3) 萃取。合并有机层并用Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥。在减压下浓缩得到所需粗硼酸, 其直接运至下一步而不用纯化 (122mg)。

[0914] 步骤b: 向包含步骤a的粗产物 (17mg, 0.038mmol, 1.0当量) 中4mL闪烁小瓶添加乙酸铜 (7mg, 0.038mmol, 1.0当量)、咪唑 (13mg, 0.19mmol, 5.00当量)、硼酸 (5mg, 0.076mmol, 2.00当量) 和20mg活化的4埃分子筛。然后将所得混合物溶于MeCN (0.2mL), 密封, 且在80 °C加热过夜。反应过夜后, 反应混合物冷却至室温, 然后直接经硅藻土过滤。混合物然后在减压下浓缩, 其直接运至下一步而不用纯化 (10mg)。

[0915] 步骤c: 向包含步骤b的产物的40-mL小瓶添加THF (1mL)、H<sub>2</sub>O (0.5mL) 和HCl (0.5mL)。所得溶液加热在40 °C且剧烈搅拌。TLC指示反应完成后, 将反应混合物冷却, 用EtOAc (5mL) 和NaOH (1M aq, 5mL) 稀释, 合并有机层用盐水 (5mL) 冲洗, 用Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥。在减压下浓缩且通过HLPC纯化得到产物, 其为白色粉末 (7mg, 0.016mmol, 43%产率)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) 9.07 (s, 1H), 7.56 (dt, J=7.2, 2.2Hz, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.49 (d, J=1.7Hz, 1H), 7.41 (dt, J=7.2, 2.2Hz, 1H), 7.27 (d, J=8.2Hz, 1H), 6.57 (d, J=8.2Hz, 1H), 5.62 (d, J=

=49.7Hz, 1H), 5.05 (d, J=11.4Hz, 1H), 4.55 (s, 1H), 3.99-3.67 (m, 1H), 3.42 (td, J=16.4, 4.5Hz, 1H), 2.59-2.49 (m, 1H), 2.28-1.96 (m, 2H), 1.80 (d, J=14.1Hz, 1H)。C<sub>23</sub>H<sub>18</sub>F<sub>4</sub>N<sub>3</sub>O的ESIMS [M+H]<sup>+</sup>, 计算值428.1, 实测值428.1。

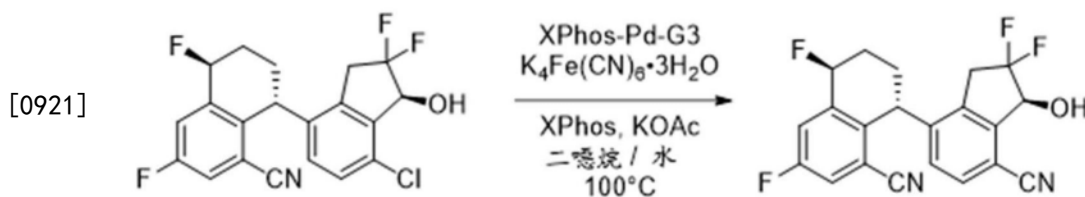
[0916] 实施例200: (5S, 8R)-8-[(1S)-2,2-二氟-1-羟基-7-(吡啶-2-基氨基)-1,3-二氢茛-4-基]-3,5-二氟-5,6,7,8-四氢萘-1-甲腈



[0918] 标题化合物以类似于实施例174的方式制备。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 11.89 (s, 1H), 7.88 (ddd, J=6.2, 1.8, 0.8Hz, 1H), 7.84-7.75 (m, 1H), 7.51 (ddd, J=8.9, 2.8, 1.2Hz, 1H), 7.45-7.35 (m, 1H), 7.16-7.06 (m, 2H), 6.90 (ddd, J=7.2, 6.2, 1.0Hz, 1H), 6.43 (d, J=8.2Hz, 1H), 5.71-5.44 (m, 1H), 5.28-5.22 (m, 1H), 4.52 (d, J=4.1Hz, 1H), 3.88-3.64 (m, 1H), 3.38-3.12 (m, 1H), 2.56-2.39 (m, 1H), 2.24-2.05 (m, 1H), 2.05-1.91 (m, 2H), 1.82-1.64 (m, 1H)。C<sub>25</sub>H<sub>20</sub>F<sub>4</sub>N<sub>3</sub>O的ESIMS [M+H]<sup>+</sup>, 计算值454.2, 实测值454.2。

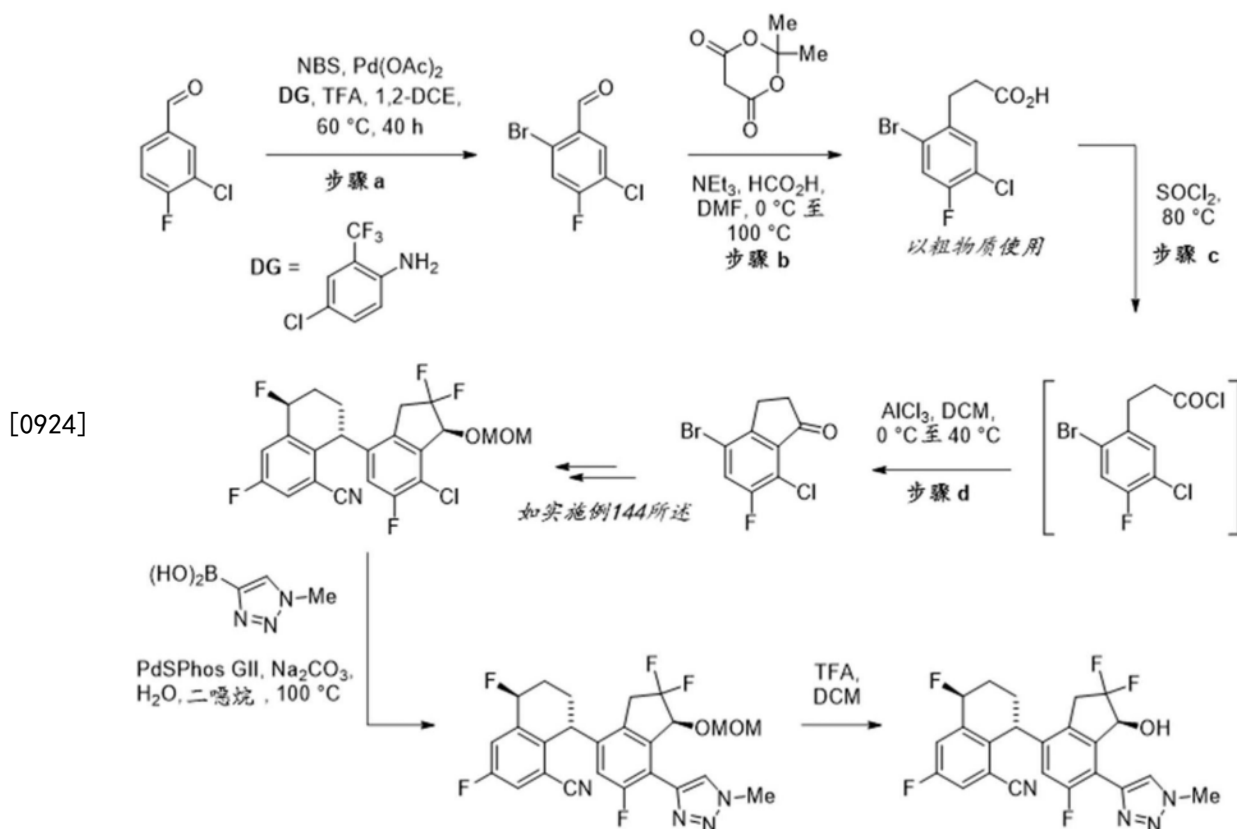
[0919] 实施例201: (5S, 8R)-8-[(1S)-7-氰基-2,2-二氟-1-羟基-1,3-二氢茛-4-

[0920] 基]-3,5-二氟-5,6,7,8-四氢萘-1-甲腈



[0922] 将(5S, 8R)-8-[(1S)-7-氯-2,2-二氟-1-羟基-1,3-二氢茛-4-基]-3,5-二氟-5,6,7,8-四氢萘-1-甲腈(100mg, 0.20mmol, 1当量)、K<sub>4</sub>Fe(CN)<sub>6</sub>·3H<sub>2</sub>O(59mg, 0.14mmol, 0.7当量)、XPhos Pd G3(17mg, 0.02mmol, 0.1当量)、XPhos(10mg, 0.02mmol, 0.1当量)和KOAc(4mg, 0.04mmol, 0.2当量)溶于1:1水/二噁烷(2mL, 0.1M)。反应混合物用氮气鼓泡10分钟, 然后加热至100°C。2小时后, 反应通过LCMS判断完成。反应混合物冷却至室温, 然后在EtOAc和水之间分配。分离层且水溶液用EtOAc萃取三次。合并的有机物用Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥且浓缩。粗产物通过快速柱色谱法纯化(SiO<sub>2</sub>, 0至50% EtOAc/己烷)以得到所需产物。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, 氯仿-d) δ 7.56-7.49 (m, 1H), 7.46 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.40 (ddd, J=7.4, 2.7, 1.7Hz, 1H), 6.45 (d, J=8.0Hz, 1H), 5.59 (dt, J=49.9, 3.6Hz, 1H), 5.32 (dd, J=11.8, 3.6Hz, 1H), 4.66-4.38 (m, 1H), 3.82 (td, J=16.2, 12.4Hz, 1H), 3.41 (td, J=16.3, 15.8, 8.7Hz, 1H), 2.83 (s, 1H), 2.51 (tdd, J=13.6, 6.3, 3.0Hz, 1H), 2.29-2.09 (m, 1H), 2.09-1.86 (m, 1H), 1.75 (ddt, J=14.0, 6.0, 3.3Hz, 1H)。C<sub>21</sub>H<sub>14</sub>F<sub>4</sub>N<sub>2</sub>O的ESIMS [M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>计算值410.1, 实测值404.0。

[0923] 实施例202: (5S, 8R)-3,5-二氟-8-[(1S)-2,2,6-三氟-1-羟基-7-(1-甲基三唑-4-基)-1,3-二氢茛-4-基]-5,6,7,8-四氢萘-1-甲腈



[0925] 步骤a:在 $N_2$ 下向3-氯-4-氟苄基醛(20.0g,126mmol,1.0当量)在1,2-DCE/TFA(5:1v/v,420mL)中的混合物添加NBS(26.9g,151mmol,1.2当量)、2-氨基-5-氯苯并trifluoride(4.93g,25.2mmol,20mol%)和 $Pd(OAc)_2$ (2.83g,12.6mmol,10mol%)。所得混合物在60°C加热40h,然后底物完全消耗,通过NMR监测证实。冷却至室温后,反应混合物真空浓缩,然后用EtOAc稀释。所得混合物用水洗涤然后盐水,用 $MgSO_4$ 干燥,且通过快速色谱法纯化( $SiO_2$ ,10至20% EtOAc/Hex)以得到产物2-溴-5-氯-4-氟苄基醛(19.5g,82.1mmol,65%)。

[0926] 步骤b:在0°C将 $NEt_3$ (16.2mL,115mmol,2.5mol.当量)添加至 $HCO_2H$ (10.6mL,278mmol,6.0mol.当量)。向单独的烧瓶填充2-溴-5-氯-4-氟苄基醛(11g,46.3mmol,1.0mol.当量)、DMF(50mL)和Meldrum酸(6.68g,46.3mmol,1.0mol.当量),且将混合物冷却至0°C。在0°C将冷却的 $NEt_3-HCO_2H$ 混合物缓慢添加至DMF混合物。将反应温热至室温,然后在100°C加热至回流且搅拌12h。将反应冷却且倾析至冰上。混合物用EtOAc稀释并用2M HCl水溶液酸化。分离水层并用EtOAc反萃取。合并有机层,用2M HCl水溶液、 $H_2O$ 和盐水洗涤,并用 $MgSO_4$ 干燥。在减压下浓缩并用甲苯共沸去除残余DMF得到3-(2-溴-5-氯-4-氟苯基)丙酸(12.2g),其纯度足够用于下一步。

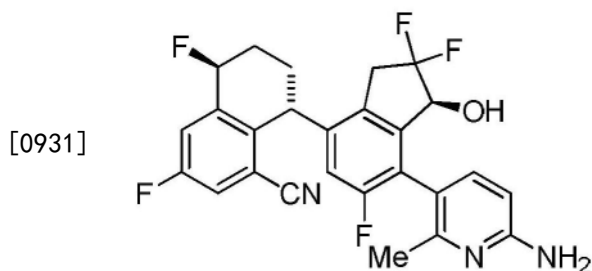
[0927] 步骤c:将步骤b的粗物质置于冰-浴且添加亚硫酰氯(20mL),且反应加热至80°C保持1h。将反应冷却,且在通风橱中减压下浓缩后去除残余亚硫酰氯。其得到3-(2-溴-5-氯-4-氟苯基)丙酰氯,其直接用于下一步。

[0928] 步骤d:将之前步骤的粗3-(2-溴-5-氯-4-氟苯基)丙酰氯溶于DCM(100mL)且冷却至0°C。添加 $AlCl_3$ (14.5g,108mmol,2.5mol.当量)且所得混合物加热至40°C且搅拌15h。将反应混合物冷却且小心倾析至冰上。混合物用2M HCl水溶液酸化并用额外DCM稀释。分离水

层并用DCM萃取。合并有机层并用额外2M HCl水溶液、水、盐水洗涤,并用MgSO<sub>4</sub>干燥。在减压下浓缩且通过快速色谱法纯化(SiO<sub>2</sub>,20至60%己烷/DCM)得到4-溴-7-氯-6-氟-2,3-二氢茛-1-酮(5.22g,19.8mmol,43%,经3步),其为黄色固体。

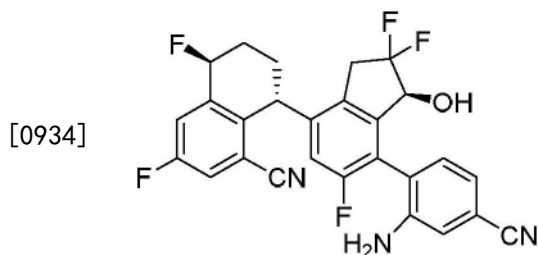
[0929] 标题化合物从4-溴-7-氯-6-氟-2,3-二氢茛-1-酮以类似于实施例144所述的顺序的方式制备。<sup>1</sup>H NMR (400MHz、CDCl<sub>3</sub>) δ7.88 (s,1H),7.58-7.52 (m,1H),7.43 (ddd,J=7.5,2.8,1.7Hz,1H),6.22 (d,J=10.5Hz,1H),5.63 (dt,J=49.8,3.6Hz,1H),4.81 (dd,J=11.8,4.7Hz,1H),4.57-4.50 (m,1H),3.94 (d,J=1.4Hz,3H),3.90-3.75 (m,1H),3.41 (t,J=16.8Hz,1H),2.70 (d,J=4.7Hz,1H),2.54 (tdd,J=13.4,6.2,3.2Hz,1H),2.29-1.98 (m,2H),1.85 (ddd,J=12.2,6.3,3.4Hz,1H)。C<sub>23</sub>H<sub>17</sub>F<sub>5</sub>N<sub>4</sub>O的ESI MS[M+H]<sup>+</sup>,计算值461.1,实测值461.0。

[0930] 实施例203:(5S,8R)-8-[(1S)-7-(6-氨基-2-甲基吡啶-3-基)-2,2,6-三氟-1-羟基基-1,3-二氢茛-4-基]-3,5-二氟-5,6,7,8-四氢萘-1-甲腈



[0932] 标题化合物以类似于实施例202的方式制备。<sup>1</sup>H NMR (400MHz、CDCl<sub>3</sub>,以旋转异构体的1.2:1混合物出现,具有大多数重叠的峰) δ7.56-7.48 (m,1H),7.46-7.38 (m,1.4H),7.22 (d,J=8.3Hz,0.5H),6.41 (d,J=8.3Hz,0.5H),6.36-6.33 (m,0.4H),6.08 (d,J=10.3Hz,1H),5.61 (dt,J=50.0,3.6Hz,1H),4.97 (dd,J=11.9,2.5Hz,0.5H),4.79 (d,J=11.7Hz,0.4H),4.59-4.39 (m,3H),3.88-3.71 (m,1H),3.45-3.30 (m,1H),2.57-2.42 (m,1H),2.27-2.11 (m,2H),2.08 (s,1.2H),2.04 (s,1.5H),1.93-1.80 (m,1H)。C<sub>26</sub>H<sub>20</sub>F<sub>5</sub>N<sub>3</sub>O的ESIMS[M+H]<sup>+</sup>,计算值486.2,实测值486.0。

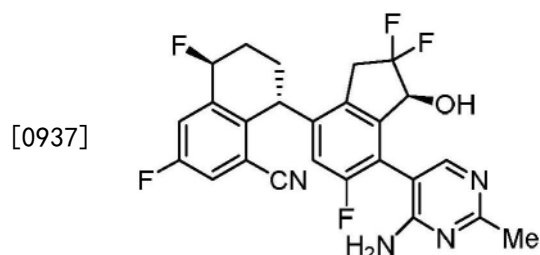
[0933] 实施例204:(5S,8R)-8-[(1S)-7-(2-氨基-4-氰基苯基)-2,2,6-三氟-1-羟基-2,3-二氢-1H-茛-4-基]-3,5-二氟-5,6,7,8-四氢萘-1-甲腈



[0935] 标题化合物以类似于实施例202的方式制备。<sup>1</sup>H NMR (400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>,作为3.5:1旋转异构体出现) δ8.00-7.93 (m,1H),7.88-7.81 (m,1H),7.17 (d,J=7.8Hz,0.2H),7.14 (d,J=7.7Hz,0.8H),7.09 (d,J=1.5Hz,0.8H),7.04 (d,J=1.5Hz,0.2H),7.00 (dd,J=7.7,1.7Hz,0.8H),6.93 (dd,J=7.8,1.7Hz,0.2H),6.33 (d,J=10.7Hz,0.8H),6.24 (d,J=10.8Hz,0.2H),6.05 (d,J=6.4Hz,0.8H),5.96 (d,J=6.6Hz,0.2H),5.79 (dt,J=49.4,3.1Hz,1H),5.23 (s,0.4H),4.99 (s,1.6H),4.92-4.76 (m,1H),4.67-4.57 (m,1H),3.70-3.38

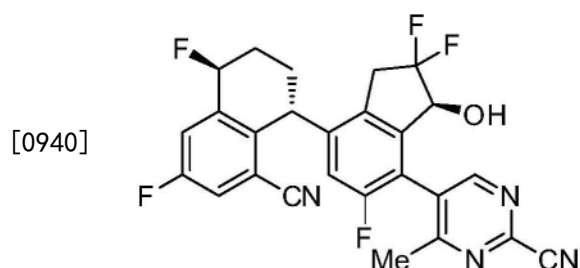
(m, 2H), 2.41-2.23 (m, 1H), 2.15-1.88 (m, 2H), 1.83-1.65 (m, 1H)。C<sub>27</sub>H<sub>18</sub>F<sub>5</sub>N<sub>3</sub>O的ESIMS [M+H]<sup>+</sup>, 计算值496.1, 实测值496.0。

[0936] 实施例205: (5S, 8R)-8-[(1S)-7-(4-氨基-2-甲基嘧啶-5-基)-2,2,6-三氟-1-羟基-2,3-二氢-1H-茛-4-基]-3,5-二氟-5,6,7,8-四氢萘-1-甲腈



[0938] 标题化合物以类似于实施例202的方式制备。<sup>1</sup>H NMR (400MHz、CDCl<sub>3</sub>, 作为旋转异构体的1.5:1混合物出现) δ8.27 (s, 0.4H), 8.01 (s, 0.6H), 7.62-7.50 (m, 1H), 7.48-7.36 (m, 1H), 6.26 (d, J=10.3Hz, 0.4H), 6.16 (d, J=10.1Hz, 0.6zH), 5.63 (dt, J=50.2, 2.5Hz, 1H), 5.04-4.75 (m, 3H), 4.55-4.47 (m, 4H), 3.91-3.69 (m, 1H), 3.66-3.52 (m, 1H), 3.50-3.21 (m, 1H), 2.67-2.44 (m, 4H), 2.31-1.98 (m, 2H), 1.94-1.79 (m, 1H)。C<sub>25</sub>H<sub>19</sub>F<sub>5</sub>N<sub>4</sub>O的ESIMS [M+H]<sup>+</sup>, 计算值487.2, 实测值487.0。

[0939] 实施例206: 5-[(3S)-7-[(1R, 4S)-8-氰基-4,6-二氟-1,2,3,4-四氢萘-1-基]-2,2,5-三氟-3-羟基-2,3-二氢-1H-茛-4-基]-4-甲基嘧啶-2-甲腈



[0941] 标题化合物以类似于实施例202的方式制备。<sup>1</sup>H NMR (400MHz、CDCl<sub>3</sub>, 作为旋转异构体的1:1混合物出现) δ8.84 (s, 0.5H), 8.55 (s, 0.5H), 7.58-7.48 (m, 1H), 7.49-7.37 (m, 1H), 6.22 (t, J=9.8Hz, 0.5H), 6.12 (d, J=9.9Hz, 0.5H), 5.72-5.51 (m, 1H), 5.24-5.14 (m, 0.5H), 4.98-4.60 (m, 0.5H), 4.58-4.49 (m, 1H), 4.47-4.40 (m, 1H), 3.89-3.72 (m, 1H), 3.51-3.29 (m, 1H), 2.68-2.34 (m, 4H), 2.30-1.94 (m, 2H), 1.92-1.72 (m, 1H)。C<sub>26</sub>H<sub>17</sub>F<sub>5</sub>N<sub>4</sub>O的ESIMS [M+H]<sup>+</sup>, 计算值497.1, 实测值497.0。

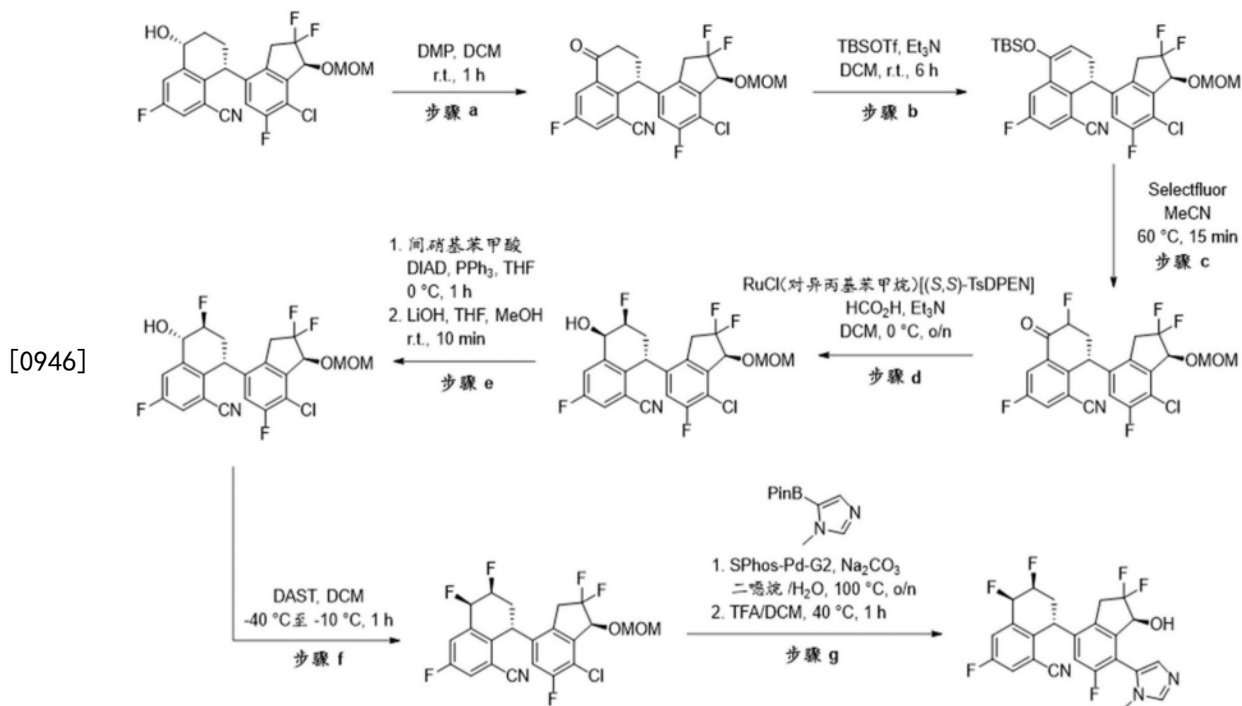
[0942] 实施例207: (5S, 8R)-8-[(1S)-7-氯-2,2,6-三氟-1-羟基-1,3-二氢茛-4-基]-3,5-二氟-5,6,7,8-四氢萘-1-甲腈



[0944] 步骤a: 将(5S, 8R)-8-[(1S)-7-氯-2,2,6-三氟-1-(甲氧基甲氧基)-1,3-二氢茛-4-基]-3,5-二氟-5,6,7,8-四氢萘-1-甲腈在TFA/DCM (1:10, 2.0mL) 中的溶液在40℃加热1h, 然后LCMS显示起始材料完全消耗。反应混合物在减压下浓缩, 且残余物通过HPLC纯化以

得到(5S,8R)-8-[(1S)-7-氯-2,2,6-三氟-1-羟基-2,3-二氢-1H-茛-4-基]-3,5-二氟-5,6,7,8-四氢萘-1-甲腈,其为白色固体(20mg,63%)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δ7.95(ddd,J=8.3,2.8,1.6Hz,1H),7.84(ddd,J=9.2,2.6,1.1Hz,1H),6.47(d,J=10.5Hz,1H),5.76(dt,J=50.0,3.1Hz,1H),5.07(d,J=12.6Hz,1H),4.64-4.50(m,1H),3.69-3.38(m,2H),2.28(td,J=14.2,13.0,7.1Hz,1H),2.08-1.82(m,2H),1.70-1.60(m,1H)。C<sub>20</sub>H<sub>13</sub>ClF<sub>5</sub>NO的ESIMS [M+Na]<sup>+</sup>,计算值436.1,实测值436.0。

[0945] 实施例208:(5R,6S)-3,5,6-三氟-8-[(1S)-2,2,6-三氟-1-羟基-7-(1-甲基-1H-咪唑-5-基)-2,3-二氢-1H-茛-4-基]-5,6,7,8-四氢萘-1-甲腈。



[0947] 步骤a:在0℃向(5R,8R)-8-[(1S)-7-氯-2,2,6-三氟-1-(甲氧基甲氧基)-1,3-二氢茛-4-基]-3-氟-5-羟基-5,6,7,8-四氢萘-1-甲腈(在实施例202的制备中获得,1.17g,2.57mmol,1.0当量)在DCM(26mL)中的溶液中添加DMP(1.64g,3.86mmol,1.5mol.当量)。所得混合物然后在室温搅拌1h,然后用饱和NaHCO<sub>3</sub>(aq.)和饱和Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>(aq.)淬灭。水层用DCM×2萃取。合并的有机层然后用盐水洗涤,用Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,浓缩且通过快速色谱法纯化(SiO<sub>2</sub>,10至40% EtOAc/己烷)以得到产物(1.16g,2.56mmol,100%),其为白色固体。

[0948] 步骤b:在0℃向步骤a的粗产物(1.16g,2.56mmol,1.0当量)在DCM(10mL)中的溶液中滴加Et<sub>3</sub>N(1.55g,2.1mL,15.3mmol,6.0当量),然后滴加TBSOTf(2.03g,1.8mL,7.68mmol,2.0当量)。所得溶液在室温搅拌6h,然后用饱和NaHCO<sub>3</sub>淬灭(aq.)。然后分离所得混合物,且水相用DCM萃取。合并的有机相然后用盐水洗涤,用Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥且浓缩以得到粗产物,将其直接用于下一步。

[0949] 步骤c:然后将步骤b的粗产物(~2.56mmol)溶于MeCN(15mL)。在室温添加Selectfluor(2.00g,5.63mmol,2.2当量)。所得混合物在60℃搅拌15分钟,此时TLC分析显示起始材料完全消耗。反应在减压下浓缩以去除MeOH。残余物用DCM处理并用水洗涤。水相用DCM萃取。合并的有机相然后用盐水洗涤,用Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,浓缩且通过快速柱色谱法纯化(SiO<sub>2</sub>,0至30% EtOAc/己烷)以得到产物,为灰白色泡沫(dr 6:1,0.945g,2.06mmol,78%)

产率,经2步)。

[0950] 步骤d:将步骤c的产物(0.945g,2.06mmol,1.0当量)、RuCl(对异丙基苯甲烷)[(S,S)-TsDPEN](63.6mg,0.10mmol,5mol%)、HCO<sub>2</sub>H(0.184g,0.15mL,4.0mmol,2.0当量)和Et<sub>3</sub>N(0.607g,0.84mL,6.0mmol,3.0当量)在DCM(20mL)中的溶液在0℃搅拌过夜。反应混合物然后用饱和NaHCO<sub>3</sub>淬灭(aq.)。然后分离所得混合物,且水相用DCM萃取。合并的有机相然后用盐水洗涤,用Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,浓缩且通过快速柱色谱法纯化(SiO<sub>2</sub>,0至30% EtOAc/己烷)以得到产物,为灰白色泡沫(dr 6:1,0.888g,1.87mmol,94%产率)。

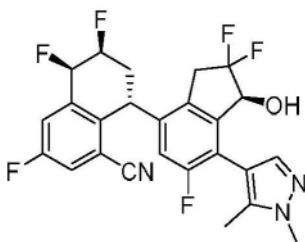
[0951] 步骤e:在0℃向步骤d的产物(0.888g,1.87mmol,1.0当量)在THF(18mL)中的溶液中添加间硝基苯甲酸(0.938g,5.61mmol,3.0当量)、DIAD(0.908g,0.88mL,4.49mmol,2.4当量)和PPh<sub>3</sub>(1.18g,4.49mmol,2.4当量)。所得混合物在该温度搅拌1h,然后通过添加水淬灭。水相用EtOAc萃取。合并的有机相然后用盐水洗涤,用Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,浓缩且通过快速柱色谱法纯化(SiO<sub>2</sub>,0至30% EtOAc/己烷)以得到酯中间体。然后将酯溶于THF/MeOH(2:1,15mL)。在室温添加LiOH·H<sub>2</sub>O(0.118g,2.80mmol,1.5当量)在H<sub>2</sub>O(3mL)中的溶液。所得混合物在室温搅拌10分钟,然后真空浓缩。残余物用EtOAc和H<sub>2</sub>O处理。水相用EtOAc萃取。合并的有机相然后用盐水洗涤,用Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥且浓缩以得到产物,其直接用于下一步。

[0952] 步骤f:在-40℃向步骤e的产物(~1.87mmol)在DCM(18mL)中的溶液中滴加DAST(1.51g,1.2mL,9.35mmol,5.0当量)。反应温度在1h内逐渐升温至-10℃,此时TLC分析显示底物完全转化。反应混合物然后用饱和NaHCO<sub>3</sub>淬灭(aq.)。然后分离所得混合物,且水相用DCM萃取。合并的有机相然后用盐水洗涤,用Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,浓缩且通过快速柱色谱法纯化(SiO<sub>2</sub>,0至20% EtOAc/己烷)以得到单一非对映异构体产物,为灰白色泡沫(0.418g,0.878mmol,47%产率,经2步)。

[0953] 步骤g:向40-mL小瓶填充步骤f的产物(60.0mg,0.126mmol,1.0当量)、1-甲基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-咪唑(28.9mg,0.139mmol,1.1当量)、SPhos-Pd-G2(9.4mg,13μmol,10mol%)、1M Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>水溶液(0.25mL,0.25mmol,2.0当量)和1,4-二噁烷(1.3mL)。所得混合物在100℃加热且搅拌过夜。冷却至室温后,反应混合物用EtOAc稀释并用H<sub>2</sub>O洗涤。分离水层并用EtOAc萃取。合并的有机相然后用盐水洗涤,用Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥且浓缩。残余物用处理TFA/DCM(1:10,2.0mL)且加热至40℃保持1h。混合物然后浓缩且通过HPLC纯化以得到标题化合物,其为白色固体(5.5mg,11.5μmol,9%产率)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz、CDCl<sub>3</sub>) δ7.61-7.57(m,2H),7.44(ddd,J=7.7,2.8Hz,1H),7.39(s,1H),6.38(d,J=10.6Hz,1H),5.70(dd,J=50.3,15.8Hz,1H),5.35-5.13(m,1H),4.73(d,J=11.5Hz,1H),4.66(t,J=6.8Hz,1H),3.75(ddd,J=24.3,16.2,8.1Hz,1H),3.54(d,J=1.7Hz,3H),3.13(t,J=16.6Hz,1H),2.93-2.80(m,1H),2.05(ddd,J=26.0,14.7,6.7Hz,1H)。C<sub>24</sub>H<sub>17</sub>F<sub>6</sub>N<sub>3</sub>O的ESIMS[M+H]<sup>+</sup>,计算值478.1,实测值478.0。

[0954] 实施例209:(5R,6S)-8-[(1S)-7-(1,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)-2,2,6-三氟-1-羟基-2,3-二氢-1H-茛-4-基]-3,5,6-三氟-5,6,7,8-四氢萘-1-甲腈

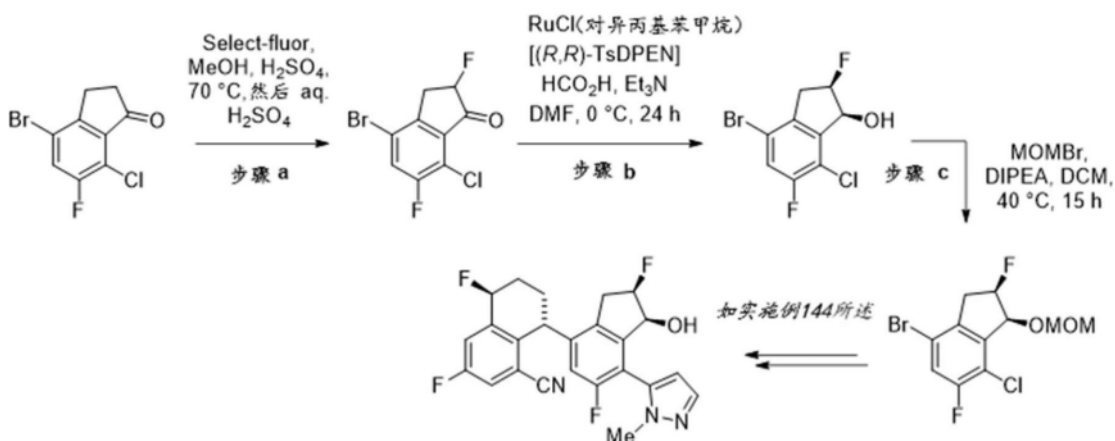
[0955]



[0956] 标题化合物以类似于实施例208的方式制备。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7.97 (ddd, J=8.3, 2.9, 1.1Hz, 1H), 7.87 (dd, J=9.0, 2.8Hz, 1H), 6.57 (d, J=11.2Hz, 1H), 6.25 (d, J=5.9Hz, 1H), 6.03 (ddd, J=51.0, 15.9, 2.1Hz, 1H), 5.46-5.18 (m, 1H), 4.71 (t, J=6.3Hz, 1H), 4.64 (dd, J=12.0, 5.9Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.57 (ddd, J=24.7, 16.6, 9.4Hz, 1H), 3.25 (t, J=17.0Hz, 1H), 2.85-2.64 (m, 1H), 2.11 (d, J=2.1Hz, 3H), 2.06-1.88 (m, 1H)。C<sub>25</sub>H<sub>19</sub>F<sub>6</sub>N<sub>3</sub>O的ESIMS [M+H]<sup>+</sup>, 计算值492.2, 实测值492.0。

[0957] 实施例210: (5S, 8R) -8-[(1S, 2R) -2,6-二氟-1-羟基-7-(2-甲基吡唑-3-基)-2,3-二氢-1H-茛-4-基]-3,5-二氟-5,6,7,8-四氢萘-1-甲腈

[0958]



[0959] 步骤a: 向4-溴-7-氯-6-氟-2,3-二氢茛-1-酮(5.20g, 21.9mmol, 1.0当量)在MeOH(100mL)中的溶液中添加SelectFluor(9.31g, 26.3mmol, 1.2当量)和浓H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>(5滴)。所得混合物在回流加热2h。冷却至室温后,将0.3M H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>(aq., 220mL)添加至反应混合物。所得混合物在回流再加热1h。冷却至室温后,反应在EtOAc(200mL)和H<sub>2</sub>O(200mL)之间分配。分离水层并用额外EtOAc(200mL)反萃取。合并有机层,用水洗涤,然后盐水并用MgSO<sub>4</sub>干燥。在减压下浓缩得到单-氟2,3-二氢-1-茛酮,将其以粗物质运至下一步而不用纯化(4.60g, 75%)。

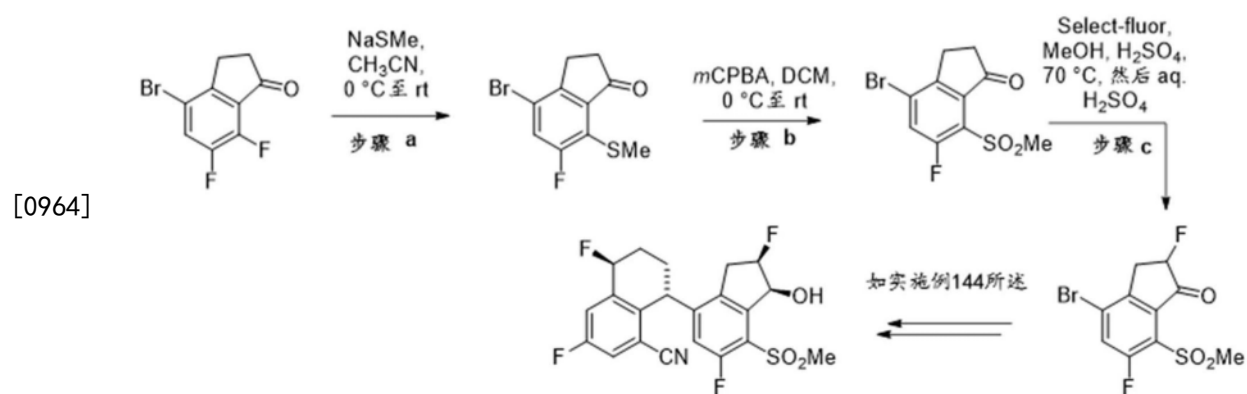
[0960] 步骤b: 在0°C向4-溴-7-氯-2,6-二氟-2,3-二氢茛-1-酮(4.6g, 21.9mmol, 1.0mol.当量)在DMF(60mL)中的溶液中添加HCO<sub>2</sub>H(1.9mL, 48.9mmol, 3.0mol.当量)和NEt<sub>3</sub>(4.6mL, 32.6mmol, 2.0mol.当量)。添加RuCl(对异丙基苯甲烷) [(R,R)-TsDPEN](418mg, 0.652mmol, 4.0mol%)且反应在冰箱中搅拌48h。反应倒在饱和NaHCO<sub>3</sub>水溶液上并用EtOAc稀释。分离水层并用额外EtOAc反萃取。合并有机层,用H<sub>2</sub>O(3×100mL)、盐水洗涤,并用MgSO<sub>4</sub>干燥。在减压下浓缩且通过柱色谱法纯化(SiO<sub>2</sub>, 己烷至30% EtOAc)得到醇产物,其为单一非对映异构体(2.94g, 64%, 75% ee, 通过分析性手性HPLC使用AD-H柱测定)。

[0961] 步骤c: 在0°C向步骤b的茛满醇产物(2.94g, 10.37mmol, 1.0mol.当量)在DCM(35mL)中的溶液中添加DIPEA(3.7mL, 20.7mmol, 2.0mol.当量)和MOMBr(1.3mL, 15.6mmol, 1.5mol.当量)。将反应温热至室温,且后在40°C加热过夜。反应倒在饱和NaHCO<sub>3</sub>水溶液上并

用DCM稀释。分离水层并用额外DCM反萃取。合并有机层,用H<sub>2</sub>O、盐水洗涤,并用MgSO<sub>4</sub>干燥。在减压下浓缩且通过柱色谱法纯化(SiO<sub>2</sub>,己烷至70% DCM)得到MOM保护的茛满醇(2.3g, 68%)。

[0962] 标题化合物从(1S,2R)-4-溴-7-氯-2,6-二氟-1-(甲氧基甲氧基)-2,3-二氢-1H-茛以类似于实施例144所述的顺序的方式制备。<sup>1</sup>H NMR(400MHz、CDCl<sub>3</sub>) δ7.57(d, J=1.9Hz, 1H), 7.55-7.50(m, 1H), 7.43(dt, J=7.6, 2.3Hz, 1H), 6.40(s, 1H), 6.13(d, J=10.4Hz, 1H), 5.61(dt, J=50.0, 3.6Hz, 1H), 5.32(d, J=52.4Hz, 1H), 5.07(s, 1H), 4.60(s, 1H), 3.73(d, J=1.3Hz, 3H), 3.61-3.44(m, 1H), 3.24-3.10(m, 1H), 2.49(tdd, J=13.4, 6.0, 3.1Hz, 1H), 2.34-2.01(m, 3H), 1.88-1.77(m, 1H)。C<sub>24</sub>H<sub>19</sub>F<sub>4</sub>N<sub>3</sub>O的ESIMS[M+H]<sup>+</sup>, 计算值442.1, 实测值442.0。

[0963] 实施例211: (5S,8R)-8-[(1S,2R)-2,6-二氟-1-羟基-7-甲基磺酰基-2,3-二氢-1H-茛-4-基]-3,5-二氟-5,6,7,8-四氢萘-1-甲腈



[0965] 步骤a: 在0°C向4-溴-6,7-二氟-2,3-二氢茛-1-酮(5.0g, 20.2mmol, 1.0mol. 当量)在CH<sub>3</sub>CN(60mL)中的混合物添加NaSMe(1.84g, 26.3mmol, 1.3mol. 当量)。将反应温热至室温且搅拌1h。反应用饱和NH<sub>4</sub>Cl水溶液淬灭并用EtOAc稀释。分离水层并用额外EtOAc反萃取。合并有机层,用水、盐水洗涤并用MgSO<sub>4</sub>干燥。在减压下浓缩得到粗硫醚,将其直接运至下一步而不用另外纯化。

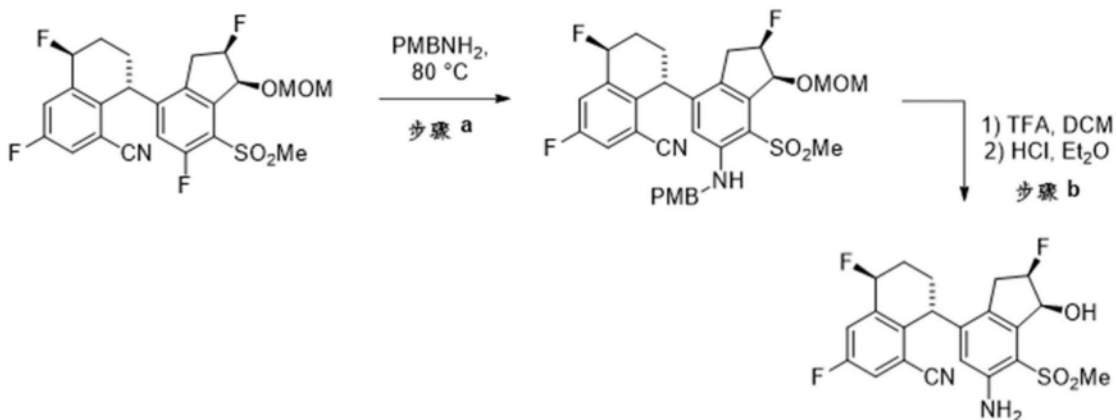
[0966] 步骤b: 将步骤a的粗硫醚产物溶于DCM(100mL)且冷却至0°C。分批添加mCPBA(9.50g, 42.4mmol, 2.1mol. 当量)且将反应温热至室温且搅拌2h。将反应在冰-浴中冷却且通过添加饱和Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>水溶液和饱和NaHCO<sub>3</sub>水溶液小心淬灭。剧烈搅拌后,分离水层并用额外DCM萃取。合并有机层,用盐水洗涤并用MgSO<sub>4</sub>干燥。在减压下浓缩得到粗砒,将其运至下一步而不用另外纯化。

[0967] 步骤c: 向之前步骤的粗4-溴-6-氟-7-甲基磺酰基-2,3-二氢茛-1-酮(~20.2mmol, 1.0当量)在MeOH(120mL)中的溶液中添加SelectFluor(8.58g, 24.2mmol, 1.2当量)和浓H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>(5滴)。所得混合物在回流加热2h。冷却至室温后,将0.3M H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>(aq., 200mL)添加至反应混合物。所得混合物在回流再加热1h。冷却至室温后,反应在EtOAc(200mL)和H<sub>2</sub>O(200mL)之间分配。分离水层并用额外EtOAc(200mL)反萃取。合并有机层,用水洗涤,然后盐水并用MgSO<sub>4</sub>干燥。在减压下浓缩得到单-氟2,3-二氢-1-茛酮,其为白色固体(5.98g, 91%, 经3步)。

[0968] 标题化合物以与制备实施例144的顺序类似的方式从步骤c的产物制备。<sup>1</sup>H NMR

(400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ 7.97 (ddd,  $J=8.3, 2.8, 1.6$ Hz, 1H), 7.91-7.84 (m, 1H), 6.40 (d,  $J=11.8$ Hz, 1H), 5.85-5.67 (m, 2H), 5.62 (q,  $J=5.4$ Hz, 1H), 5.37-5.18 (m, 1H), 4.74-4.63 (m, 1H), 3.35 (s, 3H), 3.31-3.16 (m, 2H), 2.30 (qd,  $J=11.2, 10.0, 5.4$ Hz, 1H), 2.08-1.66 (m, 3H)。C<sub>21</sub>H<sub>17</sub>F<sub>4</sub>NO<sub>3</sub>S的ESIMS [M+Na]<sup>+</sup>, 计算值462.1, 实测值462.0。

[0969] 实施例212: (5S, 8R)-8-[(1S, 2R)-6-氨基-2-氟-1-羟基-7-甲基磺酰基-2,3-二氢-1H-茛-4-基]-3,5-二氟-5,6,7,8-四氢萘-1-甲腈

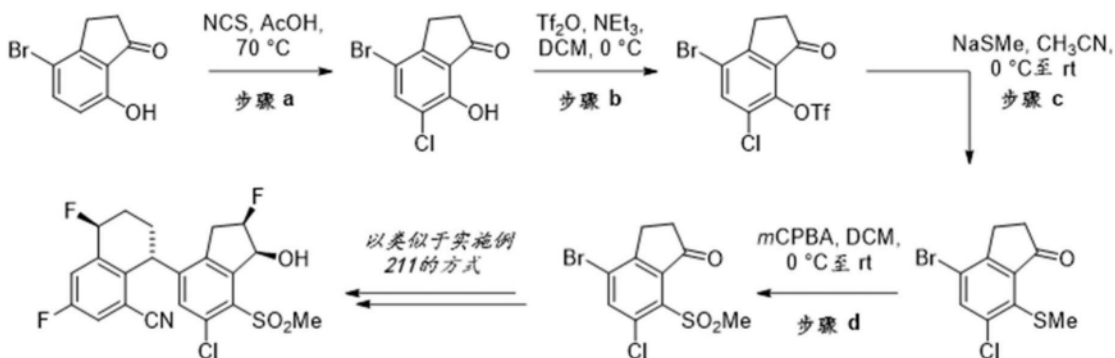


[0970]

[0971] 步骤a: (5S, 8R)-8-[(1S, 2R)-2,6-二氟-1-(甲氧基甲氧基)-7-甲基磺酰基-2,3-二氢-1H-茛-4-基]-3,5-二氟-5,6,7,8-四氢萘-1-甲腈 (80mg, 0.166mmol, 1.0mol. 当量) 在纯PMBNH<sub>2</sub> (1mL) 中搅拌且在80°C加热。1h后, 反应在10%柠檬酸水溶液和EtOAc之间分配。分离水层并用额外EtOAc萃取。合并有机层, 用水、盐水洗涤并用MgSO<sub>4</sub>干燥。在减压下浓缩且通过柱色谱法纯化 (SiO<sub>2</sub>, 己烷至50% EtOAc) 得到PMB保护的苯胺, 其被未反应的起始材料污染。该混合物直接运至下一步而不用纯化。

[0972] 步骤b: 将步骤a的物质溶于DCM (1mL)。添加TFA (1mL) 且溶液在40°C加热1h。在减压下浓缩且通过HPLC纯化, 然后从Et<sub>2</sub>O作为HCl盐沉淀得到标题化合物, 其为白色固体。<sup>1</sup>H NMR (400Mz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ 7.50 (d,  $J=8.4$ Hz, 1H), 7.42 (dd,  $J=7.6, 2.1$ Hz, 1H), 5.68 (dd,  $J=9.7, 5.1$ Hz, 1H), 5.65-5.48 (m, 3H), 5.33 (dq,  $J=52.2, 5.3$ Hz, 1H), 4.54-4.47 (m, 1H), 3.43-3.29 (m, 1H), 3.24 (s, 3H), 3.05 (ddd,  $J=18.1, 15.8, 6.1$ Hz, 1H), 2.50-2.36 (m, 1H), 2.21-1.88 (m, 3H), 1.81-1.69 (m, 1H)。C<sub>21</sub>H<sub>19</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S的ESIMS [M+Na]<sup>+</sup>, 计算值459.1, 实测值459.0。

[0973] 实施例213: (5S, 8R)-8-[(1S, 2R)-6-氯-2-氟-1-羟基-7-甲基磺酰基-2,3-二氢-1H-茛-4-基]-3,5-二氟-5,6,7,8-四氢萘-1-甲腈



[0974]

[0975] 步骤a: 向4-溴-7-羟基-2,3-二氢茛-1-酮 (12.0g, 52.8mmol, 1.0mol. 当量) 在AcOH (120mL) 中的溶液中添加N-氯琥珀酰亚胺 (7.41g, 55.4mmol, 1.05mol. 当量)。反应温热至70

℃且搅拌18h。然后,反应倒在冰上并用EtOAc稀释。分离水层并用额外EtOAc反萃取。合并有机层,用饱和NaHCO<sub>3</sub>水溶液、水、盐水洗涤,并用MgSO<sub>4</sub>干燥。在减压下浓缩得到氯2,3-二氢-1-茛酮产物(13.0g,94%),将其用于下一步而不用纯化。

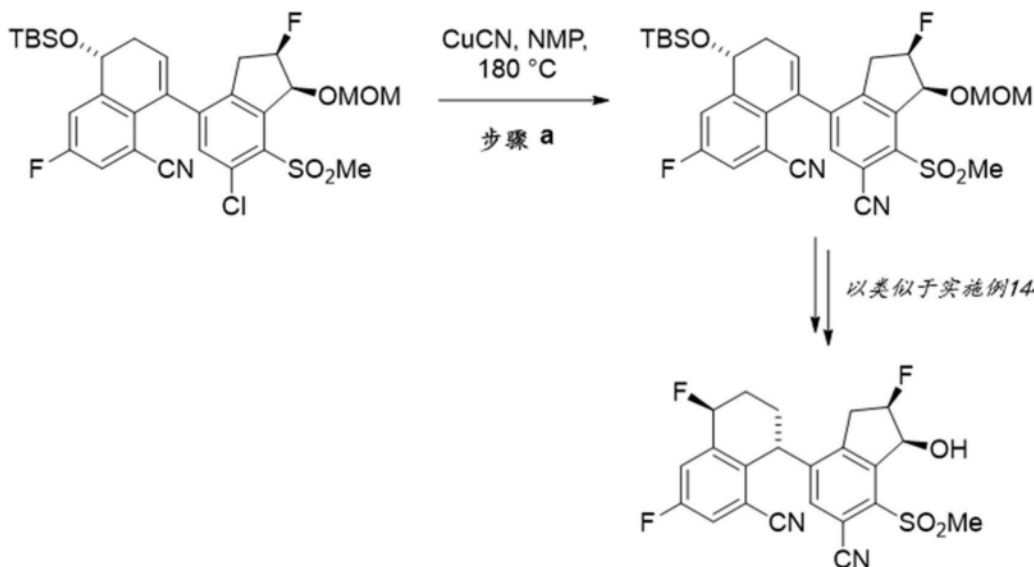
[0976] 步骤b:在0℃向4-溴-6-氯-7-羟基-2,3-二氢茛-1-酮(11.5g,43.9mmol,1.0mol.当量)在DCM(300mL)中的溶液中添加NEt<sub>3</sub>(13mL,87.8mmol,2.0mol.当量)和三氟甲磺酸酐(8.1mL,48.3mmol,1.1mol.当量)。一旦完成,在0℃将反应小心倒在饱和NaHCO<sub>3</sub>水溶液上。分离水层并用额外DCM反萃取。合并有机层,用饱和NaHCO<sub>3</sub>水溶液、盐水洗涤,并用MgSO<sub>4</sub>干燥。减压浓缩且通过柱色谱法纯化(SiO<sub>2</sub>,己烷至20% EtOAc)得到三氟甲磺酸酯产物(11.2g,65%)。

[0977] 步骤c:在0℃向三氟甲磺酸(7-溴-5-氯-3-氧代-1,2-二氢茛-4-基)酯(11.2g,28.4mmol,1.0mol当量)在CH<sub>3</sub>CN(120mL)中的溶液中添加NaSMe(2.98g,42.6mmol,1.5mol.当量)。将反应温热至室温且搅拌1h。反应用饱和NH<sub>4</sub>Cl水溶液淬灭并用EtOAc稀释。分离水层并用额外EtOAc反萃取。合并有机层,用水、盐水洗涤并用MgSO<sub>4</sub>干燥。在减压下浓缩得到粗硫醚,将其直接运至下一步而不用另外纯化。

[0978] 步骤d:将步骤c的粗硫醚产物溶于DCM(140mL)且冷却至0℃。分批添加mCPBA(13.7g,59.6mmol,2.1mol.当量)且反应温热至室温且搅拌2h。将反应在冰-浴中冷却且通过添加饱和Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>水溶液和饱和NaHCO<sub>3</sub>水溶液小心淬灭。剧烈搅拌后,分离水层并用额外DCM萃取。合并有机层,用盐水洗涤并用MgSO<sub>4</sub>干燥。减压浓缩且通过柱色谱法纯化(SiO<sub>2</sub>,己烷至50% EtOAc)得到砒产物(5.16g,56%,经2步)。

[0979] 标题化合物从步骤d的产物以类似于实施例211的方式制备。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ8.01-7.95(m,1H),7.91-7.85(m,1H),6.54(s,1H),5.92-5.67(m,3H),5.27(dq,J=52.2,6.2Hz,1H),4.72-4.66(m,1H),3.36(s,3H),3.32-3.17(m,2H),2.38-2.24(m,1H),2.07-1.66(m,3H)。C<sub>21</sub>H<sub>17</sub>ClF<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S的ESIMS[M+Na]<sup>+</sup>,计算值478.0,实测值477.9。

[0980] 实施例214:(5S,8R)-8-[(1S,2R)-6-氰基-2-氟-1-羟基-7-甲基磺酰基-2,3-二氢-1H-茛-4-基]-3,5-二氟-5,6,7,8-四氢萘-1-甲腈



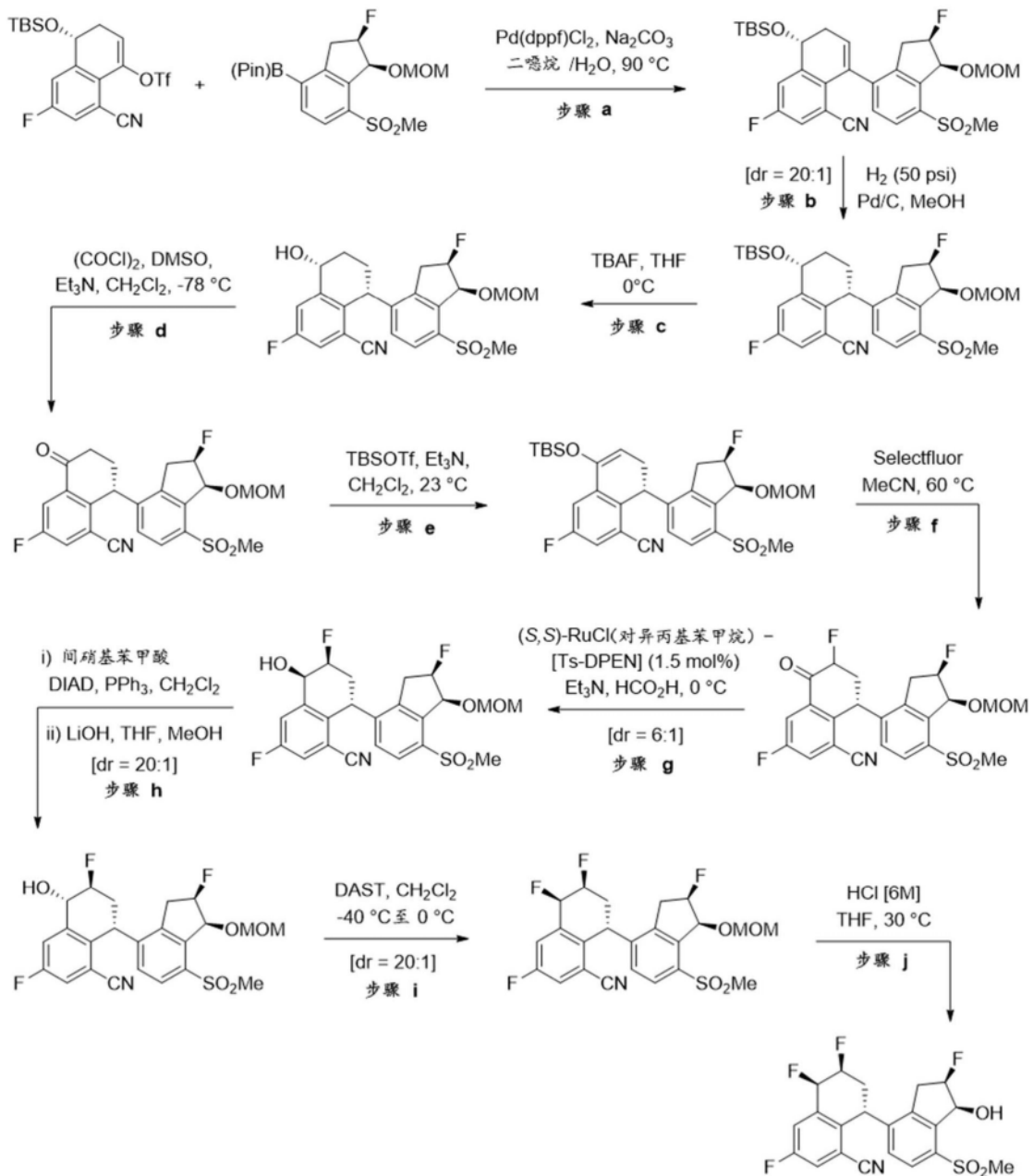
[0981]

[0982] 步骤a:向(5R)-5-[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基-8-[(1S,2R)-6-氯-2-氟-1-(甲氧基甲氧基)-7-甲基磺酰基-2,3-二氢-1H-茛-4-基]-3-氟-5,6-二氢萘-1-甲腈

(190mg, 0.310mmol, 1.0mol. 当量) 在NMP (1.8mL) 中的混合物添加CuCN (110mg, 1.24mmol, 4.0mol. 当量)。反应加热至180℃且搅拌1.5h。反应倒在饱和NaHCO<sub>3</sub>水溶液并用EtOAc稀释。分离水层并用额外EtOAc反萃取。合并有机层, 用H<sub>2</sub>O洗涤, 盐水并用MgSO<sub>4</sub>干燥。在减压下浓缩且通过柱色谱法纯化(SiO<sub>2</sub>, 己烷至40% EtOAc) 得到苜蓿加合物(71mg, 38%)。

[0983] 标题化合物从步骤a的产物以类似于实施例144的方式获得。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ8.00-7.95 (m, 1H), 7.92-7.87 (m, 1H), 7.01 (s, 1H), 6.07 (d, J=6.7, 1.0Hz, 1H), 5.78 (d, J=49.9Hz, 1H), 5.62 (ddd, J=11.4, 6.7, 4.9Hz, 1H), 5.33 (dq, J=52.7, 5.0Hz, 1H), 4.81-4.75 (m, 1H), 3.48 (s, 3H), 3.44-3.30 (m, 2H), 2.37-2.23 (m, 1H), 2.06-1.65 (m, 3H)。C<sub>22</sub>H<sub>17</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S的ESIMS [M+Na]<sup>+</sup>, 计算值469.1, 实测值469.0。

[0984] 实施例215: (5R, 6S, 8R) -3, 5, 6-三氟-8-[(1S, 2R) -2-氟-1-羟基-7-甲烷磺酰基-2, 3-二氢-1H-茛-4-基] -5, 6, 7, 8-四氢萘-1-甲脞



[0986] 步骤a. 向圆底烧瓶填充三氟甲磺酸酯(10.0g, 22.15mmol, 1.0当量)、硼酸酯

(9.75g, 24.37mmol, 1.1当量)、Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>(1.62g, 2.21mmol, 0.1当量)、Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(4.67g, 44.30mmol, 2.0当量)、1,4-二噁烷(80mL)和H<sub>2</sub>O(20mL)。反应混合物用N<sub>2</sub>鼓泡脱气10分钟,然后其在80℃搅拌16h。反应混合物然后用饱和NaCl(aq)淬灭并用EtOAc萃取。合并的有机萃取物用饱和sol.NaCl洗涤且蒸发溶剂。残余物使用柱色谱法在硅胶上纯化(己烷/EtOAc-0%→32%)以得到产物(10.0g, 78%),为灰白色泡沫。

[0987] 步骤b:步骤a的产物(10.0g, 17.37mmol, 1.0当量)溶于脱气MeOH(110mL)且添加Pd/C(20wt%Pd, 2.00g, 10mol%)。然后将反应在parr氢化器中在H<sub>2</sub>(50psi)下震荡2h或直到LCMS显示无起始材料剩余。反应混合物然后通过硅藻土过滤,浓缩且残余物使用柱色谱法在硅胶上纯化(己烷/EtOAc-0%→35%)以得到以得到产物(8.0g, 80%),为灰白色泡沫。

[0988] 步骤c.在0℃将TBAF(25.0mL, 1M在THF中, 1.8当量)添加至步骤b的产物(8.00g, 13.85mmol, 1.0当量)在THF(100mL)中的溶液中。反应缓慢温热至23℃,搅拌30分钟并用H<sub>2</sub>O淬灭。溶液用EtOAc萃取且合并的有机萃取物用饱和sol.NaCl.洗涤且蒸发溶剂,且残余物用于下一步而不用进一步纯化。

[0989] 步骤d.将草酰氯(1.31mL, 15.24mmol, 1.1当量)溶于无水CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(30mL)且冷却至-78℃。将DMSO(2.36mL, 33.24mmol, 2.4当量)滴加至反应混合物且将反应在-78℃搅拌15分钟。然后,将步骤e的产物溶于无水CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(20mL)且滴加。反应搅拌30分钟。然后添加Et<sub>3</sub>N(9.60mL, 69.25mmol, 5.0当量)且反应在-78℃搅拌1h。去除干冰浴,且将反应混合物温热至室温并用饱和sol.NaCl淬灭。溶液用EtOAc萃取且蒸发溶剂。残余物使用柱色谱法在硅胶上纯化(己烷/EtOAc-0%→60%)以得到以得到产物(6.14g, 96%),为灰白色泡沫。

[0990] 步骤e.将步骤d的产物(6.40g, 13.9mmol, 1.0当量)溶于CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(100mL)且相继添加Et<sub>3</sub>N(15.5mL, 110mmol, 8.0当量)和TBSOTf(10.7mL, 55.5mmol, 4.0当量)wre。将混合物在23℃搅拌2h。反应混合物然后用饱和sol.NaHCO<sub>3</sub>淬灭并用CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>萃取。合并的有机萃取物用饱和sol.NaCl洗涤且蒸发溶剂。残余物使用柱色谱法在硅胶上纯化(己烷/EtOAc-0%→14%)以得到产物(7.11g, 89%),为灰白色泡沫。

[0991] 步骤f.将步骤e的产物(7.11g, 12.4mmol, 1.0当量)溶于MeCN(100mL)且添加SelectFluor(9.63g, 27.2mmol, 2.2当量)。在60℃将混合物搅拌15分钟。反应混合物然后用饱和sol.NaHCO<sub>3</sub>淬灭并用EtOAc萃取。合并的有机萃取物用饱和sol.NaCl洗涤且蒸发溶剂。残余物使用柱色谱法在硅胶上纯化(己烷/EtOAc-0%→30%)以得到产物(5.21g, 88%),为灰白色泡沫。

[0992] 步骤g.步骤f的产物(5.21g, 10.87mmol, 1.0当量)溶于CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(55mL)且冷却至0℃。然后添加Et<sub>3</sub>N(3.03mL, 21.74mmol, 3.0当量)和HCO<sub>2</sub>H(1.23mL, 32.61mmol, 2.0当量)溶液脱气10分钟,然后添加RuCl(对异丙基苯甲烷)[(S,S)-Ts-DPEN](104mg, 0.163mmol, 0.015当量)。反应烧瓶用隔片密封且反应在4℃搅拌16h。反应混合物倒入饱和sol.NaHCO<sub>3</sub>并用CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>萃取。有机层用盐水洗涤,用Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤,且浓缩。合并的有机萃取物用饱和sol.NaCl洗涤且蒸发溶剂。残余物使用柱色谱法在硅胶上纯化(己烷/EtOAc-0%→55%)以得到产物,其为非对映异构体的可分离混合物(6:1dr, 4.31g, 83%),具有顺式异构体(0.61g, 12%)和反式异构体(3.70g, 71%),作为灰白色泡沫获得。

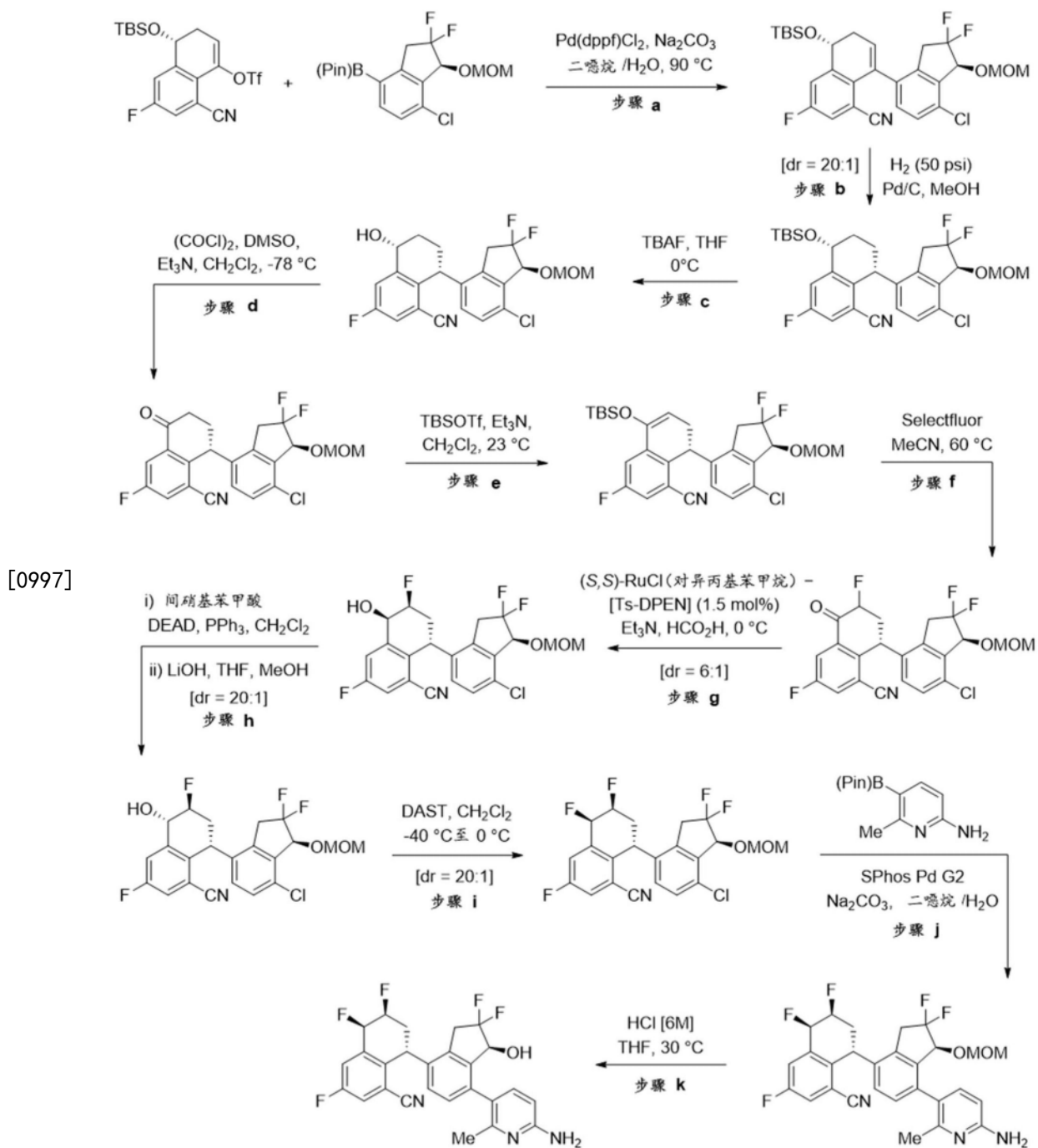
[0993] 步骤h.在0℃将步骤g的产物(3.60g, 7.48mmol, 1.0当量)溶于THF(80mL)且相继添加3-硝基苯甲酸(3.37g, 22.43mmol, 3.0当量)、三苯基膦(4.71g, 17.94mmol, 2.4当量)和

DIAD (3.53mL, 17.94mmol, 2.4当量)。反应混合物在23℃搅拌2h, 然后用H<sub>2</sub>O淬灭。混合物用EtOAc萃取, 合并的有机萃取物用饱和sol. NaHCO<sub>3</sub>洗涤且蒸发溶剂。残余物使用柱色谱法在硅胶上纯化(己烷/EtOAc-0%→65%)以得到所需产物(4.70g, 99%), 为灰白色泡沫。残余物溶于THF/MeOH(2:1, 60mL)且滴加LiOH·H<sub>2</sub>O(471mg, 11.22mmol, 1.5当量)在H<sub>2</sub>O(20mL)中的溶液。反应在23℃搅拌45分钟。溶液用EtOAc萃取, 合并的有机萃取物用饱和sol. NaCl洗涤且蒸发溶剂。残余物使用柱色谱法在硅胶上纯化(己烷/EtOAc-0%→55%)以得到产物(2.80g, 78%), 为灰白色泡沫。

[0994] 步骤i. 将步骤h的产物(1.20g, 2.49mmol, 1.0当量)溶于CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(25mL)且将溶液在氮气氛冷却至-40℃。然后在-40℃滴加DAST(1.65mL, 12.46mmol, 5.0当量)。反应混合物经2h缓慢从-40℃温热至-10℃。当反应完成, 将溶液倒入冷却的饱和sol. NaHCO<sub>3</sub>并用EtOAc萃取。合并的有机萃取物用饱和sol. NaCl洗涤且蒸发溶剂。残余物使用柱色谱法在硅胶上纯化(己烷/EtOAc-0%→50%)以得到产物(0.98g, 82%), 为灰白色泡沫。

[0995] 步骤j. 在23℃将步骤i的产物(0.98g, 2.03mmol, 1.0当量)溶于THF(12mL)。滴加盐酸溶液(12mL, 6M), 并将该混合物在30℃搅拌2h。当反应完成, 将溶液倒入冰冷却的饱和sol. NaHCO<sub>3</sub>并用EtOAc萃取。合并的有机萃取物用饱和sol. NaCl洗涤且蒸发溶剂。残余物使用柱色谱法在硅胶上纯化(己烷/EtOAc-0%→50%)以得到所需产物(0.845g, 95%), 为灰白色泡沫。在50℃将物质溶于CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 冷却至0℃且添加己烷。沉淀通过过滤收集以得到白色固体(0.714g, 80%, 根据<sup>1</sup>H和<sup>19</sup>F NMR>96%纯度)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ7.96(ddd, J=8.3, 2.7, 1.3Hz, 1H), 7.89(dd, J=8.9, 2.7Hz, 1H), 7.57(d, J=8.1Hz, 1H), 6.66(d, J=8.1Hz, 1H), 5.95(ddd, J=51.2, 13.5, 2.2Hz, 1H), 5.89(d, J=5.6Hz, 1H), 5.47(ddd, J=10.0, 6.2, 4.9Hz, 1H), 5.26(qd, J=52.5, 5.4Hz, 1H), 5.12(tddd, J=47.4, 18.7, 10.3, 2.7Hz, 1H), 4.83(t, J=5.4Hz, 1H), 3.30(s, 3H), 3.28-3.13(m, 2H), 2.71-2.60(m, 1H), 2.02-1.85(m, 1H)。<sup>19</sup>F NMR(376MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ-112.3、-179.6、-196.7、-199.4。C<sub>21</sub>H<sub>17</sub>F<sub>4</sub>NO<sub>3</sub>SNa的ESIMS[M+Na]<sup>+</sup>, 计算值462.0, 实测值461.9。

[0996] 实施例216: (5R, 6S, 8R)-8-[(1S)-7-(6-氨基-2-甲基吡啶-3-基)-2,2-二氟-1-羟基-2,3-二氢-1H-茛-4-基]-3,5,6-三氟-5,6,7,8-四氢萘-1-甲腈



[0998] 使用先前根据实施例215制备的起始材料,在如先前所述的类似条件下进行步骤a和b。

[0999] 步骤c.在0 °C将氟化四丁铵[4.5 mL, 1 M in THF]添加至步骤b的产物(1.2 g, 2.17 mmol, 1.0当量)在THF[0.15 M]中的溶液中。反应缓慢温热至23 °C,搅拌30分钟并用H<sub>2</sub>O淬灭。溶液用EtOAc萃取且合并的有机萃取物用饱和sol. NaCl洗涤。蒸发溶剂,且残余物用于下一步而不用进一步纯化。

[1000] 步骤d.将草酰氯(0.205 mL, 2.39 mmol, 1.1当量)溶于无水CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(5 mL)且冷却至-78 °C。将DMSO(0.37 mL, 5.22 mmol, 2.4当量)滴加至反应混合物且将反应在-78 °C搅拌15分钟。然后,将步骤c的产物溶于无水CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(4 mL)且滴加,且将反应搅拌15分钟。然后添加Et<sub>3</sub>N(1.51 mL, 10.87 mmol, 5.0当量)且反应在-78 °C搅拌1 h。移除干冰浴,且将反应混合物温热至

室温并用饱和sol.NaCl淬灭。溶液用EtOAc萃取且蒸发溶剂。残余物使用柱色谱法在硅胶上纯化(己烷/EtOAc-0%→30%)以得到以得到产物(852mg,90%),为灰白色泡沫。

[1001] 步骤e.将步骤d的产物(650mg,1.49mmol,1.0当量)溶于CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(6.0mL)且相继添加Et<sub>3</sub>N(1.25mL,8.94mmol,6.0当量)和TBSOTf(1.03mL,4.47mmol,3.0当量)。将混合物在23℃搅拌2h。反应混合物然后用饱和sol.NaHCO<sub>3</sub>淬灭并用CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>萃取。合并的有机萃取物用饱和sol.NaCl洗涤且蒸发溶剂。残余物使用柱色谱法在硅胶上纯化(己烷/EtOAc-0%→14%)以得到产物(720mg,88%),为灰白色泡沫。

[1002] 步骤f.将步骤e的产物(720mg,1.31mmol,1.0当量)溶于MeCN(8.0mL)且添加SelectFluor(1.02g,2.88mmol,2.2当量)。将混合物搅拌45分钟在60℃。反应混合物然后用饱和sol.NaHCO<sub>3</sub>淬灭并用EtOAc萃取。合并的有机萃取物用饱和sol.NaCl洗涤且蒸发溶剂。残余物使用柱色谱法在硅胶上纯化(己烷/EtOAc-0%→30%)以得到产物(403mg,68%),为灰白色泡沫。

[1003] 步骤g.将步骤f的产物(402mg,0.89mmol,1.0当量)溶于CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(4.5mL)且冷却至0℃。然后添加Et<sub>3</sub>N(0.25mL,1.77mmol,3.0当量)和HCO<sub>2</sub>H(0.1mL,2.66mmol,2.0当量)且将溶液脱气10分钟,然后添加RuCl(对异丙基苯甲烷)[(S,S)-Ts-DPEN](8.5mg,0.013mmol,0.015当量)。反应烧瓶用隔片密封且反应在4℃搅拌16h。反应混合物倒入饱和NaHCO<sub>3</sub>并用CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>萃取。有机层用盐水洗涤,用Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤,且浓缩。合并的有机萃取物用饱和sol.NaCl洗涤且蒸发溶剂。残余物使用柱色谱法在硅胶上纯化(己烷/EtOAc-0%→30%)以得到产物,其为非对映异构体的可分离混合物(6:1dr,368mg,92%),具有顺式异构体(56mg,14%)和反式异构体(312mg,78%),作为灰白色泡沫得到。

[1004] 步骤h.在0℃将步骤g的产物(312mg,0.68mmol,1.0当量)溶于THF(6.5mL)且相继添加3-硝基苯甲酸(0.34g,2.05mmol,3.0当量)、三苯基膦(0.43g,1.64mmol,2.4当量)和DIAD(0.32mL,1.64mmol,2.4当量)。反应混合物在0℃搅拌2h,然后用H<sub>2</sub>O淬灭。溶液用EtOAc萃取,合并的有机萃取物用饱和sol.NaCl洗涤且蒸发溶剂。残余物使用柱色谱法在硅胶上纯化(己烷/EtOAc-0%→35%)以得到产物(414mg,97%),为灰白色泡沫。残余物溶于THF/MeOH(2:1,5.0mL)且滴加LiOH(43mg,1.03mmol,1.5当量)在H<sub>2</sub>O(1.5mL)中的溶液。反应在23℃搅拌1h。溶液用EtOAc萃取,合并的有机萃取物用饱和sol.NaCl洗涤且蒸发溶剂。残余物使用柱色谱法在硅胶上纯化(己烷/EtOAc-0%→25%)以得到产物(250mg,80%),为灰白色泡沫。

[1005] 步骤i.将步骤h的产物(305mg,0.67mmol,1.0当量)溶于CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(6.5mL)且将溶液在氮气氛冷却至-40℃。然后在-40℃滴加DAST(0.44mL,3.35mmol,5.0当量)。将反应混合物搅拌且经2h缓慢从-40℃温热至-10℃。当反应完成,将溶液倒入冷却的饱和sol.NaHCO<sub>3</sub>并用EtOAc萃取。合并的有机萃取物用饱和sol.NaCl洗涤且蒸发溶剂。残余物使用柱色谱法在硅胶上纯化(己烷/EtOAc-0%→20%)以得到产物(250mg,82%),为灰白色泡沫。

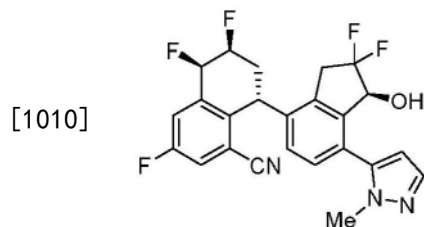
[1006] 步骤j.向小瓶填充步骤i的产物(50mg,0.11mmol,1.0当量)、6-氨基-2-甲基吡啶-3-基硼酸频哪醇酯(38mg,0.163mmol,1.5当量)、SPhos Pd G2(16mg,0.022mmol,0.2当量)、aq.Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(46mg,0.44mmol,4.0当量,1M)和二噁烷(1.2mL)。反应混合物然后用N<sub>2</sub>鼓泡10分钟,然后加热至100℃保持2h。溶液用EtOAc萃取,合并的有机萃取物用饱和sol.NaCl洗涤且蒸发溶剂。残余物使用柱色谱法在硅胶上纯化(己烷/EtOAc-0%→80%)以得到产物(45mg,

78%), 为灰白色泡沫。

[1007] 步骤k. 将盐酸[2.0mL, 6M]添加至之前的产物(1.0当量)溶于THF[2.0mL, 0.02M]中的溶液中, 并将该混合物在30℃搅拌2h。当反应完成, 将溶液倒入冷却的饱和sol. NaHCO<sub>3</sub>并用EtOAc萃取。合并的有机萃取物用饱和sol. NaCl洗涤且蒸发溶剂。残余物使用柱色谱法在硅胶上纯化(己烷

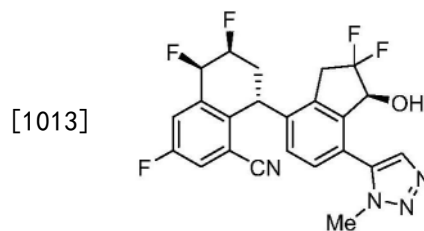
[1008] /EtOAc-0% → 90%) 以得到产物(25mg, 50%), 为灰白色泡沫。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7.93 (dd, J=8.2, 1.9Hz, 1H), 7.83 (dd, J=9.0, 2.7Hz, 1H), 7.20 (d, J=8.2Hz, 1H), 6.91 (d, J=7.9Hz, 1H), 6.54 (d, J=7.9Hz, 1H), 6.25 (d, J=8.3Hz, 1H), 6.11-5.90 (m, 1H), 5.87-5.79 (m, 3H), 5.23 (ddd, J=48.3, 17.2, 9.6Hz, 1H), 4.70-4.57 (m, 2H), 3.55 (ddd, J=22.0, 16.8, 10.3Hz, 1H), 3.28-3.18 (m, 1H), 2.75-2.63 (m, 1H), 1.99 (s, 3H), 1.96-1.86 (m, 1H)。<sup>19</sup>F NMR (376MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ -102.59, -112.72, -113.45, -180.54, -200.09。C<sub>26</sub>H<sub>21</sub>F<sub>5</sub>N<sub>3</sub>O<sub>1</sub>的ESIMS[M+H]<sup>+</sup>, 计算值486.1, 实测值486.0。

[1009] 实施例217: (5R, 6S, 8R) -8-[(1S) -2,2-二氟-1-羟基-7-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)-2,3-二氢-1H-茛-4-基]-3,5,6-三氟-5,6,7,8-四氢萘-1-甲腈



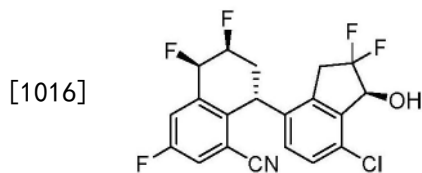
[1011] 标题化合物以类似于实施例216的方式制备。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7.94 (dd, J=8.2, 1.7Hz, 1H), 7.85 (dd, J=9.0, 2.7Hz, 1H), 7.44 (d, J=1.9Hz, 1H), 7.18 (d, J=8.0Hz, 1H), 6.64 (d, J=8.0Hz, 1H), 6.44 (d, J=1.9Hz, 1H), 6.10 (d, J=6.0Hz, 1H), 6.09-5.91 (m, 1H), 5.40-5.00 (m, 1H), 4.82-4.74 (m, 1H), 4.72 (t, J=5.7Hz, 1H), 3.64 (s, 3H), 3.63-3.53 (m, 1H), 3.40-3.31 (m, 1H), 2.76-2.65 (m, 1H), 2.02-1.84 (m, 1H)。<sup>19</sup>F NMR (376MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ -102.6, -112.5, -113.3, -180.3, -200.0。C<sub>24</sub>H<sub>19</sub>F<sub>5</sub>N<sub>3</sub>O<sub>1</sub>的ESIMS[M+H]<sup>+</sup>, 计算值460.1, 实测值460.0。

[1012] 实施例218: (5R, 6S, 8R) -8-[(1S) -2,2-二氟-1-羟基-7-(1-甲基-1H-1,2,3-三唑-5-基)-2,3-二氢-1H-茛-4-基]-3,5,6-三氟-5,6,7,8-四氢萘-1-甲腈



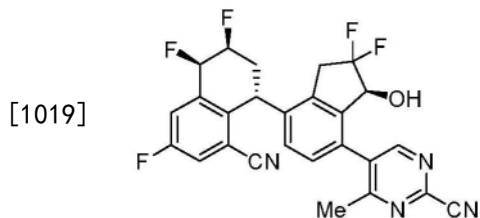
[1014] 标题化合物以类似于实施例216的方式制备。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7.97-7.93 (m, 1H), 7.87 (d, J=2.8Hz, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.25 (d, J=8.0Hz, 1H), 6.65 (d, J=8.0Hz, 1H), 6.15 (d, J=6.5Hz, 1H), 6.00 (dd, J=51.1, 14.7Hz, 1H), 5.35-5.09 (m, 1H), 4.89 (dt, J=11.5, 5.4Hz, 1H), 4.74 (s, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.62 (td, J=17.0, 12.5Hz, 1H), 3.47-3.33 (m, 1H), 2.75-2.62 (m, 1H), 2.00-1.82 (m, 1H)。<sup>19</sup>F NMR (376MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ -102.9, -112.5, -112.6, -180.2, -200.0。C<sub>23</sub>H<sub>18</sub>F<sub>5</sub>N<sub>4</sub>O<sub>1</sub>的ESIMS[M+H]<sup>+</sup>, 计算值461.1, 实测值461.0。

[1015] 实施例219: (5R,6S,8R) -8-[(1S)-7-氯-2,2-二氟-1-羟基-2,3-二氢-1H-茛-4-基]-3,5,6-三氟-5,6,7,8-四氢萘-1-甲腈



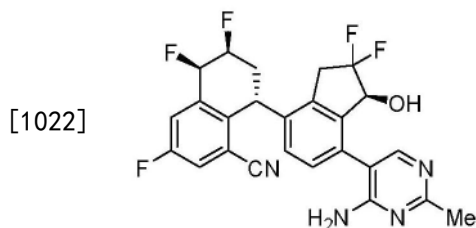
[1017] 标题化合物以类似于实施例216的方式制备。<sup>1</sup>H NMR (400MHz、CDCl<sub>3</sub>) δ7.54 (dd, J=8.3, 2.8Hz, 1H), 7.40-7.35 (m, 1H), 7.17 (d, J=8.3Hz, 1H), 6.42 (d, J=8.3Hz, 1H), 5.66 (ddd, J=50.3, 16.8, 2.7Hz, 1H), 5.31-5.08 (m, 2H), 4.54 (t, J=6.8Hz, 1H), 3.84-3.69 (m, 1H), 3.30 (td, J=16.9, 2.6Hz, 1H), 2.88-2.73 (m, 1H), 2.50 (d, J=5.9Hz, 1H), 2.00-1.83 (m, 1H)。<sup>19</sup>F NMR (376MHz、CDCl<sub>3</sub>) δ-101.8、-110.5、-114.8、-182.4、-202.9。C<sub>20</sub>H<sub>13</sub>ClF<sub>5</sub>N<sub>1</sub>O<sub>1</sub>Na的ESIMS [M+Na]<sup>+</sup>, 计算值436.0, 实测值436.0。

[1018] 实施例220: 5-[(3S)-7-[(1R,3S,4R)-8-氰基-3,4,6-三氟-1,2,3,4-四氢萘-1-基]-2,2-二氟-3-羟基-2,3-二氢-1H-茛-4-基]-4-甲基嘧啶-2-甲腈



[1020] 标题化合物以类似于实施例216的方式制备。<sup>1</sup>H NMR (400MHz、CD<sub>3</sub>OD) δ8.69 (s, 1H), 7.70 (dd, J=8.7, 2.8Hz, 1H), 7.68-7.60 (m, 1H), 7.13 (d, J=8.0Hz, 1H), 6.70 (d, J=8.0Hz, 1H), 5.94-5.75 (m, 1H), 5.29-5.08 (m, 1H), 5.00-4.91 (m, 1H), 4.82-4.76 (m, 1H), 3.70 (dt, J=17.0, 13.5Hz, 1H), 3.50-3.31 (m, 1H), 2.87-2.76 (m, 1H), 2.39 (s, 3H), 2.08-1.94 (m, 1H)。<sup>19</sup>F NMR (376MHz、CD<sub>3</sub>OD) δ-102.6、-111.3、-113.9、-183.6、-203.6。C<sub>26</sub>H<sub>18</sub>F<sub>5</sub>N<sub>4</sub>O<sub>1</sub>的ESIMS [M+H]<sup>+</sup>, 计算值497.1, 实测值497.1。

[1021] 实施例221: (5R,6S,8R) -8-[(1S)-7-(4-氨基-2-甲基嘧啶-5-基)-2,2-二氟-1-羟基-2,3-二氢-1H-茛-4-基]-3,5,6-三氟-5,6,7,8-四氢萘-1-甲腈

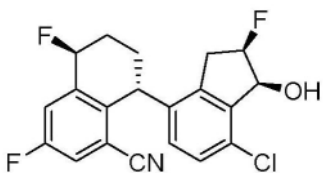


[1023] 标题化合物以类似于实施例216的方式制备。<sup>1</sup>H NMR (400MHz、DMSO-d<sub>6</sub>) δ7.97 (ddd, J=8.3, 2.9, 1.5Hz, 1H), 7.90-7.86 (m, 2H), 6.97 (d, J=7.9Hz, 1H), 6.43 (d, J=7.9Hz, 1H), 6.27 (s, 1H), 6.05-5.86 (m, 2H), 5.29-5.04 (m, 1H), 4.92 (dt, J=12.3, 6.1Hz, 1H), 4.75 (s, 1H), 3.65-3.52 (m, 1H), 3.47-3.32 (m, 1H), 2.70-2.58 (m, 1H), 2.31 (s, 3H), 2.00-1.87 (m, 1H)。<sup>19</sup>F NMR (376MHz、DMSO-d<sub>6</sub>) δ-103.1、-111.6、-112.6、-177.8、-198.8。C<sub>25</sub>H<sub>20</sub>F<sub>5</sub>N<sub>4</sub>O<sub>1</sub>的ESIMS [M+H]<sup>+</sup>, 计算值487.1, 实测值487.0。

[1024] 实施例222: (5S,8R) -8-[(1S,2R)-7-氯-2-氟-1-羟基-2,3-二氢-1H-茛-4-基]-3,

5-二氟-5,6,7,8-四氢萘-1-甲腈

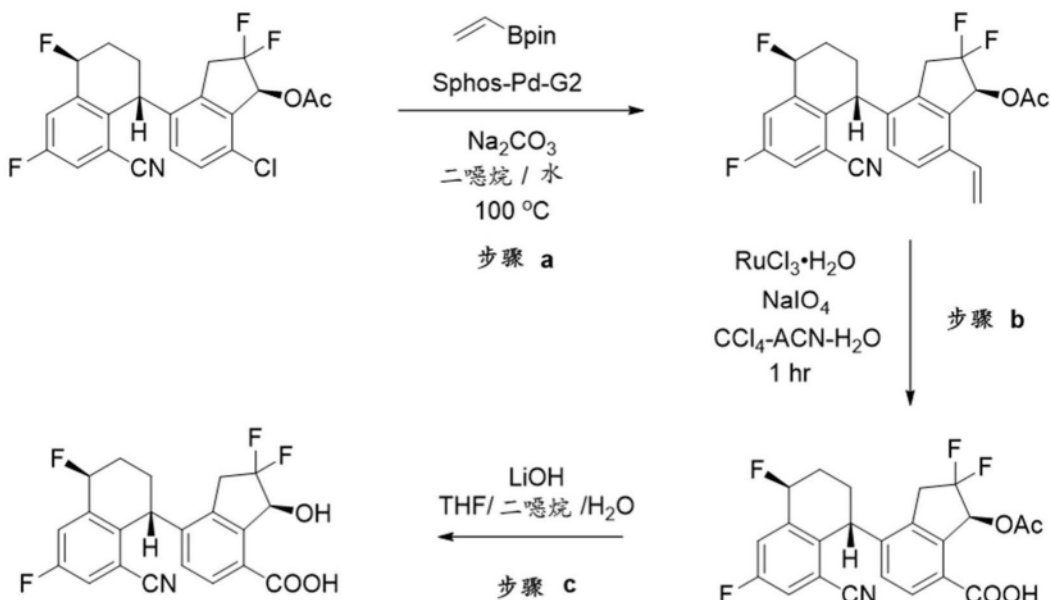
[1025]



[1026] 标题化合物以类似于实施例144的方式制备。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ7.47 (ddd, J=8.3, 2.7, 1.4Hz, 1H), 7.36 (ddd, J=7.6, 2.8, 1.8Hz, 1H), 7.05 (d, J=8.1Hz, 1H), 6.22 (d, J=8.1Hz, 1H), 5.55 (ddd, J=50.0, 3.6, 3.6Hz, 1H), 5.41-5.24 (m, 2H), 4.53-4.51 (m, 1H), 3.56-3.46 (m, 1H), 3.12 (ddd, J=21.6, 16.7, 5.7Hz, 1H), 2.53-2.50 (m, 1H), 2.46-2.36 (m, 1H), 2.15-1.89 (m, 2H), 1.72-1.66 (m, 1H)。C<sub>20</sub>H<sub>15</sub>ClF<sub>3</sub>N的ESIMS [M+Na]<sup>+</sup>, 计算值400.1, 实测值400.0。

[1027] 实施例223: (3S)-7-[(1R,4S)-8-氰基-4,6-二氟-1,2,3,4-四氢萘-1-基]-2,2-二氟-3-羟基-1,3-二氢茛-4-甲酸

[1028]



[1029] 步骤a: 将起始材料[(1S)-7-氯-4-[(1R,4S)-8-氰基-4,6-二氟-1,2,3,4-四氢萘-1-基]-2,2-二氟-1,3-二氢茛-1-基]乙酸酯(42.0mg, 0.106mmol, 1.0mol.当量)溶于1mL二噁烷。添加烯基硼酸频哪醇酯(19.6mg, 0.127mmol, 1.2mol.当量)、SPhos-Pd gen. II (7.9mg, 0.011mmol, 0.1mol.当量)和0.42mL 1M Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>水溶液(0.42mmol, 4.0mol.当量)。混合物用N<sub>2</sub>鼓泡10分钟,然后在100°C加热70min。反应混合物在乙酸乙酯和水之间分配。分离有机相且使用Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥。将干燥试剂过滤掉且将有机溶液蒸发且色谱层析(SiO<sub>2</sub>, 己烷至30% EtOAc/己烷)。得到所需产物(20.2mg, 0.047mmol, 44%产率)。

[1030] 步骤b: 将步骤a的产物(20.2mg, 0.047mmol, 1.0mol.当量)溶于0.2mL CCl<sub>4</sub>和0.2mL乙腈,然后添加0.2mL水。添加RuCl<sub>3</sub>·3H<sub>2</sub>O(6.7mg, 0.026mmol, 0.55mol.当量)和NaIO<sub>4</sub>(53mg, 0.25mmol, 5.3mol.当量)。将反应混合物搅拌1h。反应通过乙酸和水淬灭。分离有机相并用Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥。Prep-TLC(SiO<sub>2</sub>, 己烷/EtOAc=1:1, 具有几滴乙酸)得到所需产物(14mg, 0.031mmol, 66%产率)。

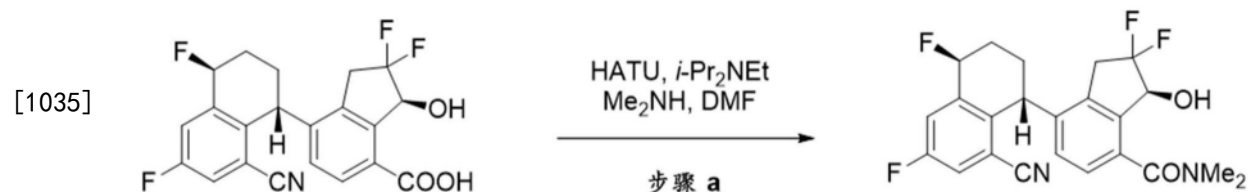
[1031] 步骤c: 将步骤b的产物(14mg, 0.031mmol)溶于1mL THF, 1mL二噁烷和1mL水的混合

物。添加LiOH·H<sub>2</sub>O (20mg, 过量)。将反应混合物搅拌2h, 然后通过乙酸淬灭。所有挥发物蒸发, 然后添加DCM。DCM溶液用Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥。HPLC (乙腈/水=10/90至90/10, 具有0.1% TFA, 20mL/min for 36min) 得到所需产物 (3S)-7-[(1R,4S)-8-氰基-4,6-二氟-1,2,3,4-四氢萘-1-基]-2,2-二氟-3-羟基-1,3-二氢茛-4-甲酸 (6.2mg, 0.015mmol, 49%)。

[1032] <sup>1</sup>H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ9.99 (s, br, 2H), 7.63 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.48 (dt, J=8.8, 1.7Hz, 1H), 7.35 (dt, J=7.7, 2.0Hz, 1H), 6.28 (d, J=8.0Hz, 1H), 5.56 (d, J=49.8Hz, 1H), 5.34-5.26 (m, 1H), 4.45 (s, 1H), 3.81-3.64 (m, 1H), 3.31 (td, J=16.7, 4.7Hz, 1H), 2.40 (d, J=14.7Hz, 1H), 2.13-1.89 (m, 2H), 1.72 (d, J=13.4Hz, 1H)。

[1033] C<sub>21</sub>H<sub>16</sub>F<sub>4</sub>NO<sub>3</sub>的ESIMS [M+H]<sup>+</sup>, 计算值406.1, 实测值406.0。

[1034] 实施例224: (3S)-7-[(1R,4S)-8-氰基-4,6-二氟-1,2,3,4-四氢萘-1-基]-2,2-二氟-3-羟基-N,N-二甲基-1,3-二氢茛-4-甲酰胺



[1036] 步骤a: 将根据实施例223制备的起始材料 (3S)-7-[(1R,4S)-8-氰基-4,6-二氟-1,2,3,4-四氢萘-1-基]-2,2-二氟-3-羟基-1,3-二氢茛-4-甲酸 (12.6mg, 0.031mmol, 1.0mol. 当量) 溶于0.5mL DMF。添加HATU (95mg, 0.25mmol, 8mol. 当量)、i-Pr<sub>2</sub>NEt (74mg, 0.10mL, 0.57mmol, 19mol. 当量) 和二甲基胺 (2.0M在THF溶液中, 0.09mL, 0.18mmol, 6mol. 当量)。将反应混合物搅拌18h。反应混合物通过HCl水溶液 (1M) 淬灭并用EtOAc萃取。分离有机相并用Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥。过滤且蒸发后, 残余物通过HPLC纯化 (乙腈/水=20/80至80/20, with 0.1% TFA, 20mL/min保持25min)。得到所需产物 (3S)-7-[(1R,4S)-8-氰基-4,6-二氟-1,2,3,4-四氢萘-1-基]-2,2-二氟-3-羟基-N,N-二甲基-1,3-二氢茛-4-甲酰胺 (7.1mg, 0.016mmol, 53%产率)。

[1037] <sup>1</sup>H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ7.50 (dt, J=8.4, 2.0Hz, 1H), 7.38 (dt, J=7.6, 2.2Hz, 1H), 7.06 (d, J=7.9Hz, 1H), 6.34 (d, J=7.9Hz, 1H), 5.58 (dt, J=50.0, 3.7Hz, 1H), 5.14 (dd, J=13.7, 2.6Hz, 1H), 4.55-

[1038] 4.48 (m, 1H), 3.77 (td, J=15.6, 7.6Hz, 1H), 3.33 (td, J=16.4, 6.3Hz, 1H), 3.12 (s, 3H), 3.01 (s, 3H), 2.65 (s, br, 1H), 2.46 (tdd, J=13.3, 6.1, 3.2Hz, 1H), 2.29-2.12 (m, 1H), 2.12-1.90 (m, 1H), 1.78 (ddt, J=13.9, 5.8, 3.3Hz, 1H)。C<sub>23</sub>H<sub>21</sub>F<sub>4</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>的ESIMS [M+H]<sup>+</sup>, 计算值433.2, 实测值433.0。

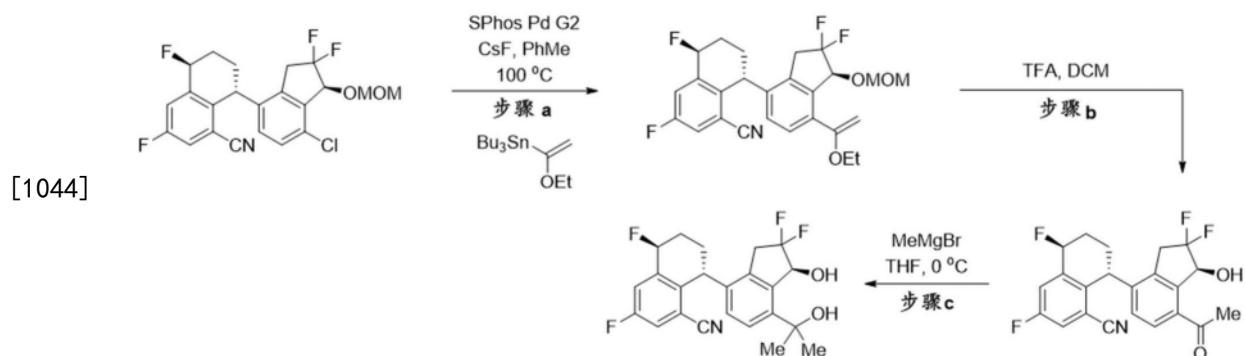
[1039] 实施例225: (5S,8R)-8-[(1S)-2,2-二氟-1-羟基-7-甲基-1,3-二氢茛-4-基]-3,5-二氟-5,6,7,8-四氢萘-1-甲腈



[1042] 标题化合物的合成以类似于实施例144的方式使用甲基硼酸进行。粗产物通过快

速柱色谱法纯化( $\text{SiO}_2$ , 0至100% EtOAc/己烷)以得到白色固体(11mg, 0.029mmol, 35%)。 $^1\text{H}$  NMR (400MHz、 $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ 7.53-7.42 (m, 1H), 7.36 (dt,  $J=7.7, 2.2\text{Hz}$ , 1H), 6.92 (d,  $J=7.8\text{Hz}$ , 1H), 6.19 (d,  $J=7.8\text{Hz}$ , 1H), 5.58 (dt,  $J=50.1, 3.6\text{Hz}$ , 1H), 5.14-4.99 (m, 1H), 4.48-4.38 (m, 1H), 3.76 (td,  $J=18.0, 11.8\text{Hz}$ , 1H), 3.36 (td,  $J=16.9, 5.7\text{Hz}$ , 1H), 2.47-2.40 (m, 1H), 2.39 (s, 3H), 2.19-1.93 (m, 2H), 1.75 (dq,  $J=13.5, 3.5\text{Hz}$ , 1H)。 $\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{F}_4\text{NO}$ 的ESIMS  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 计算值376.1, 实测值376.0。

[1043] 实施例226: (5S, 8R) -8- [(1S) -2, 2-二氟-1-羟基-7- (2-羟基丙-2-基) -1, 3-二氢茛-4-基] -3, 5-二氟-5, 6, 7, 8-四氢萘-1-甲腈

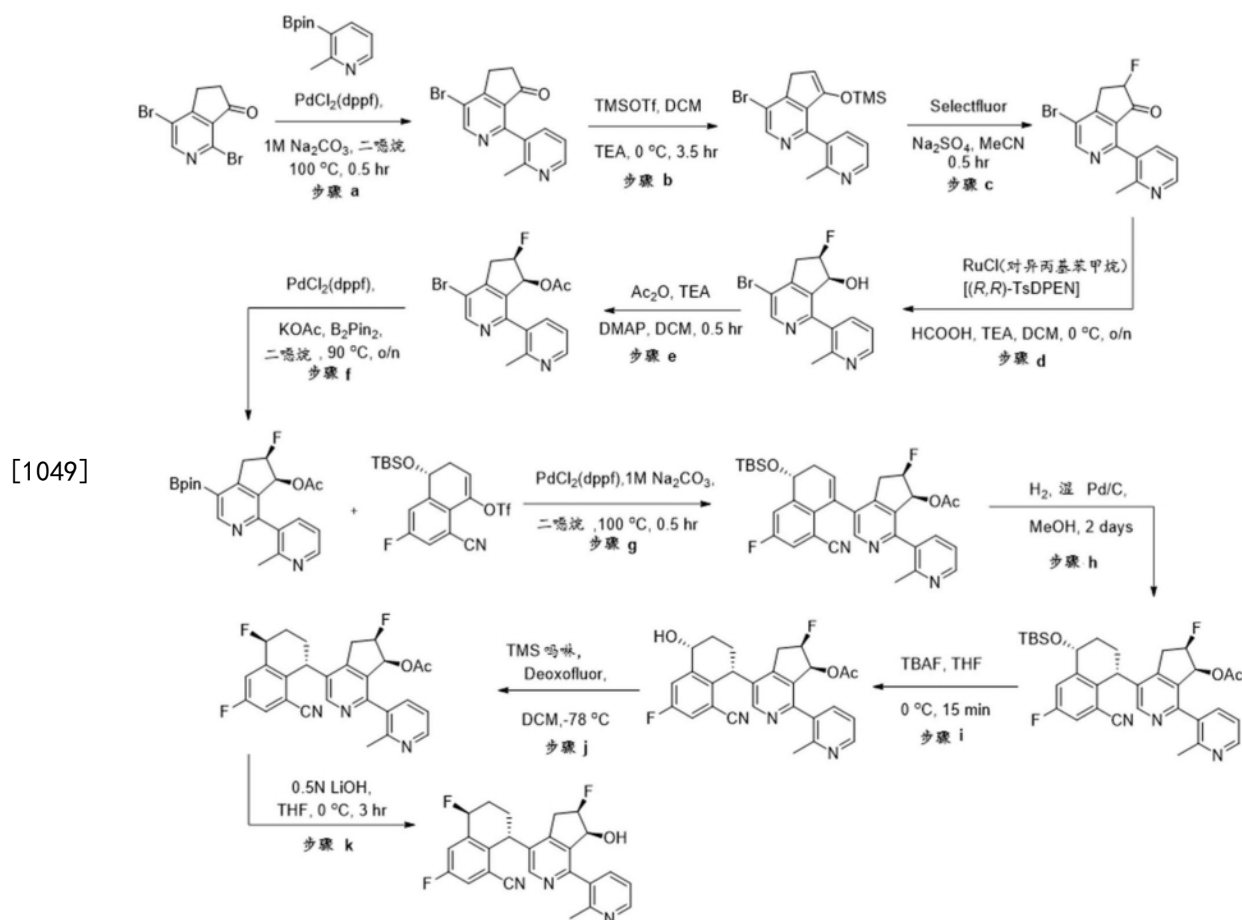


[1045] 步骤a: 向包含 (5S, 8R) -8- [(1S) -7-氯-2, 2-二氟-1- (甲氧基甲氧基) -1, 3-二氢茛-4-基] -3, 5-二氟-5, 6, 7, 8-四氢萘-1-甲腈 (50mg, 0.114mmol, 1.0当量) 的40mL闪烁小瓶添加SPhos Pd G2 (5mg, 0.006mmol, 0.05当量) 和CsF (35mg, 0.228mmol, 2.00当量)。小瓶然后密封抽真空并用氮气回填 (3x)。将三丁基 (1-乙氧基乙基) 锡烷 (78 $\mu\text{L}$  0.228mmol, 2.00当量) 和PhMe (1mL) 填充至反应混合物且所得溶液在100 $^{\circ}\text{C}$ 加热过夜。反应过夜后, 将反应混合物冷却, 用EtOAc (5mL) 稀释。混合物用 $\text{NH}_4\text{Cl}$  (5mL) 萃取, 合并有机层, 用盐水 (5mL) 冲洗, 并用 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 干燥。在减压下浓缩且通过快速柱色谱法纯化 ( $\text{SiO}_2$ , 0至25% EtOAc/己烷) 以得到白色固体 (49mg, 0.103mmol, 90%)。

[1046] 步骤b: 向包含步骤a的产物 (49mg, 0.103mmol, 1.00当量) 的40-mL小瓶添加DCM (1mL) 和TFA (30 $\mu\text{L}$  0.351mmol, 6.00当量)。所得溶液在室温搅拌。TLC指示反应完成后, 将反应混合物冷却, 用DCM (5mL) 和 $\text{NH}_4\text{Cl}$  (5mL) 稀释, 合并有机层用盐水 (5mL) 冲洗, 用 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 干燥。在减压下浓缩且通过快速柱色谱法纯化 ( $\text{SiO}_2$ , 0至40% EtOAc/己烷) 以得到白色膜 (36mg, 0.089mmol, 90%)。

[1047] 步骤c: 在0 $^{\circ}\text{C}$ 在圆底烧瓶中向步骤b的产物 (36mg, 0.089mmol, 1.00当量) 的THF (1mL) 溶液沿烧瓶侧滴加MeMgBr (3M溶液在乙醚中, 149 $\mu\text{L}$  0.45mmol, 5.00当量)。TLC指示反应完成后将反应混合物倒入水中, 用EtOAc (5mL) 和 $\text{NH}_4\text{Cl}$  (5mL) 稀释, 合并有机层用盐水 (5mL) 冲洗, 用 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 干燥。在减压下浓缩且通过快速柱色谱法纯化 ( $\text{SiO}_2$ , 0至45% EtOAc/己烷) 以得到白色固体 (17mg, 0.041mmol, 45%)。  $^1\text{H}$  NMR (400MHz、 $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ 7.49 (dt,  $J=8.3, 2.1\text{Hz}$ , 1H), 7.40-7.28 (m, 1H), 6.98 (d,  $J=8.2\text{Hz}$ , 1H), 6.21 (d,  $J=8.2\text{Hz}$ , 1H), 5.57 (dt,  $J=50.1, 3.5\text{Hz}$ , 1H), 5.47 (d,  $J=13.9\text{Hz}$ , 1H), 4.56-4.40 (m, 1H), 3.88 (bs, 1H), 3.86-3.66 (m, 1H), 3.36 (td,  $J=16.8, 4.9\text{Hz}$ , 1H), 3.09 (bs, 1H), 2.43 (tdd,  $J=13.3, 6.0, 3.4\text{Hz}$ , 1H), 2.19-1.92 (m, 2H), 1.78 (dq,  $J=13.6, 3.6\text{Hz}$ , 1H), 1.64 (s, 3H), 1.59 (s, 3H)。  $\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{F}_4\text{NO}_2$ 的ESIMS  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 计算值420.2, 实测值420.1。

[1048] 实施例227: (5S,8S)-3,5-二氟-8-[(6R,7S)-6-氟-7-羟基-1-(2-甲基吡啶-3-基)-5H,6H,7H-环戊二烯并[c]吡啶-4-基]-5,6,7,8-四氢萘-1-甲腈



[1050] 步骤a:向250-mL圆底烧瓶填充1,4-二溴-5,6-二氢-7H-环戊二烯并[c]吡啶-7-酮(3.14g,10.87mmol,1.0当量)、2-甲基吡啶-3-硼酸频哪醇酯(2.38g,10.87mmol,1.0当量)、Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>(795mg,1.087mmol,10mol%)、1M Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>水溶液(32.61mL,32.61mmol,3.0当量)和1,4-二噁烷(50mL)。反应混合物用N<sub>2</sub>鼓泡脱气10分钟,然后加热。在100°C搅拌0.5h后,将反应混合物冷却,然后用水稀释。水层用EtOAc×3萃取。合并的有机层然后用盐水洗涤,用Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,浓缩且通过快速色谱法纯化(SiO<sub>2</sub>,0至100% EtOAc/Hex)以得到产物(1.81g,5.98mmol,55%产率)。

[1051] 步骤b:在0°C向步骤a的产物(1g,3.31mmol,1.0当量)、Et<sub>3</sub>N(1.4mL,9.93mmol,3.0当量)在DCM(16.5mL)中的溶液中滴加TMSOTf(1.2mL,6.62mmol,2.0当量)。所得溶液在0°C搅拌2.5h,且添加更多Et<sub>3</sub>N(1.4mL,9.93mmol,3.0当量)和TMSOTf(1.2mL,6.62mmol,2.0当量)。所得溶液在室温再搅拌1h,然后在冰浴用饱和NaHCO<sub>3</sub>淬灭(aq.)且保持搅拌1h。然后分离所得混合物,且水相用DCM×3萃取。合并的有机相然后用盐水洗涤,用Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥且浓缩以得到甲硅烷基烯醇醚粗物质。

[1052] 步骤c:在N<sub>2</sub>下将步骤b的粗物质和Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>(2.35g,16.55mmol,5.0当量)溶于MeCN(33mL)。反应混合物在室温搅拌10分钟,且添加selectfluor(1.3g,3.64mmol,1.1当量)。所得混合物在室温搅拌30分钟,然后过滤以去除沉淀的盐。滤液变浓缩并用EtOAc和水稀释。水相用EtOAc×3萃取。合并的有机层然后用盐水洗涤,用Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,浓缩且通过快速色

法纯化( $\text{SiO}_2$ , 0至100% EtOAc/Hex)以得到单氟化的产物以及不可分离的步骤a的产物(比率3.3:1)。

[1053] 步骤d:将 $\text{HCO}_2\text{H}$ (0.37mL, 9.93mmol, 3.0当量)滴加至 $\text{Et}_3\text{N}$ (0.93mL, 6.62mmol, 2.0当量)在DCM(15mL)中的溶液中。所得溶液在 $0^\circ\text{C}$ 搅拌30分钟,然后在该温度添加至步骤c的产物(3.31mmol, 1.0当量)和 $\text{RuCl}$ (对异丙基苯甲烷) [(R,R)-TsDPEN] (63.2mg, 0.099mmol, 3.0mol%) 在DCM(15mL)中的溶液中。所得混合物在冰箱中保持搅拌过夜,然后用饱和 $\text{NaHCO}_3$ (aq.) 淬灭。水相用DCM $\times$ 3萃取。合并的有机相然后用盐水洗涤,用 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 干燥,浓缩且通过快速色谱法纯化( $\text{SiO}_2$ , 0至100% EtOAc/Hex)以得到醇产物(319.7mg, 0.99mmol, 30%产率;三步, 99.6% ee) 且回收步骤a的产物。

[1054] 步骤e:在 $\text{N}_2$ 下将乙酸酐(0.28mL, 3.0mmol, 3.0当量)添加至步骤d的产物(319.7mg, 0.99mmol, 1.0当量)、TEA(0.2mL, 1.49mmol, 1.5当量)和DMAP(36.3mg, 0.3mmol, 0.3当量)在DCM(10mL)中的溶液中。在室温搅拌0.5h后,反应混合物用水稀释。水层用DCM $\times$ 3萃取。合并的有机层然后用盐水洗涤,用 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 干燥,浓缩且通过快速色谱法纯化( $\text{SiO}_2$ , 0至100% EtOAc/Hex)以得到乙酰化产物(356.8mg, 0.98mmol, 99%产率)。

[1055] 步骤f:向40-mL小瓶填充步骤e的产物(356.8mg, 0.98mmol, 1.0当量)、 $\text{B}_2\text{Pin}_2$ (257.7mg, 1.2mmol, 1.2当量)、 $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (73.7mg, 0.1mmol, 10mol%)、 $\text{KOAc}$ (192mg, 1.96mmol, 2.0当量)和1,4-二噁烷(10mL)。反应混合物用 $\text{N}_2$ 鼓泡脱气10分钟,然后加热。在 $90^\circ\text{C}$ 搅拌过夜后,将反应混合物冷却,然后用水稀释。水层用EtOAc $\times$ 3萃取。合并的有机层然后用盐水洗涤,用 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 干燥,然后浓缩。粗产物直接用于下一步。

[1056] 步骤g:向40-mL小瓶填充三氟甲磺酸酯(442.1mg, 0.98mmol, 1.0当量)、步骤f的产物(0.98mmol, 1.0当量)、 $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (71.1mg, 0.1mmol, 10mol%)、1M aq. $\text{Na}_2\text{CO}_3$  soln(2.9ml, 2.9mmol, 3.0当量)和1,4-二噁烷(10mL)。反应混合物用 $\text{N}_2$ 鼓泡脱气10分钟,然后加热。在 $100^\circ\text{C}$ 搅拌0.5h后,将反应混合物冷却,然后用水稀释。水层用EtOAc $\times$ 3萃取。合并的有机层然后用盐水洗涤,用 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 干燥,浓缩且通过快速色谱法纯化( $\text{SiO}_2$ , 0至100% EtOAc/Hex)以得到偶联产物(282mg, 0.48mmol, 49%产率;两步)。

[1057] 步骤h:将步骤g的产物(282mg, 0.48mmol, 1.0当量)、 $\text{Pd}/\text{C}$ (10wt% Pd, 282mg, 100wt%) 在MeOH(30mL)中的混合物在parr氢化器中在 $\text{H}_2$ (50psi)下震荡1天。反应混合物通过硅藻土过滤,用 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 干燥,浓缩,然后再填充 $\text{Pd}/\text{C}$ (10wt% Pd, 282mg, 100wt%) 在MeOH(30mL)中的溶液。混合物在parr氢化器中在 $\text{H}_2$ (50psi)下再震荡1天,此时LCMS显示无底物剩余。通过硅藻土过滤,经 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 干燥,浓缩,然后通过快速色谱法纯化( $\text{SiO}_2$ , 0至100% EtOAc/Hex)得到产物(56.6mg, 0.096mmol, 20%产率)。

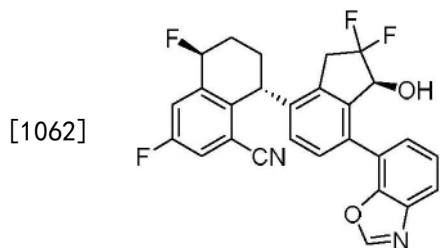
[1058] 步骤i:在 $0^\circ\text{C}$ 向步骤h的产物(56.6mg, 0.096mmol, 1.0当量)在THF(1mL)中的溶液中添加TBAF(1M在THF中, 0.1mL, 1.1当量)。所得溶液在 $0^\circ\text{C}$ 搅拌15分钟,然后通过水淬灭。水相用EtOAc $\times$ 2萃取。合并的有机层然后用盐水洗涤,用 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 干燥,浓缩且通过快速色谱法纯化( $\text{SiO}_2$ , 0至100% EtOAc/Hex, 然后0至30% MeOH/EtOAc)以得到产物(29.2mg, 0.06mmol, 64%产率)。

[1059] 步骤j:在 $-78^\circ\text{C}$ 向4-(三甲基甲硅烷基)吗啉(0.076ml, 0.43mmol, 7.1当量)在DCM(1mL)中的溶液中滴加deoxofluor(2.7M在甲苯中, 0.16mL, 7.0当量)。所得溶液然后在在该温度搅拌5分钟,然后升温至室温保持1h。反应混合物然后冷却回至 $-78^\circ\text{C}$ 且滴加产物步骤i

(29.2mg, 0.06mmol, 1.0当量)在DCM(0.5ml)中的溶液。所得溶液然后在该温度搅拌5分钟且再次升温至室温保持1h,然后通过饱和NaHCO<sub>3</sub>(aq.)淬灭。水层用DCM×2萃取。合并的有机层然后用盐水洗涤,用Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,浓缩且通过快速色谱法纯化(SiO<sub>2</sub>, 0至100% EtOAc/Hex然后0至30% MeOH/EtOAc)以得到产物(12.3mg, 0.026mmol, 43%产率)。

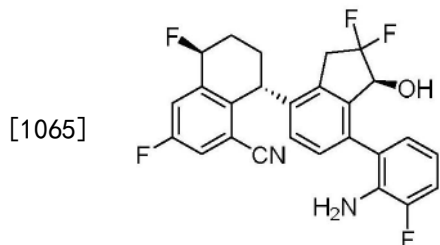
[1060] 步骤k:将步骤j的产物(12.3mg, 0.026mmol, 1.0当量)在MeOH(0.5mL)中的溶液置于装配磁力搅拌器的3mL小瓶,然后添加0.5N LiOH(0.08ml, 1.5当量)。所得溶液在0℃搅拌3hr。一旦完成,通过HPLC纯化以得到(5S, 8S)-3,5-二氟-8-[(6R, 7S)-6-氟-7-羟基-1-(2-甲基吡啶-3-基)-5H, 6H, 7H-环戊二烯并[c]吡啶-4-基]-5,6,7,8-四氢萘-1-甲腈(6.8mg, 0.016mmol, 60%产率)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, MeOD) δ8.73 (dd, J=5.8, 1.6Hz, 1H), 8.54 (dd, J=8.0, 1.6Hz, 1H), 7.93 (dd, J=7.9, 5.9Hz, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.71-7.63 (m, 2H), 5.70 (dt, J=49.8, 3.9Hz, 1H), 5.36 (d, J=1.9Hz, 1H), 5.31 (d, J=4.2Hz, 0.5H), 5.23 (m, 0.5H), 4.83-4.78 (m, 1H), 3.53-3.40 (m, 1H), 3.24-3.12 (m, 1H), 2.62 (s, 3H), 2.58-2.46 (m, 1H), 2.20-1.94 (m, 2H), 1.91-1.82 (m, 1H)。C<sub>25</sub>H<sub>21</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O的ESIMS [M+H]<sup>+</sup>, 计算值436.16, 实测值436.1。

[1061] 实施例228:(5S, 8R)-8-[(1S)-7-(1,3-苯并噁唑-7-基)-2,2-二氟-1-羟基-1,3-二氢茛-4-基]-3,5-二氟-5,6,7,8-四氢萘-1-甲腈



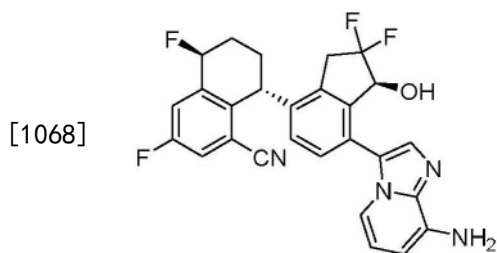
[1063] 标题化合物以类似于实施例174的方式制备。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, 氯仿-d) (4:1混合物 of 旋转异构体s) δ8.30 (d, J=2.2Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.53-7.48 (m, 1H), 7.42-7.37 (m, 1H), 7.04-6.989 (m, 3H), 6.45-6.37 (m, 1H), 5.70-5.51 (m, 1H), 4.95-4.85 (m, 1H), 4.55-4.48 (m, 1H), 3.97-3.76 (m, 1H), 3.43 (t, J=16.9Hz, 1H), 2.56-2.42 (m, 1H), 2.22-2.05 (m, 2H), 1.88-1.79 (m, 1H)。C<sub>27</sub>H<sub>18</sub>F<sub>4</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>的ESIMS [M+H]<sup>+</sup>, 计算值479.1, 实测值479.0。

[1064] 实施例229:(5S, 8R)-8-[(1S)-7-(2-氨基-3-氟苯基)-2,2-二氟-1-羟基-1,3-二氢茛-4-基]-3,5-二氟-5,6,7,8-四氢萘-1-甲腈



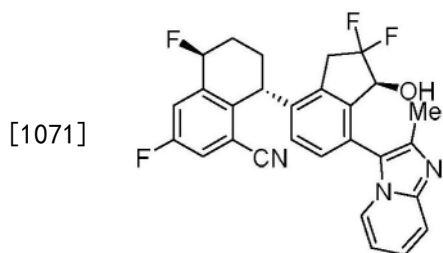
[1066] 标题化合物以类似于实施例174的方式制备。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ7.53-7.47 (m, 1H), 7.39-7.35 (m, 1H), 7.09-6.93 (m, 2H), 6.90-6.77 (m, 2H), 6.40 (d, J=7.9Hz, 1H), 5.69-5.51 (m, 1H), 5.15 (s, 1H), 4.70 (d, J=12.4Hz, 1H), 4.55-4.49 (m, 1H), 3.95-3.75 (m, 1H), 3.66-3.56 (m, 2H), 3.37 (t, J=16.5Hz, 1H), 2.54-2.43 (m, 1H), 2.19-1.98 (m, 2H), 1.88-1.80 (m, 1H)。C<sub>26</sub>H<sub>19</sub>F<sub>5</sub>N<sub>2</sub>O的ESIMS [M+H]<sup>+</sup>, 计算值471.1, 实测值471.0。

[1067] 实施例230: (5S,8R)-8-[(1S)-7-(8-氨基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-2,2-二氟-1-羟基-1,3-二氢茛-4-基]-3,5-二氟-5,6,7,8-四氢萘-1-甲腈



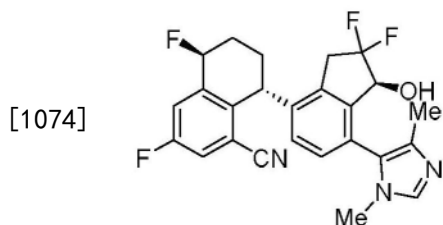
[1069] 标题化合物以类似于实施例174的方式制备。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ7.87 (s, 1H), 7.58 (dd, J=6.8, 1.0Hz, 1H), 7.54-7.47 (m, 1H), 7.41-7.37 (m, 1H), 7.29 (dd, J=7.1, 6.8Hz, 1H), 6.59 (t, J=7.1Hz, 1H), 6.45 (d, J=8.0Hz, 1H), 6.32 (d, J=7.3Hz, 1H), 5.69-5.52 (m, 1H), 4.99 (d, J=11.8Hz, 1H), 4.62 (s, 2H), 4.59 (m, 1H), 4.01-3.86 (m, 1H), 3.39 (t, J=16.9Hz, 1H), 2.56-2.44 (m, 1H), 2.24-2.03 (m, 2H), 1.91-1.79 (m, 1H)。C<sub>27</sub>H<sub>20</sub>F<sub>4</sub>N<sub>4</sub>O的ESIMS[M+H]<sup>+</sup>, 计算值493.2, 实测值493.0。

[1070] 实施例231: (5S,8R)-8-[(1S)-2,2-二氟-1-羟基-7-(2-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)-1,3-二氢茛-4-基]-3,5-二氟-5,6,7,8-四氢萘-1-甲腈



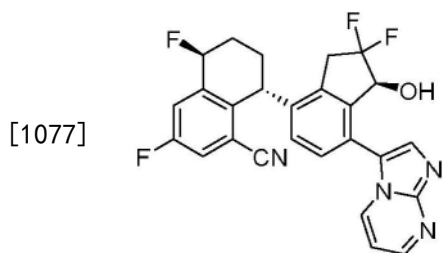
[1072] 标题化合物以类似于实施例174的方式制备。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, 氯仿-d) (旋转异构体的2:1混合物) δ7.74-7.61 (m, 1H), 7.55-7.38 (m, 2H), 7.19-7.09 (m, 1H), 7.06-7.01 (m, 1H), 6.99-6.91 (m, 1H), 6.80-6.57 (m, 1H), 6.47-6.40 (m, 1H), 5.70-5.49 (m, 1H), 5.05-4.87 (m, 1H), 4.59 (s, 1H), 3.97-3.76 (m, 1H), 3.53-3.36 (m, 1H), 2.57-2.43 (m, 1H), 2.25-2.02 (m, 2H), 2.21-1.91 (s, 3H), 1.96-1.85 (m, 1H)。C<sub>28</sub>H<sub>21</sub>F<sub>4</sub>N<sub>3</sub>O的ESI MS[M+H]<sup>+</sup>, 计算值492.2, 实测值492.0。

[1073] 实施例232: (5S,8R)-8-[(1S)-7-(3,5-二甲基咪唑-4-基)-2,2-二氟-1-羟基-1,3-二氢茛-4-基]-3,5-二氟-5,6,7,8-四氢萘-1-甲腈



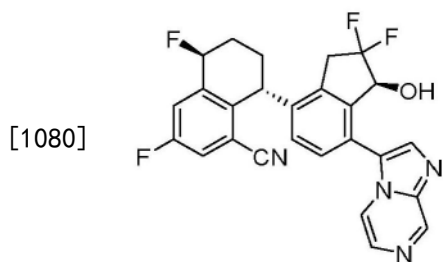
[1075] 标题化合物以类似于实施例174的方式制备。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, 氯仿-d) (3:1混合物 of 旋转异构体s) δ7.52-7.47 (m, 1H), 7.40-7.35 (m, 1H), 7.24 (s, 1H), 6.99-6.90 (m, 1H), 6.46-6.34 (m, 1H), 5.68-5.52 (m, 1H), 4.91-4.75 (m, 1H), 4.56-5.49 (m, 1H), 3.89-3.73 (m, 1H), 3.48-3.24 (m, 1H), 3.34 (s, 3H), 2.55-2.42 (m, 1H), 2.19-2.03 (m, 2H), 1.98 (s, 3H), 1.91-1.83 (m, 1H)。C<sub>25</sub>H<sub>21</sub>F<sub>4</sub>N<sub>3</sub>O的ESIMS[M+H]<sup>+</sup>, 计算值456.2, 实测值456.0。

[1076] 实施例233: (5S,8R)-8-[(1S)-2,2-二氟-1-羟基-7-咪唑并[1,2-a]嘧啶-3-基-1,3-二氢茛-4-基]-3,5-二氟-5,6,7,8-四氢萘-1-甲腈



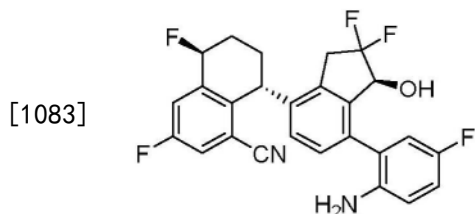
[1078] 标题化合物以类似于实施例174的方式制备。 $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.90-8.86 (m, 1H), 8.84 (dd,  $J=6.9, 1.8\text{Hz}$ , 1H), 8.26 (s, 1H), 7.98-7.93 (m, 1H), 7.88-7.82 (m, 1H), 7.41 (dd,  $J=6.9, 4.3\text{Hz}$ , 1H), 7.36 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H), 6.50 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H), 5.86-5.68 (s, 1H), 5.09 (dd,  $J=11.8, 6.0\text{Hz}$ , 1H), 4.70-4.62 (m, 1H), 3.76-3.47 (m, 3H), 2.39-2.27 (m, 1H), 2.08-1.82 (m, 2H), 1.72-1.65 (m, 1H)。C<sub>26</sub>H<sub>18</sub>F<sub>4</sub>N<sub>4</sub>O的ESIMS [M+H]<sup>+</sup>, 计算值479.1, 实测值479.0。

[1079] 实施例234: (5S,8R)-8-[(1S)-2,2-二氟-1-羟基-7-咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-基-1,3-二氢茛-4-基]-3,5-二氟-5,6,7,8-四氢萘-1-甲腈



[1081] 标题化合物以类似于实施例174的方式制备。 $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9.19 (d,  $J=1.4\text{Hz}$ , 1H), 8.32 (dd,  $J=4.7, 1.5\text{Hz}$ , 1H), 8.11 (s, 1H), 7.97-7.91 (m, 2H), 7.87-7.81 (m, 1H), 7.37 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H), 6.47 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H), 5.84-5.68 (m, 1H), 5.05 (dd,  $J=11.7, 5.2\text{Hz}$ , 1H), 4.68-4.63 (m, 1H), 3.76-3.47 (m, 3H), 2.37-2.26 (m, 1H), 2.08-1.83 (m, 2H), 1.73-1.66 (m, 1H)。C<sub>26</sub>H<sub>18</sub>F<sub>4</sub>N<sub>4</sub>O的ESIMS [M+H]<sup>+</sup>, 计算值479.1, 实测值479.0。

[1082] 实施例235: (5S,8R)-8-[(1S)-7-(2-氨基-5-氟苯基)-2,2-二氟-1-羟基-1,3-二氢茛-4-基]-3,5-二氟-5,6,7,8-四氢萘-1-甲腈

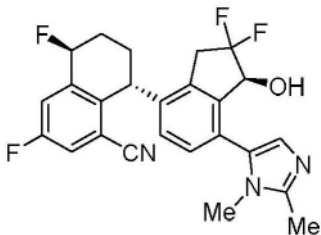


[1084] 标题化合物以类似于实施例174的方式制备。 $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7.95-7.91 (m, 1H), 7.85-7.80 (m, 1H), 7.08-6.83 (m, 4H), 6.37 (d,  $J=7.9\text{Hz}$ , 1H), 5.84-5.67 (m, 1H), 4.85 (d,  $J=11.9\text{Hz}$ , 1H), 4.60 (s, 1H), 3.70-3.55 (m, 1H), 3.53-3.40 (m, 1H), 2.34-2.23 (m, 1H), 2.05-1.87 (m, 2H), 1.70-1.61 (m, 1H)。C<sub>26</sub>H<sub>19</sub>F<sub>5</sub>N<sub>2</sub>O的ESIMS [M+H]<sup>+</sup>, 计算值471.1, 实测值471.0。

[1085] 实施例236: (5S,8R)-8-[(1S)-7-(2,3-二甲基咪唑-4-基)-2,2-二氟-1-羟基-1,

3-二氢茛-4-基]-3,5-二氟-5,6,7,8-四氢萘-1-甲腈

[1086]

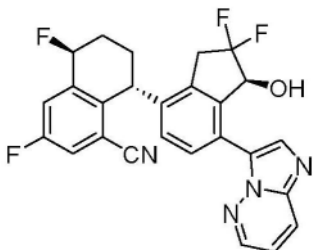


[1087] 标题化合物以类似于实施例174的方式制备。 $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ 7.96-7.91 (m, 1H), 7.87-7.82 (m, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.16 (d,  $J=7.9\text{Hz}$ , 1H), 6.47 (d,  $J=7.9\text{Hz}$ , 1H), 6.19 (s, 1H), 5.82-5.67 (m,

[1088] 1H), 5.08-4.97 (m, 1H), 4.65-4.61 (m, 1H), 3.72-3.47 (m, 2H), 3.45 (s, 3H), 2.60 (s, 3H), 2.36-2.24 (m, 1H), 2.06-1.80 (m, 2H), 1.71-1.61 (m, 1H)。C<sub>25</sub>H<sub>21</sub>F<sub>4</sub>N<sub>3</sub>O的ESIMS [M+H]<sup>+</sup>, 计算值456.2, 实测值456.0。

[1089] 实施例237: (5S, 8R)-8-[(1S)-2,2-二氟-1-羟基-7-咪唑并[1,2-b]吡嗪-3-基]-1,3-二氢茛-4-基]-3,5-二氟-5,6,7,8-四氢萘-1-甲腈

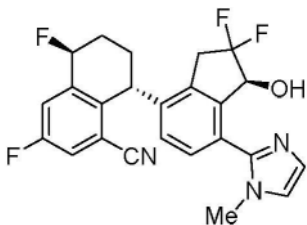
[1090]



[1091] 标题化合物以类似于实施例174的方式制备。 $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ 8.51 (dd,  $J=4.4, 1.6\text{Hz}$ , 1H), 8.17 (dd,  $J=9.2, 1.6\text{Hz}$ , 1H), 7.96-7.91 (m, 1H), 7.86-7.80 (m, 1H), 7.57 (d,  $J=8.1\text{Hz}$ , 1H), 7.25 (dd,  $J=9.2, 4.4\text{Hz}$ , 1H), 6.43 (d,  $J=8.1\text{Hz}$ , 1H), 6.04 (d,  $J=6.6\text{Hz}$ , 1H), 5.84-5.68 (m, 1H), 5.14-5.06 (m, 1H), 4.65-4.59 (m, 1H), 3.73-3.47 (m, 2H), 2.36-2.24 (m, 1H), 2.05-1.80 (m, 2H), 1.74-1.65 (m, 1H)。C<sub>26</sub>H<sub>18</sub>F<sub>4</sub>N<sub>4</sub>O的ESIMS [M+H]<sup>+</sup>, 计算值479.1, 实测值479.0。

[1092] 实施例238: (5S, 8R)-8-[(1S)-2,2-二氟-1-羟基-7-(1-甲基咪唑-2-基)-1,3-二氢茛-4-基]-3,5-二氟-5,6,7,8-四氢萘-1-甲腈

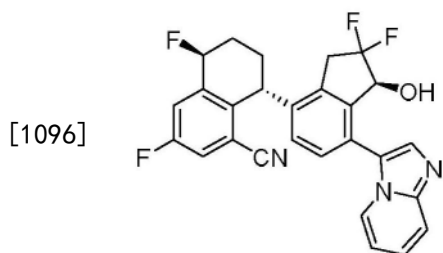
[1093]



[1094] 标题化合物以类似于实施例174的方式制备。 $^1\text{H}$  NMR (400MHz, 氯仿- $d$ )  $\delta$ 7.51-7.46 (m, 1H), 7.39-7.34 (m, 1H), 7.17 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H), 7.10 (d,  $J=1.3\text{Hz}$ , 1H), 6.96 (d,  $J=1.3\text{Hz}$ , 1H), 6.40 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H), 5.66-5.50 (m, 1H), 4.89 (d,  $J=17.4\text{Hz}$ , 1H), 4.57-4.52 (m, 1H), 3.93-3.79 (m, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.42-3.31 (m, 1H), 2.52-2.42 (m, 1H), 2.20-2.00 (m, 2H), 1.87-1.79 (m, 1H)。C<sub>24</sub>H<sub>19</sub>F<sub>4</sub>N<sub>3</sub>O的ESIMS [M+H]<sup>+</sup>, 计算值442.1, 实测值442.0。

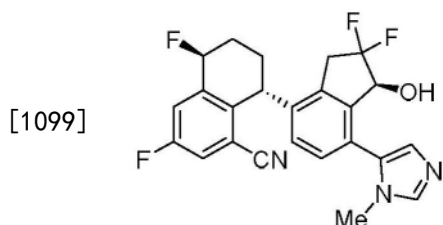
[1095] 实施例239: (5S, 8R)-8-[(1S)-2,2-二氟-1-羟基-7-咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基]-1,

3-二氢茛-4-基]-3,5-二氟-5,6,7,8-四氢萘-1-甲腈



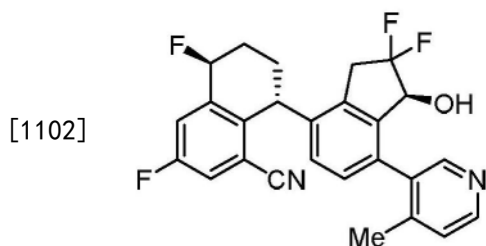
[1097] 标题化合物以类似于实施例174的方式制备。 $^1\text{H}$  NMR (400MHz, 氯仿-d)  $\delta$  8.25 (s, 1H), 8.20 (d,  $J=7.0\text{Hz}$ , 1H), 7.96 (s, 1H), 7.71 (d,  $J=9.1\text{Hz}$ , 1H), 7.53-7.47 (m, 1H), 7.41-7.36 (m, 1H), 7.31 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H), 7.21 (ddd,  $J=9.1, 6.7, 1.2\text{Hz}$ , 1H), 6.77 (td,  $J=6.8, 1.2\text{Hz}$ , 1H), 6.50 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H), 5.70-5.53 (m, 1H), 4.81 (d,  $J=11.9\text{Hz}$ , 1H), 4.65-4.58 (m, 1H), 4.07-3.91 (m, 1H), 3.35 (t,  $J=16.8\text{Hz}$ , 1H), 2.56-2.43 (m, 1H), 2.24-2.03 (m, 2H), 1.93-1.83 (m, 1H)。C<sub>27</sub>H<sub>19</sub>F<sub>4</sub>N<sub>3</sub>O的ESIMS[M+H]<sup>+</sup>, 计算值478.1, 实测值478.0。

[1098] 实施例240: (5S, 8R) -8- [(1S) -2,2-二氟-1-羟基-7- (3-甲基咪唑-4-基) -1,3-二氢茛-4-基]-3,5-二氟-5,6,7,8-四氢萘-1-甲腈



[1100] 标题化合物以类似于实施例144的方式制备。 $^1\text{H}$  NMR (400MHz, 氯仿-d)  $\delta$  7.55 (s, 1H), 7.52-7.47 (m, 1H), 7.39-7.35 (m, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.04 (d,  $J=7.9\text{Hz}$ , 1H), 6.41 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H), 5.68-5.51 (m, 1H), 4.83 (d,  $J=11.8\text{Hz}$ , 1H), 4.53 (s, 1H), 3.85 (ddd,  $J=24.5, 16.6, 9.0\text{Hz}$ , 1H), 3.54 (s, 3H), 3.33 (t,  $J=16.7\text{Hz}$ , 1H), 2.52-2.40 (m, 1H), 2.18-1.99 (m, 2H), 1.86-1.77 (m, 1H)。C<sub>24</sub>H<sub>19</sub>F<sub>4</sub>N<sub>3</sub>O的ESIMS[M+H]<sup>+</sup>, 计算值442.1, 实测值442.1。

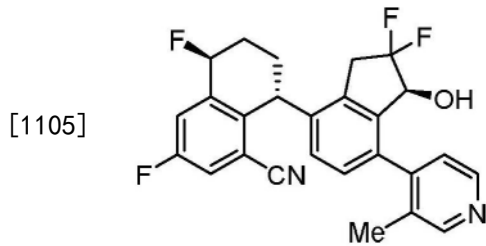
[1101] 实施例241: (5S, 8R) -8- [(1S) -2,2-二氟-1-羟基-7- (4-甲基吡啶-3-基) -2,3-二氢-1H-茛-4-基]-3,5-二氟-5,6,7,8-四氢萘-1-甲腈



[1103] 标题化合物以类似于实施例144的方式制备。 $^1\text{H}$  NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  8.74 (s, 1H), 8.61 (d,  $J=5.8\text{Hz}$ , 1H), 7.67 (d,  $J=5.8\text{Hz}$ , 1H), 7.52 (m, 1H), 7.40 (dt,  $J=7.5, 2.2\text{Hz}$ , 1H), 6.96 (d,  $J=7.9\text{Hz}$ , 1H), 6.46 (d,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1H), 5.71-5.49 (m, 1H), 4.92-4.78 (m, 1H), 4.55-4.51 (m, 1H), 3.89-3.76 (m, 1H), 3.51-3.36 (m, 1H), 2.55-2.46 (m, 2H), 2.39 (s, 3H), 2.21-2.14 (m, 1H), 2.10-2.02 (m, 1H), 1.87-1.80 (m, 1H)。C<sub>26</sub>H<sub>21</sub>F<sub>4</sub>N<sub>2</sub>O的ESIMS[M+H]<sup>+</sup>, 计算值453.16, 实测值453.1。

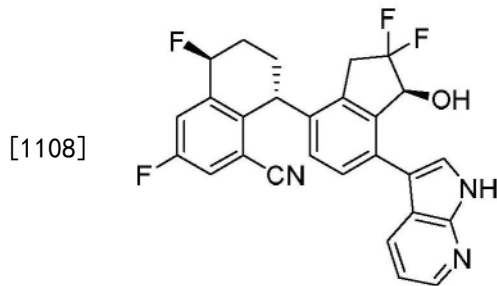
[1104] 实施例242: (5S, 8R) -8- [(1S) -2,2-二氟-1-羟基-7- (3-甲基吡啶-4-基) -2,3-二

氢-1H-茛-4-基]-3,5-二氟-5,6,7,8-四氢萘-1-甲腈



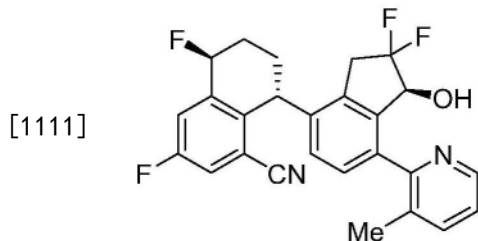
[1106] 标题化合物以类似于实施例144的方式制备。<sup>1</sup>H NMR (400MHz、CDCl<sub>3</sub>) δ8.60 (s, 1H), 8.52 (d, J=5.6Hz, 1H), 7.62-7.52 (m, 1H), 7.52 (d, J=2.8Hz, 1H), 7.39 (dt, J=7.5, 2.3Hz, 1H), 6.93 (d, J=7.9Hz, 1H), 6.45 (d, J=7.9Hz, 1H), 5.6 (dt, J=50.0, 3.7Hz, 1H), 4.91-4.78 (m, 1H), 4.55-4.50 (m, 1H), 3.81 (td, J=17.3, 11.5Hz, 1H), 3.41 (td, J=16.2, 6.7Hz, 1H), 2.56-2.45 (m, 1H), 2.22 (s, 3H), 2.21-1.98 (m, 2H), 1.88-1.80 (m, 1H)。C<sub>26</sub>H<sub>21</sub>F<sub>4</sub>N<sub>2</sub>O的ESIMS [M+H]<sup>+</sup>, 计算值453.16, 实测值453.1。

[1107] 实施例243: (5S, 8R) -8- [(1S) -2,2-二氟-1-羟基-7- {1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基} -2,3-二氢-1H-茛-4-基] -3,5-二氟-5,6,7,8-四氢萘-1-甲腈



[1109] 标题化合物以类似于实施例144的方式制备。<sup>1</sup>H NMR (400MHz、CDCl<sub>3</sub>) δ13.83 (s, 1H), 8.50 (dd, J=7.9, 1.1Hz, 1H), 8.19 (dd, J=5.8, 1.2Hz, 1H), 7.99 (d, J=1.9Hz, 1H), 7.52 (ddd, J=8.2, 2.8, 1.1Hz, 1H), 7.42-7.36 (m, 2H), 7.30 (d, J=8.0Hz, 1H), 6.50 (d, J=8.0Hz, 1H), 5.62 (dt, J=50.1, 3.6Hz, 1H), 4.79 (d, J=11.7Hz, 1H), 4.56-4.51 (m, 1H), 3.90 (ddd, J=25.1, 16.7, 8.5Hz, 1H), 3.43 (t, J=17.1Hz, 1H), 2.57-2.45 (m, 1H), 2.23-2.03 (m, 2H), 1.89-1.79 (m, 1H)。C<sub>28</sub>H<sub>21</sub>F<sub>4</sub>N<sub>2</sub>O的ESIMS [M+H]<sup>+</sup>, 计算值477.16, 实测值478.1。

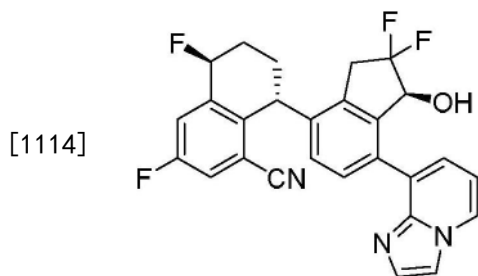
[1110] 实施例244: (5S, 8R) -8- [(1S) -2,2-二氟-1-羟基-7- (3-甲基吡啶-2-基) -2,3-二氢-1H-茛-4-基] -3,5-二氟-5,6,7,8-四氢萘-1-甲腈



[1112] 标题化合物以类似于实施例174的方式制备。<sup>1</sup>H NMR (400MHz、CDCl<sub>3</sub>) δ8.51 (d, J=5.0Hz, 1H), 8.02 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.57 (dd, J=7.9, 5.3Hz, 1H), 7.51 (d, J=8.5Hz, 1H), 7.37 (ddd, J=7.5, 2.8, 1.5Hz, 1H), 7.12 (d, J=7.9Hz, 1H), 6.58 (d, J=7.9Hz, 1H), 5.59 (dt, J=52.0, 4.0Hz, 1H), 4.92 (d, J=12.7Hz, 1H), 4.54 (m, 1H), 3.77-3.62 (m, 1H), 3.27-3.13 (m, 1H), 2.62-2.34 (m, 2H), 2.35 (s, 3H), 2.21-2.03 (m, 2H), 1.90-1.79 (m, 1H)。

$C_{26}H_{20}F_4N_2O$ 的ESIMS  $[M+H]^+$ , 计算值453.16, 实测值453.1。

[1113] 实施例245: (5S,8R)-8-[(1S)-2,2-二氟-1-羟基-7-(咪唑并[1,2-a]吡啶-8-基)-2,3-二氢-1H-茛-4-基]-3,5-二氟-5,6,7,8-四氢萘-1-甲腈



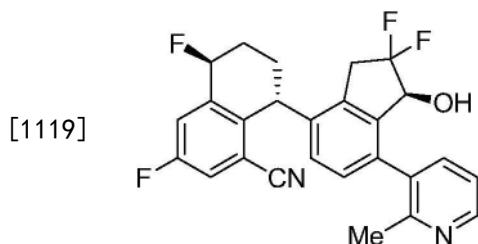
[1115] 标题化合物以类似于实施例174的方式制备。 $^1H$  NMR (400MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8.31 (dd,  $J=6.8, 1.1$ Hz, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.74 (d,  $J=1.6$ Hz, 1H), 7.66 (d,  $J=7.0$ Hz, 1H), 7.56-7.46 (m, 1H), 7.37 (dt,  $J=7.4, 2.3$ Hz,

[1116] 1H), 7.29 (t,  $J=7.0$ Hz, 1H), 7.20 (d,  $J=7.9$ Hz, 1H), 6.67-6.60 (m,

[1117] 1H), 5.59 (dt,  $J=50.1, 4.0$ Hz, 1H), 4.98-4.87 (m, 1H), 4.57-4.52 (m, 1H), 3.77-3.62 (m, 1H), 3.21-3.08 (m, 1H), 2.57-2.23 (m, 3H), 2.23-2.06 (m, 2H), 1.91-1.81 (m, 1H)。

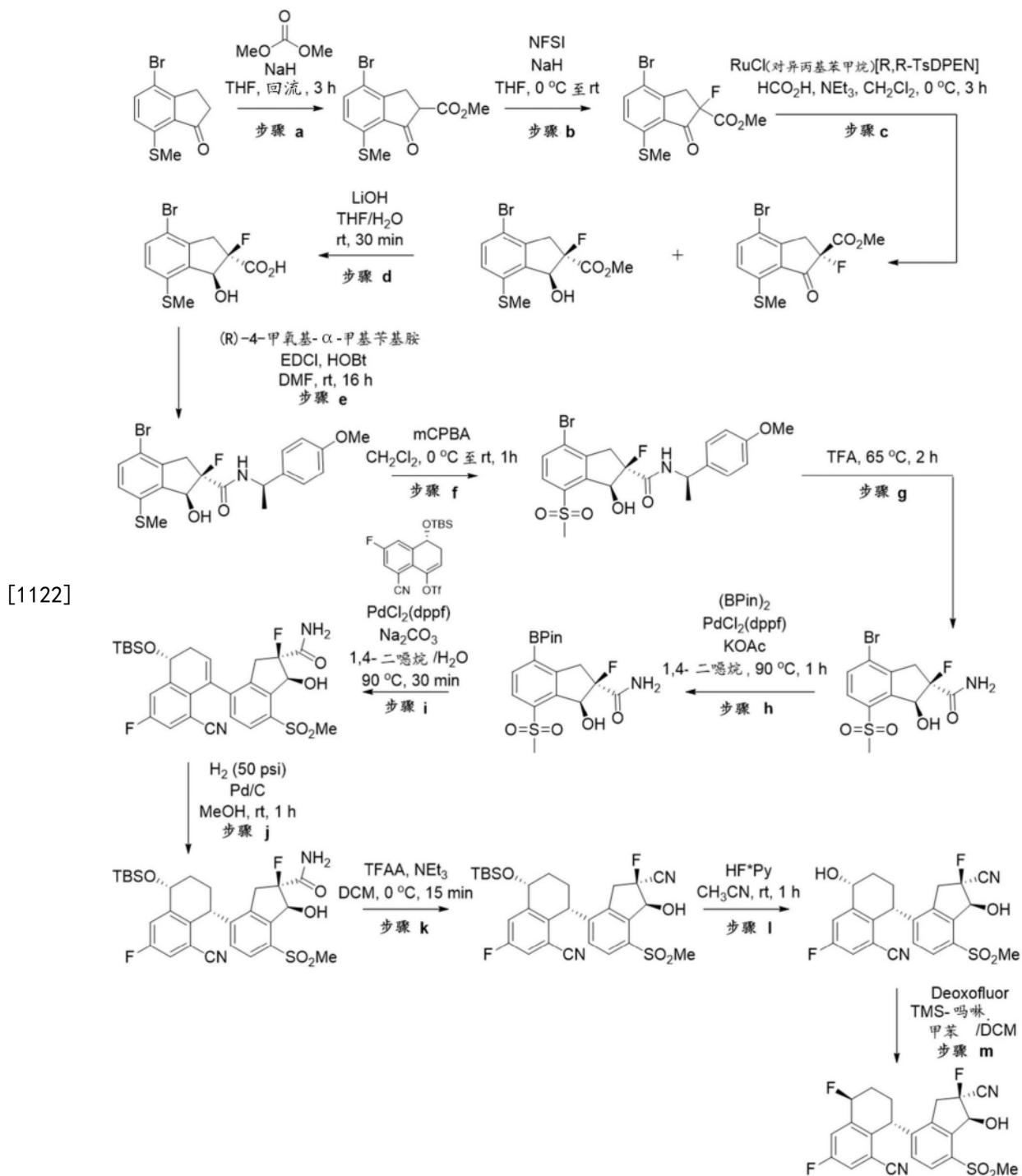
$C_{27}H_{20}F_4N_3O$ 的ESIMS  $[M+H]^+$ , 计算值478.15, 实测值478.1。

[1118] 实施例246: (5S,8S)-3,5-二氟-8-[(6R,7S)-6-氟-7-羟基-1-(2-甲基吡啶-3-基)-5H,6H,7H-环戊二烯并[c]吡啶-4-基]-5,6,7,8-四氢萘-1-甲腈



[1120] 标题化合物以类似于实施例174的方式制备。 $^1H$  NMR (400MHz, MeOD)  $\delta$  8.73 (dd,  $J=5.8, 1.6$ Hz, 1H), 8.54 (dd,  $J=8.0, 1.6$ Hz, 1H), 7.93 (dd,  $J=7.9, 5.9$ Hz, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.71-7.63 (m, 2H), 5.70 (dt,  $J=49.8, 3.9$ Hz, 1H), 5.36 (d,  $J=1.9$ Hz, 1H), 5.31 (d,  $J=4.2$ Hz, 0.5H), 5.23 (m, 0.5H), 4.83-4.78 (m, 1H), 3.53-3.40 (m, 1H), 3.24-3.12 (m, 1H), 2.62 (s, 3H), 2.58-2.46 (m, 1H), 2.20-1.94 (m, 2H), 1.91-1.82 (m, 1H)。 $C_{25}H_{21}F_3N_3O$ 的ESIMS  $[M+H]^+$ , 计算值436.16, 实测值436.1。

[1121] 实施例247: (5S,8R)-8-[(1S,2S)-2-氰基-2-氟-1-羟基-7-甲基磺酰基-1,3-二氢茛-4-基]-3,5-二氟-5,6,7,8-四氢萘-1-甲腈



[1123] 步骤a:将NaH(1.4g,35.1mmol,60%在矿物油中)在THF(120mL)中的悬浮液装载至250ml单颈圆底烧瓶,其装配有搅拌棒和具有干燥管的回流冷凝器。一次性添加碳酸二甲酯(2.0mL,23.3mmol)且将混合物冷却至0°C。然后一次性添加固体4-溴-7-甲基硫基-2,3-二氢茛-1-酮(3.0g,11.7mmol)。将反应温热至环境温度且搅拌10分钟。所得悬浮液回流3h。一旦TLC分析指示起始材料完全消耗,将反应冷却至室温且倒入1M HCl水溶液(200mL)。混合物用EtOAc(200mL)稀释,分离有机相,且水溶液用EtOAc(2×70mL)萃取。合并的有机萃取物用盐水洗涤(500mL),用Na $_2$ SO $_4$ 干燥且浓缩至干。粗产物通过柱色谱纯化(SiO $_2$ ,二氯甲烷/EtOAc梯度)以生成所需产物(3.4g,10.8mmol,93%产率),其为黄色固体。

[1124] 步骤b:将步骤a的2,3-二氢-1-茛酮(2.6g, 8.3mmol)在THF(82mL)中溶液的装载至250ml单颈圆底烧瓶,其装配有搅拌棒和干燥管。反应混合物冷却至0℃,且一次性添加NaH(0.35g, 8.7mmol, 60%在矿物油中)。移除冷却浴,并将该混合物在环境温度搅拌30分钟。一旦NaH完全溶解,将反应冷却回至0℃且添加NFSI(3.1g, 9.9mmol)。移除冷却浴,且反应在室温搅拌30分钟。TLC分析指示起始材料完全消失后,混合物用饱和NH<sub>4</sub>Cl水溶液(70mL)淬灭并用EtOAc(150mL)和水(100mL)稀释。分离有机相,且水溶液用EtOAc(2×50mL)萃取。合并的有机萃取物用Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥且浓缩至干。粗产物通过柱色谱纯化(SiO<sub>2</sub>, 己烷/EtOAc梯度)以生成所需产物(2.5g, 7.5mmol, 92%产率),其为淡黄色固体。

[1125] 步骤c:将步骤b的 $\alpha$ -氟2,3-二氢-1-茛酮(5.1g, 15.4mmol)在二氯甲烷(80mL)中的溶液置于250ml单颈圆底烧瓶,其装配有搅拌棒和干燥管。将溶液冷却至0℃,然后相继添加甲酸(1.75mL, 46.2mmol)、三乙胺(4.1mL, 30.8mmol)和RuCl(对异丙基苯甲烷)[R,R-TsDPEN](0.5g, 0.77mmol)。反应在0℃搅拌且通过<sup>1</sup>H NMR每30分钟监测直到其达到52%转化。然后所得棕色溶液用二氯甲烷(100mL)稀释并用饱和NaHCO<sub>3</sub>水溶液(100mL)洗涤。分离有机相,且水溶液用二氯甲烷(2×30mL)萃取。合并的有机萃取物用Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥且浓缩至干。粗残余物通过柱色谱法分级(SiO<sub>2</sub>, 己烷/EtOAc梯度)以生成对映体富集的 $\alpha$ -氟茛满-1-醇(2.7g, 8.1mmol, 53%产率),其为无色油状物,以及回收的 $\alpha$ -氟2,3-二氢-1-茛酮(2.1g, 6.3mmol, 41%产率),其为淡黄色固体。水解且与对映体纯的(R)-4-甲氧基- $\alpha$ -甲基苄基胺酰胺偶联后使用<sup>1</sup>H NMR测定茛满-1-醇产物的对映体纯度(88% ee)。

[1126] 步骤d:在环境温度向步骤c的 $\alpha$ -氟茛满-1-醇(1.0g, 3.0mmol)在四氢呋喃(20mL)中的溶液中添加LiOH·H<sub>2</sub>O(1.25g, 30mmol)在水(20mL)中的溶液。所得两相混合物剧烈搅拌20分钟。一旦TLC分析指示起始材料完全消耗,混合物缓慢用1M HCl水溶液酸化至pH=3。所得混合物用EtOAc(40mL)稀释,且分离有机层。水相再用EtOAc(20mL)萃取。合并的有机萃取物用盐水洗涤,用Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥且浓缩至干。粗产物用于步骤e而不用另外纯化。

[1127] 步骤e:将 $\beta$ -羟基酸步骤d(3.0mmol)溶于DMF(15mL)且相继添加

[1128] (R)-4-甲氧基- $\alpha$ -甲基苄基胺(0.68mL, 4.5mmol)、1-羟基苯并三唑水合物(0.86g, 4.5mmol, 包含20wt.% of水)和N-(3-二甲基氨基丙基)-N'-乙基碳化二亚胺盐酸盐(0.86g, 4.5mmol)。在室温搅拌24h后混合物用水(100mL)稀释,且粗产物用EtOAc(3×40mL)萃取。合并的有机萃取物用水(3×70mL)充分洗涤,用Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥且浓缩至干。粗残余物通过柱色谱法分级(SiO<sub>2</sub>, 己烷/EtOAc梯度)以生成相应的酰胺(1.1g, 2.4mmol, 81%产率),其为白色泡沫形式的单一非对映异构体。

[1129] 步骤f:将步骤e的酰胺(1.7g, 3.7mmol)溶于二氯甲烷(37mL)且一次性添加m-CPBA(2.2g, 9.4mmol, 包含25wt.%水)。所得溶液在环境温度搅拌1h。所得混合物用二氯甲烷(50mL)稀释且随后用2M NaOH水溶液(2×30mL)和盐水(90mL)清洗。有机萃取物用Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥且浓缩至干。包含粗砜的产物用于步骤g而不用纯化。

[1130] 步骤g:将步骤f的粗物质溶于35ml三氟乙酸。所得溶液在65℃搅拌2h。将亮红色溶液用水(300mL)稀释。形成的沉淀通过过滤去除,用MTBE洗涤且在滤器干燥2h以生成所需伯酰胺,其为白色固体(1.08g, 3.1mmol, 84%产率,经两步)。

[1131] 步骤h:将之前步骤的伯酰胺产物(0.4g, 1.1mmol)与B<sub>2</sub>Pin<sub>2</sub>(0.35g, 1.4mmol)、Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>(83.0g, 0.11mmol)和乙酸钾(0.2g, 2.2mmol)在二噁烷(6ml)中在装配有磁力搅

拌棒的40mL螺帽小瓶中混合。将混合物在真空脱气,用氮气回填且加热至100℃保持1.5h。<sup>1</sup>H NMR分析等分试样指示起始材料完全消耗后,反应混合物冷却至环境温度且在减压下浓缩至干。残余物在EtOAc (70mL) 和水 (40mL) 之间分配。分离有机层,且水相再用EtOAc (2×20mL) 萃取。合并的有机萃取物用Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥且在减压下蒸发溶剂以得到粗硼酸频哪醇酯,将其用于下一步而不用进一步纯化。

[1132] 步骤i:将之前步骤的将粗硼酸频哪醇酯 (1.1mmol) 和三氟甲磺酸 (4R) -4-[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基-8-氰基-6-氟-3,4-二氢萘-1-基]酯 (0.51g, 1.1mmol) 在二噁烷 (6mL) 中的溶液置于40mL螺帽小瓶,其装配有磁力搅拌棒。然后相继添加Pd (dppf) Cl<sub>2</sub> (83mg, 0.11mmol) 和碳酸钠水溶液 (2M溶液, 1.2mL, 2.3mmol)。将混合物在真空脱气,用氮气回填且加热至100℃保持0.5h。反应完成后,二噁烷在减压下去除。残余物在EtOAc (70mL) 和水 (50mL) 之间分配。分离有机层,且水相再用EtOAc (2×15mL) 萃取。合并的有机萃取物用盐水洗涤 (50mL), 用Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥且浓缩至干。粗产物通过柱色谱纯化 (SiO<sub>2</sub>, 己烷/EtOAc梯度) 以得到所需烯烃 (0.65g, 1.1mmol, 100%产率, 经两步), 其为淡褐色泡沫。

[1133] 步骤j:在氮气氛将步骤i的烯烃 (0.65g, 1.1mmol) 溶于无水甲醇 (15mL) 且添加至钯/碳 (0.25g, 10% Pd重量)。将反应混合物以50psi置于氢气氛且在Parr振荡器中搅动1h。将过量氢气排出并将该混合物用氮气鼓泡以去除残余氢气。TLC分析指示反应不完全。添加额外0.25g钯/碳且反应在氢气氛以50psi再搅拌1小时。所得悬浮液通过硅藻土垫过滤,且将滤液在减压下浓缩至干。粗残余物进行柱色谱法 (SiO<sub>2</sub>, 己烷/EtOAc梯度) 以生成所需四氢化萘衍生物 (0.5g, 0.9mmol, 77%产率), 其为无色油状物。

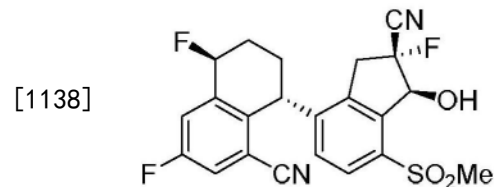
[1134] 步骤k:将之前步骤的四氢化萘 (0.5g, 0.9mmol) 和三乙胺 (0.6mL, 4.4mmol) 在二氯甲烷 (9mL) 中的混合物置于100mL单颈圆底烧瓶,其装配有搅拌棒和干燥管。将混合物冷却至0℃且经5分钟滴加三氟乙酸酐 (0.4mL, 2.6mmol)。所得黄色溶液在0℃搅拌10分钟,用二氯甲烷 (40mL) 稀释且随后用水 (50mL) 洗涤和饱和NaHCO<sub>3</sub>水溶液 (50mL) 稀释。分离有机相,用Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥且浓缩至干。粗产物通过柱色谱纯化 (SiO<sub>2</sub>, 己烷/EtOAc梯度) 以生成所需α-氟腈衍生物 (0.27g, 0.5mmol, 55%产率), 其为无色油状物。

[1135] 步骤l:将步骤k的α-氟腈 (100.0mg, 0.18mmol) 溶于乙腈 (2mL) 且在环境温度一次性添加HF·Py (0.2mL, HF-70%, 吡啶-30%)。将反应混合物搅拌1h, 用EtOAc (30mL) 稀释且小心用饱和NaHCO<sub>3</sub>水溶液 (20mL) 洗涤。有机萃取物用盐水洗涤 (30mL), 用Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥且浓缩至干。粗产物通过柱色谱纯化 (SiO<sub>2</sub>, 己烷/EtOAc梯度) 以生成所需羟基四氢化萘衍生物 (73.0mg, 0.16mmol, 92%产率), 其为白色粉末。

[1136] 步骤m:将Deoxo-Fluor (106μl, 0.57mmol) 在甲苯 (3.3mL) 中的溶液置于40mL螺帽小瓶,其装配有磁力搅拌棒和氮气囊。将溶液冷却至0℃, 然后滴加TMS-吗啉 (103μl, 0.58mmol)。反应在0℃搅拌5分钟, 然后混合物温热至室温且搅拌2h。所得混浊溶液冷却至0℃且经1min滴加步骤l的1,2,3,4-四氢-1-萘酚 (73.0mg, 0.16mmol) 在二氯甲烷 (1mL) 中的溶液。所得混合物搅拌5分钟且立即用二氯甲烷 (20mL) 稀释并用饱和NaHCO<sub>3</sub>水溶液 (20mL) 淬灭。分离有机相,用Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥且浓缩至干。干燥残余物通过柱色谱法分级 (SiO<sub>2</sub>, 二氯甲烷/EtOAc梯度) 以生成产物,其进一步通过反相HPLC纯化 (C18柱, 具有1% TFA/CH<sub>3</sub>CN的水的梯度, 20mL/min) 以得到标题化合物 (26mg, 0.06mmol, 36%产率, 单一差向异构体), 其为无色油状物。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ7.72 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.53 (ddd, J=8.2, 2.7, 1.3Hz,

1H), 7.39 (ddd, J=7.5, 2.8, 1.7Hz, 1H), 6.56 (d, J=8.1Hz, 1H), 5.80 (dd, J=15.3, 5.0Hz, 1H), 5.60 (dt, J=49.8, 3.6Hz, 1H), 4.60-4.48 (m, 1H), 4.08 (ddd, J=31.8, 17.4, 1.0Hz, 1H), 3.94 (d, J=5.2Hz, 1H), 3.61 (dd, J=21.2, 17.4Hz, 1H), 3.16 (s, 3H), 2.60-2.42 (m, 1H), 2.29-2.08 (m, 1H), 2.07-1.87 (m, 1H), 1.82-1.70 (m, 1H)。<sup>19</sup>F NMR (376MHz、CDCl<sub>3</sub>) δ-110.39 (t, J=7.8Hz)、-151.11 (ddd, J=31.8, 21.3, 15.5Hz)、-157.85。C<sub>22</sub>H<sub>17</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>SO<sub>3</sub>Na的ESIMS[M+Na]<sup>+</sup>, 计算值469.1, 实测值469.1)。

[1137] 实施例248: (5S, 8R) -8-[(1S, 2R) -2-氰基-2-氟-1-羟基-7-甲基磺酰基-1, 3-二氢茛-4-基]-3, 5-二氟-5, 6, 7, 8-四氢萘-1-甲腈



[1139] 标题化合物以类似于实施例247的方式制备。<sup>1</sup>H NMR (400MHz、CDCl<sub>3</sub>) δ7.73 (d, J=8.1Hz, 1H), 7.53 (ddd, J=8.3, 2.8, 1.4Hz, 1H), 7.39 (ddd, J=7.5, 2.7, 1.7Hz, 1H), 6.51 (d, J=8.1Hz, 1H), 5.93 (ddd, J=11.9, 6.1, 0.6Hz, 1H), 5.58 (dt, J=49.8, 3.5Hz, 1H), 4.69-4.51 (m, 1H), 4.07 (d, J=6.1Hz, 1H), 3.96 (dd, J=18.4, 17.3Hz, 1H), 3.58 (dd, J=21.7, 16.9Hz, 1H), 3.24 (s, 3H), 2.65-2.40 (m, 1H), 2.24-2.08 (m, 1H), 1.98-1.79 (m, 1H), 1.74-1.62 (m, 1H)。<sup>19</sup>F NMR (376MHz、CDCl<sub>3</sub>) δ-110.4 (t, J=8.7Hz)、-157.3 (m)、-170.6 (m)。C<sub>22</sub>H<sub>17</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>SO<sub>3</sub>Na的ESIMS[M+Na]<sup>+</sup>, 计算值469.1, 实测值469.1。

[1140] 分析方法:

[1141] LC:Agilent 1100系列;质谱仪:Agilent G6120BA,单四极杆

[1142] LC-MS方法:Agilent Zorbax Eclipse Plus C18, 4.6×100mm, 3.5μM, 35°C, 1.5mL/min流速, 2.5分钟0%至100% B梯度和0.5分钟在100% B下的洗涤;A=0.1%甲酸/5%乙腈/94.9%水;B=0.1%甲酸/5%水/94.9%乙腈

[1143] 快速柱:ISCO Rf+

[1144] 反相HPLC:ISCO-EZ或Agilent 1260;柱:Kinetex 5μm EVO C18 100A;250×21.2mm(Phenomenex)

[1145] 生物实施例

[1146] HIF-2α荧光素酶786-0细胞系的产生:

[1147] 根据制造商的指南,通过用Cignal Lenti HIF Luc Reporter慢病毒(CLS-007L, Qiagen)转导786-0细胞(ATCC, CRL-1932)来产生稳定的细胞系。简而言之,用慢病毒以25的感染复数(MOI)转导0.3×10<sup>6</sup>个786-0细胞,持续24小时。转导后,向细胞中补充补加有10% FBS(目录号A3160502, Gibco)、2mM GlutaMax(目录号35050-061, Invitrogen)和100单位的青霉素和100μg链霉素/mL(目录号15070063, Thermo Fisher)的新鲜RPMI 1640培养基(目录号11875085, Thermo Fisher),再持续24小时。在含有4μg/mL嘌呤霉素的细胞培养基中进行抗生素选择。在7天的抗生素选择之后,将稳定的存活细胞池扩大并用于荧光素酶报告子测定中。

[1148] HIF-2α荧光素酶报告子测定:

[1149] 在第一天,将20uL在OptiMem(目录号31985088, Thermo Fisher)中的HIF-Luc-

786-0细胞接种到384孔白色不透明板(Corning 3570)的每个孔中并在37°C和5% CO<sub>2</sub>下孵育。孵育4小时后,将20微升在OptiMem中的2X测试化合物添加到细胞中。最终测定条件包括每孔20,000个在1% DMSO中的细胞,测试化合物浓度范围为50uM至0uM。在37°C和5% CO<sub>2</sub>下孵育20小时后,按照制造商推荐的程序,使用ONE-Glo萤光素酶测定试剂(E6110, Promega)测定萤光素酶活性。简而言之,将40uL ONE-Glo萤光素酶试剂添加到每个孔中,并使用Envision 2102Multilabel Reader测量萤光素酶信号。基于DMSO(最大活性)和无细胞对照孔(基线活性)计算每个测试孔中的最大活性百分比。测试化合物的IC<sub>50</sub>值由使用标准四参数拟合方程拟合的化合物剂量响应曲线确定。

[1150] HIF-2 $\alpha$ 闪烁亲近测定法(SPA)结合测试:

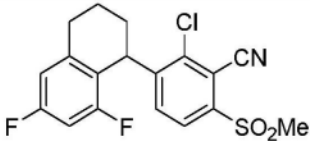
[1151] 氚标记的化合物N-(3-氯苯基)-4-硝基-2,1,3-苯并噁二唑-5-胺获自American Radiolabeled Chemicals Inc.,并且铜螯合物PVT SPA珠来自PerkinElmer(Cat# RPNQ0095)。含有PAS-B结构域(240-350)的组氨酸标记的HIF-2 $\alpha$ 蛋白质在内部制备和纯化。

[1152] 使用HP D300分配器将溶解在DMSO中的化合物分配到白色384-孔聚苯乙烯非结合平透明底板(Greiner Bio-One,目录号781903)中。将10微升在缓冲液(25mM Tris-HCl,pH 7.4,150mM NaCl,0.15%BSA和.001% Tween20)中的HIS-标记的HIF-2 $\alpha$ 蛋白添加到化合物孔中,并在室温下孵育1小时。向孔中加入10微升SPA珠混合物,并再孵育45分钟,然后加入10uL的<sup>3</sup>H-示踪剂溶液。最终测定条件包括每孔含有50nM HIF-2 $\alpha$ 蛋白质、25nM放射性标记的示踪剂和3ug珠以及于2%DMSO中的化合物。使用用于发光检测的MicroBeta微孔板计数器(PerkinElmer)读取板。测试化合物的IC<sub>50</sub>值由使用标准四参数拟合方程拟合的化合物剂量响应曲线确定并列在表1、表2和表3中。

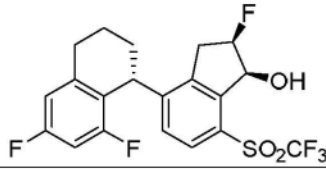
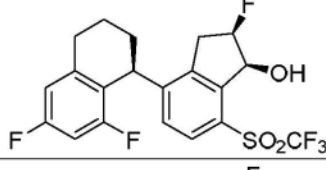
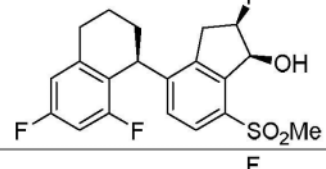
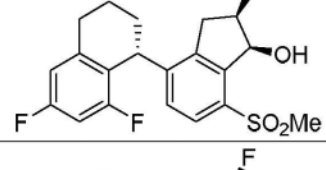
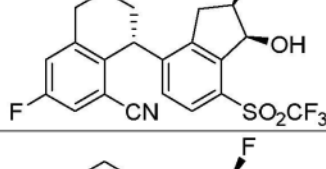
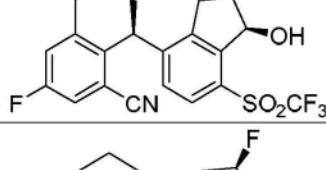
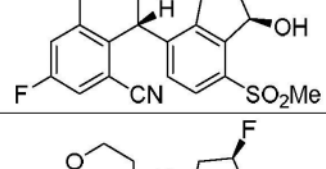
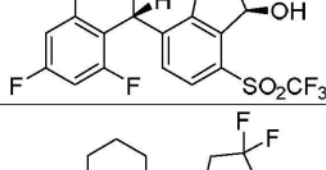
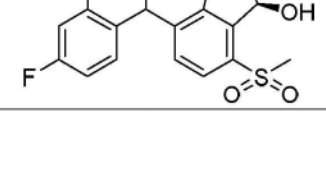
[1153] 表1

[1154] 所选化合物的效力

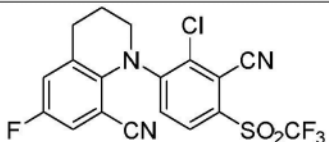
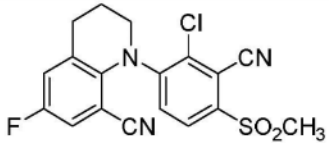
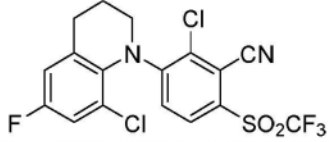

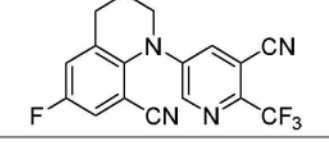
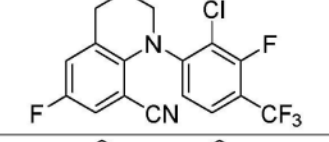
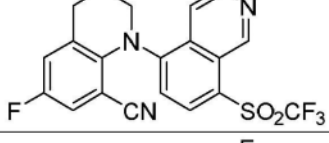
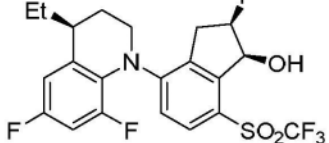
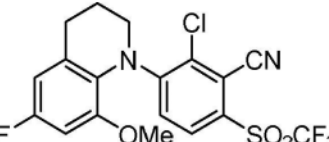
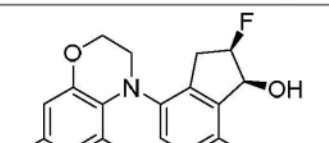
[1155] 小于100nM(+++),100nM至1 $\mu$ M(++),大于1 $\mu$ M(+)

| 实施例#        | 结构  | HIF-2 $\alpha$ 闪烁亲近测定法 | HIF-2 $\alpha$ 萤光素酶测定 |
|-------------|---|------------------------|-----------------------|
| [1156]<br>1 |  | ++                     | +                     |

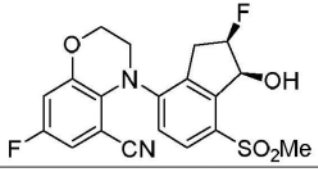
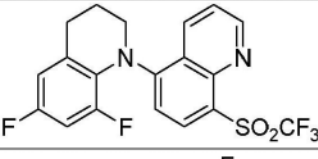

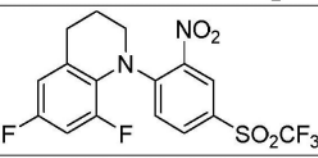

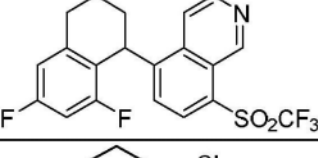
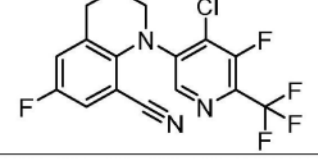
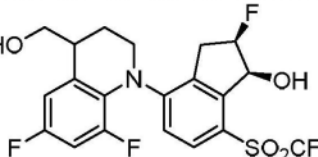
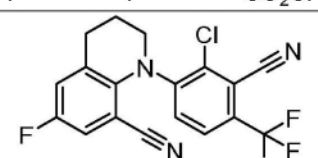
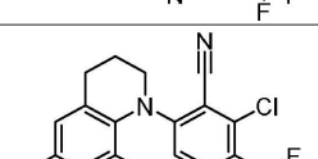
[1157]

|    |   |     |     |
|----|---|-----|-----|
| 2a |    | +++ | +++ |
| 2b |    | ++  | ++  |
| 3  |    | +   | +   |
| 4  |    | +++ | ++  |
| 5  |   | +++ | +++ |
| 6  |  | +   | +   |
| 7  |  | +++ | +++ |
| 8  |  | ++  | ++  |
| 9  |  | ++  | ++  |

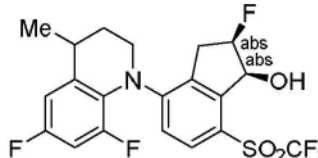
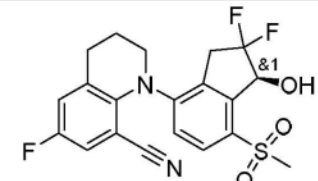
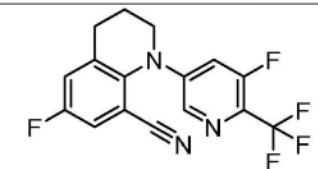
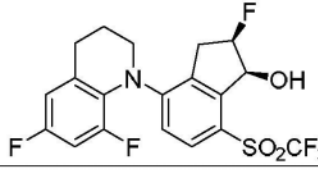
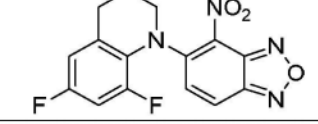
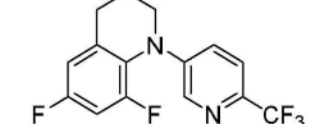
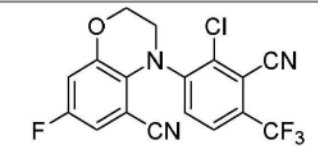
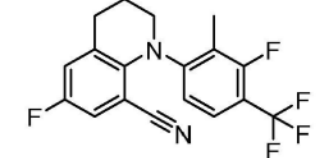
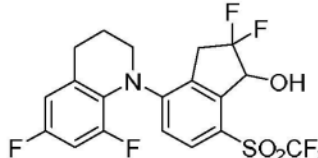
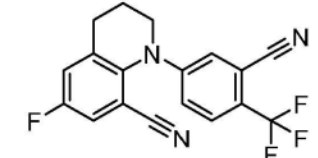
[1158]

|    |   |     |     |
|----|---|-----|-----|
| 10 |    | +++ | +++ |
| 11 |    | ++  | ++  |
| 12 |    | ++  | +   |
| 13 |    | ++  | +   |
| 14 |    | ++  | ++  |
| 15 |   | ++  | ++  |
| 16 |  | ++  | ++  |
| 17 |  | ++  | ++  |
| 18 |  | +   | +   |
| 19 |  | ++  | ++  |

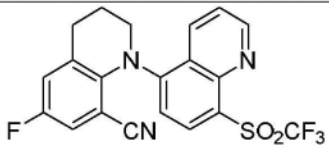
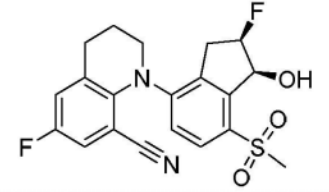
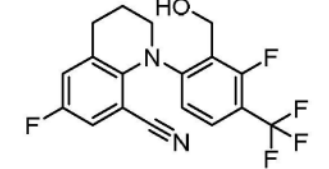
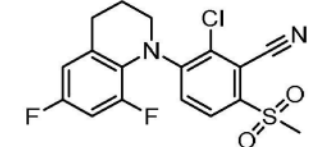
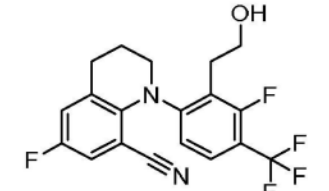
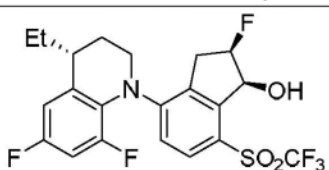
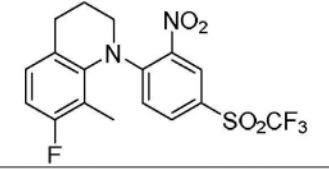
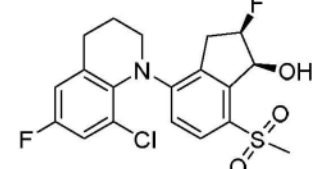
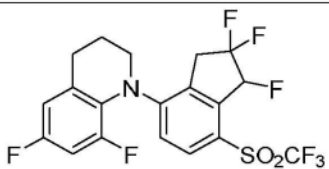
[1159]

|    |   |    |    |
|----|---|----|----|
| 20 |    | +  | +  |
| 21 |    | +  | +  |
| 22 |    | ++ | +  |
| 23 |    | +  | +  |
| 24 |    | +  | +  |
| 25 |   | +  | +  |
| 26 |  | ++ | ++ |
| 27 |  | ++ | ++ |
| 28 |  | ++ | ++ |
| 29 |  | ++ | ++ |

[1160]

|    |   |     |    |
|----|---|-----|----|
| 30 |    | ++  | ++ |
| 31 |    | ++  | ++ |
| 32 |    | ++  | ++ |
| 33 |    | ++  | ++ |
| 34 |   | +   | ++ |
| 35 |  | +   | ++ |
| 36 |  | ++  | ++ |
| 37 |  | ++  | ++ |
| 38 |  | ++  | ++ |
| 39 |  | +++ | +  |

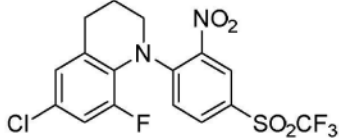
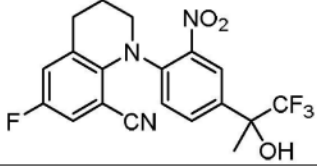
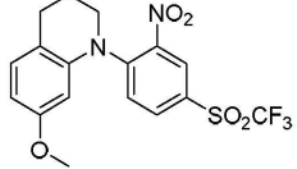
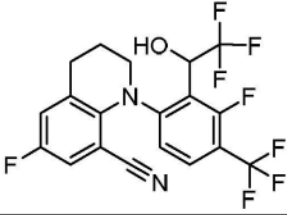
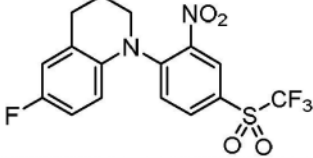
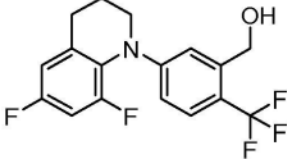
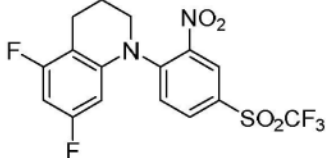
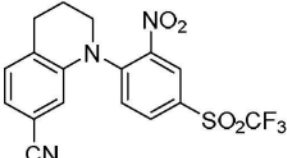
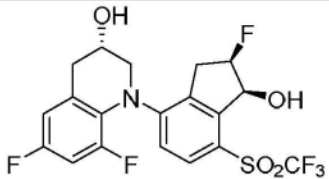
[1161]

|    |   |    |   |
|----|---|----|---|
| 40 |    | ++ | + |
| 41 |    | ++ | + |
| 42 |    | ++ | + |
| 43 |    | ++ | + |
| 44 |   | +  | + |
| 45 |  | ++ | + |
| 46 |  | +  | + |
| 47 |  | ++ | + |
| 48 |  | ++ | + |

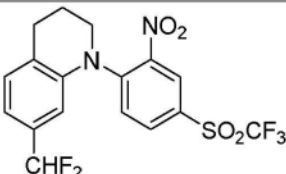
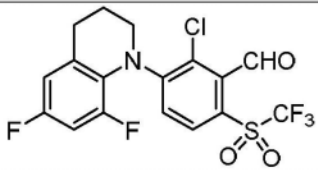
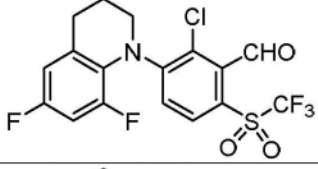
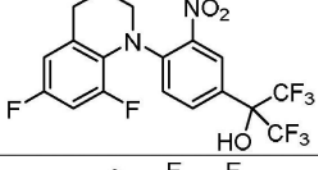
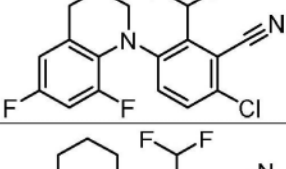
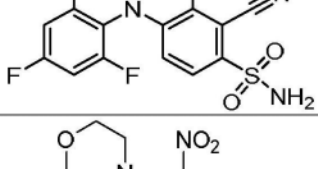
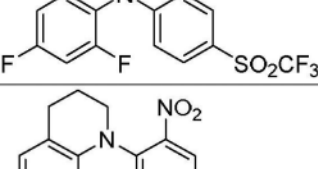
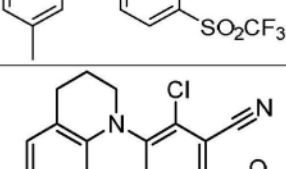
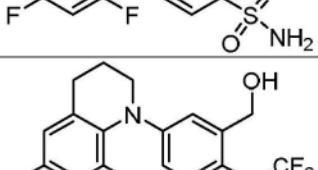
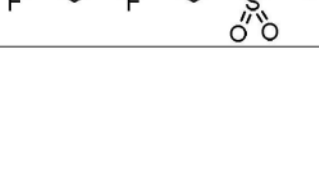
[1162]

|    |  |    |   |
|----|--|----|---|
| 49 |  | ++ | + |
| 50 |  | +  | + |
| 51 |  | +  | + |
| 52 |  | ++ | + |
| 53 |  | +  | + |
| 54 |  | +  | + |
| 55 |  | +  | + |
| 56 |  | ++ | + |
| 57 |  | +  | + |

[1163]

|    |   |   |   |
|----|---|---|---|
| 58 |    | + | + |
| 59 |    | + | + |
| 60 |    | + | + |
| 61 |    | + | + |
| 62 |   | + | + |
| 63 |  | + | + |
| 64 |  | + | + |
| 65 |  | + | + |
| 66 |  | + | + |

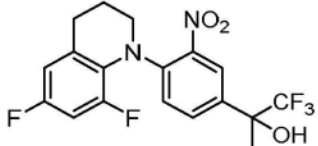
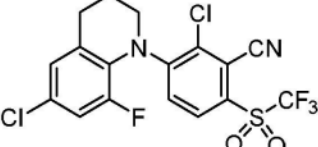
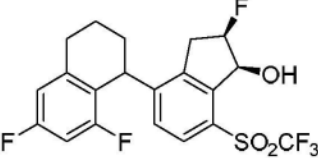
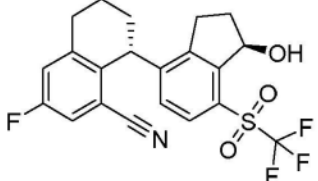
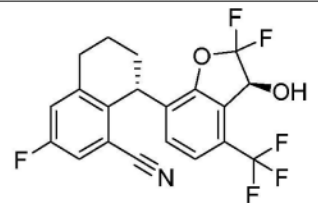
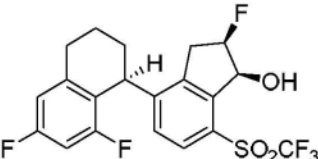
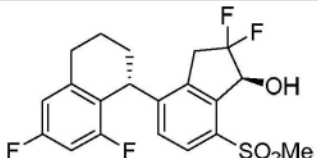
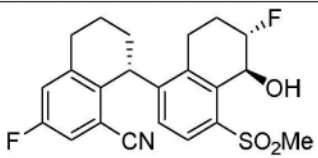
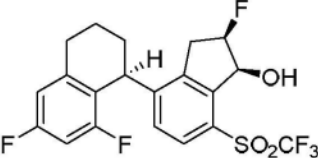
[1164]

|    |   |      |   |
|----|---|------|---|
| 67 |    | n.d. | + |
| 68 |    | +    | + |
| 69 |    | ++   | + |
| 70 |    | +    | + |
| 71 |   | +    | + |
| 72 |  | +    | + |
| 73 |  | +    | + |
| 74 |  | +    | + |
| 75 |  | +    | + |
| 76 |  | +    | + |

[1165]

|    |  |      |   |
|----|--|------|---|
| 77 |  | +    | + |
| 78 |  | +    | + |
| 79 |  | +    | + |
| 80 |  | +    | + |
| 81 |  | +    | + |
| 82 |  | n.d. | + |
| 83 |  | +    | + |
| 84 |  | +    | + |
| 85 |  | +    | + |
| 86 |  | +    | + |

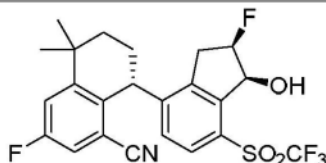
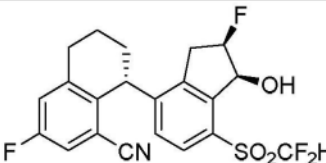
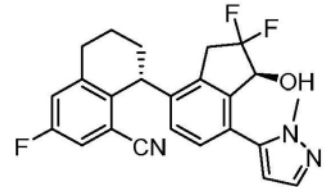
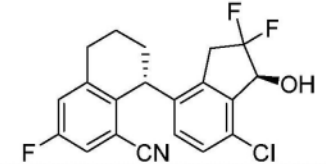
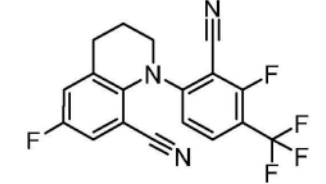
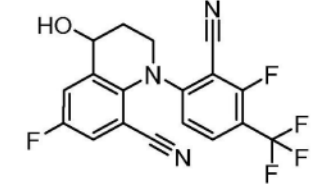
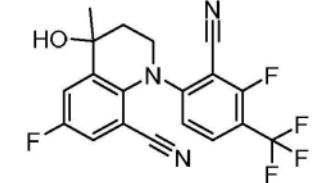
[1166]

|    |   |     |     |
|----|---|-----|-----|
| 87 |    | +   | +   |
| 88 |    | +   | +   |
| 89 |    | +++ | +++ |
| 90 |    | +++ | +++ |
| 91 |   | +++ | +++ |
| 92 |  | ++  | ++  |
| 93 |  | +++ | ++  |
| 94 |  | ++  | ++  |
| 95 |  | ++  | ++  |

|               |  |    |    |
|---------------|--|----|----|
| 96            |  | ++ | ++ |
| 97            |  | ++ | ++ |
| 98            |  | ++ | ++ |
| 99            |  | ++ | ++ |
| [1167]<br>100 |  | ++ | ++ |
| 101           |  | ++ | +  |
| 102           |  | +  | +  |
| 103           |  | +  | +  |
| 104           |  | +  | +  |

[1168]

|     |  |   |   |
|-----|--|---|---|
| 105 |  | + | + |
| 106 |  | + | + |
| 107 |  | + | + |
| 108 |  | + | + |
| 109 |  | + | + |
| 110 |  | + | + |
| 111 |  | + | + |
| 112 |  | + | + |
| 113 |  | + | + |

|        |     |   |     |     |
|--------|-----|---|-----|-----|
|        | 114 |    | +++ | +++ |
|        | 115 |    | +++ | +++ |
|        | 116 |    | +++ | +++ |
| [1169] | 117 |    | ++  | ++  |
|        | 118 |   | ++  | ++  |
|        | 119 |  | +   | ++  |
|        | 120 |  | ++  | ++  |

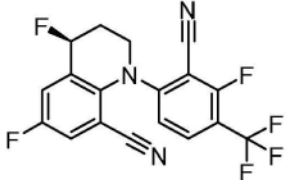
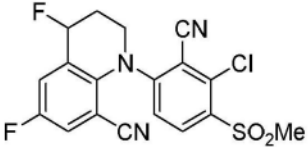
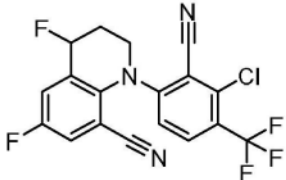
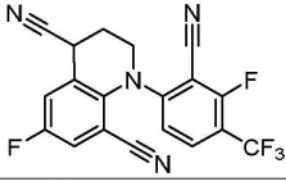
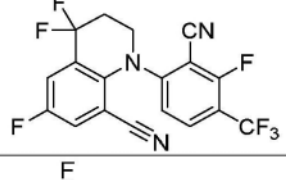
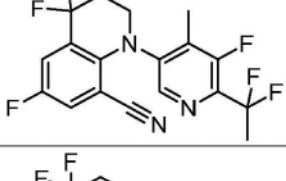
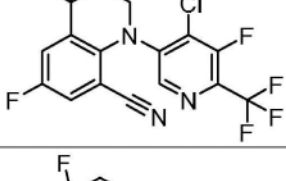
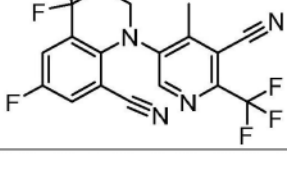
[1170] 表2

[1171] 所选化合物的效力小于100nM(+++), 100nM至1 $\mu$ M(++), 大于1 $\mu$ M(+)

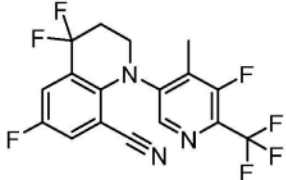
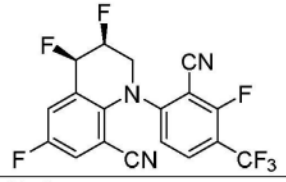
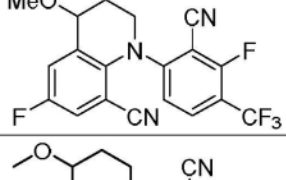
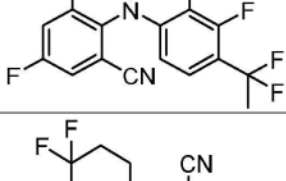
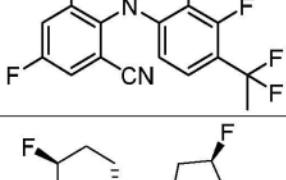
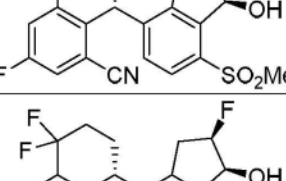
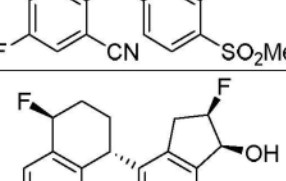
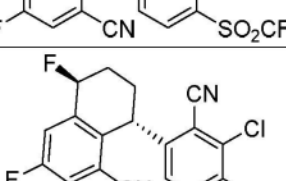

[1172]

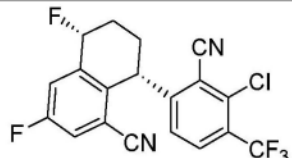
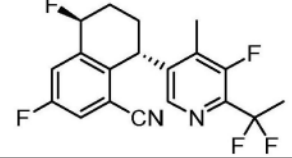
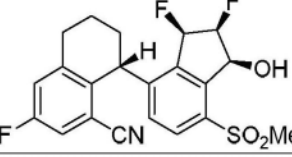
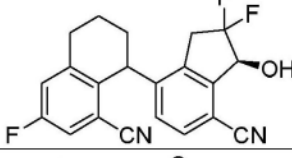
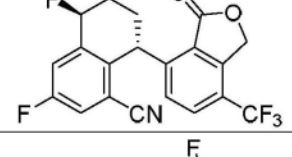
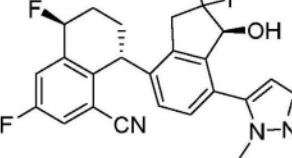
| 实施例# | 结构 | HIF-2 $\alpha$ 荧光素酶测定 | HIF-2 $\alpha$ 闪烁亲近测定法 |
|------|----|-----------------------|------------------------|
|------|----|-----------------------|------------------------|

[1173]

|     |   |     |     |
|-----|---|-----|-----|
| 121 |    | +++ | +++ |
| 122 |    | +++ | +++ |
| 123 |    | +++ | +++ |
| 124 |    | +++ | +++ |
| 125 |   | +++ | +++ |
| 126 |  | +++ | +++ |
| 127 |  | +++ | +++ |
| 128 |  | +++ | +++ |

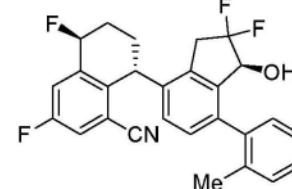
[1174]

|     |   |     |     |
|-----|---|-----|-----|
| 129 |    | +++ | +++ |
| 130 |    | +++ | +++ |
| 131 |    | +++ | +++ |
| 132 |    | +++ | +++ |
| 133 |   | +++ | +++ |
| 134 |  | +++ | +++ |
| 135 |  | +++ | +++ |
| 136 |  | +++ | +++ |
| 137 |  | +++ | +++ |

|     |   |     |     |
|-----|---|-----|-----|
| 138 |    | ++  | +   |
| 139 |    | +++ | +++ |
| 140 |    | +++ | +++ |
| 141 |    | +++ | +++ |
| 142 |   | +++ | +++ |
| 143 |  | +++ | +++ |

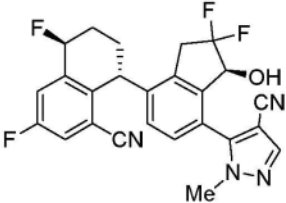
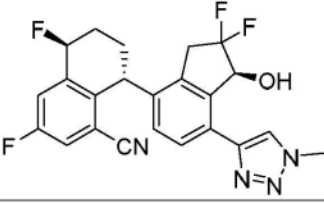
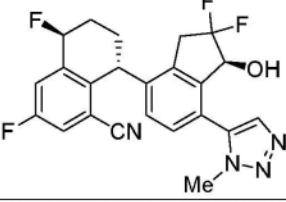
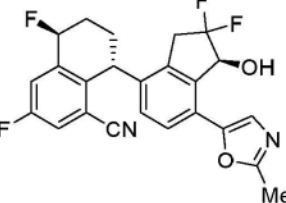
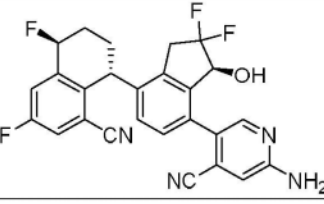
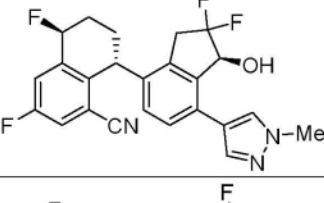
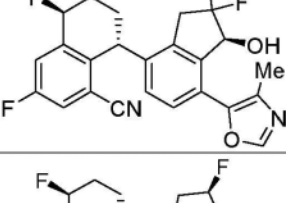
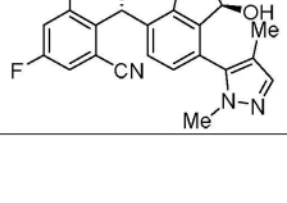
[1176] 表3

[1177] 所选化合物的效力小于100nM(+++), 100nM至1μM(++), 大于1μM(+)

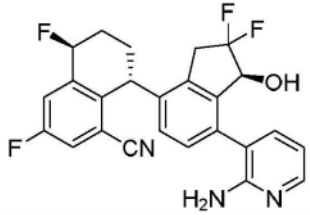
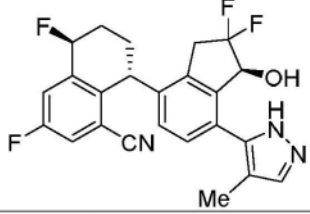
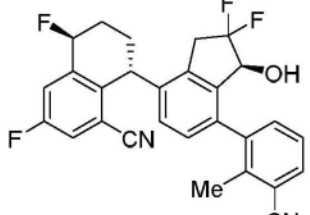
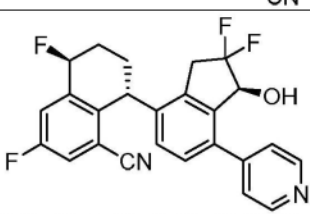
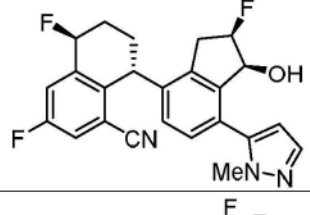
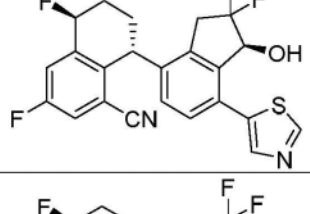
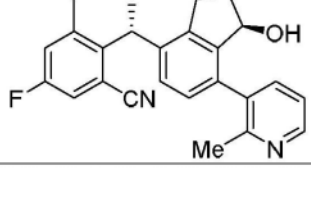
| 实施例# | 结构  | HIF-2α 荧光素酶测定 | HIF-2α 闪烁亲近测定法 |
|------|---|---------------|----------------|
| 144  |  | +++           | -              |

[1178]

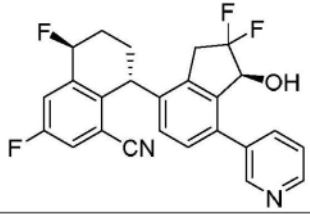
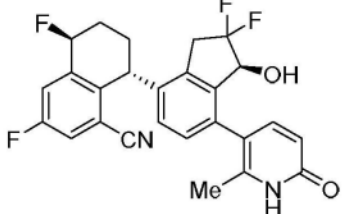
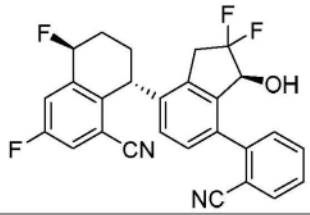
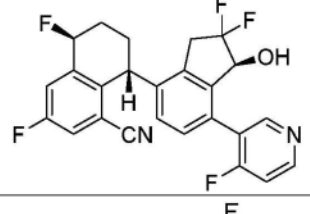
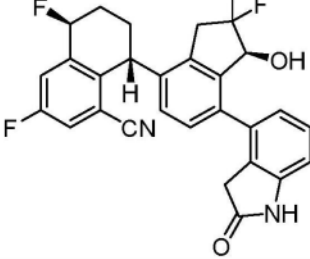
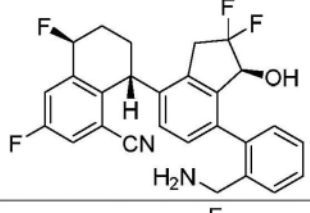
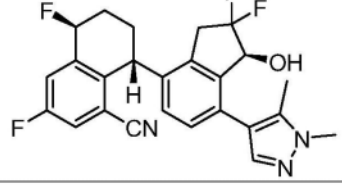
[1179]

|     |   |     |     |
|-----|---|-----|-----|
| 145 |    | +++ | +++ |
| 146 |    | +++ | -   |
| 147 |    | +++ | +++ |
| 148 |   | ++  | -   |
| 149 |  | +++ | -   |
| 150 |  | ++  | -   |
| 151 |  | +++ | -   |
| 152 |  | +++ | +++ |

[1180]

|     |   |     |      |
|-----|---|-----|------|
| 153 |    | +++ | +++  |
| 154 |    | +++ | +++  |
| 155 |    | +++ | -    |
| 156 |   | ++  | -    |
| 157 |  | +++ | +++- |
| 158 |  | +++ | -    |
| 159 |  | +++ | +++  |

[1181]

|     |   |     |     |
|-----|---|-----|-----|
| 160 |    | +++ | -   |
| 161 |    | ++  | -   |
| 162 |    | +++ | +++ |
| 163 |   | +++ | -   |
| 164 |  | ++  | -   |
| 165 |  | ++  | -   |
| 166 |  | +++ | +++ |

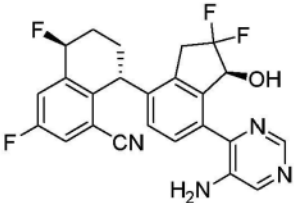
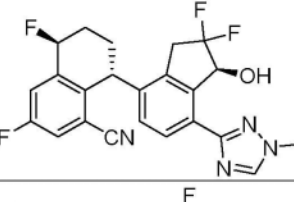
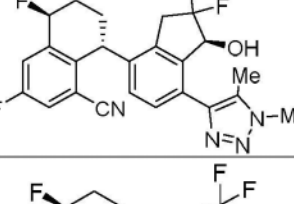
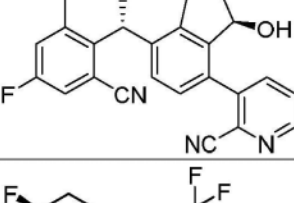
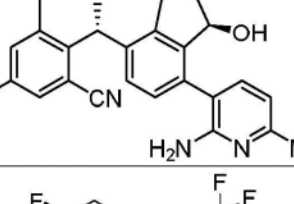
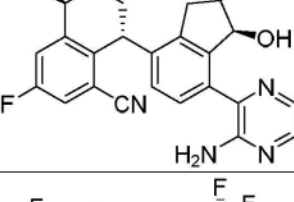
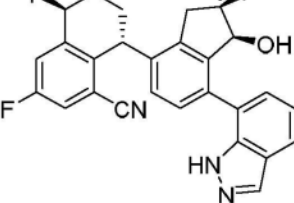
[1182]

|     |  |     |     |
|-----|--|-----|-----|
| 167 |  | +++ | +++ |
| 168 |  | +++ | -   |
| 169 |  | +++ | -   |
| 170 |  | +++ | -   |
| 171 |  | +++ | -   |
| 172 |  | +   | -   |
| 173 |  | +++ | +++ |

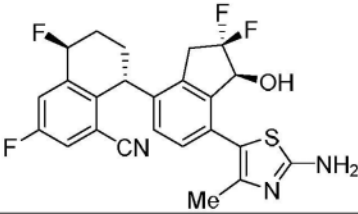
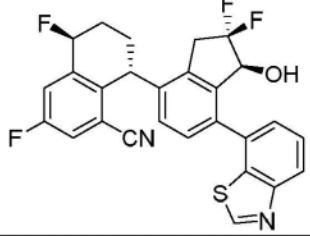
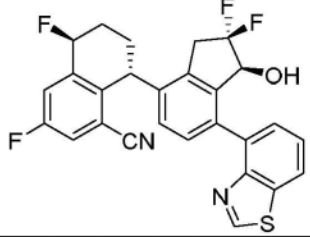
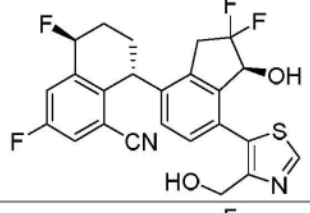
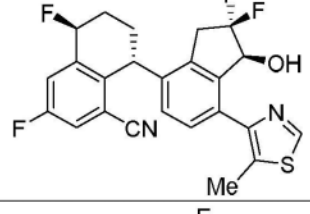
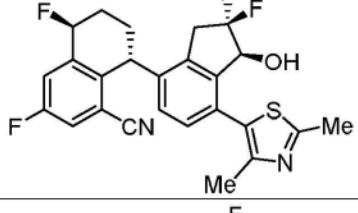
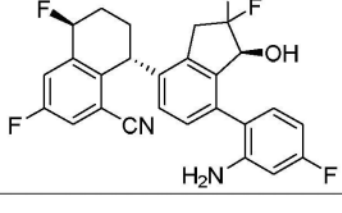
[1183]

|     |  |     |     |
|-----|--|-----|-----|
| 174 |  | +++ | +++ |
| 175 |  | +++ | -   |
| 176 |  | +++ | -   |
| 177 |  | +++ | -   |
| 178 |  | ++  | -   |
| 179 |  | +++ | -   |
| 180 |  | +++ | -   |

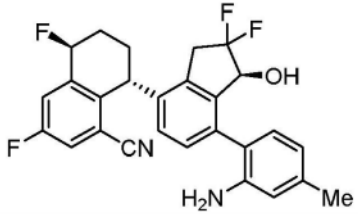
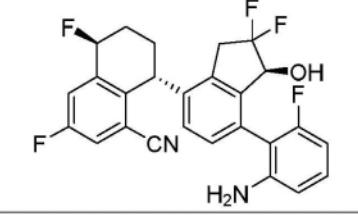
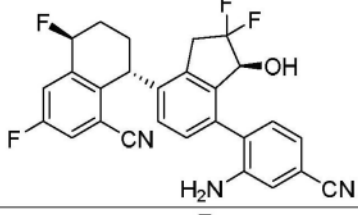
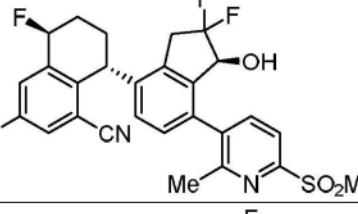
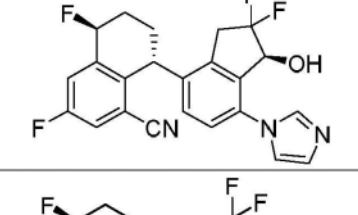
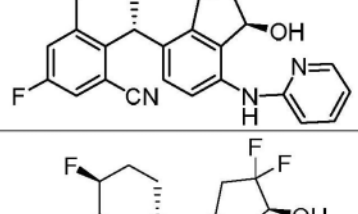
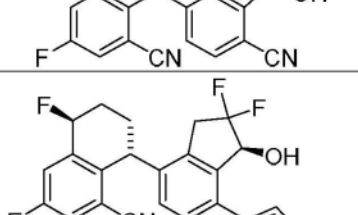
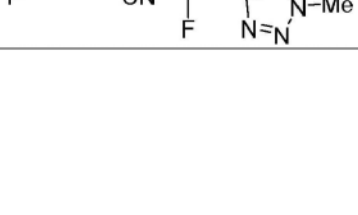
[1184]

|     |   |     |   |
|-----|---|-----|---|
| 181 |    | ++  | - |
| 182 |    | ++  | - |
| 183 |    | ++  | - |
| 184 |   | +++ | - |
| 185 |  | +++ | - |
| 186 |  | +++ | - |
| 187 |  | +++ | - |

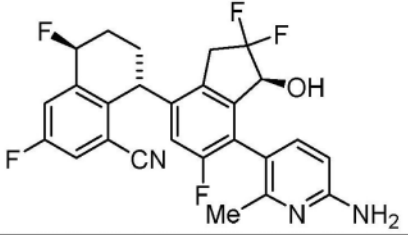
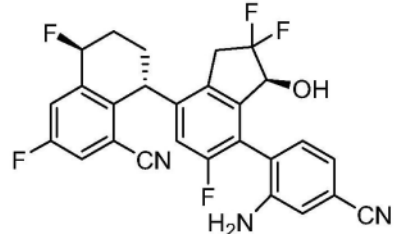
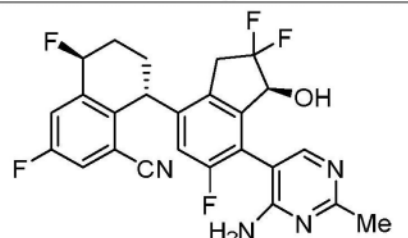
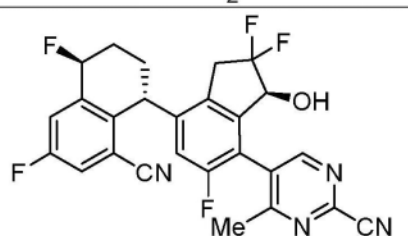
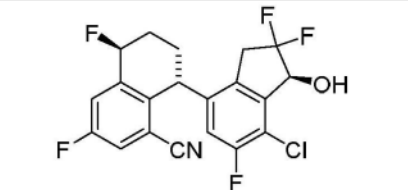
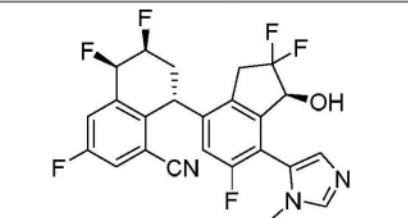
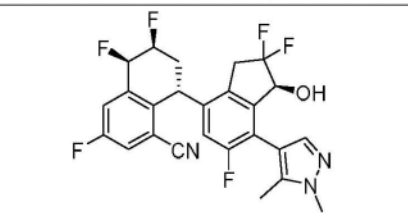
[1185]

|     |   |     |   |
|-----|---|-----|---|
| 188 |    | ++  | - |
| 189 |    | +++ | - |
| 190 |    | ++  | - |
| 191 |   | +++ | - |
| 192 |  | +++ | - |
| 193 |  | +++ | - |
| 194 |  | +++ | - |

[1186]

|     |   |     |   |
|-----|---|-----|---|
| 195 |    | +++ | - |
| 196 |    | +++ | - |
| 197 |    | +++ | - |
| 198 |   | ++  | - |
| 199 |  | +++ | - |
| 200 |  | ++  | - |
| 201 |  | +++ | - |
| 202 |  | +++ | - |

[1187]

|     |   |     |   |
|-----|---|-----|---|
| 203 |    | +++ | - |
| 204 |    | +++ | - |
| 205 |    | +++ | - |
| 206 |   | +++ | - |
| 207 |  | +++ | - |
| 208 |  | +++ | - |
| 209 |  | +++ | - |

[1188]

|     |  |     |     |
|-----|--|-----|-----|
| 210 |  | +++ | -   |
| 211 |  | +++ | -   |
| 212 |  | +++ | -   |
| 213 |  | +++ | +++ |
| 214 |  | ++  | -   |
| 215 |  | +++ | +++ |
| 216 |  | +++ | -   |

[1189]

|     |  |     |   |
|-----|--|-----|---|
| 217 |  | +++ | - |
| 218 |  | +++ | - |
| 219 |  | +++ | - |
| 220 |  | +++ | - |
| 221 |  | +++ | - |
| 222 |  | +++ | - |
| 223 |  | ++  |   |
| 224 |  | ++  |   |

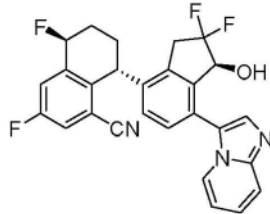
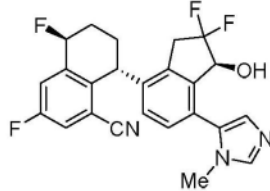
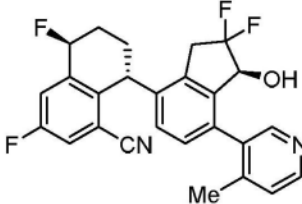
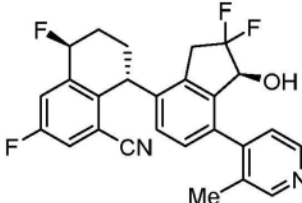
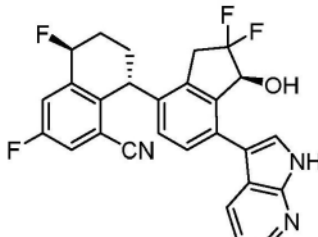
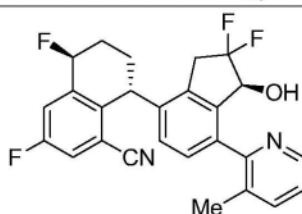
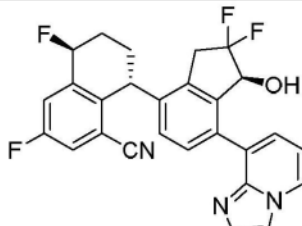
[1190]

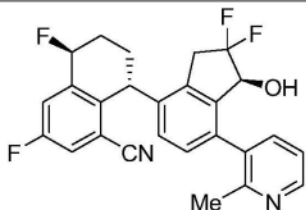
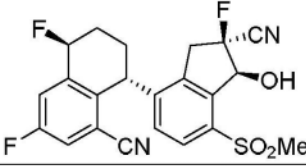
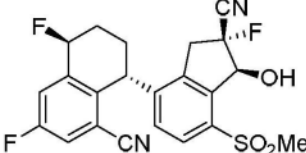
|     |  |     |  |
|-----|--|-----|--|
| 225 |  | +++ |  |
| 226 |  | +++ |  |
| 227 |  | ++  |  |
| 228 |  | +++ |  |
| 229 |  | +++ |  |
| 230 |  | +++ |  |
| 231 |  | ++  |  |

[1191]

|     |  |     |  |
|-----|--|-----|--|
| 232 |  | +++ |  |
| 233 |  | ++  |  |
| 234 |  | +++ |  |
| 235 |  | +++ |  |
| 236 |  | +++ |  |
| 237 |  | +++ |  |
| 238 |  | ++  |  |

[1192]

|     |   |     |     |
|-----|---|-----|-----|
| 239 |    | +++ |     |
| 240 |    | +++ | +++ |
| 241 |    | +++ | +++ |
| 242 |   | +++ | +++ |
| 243 |  | ++  |     |
| 244 |  | +++ |     |
| 245 |  | ++  |     |

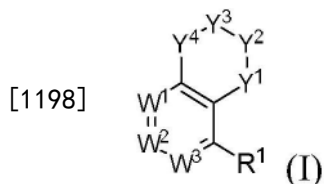
|            |   |     |   |
|------------|---|-----|---|
| 246        |  | ++  |   |
| [1193] 247 |  | +++ | - |
| 248        |  | ++  | - |

[1194] 本文描述了本发明的特定实施方案,包括发明人已知的用于实施本发明的最佳模式。在阅读了上述描述后,所公开的实施方案的变化对于本领域的工作人员来说是显而易见的,并且预计那些熟练的技术人员可能会适当地采用这样的变化。因此,意图本发明能以不同于本文具体描述的方式实施,并且本发明包括如适用法律允许的所附权利要求书中所列举主题的所有修改和等同物。此外,除非本文另有说明或者与上下文明显矛盾,否则本发明涵盖上述要素在其所有可能变型中的任何组合。

[1195] 本说明书中引用的所有出版物、专利申请、登录号和其他参考文献通过引用并入本文,就好像每个单独的出版物或专利申请被具体地和单独地指出通过引用并入一样。

[1196] 本发明涉及:

[1197] 1. 式 (I) 表示的化合物



[1199] 或其药学上可接受的盐,其中:

[1200]  $Y^1$ 、 $Y^2$ 、 $Y^3$ 和 $Y^4$ 各自独立地选自 $CR^2R^3$ 、 $NR^4$ 、 $CR^6R^7$ 、 $NR^7$ 、O、 $SO_2$ 和键;且 $Y^1$ 、 $Y^2$ 、 $Y^3$ 和 $Y^4$ 中之一为 $CR^6R^7$ 或 $NR^7$ ;且 $Y^1$ 、 $Y^2$ 、 $Y^3$ 和 $Y^4$ 中不超过一个为键;

[1201]  $W^1$ 、 $W^2$ 和 $W^3$ 各自独立地选自 $CR^5$ 和N;

[1202]  $R^1$ 选自H、卤素、羟基、CN、 $NO_2$ 、 $-NR^aR^b$ 、 $C_{1-4}$ 烷基、 $C_{1-4}$ 卤代烷基、 $C_{1-4}$ 烷氧基、 $C_{1-4}$ 卤代烷氧基、 $C_{1-4}$ 羟基烷基、 $C_{1-4}$ 烷氧基 $C_{1-4}$ 烷基、 $C_{3-8}$ 环烷基、 $-S(O)_2R^a$ 、 $-C(O)NR^aR^b$ 、 $-S(O)(=NH)R^a$ 和 $-S(O)_2NR^aR^b$ ;

[1203] 各个 $R^2$ 和 $R^3$ 各自独立地选自H、卤素、CN、 $NO_2$ 、OH、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 卤代烷基、 $C_{1-6}$ 烷氧基、 $C_{1-6}$ 卤代烷氧基、 $C_{1-6}$ 羟基烷基、 $C_{1-4}$ 烷氧基 $C_{1-4}$ 烷基、 $C_{3-8}$ 环烷基、 $-S(O)_2R^a$ 、 $-CO_2R^a$ 、 $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)NR^aR^b$ 、 $-S(O)_2NR^aR^b$ 、 $-S(O)(=NH)R^a$ 和 $-NR^aR^b$ ;

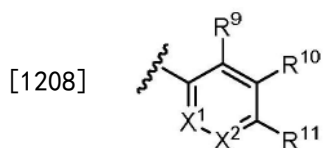
[1204] 各个 $R^4$ 独立地选自H、 $C_{1-4}$ 烷基、 $C_{3-8}$ 环烷基和 $-C(O)R^a$ ,

[1205] 各个 $R^5$ 独立地选自H、卤素、CN、 $NO_2$ 、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 卤代烷基、 $C_{1-6}$ 烷氧基、 $C_{1-6}$ 卤代烷

氧基、 $C_{1-6}$ 羟基烷基、 $C_{1-4}$ 烷氧基、 $C_{1-4}$ 烷基、 $C_{3-8}$ 环烷基、 $-S(O)_2R^a$ 、 $-CO_2R^a$ 、 $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)NR^aR^b$ 、 $-S(O)_2NR^aR^b$ 、 $-S(O)(=NH)R^a$ 和 $-NR^aR^b$ ;

[1206]  $R^6$ 选自H、 $C_{1-4}$ 烷基、OH、F和CN;

[1207]  $R^7$ 为具有下式的基团:



[1209] 其中:

[1210]  $X^1$ 为N或 $CR^{8a}$ ;

[1211]  $X^2$ 为N或 $CR^{8b}$ ;

[1212]  $R^{8a}$ 和 $R^{8b}$ 独立地选自H、卤素、CN、 $NO_2$ 、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 卤代烷基、 $C_{1-6}$ 烷氧基、 $C_{1-6}$ 卤代烷氧基、 $C_{1-6}$ 羟基烷基、 $C_{1-4}$ 烷氧基、 $C_{1-4}$ 烷基、 $C_{3-6}$ 环烷基、 $-C(O)NR^aR^b$ 、 $-S(O)_2NR^aR^b$ 和 $-S(O)_2R^a$ ;

[1213]  $R^9$ 和 $R^{10}$ 独立地选自H、卤素、CN、 $NO_2$ 、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 卤代烷基、 $C_{1-6}$ 烷氧基、 $C_{1-6}$ 卤代烷氧基、 $C_{1-6}$ 羟基烷基、 $C_{1-6}$ 羟基卤代烷基、 $C_{1-4}$ 烷氧基、 $C_{1-4}$ 烷基、 $C_{3-8}$ 环烷基、 $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-C(O)NR^aR^b$ 、 $-S(O)_2NR^aR^b$ 和 $-S(O)_2R^a$ ;

[1214]  $R^{11}$ 选自H、卤素、CN、 $NO_2$ 、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 卤代烷基、 $C_{1-6}$ 烷氧基、 $C_{1-6}$ 卤代烷氧基、 $C_{1-6}$ 羟基烷基、 $C_{1-6}$ 羟基卤代烷基、 $C_{1-4}$ 烷氧基、 $C_{1-4}$ 烷基、 $C_{3-8}$ 环烷基、 $-C(O)NR^cR^b$ 、 $-S(O)_2NR^cR^b$ 、 $-S(O)(=NH)R^c$ 、 $-S(O)_2R^c$ 和具有1-3个选自N、O和S的杂原子作为环顶点的5-或6-元杂环或杂芳环;其中所述杂环或杂芳环任选取代有1至3个独立选自以下的成员:卤素、CN、 $NO_2$ 、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 卤代烷基、 $C_{1-6}$ 烷氧基、 $C_{1-6}$ 卤代烷氧基、 $C_{1-6}$ 羟基烷基、 $C_{1-6}$ 羟基卤代烷基和 $C_{1-4}$ 烷氧基、 $C_{1-4}$ 烷基;

[1215] 或 $R^9$ 和 $R^{10}$ 结合以形成5-元碳环或杂环或6-元碳环、杂环或杂芳环,其任选取代有一个或多个独立选自以下的取代基: $R^{12}$ 、 $R^{13}$ 、 $R^{14}$ 、 $R^{15}$ 、 $R^{16}$ 、 $R^{17}$ 、 $R^{18}$ 和 $R^{19}$ ,所述杂环或杂芳环各自具有1-4个选自N、O和S的杂原子作为环顶点;

[1216] 或 $R^{10}$ 和 $R^{11}$ 结合以形成5-或6-元碳环、杂环或杂芳环,其任选取代有一个或多个独立选自以下的取代基: $R^{12}$ 、 $R^{13}$ 、 $R^{14}$ 、 $R^{15}$ 、 $R^{16}$ 、 $R^{17}$ 、 $R^{18}$ 和 $R^{19}$ ,所述杂环或杂芳环各自具有1-4个选自N、O和S的杂原子作为环顶点;

[1217]  $R^{12}$ 、 $R^{13}$ 、 $R^{14}$ 、 $R^{15}$ 、 $R^{16}$ 、 $R^{17}$ 、 $R^{18}$ 和 $R^{19}$ 各自独立地选自H、卤素、CN、OH、 $C_{1-4}$ 烷基、 $C_{1-4}$ 卤代烷基、 $C_{1-4}$ 烷氧基、 $C_{1-4}$ 卤代烷氧基、 $C_{1-4}$ 羟基烷基、 $C_{1-4}$ 烷氧基、 $C_{1-4}$ 烷基和 $-NR^aR^b$ ;或相同碳原子上的两个 $R^{12}$ 、 $R^{13}$ 、 $R^{14}$ 、 $R^{15}$ 、 $R^{16}$ 、 $R^{17}$ 、 $R^{18}$ 和 $R^{19}$ 基团结合以形成氧代基团;

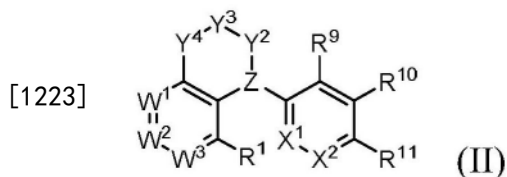
[1218] 各个 $R^a$ 和 $R^b$ 独立地选自H、 $C_{1-8}$ 烷基、 $C_{1-8}$ 烷氧基、 $C_{1-8}$ 卤代烷基、 $C_{1-8}$ 卤代烷氧基和 $C_{1-8}$ 羟基烷基,且

[1219]  $R^c$ ,当存在时,选自H、 $C_{1-8}$ 烷基、 $C_{1-8}$ 烷氧基、 $C_{1-8}$ 卤代烷基、 $C_{1-8}$ 卤代烷氧基、 $C_{1-8}$ 羟基烷基、 $C_{3-6}$ 环烷基、3-至6-元杂环烷基和5-或6-元杂芳基,所述杂环烷基或杂芳基环各自具有1-4个选自N、O和S的杂原子作为环顶点。

[1220] 2. 实施方案1所述的化合物,或其药学上可接受的盐、水合物或溶剂化物,其中 $Y^2$ 、 $Y^3$ 和 $Y^4$ 各自为 $CR^2R^3$ 。

[1221] 3. 实施方案1所述的化合物,或其药学上可接受的盐、水合物或溶剂化物,其中 $Y^2$ 和 $Y^3$ 各自为 $CR^2R^3$ ,且 $Y^4$ 为键。

[1222] 4. 化合物,或其药学上可接受的盐、水合物或溶剂化物,所述化合物具有式(II):



[1224] 其中

[1225] Z为N或CR<sup>6</sup>;

[1226] Y<sup>2</sup>、Y<sup>3</sup>和Y<sup>4</sup>各自独立地选自CR<sup>2</sup>R<sup>3</sup>、NR<sup>4</sup>、O、SO<sub>2</sub>和键;且Y<sup>2</sup>、Y<sup>3</sup>和Y<sup>4</sup>中不超过一个为键;

[1227] W<sup>1</sup>、W<sup>2</sup>和W<sup>3</sup>各自独立地选自CR<sup>5</sup>和N;

[1228] R<sup>1</sup>选自H、卤素、羟基、CN、NO<sub>2</sub>、-NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>、C<sub>1-4</sub>烷基、C<sub>1-4</sub>卤代烷基、C<sub>1-4</sub>烷氧基、C<sub>1-4</sub>卤代烷氧基、C<sub>1-4</sub>羟基烷基、C<sub>1-4</sub>烷氧基C<sub>1-4</sub>烷基、C<sub>3-8</sub>环烷基、-S(O)<sub>2</sub>R<sup>a</sup>、-C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>、-S(O)(=NH)R<sup>a</sup>和-S(O)<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>;

[1229] 各个R<sup>2</sup>和R<sup>3</sup>各自独立地选自H、卤素、CN、NO<sub>2</sub>、OH、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>卤代烷基、C<sub>1-6</sub>烷氧基、C<sub>1-6</sub>卤代烷氧基、C<sub>1-6</sub>羟基烷基、C<sub>1-4</sub>烷氧基C<sub>1-4</sub>烷基、C<sub>3-8</sub>环烷基、-S(O)<sub>2</sub>R<sup>a</sup>、-CO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>、-C(O)R<sup>a</sup>、-C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>、-S(O)<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>、-S(O)(=NH)R<sup>a</sup>和-NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>;

[1230] 各个R<sup>4</sup>独立地选自H、C<sub>1-4</sub>烷基、C<sub>3-8</sub>环烷基和-C(O)R<sup>a</sup>;

[1231] 各个R<sup>5</sup>独立地选自H、卤素、CN、NO<sub>2</sub>、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>卤代烷基、C<sub>1-6</sub>烷氧基、C<sub>1-6</sub>卤代烷氧基、C<sub>1-6</sub>羟基烷基、C<sub>1-4</sub>烷氧基C<sub>1-4</sub>烷基、C<sub>3-8</sub>环烷基、-S(O)<sub>2</sub>R<sup>a</sup>、-CO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>、-C(O)R<sup>a</sup>、-C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>、-S(O)<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>、-S(O)(=NH)R<sup>a</sup>和-NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>;

[1232] X<sup>1</sup>为N或CR<sup>8a</sup>;

[1233] X<sup>2</sup>为N或CR<sup>8b</sup>;

[1234] R<sup>8a</sup>和R<sup>8b</sup>独立地选自H、卤素、CN、NH<sub>2</sub>、NO<sub>2</sub>、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>卤代烷基、C<sub>1-6</sub>烷氧基、C<sub>1-6</sub>卤代烷氧基、C<sub>1-6</sub>羟基烷基、C<sub>1-4</sub>烷氧基C<sub>1-4</sub>烷基、C<sub>3-6</sub>环烷基、-C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>、-S(O)<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>和-S(O)<sub>2</sub>R<sup>a</sup>;

[1235] R<sup>9</sup>和R<sup>10</sup>独立地选自H、卤素、CN、NO<sub>2</sub>、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>卤代烷基、C<sub>1-6</sub>烷氧基、C<sub>1-6</sub>卤代烷氧基、C<sub>1-6</sub>羟基烷基、C<sub>1-6</sub>羟基卤代烷基、C<sub>1-4</sub>烷氧基C<sub>1-4</sub>烷基、C<sub>3-8</sub>环烷基、-C(O)R<sup>a</sup>、-C(O)OR<sup>a</sup>、-C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>、-S(O)<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>和-S(O)<sub>2</sub>R<sup>a</sup>;

[1236] R<sup>11</sup>选自H、卤素、CN、NO<sub>2</sub>、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>卤代烷基、C<sub>1-6</sub>烷氧基、C<sub>1-6</sub>卤代烷氧基、C<sub>1-6</sub>羟基烷基、C<sub>1-6</sub>羟基卤代烷基、C<sub>1-4</sub>烷氧基C<sub>1-4</sub>烷基、C<sub>3-8</sub>环烷基、-NR<sup>c</sup>R<sup>b</sup>、-C(O)NR<sup>c</sup>R<sup>b</sup>、-C(O)OH、-S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c</sup>R<sup>b</sup>、-S(O)(=NH)R<sup>c</sup>、-S(O)<sub>2</sub>R<sup>c</sup>、苯基、5-至6-元杂环或5-至10-元杂芳环,其中所述杂环和杂芳环具有1-3个选自N、O和S的杂原子作为环顶点;其中所述苯基任选稠合至具有1-2个选自N、O和S的杂原子作为环顶点的5-或6-元杂环;且其中所述苯基、杂环或杂芳环任选取代有1至3个独立选自以下的成员:卤素、CN、NO<sub>2</sub>、NH<sub>2</sub>、C(O)NH<sub>2</sub>、S(O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>卤代烷基、C<sub>1-6</sub>烷氧基、C<sub>1-6</sub>卤代烷氧基、C<sub>1-6</sub>羟基烷基、C<sub>1-6</sub>羟基卤代烷基和C<sub>1-4</sub>烷氧基C<sub>1-4</sub>烷基;任选地其中连接至杂环的相同碳的两个成员一起形成=CH<sub>2</sub>或氧代(=O)基团;

[1237] 或R<sup>9</sup>和R<sup>10</sup>结合以形成5-元碳环或杂环或6-元碳环、杂环或杂芳环,其任选取代有一个或多个独立选自以下的取代基:R<sup>12</sup>、R<sup>13</sup>、R<sup>14</sup>、R<sup>15</sup>、R<sup>16</sup>、R<sup>17</sup>、R<sup>18</sup>和R<sup>19</sup>,所述杂环或杂芳环各自具有1-4个选自N、O和S的杂原子作为环顶点;

[1238] 或R<sup>10</sup>和R<sup>11</sup>结合以形成5-或6-元碳环、杂环或杂芳环,其任选取代有一个或多个独

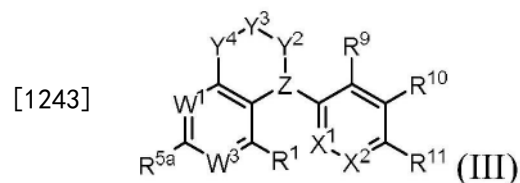
立选自以下的取代基： $R^{12}$ 、 $R^{13}$ 、 $R^{14}$ 、 $R^{15}$ 、 $R^{16}$ 、 $R^{17}$ 、 $R^{18}$ 和 $R^{19}$ ，所述杂环或杂芳环各自具有1-4个选自N、O和S的杂原子作为环顶点；

[1239]  $R^{12}$ 、 $R^{13}$ 、 $R^{14}$ 、 $R^{15}$ 、 $R^{16}$ 、 $R^{17}$ 、 $R^{18}$ 和 $R^{19}$ 各自独立地选自H、卤素、CN、OH、 $C_{1-4}$ 烷基、 $C_{1-4}$ 卤代烷基、 $C_{1-4}$ 烷氧基、 $C_{1-4}$ 卤代烷氧基、 $C_{1-4}$ 羟基烷基、 $C_{1-4}$ 烷氧基 $C_{1-4}$ 烷基和 $-NR^aR^b$ ；或相同碳原子上的两个 $R^{12}$ 、 $R^{13}$ 、 $R^{14}$ 、 $R^{15}$ 、 $R^{16}$ 、 $R^{17}$ 、 $R^{18}$ 和 $R^{19}$ 基团结合以形成氧代基团；

[1240] 各个 $R^a$ 和 $R^b$ 独立地选自H、 $C_{1-8}$ 烷基、 $C_{1-8}$ 烷氧基、 $C_{1-8}$ 卤代烷基、 $C_{1-8}$ 卤代烷氧基和 $C_{1-8}$ 羟基烷基，且

[1241]  $R^c$ ，当存在时，选自H、 $C_{1-8}$ 烷基、 $C_{1-8}$ 烷氧基、 $C_{1-8}$ 卤代烷基、 $C_{1-8}$ 卤代烷氧基、 $C_{1-8}$ 羟基烷基、 $C_{3-6}$ 环烷基、3-至6-元杂环烷基和5-或6-元杂芳基，其中所述杂环烷基或杂芳基环各自具有1-4个选自N、O和S的杂原子作为环顶点。

[1242] 5. 实施方案4所述的化合物，或其药学上可接受的盐，所述化合物具有式(III)：



[1244] 其中

[1245]  $Y^2$ 、 $Y^3$ 和 $Y^4$ 各自独立地选自 $CR^2R^3$ 、 $NR^4$ 、 $SO_2$ 、O和键；且 $Y^2$ 、 $Y^3$ 和 $Y^4$ 中不超过一个为键；

[1246]  $W^1$ 和 $W^3$ 各自独立地选自CH和N；

[1247] Z为N或 $CR^6$ ；

[1248]  $R^1$ 选自卤素和CN；

[1249] 各个 $R^2$ 和 $R^3$ 各自独立地选自H、卤素、CN、 $NH_2$ 、 $NO_2$ 、OH、 $C_{1-3}$ 烷基、 $C_{1-3}$ 卤代烷基、 $C_{1-3}$ 烷氧基、 $C_{1-3}$ 卤代烷氧基、 $C_{1-3}$ 羟基烷基、 $C_{1-4}$ 烷氧基 $C_{1-4}$ 烷基、 $C_{3-6}$ 环烷基、 $-S(O)_2R^a$ 、 $-CO_2R^a$ 、 $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)NR^aR^b$ 、 $-S(O)_2NR^aR^b$ 、 $-S(O)(=NH)R^a$ 和 $-NR^aR^b$

[1250] 各个 $R^4$ 独立地选自H、 $C_{1-3}$ 烷基、 $C_{3-6}$ 环烷基和 $-C(O)R^a$ ；

[1251]  $R^{5a}$ 选自氢、卤素和CN；

[1252]  $R^6$ 为H；

[1253]  $X^1$ 为N或 $CR^{8a}$ ；

[1254]  $X^2$ 为N或 $CR^{8b}$ ；

[1255]  $R^{8a}$ 和 $R^{8b}$ 独立地选自H、卤素、CN、 $NH_2$ 、 $NO_2$ 、 $C_{1-3}$ 烷基、 $C_{1-3}$ 卤代烷基、 $C_{1-3}$ 烷氧基、 $C_{1-3}$ 卤代烷氧基、 $C_{1-6}$ 羟基烷基、 $C_{1-3}$ 烷氧基 $C_{1-4}$ 烷基、 $C_{3-6}$ 环烷基、 $-C(O)NR^aR^b$ 、 $-S(O)_2NR^aR^b$ 和 $-S(O)_2R^a$ ；

[1256]  $R^9$ 和 $R^{10}$ 独立地选自H、卤素、CN、 $NO_2$ 、 $C_{1-3}$ 烷基、 $C_{1-3}$ 卤代烷基、 $C_{1-3}$ 烷氧基、 $C_{1-3}$ 卤代烷氧基、 $C_{1-3}$ 羟基烷基、 $C_{1-3}$ 羟基卤代烷基、 $C_{1-4}$ 烷氧基 $C_{1-4}$ 烷基、 $C_{3-8}$ 环烷基、 $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-C(O)NR^aR^b$ 、 $-S(O)_2NR^aR^b$ 和 $-S(O)_2R^a$ ；

[1257]  $R^{11}$ 选自H、卤素、CN、 $NO_2$ 、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 卤代烷基、 $C_{1-6}$ 烷氧基、 $C_{1-6}$ 卤代烷氧基、 $C_{1-6}$ 羟基烷基、 $C_{1-6}$ 羟基卤代烷基、 $C_{1-4}$ 烷氧基 $C_{1-4}$ 烷基、 $C_{3-8}$ 环烷基、 $-C(O)NR^cR^b$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-S(O)_2NR^cR^b$ 、 $-S(O)(=NH)R^c$ 、 $-S(O)_2R^c$ 、苯基和5-或6-元杂环或5-至10-元杂芳环，其中所述杂环或杂芳环具有1-3个选自N、O和S的杂原子作为环顶点；其中所述苯基任选稠合至具有1-2个选自N、O和S的杂原子作为环顶点的5-或6-元杂环；且其中所述苯基、杂环或杂芳环任选取

代有1至3个独立选自以下的成员:卤素、CN、NO<sub>2</sub>、NH<sub>2</sub>、C(O)NH<sub>2</sub>、S(O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、C<sub>1-3</sub>烷基、C<sub>1-3</sub>卤代烷基、C<sub>1-3</sub>烷氧基、C<sub>1-3</sub>卤代烷氧基、C<sub>1-3</sub>羟基烷基、C<sub>1-3</sub>羟基卤代烷基和C<sub>1-3</sub>烷氧基C<sub>1-4</sub>烷基;任选地其中连接至杂环的相同碳的两个成员一起形成=CH<sub>2</sub>或氧代(=O)基团;

[1258] 或R<sup>9</sup>和R<sup>10</sup>结合以形成5-元碳环或杂环或6-元碳环、杂环或杂芳环,其任选取代有一个或多个独立选自以下的取代基:R<sup>12</sup>、R<sup>13</sup>、R<sup>14</sup>、R<sup>15</sup>、R<sup>16</sup>、R<sup>17</sup>、R<sup>18</sup>和R<sup>19</sup>,所述杂环或杂芳环各自具有1-4个选自N、O和S的杂原子作为环顶点;

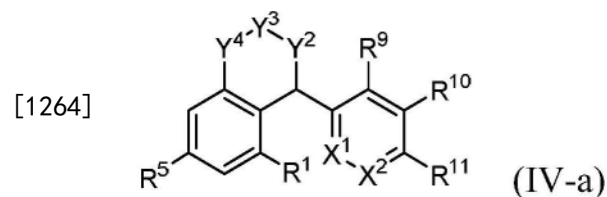
[1259] 或R<sup>10</sup>和R<sup>11</sup>结合以形成5-或6-元碳环、杂环或杂芳环,其任选取代有一个或多个独立选自以下的取代基:R<sup>12</sup>、R<sup>13</sup>、R<sup>14</sup>、R<sup>15</sup>、R<sup>16</sup>、R<sup>17</sup>、R<sup>18</sup>和R<sup>19</sup>,所述杂环或杂芳环各自具有1-4个选自N、O和S的杂原子作为环顶点;

[1260] R<sup>12</sup>、R<sup>13</sup>、R<sup>14</sup>、R<sup>15</sup>、R<sup>16</sup>、R<sup>17</sup>、R<sup>18</sup>和R<sup>19</sup>各自独立地选自H、卤素、CN、OH、C<sub>1-4</sub>烷基、C<sub>1-4</sub>卤代烷基、C<sub>1-4</sub>烷氧基、C<sub>1-4</sub>卤代烷氧基、C<sub>1-4</sub>羟基烷基、C<sub>1-4</sub>烷氧基C<sub>1-4</sub>烷基和-NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>;或相同碳原子上的两个R<sup>12</sup>、R<sup>13</sup>、R<sup>14</sup>、R<sup>15</sup>、R<sup>16</sup>、R<sup>17</sup>、R<sup>18</sup>和R<sup>19</sup>基团结合以形成氧代基团;

[1261] 各个R<sup>a</sup>和R<sup>b</sup>独立地选自H、C<sub>1-3</sub>烷基、C<sub>1-3</sub>烷氧基、C<sub>1-3</sub>卤代烷基、C<sub>1-3</sub>卤代烷氧基和C<sub>1-3</sub>羟基烷基;且

[1262] R<sup>c</sup>,当存在时,选自H、C<sub>1-8</sub>烷基、C<sub>1-8</sub>烷氧基、C<sub>1-8</sub>卤代烷基、C<sub>1-8</sub>卤代烷氧基、C<sub>1-8</sub>羟基烷基、C<sub>3-6</sub>环烷基、3-至6-元杂环烷基和5-或6-元杂芳基,所述杂环烷基或杂芳基环各自具有1-4个选自N、O和S的杂原子作为环顶点。

[1263] 6.实施方案4所述的化合物,或其药学上可接受的盐、水合物或溶剂化物,所述化合物具有式(IV-a):



[1265] 其中

[1266] Y<sup>2</sup>、Y<sup>3</sup>和Y<sup>4</sup>各自独立地选自CR<sup>2</sup>R<sup>3</sup>、NR<sup>4</sup>、SO<sub>2</sub>和键;且Y<sup>2</sup>、Y<sup>3</sup>和Y<sup>4</sup>中不超过一个为键;

[1267] R<sup>1</sup>选自卤素、CN、C<sub>1-4</sub>烷基、C<sub>1-4</sub>卤代烷基、C<sub>1-4</sub>烷氧基、C<sub>1-4</sub>卤代烷氧基、-S(O)<sub>2</sub>R<sup>a</sup>和-C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>;

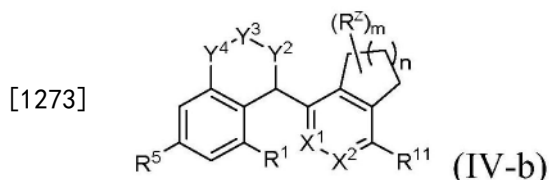
[1268] 各个R<sup>2</sup>和R<sup>3</sup>各自独立地选自H、卤素、CN、NO<sub>2</sub>、OH、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>卤代烷基、C<sub>1-6</sub>烷氧基、C<sub>1-6</sub>卤代烷氧基、C<sub>1-6</sub>羟基烷基、C<sub>1-4</sub>烷氧基C<sub>1-4</sub>烷基、C<sub>3-8</sub>环烷基、-S(O)<sub>2</sub>R<sup>a</sup>和-C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>;

[1269] 各个R<sup>4</sup>独立地选自H、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>3-8</sub>环烷基和-C(O)R<sup>a</sup>,

[1270] 各个R<sup>5</sup>独立地选自H、卤素、CN、NO<sub>2</sub>、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>卤代烷基、C<sub>1-6</sub>烷氧基、C<sub>1-6</sub>卤代烷氧基、C<sub>3-8</sub>环烷基、-S(O)<sub>2</sub>R<sup>a</sup>、-C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>和-S(O)<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>。

[1271] 7.实施方案6所述的化合物,其中X<sup>1</sup>和X<sup>2</sup>独立地选自CH和N。

[1272] 8.实施方案4所述的化合物,或其药学上可接受的盐、水合物或溶剂化物,所述化合物具有式(IV-b):



[1274] 其中

[1275] 所述下标m为1、2、3、4、5、6、7或8；

[1276] 所述下标n为1或2；

[1277]  $R^2$ 表示 $R^{12}$ 、 $R^{13}$ 、 $R^{14}$ 、 $R^{15}$ 、 $R^{16}$ 、 $R^{17}$ 、 $R^{18}$ 和 $R^{19}$ 中的一个或多个；

[1278]  $Y^2$ 、 $Y^3$ 和 $Y^4$ 各自独立地选自 $CR^2R^3$ 、 $NR^4$ 、 $SO_2$ 和键；且 $Y^2$ 、 $Y^3$ 和 $Y^4$ 中不超过一个为键；

[1279]  $R^1$ 选自卤素、CN、 $C_{1-4}$ 烷基、 $C_{1-4}$ 卤代烷基、 $C_{1-4}$ 烷氧基、 $C_{1-4}$ 卤代烷氧基、 $-S(O)_2R^a$ 和 $-C(O)NR^aR^b$ ；

[1280] 各个 $R^2$ 和 $R^3$ 各自独立地选自H、卤素、CN、 $NO_2$ 、OH、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 卤代烷基、 $C_{1-6}$ 烷氧基、 $C_{1-6}$ 卤代烷氧基、 $C_{1-6}$ 羟基烷基、 $C_{1-4}$ 烷氧基 $C_{1-4}$ 烷基、 $C_{3-8}$ 环烷基、 $-S(O)_2R^a$ 和 $-C(O)NR^aR^b$ ；

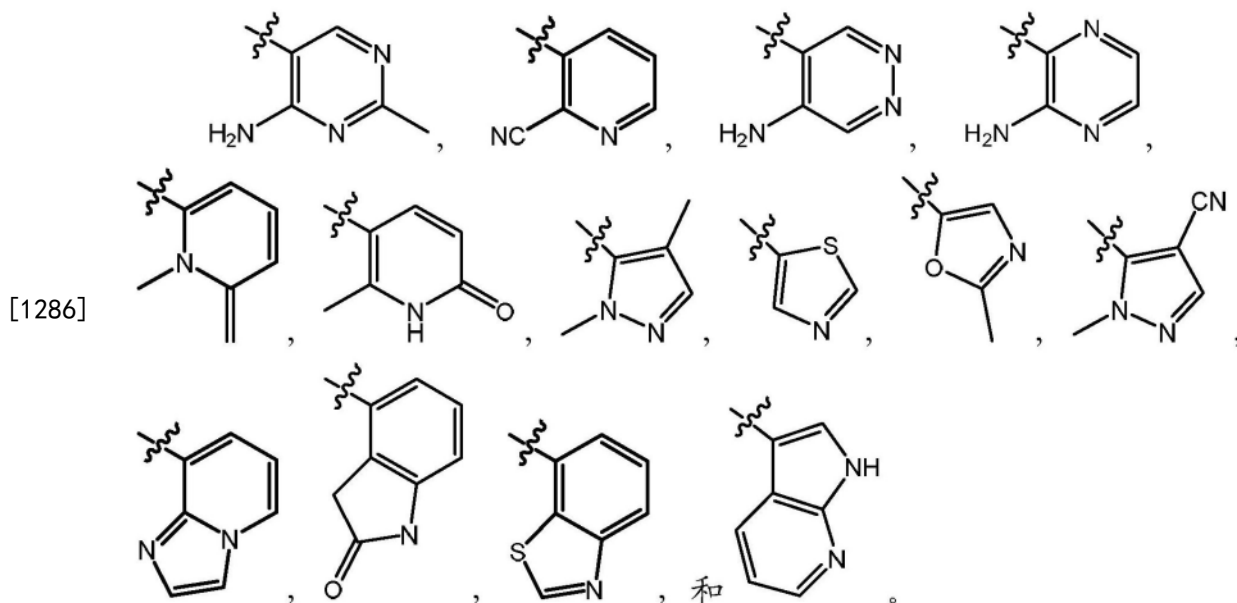
[1281] 各个 $R^4$ 独立地选自H、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{3-8}$ 环烷基和 $-C(O)R^a$ ；

[1282]  $R^5$ 选自H、卤素、CN、 $NO_2$ 、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 卤代烷基、 $C_{1-6}$ 烷氧基、 $C_{1-6}$ 卤代烷氧基、 $C_{3-8}$ 环烷基、 $-S(O)_2R^a$ 、 $-C(O)NR^aR^b$ 和 $-S(O)_2NR^aR^b$ ；且

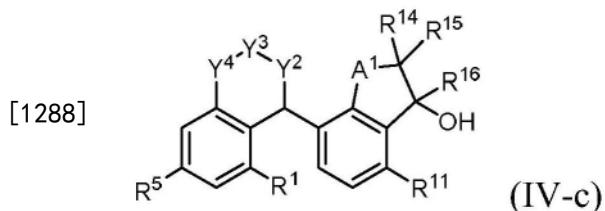
[1283]  $R^{12}$ 、 $R^{13}$ 、 $R^{14}$ 、 $R^{15}$ 、 $R^{16}$ 、 $R^{17}$ 、 $R^{18}$ 和 $R^{19}$ 各自独立地选自H、卤素、CN、OH、 $C_{1-4}$ 烷基、 $C_{1-4}$ 卤代烷基、 $C_{1-4}$ 烷氧基、 $C_{1-4}$ 卤代烷氧基、 $C_{1-4}$ 羟基烷基、 $C_{1-4}$ 烷氧基 $C_{1-4}$ 烷基和 $-NR^aR^b$ ；或相同碳原子上的两个 $R^{12}$ 、 $R^{13}$ 、 $R^{14}$ 、 $R^{15}$ 、 $R^{16}$ 、 $R^{17}$ 、 $R^{18}$ 和 $R^{19}$ 基团结合以形成氧代基团。

[1284] 9. 实施方案8所述的化合物，其中 $R^{11}$ 为苯基、5-或6-元杂环或5-至10-元杂芳环，其中所述杂环或杂芳环具有1-3个选自N、O和S的杂原子作为环顶点；其中所述苯基任选稠合至具有1-2个选自N、O和S的杂原子作为环顶点的5-或6-元杂环；且其中所述苯基、杂环或杂芳环任选取代有1至3个独立选自以下的成员：卤素、CN、 $NO_2$ 、 $NH_2$ 、 $C(O)NH_2$ 、 $S(O)_2CH_3$ 、 $-CH_2NH_2$ 、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 卤代烷基、 $C_{1-6}$ 烷氧基、 $C_{1-6}$ 卤代烷氧基、 $C_{1-6}$ 羟基烷基、 $C_{1-6}$ 羟基卤代烷基和 $C_{1-4}$ 烷氧基 $C_{1-4}$ 烷基；任选地其中连接至杂环的相同碳的两个成员一起形成 $=CH_2$ 或氧代( $=O$ )基团。

[1285] 10. 实施方案9所述的化合物，其中 $R^{11}$ 选自：



[1287] 11. 实施方案4所述的化合物,或其药学上可接受的盐、水合物或溶剂化物,所述化合物具有式(IV-c):



[1289] 其中

[1290]  $A^1$ 为O或 $CHR^{13}$ ;

[1291]  $Y^2$ 、 $Y^3$ 和 $Y^4$ 各自独立地选自 $CR^2R^3$ 、 $NR^4$ 、 $SO_2$ 和键;且 $Y^2$ 、 $Y^3$ 和 $Y^4$ 中不超过一个为键;

[1292]  $R^1$ 选自卤素、CN、 $C_{1-4}$ 烷基、 $C_{1-4}$ 卤代烷基、 $C_{1-4}$ 烷氧基、 $C_{1-4}$ 卤代烷氧基、 $-S(O)_2R^a$ 和 $-C(O)NR^aR^b$ ;

[1293]  $R^5$ 选自H、卤素、CN、 $NO_2$ 、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 卤代烷基、 $C_{1-6}$ 烷氧基、 $C_{1-6}$ 卤代烷氧基、 $C_{3-8}$ 环烷基、 $-S(O)_2R^a$ 、 $-C(O)NR^aR^b$ 和 $-S(O)_2NR^aR^b$ ;

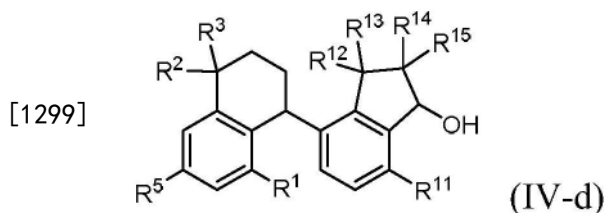
[1294]  $R^{11}$ 选自H、卤素、CN、 $NO_2$ 、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 卤代烷基、 $C_{1-6}$ 烷氧基、 $C_{1-6}$ 卤代烷氧基、 $C_{1-6}$ 羟基烷基、 $C_{1-6}$ 羟基卤代烷基、 $C_{1-4}$ 烷氧基、 $C_{1-4}$ 烷基、 $C_{3-8}$ 环烷基、 $-C(O)NR^cR^b$ 、 $-S(O)_2NR^cR^b$ 、 $-S(O)(=NH)R^c$ 和 $-S(O)_2R^c$ ;

[1295]  $R^{13}$ 、 $R^{14}$ 和 $R^{15}$ 各自独立地选自H、卤素、CN、OH、 $C_{1-4}$ 烷基、 $C_{1-4}$ 卤代烷基、 $C_{1-4}$ 烷氧基、 $C_{1-4}$ 卤代烷氧基、 $C_{1-4}$ 羟基烷基、 $C_{1-4}$ 烷氧基、 $C_{1-4}$ 烷基和 $-NR^aR^b$ ;且

[1296]  $R^{16}$ 选自H、 $C_{1-4}$ 烷基和 $C_{1-4}$ 氟烷基。

[1297] 12. 实施方案4-11任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐、水合物或溶剂化物,其中 $Y^2$ 为 $CR^2R^3$ ,其中各个 $R^2$ 和 $R^3$ 为H;且 $Y^3$ 和 $Y^4$ 各自为 $CR^2R^3$ ,其中各个 $R^2$ 和 $R^3$ 独立地选自H和F。

[1298] 13. 实施方案4所述的化合物,或其药学上可接受的盐、水合物或溶剂化物,所述化合物具有式(IV-d):



[1300] 其中

[1301]  $R^1$ 选自卤素、CN、 $C_{1-4}$ 烷基、 $C_{1-4}$ 氟烷基、 $C_{1-4}$ 烷氧基、 $-S(O)_2R^a$ 和 $-C(O)NR^aR^b$ ;

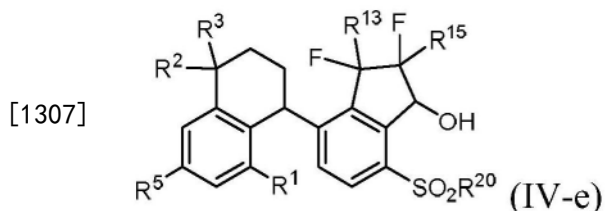
[1302]  $R^2$ 和 $R^3$ 各自独立地选自H、卤素、CN、 $NO_2$ 、OH、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 氟烷基、 $C_{1-6}$ 烷氧基、 $C_{1-6}$ 氟烷氧基、 $C_{1-6}$ 羟基烷基、 $C_{1-4}$ 烷氧基、 $C_{1-4}$ 烷基和 $-NR^aR^b$ ;

[1303]  $R^5$ 选自H、卤素、CN、 $NO_2$ 、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 氟烷基、 $C_{1-6}$ 烷氧基、 $C_{1-6}$ 氟烷氧基、 $C_{3-8}$ 环烷基、 $-S(O)_2R^a$ 、 $-C(O)NR^aR^b$ 和 $-S(O)_2NR^aR^b$ ;

[1304]  $R^{11}$ 选自H、卤素、CN、 $NO_2$ 、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 氟烷基、 $C_{1-6}$ 烷氧基、 $C_{1-6}$ 氟烷氧基、 $C_{1-6}$ 羟基氟烷基、 $C_{3-8}$ 环烷基、 $-C(O)NR^cR^b$ 、 $-S(O)_2NR^cR^b$ 、 $-S(O)(=NH)R^c$ 和 $-S(O)_2R^c$ ;

[1305]  $R^{12}$ 、 $R^{13}$ 、 $R^{14}$ 和 $R^{15}$ 各自独立地选自H、卤素、CN、OH、 $C_{1-4}$ 烷基、 $C_{1-4}$ 烷氧基和 $-NR^aR^b$ 。

[1306] 14. 实施方案4所述的化合物,或其药学上可接受的盐、水合物或溶剂化物,所述化合物具有式(IV-e):



[1308] 其中

[1309]  $R^1$ 选自卤素、CN、 $C_{1-4}$ 烷基、 $C_{1-4}$ 氟烷基、 $C_{1-4}$ 烷氧基、 $-S(O)_2R^a$ 和 $-C(O)NR^aR^b$ ;

[1310]  $R^2$ 和 $R^3$ 各自独立地选自H、卤素、CN、 $NO_2$ 、OH、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 氟烷基、 $C_{1-6}$ 烷氧基、 $C_{1-6}$ 氟烷氧基、 $C_{1-6}$ 羟基烷基、 $C_{1-4}$ 烷氧基、 $C_{1-4}$ 烷基和 $-NR^aR^b$ ;

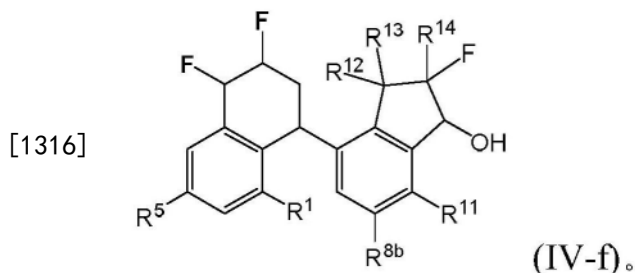
[1311]  $R^5$ 选自H、卤素、CN、 $NO_2$ 、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 氟烷基、 $C_{1-6}$ 烷氧基、 $C_{1-6}$ 氟烷氧基、 $C_{3-8}$ 环烷基、 $-S(O)_2R^a$ 、 $-C(O)NR^aR^b$ 和 $-S(O)_2NR^aR^b$ ;

[1312]  $R^{13}$ 和 $R^{15}$ 各自独立地选自H、F和 $C_{1-4}$ 烷基;且

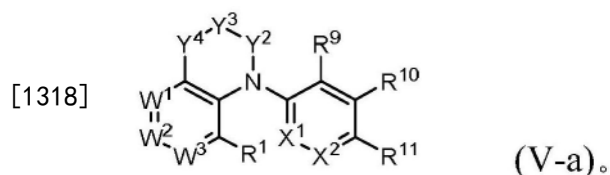
[1313]  $R^{20}$ 选自 $C_{1-6}$ 烷基和 $C_{1-6}$ 氟烷基。

[1314] 15. 实施方案14所述的化合物,或其药学上可接受的盐、水合物或溶剂化物,其中 $R^{20}$ 选自甲基、氟甲基、二氟甲基和三氟甲基。

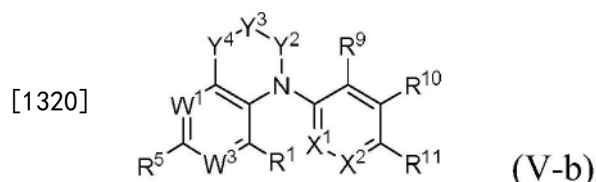
[1315] 16. 实施方案4所述的化合物,或其药学上可接受的盐、水合物或溶剂化物,所述化合物具有式(IV-f):



[1317] 17. 实施方案4所述的化合物,或其药学上可接受的盐、水合物或溶剂化物,所述化合物具有式(V-a):



[1319] 18. 实施方案4所述的化合物,或其药学上可接受的盐、水合物或溶剂化物,所述化合物具有式(V-b):



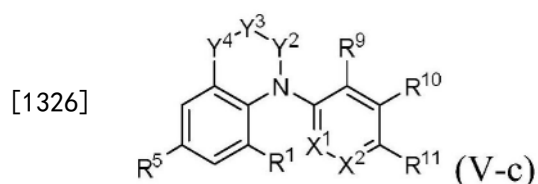
[1321] 其中

[1322] 各个R<sup>5</sup>独立地选自H、卤素、CN、NO<sub>2</sub>、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>卤代烷基、C<sub>1-6</sub>烷氧基、C<sub>1-6</sub>卤代烷氧基、C<sub>1-6</sub>羟基烷基、C<sub>1-4</sub>烷氧基C<sub>1-4</sub>烷基、C<sub>3-8</sub>环烷基、-S(O)<sub>2</sub>R<sup>a</sup>、-CO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>、-C(O)R<sup>a</sup>、-C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>、-S(O)<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>、-S(O)(=NH)R<sup>a</sup>和-NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>。

[1323] 19. 实施方案18所述的化合物,或其药学上可接受的盐、水合物或溶剂化物,其中R<sup>9</sup>和R<sup>10</sup>各自独立地选自H、卤素、CN、NO<sub>2</sub>、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>卤代烷基、C<sub>1-6</sub>烷氧基、C<sub>1-6</sub>卤代烷氧基、C<sub>1-6</sub>羟基烷基、C<sub>1-6</sub>羟基卤代烷基、C<sub>1-4</sub>烷氧基C<sub>1-4</sub>烷基、C<sub>3-8</sub>环烷基、-C(O)R<sup>a</sup>、-C(O)OR<sup>a</sup>、-C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>、-S(O)<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>和-S(O)<sub>2</sub>R<sup>a</sup>;且

[1324] R<sup>11</sup>选自H、卤素、CN、NO<sub>2</sub>、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>卤代烷基、C<sub>1-6</sub>烷氧基、C<sub>1-6</sub>卤代烷氧基、C<sub>1-6</sub>羟基烷基、C<sub>1-6</sub>羟基卤代烷基、C<sub>1-4</sub>烷氧基C<sub>1-4</sub>烷基、C<sub>3-8</sub>环烷基、-C(O)NR<sup>c</sup>R<sup>b</sup>、-S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c</sup>R<sup>b</sup>和-S(O)<sub>2</sub>R<sup>c</sup>。

[1325] 20. 实施方案4所述的化合物,或其药学上可接受的盐、水合物或溶剂化物,所述化合物具有式(V-c):



[1327] 其中

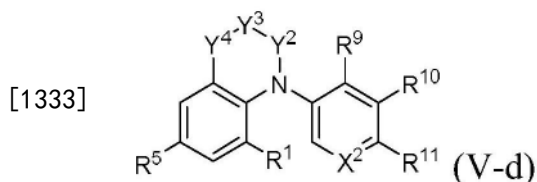
[1328] Y<sup>2</sup>、Y<sup>3</sup>和Y<sup>4</sup>各自独立地选自CR<sup>2</sup>R<sup>3</sup>、NR<sup>4</sup>、SO<sub>2</sub>和键;且Y<sup>2</sup>、Y<sup>3</sup>和Y<sup>4</sup>中不超过一个为键;

[1329] R<sup>1</sup>选自卤素、CN、C<sub>1-4</sub>烷基、C<sub>1-4</sub>氟烷基、C<sub>1-4</sub>烷氧基、-S(O)<sub>2</sub>R<sup>a</sup>和-C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>;

[1330] R<sup>2</sup>和R<sup>3</sup>各自独立地选自H、卤素、CN、NO<sub>2</sub>、OH、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>氟烷基、C<sub>1-6</sub>烷氧基、C<sub>1-6</sub>氟烷氧基、C<sub>3-8</sub>环烷基、-S(O)<sub>2</sub>R<sup>a</sup>、-C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>和-NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>;

[1331] R<sup>5</sup>选自H、卤素、CN、NO<sub>2</sub>、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>1-6</sub>氟烷基、C<sub>1-6</sub>烷氧基、C<sub>1-6</sub>氟烷氧基、C<sub>3-8</sub>环烷基、-S(O)<sub>2</sub>R<sup>a</sup>、-C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>和-S(O)<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>。

[1332] 21. 实施方案4所述的化合物,或其药学上可接受的盐、水合物或溶剂化物,所述化合物具有式(V-d):



[1334] 其中

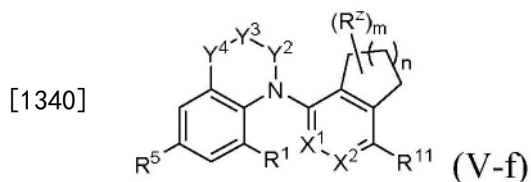
[1335]  $Y^2$ 、 $Y^3$ 和 $Y^4$ 各自独立地选自 $CR^2R^3$ 和键；且 $Y^2$ 、 $Y^3$ 和 $Y^4$ 中不超过一个为键；

[1336]  $R^1$ 选自卤素、CN、 $C_{1-4}$ 烷基、 $C_{1-4}$ 氟烷基、 $C_{1-4}$ 烷氧基、 $-S(O)_2R^a$ 和 $-C(O)NR^aR^b$ ；

[1337]  $R^2$ 和 $R^3$ 各自独立地选自H、卤素、CN、OH、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 氟烷基、 $C_{1-6}$ 羟基烷基、 $C_{1-6}$ 烷氧基、 $C_{1-6}$ 氟烷氧基、 $C_{1-4}$ 烷氧基、 $C_{1-4}$ 烷基、 $C_{3-8}$ 环烷基、 $-S(O)_2R^a$ 、 $-C(O)NR^aR^b$ 和 $-NR^aR^b$ ；且

[1338]  $R^5$ 选自H、卤素、CN、 $NO_2$ 、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 氟烷基、 $C_{1-6}$ 烷氧基、 $C_{1-6}$ 氟烷氧基、 $C_{3-8}$ 环烷基、 $-S(O)_2R^a$ 、 $-C(O)NR^aR^b$ 和 $-S(O)_2NR^aR^b$ 。

[1339] 22. 实施方案4所述的化合物,或其药学上可接受的盐、水合物或溶剂化物,所述化合物具有式(V-f)：



[1341] 其中

[1342] 所述下标m为1、2、3、4、5、6、7或8；

[1343] 所述下标n为1或2；

[1344]  $R^z$ 表示 $R^{12}$ 、 $R^{13}$ 、 $R^{14}$ 、 $R^{15}$ 、 $R^{16}$ 、 $R^{17}$ 、 $R^{18}$ 和 $R^{19}$ 中的一个或多个；

[1345]  $Y^2$ 、 $Y^3$ 和 $Y^4$ 各自独立地选自 $CR^2R^3$ 、 $NR^4$ 、 $SO_2$ 和键；且 $Y^2$ 、 $Y^3$ 和 $Y^4$ 中不超过一个为键；

[1346]  $R^1$ 选自卤素、CN、 $C_{1-4}$ 烷基、 $C_{1-4}$ 卤代烷基、 $C_{1-4}$ 烷氧基、 $C_{1-4}$ 卤代烷氧基、 $-S(O)_2R^a$ 和 $-C(O)NR^aR^b$ ；

[1347] 各个 $R^2$ 和 $R^3$ 各自独立地选自H、卤素、CN、 $NO_2$ 、OH、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 卤代烷基、 $C_{1-6}$ 烷氧基、 $C_{1-6}$ 卤代烷氧基、 $C_{1-6}$ 羟基烷基、 $C_{1-4}$ 烷氧基、 $C_{1-4}$ 烷基、 $C_{3-8}$ 环烷基、 $-S(O)_2R^a$ 和 $-C(O)NR^aR^b$ ；

[1348] 各个 $R^4$ 独立地选自H、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{3-8}$ 环烷基和 $-C(O)R^a$ ；

[1349]  $R^5$ 选自H、卤素、CN、 $NO_2$ 、 $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{1-6}$ 卤代烷基、 $C_{1-6}$ 烷氧基、 $C_{1-6}$ 卤代烷氧基、 $C_{3-8}$ 环烷基、 $-S(O)_2R^a$ 、 $-C(O)NR^aR^b$ 和 $-S(O)_2NR^aR^b$ ；且

[1350]  $R^{12}$ 、 $R^{13}$ 、 $R^{14}$ 、 $R^{15}$ 、 $R^{16}$ 、 $R^{17}$ 、 $R^{18}$ 和 $R^{19}$ 各自独立地选自H、卤素、CN、OH、 $C_{1-4}$ 烷基、 $C_{1-4}$ 卤代烷基、 $C_{1-4}$ 烷氧基、 $C_{1-4}$ 卤代烷氧基、 $C_{1-4}$ 羟基烷基、 $C_{1-4}$ 烷氧基、 $C_{1-4}$ 烷基和 $-NR^aR^b$ ；或相同碳原子上的两个 $R^{12}$ 、 $R^{13}$ 、 $R^{14}$ 、 $R^{15}$ 、 $R^{16}$ 、 $R^{17}$ 、 $R^{18}$ 和 $R^{19}$ 基团结合以形成氧代基团。

[1351] 23. 实施方案4所述的化合物,其选自表1、表2或表3的化合物。

[1352] 24. 药物组合物,其包含实施方案1-23任一项的化合物和药学上可接受的赋形剂。

[1353] 25. 治疗至少部分由HIF-2 $\alpha$ 介导的疾病、障碍或病症的方法,所述方法包括向需要的受试者给药治疗有效量的实施方案1-23任一项的化合物。

[1354] 26. 实施方案25所述的方法,其中所述化合物以有效逆转、减缓或停止HIF-2 $\alpha$ -介导的失调的进展的量施用。

[1355] 27. 实施方案25-26任一项所述的方法,其中所述疾病、障碍或病症为癌症。

- [1356] 28. 实施方案27所述的方法,其中所述癌症为前列腺癌、结肠癌、直肠癌、胰腺癌、宫颈癌、胃癌、子宫内膜癌、子宫癌、脑癌、肝癌、膀胱癌、卵巢癌、睾丸癌、头癌、颈癌、皮肤癌(包括黑色素瘤和基底癌)、间皮膜癌、白细胞癌(包括淋巴瘤和白血病)、食道癌、乳腺癌、肌肉癌、结缔组织癌、肠癌、肺癌(包括小细胞肺癌和非小细胞肺癌)、肾上腺癌、甲状腺癌、肾癌或骨癌;或者是胶质母细胞瘤、间皮瘤、肾细胞癌、胃癌、肉瘤(包括卡波西肉瘤)、绒毛膜癌、皮肤基底细胞癌或睾丸精原细胞瘤。
- [1357] 29. 实施方案27所述的方法,其中所述癌症选自黑素瘤、结肠直肠癌、胰腺癌、乳腺癌、前列腺癌、肺癌、白血病、脑肿瘤、淋巴瘤、卵巢癌、卡波西肉瘤、肾细胞癌、头颈部癌症、食管癌和泌尿道上皮癌。
- [1358] 30. 实施方案25-26任一项所述的方法,其中所述疾病、障碍或病症是免疫相关的疾病、障碍或病症。
- [1359] 31. 实施方案30所述的方法,其中所述免疫相关的疾病、障碍或病症选自类风湿性关节炎、肾衰竭、狼疮、哮喘、牛皮癣、结肠炎、胰腺炎、过敏、纤维化、贫血性纤维肌痛、阿尔茨海默氏病、充血性心力衰竭、中风、主动脉瓣狭窄、动脉硬化、骨质疏松症、帕金森氏病、感染、克罗恩氏病、溃疡性结肠炎、过敏性接触性皮炎和其他湿疹、系统性硬化症和多发性硬化症。
- [1360] 32. 实施方案25所述的方法,进一步包括给药至少一种其它治疗剂。
- [1361] 33. 实施方案32所述的方法,其中所述至少一种其它治疗剂为免疫检查点抑制剂。
- [1362] 34. 实施方案33所述的方法,其中所述免疫检查点抑制剂阻断PD1、PD-L1、BTLA、LAG3、B7家族成员、TIM3、TIGIT或CTLA4中至少一种的活性。
- [1363] 35. 实施方案34所述的方法,其中所述免疫检查点抑制剂阻断PD1或PD-L1的活性。
- [1364] 36. 实施方案35所述的方法,其中所述免疫检查点抑制剂选自纳武单抗、派姆单抗、阿维单抗、阿特殊单抗、德瓦鲁单抗、西米普利单抗和赛帕利单抗。
- [1365] 37. 实施方案34所述的方法,其中所述免疫检查点抑制剂阻断TIGIT的活性。
- [1366] 38. 实施方案37所述的方法,其中所述免疫检查点抑制剂通过激活其配体阻断TIGIT的活性。
- [1367] 39. 实施方案34至38任一项所述的方法,进一步包括化学治疗剂。
- [1368] 40. 实施方案34至39任一项所述的方法,进一步包括A2R拮抗剂。
- [1369] 41. 实施方案34至40任一项所述的方法,进一步包括CD73抑制剂。
- [1370] 42. 实施方案34至41任一项所述的方法,进一步包括辐射。
- [1371] 43. 组合,其包含实施方案1-23任一项的化合物和至少一种其它治疗剂。
- [1372] 44. 实施方案43所述的组合,其中所述至少一种其它治疗剂为免疫检查点抑制剂。
- [1373] 45. 实施方案44所述的组合,其中所述免疫检查点抑制剂阻断PD1、PD-L1、BTLA、LAG3、B7家族成员、TIM3、TIGIT或CTLA4中至少一种的活性。
- [1374] 46. 实施方案45所述的组合,其中所述免疫检查点抑制剂阻断PD1或PD-L1的活性。
- [1375] 47. 实施方案45所述的组合,其中所述免疫检查点抑制剂阻断TIGIT的活性。
- [1376] 48. 实施方案47所述的组合,其中所述免疫检查点抑制剂通过激活TIGIT配体阻断其活性。
- [1377] 49. 实施方案46至48任一项所述的组合,进一步包含化学治疗剂。

- [1378] 50. 实施方案49所述的组合,其中所述化学治疗剂包括基于铂或基于蒽环类抗生素的化学治疗剂。
- [1379] 51. 实施方案50所述的组合,其中所述化学治疗剂选自顺铂、卡铂、奥沙利铂、多柔比星和紫杉醇。
- [1380] 52. 实施方案46至51任一项所述的组合,进一步包含A<sub>2</sub>R拮抗剂。
- [1381] 53. 实施方案46至52任一项所述的组合,进一步包含CD73抑制剂。
- [1382] 54. 实施方案46至53任一项所述的组合,进一步包含辐射。
- [1383] 55. 实施方案43所述的组合,其中所述至少一种其它治疗剂为化学治疗剂。
- [1384] 56. 实施方案55所述的组合,其中所述化学治疗剂为基于铂或基于蒽环类抗生素的化学治疗剂。
- [1385] 57. 实施方案56所述的组合,其中所述化学治疗剂选自顺铂、卡铂、奥沙利铂、多柔比星和紫杉醇。
- [1386] 58. 实施方案57所述的组合,进一步包含靶向腺苷的细胞外产生的药剂。
- [1387] 59. 实施方案56至58所述的组合,进一步包括辐射。
- [1388] 60. 实施方案43至59任一项所述的组合,其中所述化合物和所述至少一种其它治疗剂组合给药。
- [1389] 61. 实施方案43至59任一项所述的组合,其中所述化合物和所述至少一种其它治疗剂相继给药。
- [1390] 62. 实施方案43至59任一项所述的组合,其中所述化合物和至少一种其它治疗剂的给药治疗期重叠。