



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 110914271 B

(45) 授权公告日 2024.12.10

(21) 申请号 201880046714.2

陈慧芬 布莱克·丹尼尔斯

(22) 申请日 2018.07.12

克雷格·斯蒂瓦拉

(65) 同一申请的已公布的文献号

(74) 专利代理机构 中科专利商标代理有限责任
公司 11021

申请公布号 CN 110914271 A

专利代理人 贺卫国 柳春琦

(43) 申请公布日 2020.03.24

(51) Int.CI.

(30) 优先权数据

C07D 487/04 (2006.01)

62/532,767 2017.07.14 US

C07D 498/04 (2006.01)

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

A61P 25/16 (2006.01)

2020.01.13

A61P 25/28 (2006.01)

(86) PCT国际申请的申请数据

A61K 31/41 (2006.01)

PCT/EP2018/068998 2018.07.12

A61K 31/437 (2006.01)

(87) PCT国际申请的公布数据

A61K 31/5365 (2006.01)

W02019/012063 EN 2019.01.17

(56) 对比文件

(73) 专利权人 豪夫迈·罗氏有限公司

CN 105121432 A, 2015.12.02

地址 瑞士巴塞尔

WO 2017004500 A1, 2017.01.05

(72) 发明人 斯纳赫尔·帕特尔

审查员 李莎莎

格雷戈里·汉密尔顿 赵桂玲

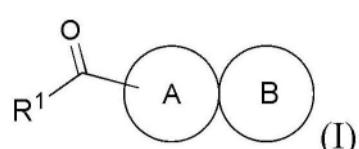
权利要求书12页 说明书315页

(54) 发明名称

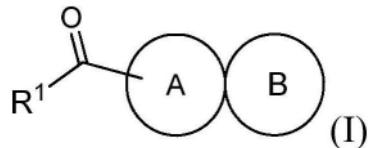
二环酮化合物及其使用方法

(57) 摘要

本发明提供具有通式I的新型化合物，包含所述化合物的药物组合物以及使用所述化合物的方法，式I中R¹、A环和B环如本文中定义的。



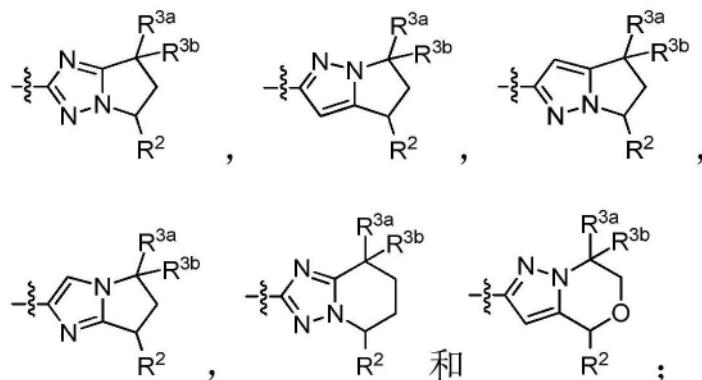
1. 一种式(I)的化合物：



或其药用盐，其中

R¹选自由以下各项组成的组：C₁-C₆烷基、C₃-C₆环烷基、C₁-C₆烷氧基、C₁-C₆卤代烷基、C₁-C₆卤代烷氧基、苯基、苄基、4至8元杂环基和5至6元杂芳基；其中R¹通过碳原子连接至相邻的羰基，并且其中R¹任选地被一个或两个选自由以下各项组成的组中的取代基取代：F、Cl、Br、C₁-C₆烷基、C₃-C₆环烷基、C₁-C₆烷氧基、C₁-C₆卤代烷基、C₁-C₆卤代烷氧基、羟基、羟甲基、氰基、氰基甲基、氰基乙基、C(O)C₁-C₆烷基、苯基、苄基、CH₂- (C₃-C₆环烷基)、5至6元杂芳基和CH₂- (5至6元杂芳基)；

A环和B环一起选自由以下组成的组：



其中

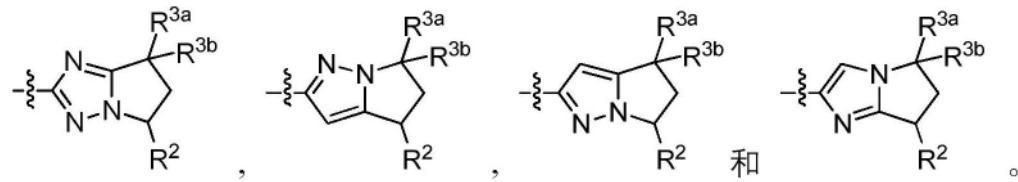
R²选自由以下各项组成的组：C₁-C₆卤代烷基、C₃-C₆环烷基、C₁-C₆烷氧基、C₁-C₆卤代烷氧基、C₁-C₆烷硫基、苯基、苄基、CH₂- (C₃-C₆环烷基)、CH₂CH₂- (C₃-C₆环烷基)、CH₂- (4至6元杂环基)、CH₂CH₂- (4至6元杂环基)、5至6元杂芳基和CH₂- (5至6元杂芳基)；其中当存在苯环或5至6元杂芳环时，其可以被1至3个选自由以下各项组成的组中的取代基取代：卤素、C₁-C₄烷基、C₁-C₄卤代烷基、C₁-C₄烷氧基、C₁-C₄卤代烷氧基和氰基；并且

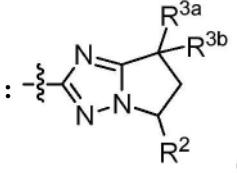
R^{3a}和R^{3b}选择如下：

(i) R^{3a}和R^{3b}中的是H，并且另一个选自由以下各项组成的组：D、卤素、OH、CN、C₁-C₄烷基、C₁-C₄卤代烷基、C₁-C₄烷氧基和C₁-C₄卤代烷氧基；或

(ii) R^{3a}和R^{3b}中的每一个均选自由以下各项组成的组：D、F、Cl、OH、CN和甲基，条件是R^{3a}和R^{3b}不能两者都为OH或CN。

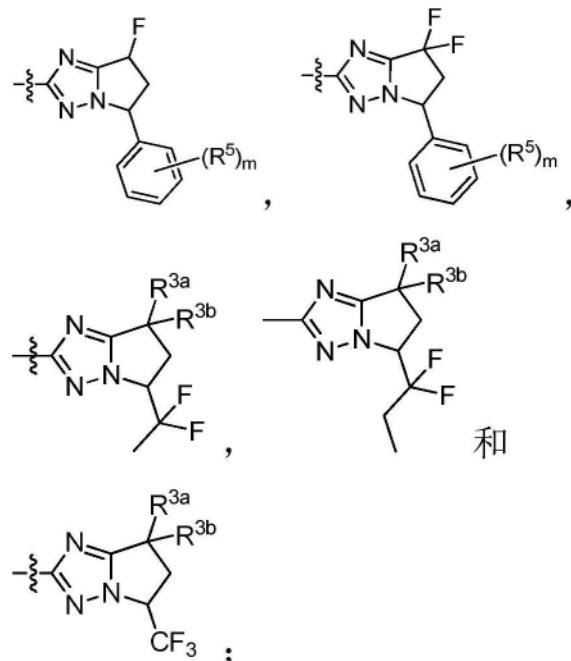
2. 根据权利要求1所述的化合物，或其药用盐，其中A环和B环一起选自由以下组成的组：



3. 根据权利要求1所述的化合物,或其药用盐,其中A环和B环一起为:。

4. 根据权利要求1所述的化合物,或其药用盐,其中R²选自由以下各项组成的组:苯基、一氟苯基、二氟苯基、一氯苯基、二氯苯基、吡啶基、一氯吡啶基、一氟吡啶基、吡唑基、1-甲基-1H-吡唑-4-基和4-氯-1-甲基-1H-吡唑-3-基。

5. 根据权利要求1所述的化合物,或其药用盐,其中A环和B环一起选自由以下各项组成的组:



其中

R^{3a}和R^{3b}选择如下:

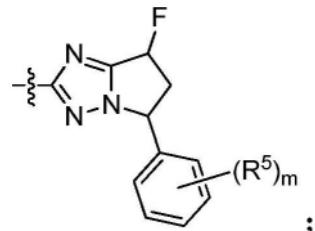
(i) R^{3a}和R^{3b}中的一个是H,并且另一个选自由以下各项组成的组:D、F、Cl、OH、CN、C₁-C₄烷基、C₁-C₄卤代烷基、C₁-C₄烷氧基和C₁-C₄卤代烷氧基;或

(ii) R^{3a}和R^{3b}中的每一个均选自由以下各项组成的组:D、F、Cl、OH、CN和甲基,条件是R^{3a}和R^{3b}不能两者都为OH或CN;

R⁵各自选自由以下各项组成的组:H、F、Cl、C₁-C₄烷基、C₁-C₄卤代烷基、C₁-C₄烷氧基和C₁-C₄卤代烷氧基;并且

m是1、2或3。

6. 根据权利要求1所述的化合物,或其药用盐,其中A环和B环一起是:



其中

R^5 各自选自由以下各项组成的组:H、F、Cl、 C_1-C_4 烷基、 C_1-C_4 卤代烷基、 C_1-C_4 烷氧基和 C_1-C_4 卤代烷氧基;并且

m 是1、2或3。

7. 化合物, 或其药用盐, 其中所述化合物选自由以下组成的组:

((5S,7S)-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基) ((1R,2R)-2-氟环丙基)甲酮;

((5S,7S)-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基) ((1S,2S)-2-氟环丙基)甲酮;

2-羟基-2-甲基-1-[外消旋-(5R,7R)-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]丙-1-酮;

2-羟基-2-甲基-1-[外消旋-(5S,7S)-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]丙-1-酮;

2-苯基-1-[外消旋-(5S,7S)-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]乙酮;

(7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基)-[外消旋-(1S,2S)-2-氟环丙基]甲酮;

(2,2-二氟环丙基)-(7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基)甲酮;

苯基-[外消旋-(5S,7S)-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]甲酮;

1-[外消旋-(5R,7S)-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]丙-1-酮;

(外消旋-(5S,7S)-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基)-[1-(三氟甲基)环丙基]甲酮;

(外消旋-(5S,7S)-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基)-[3-甲基氧杂环丁-3-基]甲酮;

(外消旋-(5S,7S)-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基)-[外消旋-(1S,2R)-2-氟环丙基]甲酮;

1-(7-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-a]咪唑-2-基)丙-1-酮;

环丙基-[外消旋-(5R,7S)-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]甲酮;

1-(6-苯基-5,6-二氢-4H-吡咯并[1,2-b]吡唑-2-基)丙-1-酮;

1-[外消旋-(4S)-4-(2-氟苯基)-6,7-二氢-4H-吡唑并[5,1-c][1,4]噁嗪-2-基]丙-1-酮;

3-(外消旋-(5S,7S)-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基)-2,2-二甲基-3-氧代-丙腈;

(S)-1-(4-苯基-5,6-二氢-4H-吡咯并[1,2-b]吡唑-2-基)丙-1-酮;

1-(外消旋-(5S,7S)-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基)-

2-羟基-2-甲基-丙-1-酮；

(外消旋-(5S,7S)-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基)-(1-甲基环丙基)甲酮；

1-[外消旋-(4S)-4-苯基-6,7-二氢-4H-吡唑并[5,1-c][1,4]噁嗪-2-基]丙-1-酮；

3,3,3-三氟-1-[外消旋-(5R,7R)-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]丙-1-酮；

1-[外消旋-(5S)-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]丙-1-酮；

1-[外消旋-(5S)-5-(2-氟苯基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]丙-1-酮；

1-[外消旋-(5R,6S)-6-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]丙-1-酮；

(外消旋-(5S,7S)-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基)-(2-吡啶基)甲酮；

环丙基-[外消旋-(5S,7S)-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]甲酮；

环戊基-(外消旋-(5S,7S)-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基)甲酮；

2,2-二甲基-1-[外消旋-(5S,7S)-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]丙-1-酮；

2,2-二甲基-1-[外消旋-(5R,7R)-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]丙-1-酮；

(1-甲基吡唑-4-基)-[外消旋-(5R,7R)-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]甲酮；

(外消旋-(5S,7S)-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基)-(2-噻吩基)甲酮；

环丙基-(外消旋-(5S,7S)-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基)甲酮；

环丁基-[外消旋-(5R,7R)-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]甲酮；

1-(7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基)-2,2-二甲基-丙-1-酮；

1-(7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基)-2-甲基-丙-1-酮；

1-[外消旋-(5R,7R)-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]丙-1-酮；

1-[外消旋-(5S,7S)-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]丙-1-酮；

(1-甲基吡唑-4-基)-[外消旋-(5R,7R)-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]甲酮；

1-[外消旋-(5R,7R)-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]

丙-1-酮；

1-[外消旋-(5R,7R)-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]乙酮；

((5S,7S)-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基) ((1R,2S)-2-氟环丙基)甲酮；

((5S,7S)-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基) ((1S,2R)-2-氟环丙基)甲酮；

(1-氟环丙基)-(外消旋-(5S,7S)-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基)甲酮；

(3-甲基氧杂环丁-3-基)-[(5S,7S)-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]甲酮；

3-氧杂二环[3.1.0]己-6-基-[外消旋-(5S,7S)-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]甲酮；

氧杂环丁-3-基-[外消旋-(5S,7S)-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]甲酮；

[1-(羟基甲基)环丙基]-[外消旋-(5S,7S)-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]甲酮；

[(1R)-2,2-二氟环丙基]-[(5S,7S)-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]甲酮；

[(1S)-2,2-二氟环丙基]-[(5S,7S)-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]甲酮；

(1-氟环丙基)-[(5S,7S)-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]甲酮；

环丙基-[(5S,7S)-7-氟-5-(2-氟苯基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]甲酮；

环丙基-[外消旋-(5S)-5-(2-氟苯基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]甲酮；

(3,3-二氟环丁基)-[(5R,7R)-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]甲酮；

[(1S,2R)-2-氟环丙基]-[(5R,7R)-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]甲酮；

[(5S)-7,7-二氟-5-苯基-5,6-二氢吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]-[(1S,2R)-2-氟环丙基]甲酮；

[(5S)-7,7-二氟-5-苯基-5,6-二氢吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]-[(1R,2S)-2-氟环丙基]甲酮；

环丙基-[(5S)-7,7-二氟-5-苯基-5,6-二氢吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]甲酮；

[(1R,2S)-2-氟环丙基]-[(5R,7R)-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]甲酮；

(2,2-二氟螺[2.3]己-5-基)-[(5S,7S)-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b]

[1,2,4]三唑-2-基]甲酮；

1-[(5S)-5-(2-氯苯基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]丙-1-酮；

[1-(羟基甲基)环丙基]-[(5S,7S)-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]甲酮；

(3,3-二氟环丁基)-[(5S,7S)-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]甲酮；

[2-(2-吡啶基)环丙基]-[(5S,7S)-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]甲酮；

[(5S,7S)-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]-[外消旋-(1S,2S)-2-甲基环丙基]甲酮；

[(5S,7S)-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]-螺[2.3]己-5-基-甲酮；

环丙基-[(5S)-5-(2-氯苯基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]甲酮；

环丙基-[外消旋-(4S,6S)-4-氟-6-苯基-5,6-二氢-4H-吡咯并[1,2-b]吡唑-2-基]甲酮；

[1-(氟甲基)环丙基]-[(5S,7S)-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]甲酮；

(3,3-二氟-6-二环[3.1.0]己基)-[(5S,7S)-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]甲酮；

[(5S,7S)-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]-[2-(三氟甲基)环丙基]甲酮；

(6,6-二氟-3-二环[3.1.0]己基)-[(5S,7S)-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]甲酮；

2-[1-[(5S,7S)-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]环丙基]乙腈；

环丙基-[(5S,7S)-7-甲氧基-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]甲酮；

环丙基-[(5S,7S)-7-氟-5-(4-氟苯基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]甲酮；

2-[外消旋-(5S,7S)-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]-环丙烷甲腈；

环丙基-[(5S,7S)-7-羟基-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]甲酮；

环丙基-[(5S,7R)-7-羟基-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]甲酮；

[(5S,7S)-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]-[(1S,2S)-2-甲基环丙基]甲酮；

[(1R,2S)-2-氟环丙基]-[(5S,7S)-7-氟-5-(2-氟苯基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]甲酮；

[$(5S,7S)$ -7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]-[(1R,2R)-2-甲基环丙基]甲酮;

环丙基-[$(5R,7S)$ -5-乙基-7-氟-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]甲酮;

环丙基-[$(5R,7S)$ -7-氟-5-丙基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]甲酮;

环丙基-[$(5S,7S)$ -5-(2,6-二氟苯基)-7-氟-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]甲酮;

1-[$(5S,7S)$ -7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]环丙烷甲腈;

[$(5S,7S)$ -7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]-螺[2.2]戊-2-基-甲酮;

[$(5S,7S)$ -7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]-螺[2.3]己-2-基-甲酮;

[1-(2-吡啶基)环丙基]-[$(5S,7S)$ -7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]甲酮;

(1-环丙基环丙基)-[$(5S,7S)$ -7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]甲酮;

环丙基-[$(5S,7S)$ -5-(2-氯苯基)-7-氟-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]甲酮;

环丙基-[$(5S,7S)$ -5-(2,5-二氟苯基)-7-氟-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]甲酮;

环丙基-[$(5S,7S)$ -7-氟-5-(2,3,6-三氟苯基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]甲酮;

环丙基-[$(5S,7S)$ -7-氘代-7-氟-5-苯基-5,6-二氢吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]甲酮;

[$(1S,2R)$ -2-氟环丙基]-[$(5S,7S)$ -7-氟-5-(2-氟苯基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]甲酮;

外消旋-(1R,2R)-2-[$(5S,7S)$ -7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]环丙烷甲腈;

环丙基-[$(5S,7S)$ -5-(2,3-二氟苯基)-7-氟-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]甲酮;

环丙基-[$(5S,7S)$ -7-氟-5-(2,3,5-三氟苯基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]甲酮;

环丙基-[$(4S,6S)$ -4-氟-6-苯基-5,6-二氢-4H-吡咯并[1,2-b]吡唑-2-基]甲酮;

环丙基-[$(5S,7S)$ -7-氟-5-异丙基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]甲酮;

环丙基-[$(5S,7S)$ -5-环丙基-7-氟-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]甲酮;

环丙基-[$(5S,7S)$ -7-氘代-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]甲酮；

环丙基-[外消旋- $(5S,7S)$ -5-(1,1-二氟丙基)-7-氟-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]甲酮；

环丙基-[$(5R,7S)$ -5-(环丙基甲基)-7-氟-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]甲酮；

环丙基-[$(5S)$ -7,7-二氘代-5-苯基-5,6-二氢吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]甲酮；

环丙基-[$(5R,7R)$ -7-氯-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]甲酮；

环丙基-[$(5S,7S)$ -7-氯-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]甲酮；

环丙基-[$(5S,7R)$ -7-氯-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]甲酮；

环丙基-[外消旋- $(5S,7S)$ -5-(3-氯-2-吡啶基)-7-氟-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]甲酮；

环丙基-[外消旋- $(5S,7R)$ -7-氯-7-氘代-5-苯基-5,6-二氢吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]甲酮；

环丙基-[外消旋- $(5S,7R)$ -7-氯-7-氘代-5-苯基-5,6-二氢吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]甲酮；

环丙基-[$(5S,7S)$ -5-(1,1-二氟丙基)-7-氟-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]甲酮；

环丙基-[$(5S,7S)$ -5-(1,1-二氟乙基)-7-氟-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]甲酮；

环丙基-[$(5S,7S)$ -5-(3-氯-2-吡啶基)-7-氟-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]甲酮；

2-[$(5S,7S)$ -2-(环丙烷羰基)-7-氟-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-5-基]苯甲腈；

(1-乙基环丙基)-[外消旋- $(5S,7S)$ -7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]甲酮；

[外消旋- $(5S,7S)$ -7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]-四氢吡喃-4-基-甲酮；

[外消旋- $(5S,7S)$ -7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]-四氢吡喃-3-基-甲酮；

[外消旋- $(5S,7S)$ -7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]-[外消旋-(2R)-吡咯烷-2-基]甲酮；

(2-甲基四氢呋喃-2-基)-[外消旋- $(5S,7S)$ -7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]甲酮；

[外消旋- $(5S,7S)$ -7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]-四

氢呋喃-3-基-甲酮；

[外消旋-(5S,7S)-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]-[外消旋-(3S)-四氢呋喃-3-基]甲酮；

[外消旋-(5S,7S)-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]-[外消旋-(3R)-四氢呋喃-3-基]甲酮；

3-甲氧基-2,2-二甲基-1-[外消旋-(5S,7S)-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]丙-1-酮；

外消旋-(2S)-3,3,3-三氟-2-羟基-1-[外消旋-(5S,7S)-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]丙-1-酮；

1-[外消旋-(5S,7S)-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]-2-四氢吡喃-2-基-乙酮；

1-[外消旋-(5S,7S)-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]-2-四氢吡喃-4-基-乙酮；

[外消旋-(5S,7S)-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]-[外消旋-(3R)-3-甲基四氢呋喃-3-基]甲酮；

[外消旋-(5S,7S)-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]-[外消旋-(3S)-3-甲基四氢呋喃-3-基]甲酮；

[外消旋-(5S,7S)-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]-[外消旋-(1R,2R,4S)-7-氧杂二环[2.2.1]庚-2-基]甲酮；

((1S,2R,4R)-7-氧杂二环[2.2.1]庚-2-基) ((5S,7S)-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基) 甲酮；

((1R,2S,4S)-7-氧杂二环[2.2.1]庚-2-基) ((5S,7S)-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基) 甲酮；

1-[外消旋-(5S,7S)-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]-2-(三氟甲氧基)乙酮；

[外消旋-(5S,7S)-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]-[外消旋-(1R,5R)-3-氧杂二环[3.1.0]己-1-基]甲酮；

[外消旋-(5S,7S)-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]-[外消旋-(1S,5S)-3-氧杂二环[3.1.0]己-1-基]甲酮；

环丙基-(5-苯基-5,6,7,8-四氢-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基) 甲酮；

(S)-环丙基(5-苯基-5,6,7,8-四氢-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基) 甲酮；

环丙基((5S,7R)-7-羟基-5-(邻甲苯基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基) 甲酮；

环丙基-[外消旋-(5S,7R)-7-氟-5-(邻甲苯基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]甲酮；

环丙基-[外消旋-(5S,7S)-7-氟-5-(邻甲苯基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]甲酮；

环丙基((5S,7S)-7-氟-5-(3-氟吡啶-2-基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基) 甲酮；

环丙基((5S,7R)-7-氟-5-(3-氟吡啶-2-基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基)甲酮;

环丙基((5S,7S)-7-氟-5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基)甲酮;

环丙基(7-氟-5-(5-甲基异噁唑-4-基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基)甲酮;

((5S,7S)-5-(4-氯-1-甲基-1H-吡唑-3-基)-7-氟-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基)(环丙基)甲酮;

((5S,7R)-5-(4-氯-1-甲基-1H-吡唑-3-基)-7-氟-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基)(环丙基)甲酮;

环丙基((5S,7S)-7-氟-5-(3-甲氧基苯基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基)甲酮;

环丙基((5S,7S)-7-氟-5-(3-氟-5-(三氟甲基)苯基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基)甲酮;

(5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基)-[1-(吡唑-1-基甲基)环丙基]甲酮;

环丙基((4S,6S)-4-氟-6-苯基-5,6-二氢-4H-吡咯并[1,2-b]吡唑-2-基)甲酮;

[外消旋-(5S,7S)-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]-[外消旋-(1S,2S)-2-(三氟甲基)环丙基]甲酮;

[外消旋-(5S,7S)-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]-[外消旋-(1R,2R)-2-(三氟甲基)环丙基]甲酮;

[外消旋-(5S,7S)-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]-[外消旋-(2S)-螺[2.2]戊-2-基]甲酮;和

[外消旋-(5S,7S)-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]-[外消旋-(2R)-螺[2.2]戊-2-基]甲酮。

8. 化合物,或其药用盐,其中所述化合物选自由以下组成的组:

1-((5S,7S)-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基)-2-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙-1-酮;

((5S,7S)-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基)((1R,2R)-2-氟环丙基)甲酮;

苯基-[外消旋-(5S,7S)-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]甲酮;

(外消旋-(5S,7S)-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基)-(1-甲基环丙基)甲酮;

环丙基((5S,7S)-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基)甲酮;

[(1R,2S)-2-氟环丙基]-[(5S,7S)-7-氟-5-(2-氟苯基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]甲酮;

环丙基-[(5S,7S)-5-(2,6-二氟苯基)-7-氟-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三

唑-2-基]甲酮；

环丙基-[(5S,7S) -5- (2-氯苯基) -7-氟-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]甲酮；

环丙基-[(5S,7S) -7-氯-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]甲酮；和

环丙基 ((5S,7S) -7-氟-5- (3-甲氧基苯基) -6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基) 甲酮。

9. 化合物，或其药用盐，其中所述化合物是1- ((5S,7S) -7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基) -2- (四氢-2H-吡喃-4-基) 乙-1-酮。

10. 化合物，或其药用盐，其中所述化合物是 ((5S,7S) -7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基) ((1R,2R) -2-氟环丙基) 甲酮。

11. 化合物，或其药用盐，其中所述化合物是苯基-[外消旋-(5S,7S) -7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]甲酮。

12. 化合物，或其药用盐，其中所述化合物是(外消旋-(5S,7S) -7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基) -(1-甲基环丙基) 甲酮。

13. 化合物，或其药用盐，其中所述化合物是环丙基 ((5S,7S) -7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基) 甲酮。

14. 化合物，或其药用盐，其中所述化合物是 [(1R,2S) -2-氟环丙基] - [(5S,7S) -7-氟-5- (2-氟苯基) -6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基] 甲酮。

15. 化合物，或其药用盐，其中所述化合物是环丙基-[(5S,7S) -5- (2,6-二氟苯基) -7-氟-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基] 甲酮。

16. 化合物，或其药用盐，其中所述化合物是环丙基-[(5S,7S) -5- (2-氯苯基) -7-氟-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基] 甲酮。

17. 化合物，或其药用盐，其中所述化合物是环丙基-[(5S,7S) -7-氯-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基] 甲酮。

18. 化合物，或其药用盐，其中所述化合物是环丙基 ((5S,7S) -7-氟-5- (3-甲氧基苯基) -6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基) 甲酮。

19. 一种药物组合物，所述药物组合物包含根据权利要求1-18中任一项所述的化合物或其药用盐以及治疗惰性载体。

20. 根据权利要求1-18中任一项所述的化合物或其药用盐，其用作治疗活性物质。

21. 根据权利要求1-18中任一项所述的化合物或其药用盐，其用于治疗选自由以下各项组成的组中的疾病或病症：帕金森病、路易体痴呆症、多系统萎缩症、帕金森叠加综合征、tau蛋白病、阿尔茨海默病、额颞叶痴呆、肌萎缩性侧索硬化、脊髓性肌萎缩、原发性侧索硬化、亨廷顿病、缺血、卒中、颅内出血、脑出血、肌营养不良、进行性肌萎缩、假延髓性麻痹、进行性延髓性麻痹、脊髓性肌萎缩、遗传性肌萎缩、周围神经病变、进行性核上性麻痹、皮质基底节变性和脱髓鞘病。

22. 根据权利要求1-18中任一项所述的化合物或其药用盐，其用于治疗选自由以下各项组成的组中的疾病或病症：炎性肠病症或疾病 (IBD)、肠易激综合征 (IBS)、青光眼、银屑病、银屑病关节炎、类风湿性关节炎、脊椎关节炎、幼年型特发性关节炎和骨关节炎。

23. 根据权利要求1-18中任一项所述的化合物或其药用盐,其用于治疗克罗恩病或溃疡性结肠炎。

24. 根据权利要求1-18中任一项所述的化合物或其药用盐,其用于治疗选自由以下各项组成的组中的疾病或病症:急性肾损伤(AKI),移植排斥或损伤、实质器官的缺血再灌注损伤、顺铂诱导的肾损伤、肾炎诱导的肾脏损伤、脓毒症、和全身炎症反应综合征(SIRS)。

25. 根据权利要求1-18中任一项所述的化合物或其药用盐用于制备药物的用途,所述药物用于治疗选自由以下各项组成的组中的疾病或病症:炎性肠病症或疾病(IBD)、肠易激综合征(IBS)、青光眼、银屑病、银屑病关节炎、类风湿性关节炎、脊椎关节炎、幼年型特发性关节炎和骨关节炎。

26. 根据权利要求1-18中任一项所述的化合物或其药用盐用于制备药物的用途,所述药物用于治疗克罗恩病或溃疡性结肠炎。

27. 根据权利要求1-18中任一项所述的化合物或其药用盐用于制备药物的用途,所述药物用于治疗选自由以下各项组成的组中的疾病或病症:急性肾损伤(AKI),移植排斥或损伤、实质器官的缺血再灌注损伤、顺铂诱导的肾损伤、肾炎诱导的肾脏损伤、脓毒症、和全身炎症反应综合征(SIRS)。

二环酮化合物及其使用方法

发明领域

[0001] 本发明涉及可用于哺乳动物中的治疗和/或预防的有机化合物，并且特别地涉及可用于治疗与炎症、细胞死亡等相关的疾病和病症的RIP1激酶抑制剂。

[0002] 发明背景

[0003] 受体相互作用蛋白-1 (“RIP1”) 激酶是丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶。RIP1是尤其参与介导程序性细胞死亡途径例如坏死性凋亡 (necroptosis) 的细胞信号传导的调节剂。坏死性细胞死亡的最佳研究形式由TNF α (肿瘤坏死因子) 引发，但是坏死性凋亡也可以由TNF α 死亡配体家族的其他成员 (Fas和TRAIL/Apo2L) 、干扰素、To11样受体 (TLR) 信号传导和通过DNA传感器DAI (干扰素调节因子的DNA依赖性激活剂) 的病毒感染诱导 [1-3]。TNF α 与TNFR1 (TNF受体1) 的结合促使TNFR1三聚化以及细胞内配合物Complex-I的形成。TRADD (TNF受体相关的死亡结构域蛋白) 与TNFR1的细胞内死亡结构域结合并且通过这两种蛋白质中存在的死亡结构域募集蛋白激酶RIP1 (受体相互作用蛋白1) [4]。在初始募集至与TNFR1相关的信号传导配合物之后，RIP1易位至次级细胞质配合物Complex-II [5-7]。Complex-II由含有蛋白FADD (Fas相关蛋白) 、RIP1、胱天蛋白酶-8和cFLIP的死亡结构域形成。如果胱天蛋白酶-8未被完全激活或其活性被阻断，则蛋白激酶RIP3被募集至配合物，形成坏死体 (necrosome)，这将导致坏死性细胞死亡启动 [8-10]。一旦形成坏死体，RIP1和RIP3就参与一系列自体和交叉磷酸化事件，这些事件对坏死性细胞死亡是必不可少的。坏死性凋亡可以被所述两种激酶中的任一种的激酶失活突变完全阻断，或者被RIP1激酶抑制剂 (necrostatin) 或RIP3激酶抑制剂以化学方式完全阻断 [11-13]。RIP3的磷酸化允许作为坏死性细胞死亡的关键组分的假性激酶MLKL (混合谱系激酶结构域样) 的结合和磷酸化 [14, 15]。

[0004] 坏死性凋亡在心肌梗塞、卒中、动脉粥样硬化、缺血再灌注损伤、炎性肠病、视网膜变性和许多其他常见临床病症中具有重要的病理生理学意义 [16]。因此，RIP1激酶活性的选择性抑制剂因而被期望作为由该途径介导并且与炎症和/或坏死性细胞死亡相关的疾病的潜在治疗。

[0005] 先前已经描述了RIP1激酶的抑制剂。第一个公开的RIP1激酶活性抑制剂 necrostatin 1(Nec-1) [17]。在该最初发现之后是具有阻断RIP1激酶活性的各种能力的改良版本的Nec-1 [11, 18]。最近，已经描述了另外的RIP1激酶抑制剂，其在结构上不同于necrostatin类化合物 [19, 20, 21]。

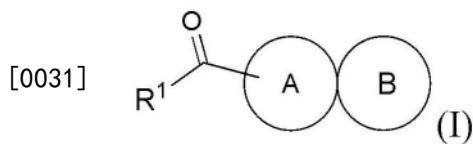
[0006] 上面引用的文献中的每一个都通过引用整体结合于此：

[0007] 1) Vanden Berghe,T., Linkermann,A., Jouan-Lanhouet,S., Walczak,H. 和 Vandenabeele,P. (2014) Regulated necrosis: the expanding network of non-apoptotic cell death pathways. Nature reviews.Molecular cell biology.15, 135-147.

[0008] 2) Newton,K. (2015) RIPK1 and RIPK3: critical regulators of inflammation and cell death.Trends in cell biology.25, 347-353.

- [0009] 3) de Almagro, M.C. 和 Vucic, D. (2015) Necroptosis: Pathway diversity and characteristics. *Semin Cell Dev Biol.* 39, 56-62.
- [0010] 4) Chen, Z.J. (2012) Ubiquitination in signaling to and activation of IKK. *Immunological reviews.* 246, 95-106.
- [0011] 5) O'Donnell, M.A., Legarda-Addison, D., Skountzos, P., Yeh, W.C. 和 Ting, A.T. (2007) Ubiquitination of RIP1 regulates an NF-kappaB-independent cell-death switch in TNF signaling. *Curr Biol.* 17, 418-424.
- [0012] 6) Feoktistova, M., Geserick, P., Kellert, B., Dimitrova, D.P., Langlais, C., Hupe, M., Cain, K., MacFarlane, M., Hacker, G. 和 Leverkus, M. (2011) cIAPs block Ripoptosome formation, a RIP1/caspase-8 containing intracellular cell death complex differentially regulated by cFLIP isoforms. *Molecular cell.* 43, 449-463.
- [0013] 7) Bertrand, M.J., Milutinovic, S., Dickson, K.M., Ho, W.C., Boudreault, A., Durkin, J., Gillard, J.W., Jaquith, J.B., Morris, S.J. 和 Barker, P.A. (2008) cIAP1 and cIAP2 facilitate cancer cell survival by functioning as E3 ligases that promote RIP1 ubiquitination. *Mol Cell.* 30, 689-700.
- [0014] 8) Wang, L., Du, F. 和 Wang, X. (2008) TNF-alpha induces two distinct caspase-8 activation pathways. *Cell.* 133, 693-703.
- [0015] 9) He, S., Wang, L., Miao, L., Wang, T., Du, F., Zhao, L. 和 Wang, X. (2009) Receptor interacting protein kinase-3 determines cellular necrotic response to TNF-alpha. *Cell.* 137, 1100-1111.
- [0016] 10) Cho, Y.S., Challa, S., Moquin, D., Genga, R., Ray, T.D., Guildford, M. 和 Chan, F.K. (2009) Phosphorylation-driven assembly of the RIP1-RIP3 complex regulates programmed necrosis and virus-induced inflammation. *Cell.* 137, 1112-1123.
- [0017] 11) Degterev, A., Hitomi, J., Germscheid, M., Ch'en, I.L., Korkina, O., Teng, X., Abbott, D., Cuny, G.D., Yuan, C., Wagner, G., Hedrick, S.M., Gerber, S.A., Lugovskoy, A. 和 Yuan, J. (2008) Identification of RIP1 kinase as a specific cellular target of necrostatins. *Nat Chem Biol.* 4, 313-321.
- [0018] 12) Newton, K., Dugger, D.L., Wickliffe, K.E., Kapoor, N., de Almagro, M.C., Vucic, D., Komuves, L., Ferrando, R.E., French, D.M., Webster, J., Roose-Girma, M., Warming, S. 和 Dixit, V.M. (2014) Activity of protein kinase RIPK3 determines whether cells die by necroptosis or apoptosis. *Science.* 343, 1357-1360.
- [0019] 13) Kaiser, W.J., Sridharan, H., Huang, C., Mandal, P., Upton, J.W., Gough, P.J., Sehon, C.A., Marquis, R.W., Bertin, J. 和 Mocarski, E.S. (2013) Toll-like receptor 3-mediated necrosis via TRIF, RIP3, and MLKL. *The Journal of biological chemistry.* 288, 31268-31279.
- [0020] 14) Zhao, J., Jitkaew, S., Cai, Z., Choksi, S., Li, Q., Luo, J. 和 Liu, Z.G. (2012) Mixed lineage kinase domain-like is a key receptor interacting protein 3 downstream component of TNF-induced necrosis. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America.* 109, 5322-5327.

- [0021] 15) Sun,L., Wang,H., Wang,Z., He,S., Chen,S., Liao,D., Wang,L., Yah,J., Liu,W., Lei,X. 和 Wang,X. (2012) Mixed Lineage Kinase Domain-like Protein Mediates Necrosis Signaling Downstream of RIP3 Kinase. *Cell*.148,213-227.
- [0022] 16) Linkermann,A. 和 Green,D.R. (2014) Necroptosis. *The New England journal of medicine*.370,455-465.
- [0023] 17) Degterev,A., Huang,Z., Boyce,M., Li,Y., Jagtap,P., Mizushima,N., Cuny,G.D., Mitchison,T.J., Moskowitz,M.A. 和 Yuan,J. (2005) Chemical inhibitor of nonapoptotic cell death with therapeutic potential for ischemic brain injury. *Nat Chem Biol*.1,112-119.
- [0024] 18) Takahashi,N., Duprez,L., Grootjans,S., Cauwels,A., Nerinckx,W., DuHadaway,J.B., Goossens,V., Roelandt,R., Van Hauwermeiren,F., Libert,C., Declercq,W., Callewaert,N., Prendergast,G.C., Degterev,A., Yuan,J. 和 Vandenabeele,P. (2012) Necrostatin-1 analogues: critical issues on the specificity, activity and in vivo use in experimental disease models. *Cell Death Dis*.3,e437.
- [0025] 19) Harris,P.A., Bandyopadhyay,D., Berger,S.B., Campobasso,N., Capriotti,C.A., Cox,J.A., Dare,L., Finger,J.N., Hoffman,S.J., Kahler,K.M., Lehr,R., Lich,J.D., Nagilla,R., Nolte,R.T., Ouellette,M.T., Pao,C.S., Schaeffer,M.C., Smallwood,A., Sun,H.H., Swift,B.A., Totoritis,R.D., Ward,P., Marquis,R.W., Bertin,J. 和 Gough,P.J. (2013) Discovery of Small Molecule RIP1 Kinase Inhibitors for the Treatment of Pathologies Associated with Necroptosis. *ACS medicinal chemistry letters*.4, 1238-1243.
- [0026] 20) Najjar,M., Suebsuwong,C., Ray,S.S., Thapa,R.J., Maki,J.L., Nogusa,S., Shah,S., Saleh,D., Gough,P.J., Bertin,J., Yuan,J., Balachandran,S., Cuny,G.D. 和 Degterev,A. (2015) Structure Guided Design of Potent and Selective Ponatinib-Based Hybrid Inhibitors for RIPK1. *Cell Rep*.
- [0027] 21) 国际专利公布号 WO 2014/125444。
- [0028] 22) 国际专利公布号 WO 2017/004500。
- [0029] 发明概述
- [0030] 在本文中提供式I的化合物:



[0032] 或其药用盐,其中

[0033] R¹选自由以下各项组成的组:C₁-C₆烷基、C₃-C₆环烷基、C₁-C₆烷氧基、C₁-C₆卤代烷基、C₁-C₆卤代烷氧基、C₁-C₆烷基-N(R^N)₂、苯基、苄基、4至8元杂环基和5至6元杂芳基;其中R¹通过碳原子连接至相邻的羰基,并且其中R¹任选地被一个或两个取代基取代,所述取代基选自由以下组成的组:F、Cl、Br、C₁-C₆烷基、C₃-C₆环烷基、C₁-C₆烷氧基、C₁-C₆卤代烷基、C₁-C₆卤代烷氧基、C₁-C₆烷基-N(R^N)₂、羟基、羟甲基、氰基、氰基甲基、氰基乙基、C(O)C₁-C₆烷基、苯基、苄基、CH₂-(C₃-C₆环烷基)、5至6元杂芳基和CH₂-(5至6元杂芳基);

[0034] R^N 各自独立地选自由以下组成的组: H 、 C_1-C_6 烷基、 C_3-C_6 环烷基、 C_1-C_6 烷氧基和 C_1-C_6 卤代烷基; 或者两个 R^N 可以与相邻的N一起形成4-6元环;

[0035] A环是5元杂芳基, 其具有(i)两个或三个氮原子、(ii)一个氮原子和一个氧原子或(iii)一个氮原子和一个硫原子作为仅有的杂原子; 其中A环通过碳原子连接至相邻的羰基; 并且

[0036] B环是4至8元环烷基, 或具有1至3个杂原子的4至8元杂环基, 所述杂原子选自由氮、氧和硫组成的组; 其中B环根据(a)、(b)或者(a)和(b)两者被取代:

[0037] (a) 1至2个取代基, 其选自由以下组成的组: 卤素、氘、羟基、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 卤代烷基、 C_3-C_6 环烷基、 C_1-C_6 烷氧基、 C_1-C_6 卤代烷氧基、 C_1-C_6 烷硫基、 C_1-C_6 烷基- $N(R^N)_2$ 和氰基; 其中两个 C_1-C_6 烷基取代基可以一起形成桥环或螺环; 并且其中如果B环中的氮原子被取代, 则取代基不是卤素、氰基、或具有与氮原子直接键合的氧或硫原子的 C_1-C_6 烷氧基、 C_1-C_6 卤代烷氧基或 C_1-C_6 烷硫基;

[0038] (b) 1个取代基, 其选自由以下组成的组: C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 卤代烷基、 C_3-C_6 环烷基、 C_1-C_6 烷氧基、 C_1-C_6 卤代烷氧基、 C_1-C_6 烷硫基、 C_1-C_6 烷基- $N(R^N)_2$ 、苯基、苄基、 $CH_2-(C_3-C_6$ 环烷基)、 $CH_2CH_2-(C_3-C_6$ 环烷基)、 CH_2- (4至6元杂环基)、 CH_2CH_2- (4至6元杂环基)、5至6元杂芳基和 CH_2- (5至6元杂芳基); 其中当存在苯环或5至6元杂芳环时, 其可以被1至3个选自由如下各项组成的组中的取代基取代: 卤素、 C_1-C_4 烷基、 C_1-C_4 卤代烷基、 C_1-C_4 烷氧基、 C_1-C_4 卤代烷氧基、氰基和环丙基。

[0039] 在本文中还提供药物组合物, 所述药物组合物包含式I的化合物或其药用盐, 以及一种或多种药用载体或赋形剂。具体的实施方案包括适于口服递送的药物组合物。

[0040] 在本文中还提供式I的化合物或其药用盐以及适于口服递送的一种或多种药用载体或赋形剂的口服制剂。

[0041] 在本文中还提供治疗与涉及RIP1激酶的炎症、细胞死亡等相关的疾病和病症的方法, 如以下进一步所述。

[0042] 在本文中还提供式I的化合物或其药用盐, 其用作治疗活性物质。

[0043] 在本文中还提供式I的化合物或其药用盐, 其用于治疗选自由以下组成的组中的疾病或病症: 帕金森病 (Parkinson's Disease)、路易体痴呆症 (Lewy body dementia)、多系统萎缩症 (multiple system atrophy)、帕金森叠加综合征 (Parkinson-plus syndromes)、tau蛋白病 (taupathies)、阿尔茨海默病 (Alzheimer's Disease)、额颞叶痴呆 (frontotemporal dementia)、肌萎缩性侧索硬化 (amyotrophic lateral sclerosis)、脊髓性肌萎缩 (spinal muscular atrophy)、原发性侧索硬化 (primary lateral sclerosis)、亨廷顿病 (Huntington's disease)、缺血 (ischemia)、卒中 (stroke)、颅内出血 (intracranial hemorrhage)、脑出血 (cerebral hemorrhage)、肌营养不良 (muscular dystrophy)、进行性肌萎缩 (progressive muscular atrophy)、假延髓性麻痹 (pseudobulbar palsy)、进行性延髓性麻痹 (progressive bulbar palsy)、脊髓性肌萎缩 (spinal muscular atrophy)、遗传性肌萎缩 (inherited muscular atrophy)、周围神经病变 (peripheral neuropathies)、进行性核上性麻痹 (progressive supranuclear palsy)、皮质基底节变性 (corticobasal degeneration) 和脱髓鞘病 (demyelinating diseases)。

[0044] 在本文中还提供根据本文中提供的任一实施方案的式I的化合物或其药用盐或其

组合物,其用于治疗选自由以下组成的组中的疾病或病症:帕金森病、路易体痴呆症、多系统萎缩症、帕金森叠加综合征、tau蛋白病、阿尔茨海默病、额颞叶痴呆、肌萎缩性侧索硬化、脊髓性肌萎缩、原发性侧索硬化、亨廷顿病、缺血、卒中、颅内出血、脑出血、肌营养不良、进行性肌萎缩、假延髓性麻痹、进行性延髓性麻痹、脊髓性肌萎缩、遗传性肌萎缩、周围神经病变、进行性核上性麻痹、皮质基底节变性和脱髓鞘病。

[0045] 在本文中还提供式I的化合物或其药用盐,其用于制备药物,所述药物用于治疗选自由以下组成的组中的疾病或病症:帕金森病、路易体痴呆症、多系统萎缩症、帕金森叠加综合征、tau蛋白病、阿尔茨海默病、额颞叶痴呆、肌萎缩性侧索硬化、脊髓性肌萎缩、原发性侧索硬化、亨廷顿病、缺血、卒中、颅内出血、脑出血、肌营养不良、进行性肌萎缩、假延髓性麻痹、进行性延髓性麻痹、脊髓性肌萎缩、遗传性肌萎缩、周围神经病变、进行性核上性麻痹、皮质基底节变性和脱髓鞘病。

[0046] 在本文中还提供式I的化合物或其药用盐,其用于治疗选自由以下组成的组中的疾病或病症:炎性肠病(inflammatory bowel disease)、克罗恩病(Crohn's disease)、溃疡性结肠炎(ulcerative colitis)、青光眼(glaucoma)、银屑病(psoriasis)、银屑病关节炎(psoriatic arthritis)、类风湿性关节炎(rheumatoid arthritis)、脊椎关节炎(spondyloarthritis)、幼年型特发性关节炎(juvenile idiopathic arthritis)和骨关节炎(osteoarthritis)。

[0047] 发明详述

[0048] 定义

[0049] 如本文中提供的,如本领域普通技术人员所理解的,所有化学式和通用化学结构应被解释为提供了原子之间的适当化合价和化学上稳定的键。在适当的情况下,取代基可以与多于一个相邻原子键合(例如,烷基包括其中存在两个键的亚甲基)。

[0050] 在本文中提供的化学式中,“卤素”或“卤代”是指氟、氯和溴(即,F、Cl、Br)。

[0051] 除非另有特别限定,烷基是指任选地取代的直链或支链的C₁-C₁₂烷基基团。在一些实施方案中,烷基是指C₁-C₆烷基基团。示例性的烷基基团包括甲基、乙基、丙基、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基、仲丁基、正戊基、正己基、正庚基和正辛基(octyl)。在本文中提供的取代的烷基基团被一个或多个取代基取代,所述取代基选自由以下组成的组:卤素、氰基、三氟甲基、甲氧基、乙氧基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、C₃-C₆环烷基、苯基、OH、CO₂H、CO₂(C₁-C₄烷基)、NH₂、NH(C₁-C₄烷基)、N(C₁-C₄烷基)₂、NH(C=O)C₁-C₄烷基、(C=O)NH(C₁-C₄烷基)、(C=O)N(C₁-C₄烷基)₂、S(C₁-C₄烷基)、SO(C₁-C₄烷基)、SO₂(C₁-C₄烷基)、SO₂NH(C₁-C₄烷基)、SO₂N(C₁-C₄烷基)₂和NHSO₂(C₁-C₄烷基)。在一些实施方案中,取代的烷基基团具有1或2个取代基。在一些实施方案中,烷基基团是未取代的。

[0052] 除非另有特别限定,环烷基是指任选地取代的C₃-C₁₂环烷基基团,并且包括稠合、螺环和桥接二环基团,其中取代基选自由以下组成的组:卤素、氰基、三氟甲基、甲氧基、乙氧基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、C₃-C₆环烷基、苯基、OH、CO₂H、CO₂(C₁-C₄烷基)、NH₂、NH(C₁-C₄烷基)、N(C₁-C₄烷基)₂、NH(C=O)C₁-C₄烷基、(C=O)NH(C₁-C₄烷基)、(C=O)N(C₁-C₄烷基)₂、S(C₁-C₄烷基)、SO(C₁-C₄烷基)、SO₂(C₁-C₄烷基)、SO₂NH(C₁-C₄烷基)、SO₂N(C₁-C₄烷基)₂和NHSO₂(C₁-C₄烷基)。在一些实施方案中,环烷基是指C₃-C₆环烷基基团。在一些实施方案中,C₃-C₆环烷基基团任选地被1至三个卤素原子取代。在一些实施方案中,C₃-C₆环烷基基团任选地被1

至三个氟原子取代。示例性的C₃-C₆环烷基基团包括环丙基、环丁基、环戊基和环己基。示例性的C₃-C₁₂环烷基基团还包括二环[3.1.0]己基、二环[2.1.1]己基、环庚基、二环[4.1.0]庚基、螺[4.2]庚基、环辛基、螺[4.3]辛基、螺[5.2]辛基、二环[2.2.1]庚基、二环[2.2.2]辛基、金刚烷基、十氢萘基和螺[5.4]癸基。在适当的情况下，环烷基基团可以与其他基团稠合，使得在环烷基基团和另一个环体系（例如，式I的C环）之间存在多于一个化学键。在一些实施方案中，环烷基基团是未取代的。

[0053] 除非另有特别限定，卤代烷基是指直链或支链的C₁-C₁₂烷基基团，其中一个或多个氢原子被卤素替代。在一些实施方案中，卤代烷基是指C₁-C₆卤代烷基基团。在一些实施方案中，卤代烷基基团中的1至3个氢原子被卤素替代。在一些实施方案中，卤代烷基基团中的每个氢原子都被卤素替代（例如三氟甲基）。在一些实施方案中，卤代烷基是如本文中所定义的，其中在每种情况中卤素是氟。示例性的卤代烷基基团包括氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、三氟乙基和五氟乙基。

[0054] 除非另有特别限定，烷氧基是指直链或支链的C₁-C₁₂烷基基团，其中在每种情况中在两个碳原子之间存在一个或多个氧原子。在一些实施方案中，烷氧基是指C₁-C₆烷氧基基团。在一些实施方案中，本文中提供的C₁-C₆烷氧基基团具有一个氧原子。示例性的烷氧基基团包括甲氧基、乙氧基、CH₂OCH₃、CH₂CH₂OCH₃、CH₂OCH₂CH₃、CH₂CH₂OCH₂CH₃、CH₂OCH₂CH₂CH₃、CH₂CH₂CH₂OCH₃、CH₂OCH(CH₃)₂、CH₂OC(CH₃)₃、CH(CH₃)OCH₃、CH₂CH(CH₃)OCH₃、CH(CH₃)OCH₂CH₃、CH₂OCH₂OCH₃、CH₂CH₂OCH₂CH₂OCH₃和CH₂OCH₂OCH₂OCH₃。

[0055] 除非另有特别限定，环烷氧基是指如上定义的C₄-C₁₀或C₄-C₆烷氧基基团，其中所述基团是环状的并且含有一个氧原子。示例性的环烷氧基基团包括氧杂环丁基、四氢呋喃基和四氢吡喃基。

[0056] 除非另有特别限定，卤代烷氧基是指如上定义的C₁-C₆卤代烷基基团，其中在每种情况中在两个碳原子之间存在一个或两个氧原子。在一些实施方案中，本文中提供的C₁-C₆卤代烷氧基基团具有一个氧原子。示例性的卤代烷氧基基团包括OCF₃、OCHF₂和CH₂OCF₃。

[0057] 除非另有特别限定，烷硫基（thioalkyl）是指其中氧原子被硫原子替代的如上定义的C₁-C₁₂或C₁-C₆烷氧基基团。在一些实施方案中，烷硫基基团可以包括被一个或两个氧原子取代的硫原子（即，烷基砜和烷基亚砜）。示例性的烷硫基基团是在上述烷氧基的定义中示例的那些，其中在每种情况中每个氧原子被硫原子替代。

[0058] 除非另有特别限定，环烷硫基（thiocycloalkyl）是指如上定义的其中每个基团是环状的并且含有一个硫原子的C₄-C₁₀或C₄-C₆烷硫基基团。在一些实施方案中，硫环烷基基团的硫原子被一个或两个氧原子取代（即，环状的砜或亚砜）。示例性的硫环烷基基团包括硫杂环丁基（thietanyl）、硫杂环戊基（thiolanyl）、硫杂环己基（thianyl）、1,1-二氧化硫杂环戊基和1,1-二氧化硫杂环己基。

[0059] 除非另有特别限定，杂环基是指单个的饱和或部分不饱和的4至8元环，其在环中具有至少一个除碳以外的原子，其中所述原子选自由氧、氮和硫组成的组；该术语还包括具有至少一个这样的饱和或部分不饱和环的多稠合环体系，所述多稠合环体系具有7至12个原子并且是如下进一步描述的。因此，该术语包括单个的饱和或部分不饱和环（例如，3、4、5、6、7或8元环），其在环中具有1至7个碳原子以及选自由氧、氮和硫组成的组中的1至4个杂原子。该环可以是C-分支的（即，被C₁-C₄烷基取代）。该环可以被一个或多个（例如，1、2或3

个)氧代基团取代,并且硫和氮原子也可以以它们的氧化形式存在。示例性的杂环包括但不限于氮杂环丁基(azetidinyl)、四氢呋喃基和哌啶基。多稠合环体系的环可以在符合价键要求的情况下通过稠合、螺键和桥键彼此连接。应理解的是,多稠合环体系的各个环可以相对于彼此以任何顺序连接。还应理解的是,多稠合环体系(如上对于杂环所定义的)的连接点可以位于多稠合环体系的任何位置。还应理解的是,杂环或杂环多稠合环体系的连接点可以在杂环基团的任何适合的原子(包括碳原子和氮原子)处。示例性的杂环包括但不限于:氮杂环丙基(aziridinyl)、氮杂环丁基、吡咯烷基、哌啶基、高哌啶基、吗啉基、硫代吗啉基、哌嗪基、四氢呋喃基、二氢噁唑基、四氢吡喃基、四氢噻吩基、1,2,3,4-四氢喹啉基、苯并噁唑基、二氢噁唑基、色满基、1,2-二氢吡啶基、2,3-二氢苯并呋喃基、1,3-苯并间二氧杂环戊烯基(benzodioxolyl)、1,4-苯并二噁烷基、螺[环丙烷-1,1'-异吲哚啉基]-3'-酮、异吲哚啉基-1-酮、2-氧杂-6-氮杂螺[3.3]庚基、咪唑烷-2-酮N-甲基哌啶、咪唑烷、吡唑烷、丁内酰胺、戊内酰胺、咪唑烷酮、乙内酰脲、二氧戊环、邻苯二甲酰亚胺、1,4-二噁烷、硫代吗啉、硫代吗啉-S-氧化物、硫代吗啉-S,S-氧化物、吡喃、3-吡咯啉、噻喃、吡喃酮、四氢噻吩、奎宁环、托烷(tropane)、2-氮杂螺[3.3]庚烷、(1R,5S)-3-氮杂二环[3.2.1]辛烷、(1s,4s)-2-氮杂二环[2.2.2]辛烷、(1R,4R)-2-氧杂-5-氮杂二环[2.2.2]辛烷和吡咯烷-2-酮。

[0060] 在一些实施方案中,杂环基是具有选自由氮、氧和硫组成的组中的1至3个杂原子的C₄-C₁₀杂环基。在一些实施方案中,杂环基基团既不是二环的,也不是螺环的。在一些实施方案中,杂环基是具有1至3个杂原子的C₅-C₆杂环基,其中如果存在3个杂原子,则至少2个是氮。

[0061] 除非另有特别限定,芳基是指单个的全碳芳环或多稠合全碳环体系,其中所述环中的至少一个是芳族的,并且其中芳基基团具有6至20个碳原子、6至14个碳原子、6至12个碳原子或6至10个碳原子。芳基包括苯基基团。芳基还包括具有约9至20个碳原子的多稠合环体系(例如,包含2、3或4个环的环体系),其中至少一个环是芳族的,并且其中其他环可以是芳族的或非芳族的(即,碳环)。这样的多稠合环体系任选地在多稠合环体系的任何碳环部分上被一个或多个(例如,1、2或3个)氧代基团取代。多稠合环体系的环可以在符合价键要求的情况下通过稠合、螺键和桥键彼此连接。应理解的是,如上定义的,多稠合环体系的连接点可以位于环体系的任何位置,包括环的芳族或碳环部分。示例性的芳基基团包括苯基、茚基、萘基、1,2,3,4-四氢萘基、蒽基等。

[0062] 除非另有特别限定,杂芳基是指5至6元芳环,其在环中具有至少一个除碳以外的原子,其中所述原子选自由氧、氮和硫组成的组;“杂芳基”还包括具有至少一个这样的芳环的具有8至16个原子的多稠合环体系,所述多稠合环体系是如以下进一步描述的。因此,“杂芳基”包括具有约1至6个碳原子以及选自由氧、氮和硫组成的组的约1-4个杂原子的单个芳环。硫和氮原子也可以以氧化形式存在,条件是所述环是芳族的。示例性的杂芳环体系包括但不限于吡啶基、嘧啶基、噁唑基或呋喃基。“杂芳基”还包括多稠合环体系(例如,包含2或3个环的环体系),其中如上定义的,杂芳基基团与选自以下的一个或多个环稠合:杂芳基(以形成例如萘啶基,诸如1,8-萘啶基)、杂环(以形成例如1,2,3,4-四氢萘啶基,诸如1,2,3,4-四氢-1,8-萘啶基)、碳环(以形成例如5,6,7,8-四氢喹啉基)和芳基(以形成例如吲唑基),从而形成多稠合环体系。因此,杂芳基(单个芳环或多稠合环体系)在杂芳环内具有1至15个碳原子和约1-6个杂原子。这样的多稠合环体系可以任选地在稠环的碳环或杂环部分上被

一个或多个(例如,1、2、3或4个)氧代基团取代。多稠合环体系的环可以在符合价键要求的情况下通过稠合、螺键和桥键彼此连接。应理解的是,多稠合环体系的各个环可以以相对于彼此的任何顺序连接。还应理解的是,多稠合环体系(如上对于杂芳基所定义的)的连接点可以位于多稠合环体系的任何位置,包括多稠合环体系的杂芳基、杂环、芳基或碳环部分。还应理解的是,杂芳基或杂芳基多稠合环体系的连接点可以在杂芳基或杂芳基多稠合环体系的任何适合的原子(包括碳原子和杂原子(例如氮原子))处。示例性的杂芳基包括但不限于:吡啶基、吡咯基、吡嗪基、嘧啶基、哒嗪基、吡唑基、噻吩基、吲哚基、咪唑基、噁唑基、异噁唑基、噻唑基、呋喃基、噁二唑基、噻二唑基、喹啉基、异喹啉基、苯并噻唑基、苯并噁唑基、吲唑基、喹喔啉基、喹唑啉基、5,6,7,8-四氢异喹啉基,苯并呋喃基、苯并咪唑基、硫茚基、吡咯并[2,3-b]吡啶基、喹唑啉基-4(3H)-酮、三唑基、4,5,6,7-四氢-1H-吲唑和3b,4,4a,5-四氢-1H-环丙[3,4]环-戊[1,2-c]吡唑。

[0063] 如本文中所使用的,术语“手性”是指具有镜像配对物不可重叠性质的分子,而术语“非手性”是指可在其镜像配对物上重叠的分子。

[0064] 如本文中所使用的,术语“立体异构体”是指具有相同化学组成、但是原子或基团在空间上的排列不同的化合物。

[0065] 如本文中所使用的,与化学结构中的键相交的波浪线“ ”表示该波浪键在化学结构中与分子的其余部分相交的键的连接点。

[0066] 如本文中所使用的,术语“C-连接的”意指该术语所描述的基团通过环碳原子与分子的其余部分连接。

[0067] 如本文中所使用的,术语“N-连接的”意指该术语所描述的基团通过环氮原子与分子的其余部分连接。

[0068] “非对映异构体”是指具有两个或更多个手性中心并且其分子不是彼此成镜像的立体异构体。非对映异构体具有不同的物理性质,例如熔点、沸点、光谱性质和反应性。非对映异构体的混合物可以通过高分辨分析程序(诸如电泳和色谱)分离。

[0069] “对映异构体”是指作为彼此的不可重叠镜像的化合物的两种立体异构体。

[0070] 本文中使用的立体化学定义和约定一般遵循S.P. Parker编辑,McGraw-Hill Dictionary of Chemical Terms (McGraw-Hill化学术语词典) (1984) McGraw-Hill Book Company, New York; 以及Elieel,E.和Wilen,S., “Stereochemistry of Organic Compounds (有机化合物的立体化学)”, John Wiley&Sons, Inc., New York, 1994。本发明的化合物可以含有不对称或手性中心,并且因此以不同的立体异构形式存在。本发明的化合物的所有立体异构形式(包括但不限于非对映异构体、对映异构体和旋转异构体,以及其混合物,诸如外消旋混合物)都旨在形成本发明的一部分。许多有机化合物以旋光形式存在,即,它们能够使平面偏振光的平面旋转。在描述旋光化合物时,前缀D和L或R和S用于指示分子关于其一个或多个手性中心的绝对构型。前缀d和l或(+)和(-)被用于指明化合物的平面偏振光的旋转标志,其中(-)或l意指化合物是左旋的。具有前缀(+)或d的化合物是右旋的。对于给定的化学结构,这些立体异构体是相同的,除了它们是彼此的镜像以外。具体的立体异构体还可以被称为对映异构体,并且这样的异构体的混合物经常被称为对映体混合物。对映异构体的50:50混合物被称为外消旋混合物或外消旋体,其可以在化学反应或过程中已经不存在立体选择性或立体特异性的情况下出现。术语“外消旋混合物”和“外消旋体”是指两个对

映体物质的等摩尔混合物,不具有旋光性。

[0071] 当本文中的化合物结构式中的键以非立体化学方式(例如平的)绘制时,该键所连接的原子包括所有立体化学可能性。当本文中的化合物结构式中的键以确定的立体化学方式(例如粗体、粗体-楔形、虚线或虚线-楔形)绘制时,应理解的是除非另有说明,该立体化学键所连接的原子在所描绘的绝对立体异构体中是富裕的。在一个实施方案中,化合物可以是至少51%的所描绘的绝对立体异构体。在另一个实施方案中,化合物可以是至少80%的所描绘的绝对立体异构体。在另一个实施方案中,化合物可以是至少90%的所描绘的绝对立体异构体。在另一个实施方案中,化合物可以是至少95%的所描绘的绝对立体异构体。在另一个实施方案中,化合物可以是至少97%的所描绘的绝对立体异构体。在另一个实施方案中,化合物可以是至少98%的所描绘的绝对立体异构体。在另一个实施方案中,化合物可以是至少99%的所描绘的绝对立体异构体。

[0072] 如本文中所使用的,术语“互变异构体”或“互变异构形式”是指可通过低能垒互相转化的不同能量的结构异构体。例如,质子互变异构体(也称为质子移变互变异构体(prototropic tautomer))包括通过质子迁移进行的互相转化,诸如酮-烯醇和亚胺-烯胺互变异构化。价键互变异构体(Valence tautomer)包括通过一些键合电子的重组进行的互相转化。

[0073] 如本文中所使用的,术语“溶剂化物”是指一个或多个溶剂分子和本发明的化合物的缔合物或配合物。形成溶剂化物的溶剂的实例包括但不限于水、异丙醇、乙醇、甲醇、DMSO、乙酸乙酯、乙酸和乙醇胺。术语“水合物”是指其中溶剂分子为水的配合物。在一些实施方案中,本文中提供的化合物的水合物是酮水合物。

[0074] 如本文中所使用的,术语“保护基”是指通常用于封闭或保护化合物上的特定官能团的取代基。例如,“氨基保护基”是封闭或保护化合物中的氨基官能团的连接至氨基基团的取代基。合适的氨基保护基包括乙酰基、三氟乙酰基、叔丁氧基羰基(BOC)、苄氧基羰基(CBZ)和9-芴基亚甲氧基羰基(Fmoc)。类似地,“羟基保护基”是指封闭或保护羟基官能团的羟基基团的取代基。合适的保护基包括乙酰基和甲硅烷基。“羧基保护基”是指封闭或保护羧基官能团的羧基基团的保护基。常见的羧基保护基包括苯基磺酰基乙基、氰基乙基、2-(三甲基甲硅烷基)乙基、2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基甲基、2-(对甲苯磺酰基)乙基、2-(对硝基苯基亚磺酰基)乙基、2-(二苯基膦基)-乙基、硝基乙基等。对于保护基及其用途的一般描述,请参见P.G.M.Wuts和T.W.Greene, *Greene's Protective Groups in Organic Synthesis*第4版,Wiley-Interscience, New York, 2006。

[0075] 如本文中所使用的,术语“哺乳动物”包括但不限于人、小鼠、大鼠、豚鼠、猴、狗、猫、马、牛、猪和羊。

[0076] 如本文中所使用的,术语“药用盐”意指包括用相对无毒的酸或碱制备的活性化合物的盐,这取决于在本文所述的化合物上存在的具体取代基。当本发明的化合物含有相对酸性的官能团时,可以通过将中性形式的这样的化合物与足够量的所需碱在纯净(neat)情况下或在合适的惰性溶剂中接触而获得碱加成盐。来源于药用无机碱的盐的实例包括铝、铵、钙、铜、铁、亚铁、锂、镁、锰、亚锰、钾、钠、锌等。来源于药用有机碱的盐包括以下各项的盐:伯、仲和叔胺,包括取代胺,环胺,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、2-二乙基氨基乙醇、2-二甲基氨基乙醇、乙醇胺、乙二胺、N-乙

基吗啉、N-乙基哌啶、葡萄糖胺、氨基葡萄糖、组氨酸、海巴明(hydrabamine)、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。当本发明的化合物含有相对碱性的官能团时,可以通过将中性形式的这样的化合物与足够量的所需酸在纯净(neat)情况下或在合适的惰性溶剂中接触而获得酸加成盐。药用酸加成盐的实例包括来源于无机酸(如盐酸、氢溴酸、硝酸、碳酸、单氢碳酸、磷酸、单氢磷酸、二氢磷酸、硫酸、单氢硫酸、氢碘酸或亚磷酸等)的那些,以及来源于相对无毒的有机酸(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(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)。本发明的某些具体化合物含有碱性和酸性官能团二者,这允许该化合物转化为碱加成盐或酸加成盐。

[0077] 化合物的中性形式可以通过使盐与碱或酸接触并且以常规方式分离母体化合物而再生。化合物的母体形式与各种盐形式在某些物理性质上不同,诸如在极性溶剂中的溶解性,但是在其他方面对于本发明目的而言,盐与化合物的母体形式相当。

[0078] 除盐形式以外,本发明还提供前药形式的化合物。如本文中所使用的,术语“前药”是指在生理条件下容易发生化学变化以提供本发明化合物的那些化合物。另外,前药可以通过化学或生物化学方法在离体环境中转化为本发明的化合物。例如,当将前药置于具有合适的酶或化学试剂的透皮贴剂储库中时,前药可以缓慢转化为本发明的化合物。

[0079] 本发明的前药包括这样的化合物,其中氨基酸残基或两个以上(例如,两个、三个或四个)氨基酸残基的多肽链通过酰胺或酯键共价连接至本发明的化合物的游离氨基、羟基或羧酸基团。氨基酸残基包括但不限于20种天然存在的氨基酸(通常以三字母符号表示),并且还包括磷酸丝氨酸、磷酸苏氨酸、磷酸酪氨酸、4-羟基脯氨酸、羟基赖氨酸、锁链赖氨酸(demosine)、异锁链赖氨酸、 γ -羧基谷氨酸、马尿酸、八氢吲哚-2-甲酸、抑胃酶氨酸(statine)、1,2,3,4-四氢异喹啉-3-甲酸、青霉胺、鸟氨酸、3-甲基鸟氨酸、正缬氨酸、p-丙氨酸、 γ -氨基丁酸、瓜氨酸、高半胱氨酸、高丝氨酸、甲基丙氨酸、对苯甲酰苯基丙氨酸、苯基甘氨酸、炔丙基甘氨酸、肌氨酸、蛋氨酸砜和叔丁基甘氨酸。

[0080] 还包括了另外类型的前药。例如,本发明的化合物的游离羧基可以衍生为酰胺或烷基酯。作为另一个实例,包含游离羟基的本发明化合物可以通过将羟基转化为诸如但不限于磷酸酯、半琥珀酸酯、二甲基氨基乙酸酯或磷酰氧基甲氧基羰基的基团而衍生为前药,如Fleisher, D. 等人, (1996) Improved oral drug delivery:solubility limitations overcome by the use of prodrugs Advanced Drug Delivery Reviews, 19:115中所述。还包括羟基和氨基的氨基甲酸酯前药,羟基的碳酸酯前药、磺酸酯和硫酸酯也是如此。还包括将羟基衍生为(酰氧基)甲基醚和(酰氧基)乙基醚,其中酰基可以是任选地被包括但不限于醚、胺和羧酸官能团的基团取代的烷基酯,或者其中酰基是如上所述的氨基酸酯。J. Med. Chem., (1996), 39:10中描述了该类型的前药。更多具体实例包括用诸如(C_{1-6})烷酰氧基甲基、1-((C_{1-6})烷酰氧基)乙基、1-甲基-1-((C_{1-6})烷酰氧基)乙基、(C_{1-6})烷氧基羰基氧基甲基、N- (C_{1-6})烷氧基羰基氨基甲基、琥珀酰基、(C_{1-6})烷酰基、 α -氨基(C_{1-4})烷酰基、芳酰基和 α -氨酰基或 α -氨酰基- α -氨酰基之类的基团替代醇基团的氢原子,其中每个 α -氨酰基

独立地选自天然存在的L-氨基酸、P(0)(OH)₂、-P(0)(O(C₁₋₆)烷基)₂或糖基(由移除半缩醛形式的糖类的羟基产生的基团)。

[0081] 对于前药衍生物的另外的实例,参见例如,a) Design of Prodrugs,H.Bundgaard编辑,(Elsevier,1985)和Methods in Enzymology,第42卷,p.309-396,K.Widder等人编辑(Academic Press,1985);b) A Textbook of Drug Design and Development,Krogsgaard-Larsen和H.Bundgaard编辑,第5章“Design and Application of Prodrugs”,H.Bundgaard p.113-191(1991);c) H.Bundgaard,Advanced Drug Delivery Reviews,8:1-38(1992);d) H.Bundgaard等人,Journal of Pharmaceutical Sciences,77:285(1988);以及e) N.Kakeya等人,Chem.Pharm.Bull.,32:692(1984),它们中的每一个都通过引用具体结合于此。

[0082] 另外,本发明提供了本发明化合物的代谢物。如本文中所使用,“代谢物”是指通过在体内代谢特定化合物或其盐而产生的产物。这样的产物可以例如由施用的化合物的氧化、还原、水解、酰胺化、脱酰胺化、酯化、脱酯化、酶促裂解等产生。

[0083] 代谢产物通常通过以下方式鉴定:制备本发明化合物的放射性标记(例如,¹⁴C或³H)同位素,将其以可检测剂量(例如,大于约0.5mg/kg)肠胃外施用至动物如大鼠、小鼠、豚鼠、猴或施用至人,允许有足够的时间进行代谢(通常约30秒至30小时)并且从尿液、血液或其他生物样品中分离其转化产物。这些产物易于分离,因为它们被标记(其他通过使用能够结合在代谢物中存活的表位的抗体来分离)。代谢物结构以常规方式测定,例如通过MS、LC/MS或NMR分析。通常,以与本领域技术人员公知的常规药物代谢研究相同的方式进行代谢物的分析。只要代谢物产物在体内没有以其他方式发现,它们就可用于治疗给药本发明化合物的诊断试验中。

[0084] 本发明的某些化合物可以以非溶剂化形式以及溶剂化形式存在,包括水合形式。通常,溶剂化形式等同于非溶剂化形式,并且旨在包括在本发明的范围内。本发明的某些化合物可以以多种结晶或无定形形式存在。通常,所有物理形式对于本发明所考虑的用途是等同的,并且旨在落入本发明的范围内。

[0085] 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(regioisomer)和单独的异构体(例如,分离的对映异构体)全都旨在包括在本发明的范围内。

[0086] 如本文中所使用的,术语“组合物”旨在包括包含特定量的特定成分的产品,以及直接或间接地由特定量的特定成分的组合产生的任何产品。“药用”意指载体、稀释剂或赋形剂必须与制剂的其他成分相容并且对其接受者无害。

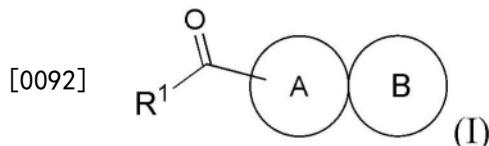
[0087] 术语“治疗(treat)”和“治疗(treatment)”是指治疗性治疗和/或预防性治疗或预防措施,其中目的是预防或减缓(减轻)不希望的生理变化或障碍,诸如例如癌症的发展或扩散。对于本发明的目的,有益或所需的临床结果包括但不限于症状的缓解、疾病或病症的程度的减小、疾病或病症的稳定的(即不恶化的)状态、疾病进展的延迟或减缓、疾病状态或病症的改善或缓和以及缓解(无论是部分的或是全部的),无论是可检测的还是不可检测的。“治疗”也可以意指与如果不接受治疗的预期存活相比,存活延长。需要治疗的那些包括已经患有所述疾病或病症的那些,以及易于患上所述疾病或病症的那些或者其中待预防所述疾病或病症的那些。

[0088] 术语“治疗有效量”或“有效量”意指本发明的化合物(i)治疗或预防特定疾病、病况或病症,(ii)消弱、改善或消除特定疾病、病况或病症的一种或多种症状,或(iii)预防或延迟本文中所述的特定疾病、病况或病症的一种或多种症状的发生的量。对于癌症治疗,例如可以通过评估疾病进展时间(TTP)和/或确定应答率(RR)来测量功效。

[0089] 术语“生物利用度”是指施用至患者的给定量的药物的全身利用度(即血液/血浆水平)。生物利用度是一个绝对术语,其表示从施用的剂型到达体循环的时间(速率)和药物总量(程度)的量度。

[0090] RIP1激酶的抑制剂

[0091] 本发明提供具有通式I的新型化合物,



[0093] 或其药用盐,其中

[0094] R^1 选自由以下组成的组: C_1-C_6 烷基、 C_3-C_6 环烷基、 C_1-C_6 烷氧基、 C_1-C_6 卤代烷基、 C_1-C_6 卤代烷氧基、 C_1-C_6 烷基- $N(R^N)_2$ 、苯基、苄基、4至8元杂环基和5至6元杂芳基;其中 R^1 通过碳原子连接至相邻的羰基,并且其中 R^1 任选地被一个或两个选自由以下组成的组中的取代基取代:F、Cl、Br、 C_1-C_6 烷基、 C_3-C_6 环烷基、 C_1-C_6 烷氧基、 C_1-C_6 卤代烷基、 C_1-C_6 卤代烷氧基、 C_1-C_6 烷基- $N(R^N)_2$ 、羟基、羟甲基、氰基、氰基甲基、氰基乙基、 $C(0)C_1-C_6$ 烷基、苯基、苄基、 $CH_2-(C_3-C_6$ 环烷基)、5至6元杂芳基和 CH_2- (5至6元杂芳基);

[0095] R^N 各自独立地选自由以下组成的组:H、 C_1-C_6 烷基、 C_3-C_6 环烷基、 C_1-C_6 烷氧基和 C_1-C_6 卤代烷基;或者两个 R^N 可以与相邻的N一起形成4-6元环;

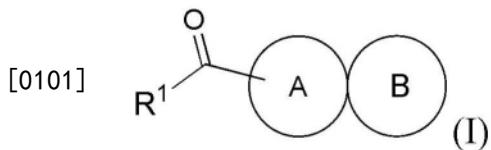
[0096] A环是5元杂芳基,其具有(i)两个或三个氮原子、(ii)一个氮原子和一个氧原子或(iii)一个氮原子和一个硫原子作为仅有的杂原子;其中A环通过碳原子连接至相邻的羰基;并且

[0097] B环是4至8元环烷基,或具有1至3个杂原子的4至8元杂环基,所述杂原子选自由氮、氧和硫组成的组;其中B环根据(a)、(b)或者(a)和(b)两者被取代:

[0098] (a)1至2个选自由以下组成的组中的取代基:卤素、氘、羟基、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 卤代烷基、 C_3-C_6 环烷基、 C_1-C_6 烷氧基、 C_1-C_6 卤代烷氧基、 C_1-C_6 烷硫基、 C_1-C_6 烷基- $N(R^N)_2$ 和氰基;其中两个 C_1-C_6 烷基取代基可以一起形成桥环或螺环;并且其中如果B环中的氮原子被取代,则取代基不是卤素或氰基,或者不是具有与氮原子直接键合的氧或硫原子的 C_1-C_6 烷氧基、 C_1-C_6 卤代烷氧基或 C_1-C_6 烷硫基;

[0099] (b)1个选自由以下组成的组中的取代基: C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 卤代烷基、 C_3-C_6 环烷基、 C_1-C_6 烷氧基、 C_1-C_6 卤代烷氧基、 C_1-C_6 烷硫基、 C_1-C_6 烷基- $N(R^N)_2$ 、苯基、苄基、 $CH_2-(C_3-C_6$ 环烷基)、 $CH_2CH_2-(C_3-C_6$ 环烷基)、 CH_2- (4至6元杂环基)、 CH_2CH_2- (4至6元杂环基)、5至6元杂芳基和 CH_2- (5至6元杂芳基);其中当苯环或5至6元杂芳环存在时,其可以被1至3个选自由以下组成的组中的取代基:卤素、 C_1-C_4 烷基、 C_1-C_4 卤代烷基、 C_1-C_4 烷氧基、 C_1-C_4 卤代烷氧基和氰基。

[0100] 在另一个实施方案中,在本文中提供式I的化合物:



[0102] 或其药用盐,其中

[0103] R^1 选自由以下组成的组: C_1-C_6 烷基、 C_3-C_6 环烷基、 C_1-C_6 烷氧基、 C_1-C_6 卤代烷基、 C_1-C_6 卤代烷氧基、 C_1-C_6 烷基- $N(R^N)_2$ 、苯基、苄基、4至6元杂环基和5至6元杂芳基;其中 R^1 通过碳原子连接至相邻的羰基,并且其中 R^1 任选地被一个或两个选自由以下组成的组中的取代基取代:F、Cl、甲基、乙基、羟基、羟基甲基、甲氨基甲基、氰基、三氟甲基、二氟甲氧基和三氟甲氧基。

[0104] R^N 各自独立地选自由以下组成的组:H、 C_1-C_6 烷基、 C_3-C_6 环烷基、 C_1-C_6 烷氧基和 C_1-C_6 卤代烷基;或者两个 R^N 可以与相邻的N一起形成4-6元环;

[0105] A环是5元杂芳基,其具有(i)两个或三个氮原子、(ii)一个氮原子和一个氧原子或(iii)一个氮原子和一个硫原子作为仅有的杂原子;其中A环通过碳原子连接至相邻的羰基;并且

[0106] B环是4至8元环烷基,或具有1至3个杂原子的4至8元杂环基,所述杂原子选自由氮、氧和硫组成的组;其中B环根据(a)、(b)或者(a)和(b)两者被取代:

[0107] (a)1至2个选自由以下组成的组的取代基:卤素、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 卤代烷基、 C_3-C_6 环烷基、 C_1-C_6 烷氧基、 C_1-C_6 卤代烷氧基、 C_1-C_6 烷硫基、 C_1-C_6 烷基- $N(R^N)_2$ 和氰基;其中两个 C_1-C_6 烷基取代基可以一起形成桥环或螺环;并且其中如果B环中的氮原子被取代,则取代基不是卤素或氰基或不是具有与氮原子直接键合的氧或硫原子的 C_1-C_6 烷氧基、 C_1-C_6 卤代烷氧基或 C_1-C_6 烷硫基;

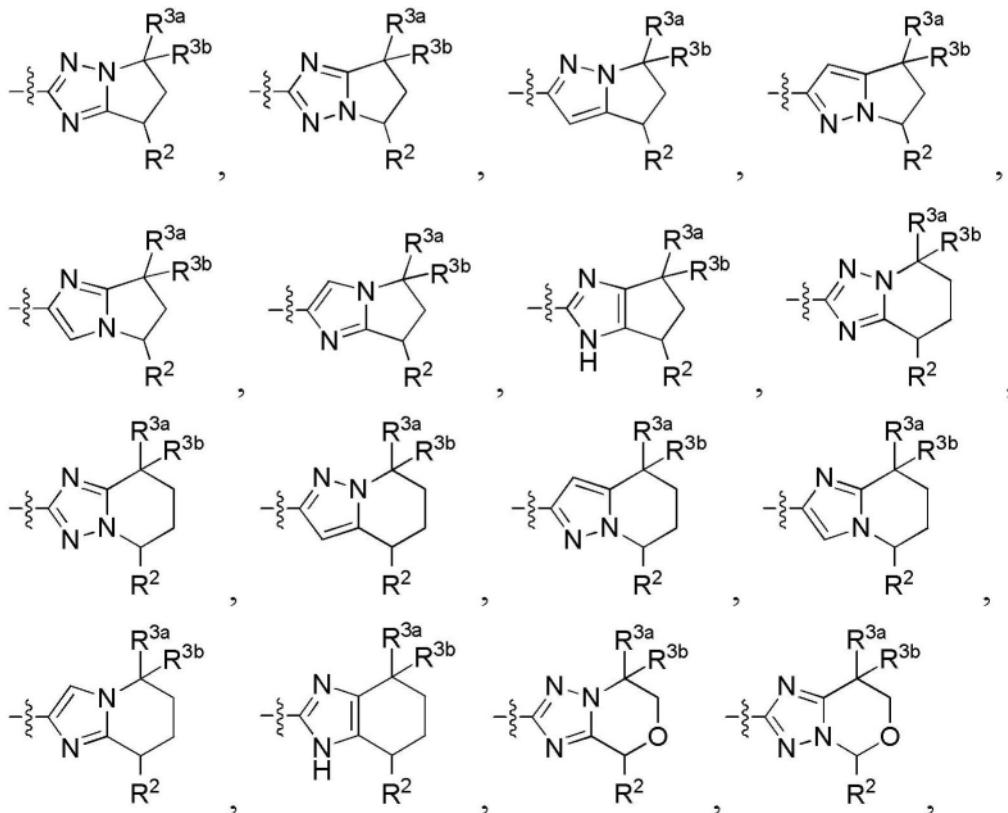
[0108] (b)1个选自由以下组成的组中的取代基: C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 卤代烷基、 C_3-C_6 环烷基、 C_1-C_6 烷氧基、 C_1-C_6 卤代烷氧基、 C_1-C_6 烷硫基、 C_1-C_6 烷基- $N(R^N)_2$ 、苯基、苄基、 $CH_2-(C_3-C_6$ 环烷基)、 $CH_2CH_2-(C_3-C_6$ 环烷基)、 $CH_2-(4$ 至6元杂环基)、 $CH_2CH_2-(4$ 至6元杂环基)、5至6元杂芳基和 $CH_2-(5$ 至6元杂芳基);其中当存在苯环时,其可以被1至3个取代基取代,所述取代基选自由以下组成的组:卤素、 C_1-C_4 烷基、 C_1-C_4 卤代烷基、 C_1-C_4 烷氧基、 C_1-C_4 卤代烷氧基、氰基和环丙基。

[0109] 在一些实施方案中, R^1 选自由以下组成的组: C_1-C_6 烷基、 C_3-C_6 环烷基、 C_1-C_6 卤代烷基、苯基、苄基、氧杂环丁基、氧杂二环[3.1.0]己-6-基、噻吩基和吡唑基;其中 R^1 任选地被以下取代:(i)选自由以下组成的组的一个取代基:F、Cl、甲基、羟基、羟基甲基、氰基和三氟甲基,或(ii)两个F取代基。在一些上述实施方案中, R^1 是 C_1-C_6 烷基。在一些实施方案中, R^1 是 C_1-C_4 烷基。在一些实施方案中, R^1 是 C_3-C_5 环烷基。在一些实施方案中, R^1 是 C_3-C_4 环烷基。在一些实施方案中, R^1 是甲基。在一些实施方案中, R^1 是乙基。在一些实施方案中, R^1 是 CF_3CH_2 。在一些实施方案中, R^1 是2-丙基。在一些实施方案中, R^1 是叔丁基。在一些实施方案中, R^1 是(2-羟基)-2-丙基。在一些实施方案中, R^1 是(2-氰基)-2-丙基。在一些实施方案中, R^1 是 C_1-C_6 卤代烷基。在一些实施方案中, R^1 是 C_1-C_4 卤代烷基。在一些实施方案中, R^1 是环丙基。在一些实施方案中, R^1 是一氟环丙基或二氟环丙基。在一些实施方案中, R^1 是1-氟环丙基。在一些实施方案中, R^1 是2-氟环丙基。在一些实施方案中, R^1 是2,2-二氟环丙基。在一些实施方案

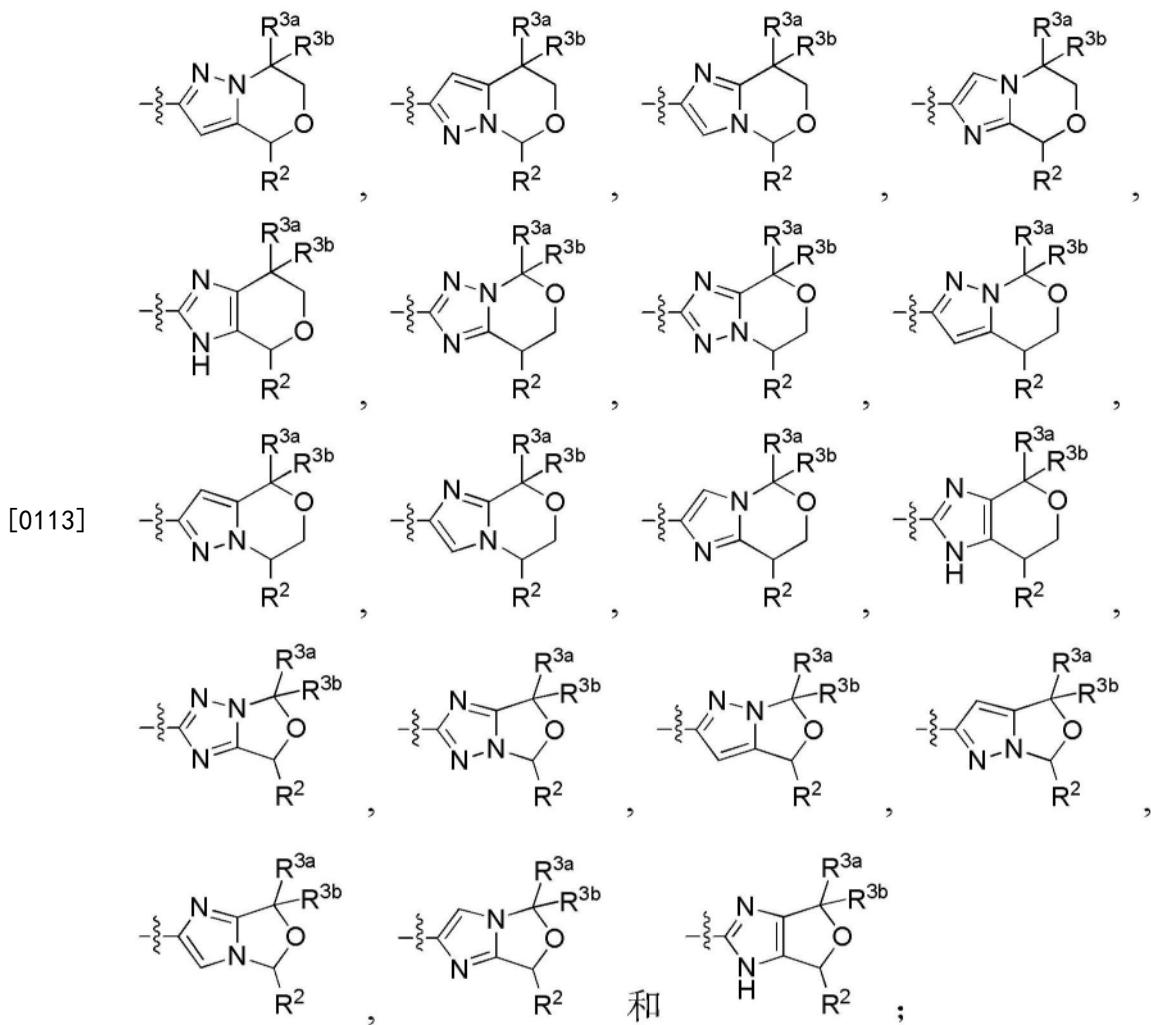
中, R^1 是 1-(三氟甲基) 环丙基。在一些实施方案中, R^1 是 1- 甲基环丙基。在一些实施方案中, R^1 是 1- (羟基甲基) 环丙基。在一些实施方案中, R^1 是 环丁基。在一些实施方案中, R^1 是 环戊基。在一些实施方案中, R^1 是 苯基。在一些实施方案中, R^1 是 芳基。在一些实施方案中, R^1 是 氧杂环丁-3-基。在一些实施方案中, R^1 是 3-甲基氧杂环丁-3-基。在一些实施方案中, R^1 是 氧杂二环[3.1.0]己-6-基。在一些实施方案中, R^1 是 2-吡啶基。在一些实施方案中, R^1 是 1-甲基吡唑-4-基。在一些实施方案中, R^1 是 2-噻吩基。

[0110] 在一些实施方案中, R^N 各自独立地选自由H和 C_1-C_6 烷基组成的组。在一些实施方案中, R^N 各自是 C_1-C_4 烷基。在一些实施方案中, R^N 各自是 甲基。

[0111] 在式(I)的一些实施方案中, R^1 是如上所定义的, 并且A环和B环一起选自由以下组成的组:



[0112]



[0115] R^2 选自由以下组成的组:H、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 卤代烷基、 C_3-C_6 环烷基、 C_1-C_6 烷氧基、 C_1-C_6 卤代烷氧基、 C_1-C_6 烷硫基、苯基、苄基、 $CH_2-(C_3-C_6$ 环烷基)、 $CH_2CH_2-(C_3-C_6$ 环烷基)、 $CH_2-(4$ 至6元杂环基)、 $CH_2CH_2-(4$ 至6元杂环基)、5至6元杂芳基和 $CH_2-(5$ 至6元杂芳基);其中当存在苯环时,其可以被1至3个取代基取代,所述取代基选自由以下组成的组:卤素、 C_1-C_4 烷基、 C_1-C_4 卤代烷基、 C_1-C_4 烷氧基、 C_1-C_4 卤代烷氧基和氰基;并且

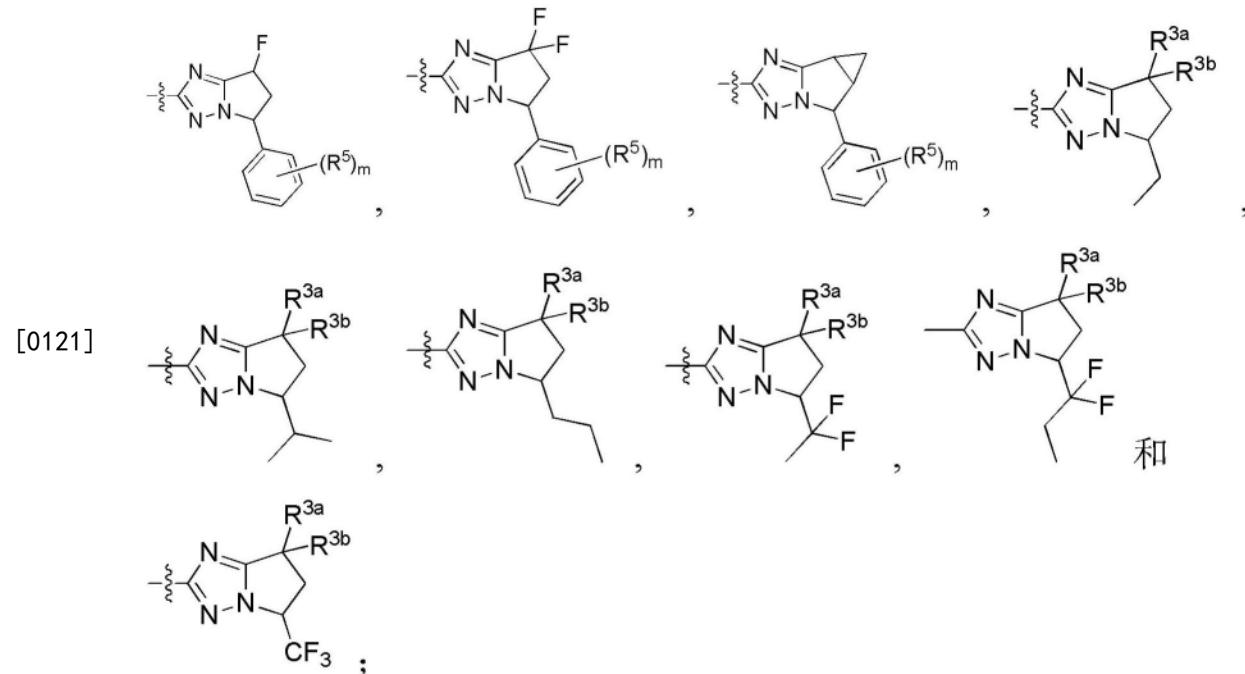
[0116] R^{3a} 和 R^{3b} 选择如下:

[0117] (i) R^{3a} 和 R^{3b} 中的一个是H,并且另一个选自由以下组成的组:D、F、Cl、OH、CN、 C_1-C_4 烷基、 C_1-C_4 卤代烷基、环丙基、 C_1-C_4 烷氧基和 C_1-C_4 卤代烷氧基;

[0118] (ii) R^{3a} 和 R^{3b} 中的每一个选自由以下组成的组:D、F、Cl、OH、CN和甲基,条件是 R^{3a} 和 R^{3b} 不能两者都为OH或CN;或

[0119] (iii) R^{3a} 和 R^{3b} 一起形成环丙基。

[0120] 在式(I)的一些实施方案中, R^1 是如上所定义的,并且A环和B环一起选自由以下组成的组:



[0122] 其中

[0123] R^{3a}和R^{3b}选择如下：

[0124] (i) R^{3a}和R^{3b}中的一个是H,并且另一个选自由以下组成的组:D、F、Cl、OH、CN、C₁-C₄烷基、C₁-C₄卤代烷基、环丙基、C₁-C₄烷氧基和C₁-C₄卤代烷氧基;

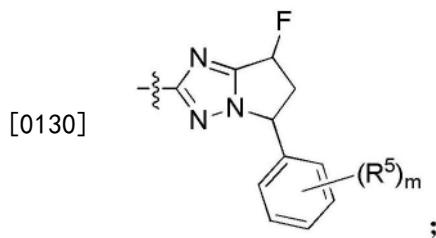
[0125] (ii) R^{3a}和R^{3b}中的每一个选自由以下组成的组:D、F、Cl、OH、CN和甲基,条件是R^{3a}和R^{3b}不能两者都为OH或CN;或

[0126] (iii) R^{3a}和R^{3b}一起形成环丙基;

[0127] R⁵各自选自由以下组成的组:H、F、Cl、C₁-C₆烷基、C₁-C₆卤代烷基、C₁-C₆烷氧基和C₁-C₆卤代烷氧基;并且

[0128] m是1、2或3。

[0129] 在式(I)的一些实施方案中,R¹是如上所定义的,并且A环和B环一起是:

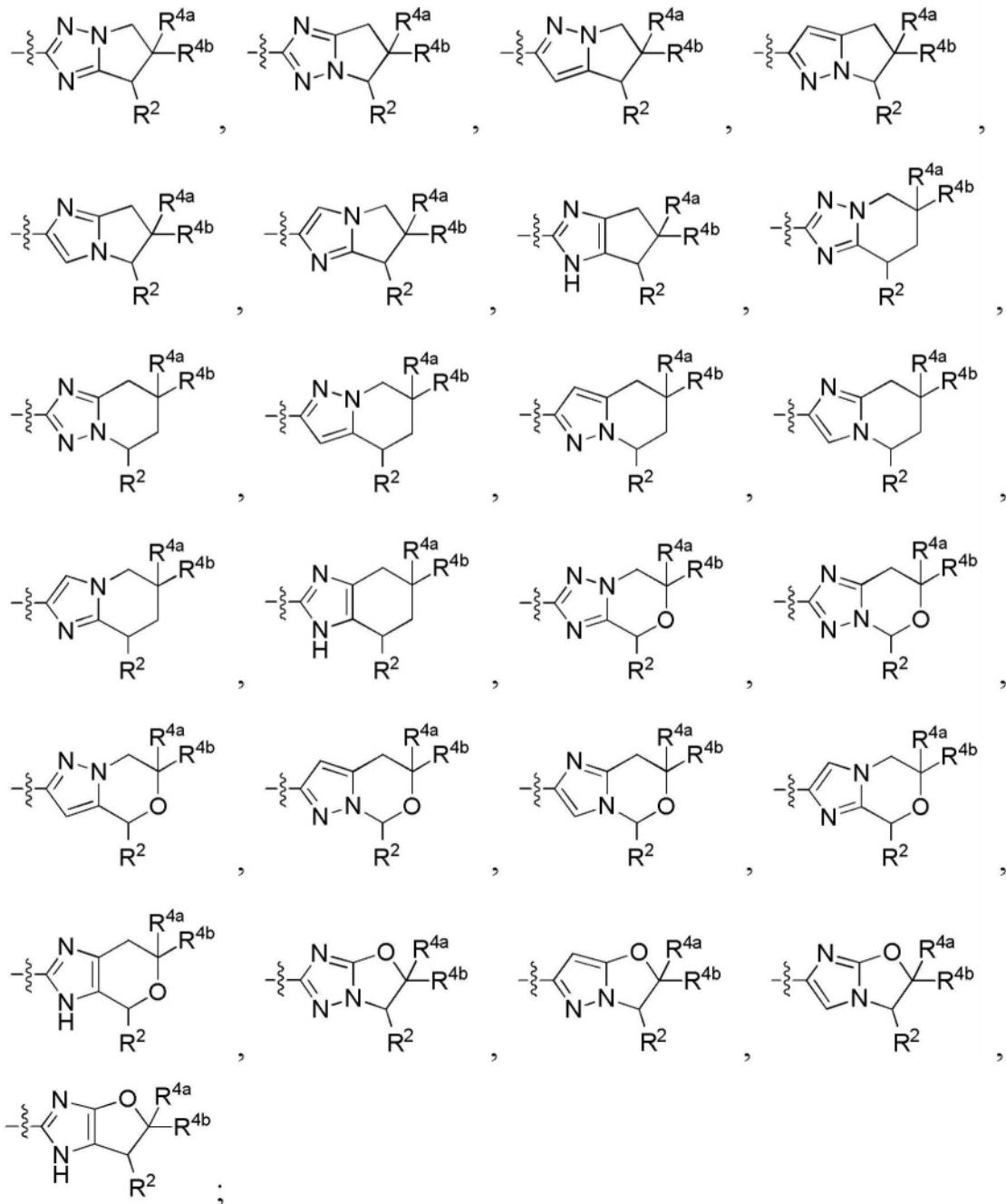


[0131] 其中

[0132] R⁵各自选自由以下组成的组:H、F、Cl、C₁-C₆烷基、C₁-C₆卤代烷基、C₁-C₆烷氧基和C₁-C₆卤代烷氧基;并且

[0133] m是1、2或3。

[0134] 在式(I)的一些实施方案中,R¹是如上所定义的,并且A环和B环一起选自由以下组成的组:



[0137] 其中

[0138] R²选自由以下组成的组:H、C₁-C₆烷基、C₁-C₆卤代烷基、C₃-C₆环烷基、C₁-C₆烷氧基、C₁-C₆卤代烷氧基、C₁-C₆烷硫基、苯基、苄基、CH₂- (C₃-C₆环烷基)、CH₂CH₂- (C₃-C₆环烷基)、CH₂- (4至6元杂环基)、CH₂CH₂- (4至6元杂环基)、5至6元杂芳基和CH₂- (5至6元杂芳基);其中当存在苯环时,其可以被1至3个取代基取代,所述取代基选自由以下组成的组:卤素、C₁-C₄烷基、C₁-C₄卤代烷基、C₁-C₄烷氧基、C₁-C₄卤代烷氧基和氰基;

[0139] R^{4a}和R^{4b}选择如下:

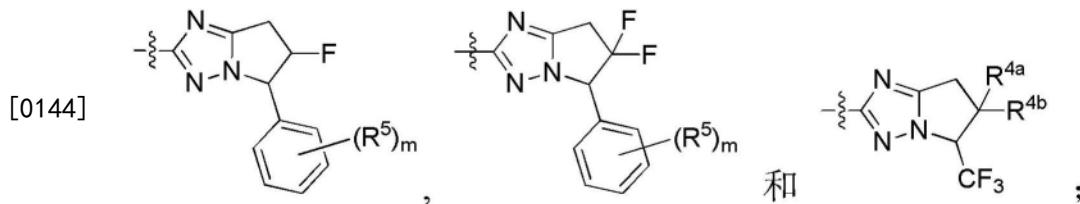
[0140] (i) R^{4a}和R^{4b}中的一个是H,并且另一个选自由以下组成的组:D、F、Cl、OH、CN、C₁-C₄烷基、C₁-C₄卤代烷基、环丙基、C₁-C₄烷氧基和C₁-C₄卤代烷氧基;或

[0141] (ii) R^{4a}和R^{4b}中的每一个选自由D、F、Cl和甲基组成的组;并且

[0142] R⁵各自选自由以下组成的组:H、F、Cl、C₁-C₆烷基、C₁-C₆卤代烷基、C₁-C₆烷氧基和C₁-

C₆卤代烷氧基。

[0143] 在式(I)的一些实施方案中,R¹是如上所定义的,并且A环和B环一起选自由以下组成的组:



[0145] 其中

[0146] R^{4a}和R^{4b}选择如下:

[0147] (i) R^{4a}和R^{4b}中的一个是H,并且另一个选自由以下组成的组:D、F、Cl、OH、CN、C₁-C₄烷基、C₁-C₄卤代烷基、环丙基、C₁-C₄烷氧基和C₁-C₄卤代烷氧基;或

[0148] (ii) R^{4a}和R^{4b}中的每一个选自由D、F、Cl和甲基组成的组:

[0149] R⁵各自选自由以下组成的组:H、F、Cl、C₁-C₆烷基、C₁-C₄卤代烷基、C₁-C₄烷氧基和C₁-C₄卤代烷氧基;并且

[0150] m是1、2或3。

[0151] 在一些上述实施方案中,R²是苯基。在一些实施方案中,R²是一氟苯基或二氟苯基。在一些实施方案中,R²是一氯苯基或二氯苯基。在一些上述实施方案中,R²是吡啶基。在一些上述实施方案中,R²是氯取代的吡啶基。在一些上述实施方案中,R²是氟取代的吡啶基。在一些上述实施方案中,R²是吡唑基。在一些上述实施方案中,R²是1-甲基-1H-吡唑-4-基。在一些上述实施方案中,R²是4-氯-1-甲基-1H-吡唑-3-基。

[0152] 在一些上述实施方案中,R^{3a}和R^{3b}各自是H。在一些上述实施方案中,R^{3a}是H并且R^{3b}是F。在一些上述实施方案中,R^{3a}是H并且R^{3b}是Cl。在一些上述实施方案中,R^{3a}和R^{3b}各自是F。在一些上述实施方案中,R^{3a}和R^{3b}各自是C1。在一些上述实施方案中,R^{3a}和R^{3b}各自是甲基。在一些上述实施方案中,R^{3a}是甲基并且R^{3b}是F。在一些上述实施方案中,R^{3a}是甲基并且R^{3b}是C1。在一些上述实施方案中,R^{3a}是甲基并且R^{3b}是OH。在一些上述实施方案中,R^{3a}是甲基并且R^{3b}是CN。在一些上述实施方案中,R^{3a}和R^{3b}各自是D。在一些上述实施方案中,R^{3a}是H并且R^{3b}是D。在一些上述实施方案中,R^{3a}是D并且R^{3b}是F。在一些上述实施方案中,R^{3a}是D并且R^{3b}是C1。在一些上述实施方案中,R^{3a}是D并且R^{3b}是甲基。

[0153] 在一些上述实施方案中,R^{4a}和R^{4b}各自是H。在一些上述实施方案中,R^{4a}中的一个是H并且R^{4b}是F。在一些上述实施方案中,R^{4a}中的一个是H并且R^{4b}是甲基。在一些上述实施方案中,R^{4a}中的一个是H并且R^{4b}是C1。在一些上述实施方案中,R^{4a}和R^{4b}各自是F。在一些上述实施方案中,R^{4a}和R^{4b}各自是D。在一些上述实施方案中,R^{4a}是H并且R^{4b}是D。在一些上述实施方案中,R^{4a}是D并且R^{4b}是F。在一些上述实施方案中,R^{4a}是D并且R^{4b}是C1。

[0154] 在一些上述实施方案中,R⁵选自由以下组成的组:H、F、Cl、CH₃、CH₂CH₃、OCH₃、CF₃、OCF₃、CF₂H和OCF₂H。

[0155] 在一些上述实施方案中,m是0。在一些实施方案中,m是1。在一些实施方案中,m是2。

[0156] 在另一个实施方案中,在本文中提供选自下表1的化合物中的化合物或其药用盐。在另一个实施方案中,在本文中提供在RIP1K生化测定或基于细胞的测定中(包括如本文中

所描述的) K_i 小于 100nM 的表 1 的化合物。在另一个实施方案中, 在 RIP1K 生化测定或基于细胞的测定中(包括如本文中所描述的), 表 1 的化合物具有小于 50nM 的 K_i 。在又一个实施方案中, 在 RIP1K 生化测定或基于细胞的测定中(包括如本文中所描述的), 表 1 的化合物具有小于 25nM 的 K_i 。在又一个实施方案中, 在 RIP1K 生化测定或基于细胞的测定中(包括如本文中所描述的), 表 1 的化合物具有小于 10nM 的 K_i 。

[0157] 在另一个实施方案中, 在本文中提供选自下表 2 的化合物中的化合物或其药用盐。在另一个实施方案中, 在本文中提供在 RIP1K 生化测定或基于细胞的测定中(包括如本文中所描述的) K_i 小于 100nM 的表 2 的化合物。在另一个实施方案中, 在 RIP1K 生化测定或基于细胞的测定中(包括如本文中所描述的), 表 2 的化合物具有小于 50nM 的 K_i 。在又一个实施方案中, 在 RIP1K 生化测定或基于细胞的测定中(包括如本文中所描述的), 表 2 的化合物具有小于 25nM 的 K_i 。在又一个实施方案中, 在 RIP1K 生化测定或基于细胞的测定中(包括如本文中所描述的), 表 2 的化合物具有小于 10nM 的 K_i 。

[0158] 在一些实施方案中, 在本文中提供表 1 或表 2 的化合物的单个立体异构体, 如参考其手性分离和拆分(例如, 如通过手性 SFC 在实施例中所描述的) 所表征的。

[0159] 在一些实施方案中, 在本文中提供药物组合物, 所述药物组合物包含如在任一上述实施方案中所述的式 I 的化合物或其药用盐, 以及一种或多种药用载体或赋形剂。具体的实施方案包括适于口服递送的药物组合物。

[0160] 在本文中还提供如在任一上述实施方案中所述的式 I 的化合物或其药用盐以及适于口服递送的一种或多种药用载体或赋形剂的口服制剂。

[0161] 在一些实施方案中, 在本文中提供如在任一上述实施方案中所述的式 I 的化合物或其药用盐用于治疗神经变性疾病和病症的用途。在一些实施方案中, 待治疗的疾病和病症是突触核蛋白病, 诸如帕金森病、路易体痴呆症、多系统萎缩症、帕金森叠加综合征。在一些实施方案中, 待治疗的疾病和病症是 tau 蛋白病, 诸如阿尔茨海默病和额颞叶痴呆。在一些实施方案中, 待治疗的疾病和病症是脱髓鞘病, 诸如多发性硬化(multiple sclerosis)。

[0162] 在一些实施方案中, 待治疗的疾病和病症是其他神经变性疾病, 诸如肌萎缩性侧索硬化、脊髓性肌萎缩、原发性侧索硬化、亨廷顿病、缺血和卒中。如在本文中提供的待治疗的另外的示例性神经变性疾病包括但不限于: 颅内出血、脑出血、肌营养不良、进行性肌萎缩、假延髓性麻痹、进行性延髓性麻痹、脊髓性肌萎缩、遗传性肌萎缩、周围神经病变、进行性核上性麻痹、皮质基底节变性和脱髓鞘病。

[0163] 在一些实施方案中, 待治疗的疾病或病症是阿尔茨海默病。在一些实施方案中, 待治疗的疾病或病症是帕金森病。在一些实施方案中, 待治疗的疾病或病症是亨廷顿病。在一些实施方案中, 待治疗的疾病或病症是多发性硬化。在一些实施方案中, 待治疗的疾病或病症是肌萎缩性侧索硬化(ALS)。在一些实施方案中, 待治疗的疾病或病症是脊髓性肌萎缩(SMA)。

[0164] 在一些实施方案中, 在本文中提供如在任一上述实施方案中所述的式 I 的化合物或其药用盐用于治疗炎性疾病和病症的用途。在一些实施方案中, 待治疗的疾病或病症选自由以下组成的组: 炎性肠病(包括克罗恩病和溃疡性结肠炎)、银屑病、视网膜脱离(retinal detachment)、色素性视网膜炎(retinitis pigmentosa)、黄斑变性(macular degeneration)、胰腺炎(pancreatitis)、特应性皮炎(atopic dermatitis)、关节炎(包括

类风湿性关节炎、骨关节炎、脊椎关节炎、痛风(gout)、全身型幼年型特发性关节炎(systemic onset juvenile idiopathic arthritis, SoJIA)、银屑病关节炎)、系统性红斑狼疮(systemic lupus erythematosus, SLE)、舍格伦综合征(Sjogren's syndrome)、系统性硬皮病(systemic scleroderma)、抗磷脂综合征(anti-phospholipid syndrome, APS)、血管炎(vasculitis)、肝脏损害/疾病(非酒精性脂肪肝(non-alcohol steatohepatitis)、酒精性脂肪肝(alcohol steatohepatitis)、自身免疫性肝炎(autoimmune hepatitis)、自身免疫性肝胆疾病(autoimmune hepatobiliary diseases)、原发性硬化性胆管炎(primary sclerosing cholangitis, PSC)、对乙酰氨基酚毒性(acetaminophen toxicity)、肝毒性(hepatotoxicity))、肾脏损害/损伤(肾炎(nephritis)、肾移植(renal transplant)、手术、施用肾毒性药物例如顺铂、急性肾损伤(acute kidney injury, AKI))、乳糜泻(Celiac disease)、自身免疫性特发性血小板减少性紫癜(autoimmune idiopathic thrombocytopenic purpura)、移植排斥、实质器官的缺血再灌注损伤、败血症(sepsis)、全身炎症反应综合征(systemic inflammatory response syndrome, SIRS)、脑血管意外(CVA、卒中)、心肌梗塞(myocardial infarction, MI)、动脉粥样硬化、亨廷顿病、阿尔茨海默病、帕金森病、肌萎缩性侧索硬化(ALS)、脊髓性肌萎缩(SMA)、变应性疾病(包括哮喘和特应性皮炎)、多发性硬化、I型糖尿病(type I diabetes)、韦格纳肉芽肿病(Wegener's granulomatosis)、肺结节病(pulmonary sarcoidosis)、贝切特病(Behcet's disease)、白细胞介素-1转化酶(ICE,也称为胱天蛋白酶-1)相关发热综合征、慢性阻塞性肺病(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)、肿瘤坏死因子受体相关周期性综合征(tumor necrosis factor receptor-associated periodic syndrome, TRAPS)、牙周炎(periodontitis)、NEMO-缺陷综合征(F-κ-B关键调节因子基因(也称为IKK γ 或IKKG)缺陷综合征)、HOIL-1缺乏((也称为RBCK1)血红素-氧化的IRP2泛素连接酶-1缺乏)、线性泛素链组装复合体(LUBAC)缺陷综合征、血液和实体器官恶性病、细菌感染和病毒感染(诸如结核病和流感)以及溶酶体贮积病(Lysosomal storage diseases) (特别是戈谢病(Gaucher Disease),并且包括GM2神经节苷脂贮积症(GM2 Gangliosidosis)、 α -甘露糖苷贮积症(Alpha-mannosidosis)、天冬氨酰基葡萄糖胺尿(Aspartylglucosaminuria)、胆固醇酯贮积病(Cholesteryl Ester storage disease)、慢性氨基己糖苷酶A缺乏症(Chronic Hexosaminidase A Deficiency)、胱氨酸病(Cystinosis)、Danon病、法布里病(Fabry disease)、法伯病(Farber disease)、岩藻糖苷贮积症(Fucosidosis)、半乳糖唾液酸贮积症(Galactosialidosis)、GM1神经节苷脂贮积症(GM1 gangliosidosis)、粘脂贮积症(Mucolipidosis)、婴儿游离唾液酸贮积病(Infantile Free Sialic Acid Storage Disease)、幼年氨基己糖苷酶A缺乏症(Juvenile Hexosaminidase A Deficiency)、克拉伯病(Krabbe disease)、溶酶体酸性脂肪酶缺乏症(Lysosomal acid lipase deficiency)、异染性脑白质营养不良(Metachromatic Leukodystrophy)、粘多糖贮积症(Mucopolysaccharidoses disorders)、多发性硫酸脂酶缺乏症(Multiple sulfatase deficiency)、尼曼-皮克病(Niemann-Pick Disease)、神经元蜡样脂褐质沉积症(Neuronal Ceroid Lipofuscinoses)、庞皮病(Pompe disease)、致密性成骨不全症(Pycnodysostosis)、桑德霍夫病(Sandhoff disease)、Schindler病、唾液酸贮积病(Sialic Acid Storage Disease)、家族黑蒙性白痴(Tay-Sachs)和沃尔曼病(Wolman

disease))。

[0165] 在一些实施方案中,待治疗的疾病或病症是炎性肠病。在一些实施方案中,待治疗的疾病或病症是克罗恩病。在一些实施方案中,待治疗的疾病或病症是溃疡性结肠炎。在一些实施方案中,待治疗的疾病或病症是青光眼。在一些实施方案中,待治疗的疾病或病症是银屑病。在一些实施方案中,待治疗的疾病或病症是类风湿性关节炎。在一些实施方案中,待治疗的疾病或病症是脊椎关节炎。在一些实施方案中,待治疗的疾病或病症是幼年型特发性关节炎。在一些实施方案中,待治疗的疾病或病症是骨关节炎。

[0166] 在一些实施方案中,在本文中提供用于使用治疗有效量的式I的化合物或其药用盐来治疗或预防疾病或病症的方法,其中所述疾病或病症与炎症和/或坏死性凋亡相关。在一个实施方案中,所述疾病或病症选自本文中记载的具体疾病和病症。

[0167] 在一些实施方案中,在本文中提供通过使细胞与式I的化合物或其药用盐接触来抑制RIP1激酶活性的方法。

[0168] 药物组合物和施用

[0169] 在本文中提供含有本发明的化合物(或其立体异构体、几何异构体、互变异构体、溶剂化物、代谢物、同位素、药用盐或前药)和治疗惰性载体、稀释剂或赋形剂的药物组合物或药物,以及使用本发明的化合物来制备这样的组合物和药物的方法。在一个实例中,式I的化合物可以通过在环境温度下、在合适的pH下以及以所需的纯度与生理上可接受的载体(即,在用于盖仑制剂施用形式的剂量和浓度下对接受者无毒的载体)混合进行配制。制剂的pH主要取决于具体的用途和化合物的浓度,但是无论何处,优选范围是约3至约8。在一个实例中,将式I的化合物在pH 5下在乙酸盐缓冲液中配制。在另一个实施方案中,式I的化合物是无菌的。化合物可以例如作为固体或无定形组合物、作为冻干制剂或作为水溶液储存。

[0170] 组合物以与良好医学实践相一致的方式来配制、给药和施用。在这种情况下考虑的因素包括所治疗的具体病症、所治疗的具体哺乳动物、个体患者的临床状况、病症的病因、药剂的递送位点、施用方法、施用时间表以及医学从业者已知的其他因素。在一些实施方案中,待施用的化合物的“有效量”将由这样的考虑决定,并且是抑制RIP1激酶活性所需的最小量,以提供待治疗的哺乳动物中的治疗效果。另外,这样的有效量可以低于对正常细胞或哺乳动物整体具有毒性的量。

[0171] 在一个实例中,静脉内或肠胃外施用的本发明的化合物的药物有效量的每剂量范围将为约0.1至100mg/kg、备选地约0.1至20mg/kg患者体重/天、或备选地约0.3至15mg/kg/天。

[0172] 在另一个实施方案中,口服单位剂型诸如片剂和胶囊优选地含有约1至约1000mg(例如,1mg、5mg、10mg、15mg、20mg、25mg、30mg、40mg、50mg、100mg、200mg、250mg、400mg、500mg、600mg、700mg、800mg、900mg或1000mg)的本发明的化合物。在某些实施方案中,作为单日剂量或以每日两次至六次的分次剂量或以缓释形式给予日剂量。在70kg成年人的情况下,总日剂量将通常为约7mg至约1,400mg。可以调整该剂量方案以提供最佳治疗反应。化合物可以以每天1至4次的方案施用,优选每天一次或两次。

[0173] 在一些实施方案中,施用低剂量的本发明的化合物以提供治疗益处,同时最小化或预防不良反应。

[0174] 本发明的化合物可以通过任何合适的方式施用,包括经口、局部(包括颊部和舌

下)、直肠、阴道、经皮、肠胃外、皮下、腹膜内、肺内、皮内、鞘内和硬膜外和鼻内、以及病灶内(如果对于局部治疗需要)施用。肠胃外输注包括肌内、静脉内、动脉内、腹膜内或皮下施用。在具体的实施方案中,将式I的化合物经口施用。在其他具体实施方案中,将式I的化合物静脉内施用。

[0175] 本发明的化合物可以以任何方便的施用形式施用,例如片剂、粉剂、胶囊、溶液剂、分散剂、混悬剂、糖浆剂、喷雾剂、栓剂、凝胶剂、乳剂、贴剂等。这样的组合物可以含有药物制备中的常规组分,例如稀释剂、载体、pH调节剂、甜味剂、填充剂和其他活性剂。

[0176] 通过将本发明的化合物与载体或赋形剂混合来制备典型的制剂。合适的载体和赋形剂对于本领域技术人员是公知的,并且详细描述于例如Ansel, Howard C.等人, Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems. Philadelphia: Lippincott, Williams&Wilkins, 2004; Gennaro, Alfonso R.等人Remington: The Science and Practice of Pharmacy. Philadelphia: Lippincott, Williams&Wilkins, 2000; 和Rowe, Raymond C. Handbook of Pharmaceutical Excipients. Chicago, Pharmaceutical Press, 2005中。制剂还可以包含一种或多种缓冲剂、稳定剂、表面活性剂、润湿剂、润滑剂、乳化剂、悬浮剂、防腐剂、抗氧化剂、遮光剂、助流剂、加工助剂、着色剂、甜味剂、芳香剂、调味剂、稀释剂和其他已知的添加剂以提供药物(即,本发明的化合物或其药物组合物)的雅致呈现或帮助制备药物产品(即药物)。

[0177] 合适的载体、稀释剂和赋形剂对于本领域技术人员是公知的,并且包括诸如碳水化合物、蜡、水溶性和/或溶胀性聚合物、亲水性或疏水性材料、明胶、油、溶剂、水等的材料。所使用的特定载体、稀释剂或赋形剂将取决于应用本发明化合物的方式和目的。通常基于本领域技术人员认为对于施用至哺乳动物是安全的(GRAS)的溶剂来选择溶剂。通常,安全的溶剂是无毒水溶剂,诸如水和在水中可溶或可混溶的其他无毒溶剂。合适的水溶剂包括水、乙醇、丙二醇、聚乙二醇(例如PEG 400, PEG 300)等,以及它们的混合物。制剂还可以包含一种或多种缓冲剂、稳定剂、表面活性剂、润湿剂、润滑剂、乳化剂、悬浮剂、防腐剂、抗氧化剂、遮光剂、助流剂、加工助剂、着色剂、甜味剂、芳香剂、调味剂和其他已知的添加剂以提供药物(即,本发明的化合物或其药物组合物)的雅致呈现或帮助制备药物产品(即药物)。

[0178] 可接受的稀释剂、载体、赋形剂和稳定剂在采用的剂量和浓度下对接受者无毒,并且包括:缓冲剂,诸如磷酸盐、柠檬酸盐和其他有机酸;抗氧化剂,包括抗坏血酸和甲硫氨酸;防腐剂(诸如十八烷基二甲基苄基氯化铵(octadecyltrimethylbenzyl ammonium chloride);氯化六甲双胺(hexamethonium chloride);苯扎氯铵(benzalkonium chloride)、苄索氯铵(benzethonium chloride);苯酚、丁醇或苯甲醇;对羟基苯甲酸甲酯,诸如对羟基苯甲酸甲酯或丙酯;儿茶酚;间苯二酚(resorcinol);环己醇;3-戊醇;和间甲酚);低分子量(少于约10个残基的)多肽;蛋白质,诸如血清白蛋白、明胶或免疫球蛋白;亲水聚合物,诸如聚乙烯吡咯烷酮;氨基酸,诸如甘氨酸、谷氨酰胺、天冬酰胺、组氨酸、精氨酸或赖氨酸;单糖类、二糖类和其他糖类,包括葡萄糖、甘露糖或糊精;螯合剂,诸如EDTA;糖类,诸如蔗糖、甘露糖醇、海藻糖或山梨糖醇;形成盐的抗衡离子,诸如钠;金属配合物(例如,Zn-蛋白质配合物);和/或非离子表面活性剂,诸如TWEEN™、PLURONICS™或聚乙二醇(PEG)。本发明的活性药物成分(例如,式I的化合物或其实施方案)还可以包埋于例如分别通过凝聚技术或通过界面聚合制备的微胶囊(例如,羟甲基纤维素微胶囊或明胶微胶囊和

聚(甲基丙烯酸甲酯)微胶囊)、胶体药物递送系统(例如,脂质体、白蛋白微球体、微乳液、纳米粒子和纳米胶囊)或巨乳液(macroemulsion)中。这样的技术公开于Remington: The Science and Practice of Pharmacy: Remington the Science and Practice of Pharmacy(2005)第21版,Lippincott Williams&Wilkins, Philadelphia, PA中。

[0179] 可以制备本发明的化合物(例如,式I的化合物或其实施方案)的缓释制剂。缓释制剂的合适实例包括含有式I的化合物或其实施方案的固体疏水性聚合物的半透性基质,所述基质处于成形制品(例如,薄膜或微胶囊)形式。缓释基质的实例包括聚酯、水凝胶(例如,聚(2-羟乙基-甲基丙烯酸酯)或聚(乙烯醇))、聚交酯(美国专利号3,773,919)、L-谷氨酸和 γ -乙基-L-谷氨酸的共聚物(Sidman等人,Biopolymers 22:547,1983)、不可降解的乙烯-乙酸乙烯酯(Langer等人,J.Biomed.Mater.Res.15:167,1981)、可降解的乳酸-乙醇酸共聚物诸如LUPRON DEPOTTM(可注射微球,其由乳酸-乙醇酸共聚物和乙酸亮丙瑞林(leuprolide acetate)组成)以及聚-D-(-)-3-羟基丁酸(EP 133,988A)。缓释组合物还包括脂质体包埋的化合物,其可以通过本身已知的方法制备(Epstein等人,

Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A.82:3688,1985;Hwang等人,Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A.77:4030,1980;美国专利号4,485,045和4,544,545;以及EP 102,324A)。通常,脂质体是小的(约200-800埃)单层类型,其中脂质含量大于约30mol%胆固醇,所选择的比例被调整用于最佳治疗。

[0180] 在一个实例中,式I的化合物或其实施方案可以通过在环境温度下、在合适的pH下以及以所需的纯度与生理上可接受的载体(即,在用于盖仑制剂施用形式的剂量和浓度下对接受者无毒的载体)混合进行配制。制剂的pH主要取决于具体的用途和化合物的浓度,但是优选在约3至约8范围内的任意处。在一个实例中,将式I的化合物(或其具体实例)在pH 5下在乙酸盐缓冲液中配制。在另一个实施方案中,式I的化合物或其实施方案是无菌的。化合物可以例如作为固体或无定形组合物、作为冻干制剂或作为水溶液储存。

[0181] 本文中提供的合适的口服剂型的一个实例是含有与合适量的无水乳糖、交联羧甲纤维素钠、聚乙烯吡咯烷酮(PVP)K30和硬脂酸镁混合的约1至约500mg(例如,约1mg、5mg、10mg、25mg、30mg、50mg、80mg、100mg、150mg、250mg、300mg和500mg)的本发明的化合物的片剂。粉状成分首先混合在一起,然后与PVP的溶液混合。所得组合物可以干燥,造粒,与硬脂酸镁混合,并且使用常规设备压制片剂形式。

[0182] 本发明的化合物(例如式I的化合物或其实施方案)的制剂可以是无菌的可注射制剂的形式,诸如无菌的可注射水性或油性悬浮液。可以按照已知技术,使用上文已经提及的那些合适的分散剂或润湿剂和悬浮剂来配制该悬浮液。无菌的可注射制剂还可以是在无毒的肠胃外可接受的稀释剂或溶剂中的无菌的可注射溶液或悬浮液,诸如在1,3-丁二醇中的溶液,或者制备成冻干粉末。其中可以采用的可接受的载体和溶剂有水、林格氏溶液(Ringer's solution)和等渗氯化钠溶液。另外,无菌不挥发性油(fixed oils)通常可以用作溶剂或悬浮介质。对于该目的,可以采用任何温和的不挥发性油,包括合成的甘油单酯或甘油二酯。另外,脂肪酸诸如油酸同样可以用于注射剂的制备。

[0183] 可以与载体材料组合以产生单一剂型的活性成分的量将根据所治疗的宿主和特定的施用模式而变化。例如,旨在口服施用至人的随时间释放制剂可以含有与适当和方便的量的载体物质混合的大约1至1000mg的活性物质,所述适当和方面的量可以在总组合物

的约5至约95% (重量:重量) 中变化。可以制备药物组合物以提供可容易测量的施用量。例如,旨在静脉内输注的水溶液可以含有约3至500 μg 活性成分/毫升溶液,以便可以以约30mL/小时的速率进行合适体积的输注。

[0184] 适合于肠胃外施用的制剂包括:水性和非水性无菌注射溶液,其可以含有抗氧化剂、缓冲剂、抑菌剂和使制剂与预期接受者的血液等渗的溶质;以及水性和非水性无菌悬浮液,其可以包含悬浮剂和增稠剂。

[0185] 制剂可以包装在单位剂量或多剂量容器中,例如密封的安瓿和小瓶中,并且可以在冷冻干燥(冻干)条件下储存,仅需要在立即使用前加入无菌液体载体(例如水)以用于注射。临时注射溶液和混悬液由前述类型的无菌粉末、颗粒和片剂制备。

[0186] 因此,一个实施方案包括包含式I的化合物或其药用盐的药物组合物。在另外的一个实施方案中包括药物组合物,所述药物组合物包含式I的化合物或其药用盐,连同药用载体或赋形剂。

[0187] 当结合靶标位于脑中时,本发明的某些实施方案提供式I的化合物(或其具体实例)以穿过血脑屏障。在这些实施方案中,本文中提供的化合物展现出作为神经疾病中的潜在治疗剂的足够的脑渗透。在一些实施方案中,通过评估如在啮齿动物体内药代动力学研究中测量的游离脑/血浆比(B_u/P_u)或通过本领域技术人员已知的其他方法(参见例如Liu, X.等人,J.Pharmacol.Exp.Therap.,325:349-56,2008)来评估脑渗透。

[0188] 某些神经疾病与血脑屏障的渗透性增加有关,使得式I的化合物(或其具体实例)可以容易地引入脑中。当血脑屏障保持完整时,存在几种本领域已知的方法用于跨越血脑屏障运输分子,包括但不限于物理方法、基于脂质的方法以及基于受体和通道的方法。跨越血脑屏障运输式I的化合物(或其具体实例)的物理方法包括但不限于完全绕过血脑屏障,或通过在血脑屏障中产生开口来绕过血脑屏障。

[0189] 绕过方法包括但不限于:直接注射到脑中(参见例如Papanastassiou等人,Gene Therapy 9:398-406,2002),间质输注/对流增强递送(参见例如Bobo等人,Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A.91:2076-2080,1994),和在脑中植入递送装置(参见例如Gill等人,Nature Med.9:589-595,2003;以及Gliadel WafersTM,Guildford)。

[0190] 在屏障中产生开口的方法包括但不限于超声(参见例如美国专利公开号2002/0038086),渗透压(例如,通过施用高渗甘露糖醇(Neuwelt,E.A.,Implication of the Blood-Brain Barrier and its Manipulation,第1和2卷,Plenum Press,N.Y.,1989)),以及通过例如缓激肽或透化剂A-7的透化(参见例如美国专利号5,112,596,5,268,164,5,506,206和5,686,416)。

[0191] 跨越血脑屏障运输式I的化合物(或其具体实例)的基于脂质的方法包括但不限于:将式I或I-I的化合物(或其具体实例)囊封于与结合血脑屏障的血管内皮上的受体的抗体结合片段偶联的脂质体中(参见例如美国专利公开号2002/0025313),以及将式I的化合物(或其具体实例)包衣于低密度脂蛋白颗粒(参见例如美国专利公开号2004/0204354)或载脂蛋白E(参见例如美国专利公开号2004/0131692)。

[0192] 跨越血脑屏障运输式I的化合物(或其具体实例)的基于受体和通道的方法包括但不限于:使用糖皮质激素阻断剂以增加血脑屏障的渗透性(参见例如美国专利公开号2002/0065259,2003/0162695和2005/0124533);激活钾通道(参见例如美国专利公开号2005/

0089473),抑制ABC药物转运体(参见例如美国专利公开号2003/0073713);将式I或I-I的化合物(或其具体实例)用转铁蛋白包衣并且调节一个或多个转铁蛋白受体的活性(参见例如美国专利公开号2003/0129186),以及将抗体阳离子化(参见例如美国专利号5,004,697)。

[0193] 对于脑内使用,在某些实施方案中,化合物可以通过输注至CNS的流体储器中而连续给药,但是大剂量(bolus)注射可以是可接受的。抑制剂可以施用至脑室或以其他方式引入CNS或脊髓液中。可以通过使用留置导管和连续施用方式(诸如泵)来进行施用,或者可以通过植入(例如脑内植入缓释载体)来进行施用。更具体地,抑制剂可以通过长期植入的套管注射或在渗透性微型泵的帮助下长期输注。通过小管将蛋白质递送至脑室的皮下泵是可用的。高度精密的泵可以通过皮肤重新填充,并且可以在无需外科手术的情况下设定其递送速率。涉及皮下泵装置或通过完全植入的药物递送系统连续脑室内输注的合适的施用方案和递送系统的实例是用于向阿尔茨海默病(Alzheimer's disease)患者和帕金森病(Parkinson's disease)的动物模型施用多巴胺、多巴胺激动剂和胆碱能激动剂的那些,如Harbaugh,J.Neural Transm.Supp1.24:271,1987;和DeYebenes等人,Mov.Disord.2:143,1987所描述的。

[0194] 适应症和治疗方法

[0195] 本发明的化合物抑制RIP1激酶活性。因此,本发明的化合物可用于治疗由该途径介导并且与炎症和/或坏死性细胞死亡相关的疾病和病症。

[0196] 在一些实施方案中,待治疗的疾病或病症是神经变性疾病或病症。在一些实施方案中,待治疗的疾病和病症是突触核蛋白病,诸如帕金森病、路易体痴呆症、多系统萎缩症、帕金森叠加综合征。在一些实施方案中,待治疗的疾病和病症是tau蛋白病,诸如阿尔茨海默病和额颞叶痴呆。在一些实施方案中,待治疗的疾病和病症是脱髓鞘病,诸如多发性硬化。

[0197] 在一些实施方案中,待治疗的疾病和病症是其他神经变性疾病,诸如肌萎缩性侧索硬化、脊髓性肌萎缩、原发性侧索硬化、亨廷顿病、缺血和卒中。如在本文中提供的待治疗的另外的示例性神经变性疾病包括但不限于:颅内出血、脑出血、肌营养不良、进行性肌萎缩、假延髓性麻痹、进行性延髓性麻痹、脊髓性肌萎缩、遗传性肌萎缩、周围神经病变、进行性核上性麻痹、皮质基底节变性和脱髓鞘病。

[0198] 在一些实施方案中,待治疗的疾病或病症是阿尔茨海默病。在一些实施方案中,待治疗的疾病或病症是帕金森病。在一些实施方案中,待治疗的疾病或病症是亨廷顿病。在一些实施方案中,待治疗的疾病或病症是多发性硬化。在一些实施方案中,待治疗的疾病或病症是肌萎缩性侧索硬化(ALS)。在一些实施方案中,待治疗的疾病或病症是脊髓性肌萎缩(SMA)。

[0199] 在一些实施方案中,待治疗的疾病或病症是炎性疾病或病症。在一些实施方案中,待治疗的疾病或病症选自由以下组成的组:炎性肠病(包括克罗恩病和溃疡性结肠炎)、银屑病、视网膜脱离、色素性视网膜炎、黄斑变性、胰腺炎、特应性皮炎、关节炎(包括类风湿性关节炎、骨关节炎、脊椎关节炎、痛风、全身型幼年型特发性关节炎(SoJIA)、银屑病关节炎)、系统性红斑狼疮(SLE)、舍格伦综合征、系统性硬皮病、抗磷脂综合征(APS)、血管炎、肝脏损害/疾病(非酒精性脂肪肝、酒精性脂肪肝、自身免疫性肝炎、自身免疫性肝胆疾病、原发性硬化性胆管炎(PSC)、对乙酰氨基酚毒性、肝毒性)、肾脏损害/损伤(肾炎、肾移植、手

术、施用肾毒性药物例如顺铂、急性肾损伤(AKI)）、乳糜泻、自身免疫性特发性血小板减少性紫癜、移植排斥、实质器官的缺血再灌注损伤、脓毒症、全身炎症反应综合征(SIRS)、脑血管意外(CVA、卒中)、心肌梗塞(MI)、动脉粥样硬化、亨廷顿病、阿尔茨海默病、帕金森病、肌萎缩性侧索硬化(ALS)、脊髓性肌萎缩(SMA)、变应性疾病(包括哮喘和特应性皮炎)、多发性硬化、I型糖尿病、韦格纳肉芽肿病、肺结节病、贝切特病、白细胞介素-1转化酶(ICE,也称为胱天蛋白酶-1)相关发热综合征、慢性阻塞性肺病(COPD)、肿瘤坏死因子受体相关周期性综合征(TRAPS)、牙周炎、NEMO-缺陷综合征(F-κ-B关键调节因子基因(也称为IKK γ 或IKKG)缺陷综合征)、HOIL-1缺乏((也称为RBCK1)血红素-氧化的IRP2泛素连接酶-1缺乏)、线性泛素链组装复合体(LUBAC)缺陷综合征、血液和实体器官恶性病、细菌感染和病毒感染(诸如结核病和流感)以及溶酶体贮积病(特别是戈谢病,并且包括GM2神经节苷脂贮积症、 α -甘露糖苷贮积症、天冬氨酰基葡萄糖胺尿、胆固醇酯贮积病、慢性氨基己糖苷酶A缺乏症、胱氨酸病、Danon病、法布里病、法伯病、岩藻糖苷贮积症、半乳糖唾液酸贮积症、GM1神经节苷脂贮积症、粘脂贮积症、婴儿游离唾液酸贮积病、幼年氨基己糖苷酶A缺乏症、克拉伯病、溶酶体酸性脂肪酶缺乏症、异染性脑白质营养不良、粘多糖贮积症、多发性硫酸脂酶缺乏症、尼曼-皮克病、神经元蜡样脂褐质沉积症、庞谱病、致密性成骨不全症、桑德霍夫病、Schindler病、唾液酸贮积病、家族黑蒙性白痴和沃尔曼病)。

[0200] 在一些实施方案中,待治疗的疾病或病症是炎性肠病。在一些实施方案中,待治疗的疾病或病症是克罗恩病。在一些实施方案中,待治疗的疾病或病症是溃疡性结肠炎。在一些实施方案中,待治疗的疾病或病症是青光眼。在一些实施方案中,待治疗的疾病或病症是银屑病。在一些实施方案中,待治疗的疾病或病症是类风湿性关节炎。在一些实施方案中,待治疗的疾病或病症是脊椎关节炎。在一些实施方案中,待治疗的疾病或病症是幼年型特发性关节炎。在一些实施方案中,待治疗的疾病或病症是骨关节炎。

[0201] 在一些实施方案中,本文中提供的治疗方法是治疗上面列出的疾病或病症的一个或多个症状。

[0202] 在本文中还提供本发明的化合物在治疗中的用途。在一些实施方案中,在本文中提供本发明的化合物用于治疗或预防上述疾病和病症的用途。在本文中还提供本发明的化合物在制备用于治疗或预防上述疾病和病症的药物中的用途。

[0203] 在本文中还提供在需要这样的治疗的哺乳动物中治疗如上提供的疾病或病症的方法,其中所述方法包括向所述哺乳动物施用治疗有效量的式I的化合物或其药用盐。在一些实施方案中,哺乳动物是人。

[0204] 在本文中还提供在需要这样的治疗的哺乳动物中治疗疾病或病症的症状的方法,所述疾病或病症选自由以下组成的组:肠易激症(irritable bowel disorders, IBD)、肠易激综合征(IBS)、克罗恩病、溃疡性结肠炎、心肌梗塞、卒中、创伤性脑损伤(traumatic brain injury)、动脉粥样硬化、肾脏、肝脏和肺的缺血再灌注损伤、顺铂诱导的肾损伤(cisplatin-induced kidney injury)、败血症、全身炎症反应综合征(SIRS)、胰腺炎、银屑病、色素性视网膜炎、视网膜变性、慢性肾病、急性呼吸窘迫综合征(acute respiratory distress syndrome, ARDS)和慢性阻塞性肺病(COPD),其中所述方法包括向所述哺乳动物施用治疗有效量的式I的化合物或其药用盐。

[0205] 在本文中还提供在需要这样的治疗的人类患者中治疗疾病或病症的方法,所述疾

病或病症选自以上提供的那些,其中所述方法包括以口服可接受的药物组合物口服施用治疗有效量的式I的化合物或其药用盐。

[0206] 组合疗法

[0207] 在本文中提供的疾病和病症的治疗中,本发明的化合物可以与一种或多种其他本发明化合物或一种或多种其他治疗剂作为其任何组合而组合。例如,本发明的化合物可以与其他治疗剂组合同时地、顺序地或分开地施用,所述治疗剂已知可用于治疗选自上面记载的那些的疾病或病症。

[0208] 如本文中所使用的,“组合”是指一种或多种本发明化合物和一种或多种其他本发明化合物或一种或多种另外的治疗剂的任何混合物或排列。除非上下文另有解释,否则“组合”可以包括同时或顺序递送本发明的化合物与一种或多种治疗剂。除非上下文另有解释,否则“组合”可以包括本发明的化合物与另一种治疗剂的剂型。除非上下文另有解释,否则“组合”可以包括本发明的化合物与另一种治疗剂的施用途径。除非上下文另有解释,否则“组合”可以包括本发明的化合物与另一种治疗剂的制剂。剂型、施用途径和药物组合物包括但不限于本文所述的那些。

[0209] 在一些实施方案中,本文中提供的化合物可以与WO 2016/027253(其内容通过引用整体结合于此)所记载的另一种治疗活性剂组合。在这样的实施方案中,在WO 2016/027253所记载的组合中抑制RIP1激酶的化合物被本公开的式I的化合物替代。

[0210] 在一些实施方案中,本文中提供的化合物可以与DLK抑制剂组合用于治疗神经变性疾病和病症,诸如本文中其他地方列出的那些,并且包括但不限于以下:帕金森病、路易体痴呆症、多系统萎缩症、帕金森叠加综合征、阿尔茨海默病、额颞叶痴呆、脱髓鞘病诸如多发性硬化、肌萎缩性侧索硬化、脊髓性肌萎缩、原发性侧索硬化、亨廷顿病、缺血、卒中、颅内出血、脑出血、肌营养不良、进行性肌萎缩、假延髓性麻痹、进行性延髓性麻痹、脊髓性肌萎缩、遗传性肌萎缩、周围神经病变、进行性核上性麻痹和皮质基底节变性。例如在WO 2013/174780、WO 2014/177524、WO 2014/177060、WO 2014/111496、WO 2015/091889和WO 2016/142310中描述了DLK抑制剂。

实施例

[0211] 通过参考以下实施例将更全面地理解本发明。然而,它们不应被视为限制本发明的范围。

[0212] 这些实施例用于为技术人员提供制备和使用本发明的化合物、组合物和方法的指导。虽然描述了本发明的特定实施方案,但是技术人员将理解,可以在不脱离本发明的精神和范围的情况下进行各种改变和修改。

[0213] 可以容易地调整所述实施例中的化学反应以制备本发明的许多其他化合物,并且用于制备本发明的化合物的替代方法被视为在本发明的范围内。例如,通过对本领域技术人员而言显而易见的修改来成功地进行本发明的非示例性化合物的合成,例如,通过适当地保护干扰基团,通过利用本领域已知的其他合适的试剂,例如通过利用除了上述那些以外的本领域已知的其他合适的试剂适当地保护干扰基团,和/或通过对反应条件进行常规修改。

[0214] 在下面的实施例中,除非另有说明,否则所有温度均以摄氏度给出。除非另有说

明,否则可商购获得的试剂购自供应商诸如Aldrich Chemical Company、Lancaster、TCI或Maybridge,并且在不进行进一步纯化的情况下使用。通常在氮气或氩气的正压力下或者用干燥管(除非另有说明)在无水溶剂中进行下面列出的反应,并且反应烧瓶典型地配备有橡胶隔片以用于通过注射器引入底物和试剂。玻璃器皿是烘箱干燥的和/或热干的。¹H NMR谱是使用三甲基硅烷(TMS)或残余的非氘代溶剂峰作为参比标准在氘代CDCl₃、d₆-DMSO、CH₃OD或d₆-丙酮溶剂溶液中获得的(以ppm报告)。当报告峰多重性时,使用以下缩写:s(单峰),d(二重峰),t(三重峰),q(四重峰),m(多重峰,br(加宽的),dd(双二重峰),dt(双三重峰)。当给出偶合常数时,偶合常数以Hz(赫兹)报告。

[0215] 用于描述试剂、反应条件或仪器的所有缩写旨在与以下缩写列表中列出的定义一致。本发明的离散化合物的化学名称通常使用ChemDraw命名程序的结构命名特征获得。

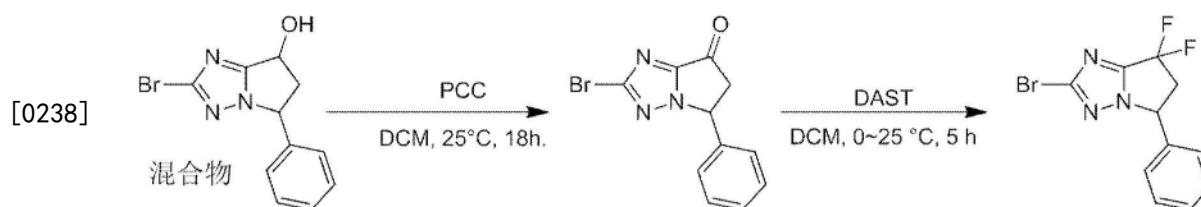
[0216] 缩写

- [0217] ACN 乙腈
- [0218] Boc 叔丁氧基羰基
- [0219] DAST 三氟化二乙基氨基硫
- [0220] DCE 1,2-二氯乙烷
- [0221] DCM 二氯甲烷
- [0222] DMF N,N-二甲基甲酰胺
- [0223] DMSO 二甲亚砜
- [0224] DPPH 2,2-二苯基-1-苦基偕腙肼
- [0225] HPLC 高压液相色谱
- [0226] LCMS 液相色谱质谱
- [0227] PCC 氯铬酸吡啶鎓盐
- [0228] RP 反相
- [0229] RT或R_T 保留时间
- [0230] SEM 2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基甲基
- [0231] SFC 超临界流体色谱
- [0232] TFA 三氟乙酸
- [0233] THF 四氢呋喃
- [0234] 合成方案

[0235] 除了以下实施例的具体合成方法以外,例如还可以根据以下合成方案制备本发明的另外的化合物。

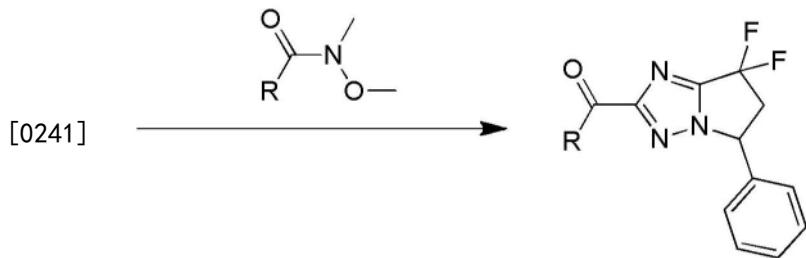
[0236] 在遵循以下方法9的步骤1-5之后,按照方案1制备偕取(gem)-双氟部分:

[0237] 方案1



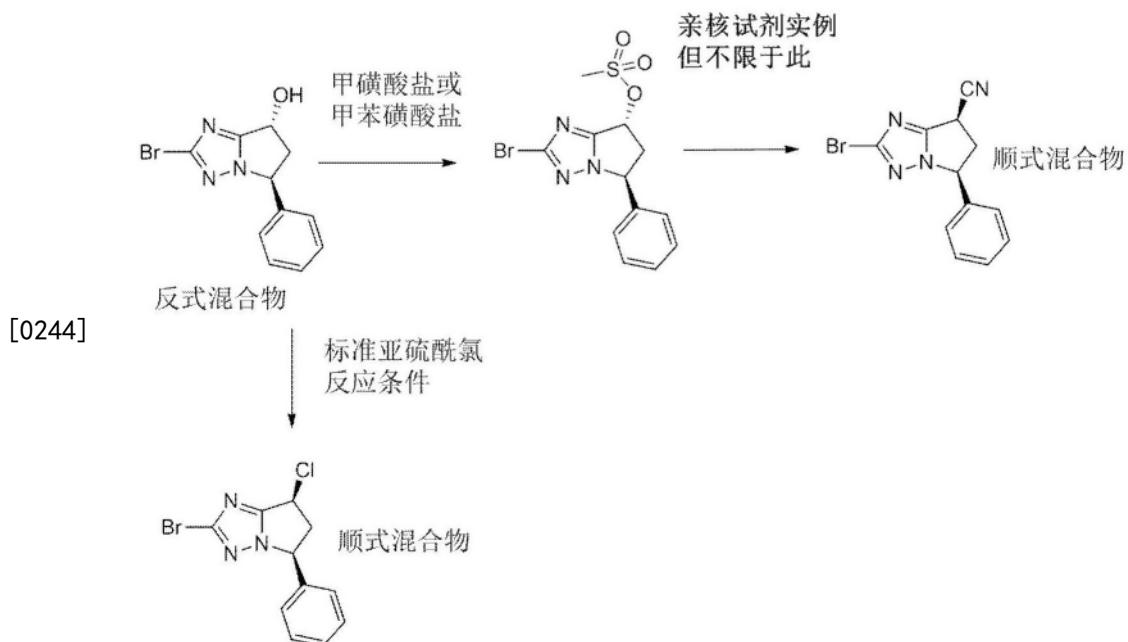
[0239] 1) 溴对映异构混合物的SFC分离

[0240] 2) 如方法中示出的weinreb化学, 使用



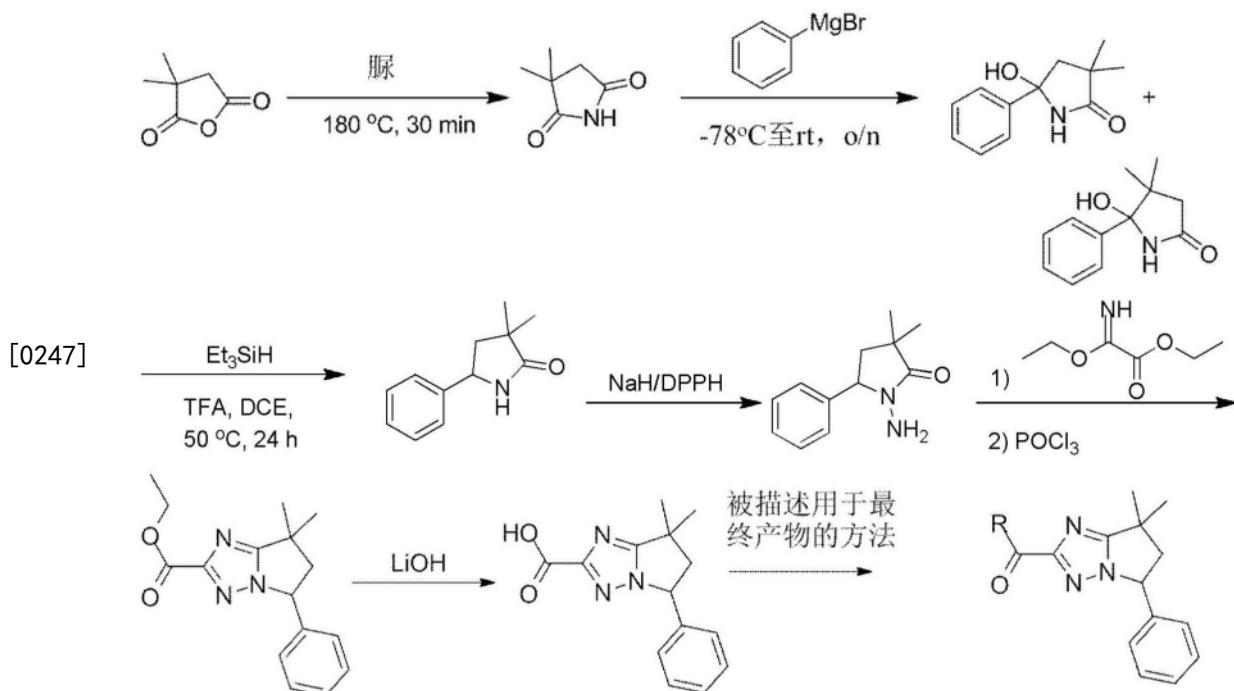
[0242] 使用多种亲核试剂(包括但不限于卤化物和氰化物源), 按照方案2制备式I的化合物的其他B环多样性:

[0243] 方案2



[0245] 按照方案3制备偕取-二甲基B环取代的式I的化合物:

[0246] 方案3

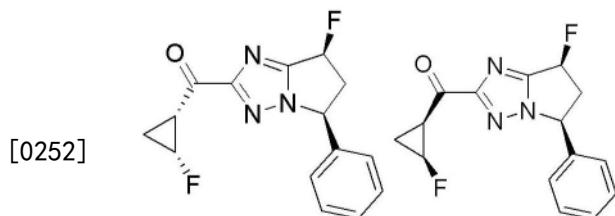


[0248] 根据WO 2017/004500 (其全部内容通过引用结合于此)所述的程序制备以下实施例中使用的以下中间体:



[0250] 如果在具体方法中没有说明,则以与以下方法5中的顺式-2-氟-N-甲氧基-N-甲基环丙烷甲酰胺相同的方式制备任何利用的N-甲氧基-N-甲基-烷基、芳基、杂芳基或杂环甲酰胺。

[0251] 方法1:化合物实施例1和2



实施例 1

实施例 2

[0253] [(1S,2S)-2-氟环丙基]-[(5S,7S)-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]甲酮和[(1R,2R)-2-氟环丙基]-[(5S,7S)-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]甲酮

[0254] 在氮气气氛下向(5S,7S)-2-溴-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑(150mg,0.53mmol)和顺式-2-氟-N-甲氧基-N-甲基-环丙烷甲酰胺(157mg,1.06mmol)在四氢呋喃(12mL)中的冷却(-70°C)溶液中逐滴加入正丁基锂(2.5M,于己烷中,

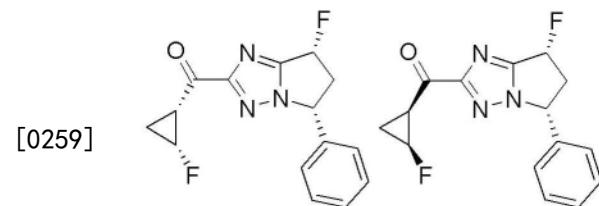
0.64mL, 1.60mmol)。加入后, 将混合物在-70℃搅拌1小时, 然后通过加入氯化铵饱和水溶液(10mL)猝灭。将所得混合物用乙酸乙酯(3x15mL)萃取。将合并的有机层在减压下浓缩, 并且将残余物通过RP-HPLC纯化(乙腈20-45% /在水中的0.225% HC1)。将外消旋材料通过手性SFC进一步分离, 得到经专断归属的:

[0255] [(1S,2S)-2-氟环丙基]-[(5S,7S)-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]甲酮(峰1, 保留时间=3.635min) (4.0mg, 2.5%), 为白色固体。¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 7.44-7.39 (m, 3H), 7.30-7.28 (m, 2H), 6.20-6.18 (m, 0.5H), 6.06-6.04 (m, 0.5H), 5.65-5.64 (m, 1H), 5.04-5.02 (m, 0.5H), 4.90-4.87 (m, 0.5H), 3.80-3.74 (m, 1H), 3.25-3.21 (m, 1H), 2.88-2.81 (m, 1H), 2.03-1.96 (m, 1H), 1.34-1.28 (m, 1H)。LCMS R_T=1.662min, m/z=290.1 [M+H]⁺。LCMS (在水中的5至95%乙腈+0.03%三氟乙酸, 在1.5分钟内) 保留时间1.662min, ESI+实测值 [M+H]=290.1。

[0256] [(1R,2R)-2-氟环丙基]-[(5S,7S)-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]甲酮(峰2, 保留时间=3.995min) (15.9mg, 10%), 为白色固体。¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 7.44-7.38 (m, 3H), 7.30-7.28 (m, 2H), 6.21-6.18 (m, 0.5H), 6.06-6.05 (m, 0.5H), 5.66-5.65 (m, 1H), 5.05-5.04 (m, 0.5H), 4.90-4.87 (m, 0.5H), 3.82-3.74 (m, 1H), 3.23-3.20 (m, 1H), 2.88-2.82 (m, 1H), 2.02-1.96 (m, 1H), 1.34-1.30 (m, 1H)。LCMS R_T=1.654min, m/z=290.1 [M+H]⁺。LCMS (在水中的5至95%乙腈+0.03%三氟乙酸, 在1.5分钟内) 保留时间1.654min, ESI+实测值 [M+H]=290.1。

[0257] SFC条件:柱:Chiralcel OD-3 150×4.6mm I.D.3μm;流动相:A:CO₂B:异丙醇(0.05%DEA);梯度:5%至40%的B, 5分钟, 并且保持40%, 2.5分钟, 然后是5%的B, 2.5分钟;流速:2.5mL/min;柱温35℃。

[0258] 方法2:化合物实施例3和4



实施例 3 实施例 4

[0260] [(1S,2S)-2-氟环丙基]-[(5R,7R)-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]甲酮和[(1R,2R)-2-氟环丙基]-[(5R,7R)-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]甲酮

[0261] 在氮气气氛下, 向(5R,7R)-2-溴-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑(150mg, 0.53mmol) 和顺式-2-氟-N-甲氧基-N-甲基-环丙烷甲酰胺(156.5mg, 1.06mmol) 在四氢呋喃(10mL) 中的冷却(-70℃) 溶液中, 逐滴加入正丁基锂(2.5M, 于己烷中, 0.64mL, 1.60mmol)。加入后, 将混合物在-70℃搅拌1小时, 然后通过加入氯化铵饱和水溶液(30mL) 猥灭。将所得混合物用乙酸乙酯(3x15mL) 萃取。将合并的有机层在减压下浓缩, 并且将残余物通过RP-HPLC纯化(乙腈35-65% /在水中的0.05% 氢氧化铵), 得到[顺式-2-氟环丙基]-[(5R,7R)-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]甲酮(35mg, 22.5%), 为粉色固体。将外消旋材料通过手性SFC分离, 得到经专断归属的:

[0262] [(1S,2S)-2-氟环丙基]-[(5R,7R)-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]甲酮(峰1,保留时间=4.787min)(5.9mg,17%),为白色固体。¹H NMR(400MHz,CDCl₃)δ7.44-7.39(m,3H),7.28-7.27(m,2H),6.13-6.11(m,1H),5.99-5.97(m,1H),5.53-5.49(m,1H),3.69-3.61(m,1H),3.27-3.24(m,1H),3.03-2.96(m,1H),2.23-2.15(m,1H),1.29-1.24(m,1H)。LC-MS R_T=0.846min,m/z=289.9(M+H)⁺。LCMS(在水中的5至95%乙腈+0.03%三氟乙酸,在1.5分钟内)保留时间0.846min,ESI+实测值[M+H]=289.9。

[0263] [(1R,2R)-2-氟环丙基]-[(5R,7R)-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]甲酮(峰2,保留时间=5.711min)(11.7mg,33%),为白色固体。¹H NMR(400MHz,CDCl₃)δ7.44-7.37(m,3H),7.28-7.27(m,2H),6.13-6.11(m,1H),5.99-5.97(m,1H),5.53-5.50(m,1H),3.69-3.63(m,1H),3.27-3.23(m,1H),3.03-2.96(m,1H),2.23-2.16(m,1H),1.29-1.24(m,1H)。LC-MS R_T=0.849min,m/z=289.9(M+H)⁺。LCMS(在水中的5至95%乙腈+0.03%三氟乙酸,在1.5分钟内)保留时间0.849min,ESI+实测值[M+H]=289.9。

[0264] SFC条件:柱:Chiralcel OD-3 150×4.6mm I.D.3μm;流动相:A:CO₂ B:异丙醇(0.05%DEA);梯度:5%至40%的B,5分钟,并且保持40%,2.5分钟,然后是5%的B,2.5分钟;流速:2.5mL/min;柱温:35℃。

[0265] 手性SFC纯化和分析条件:

[0266] 在下表提供的方法中,溶剂A是二氧化碳并且溶剂B是在CH₃OH中的0.1%NH₄(aq)。

化合物/ 方法 峰/RT	仪器 nt	初始 B%	最 终 B%	波长 (nM)	柱	柱尺寸	流速	柱温
实施例 5 / SP 5 制备型 峰 2	PIC 100 Chiral	15	15	211	Chiral- pak IG	150 x 21.2 mm	70	40
实施例 5 / SP 5 分析型 峰 2 R.T = 1.450 min	Waters UPC	15	15	220	Chiral- pak IG			40.0
实施例 6 / SP 6 制备型 峰 1	PIC 100 Chiral	15	15	211	Chiral- pak IG	150 x 21.2 mm	70	40
实施例 6 / SP 6 分析型	Waters UPC	15	15	220	Chiral- pak IG			40.0

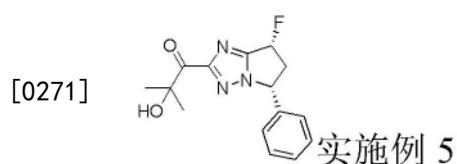
[0267]

[0268]

峰 1 1.146 min								
实施例 37 / SP 37 制备型 峰 1	PIC 100 Chiral	20	20	220	Chiral-pak AD	150 x 21.2 mm	70	30
实施例 37 / SP 37 分析型 峰 1 R.T = 0.427 min	Water UPC	10	10	220	Chiral-pak AD			40
实施例 38 / SP 38 制备型 Peak 2	PIC 100 Chiral	20	20	220	Chiral-pak AD	150 x 21.2 mm	70	40
实施例 38 / SP 38 分析型 峰 2 0.534 min	Water UPC	10	10	220	Chiral-pak AD			40

	实施例 39 / SP 39 制备型 峰 2	PIC 100 Chiral	20	20	270	Chiral-pak AD	150 x 21.2 mm	70	40
[0269]	实施例 39 / SP 39 分析型 峰 2 R.T = 0.993 min	Waters UPC	20	20	254	Chiral-pak AD			40
	实施例 40 / SP 40 制备型 峰 1	PIC 100 Chiral	20	20	270	Chiral-pak AD	150 x 21.2 mm	70	40
[0270]	实施例 40 / SP 40 分析型 峰 1 R.T = 0.861 min	Waters UPC	20	20	254	Chiral-pak AD			40

[0270] 方法SP 5

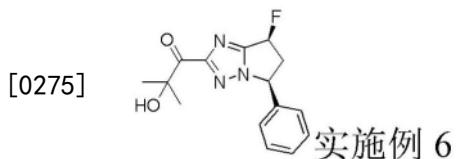


[0272] 2-羟基-2-甲基-1-[外消旋-(5R,7R)-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b]

[1,2,4]三唑-2-基]丙-1-酮

[0273] 经专断归属的2-羟基-2-甲基-1-[外消旋-(5R,7R)-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]丙-1-酮(10.94mg,43%收率)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆)δ 87.50-7.33(m,2H),7.29-7.14(m,2H),6.40-6.05(m,1H),5.81-5.63(m,1H),5.23(s,1H),2.98-2.56(m,1H),1.51(s,3H),1.48(s,3H)。LC-MS R_T=4.029min,m/z=290.1(M+H)⁺。

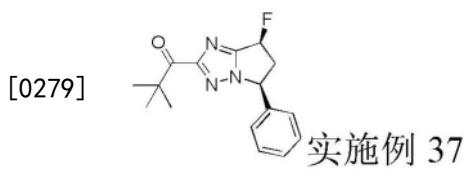
[0274] 方法SP 6



[0276] 2-羟基-2-甲基-1-[外消旋-(5S,7S)-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]丙-1-酮

[0277] 经专断归属的2-羟基-2-甲基-1-[外消旋-(5S,7S)-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]丙-1-酮(11.1mg,43%收率)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆)δ 7.47-7.31(m,3H),7.30-7.12(m,2H),6.37-6.01(m,1H),5.82-5.53(m,1H),5.23(s,1H),2.85-2.59(m,1H),1.52-1.47(m,6H)。LC-MS R_T=4.029min,m/z=290.1(M+H)⁺。

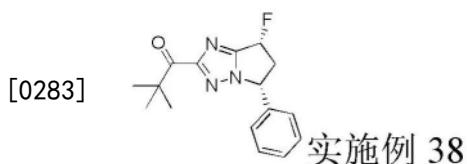
[0278] 方法SP 37



[0280] 2,2-二甲基-1-[外消旋-(5S,7S)-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]丙-1-酮

[0281] 经专断归属的2,2-二甲基-1-[外消旋-(5S,7S)-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]丙-1-酮(2.84mg,48%收率)。LC-MS R_T=5.26min,m/z=288.1(M+H)⁺。

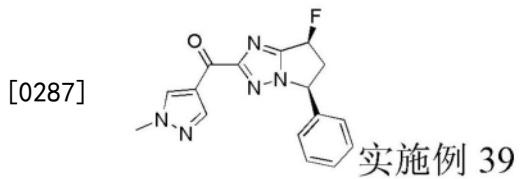
[0282] 方法SP 38



[0284] 2,2-二甲基-1-[外消旋-(5R,7R)-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]丙-1-酮

[0285] 经专断归属的2,2-二甲基-1-[外消旋-(5R,7R)-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]丙-1-酮(4.2mg,77%收率)。LC-MS R_T=5.26min,m/z=288.1(M+H)⁺。

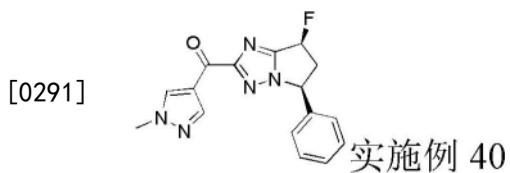
[0286] 方法SP 39



[0288] (1-甲基吡唑-4-基)-[外消旋-(5R,7R)-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]甲酮

[0289] 经专断归属的(1-甲基吡唑-4-基)-[外消旋-(5R,7R)-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]甲酮(19.23mg,77%收率)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ 88.69(s,1H),8.18(d,J=0.7Hz,1H),7.48-7.34(m,3H),7.30-7.22(m,2H),6.43-6.09(m,1H),5.88-5.62(m,1H),3.93(s,3H),3.87-3.58(m,1H)。LC-MS R_T=3.99min,m/z=312.1(M+H)⁺。

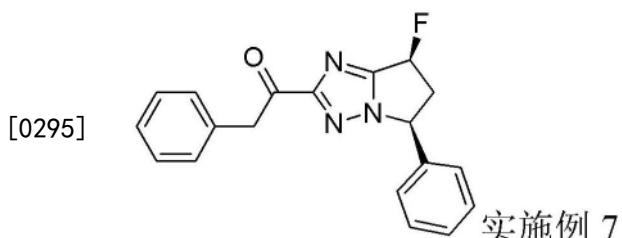
[0290] 方法SP 40



[0292] (1-甲基吡唑-4-基)-[外消旋-(5S,7S)-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]甲酮

[0293] 经专断归属的(1-甲基吡唑-4-基)-[外消旋-(5S,7S)-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]甲酮(20.4mg,82%收率)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ 8.68(s,1H),8.18(s,1H),7.48-7.33(m,3H),7.32-7.06(m,2H),6.43-6.08(m,1H),5.92-5.62(m,1H),3.93(s,3H),2.96-2.57(m,1H)。LC-MS R_T=3.99min,m/z=312.1(M+H)⁺。

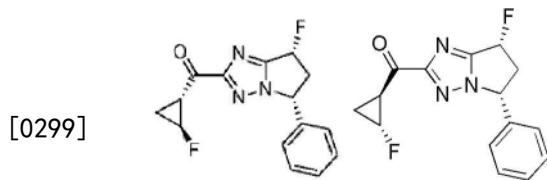
[0294] 方法3



[0296] 2-苯基-1-[外消旋-(5S,7S)-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]乙酮

[0297] 在氮气下,在-78℃向[外消旋-(5S,7S)-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-甲酸乙酯(100mg,0.363mmol)在四氢呋喃(2mL)中的溶液中,加入苄基氯化镁(2M,于四氢呋喃中,0.20mL,0.400mmol)。加入后,将反应混合物在-78℃搅拌1小时,然后通过加入氯化铵饱和水溶液(1mL)猝灭。将混合物用乙酸异丙酯(3x10mL)萃取。将合并的有机层用无水硫酸钠干燥,并且在减压下浓缩至干燥。将残余物通过柱层析纯化(硅胶,100-200目,在庚烷中的0至100%乙酸异丙酯),得到2-苯基-1-[外消旋-(5S,7S)-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]乙酮,为白色固体(80mg,69%收率)。LCMS R_T=5.24min,m/z=322.1[M+H]⁺。LCMS(在水中的5至95%乙腈+0.1%甲酸,在10分钟内)保留时间5.24min,ESI+实测值[M+H]=322.1

[0298] 方法4



实施例 8 实施例 9

[0300] [(1S,2R)-2-氟环丙基]-[(5R,7R)-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]甲酮和[(1R,2S)-2-氟环丙基]-[(5R,7R)-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]甲酮

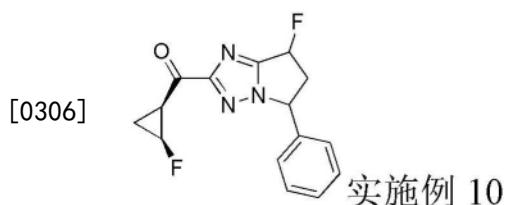
[0301] 在氮气气氛下,向(5R,7R)-2-溴-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑(150mg,0.53mmol)和反式-氟-N-甲氧基-N-甲基-环丙烷甲酰胺(156mg,1.06mmol)在四氢呋喃(10mL)中的冷却(-70℃)溶液中,逐滴加入正丁基锂(2.5M,于己烷中,0.64mL,1.60mmol)。加入后,将混合物在-70℃搅拌1小时,然后通过加入氯化铵饱和水溶液(30mL)猝灭。将所得混合物用乙酸乙酯(3x15mL)萃取。将合并的有机层在减压下浓缩,并且将残余物通过RP-HPLC纯化(乙腈35-65% /在水中的0.05% 氢氧化铵),得到[反式-2-氟环丙基]-[(5R,7R)-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]甲酮(35mg,23%),为粉色固体。将该外消旋材料通过手性SFC进一步分离,得到经专断归属的:

[0302] [(1S,2R)-2-氟环丙基]-[(5R,7R)-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]甲酮(峰1,保留时间=2.836min)(14.3mg,40%),为白色固体。¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ 7.43-7.39(m,3H), 7.28-7.27(m,2H), 6.13-5.97(m,1H), 5.54-5.51(m,1H), 5.02-4.84(m,1H), 3.69-3.53(m,2H), 3.03-2.97(m,1H), 1.70-1.63(m,2H)。LC-MS R_T=0.866min,m/z=289.9(M+H)⁺。LCMS(在水中的5至95%乙腈+0.03%三氟乙酸,在1.5分钟内)保留时间0.866min,ESI+实测值[M+H]=289.9。

[0303] [(1R,2S)-2-氟环丙基]-[(5R,7R)-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]甲酮(峰2,保留时间=3.725min)(11.3mg,32%),为白色固体。¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ 7.43-7.39(m,3H), 7.28-7.27(m,2H), 6.12-5.97(m,1H), 5.54-5.50(m,1H), 5.03-4.87(m,1H), 3.69-3.51(m,2H), 3.04-2.97(m,1H), 1.70-1.62(m,2H)。LC-MS R_T=0.865min,m/z=289.9(M+H)⁺。LCMS(在水中的5至95%乙腈+0.03%三氟乙酸,在1.5分钟内)保留时间0.865min,ESI+实测值[M+H]=289.9。

[0304] SFC条件:柱:ChiralpakAD-3 150×4.6mm I.D.3μm;流动相:A:C02 B:甲醇(0.05%DEA);梯度:5%至40%的B,5分钟,并且保持40%,2.5分钟,然后是5%的B,2.5分钟,流速:2.5mL/min。

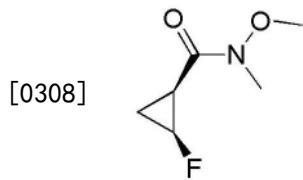
[0305] 方法5



实施例 10

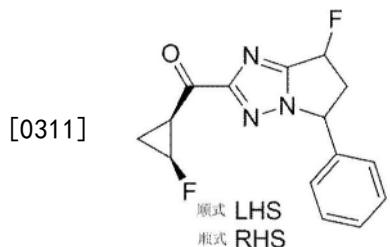
[0307] (外消旋-(5S,7S)-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-

基)-[外消旋-(1S,2S)-2-氟环丙基]甲酮



[0309] 步骤1:顺式-2-氟-N-甲氧基-N-甲基环丙烷甲酰胺

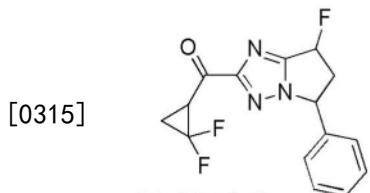
[0310] 将顺式-2-氟环丙烷甲酸(500mg, 4.80mmol)、N,N-二甲基羟胺盐酸盐(610mg, 6.25mmol)、1-[双(二甲基氨基)亚甲基]-1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶鎓3-氧化物六氟磷酸盐(2375mg, 6.25mmol)和N,N-二异丙基乙胺(1552mg, 12.0mmol)在N,N-二甲基甲酰胺(15mL)中的混合物在25℃搅拌12小时。将混合物倒入水(10mL)中并且用乙酸乙酯(3x10mL)萃取。将合并的有机层用水(2x10mL)、盐水(20mL)洗涤，并且在减压下浓缩。将残余物通过柱层析纯化(硅胶, 100-200目，在石油醚中的0至30%乙酸乙酯)，得到顺式-2-氟-N-甲氧基-N-甲基-环丙烷甲酰胺(420mg, 59%)，为无色油状物。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ 4.87-4.67(m, 1H), 3.78(s, 3H), 3.26(s, 3H), 2.35-2.33(m, 1H), 1.94-1.86(m, 1H), 1.11-1.05(m, 1H)。



[0312] 步骤2: (外消旋-(5S,7S)-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基)-[外消旋-(1S,2S)-2-氟环丙基]甲酮

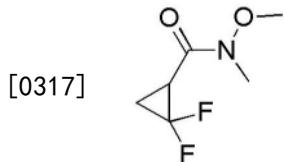
[0313] 在氮气气氛下，向顺式-2-溴-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑(50mg, 0.18mmol)和顺式-2-氟-N-甲氧基-N-甲基环丙烷甲酰胺(52mg, 0.35mmol)在四氢呋喃(5mL)中的冷却(-78℃)溶液中，逐滴加入正丁基锂(2.5M, 于己烷中, 0.21mL, 0.53mmol)。加入后，将混合物在-78℃搅拌1小时，然后通过加入氯化铵饱和水溶液(10mL)猝灭。将混合物用乙酸乙酯(3x20mL)萃取。将合并的有机层在减压下浓缩。将残余物通过RP-HPLC纯化(乙腈30-60%/在水中的0.05%氢氧化铵)，得到(外消旋-(5S,7S)-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基)-[外消旋-(1S,2S)-2-氟环丙基]甲酮(2.0mg, 4%)，为浅黄色油状物。¹H NMR(400MHz, CD₃OD) δ 7.44-7.37(m, 3H), 7.29-7.27(m, 2H), 6.19-6.18(m, 0.5H), 6.04-6.03(m, 0.5H), 5.67-5.61(m, 1H), 5.08-4.89(m, 1H), 3.81-3.70(m, 1H), 3.26-3.16(m, 1H), 2.91-2.75(m, 1H), 2.07-1.90(m, 1H), 1.36-1.29(m, 1H)。LCMS R_T=1.038min, m/z=290.1[M+H]⁺。LCMS(在水中的10至80%乙腈+0.03%三氟乙酸，在1.5分钟内)保留时间1.038min, ESI+实测值[M+H]=290.1。

[0314] 方法6



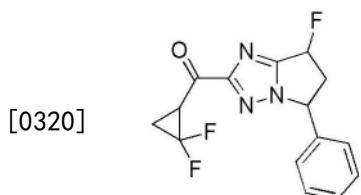
顺式混合物 实施例 11

[0316] (2,2-二氟环丙基) - (外消旋- (5S,7S) -7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基) 甲酮



[0318] 步骤1:2,2-二氟-N-甲氧基-N-甲基-环丙烷甲酰胺

[0319] 将2,2-二氟环丙烷甲酸(300mg, 2.46mmol)、N,N-二甲基羟胺盐酸盐(312mg, 3.19mmol)、1-[双(二甲基氨基)亚甲基]-1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶鎓3-氧化物六氟磷酸盐(1214mg, 3.19mmol)和N,N-二异丙基乙胺(794mg, 6.14mmol)在N,N-二甲基甲酰胺(15mL)中的混合物在25℃搅拌12小时。将混合物倒入水(10mL)中并且用乙酸乙酯(3x10mL)萃取。将合并的有机层用水(2x10mL)、盐水(20mL)洗涤，并且在减压下浓缩。将残余物通过柱层析纯化(硅胶, 100-200目，在石油醚中的0至20%乙酸乙酯)，得到2,2-二氟-N-甲氧基-N-甲基-环丙烷甲酰胺(200mg, 49%)，为无色油状物。LCMS $R_T = 0.427\text{min}$, $m/z = 166.1 [M+H]^+$ 。LCMS(在水中的5至95%乙腈+0.03%三氟乙酸，在1.5分钟内)保留时间0.427min, ESI+实测值 $[M+H] = 166.1$ 。



顺式混合物

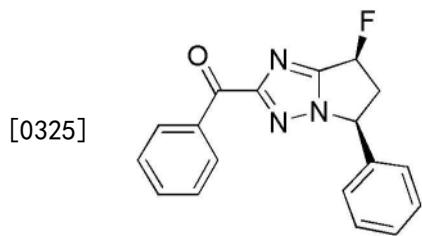
[0321] 步骤2:

[0322] (2,2-二氟环丙基) - (外消旋- (5S,7S) -7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基) 甲酮

[0323] 在氮气气氛下，向顺式-2-溴-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑(50mg, 0.18mmol)和2,2-二氟-N-甲氧基-N-甲基-环丙烷甲酰胺(59mg, 0.35mmol)在四氢呋喃(3mL)中的冷却(-70℃)溶液中，加入正丁基锂(2.5M, 于己烷中, 0.25mL, 0.62mmol)。加入后，将混合物在-70℃搅拌1小时，然后通过加入氯化铵饱和水溶液(20mL)猝灭。将所得混合物用乙酸乙酯(3x15mL)萃取。将合并的有机层在减压下浓缩，并且将残余物通过RP-HPLC纯化(乙腈35-65% / 在水中的0.05% 氢氧化铵)，得到(2,2-二氟环丙基) - (外消旋- (5S,7S) -7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基) 甲酮(10.6mg, 19%)，为无色油状物。 $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CD₃OD) δ 7.44-7.39(m, 3H), 7.30-7.29(m, 2H), 6.21-6.05(m, 1H), 5.69-5.64(m, 1H), 3.84-3.74(m, 2H), 2.90-2.82(m, 1H), 2.32-2.27(m, 1H), 1.97-1.90(m, 1H)。LCMS $R_T = 0.875\text{min}$, $m/z = 307.9 [M+H]^+$ 。LCMS(在水中的5至95%乙腈+0.03%三氟乙酸，在1.5分钟内)保留时间0.875min, ESI+实测值 $[M+H] = 307.9$ 。

0.03%三氟乙酸,在1.5分钟内)保留时间0.875min,ESI+实测值 $[M+H] = 307.9$ 。

[0324] 方法7



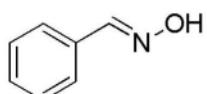
实施例 12

[0326] 苯基-[外消旋-(5S,7S)-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]甲酮

[0327] 根据方法3由[外消旋-(5S,7S)-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-甲酸乙酯和苯基镁制备苯基-[外消旋-(5S,7S)-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]甲酮。将粗制残余物通过柱层析纯化(硅胶,100-200目,在庚烷中的0至100%乙酸异丙酯),得到终产物(17mg,30%),为白色固体。 ^1H NMR (400MHz, DMSO-d6) 88.20-8.12 (m, 2H), 7.74-7.65 (m, 1H), 7.61-7.52 (m, 2H), 7.48-7.33 (m, 3H), 7.32-7.24 (m, 2H), 6.28 (ddd, $J=56.4, 7.2, 1.9\text{Hz}$, 1H), 5.78 (ddd, $J=8.5, 6.5, 3.1\text{Hz}$, 1H), 3.78 (dd, $J=25.8, 15.4, 8.5, 7.1\text{Hz}$, 1H), 2.74 (dd, $J=26.7, 15.2, 3.2, 2.0\text{Hz}$, 1H)。LC-MS $R_T = 5.04\text{min}$, $m/z = 308.1 (M+H)^+$ 。

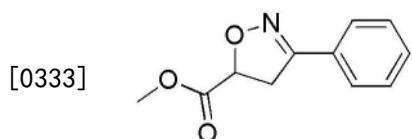
[0328] LCMS(在水中的5至95%乙腈+0.1%甲酸,在10分钟内)保留时间5.04min,ESI+实测值 $[M+H] = 308.1.1$

[0329] 方法8



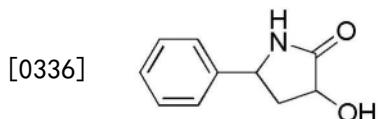
[0331] 步骤1: (E)-苯甲醛肟

[0332] 向苯甲醛(45.0g,424.1mmol)在乙醇(100mL)中的溶液中,加入碳酸钠(112.3g,1060.1mmol)和盐酸羟胺(35.3g,508.9mmol)。将反应混合物在25℃搅拌3小时并且过滤。将滤液在减压下浓缩,并且将残余物用水(50mL)稀释。将所得混合物用乙酸乙酯(3x150mL)萃取。将合并的有机层用盐水(60mL)洗涤,用无水硫酸钠干燥,并且在减压下浓缩,得到粗制的(E)-苯甲醛肟,为无色油状物(51.0g,99%),将其在不进行进一步纯化的情况下用于下一个步骤。



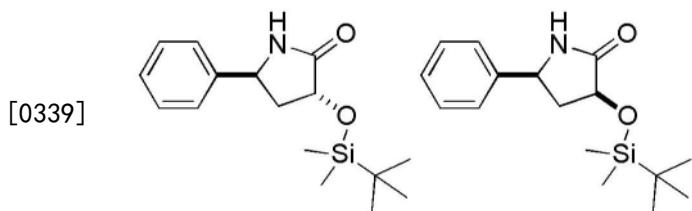
[0334] 步骤2:3-苯基-4,5-二氢异噁唑-5-甲酸甲酯

[0335] 向(E)-苯甲醛肟(20.0g,165.1mmol)在1,4-二噁烷(500mL)中的溶液中,加入丙烯酸甲酯(14.2g,165.1mmol)、碘化钠(24.7g,165.1mmol)、2,6-二甲基吡啶(17.6g,165.1mmol)和次氯酸叔丁酯(17.9g,165.1mmol)。将反应混合物在25℃搅拌24小时,随后在减压下浓缩。将残余物通过柱层析纯化(硅胶,100-200目,在石油醚中的0至20%乙酸乙酯),得到3-苯基-4,5-二氢异噁唑-5-甲酸甲酯,为黄色固体(25.0g,74%)。LCMS $R_T = 0.871\text{min}$, $m/z = 206.2 [\text{M}+\text{H}]^+$ 。LCMS(在水中的10至80%乙腈+0.03%三氟乙酸,在2.0分钟内)保留时间0.871min,ESI+实测值 $[\text{M}+\text{H}] = 206.2$ 。



[0337] 步骤3:3-羟基-5-苯基-吡咯烷-2-酮

[0338] 将3-苯基-4,5-二氢异噁唑-5-甲酸甲酯(25.0g,121.8mmol)和钯(碳上的10%,2.5g)在乙醇(800mL)中的混合物在25℃氢化(50psi)2小时,然后过滤,并且将滤液在减压下浓缩,得到粗制的3-羟基-5-苯基-吡咯烷-2-酮,为黄色固体(18.0g,83%),将其在不进行进一步纯化的情况下用于下一个步骤。LCMS $R_T = 0.270\text{min}$, $m/z = 177.8 [\text{M}+\text{H}]^+$ 。LCMS(在水中的5至95%乙腈+0.03%三氟乙酸,在1.5分钟内)保留时间0.270min,ESI+实测值 $[\text{M}+\text{H}] = 177.8$ 。

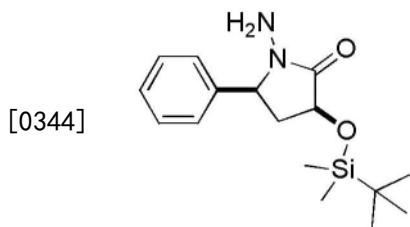


[0340] 步骤4:顺式-3-[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基-5-苯基-吡咯烷-2-酮以及反式-3-[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基-5-苯基-吡咯烷-2-酮

[0341] 向3-羟基-5-苯基-吡咯烷-2-酮(15.0g,84.6mmol)在二氯甲烷(300mL)中的溶液中,加入叔丁基二甲基氯硅烷(19.1g,126.9mmol)和咪唑(11.5g,169.3mmol)。将反应混合物在25℃搅拌16小时,随后在减压下浓缩。将残余物通过柱层析纯化(硅胶,100-200目,在石油醚中的0至30%乙酸乙酯),得到

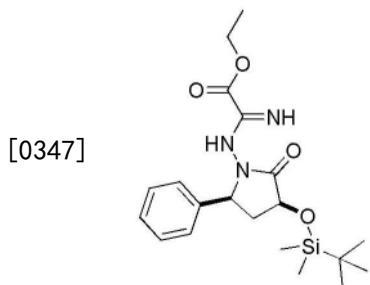
[0342] 顺式-3-[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基-5-苯基-吡咯烷-2-酮,为无色油状物(12.4g,51%)。 ^1H NMR(400MHz,CDCl₃) δ 7.37-7.25(m,5H), 4.88-4.53(m,1H), 4.54-4.46(m,1H), 2.89-2.79(m,1H), 1.80-1.71(m,1H), 0.93-0.90(m,9H), 0.19-0.12(m,6H), 和

[0343] 反式-3-[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基-5-苯基-吡咯烷-2-酮,为无色油状物(9.3g,38%)。 ^1H NMR(400MHz,CDCl₃) δ 7.44-7.34(m,2H), 7.29-7.24(m,3H), 4.87-4.80(m,1H), 4.44-4.41(m,1H), 2.45-2.37(m,1H), 2.27-2.22(m,1H), 0.93-0.90(m,9H), 0.16-0.13(m,6H)。



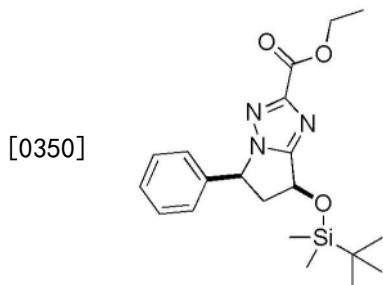
[0345] 步骤5:顺式-1-氨基-3-[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基-5-苯基-吡咯烷-2-酮

[0346] 在0℃,向顺式-3-[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基-5-苯基-吡咯烷-2-酮(12.4g,42.8mmol)在N,N-二甲基甲酰胺(400mL)中的溶液中,缓慢加入氢化钠(60%,2.6g,64.1mmol)。加入后,将混合物在0℃搅拌20分钟,随后加入0-(二苯基磷酰基)羟胺(14.9g,64.1mmol)。将反应混合物在25℃搅拌16小时,然后过滤。将滤液在减压下浓缩,得到粗制的顺式-1-氨基-3-[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基-5-苯基-吡咯烷-2-酮,为黄色油状物(9.5g,73%),将其在不进行进一步纯化的情况下用于下一个步骤。LCMS $R_T = 0.877\text{min}$, $m/z = 307.0 [\text{M}+\text{H}]^+$ 。LCMS(在水中的5至95%乙腈+0.03%三氟乙酸,在1.5分钟内)保留时间0.877min,ESI+实测值 $[\text{M}+\text{H}] = 307.0$ 。



[0348] 步骤6:2-[[顺式-3-[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基-2-氧代-5-苯基-吡咯烷-1-基]氨基]-2-亚氨基-乙酸乙酯

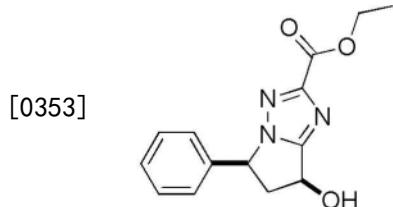
[0349] 向顺式-1-氨基-3-[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基-5-苯基-吡咯烷-2-酮(9.5g,31.0mmol)在乙醇(250mL)中的溶液中,加入2-乙氧基-2-亚氨基-乙酸乙酯(6.7g,46.5mmol)。将反应混合物在60℃搅拌6小时,随后在减压下浓缩,得到粗制的2-[[顺式-3-[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基-2-氧代-5-苯基-吡咯烷-1-基]氨基]-2-亚氨基-乙酸乙酯,为黄色油状物(10.6g,84%),将其在不进行进一步纯化的情况下用于下一个步骤。LCMS $R_T = 2.106\text{min}$, $m/z = 406.2 [\text{M}+\text{H}]^+$ 。LCMS(在水中的10至80%乙腈+0.1%氨水,在3.0分钟内)保留时间2.106min,ESI+实测值 $[\text{M}+\text{H}] = 406.2$ 。



[0351] 步骤7:顺式-7-[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-甲酸乙酯

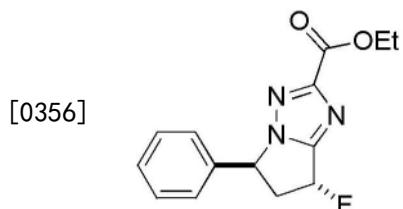
[0352] 向2-[[顺式-3-[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基-2-氧代-5-苯基-吡咯烷-1-基]

氨基]-2-亚氨基-乙酸乙酯(10.6g, 26.1mmol)在甲苯(200mL)中的溶液中,加入对甲苯磺酸(4.5g, 26.1mmol)。将反应混合物在120℃加热24小时,随后在减压下浓缩。将残余物通过柱层析纯化(硅胶,100-200目,在石油醚中的0至80%乙酸乙酯),得到顺式-7-[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氨基-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-甲酸乙酯,为白色固体(6.5g,64%),将其直接用于下一个步骤。



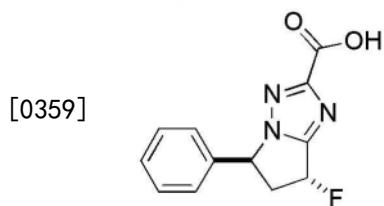
[0354] 步骤8:顺式-7-羟基-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-甲酸乙酯

[0355] 将2-[[顺式-3-[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氨基-2-氧代-5-苯基-吡咯烷-1-基]氨基]-2-亚氨基-乙酸乙酯(3.1g, 7.6mmol)和叔丁基氟化铵(1.0M, 于THF中, 7.6mL, 7.6mmol)在四氢呋喃(60mL)中的混合物在60℃加热18小时,随后在减压下浓缩。将残余物通过柱层析纯化(硅胶,100-200目,在石油醚中的0至100%乙酸乙酯),得到顺式-7-羟基-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-甲酸乙酯,为白色固体(1.4g,69%)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.39-7.32 (m, 5H), 5.73 (d, J=3.5Hz, 1H), 5.50 (m, 1H), 4.41 (q, J=7.1Hz, 2H), 3.73-3.65 (m, 1H), 2.76 (td, J=4.5Hz, 13.9Hz, 1H), 1.35 (t, J=7.1Hz, 3H)。



[0357] 步骤1:反式-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-甲酸乙酯

[0358] 在0℃向顺式-7-羟基-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-甲酸乙基酯(100mg, 0.37mmol)在二氯甲烷(8mL)中的溶液中,加入三氟化二乙基氨基硫(176.9mg, 1.10mmol)。将反应混合物在0℃搅拌2小时,然后通过加入水(20mL)猝灭。将混合物用二氯甲烷(3x20mL)萃取。将合并的有机层用水(20mL)、盐水(20mL)洗涤,用硫酸钠干燥,并且在减压下浓缩。将残余物通过制备型TLC纯化(在石油醚中的50%乙酸乙酯,R_f=0.5),得到反式-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-甲酸乙基酯(30mg,30%),为浅黄色油状物。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.40-7.37 (m, 3H), 7.14-7.12 (m, 2H), 6.14 (d, J=5.2Hz, 0.5H), 6.00 (d, J=5.2Hz, 0.5H), 5.74-5.71 (m, 1H), 4.51-4.45 (m, 2H), 3.42-3.35 (m, 1H), 3.07-2.96 (m, 1H), 1.42 (t, J=7.2Hz, 3H)。



[0360] 步骤2: 反式-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-甲酸

[0361] 向反式-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-甲酸乙基酯(30mg, 0.11mol)在四氢呋喃(4mL)和水(1mL)中的溶液中加入一水合氢氧化锂(14mg, 0.33mmol)。将反应混合物在25℃搅拌2小时, 然后在减压下浓缩。通过加入盐酸(2N)将残余物调整至pH=5。将混合物用乙酸乙酯(3x20mL)萃取。将合并的有机层用水(20mL)、盐水(20mL)洗涤, 用无水硫酸钠干燥, 并且在减压下浓缩, 得到粗制的反式-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-甲酸, 为白色固体(13mg, 48%), 将其在不进行进一步纯化的情况下用于下一个步骤。

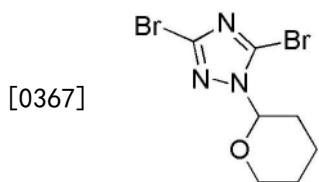
[0362] 1-[外消旋-(5R,7S)-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]丙-1-酮

[0363] 在氮气气氛下向反式-7-氟-N-甲氧基-N-甲基-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-甲酰胺(15mg, 0.05mmol)在四氢呋喃(10mL)中的冷却(-78℃)溶液中, 加入乙基溴化镁(3M, 于THF中, 0.03mL, 0.10mmol)。加入后, 将混合物在-78℃搅拌1小时, 并且通过加入氯化铵饱和水溶液(10mL)猝灭。将混合物用乙酸乙酯(3x10mL)萃取。将合并的有机层用硫酸钠干燥, 并且在减压下浓缩。将残余物通过RP-HPLC纯化(乙腈34-64% / 在水中的0.05% 盐酸), 得到1-[外消旋-(5R,7S)-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]丙-1-酮(7.4mg, 50%), 为白色固体。¹H NMR(400MHz, CD₃OD) δ 7.44-7.38(m, 3H), 7.30-7.26(m, 2H), 6.27-6.26(m, 0.5H), 6.14-6.12(m, 0.5H), 5.87-5.84(m, 1H), 3.44-3.41(m, 1H), 3.12-3.02(m, 3H), 1.16(t, J=7.2Hz, 3H)。LCMS R_T=0.840min, m/z=260.1 [M+H]⁺。LCMS(在水中的5至95% 乙腈+0.03% 三氟乙酸, 在1.5分钟内)保留时间0.840min, ESI+实测值[M+H]=260.1。

[0364] 方法9



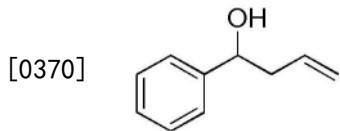
[0366] (外消旋-(5S,7S)-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基)-[1-(三氟甲基)环丙基]甲酮



[0368] 步骤1: 3,5-二溴-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-1,2,4-三唑

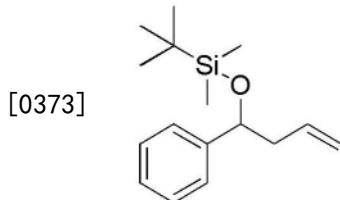
[0369] 在0℃向3,5-二溴-1h-1,2,4-三唑(150.0g, 661.2mmol)在四氢呋喃(1500mL)中的溶液中, 缓慢加入对甲苯磺酸(17.1g, 99.2mmol), 随后加入3,4-二氢-2h-吡喃(166.9g, 1983.6mmol)。加入后, 将反应混合物在70℃加热3小时, 并且在减压下浓缩。将残余物倒入水(500mL)中, 并且通过加入碳酸氢钠饱和水溶液调整至pH=9。将所得混合物用乙酸乙酯(3x400mL)萃取。将合并的有机层用硫酸钠干燥, 并且在减压下浓缩。将所得粗产物用甲醇

(2x50mL)洗涤,在减压下干燥,得到粗制的3,5-二溴-1-四氢吡喃-2-基-1,2,4-三唑(155g,75%),为白色固体。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 5.49-5.46 (m, 1H), 4.12-3.99 (m, 1H), 3.72-3.61 (m, 1H), 2.38-2.26 (m, 1H), 2.18-2.07 (m, 1H), 1.98-1.90 (m, 1H), 1.78-1.60 (m, 3H)。



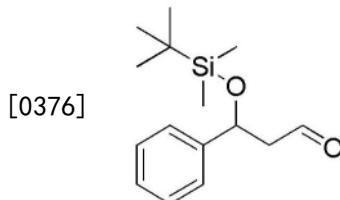
[0371] 步骤2:1-苯基丁-3-烯-1-醇

[0372] 在30分钟内向苯甲醛(130g, 1.23mol)在四氢呋喃(1000mL)中的冷却(0°C)溶液中,加入烯丙基氯化镁(2M,于THF中,858mL,1.72mol)。加入后,将反应混合物温热至室温并且搅拌2小时。然后通过加入氯化铵饱和水溶液(1000mL)将混合物猝灭,并且用乙酸乙酯(3x500mL)萃取。将合并的有机层用硫酸钠干燥,并且在减压下浓缩。将残余物通过柱层析纯化(硅胶,100-200目,在石油醚中的0至5%乙酸乙酯),得到1-苯基丁-3-烯-1-醇(140g,77%),为浅黄色油状物。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7.37-7.34 (m, 4H), 7.29-7.26 (m, 1H), 5.83-5.75 (m, 1H), 5.21-5.08 (m, 2H), 4.76-4.69 (m, 1H), 2.55-2.45 (m, 2H), 2.12 (d, $J=2.8\text{Hz}$, 1H)。



[0374] 步骤3:叔丁基二甲基((1-苯基丁-3-烯-1-基)氧基)硅烷

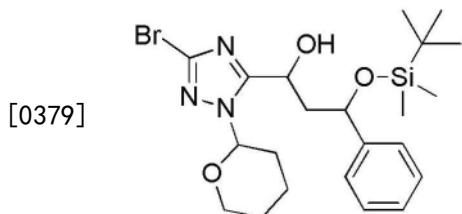
[0375] 向1-苯基-3-丁烯-1-醇(29.0g,195.7mmol)在二氯甲烷(400mL)中的搅拌溶液中,加入咪唑(27.0g,391.6mmol)和叔丁基二甲基氯硅烷(39.0g,254.4mmol)。加入后,将反应混合物在 25°C 搅拌16小时,然后通过加入水(200mL)猝灭。将混合物用二氯甲烷(2x200mL)萃取。将合并的有机层用盐水(100mL)洗涤,用硫酸钠干燥,并且在减压下浓缩。将残余物通过柱层析纯化(硅胶,100-200目,100%石油醚),得到叔丁基-二甲基-(1-苯基丁-3-烯氧基)硅烷(43.0g,84%),为无色油状物,将其直接用于下一个步骤。



[0377] 步骤4:3-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-3-苯基丙醛

[0378] 向叔丁基-二甲基-(1-苯基丁-3-烯氧基)硅烷(50.0g,190.5mmol)在四氢呋喃/水(600mL,1:1)中的溶液中,加入四氧化锇(968mg,3.8mmol)。在 15°C 搅拌30分钟后,在2小时内分若干小份加入高碘酸钠(163g,762.0mmol)。将所得混合物在 30°C 搅拌另外2小时,然后通过加入冷的硫代硫酸钠饱和水溶液(500mL)猝灭。将混合物搅拌30分钟,然后用乙酸乙酯(3x400mL)萃取。将合并的有机层用水(200mL)、盐水(200mL)洗涤,用硫酸钠干燥,并且在减压下浓缩。将残余物通过柱层析纯化(硅胶,100-200目,在石油醚中的0至10%乙酸乙酯),

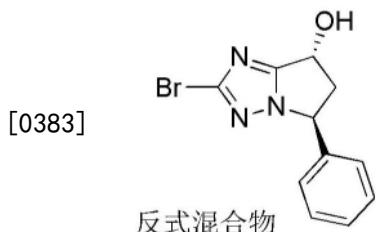
得到3-[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氨基-3-苯基-丙醛(33.0g,65%)，为黄色油状物。¹H NMR(400MHz,CDCl₃)δ9.94(t,J=2.4Hz,1H),7.48(d,J=4.2Hz,4H),7.44-7.39(m,1H),5.37-5.34(m,1H),2.99-2.97(m,1H),2.80-2.75(m,1H),1.01(s,9H),0.19(s,3H),0.00(s,3H)。



[0380] 步骤5：

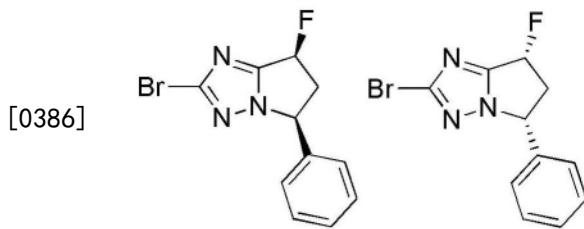
[0381] 1-(3-溴-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-1,2,4-三唑-5-基)-3-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氨基)-3-苯基丙-1-醇

[0382] 在N₂气氛下向3,5-二溴-1-四氢吡喃-2-基-1,2,4-三唑(39.0g,125.4mmol)在四氢呋喃(400mL)中的冷却(-78℃)溶液中,逐滴加入正丁基锂(2.5M,于己烷中,55.0mL,137.5mmol)。将混合物在-78℃搅拌30分钟,然后逐滴加入3-[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氨基-3-苯基-丙醛(33.0g,124.2mmol)在四氢呋喃(50mL)中的溶液。加入后,将混合物在-78℃搅拌1.5小时,然后通过加入氯化铵饱和水溶液(500mL)猝灭。将所得混合物用乙酸乙酯(3x300mL)萃取。将合并的有机层用硫酸钠干燥,并且在减压下浓缩。将残余物通过柱层析纯化(硅胶,100-200目,在石油醚中的0至5%乙酸乙酯),得到1-(3-溴-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-1,2,4-三唑-5-基)-3-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氨基)-3-苯基丙-1-醇(50.0g,80%),为浅黄色油状物。



[0384] 步骤6:反式-2-溴-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-7-醇

[0385] 向1-(3-溴-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-1,2,4-三唑-5-基)-3-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-3-苯基丙-1-醇(50.0g,100.7mmol)在二氯甲烷(150mL)中的搅拌溶液中,缓慢加入三氟乙酸(150mL)。将所得混合物在50℃搅拌2小时,然后在减压下浓缩。将残余物用碳酸氢钠饱和水溶液调整至pH=9,并且用二氯甲烷(3x200mL)萃取。将合并的有机层用水(100mL)、盐水(100mL)洗涤,用硫酸钠干燥,并且在减压下浓缩。将残余物通过柱层析纯化(硅胶,100-200目,在石油醚中的0至32%乙酸乙酯),得到反式-2-溴-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-7-醇(5.5g,20%),为黄色固体(还获得了第二级分(8.5g,30%)作为反式/顺式产物的4:3混合物)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.46-7.32 (m, 3H), 7.15 (d, J=7.6Hz, 2H), 5.65 (t, J=6.6Hz, 1H), 5.50 (br s, 1H), 5.45 (d, J=6.4Hz, 1H), 3.19-3.11 (m, 1H), 3.01-2.92 (m, 1H)。LCMS RT=0.682min, m/z=279.8[M+H]⁺。LCMS(在水中的5至95%乙腈+0.03%三氟乙酸,在1.5分钟内)保留时间0.682min, ESI+实测值[M+H]=279.8。



[0387] 步骤7: (5S,7S)-2-溴-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑和(5R,7R)-2-溴-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑

[0388] 在0℃向反式-2-溴-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-7-醇(3.0g,10.71mmol)在二氯甲烷(60mL)中的搅拌溶液中,缓慢加入三氟化二乙基氨基硫(7.8g,48.19mmol)。将反应混合物在0℃搅拌2.5小时,然后在0℃缓慢加入搅拌的饱和碳酸氢钠水溶液(100mL)中。将混合物用二氯甲烷(3x100mL)萃取。将合并的有机层用水(100mL)、盐水(100mL)洗涤,用硫酸钠干燥,并且在减压下浓缩。将残余物通过柱层析纯化(硅胶,100-200目,在石油醚中的0至20%乙酸乙酯),得到外消旋的顺式-2-溴-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑(1.5g,49%),为浅黄色固体,以及外消旋的反式-2-溴-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑(650mg,21%),为白色固体。

[0389] 顺式-2-溴-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑:¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ 7.31-7.24(m,3H), 7.17-7.07(m,2H), 5.97-5.77(m,1H), 5.37-5.27(m,1H), 3.52-3.37(m,1H), 2.84-2.70(m,1H)。LCMS R_T=0.632min, m/z=281.9[M+H]⁺。LCMS(在水中的5至95%乙腈+0.03%三氟乙酸,在1.5分钟内)保留时间0.632min, ESI+实测值[M+H]=281.9。

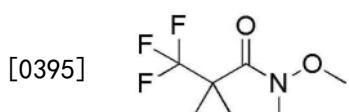
[0390] 反式-2-溴-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑:¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ 7.58-7.29(m,3H), 7.24-7.05(m,2H), 6.14-5.93(m,1H), 5.70-5.65(m,1H), 3.41-3.25(m,1H), 3.04-2.87(m,1H)。

[0391] 将外消旋的顺式材料通过手性SFC进一步分离,得到经专断归属的:

[0392] (5R,7R)-2-溴-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑(峰1,保留时间=2.963min)(350mg,44%),为白色固体。

[0393] (5S,7S)-2-溴-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑(峰2,保留时间=3.174min)(350mg,44%),为白色固体。

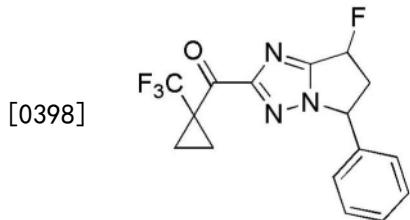
[0394] SFC条件:柱:Chiralpak AD-3 150×4.6mm I.D.3μm;流动相:A:C02 B:乙醇(0.05%DEA);梯度:5%至40%的B,5分钟,并且保持40%,2.5分钟,然后是5%的B,2.5分钟;流速:2.5mL/min。



[0396] 步骤8:N-甲氧基-N-甲基-1-(三氟甲基)环丙烷甲酰胺

[0397] 将1-(三氟甲基)环丙烷甲酸(400mg,2.60mmol)、N,N-二甲基羟胺盐酸盐(329mg,3.37mmol)、1-[双(二甲基氨基)亚甲基]-1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶鎓3-氧化物六氟磷酸盐(1283mg,3.37mmol)和N,N-二异丙基乙胺(838mg,6.49mmol)在N,N-二甲基甲酰胺

(15mL) 中的混合物在25℃搅拌12小时。将混合物用水(20mL)稀释，并且用乙酸乙酯(3x30mL)萃取。将合并的有机层用盐水(20mL)洗涤，并且在减压下浓缩。将残余物通过柱层析纯化(硅胶，100-200目，在石油醚中的0至25%乙酸乙酯)，得到N-甲氧基-N-甲基-1-(三氟甲基)环丙烷甲酰胺(330mg, 64%)，为浅色油状物。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 3.74 (s, 3H), 3.29 (s, 3H), 1.37-1.17 (m, 4H)。



[0399] 步骤9：

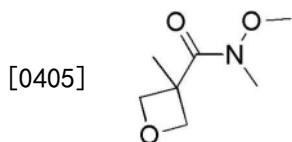
[0400] (外消旋- (5S,7S) -7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基) - [1- (三氟甲基) 环丙基] 甲酮

[0401] 在氮气气氛下，向顺式-2-溴-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑(50mg, 0.18mmol) 和N-甲氧基-N-甲基-1-(三氟甲基)环丙烷甲酰胺(70mg, 0.35mmol) 在四氢呋喃(4mL) 中的冷却(-70℃) 溶液中，加入正丁基锂(2.5M, 于己烷中, 0.1mL, 0.25mmol)。加入后，将混合物在-70℃搅拌1小时，然后通过加入氯化铵饱和水溶液(5mL) 猥灭。将所得混合物用乙酸乙酯(3x15mL) 萃取。将合并的有机层在减压下浓缩，并且将残余物通过RP-HPLC纯化((乙腈45-75% / 在水中的0.05% 氢氧化铵))，得到经专断归属的(外消旋- (5S,7S) -7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基) - [1- (三氟甲基) 环丙基] 甲酮(14.1mg, 23%)，为红色固体。¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 7.43-7.35 (m, 3H), 7.24-7.22 (m, 2H), 6.15-5.99 (m, 1H), 5.61-5.60 (m, 1H), 3.77-3.68 (m, 1H), 2.84-2.77 (m, 1H), 2.27-2.17 (m, 2H), 1.60-1.55 (m, 2H)。LC-MS R_T=0.933min, m/z=339.9 [M+H]⁺。LCMS (在水中的10至80%乙腈+0.03%碳酸氢铵，在3.0分钟内) 保留时间0.933min, ESI+实测值 [M+H]=339.9。

[0402] 方法10



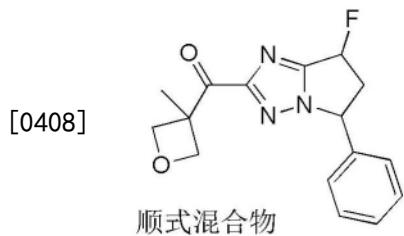
[0404] (外消旋- (5S,7S) -7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基) - (3-甲基氧杂环丁-3-基) 甲酮



[0406] 步骤1:N-甲氧基-N,3-二甲基-氧杂环丁烷-3-甲酰胺

[0407] 将3-甲基氧杂环丁烷-3-甲酸(300mg, 2.58mmol)、N,O-二甲基羟胺盐酸盐(328mg,

3.36mmol)、1-[双(二甲基氨基)亚甲基]-1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶鎓3-氧化物六氟磷酸盐(1277mg,3.36mmol)和N,N-二异丙基乙胺(835mg,6.46mmol)在N,N-二甲基甲酰胺(15mL)中的混合物在25℃搅拌12小时。将混合物倒入水(10mL)中并且用乙酸乙酯(3x10mL)萃取。将合并的有机层用水(2x10mL)、盐水(20mL)洗涤，并且在减压下浓缩。将残余物通过柱层析纯化(硅胶,100-200目,在石油醚中的0至50%乙酸乙酯)，得到N-甲氧基-N,3-二甲基-氧杂环丁烷-3-甲酰胺(120mg,29.2%)，为无色油状物。¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ4.97(d,J=6.4Hz,2H),4.30(d,J=6.4Hz,2H),3.67(s,3H),3.19(s,3H),1.67(s,3H)。

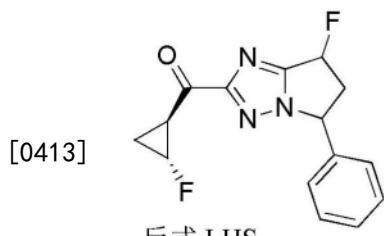


[0409] 步骤2：

[0410] (外消旋-(5S,7S)-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基)- (3-甲基氧杂环丁-3-基)甲酮

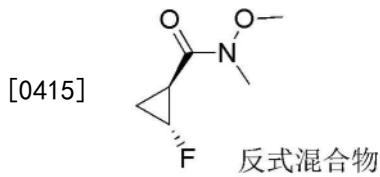
[0411] 在氮气气氛下,向顺式-2-溴-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑(40mg,0.14mmol)和N-甲氧基-N,3-二甲基-氧杂环丁烷-3-甲酰胺(45mg,0.28mmol)在四氢呋喃(3mL)中的冷却(-70℃)溶液中,加入正丁基锂(2.5M,于己烷中,0.17mL,0.43mmol)。加入后,将混合物在-70℃搅拌1小时,然后通过加入氯化铵饱和水溶液(20mL)猝灭。将所得混合物用乙酸乙酯(3x15mL)萃取。将合并的有机层在减压下浓缩,并且将残余物通过RP-HPLC纯化(乙腈30-60%/在水中的0.05%氢氧化铵),得到(外消旋-(5S,7S)-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基)- (3-甲基氧杂环丁-3-基)甲酮(11.5mg,27%),为黄色油状物。¹H NMR(400MHz,CD₃OD) δ7.43-7.37(m,3H),7.26-7.23(m,2H),6.17-6.01(m,1H),5.65-5.63(m,1H),5.08-5.03(m,2H),4.52-4.48(m,2H),3.78-3.70(m,1H),2.86-2.76(m,1H),1.75(s,3H)。LCMS R_T=0.816min,m/z=302.0[M+H]⁺。LCMS(在水中的5至95%乙腈+0.03%三氟乙酸,在1.5分钟内)保留时间0.816min,ESI+实测值[M+H]=302.0。

[0412] 方法11



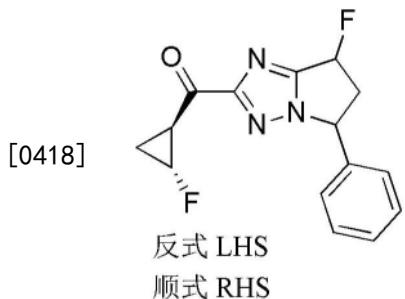
实施例 16

[0414] (外消旋-(5S,7S)-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基)- [外消旋-(1S,2R)-2-氟环丙基]甲酮



[0416] 步骤1: 反式-2-氟-N-甲氧基-N-甲基-环丙烷甲酰胺

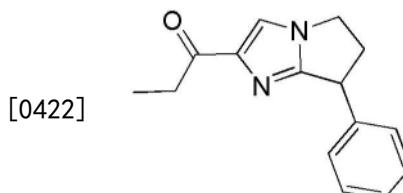
[0417] 将反式-2-氟环丙烷-1-甲酸(100mg, 0.96mmol)、N,N-二甲基羟胺盐酸盐(122mg, 1.25mmol)、1-[双(二甲基氨基)亚甲基]-1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶鎓3-氧化物六氟磷酸盐(475mg, 1.25mmol)和N,N-二异丙基乙胺(310mg, 2.40mmol)在N,N-二甲基甲酰胺(5mL)中的混合物在25℃搅拌12小时。将混合物倒入水(10mL)中并且用乙酸乙酯(3x10mL)萃取。将合并的有机层用水(2x10mL)、盐水(20mL)洗涤，并且在减压下浓缩。将残余物通过柱层析纯化(硅胶, 100-200目，在石油醚中的0至30%乙酸乙酯)，得到反式-2-氟-N-甲氧基-N-甲基-环丙烷甲酰胺(70mg, 50%)，为无色油状物。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 4.89-4.71 (m, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.21 (s, 3H), 2.62-2.60 (m, 1H), 1.48-1.35 (m, 2H)。LCMS R_r=0.292min, m/z=148.1 [M+H]⁺。LCMS(在水中的5至95%乙腈+0.03%三氟乙酸，在1.5分钟内)保留时间0.292min, ESI+实测值[M+H]=148.1。



[0419] 步骤2: (外消旋-(5S,7S)-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基)-[外消旋-(1S,2R)-2-氟环丙基]甲酮

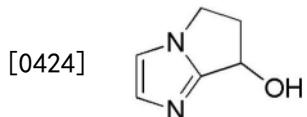
[0420] 在氮气气氛下向顺式-2-溴-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑(40mg, 0.14mmol)和反式-2-氟-N-甲氧基-N-甲基-环丙烷甲酰胺(42mg, 0.28mmol)在四氢呋喃(3mL)中的冷却(-70℃)溶液中，加入正丁基锂(2.5M, 于己烷中, 0.07mL, 0.18mmol)。加入后，将混合物在-70℃搅拌1小时，然后通过加入氯化铵饱和水溶液(20mL)猝灭。将所得混合物用乙酸乙酯(3x15mL)萃取。将合并的有机层在减压下浓缩，并且将残余物通过RP-HPLC纯化(乙腈35-65%/在水中的0.05%氢氧化铵)，得到(外消旋-(5S,7S)-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基)-[外消旋-(1S,2R)-2-氟环丙基]甲酮(3.3mg, 7.6%)，为无色油状物。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.42-7.37 (m, 3H), 7.28-7.27 (m, 2H), 6.13-5.97 (m, 1H), 5.54-5.52 (m, 1H), 5.03-4.85 (m, 1H), 3.71-3.51 (m, 2H), 3.04-2.94 (m, 1H), 1.70-1.62 (m, 2H)。LCMS R_r=0.862min, m/z=289.9 [M+H]⁺。LCMS(在水中的5至95%乙腈+0.03%三氟乙酸，在1.5分钟内)保留时间0.862min, ESI+实测值[M+H]=289.9。

[0421] 方法12



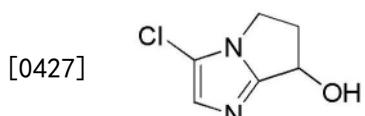
实施例 17

[0423] 1-(7-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-a]咪唑-2-基)丙-1-酮



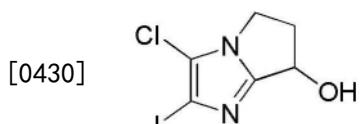
[0425] 步骤1:6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-a]咪唑-7-醇

[0426] 向咪唑(40.0g,587.5mmol)、乙酸(1.8mL)和1,4-二噁烷(600mL)的溶液中加入丙烯醛(58.8mL,881.3mmol)。将所得混合物在110℃搅拌24小时，并且冷却至0℃。通过过滤收集所得固体，用石油醚(200mL)洗涤，得到粗制的6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-a]咪唑-7-醇(50.0g,69%)，为白色固体。在下一个步骤中直接使用。



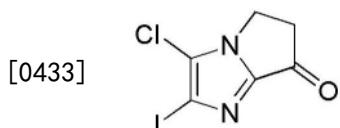
[0428] 步骤2:3-氯-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-a]咪唑-7-醇

[0429] 向6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-a]咪唑-7-醇(10.0g,80.6mmol)在二氯甲烷(300mL)中的溶液中，加入N-氯代琥珀酰亚胺(10.8g,80.6mmol)。将混合物在50℃搅拌2小时，随后在减压下浓缩。将残余物通过柱层析纯化(硅胶，100-200目，在二氯甲烷中的0至10%甲醇)，得到3-氯-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-a]咪唑-7-醇(8.0g,63%)，为白色固体，将其直接用于下一个步骤。



[0431] 步骤3:3-氯-2-碘-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-a]咪唑-7-醇

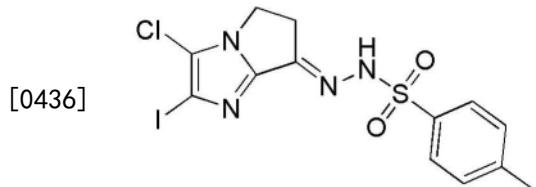
[0432] 向3-氯-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-a]咪唑-7-醇(5.6g,35.3mmol)在N,N-二甲基甲酰胺(20mL)中的溶液中，加入N-碘代琥珀酰亚胺(8.3g,37.1mmol)。将混合物在60℃加热3小时，并且在减压下浓缩。将残余物通过柱层析纯化(硅胶，100-200目，在二氯甲烷中的0至10%甲醇)，得到3-氯-2-碘-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-a]咪唑-7-醇(5.3g,53%)，为浅黄色固体，将其直接用于下一个步骤。



[0434] 步骤4:3-氯-2-碘-5H-吡咯并[1,2-a]咪唑-7(6H)-酮

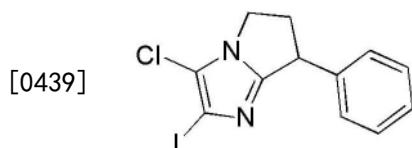
[0435] 向3-氯-2-碘-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-a]咪唑-7-醇(5.3g,18.6mmol)在二氯甲烷(20mL)中的溶液中，加入二氧化锰(8.1g,93.2mmol)。将混合物在40℃加热5小时并且过滤。将滤液在减压下浓缩至干燥，得到粗制的3-氯-2-碘-5,6-二氢吡咯并[1,2-a]咪唑-7-

酮(3.2g,61%) ,为褐色固体,将其直接用于下一个步骤。



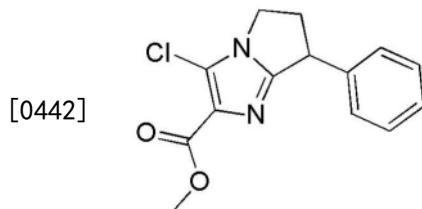
[0437] 步骤5:N-[(Z)-(3-氯-2-碘-5,6-二氢吡咯并[1,2-a]咪唑-7-亚基)氨基]-4-甲基-苯磺酰胺

[0438] 将4-甲基苯磺酰肼(2.1g,11.3mmol)和3-氯-2-碘-5,6-二氢吡咯并[1,2-a]咪唑-7-酮(3.2g,11.3mmol)在乙醇(70mL)中的混合物在90℃加热7小时,并且冷却至15℃。通过过滤收集所得固体,并且在减压下干燥,得到粗制的N-[(Z)-(3-氯-2-碘-5,6-二氢吡咯并[1,2-a]咪唑-7-亚基)氨基]-4-甲基-苯磺酰胺(2.8g,54%),为淡绿色固体,将其直接用于下一个步骤。



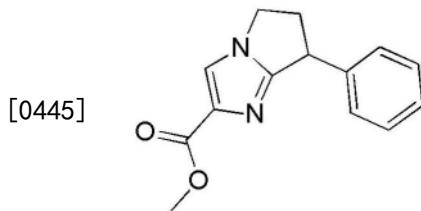
[0440] 步骤6:3-氯-2-碘-7-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-a]咪唑

[0441] 在N₂气氛下,将N-[(Z)-(3-氯-2-碘-5,6-二氢吡咯并[1,2-a]咪唑-7-亚基)氨基]-4-甲基-苯磺酰胺(1.8g,3.88mmol)、苯基硼酸(710mg,5.82mmol)、碳酸钾(1.6g,11.65mmol)在1,4-二噁烷(40mL)中的混合物在110℃加热18小时。过滤混合物,并且将滤液在减压下浓缩。将残余物通过柱层析纯化(硅胶,100-200目,在石油醚中的0至50%乙酸乙酯),得到3-氯-2-碘-7-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-a]咪唑(200mg,15%),为浅褐色固体。LCMS R_T=0.879min,m/z=334.9[M+H]⁺。LCMS(在水中的5至95%乙腈+0.03%三氟乙酸,在1.5分钟内)保留时间:0.879min,ESI+实测值[M+H]=334.9。



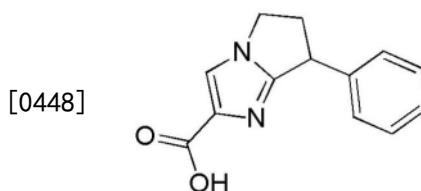
[0443] 步骤7:3-氯-7-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-a]咪唑-2-甲酸甲酯

[0444] 在CO(50Psi)下,将3-氯-2-碘-7-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-a]咪唑(200mg,0.58mmol)、1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁-钯(II)二氯化物二氯甲烷配合物(24mg,0.03mmol)和三乙胺(0.4mL,2.9mmol)在N,N-二甲基甲酰胺(24mL)/甲醇(8mL)中的混合物在90℃加热18小时。通过硅藻土短垫过滤混合物,并且将滤液在减压下浓缩。将残余物通过制备型TLC纯化(在石油醚中的50%乙酸乙酯,R_f=0.4),得到3-氯-7-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-a]咪唑-2-甲酸甲酯(140mg,87%),为浅褐色固体。LCMS R_T=0.676min,m/z=277.0[M+H]⁺。LCMS(在水中的5至95%乙腈+0.03%三氟乙酸,在1.5分钟内)保留时间:0.676min,ESI+实测值[M+H]=277.0



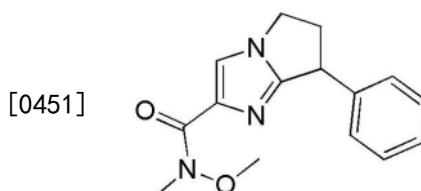
[0446] 步骤8:7-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-a]咪唑-2-甲酸甲酯

[0447] 将3-氯-7-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-a]咪唑-2-甲酸甲酯(120mg, 0.43mmol)和钯(碳上的10%, 103mg, 0.10mmol, 50% 湿的)在甲醇(50mL)中的混合物在50℃氢化(40psi)24小时, 然后过滤。将滤液在减压下浓缩, 得到粗制的7-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-a]咪唑-2-甲酸甲酯(100mg, 95%), 为褐色油状物, 将其直接用于下一个步骤。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.85-7.60 (m, 1H), 7.40-7.25 (m, 4H), 4.70-4.55 (m, 1H), 4.40-4.15 (m, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.30-3.20 (m, 1H), 2.75-2.70 (m, 1H), 1.70-1.60 (m, 1H)。LCMS R_T=0.513min, m/z=243.1 [M+H]⁺。LCMS (在水中的5至95%乙腈+0.03%三氟乙酸, 在1.5分钟内) 保留时间: 0.513min, ESI+实测值 [M+H]=243.1。



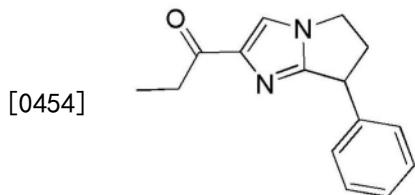
[0449] 步骤9:7-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-a]咪唑-2-甲酸

[0450] 将7-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-a]咪唑-2-甲酸甲酯(100mg, 0.41mmol)和一水合氢氧化锂(118mg, 2.89mmol)在四氢呋喃(2mL)、水(1mL)和甲醇(2mL)中的混合物在25℃加热18小时。加入氢氧化钠(100mg), 并且将混合物在40℃加热另外2小时。将所得混合物在减压下浓缩。将残余物溶于水(5mL)中, 并且通过加入2M HCl调整至pH=3。将所得混合物冻干至干燥, 得到粗制的7-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-a]咪唑-2-甲酸(94mg, 99%), 为白色固体, 将其直接用于下一个步骤。



[0452] 步骤10:N-甲氧基-N-甲基-7-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-a]咪唑-2-甲酰胺

[0453] 将7-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-a]咪唑-2-甲酸(60mg, 0.26mmol)、N,N-二甲基羟胺盐酸盐(77mg, 0.79mmol)、三乙胺(0.11mL, 0.79mmol)、1-[双(二甲基氨基)亚甲基]-1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶鎓3-氧化物六氟磷酸盐(105mg, 0.28mmol)在N,N-二甲基甲酰胺(4mL)中的混合物在15℃搅拌2小时。将混合物在减压下浓缩。将残余物通过制备型TLC纯化(在石油醚中的50%乙酸乙酯, R_f=0.5), 得到N-甲氧基-N-甲基-7-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-a]咪唑-2-甲酰胺(70mg, 98%), 为白色固体。LCMS R_T=0.506min, m/z=272.1 [M+H]⁺。LCMS (在水中的5至95%乙腈+0.03%三氟乙酸, 在1.5分钟内) 保留时间: 0.506min, ESI+实测值 [M+H]=272.1。



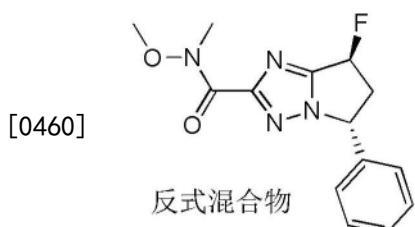
[0455] 步骤11:1-(7-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-a]咪唑-2-基)丙-1-酮

[0456] 在N₂气氛下向N-甲氧基-N-甲基-7-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-a]咪唑-2-甲酰胺(50mg, 0.18mmol)在四氢呋喃(2mL)中的冷却(-70℃)溶液中,加入乙基溴化镁(3.0M,于THF中,0.61mL,1.83mmol)。加入后,将混合物在-70℃搅拌2小时,然后通过加入氯化铵饱和水溶液(3mL)猝灭。将混合物在减压下浓缩,并且将残余物通过RP-HPLC纯化(乙腈25-55% / 在水中的0.05% 氢氧化铵),得到1-(7-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-a]咪唑-2-基)丙-1-酮(4.6mg,9%),为浅褐色固体。¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 7.86 (s, 1H), 7.35-7.31 (m, 2H), 7.30-7.21 (m, 3H), 4.42-4.38 (m, 1H), 4.25-4.23 (m, 1H), 4.20-4.11 (m, 1H), 3.12-3.10 (m, 1H), 2.89-2.83 (m, 2H), 2.58-2.50 (m, 1H), 1.14-1.10 (m, 3H)。LCMS R_T=0.634min, m/z=241.1 [M+H]⁺。LCMS(在水中的5至95%乙腈+0.03%三氟乙酸,在1.5分钟内)保留时间0.634min, ESI+实测值[M+H]=241.1。

[0457] 方法13

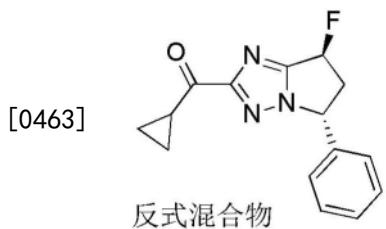


[0459] 环丙基-[外消旋-(5R,7S)-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]甲酮



[0461] 步骤1:反式-7-氟-N-甲氧基-N-甲基-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-甲酰胺

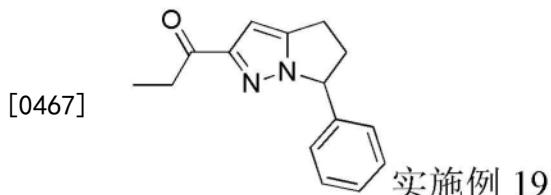
[0462] 将反式-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-甲酸(50mg, 0.20mmol)、1-(3-二甲基氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐(46mg, 0.24mmol)、1-羟基苯并三唑(5mg, 0.04mmol)、N,N-二甲基羟胺盐酸盐(12mg, 0.20mmol)在N,N-二甲基甲酰胺(5mL)中的混合物在20℃搅拌18小时。将混合物在减压下浓缩,并且将残余物通过制备型TLC纯化(在石油醚中的50%乙酸乙酯,R_f=0.7),得到反式-7-氟-N-甲氧基-N-甲基-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-甲酰胺(30mg,51%),为白色固体。



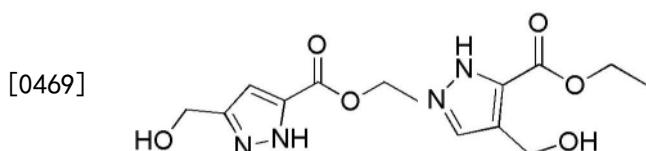
[0464] 步骤2:环丙基-[外消旋-(5R,7S)-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]甲酮

[0465] 在氮气气氛下,向反式-7-氟-N-甲氨基-N-甲基-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-甲酰胺(15mg,0.05mmol)在四氢呋喃(10mL)中的冷却(-78℃)溶液中,加入环丙基溴化镁(0.5M,于THF中,0.2mL,0.10mmol)。加入后,将混合物在-78℃搅拌1小时,并且通过加入氯化铵饱和水溶液(10mL)猝灭。将混合物用乙酸乙酯(3x10mL)萃取。将合并的有机层用硫酸钠干燥,并且在减压下浓缩。将残余物通过RP-HPLC纯化(乙腈35-65% /在水中的0.05%盐酸),得到环丙基-[外消旋-(5R,7S)-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]甲酮(7.6mg,50%),为白色固体。¹H NMR(400MHz,CD₃OD) δ 7.44-7.40(m,3H), 7.30-7.26(m,2H), 6.29-6.26(m,0.5H), 6.14-6.12(m,0.5H), 5.92-5.87(m,1H), 3.44-3.41(m,1H), 3.01-3.02(m,2H), 1.19-1.16(m,2H), 1.12-1.09(m,2H)。LCMS R_T=0.849min,m/z=272.0[M+H]⁺。LCMS(在水中的5至95%乙腈+0.03%三氟乙酸,在1.5分钟内)保留时间0.849min,ESI+实测值[M+H]=272.0。

[0466] 方法14



[0468] 1-(6-苯基-5,6-二氢-4H-吡咯并[1,2-b]吡唑-2-基)丙-1-酮



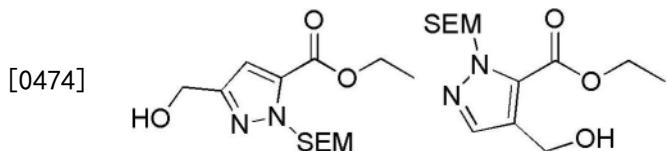
[0470] 步骤1:3-(羟基甲基)-1H-吡唑-5-甲酸乙酯和4-(羟基甲基)-1H-吡唑-5-甲酸乙酯

[0471] 向丙-2-炔-1-醇(30.0g,535.14mmol)在甲苯(300mL)中的溶液中,加入2-重氨基乙酸乙酯(67.2g,588.66mmol)。将反应混合物在110℃搅拌5小时,并且冷却至室温。通过过滤收集粗产物,并且将其用在石油醚中的10%乙酸乙酯(50mL)洗涤,得到4-(羟基甲基)-1H-吡唑-5-甲酸乙酯(15.8g,17%)和3-(羟基甲基)-1H-吡唑-5-甲酸乙酯的混合物(未分离,1:3,63.1g,69%),为浅黄色固体,作为混合物用于下一个步骤。

[0472] 3-(羟基甲基)-1H-吡唑-5-甲酸乙酯(主要异构体):¹H NMR(DMSO-d6) 12.60(1H,s,宽);6.70(1H,s);4.70(1H,s);4.35(2H,q,J=7.0Hz);4.45(1H,s,宽);1.25(3H,t,J=7.0Hz)。

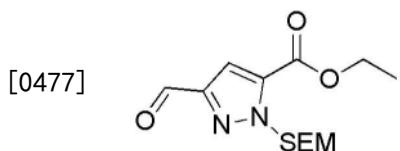
[0473] 4-(羟基甲基)-1H-吡唑-5-甲酸乙酯(次要异构体):¹H NMR(DMSO-d6) 12.60(1H,

s, 宽) ; 7.65 (1H, s) ; 4.75 (1H, s) ; 4.35 (2H, q, $J=7.0\text{Hz}$) ; 4.13 (1H, s, 宽) ; 1.25 (3H, t, $J=7.0\text{Hz}$)。



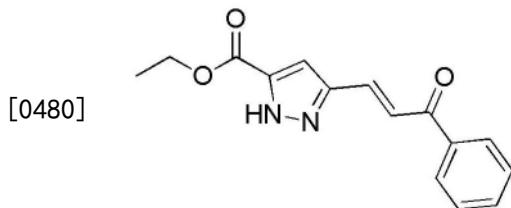
[0475] 步骤2:3- (羟基甲基) -1- ((2- (三甲基甲硅烷基) 乙氧基) 甲基) -1H-吡唑-5-甲酸乙酯和4- (羟基甲基) -1- ((2- (三甲基甲硅烷基) 乙氧基) 甲基) -1H-吡唑-5-甲酸乙酯

[0476] 将3- (羟基甲基) -1H-吡唑-5-甲酸乙酯和4- (羟基甲基) -1H-吡唑-5-甲酸乙酯 (3: 1, 4.0g, 23.5mmol) 、(2- (氯甲氧基) 乙基) 三甲基硅烷 (11.2mL, 70.5mmol) 和碳酸铯 (45.9g, 141.0mmol) 在丙酮 (100mL) 中的混合物在25°C 搅拌3小时, 然后过滤。将滤液在减压下浓缩, 并且将残余物通过柱层析纯化 (硅胶, 100-200目, 在石油醚中的0至40% 乙酸乙酯), 得到3- (羟基甲基) -1- ((2- (三甲基甲硅烷基) 乙氧基) 甲基) -1H-吡唑-5-甲酸乙酯和4- (羟基甲基) -1- ((2- (三甲基甲硅烷基) 乙氧基) 甲基) -1H-吡唑-5-甲酸乙酯 (未分离, 3.7g, 52%) , 它们作为混合物用于下一个步骤。LC-MS $R_T=0.855\text{min}, m/z=322.9 (\text{M}+\text{H})^+$ 。LCMS (在水中的5至95% 乙腈+0.03% 三氟乙酸, 在1.5分钟内) 保留时间0.855min, ESI+实测值 $[\text{M}+\text{Na}] = 322.9$ 。



[0478] 步骤3:3-甲酰基-1- ((2- (三甲基甲硅烷基) 乙氧基) 甲基) -1H-吡唑-5-甲酸乙酯

[0479] 向3- (羟基甲基) -1- ((2- (三甲基甲硅烷基) 乙氧基) 甲基) -1H-吡唑-5-甲酸乙酯和4- (羟基甲基) -1- ((2- (三甲基甲硅烷基) 乙氧基) 甲基) -1H-吡唑-5-甲酸乙酯 (2.0g, 6.66mmol) 在二氯甲烷 (100mL) 中的溶液中加入二氧化锰 (7.0g, 80.52mmol) 。将混合物在25°C 搅拌15小时并且过滤。将滤液在减压下浓缩, 并且将残余物通过柱层析纯化 (硅胶, 100-200目, 在石油醚中的0至20% 乙酸乙酯), 得到5-甲酰基-2- (2-三甲基甲硅烷基乙氧基甲基) 吡唑-3-甲酸乙酯 (700mg, 35%) , 为无色油状物。 $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 10.02 (s, 1H) , 7.38 (s, 1H) , 5.94 (s, 2H) , 4.40 (q, $J=8.0\text{Hz}$, 2H) , 3.69-3.60 (m, 2H) , 1.40 (t, $J=8.0\text{Hz}$, 3H) , 0.98-0.89 (m, 2H) , 0.02-0.07 (m, 9H) 。

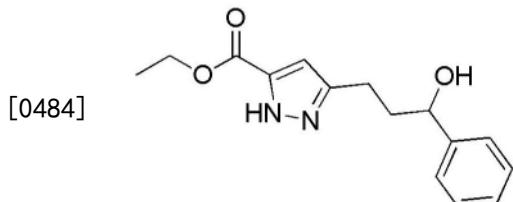


[0481] 步骤4: (E) -3- (3-氧化-3-苯基丙-1-烯-1-基) -1H-吡唑-5-甲酸乙酯

[0482] 向5-甲酰基-2- (2-三甲基甲硅烷基乙氧基甲基) 吡唑-3-甲酸乙酯 (700mg, 2.35mmol) 在二氯甲烷 (100mL) 中的溶液中, 加入三甲基 ((1-苯基乙烯基) 氧基) 硅烷 (499mg, 2.59mmol) 和四氯化钛 (875mg, 4.61mmol) 。将混合物在40°C 搅拌48小时, 然后通过加入水 (50mL) 猥灭。将所得混合物用二氯甲烷 (3x50mL) 萃取。将合并的有机层在减压下浓

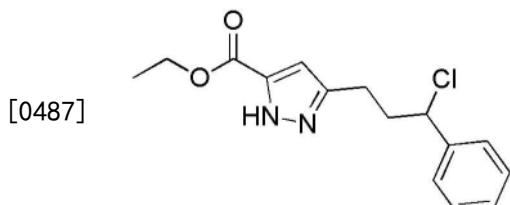
缩，并且将残余物通过柱层析纯化(硅胶，100-200目，在石油醚中的0至30%乙酸乙酯)，得到(E)-3-(3-氧化-3-苯基丙-1-烯-1-基)-1H-吡唑-5-甲酸乙酯(310mg,49%)，为黄色固体。LC-MS $R_T=0.853\text{min}$, $m/z=270.9(\text{M}+\text{H})^+$ 。

[0483] LCMS(在水中的5至95%乙腈+0.03%三氟乙酸，在1.5分钟内)保留时间0.853min, ESI+实测值 $[\text{M}+\text{H}]=270.9$ 。



[0485] 步骤5:3-(3-羟基-3-苯基丙基)-1H-吡唑-5-甲酸乙酯

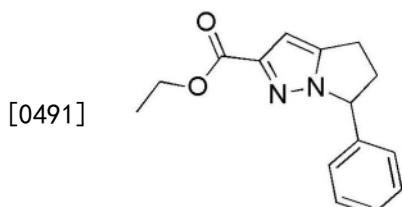
[0486] 将(E)-3-(3-氧化-3-苯基丙-1-烯-1-基)-1H-吡唑-5-甲酸乙酯(310mg,1.15mmol)和钯(碳上的10%，122mg)在甲醇(20mL)中的混合物在25°C氢化(15psi)15小时，然后过滤。将滤液在减压下浓缩，得到粗制的3-(3-羟基-3-苯基丙基)-1H-吡唑-5-甲酸乙酯(314mg,99%)，为浅黄色油状物。在不进行进一步纯化的情况下将该粗制物直接用于下一个步骤。



[0488] 步骤6:3-(3-氯-3-苯基丙基)-1H-吡唑-5-甲酸乙酯

[0489] 向3-(3-羟基-3-苯基丙基)-1H-吡唑-5-甲酸乙酯(314mg,1.14mmol)在乙腈(5mL)中的溶液中加入二氯化硫(sulfurous dichloride)(681mg,5.72mmol)。将混合物在65°C加热15小时，然后在减压下浓缩，得到粗制的3-(3-氯-3-苯基-丙基)-1H-吡唑-5-甲酸乙酯(335mg,100%)，为黄色油状物。在不进行进一步纯化的情况下将该粗制物直接用于下一个步骤。LC-MS $R_T=0.861\text{min}$, $m/z=314.9(\text{M}+\text{H})^+$ 。

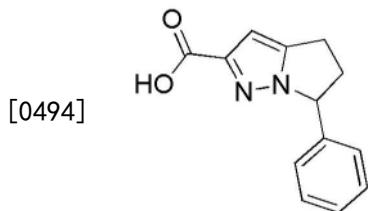
[0490] LCMS(在水中的5至95%乙腈+0.03%三氟乙酸，在1.5分钟内)保留时间0.861min, ESI+实测值 $[\text{M}+\text{H}]=314.9$ 。



[0492] 步骤7:6-苯基-5,6-二氢-4H-吡咯并[1,2-b]吡唑-2-甲酸乙酯

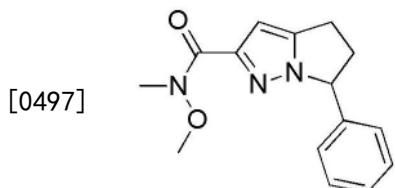
[0493] 将3-(3-氯-3-苯基-丙基)-1H-吡唑-5-甲酸乙酯(335mg,1.14mmol)和碳酸铯(3.0g,9.21mmol)在乙腈(20mL)中的混合物在15°C搅拌15小时，然后过滤。将滤液在减压下浓缩，并且将残余物通过柱层析纯化(硅胶，100-200目，在石油醚中的0至25%乙酸乙酯)，得到6-苯基-5,6-二氢-4H-吡咯并[1,2-b]吡唑-2-甲酸乙酯(120mg,41%)，为浅黄色油状物。LC-MS $R_T=0.824\text{min}$, $m/z=279.0(\text{M}+\text{H})^+$ 。LCMS(在水中的5至95%乙腈+0.03%三氟乙

酸,在1.5分钟内)保留时间0.824min,ESI+实测值 $[M+H] = 279.0$ 。



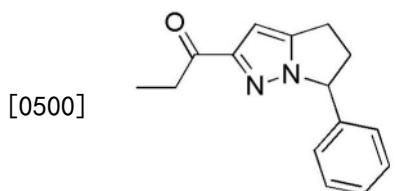
[0495] 步骤8:6-苯基-5,6-二氢-4H-吡咯并[1,2-b]吡唑-2-甲酸

[0496] 将6-苯基-5,6-二氢-4H-吡咯并[1,2-b]吡唑-2-甲酸乙酯(60mg,0.23mmol)和一水合氢氧化锂(50mg,1.2mmol)在四氢呋喃(5mL)、甲醇(5mL)和水(2mL)中的混合物在25°C搅拌3小时,然后在减压下浓缩。通过加入盐酸(2N)将残余物调整至pH=5。将所得混合物用乙酸乙酯(3x20mL)萃取。将合并的有机层用水(20mL)、盐水(20mL)洗涤,用无水硫酸钠干燥,并且在减压下浓缩,得到粗制的6-苯基-5,6-二氢-4H-吡咯并[1,2-b]吡唑-2-甲酸(30mg,56%),为黄色固体,将其直接用于下一个步骤。



[0498] 步骤9:N-甲氧基-N-甲基-6-苯基-5,6-二氢-4H-吡咯并[1,2-b]吡唑-2-甲酰胺

[0499] 将6-苯基-5,6-二氢-4H-吡咯并[1,2-b]吡唑-2-甲酸(30mg,0.13mmol)、N,N-二甲基羟胺盐酸盐(17mg,0.17mmol)、1-[双(二甲基氨基)亚甲基]-1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶鎓3-氧化物六氟磷酸盐(65mg,0.17mmol)、N,N-二异丙基乙胺(42mg,0.33mmol)在四氢呋喃(5mL)中的混合物在25°C搅拌2小时。将混合物用水(20mL)稀释,并且用乙酸乙酯(3x15mL)萃取。将合并的有机层在减压下浓缩。将残余物通过柱层析纯化(硅胶,100-200目,在石油醚中的0至50%乙酸乙酯),得到N-甲氧基-N-甲基-6-苯基-5,6-二氢-4H-吡咯并[1,2-b]吡唑-2-甲酰胺(25mg,70%),为白色固体。LC-MS $R_f = 0.952\text{ min}, m/z = 272.1 (M+H)^+$ 。LCMS(在水中的10至80%乙腈+0.03%三氟乙酸,在2.0分钟内)保留时间0.952min,ESI+实测值 $[M+H] = 272.1$ 。

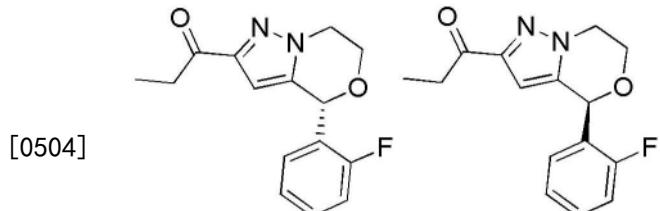


[0501] 步骤10:1-(6-苯基-5,6-二氢-4H-吡咯并[1,2-b]吡唑-2-基)丙-1-酮

[0502] 在氮气气氛下,向N-甲氧基-N-甲基-6-苯基-5,6-二氢-4H-吡咯并[1,2-b]吡唑-2-甲酰胺(24mg,0.09mmol)在四氢呋喃(5mL)中的冷却(-78°C)溶液中逐滴加入乙基氯化镁(3.0M,于THF中,0.07mL,0.21mmol)。将混合物在-78°C搅拌2小时,然后通过加入氯化铵饱和水溶液(10mL)猝灭。将混合物用乙酸乙酯(3x10mL)萃取。将合并的有机层在减压下浓缩,并且将残余物通过柱层析纯化(硅胶,100-200目,在石油醚中的0至30%乙酸乙酯),得到1-(6-苯基-5,6-二氢-4H-吡咯并[1,2-b]吡唑-2-基)丙-1-酮(13.0mg,61%),为白色固体。 ^1H

NMR (400MHz, CD₃OD) δ 7.39-7.30 (m, 3H), 7.11-7.09 (m, 2H), 6.60 (s, 1H), 5.54-5.50 (m, 1H), 3.11-3.01 (m, 3H), 2.95-2.89 (m, 2H), 2.52-2.48 (m, 1H), 1.11 (t, J=7.2Hz, 3H)。LC-MS R_T=1.858min, m/z=241.2[M+H]⁺。LCMS(在水中的10至80%乙腈+0.03%碳酸氢铵,在3.0分钟内)保留时间1.858min, ESI+实测值[M+H]=214.2。

[0503] 方法15



实施例 20

实施例 21

[0505] 1-[(4S)-4-(2-氟苯基)-6,7-二氢-4H-吡唑并[5,1-c][1,4]噁嗪-2-基]丙-1-酮和1-[(4R)-4-(2-氟苯基)-6,7-二氢-4H-吡唑并[5,1-c][1,4]噁嗪-2-基]丙-1-酮

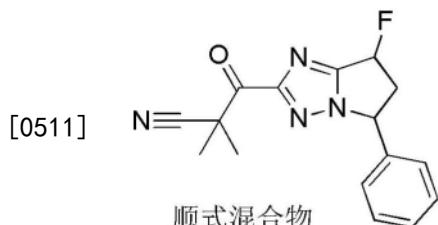
[0506] 在氮气气氛下,向4-(2-氟苯基)-6,7-二氢-4H-吡唑并[5,1-c][1,4]噁嗪-2-甲酸酯(200mg, 0.63mmol)在四氢呋喃(13mL)中的冷却(-78℃)溶液中,逐滴加入乙基氯化镁(2M,于THF中,0.63mL,1.26mmol)。加入后,将混合物在-78℃搅拌2小时,然后通过加入氯化铵饱和水溶液(20mL)猝灭。将混合物用乙酸乙酯(3x15mL)萃取。将合并的有机层在减压下浓缩,并且将残余物通过柱层析纯化(硅胶,100-200目,在石油醚中的0至30%乙酸乙酯),得到1-[4-(2-氟苯基)-6,7-二氢-4H-吡唑并[5,1-c][1,4]噁嗪-2-基]丙-1-酮(120mg,70%),为白色固体。将该外消旋材料通过手性SFC进一步分离,得到经专断归属的:

[0507] 1-[(4S)-4-(2-氟苯基)-6,7-二氢-4H-吡唑并[5,1-c][1,4]噁嗪-2-基]丙-1-酮(峰1,保留时间=2.979min)(45.0mg,37%),为白色固体。¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 7.40-7.34 (m, 2H), 7.16-7.14 (m, 2H), 6.22 (s, 1H), 6.07 (s, 1H), 4.42-4.18 (m, 4H), 2.96-2.92 (m, 2H), 1.10 (t, J=7.2Hz, 3H)。LC-MS R_T=1.761min, m/z=275.2[M+H]⁺。LCMS(在水中的10至80%乙腈+0.03%碳酸氢铵,在3.0分钟内)保留时间1.761min, ESI+实测值[M+H]=275.2。

[0508] 1-[(4R)-4-(2-氟苯基)-6,7-二氢-4H-吡唑并[5,1-c][1,4]噁嗪-2-基]丙-1-酮(峰2,保留时间=3.234min)(52mg,43%),为白色固体。¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 7.40-7.34 (m, 2H), 7.16-7.14 (m, 2H), 6.22 (s, 1H), 6.08 (s, 1H), 4.41-4.15 (m, 4H), 3.00-2.92 (m, 2H), 1.10 (t, J=7.2Hz, 3H)。LC-MS R_T=1.755min, m/z=275.2[M+H]⁺。LCMS(在水中的10至80%乙腈+0.03%碳酸氢铵,在3.0分钟内)保留时间1.752min, ESI+实测值[M+H]=275.2。

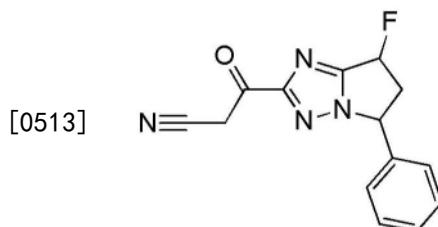
[0509] SFC条件:柱:ChiralPak AD-3 150×4.6mm I.D. 3μm;流动相:A:CO₂ B:乙醇(0.05%DEA);梯度:5%至40%的B,5.5分钟,并且保持40%,3分钟,然后是5%的B,1.5分钟;流速:2.5mL/min,柱温:40℃。

[0510] 方法16



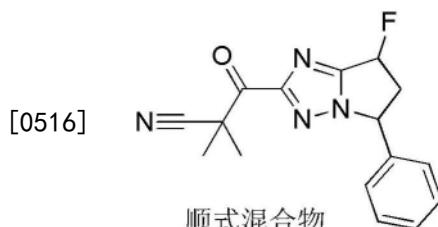
实施例 22

[0512] 3-(外消旋-(5S,7S)-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基)-2,2-二甲基-3-氧代-丙腈



[0514] 步骤1:顺式-3-(7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基)-3-氧代丙腈

[0515] 向乙腈(298mg, 7.27mmol)在四氢呋喃(15mL)中的冷却(-78°C)溶液中加入叔丁醇钾(611.4mg, 5.45mmol)。在搅拌30分钟后,逐滴加入在四氢呋喃(5mL)中的顺式-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-甲酸乙酯(500mg, 1.82mmol)。加入后,将混合物在-78°C搅拌2小时,然后通过缓慢加入冷的氯化铵饱和水溶液(10mL)猝灭。将所得混合物用乙酸乙酯(3x15mL)萃取。将合并的有机层在减压下浓缩,得到粗制的顺式-3-(7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基)-3-氧代-丙腈(150mg, 31%)，为白色固体,将其直接用于下一个步骤。

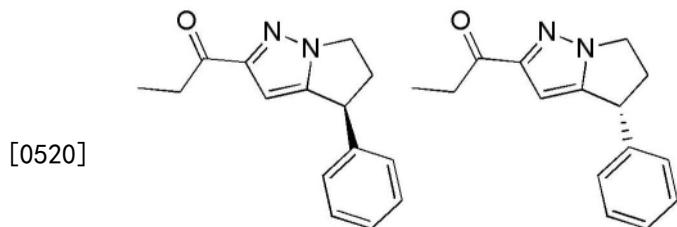


[0517] 步骤2:3-(外消旋-(5S,7S)-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基)-2,2-二甲基-3-氧代-丙腈

[0518] 向顺式-3-(7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基)-3-氧代-丙腈(140mg, 0.52mmol)在N,N-二甲基甲酰胺(6mL)中的冷却(0°C)溶液中,加入碳酸铯(422mg, 1.30mmol)。在搅拌30分钟后,加入碘甲烷(2800mg, 19.7mmol),并且将反应混合物在0°C搅拌4小时。然后通过加入冷的氯化铵饱和水溶液(10mL)将混合物猝灭,并且用乙酸乙酯(3x15mL)萃取。将合并的有机层在减压下浓缩。将残余物通过RP-HPLC纯化(乙腈30-60%/在水中的0.05%氢氧化铵),得到3-(外消旋-(5S,7S)-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基)-2,2-二甲基-3-氧代-丙腈(28.0mg, 17%),为白色固体。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.44-7.38 (m, 3H), 7.27-7.25 (m, 2H), 6.15-6.13 (m, 0.5H), 6.01-5.99 (m, 0.5H), 5.57-5.56 (m, 1H), 3.74-3.63 (m, 1H), 3.06-2.95 (m, 1H), 1.81 (s, 3H), 1.78 (s, 3H)。LC-MS R_T=1.734min, m/z=299.2 [M+H]⁺。LCMS(在水中的10至80%乙腈+0.03%碳

酸氢铵,在3.0分钟内)保留时间1.734min,ESI+实测值 $[M+H] = 299.2$ 。

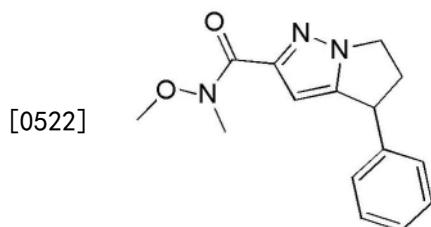
[0519] 方法17



实施例 23

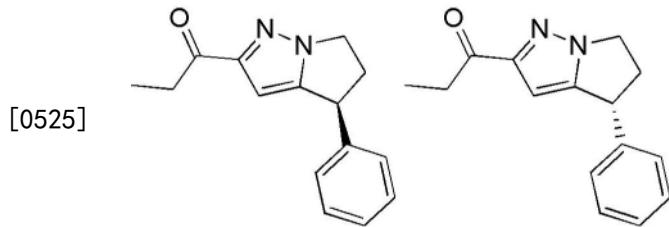
实施例 24

[0521] 1-[(4S)-4-苯基-5,6-二氢-4H-吡咯并[1,2-b]吡唑-2-基]丙-1-酮和1-[(4R)-4-苯基-5,6-二氢-4H-吡咯并[1,2-b]吡唑-2-基]丙-1-酮



[0523] 步骤1:N-甲氧基-N-甲基-4-苯基-5,6-二氢-4H-吡咯并[1,2-b]吡唑-2-甲酰胺

[0524] 将4-苯基-5,6-二氢-4H-吡咯并[1,2-b]吡唑-2-甲酸(93mg,0.41mmol)、N,N-二甲基羟胺盐酸盐(80mg,0.81mmol)、1-[双(二甲基氨基)亚甲基]-1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶鎓3-氧化物六氟磷酸盐(163mg,0.43mmol)和三乙胺(124mg,1.22mmol)在N,N-二甲基甲酰胺(4mL)中的混合物在25°C搅拌2小时。将混合物在减压下浓缩,并且将残余物通过制备型TLC纯化(在二氯甲烷中的10%甲醇, $R_f = 0.7$) ,得到N-甲氧基-N-甲基-4-苯基-5,6-二氢-4H-吡咯并[1,2-b]吡唑-2-甲酰胺(100mg,91%) ,为无色油状物。LCMS $R_t = 0.593\text{min}$, $m/z = 272.1 [M+H]^+$ 。LCMS(在水中的5至95%乙腈+0.03%三氟乙酸,在1.5分钟内)保留时间0.593min,ESI+实测值 $[M+H] = 272.1$ 。



[0526] 步骤2:

[0527] 1-[(4S)-4-苯基-5,6-二氢-4H-吡咯并[1,2-b]吡唑-2-基]丙-1-酮和1-[(4R)-4-苯基-5,6-二氢-4H-吡咯并[1,2-b]吡唑-2-基]丙-1-酮

[0528] 在氮气气氛下,向N-甲氧基-N-甲基-4-苯基-5,6-二氢-4H-吡咯并[1,2-b]吡唑-2-甲酰胺(100mg,0.37mmol)在四氢呋喃(5mL)中的冷却(-78°C)溶液中,逐滴加入乙基氯化镁(2.7M,于THF中,0.54mL,1.47mmol)。加入后,将混合物在-78°C搅拌1小时,然后通过加入氯化铵饱和水溶液(10mL)猝灭。将混合物用乙酸乙酯(2x15mL)萃取。将合并的有机层在减压下浓缩,得到粗制的1-(4-苯基-5,6-二氢-4H-吡咯并[1,2-b]吡唑-2-基)丙-1-酮(80mg,90%) ,为浅褐色固体,将其通过手性SFC进一步分离,得到经专断归属的:

[0529] (R)-1-(4-苯基-5,6-二氢-4H-吡咯并[1,2-b]吡唑-2-基)丙-1-酮(峰1,保留时间=2.581min)(25.4mg,32%),为白色固体。¹H NMR(400MHz,CD₃OD)δ7.32-7.21(m,5H),6.43(s,1H),4.50-4.37(m,1H),4.36-4.33(m,1H),4.24-4.22(m,1H),3.13-3.10(m,1H),2.99-2.95(m,2H),2.57-2.53(m,1H),1.15(t,J=7.2Hz,3H)。LCMS R_T=0.843min,m/z=240.9[M+H]⁺。LCMS(在水中的5至95%乙腈+0.03%三氟乙酸,在1.5分钟内)保留时间0.843min,ESI+实测值[M+H]=240.9。

[0530] (S)-1-(4-苯基-5,6-二氢-4H-吡咯并[1,2-b]吡唑-2-基)丙-1-酮(峰2,保留时间=2.968min)(22.7mg,28%),为白色固体。¹H NMR(400MHz,CD₃OD)δ7.35-7.22(m,5H),6.43(s,1H),4.51-4.38(m,1H),4.37-4.33(m,1H),4.25-4.22(m,1H),3.14-3.12(m,1H),3.02-2.96(m,2H),2.58-2.54(m,1H),1.16(t,J=7.2Hz,3H)。LCMS R_T=0.838min,m/z=241.0[M+H]⁺。LCMS(在水中的5至95%乙腈+0.03%三氟乙酸,在1.5分钟内)保留时间0.838min,ESI+实测值[M+H]=241.0。

[0531] SFC条件:柱:Chiraldak AD(250mm*30mm,5μm);条件:0.1%NH₃H₂O iPrOH;开始B 15%结束B 15%;流速(60mL/min),柱温40℃。

[0532] 方法18



[0534] 1-(外消旋-(5R,7R)-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基)-2-羟基-2-甲基-丙-1-酮

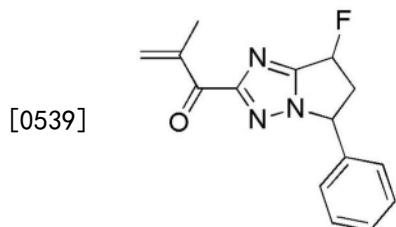
[0535] 向1-[顺式-(5R,7R)-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]-2-甲基-丙-1-酮(50mg,0.18mmol)在二甲亚砜(4mL)中的溶液中,加入1-溴-2,5-吡咯烷二酮(33mg,0.18mmol)。在空气下将混合物在100℃加热15小时。将溶剂在减压下蒸发,并且将残余物通过RP-HPLC纯化(乙腈25-55%/在水中的0.05%氢氧化铵),并且通过制备型TLC进一步纯化(乙酸乙酯,R_f=0.6),得到1-(外消旋-(5R,7R)-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基)-2-羟基-2-甲基-丙-1-酮(48.6mg,91%),为白色固体。¹H NMR(400MHz,CD₃OD)δ7.43-7.37(m,3H),7.27-7.25(m,2H),6.20-6.03(m,1H),5.66-5.57(m,1H),3.79-3.71(m,1H),2.87-2.77(m,1H),1.60(s,3H),1.56(s,3H)。LC-MS R_T=0.771min,m/z=290.1(M+H)⁺。LCMS(在水中的5至95%乙腈+0.03%三氟乙酸,在1.5分钟内)保留时间0.771min,ESI+实测值[M+H]=290.1。

[0536] 方法19



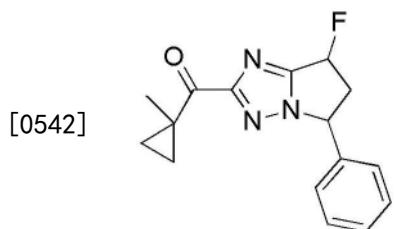
[0538] (外消旋-(5S,7S)-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-

基) - (1-甲基环丙基) 甲酮



[0540] 步骤1:顺式-1-(7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基) -2-甲基丙-2-烯-1-酮

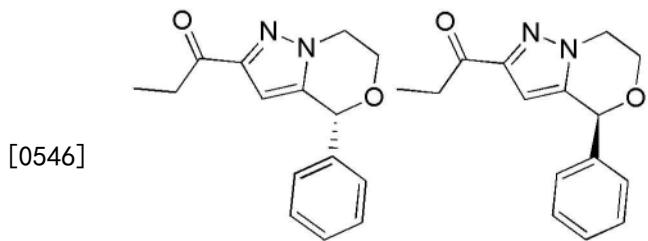
[0541] 在微波条件下,将顺式-1-(7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基)丙-1-酮(120mg,0.46mmol)、二溴甲烷(1931mg,11.11mmol)和二乙胺(1625mg,22.22mmol)在乙腈(10mL)中的混合物在100°C加热30分钟。将溶剂在减压下蒸发,并且将残余物通过柱层析纯化(硅胶,100-200目,在石油醚中的0至40%乙酸乙酯),得到顺式-1-(7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基) -2-甲基-丙-2-烯-1-酮(52mg,41%),为白色固体。LC-MS $R_T = 1.020\text{min}$, $m/z = 272.1 [\text{M}+\text{H}]^+$ 。LCMS(在水中的0至60%乙腈+0.03%三氟乙酸,在2分钟内)保留时间1.020min,ESI+实测值 $[\text{M}+\text{H}] = 272.1$ 。



[0543] 步骤2: (外消旋- (5S,7S) -7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基) - (1-甲基环丙基) 甲酮

[0544] 在0°C,向二乙基锌(123mg,1.00mmol)和氯化镍(8mg,0.07mmol)在二氯甲烷(5mL)中的混合物中,加入二碘甲烷(355mg,1.33mmol)。在搅拌30分钟后,加入1-(7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基) -2-甲基-丙-2-烯-1-酮(90mg,0.33mmol),并且将反应混合物在0°C搅拌2小时。通过加入冷的氯化铵饱和水溶液(10mL)将混合物猝灭,并且用乙酸乙酯(3x15mL)萃取。将合并的有机层在减压下浓缩。将残余物通过RP-HPLC纯化(乙腈25-55%/在乙腈中的0.05%HC1),得到(外消旋- (5S,7S) -7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基) - (1-甲基环丙基) 甲酮(3.0mg,3%),为白色固体。 $^1\text{H NMR}$ (400MHz,CD₃OD) δ 7.41-7.37(m,3H), 7.24-7.23(m,2H), 6.15-6.13(m,0.5H), 6.01-5.99(m,0.5H), 5.60-5.59(m,1H), 3.76-3.68(m,1H), 2.84-2.74(m,1H), 1.82-1.76(m,2H), 1.41(s,3H), 0.97-0.92(m,2H)。LC-MS $R_T = 1.068\text{min}$, $m/z = 286.1 [\text{M}+\text{H}]^+$ 。LCMS(在水中的10至80%乙腈+0.03%三氟乙酸,在2分钟内)保留时间1.068min,ESI+实测值 $[\text{M}+\text{H}] = 286.1$ 。

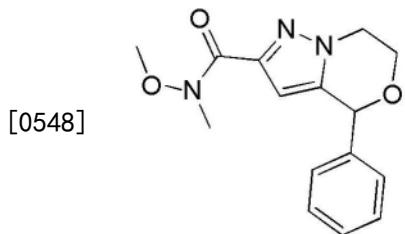
[0545] 方法20



实施例 27

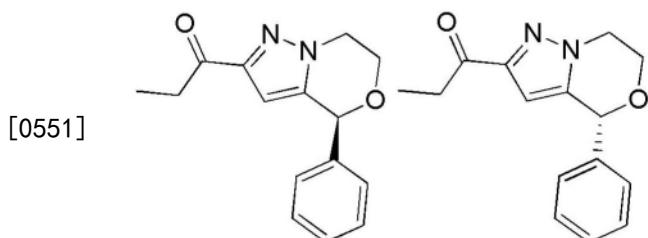
实施例 28

[0547] 1-[(4S)-4-苯基-6,7-二氢-4H-吡唑并[5,1-c][1,4]噁嗪-2-基]丙-1-酮以及1-[(4R)-4-苯基-6,7-二氢-4H-吡唑并[5,1-c][1,4]噁嗪-2-基]丙-1-酮



[0549] 步骤1:N-甲氧基-N-甲基-4-苯基-6,7-二氢-4H-吡唑并[5,1-c][1,4]噁嗪-2-甲酰胺

[0550] 将4-苯基-6,7-二氢-4H-吡唑并[5,1-c][1,4]噁嗪-2-甲酸(156mg,0.64mmol)、N,0-二甲基羟胺盐酸盐(125mg,1.28mmol)、1-[双(二甲基氨基)亚甲基]-1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶鎓3-氧化物六氟磷酸盐(291.42mg,0.77mmol)和三乙胺(258mg,2.55mmol)在N,N-二甲基甲酰胺(5mL)中的混合物在15℃搅拌2小时,然后在减压下浓缩。将残余物通过制备型TLC纯化(在二氯甲烷中的10%甲醇, $R_f=0.7$),得到N-甲氧基-N-甲基-4-苯基-6,7-二氢-4H-吡唑并[5,1-c][1,4]噁嗪-2-甲酰胺(80mg,43.6%),为无色油状物。



[0552] 步骤2:1-[(4S)-4-苯基-6,7-二氢-4H-吡唑并[5,1-c][1,4]噁嗪-2-基]丙-1-酮以及1-[(4R)-4-苯基-6,7-二氢-4H-吡唑并[5,1-c][1,4]噁嗪-2-基]丙-1-酮

[0553] 在氮气气氛下,向N-甲氧基-N-甲基-4-苯基-6,7-二氢-4H-吡唑并[5,1-c][1,4]噁嗪-2-甲酰胺(60mg,0.21mmol)在四氢呋喃(6mL)中的冷却(-78℃)溶液中,逐滴加入乙基氯化镁(2.7M,于THF中,0.39mL,1.04mmol)。加入后,将混合物在-78℃搅拌1小时,然后通过加入氯化铵饱和水溶液(10mL)猝灭。将混合物用乙酸乙酯(3x15mL)萃取。将合并的有机层在减压下浓缩,得到粗制的外消旋产物,将其通过手性SFC进一步分离,得到经专断归属的:

[0554] 1-[(4S)-4-苯基-6,7-二氢-4H-吡唑并[5,1-c][1,4]噁嗪-2-基]丙-1-酮(峰1,保留时间=3.254min)(11.5mg,21%),为白色固体。 ^1H NMR(400MHz,CD₃OD) δ 7.39-7.37(m,5H),6.21(s,1H),5.82(s,1H),4.42-4.36(m,2H),4.30-4.28(m,1H),4.21-4.18(m,1H),3.00-2.95(m,2H),1.13(t,J=7.2Hz,3H)。LCMS R_T=1.026min,m/z=257.1[M+H]⁺。LCMS(在水中的10至80%乙腈+0.03%三氟乙酸,在2分钟内)保留时间1.026min,ESI+实测值[M+H]

=257.1。

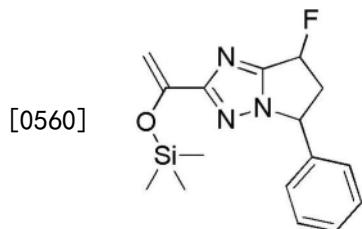
[0555] 1-[(4R)-4-苯基-6,7-二氢-4H-吡咯并[5,1-c][1,4]噁嗪-2-基]丙-1-酮(峰2,保留时间=4.381min)(13.6mg,25%),为白色固体。¹H NMR(400MHz,CD₃OD)δ7.39-7.37(m,5H),6.21(s,1H),5.82(s,1H),4.42-4.36(m,2H),4.31-4.25(m,1H),4.21-4.19(m,1H),3.00-2.92(m,2H),1.13(t,J=7.2Hz,3H)。LCMS R_T=1.023min,m/z=257.1[M+H]⁺LCMS(在水中的10至80%乙腈+0.03%三氟乙酸,在2分钟内)保留时间1.023min,ESI+实测值[M+H]=257.1。

[0556] SFC条件:柱:OD(250mm*30mm,5μm);条件:0.1%NH₃H₂O EtOH;开始B:30%;结束B:30%;流速(60mL/min),柱温40℃。

[0557] 方法21



[0559] 3,3,3-三氟-1-(外消旋-(5R,7R)-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基)丙-1-酮



[0561] 步骤1:1-顺式-7-氟-5-苯基-2-(1-((三甲基甲硅烷基)氨基)乙烯基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑

[0562] 在0℃,向1-(顺式-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基)乙酮(200mg,0.82mmol)在1,4-二噁烷(6mL)中的溶液中,加入三乙胺(165mg,1.63mmol)和三氟甲磺酸三甲基甲硅烷基酯(254mg,1.14mmol)。将混合物在0℃搅拌2小时,并且通过加入冷的氯化铵饱和水溶液(10mL)猝灭。将所得混合物用乙酸乙酯(3x15mL)萃取。将合并的有机层在减压下浓缩,得到粗制的1-(顺式-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基)乙烯基氨基-三甲基-硅烷(245mg,95%),为浅黄色油状物。¹H NMR(400MHz,CDCl₃)δ7.17-7.10(m,3H),6.98-6.96(m,2H),5.79-5.78(m,0.5H),5.65-5.64(m,0.5H),5.21-5.17(m,2H),4.40(s,1H),4.49(s,1H),3.37-3.27(m,1H),2.66-2.56(m,1H),0.03(s,9H)。



[0564] 步骤2:3,3,3-三氟-1-(外消旋-(5R,7R)-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,

2-b] [1,2,4]三唑-2-基)丙-1-酮

[0565] 将1-三氟甲基-1,2-苯碘酚(benziodoxol)-3(1H)-酮(418mg,1.32mmol)、1-(顺式-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基)乙烯基氧基-三甲基-硅烷(210mg,0.66mmol)和硫氰酸亚铜(16mg,0.13mmol)在N,N-二甲基甲酰胺(4mL)中的混合物在15°C搅拌15小时,然后在减压下浓缩。将残余物通过RP-HPLC纯化(乙腈25-55% / 在乙腈中的0.05% HCl),得到3,3,3-三氟-1-(外消旋-(5R,7R)-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基)丙-1-酮(31mg,15%),为白色固体。¹H NMR(400MHz,CD₃OD) δ 7.40-7.37(m,3H), 7.28-7.26(m,2H), 6.19-6.17(m,0.5H), 6.05-6.03(m,0.5H), 5.65-5.63(m,1H), 4.09-4.01(m,2H), 3.78-3.29(m,1H), 2.89-2.77(m,1H)。LC-MS R_T=1.072min,m/z=314.1[M+H]⁺。LCMS(在水中的10至80%乙腈+0.03%碳酸氢铵,在2.0分钟内)保留时间1.072min,ESI+实测值[M+H]=314.1。

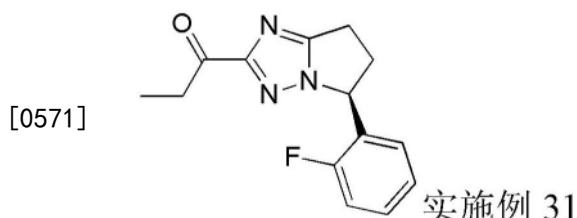
[0566] 方法22



[0568] 1-[(5S)-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]丙-1-酮

[0569] 在氮气气氛下,向(S)-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-甲酸乙酯(200mg,0.78mmol)在四氢呋喃(20mL)中的冷却(-78°C)溶液中,逐滴加入乙基氯化镁(3.0M,于THF中,0.58mL,1.74mmol)。加入后,将混合物在-78°C搅拌2小时,然后通过加入氯化铵饱和水溶液(20mL)猝灭。将混合物用乙酸乙酯(3x20mL)萃取。将合并的有机层在减压下浓缩。将残余物通过柱层析纯化(硅胶,100-200目,在石油醚中的0至50%乙酸乙酯),得到1-[(5S)-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]丙-1-酮(60mg,32%),为白色固体。¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ 7.42-7.32(m,3H), 7.12-7.10(m,2H), 5.49(dd,J=5.6,8.4Hz,1H), 3.31-3.21(m,1H), 3.17-3.01(m,4H), 2.72-2.64(m,1H), 1.21(t,J=7.2Hz,3H)。LCMS R_T=1.523min,m/z=242.2[M+H]⁺。LCMS(在水中的10至80%乙腈+0.1%氨水,在3.0分钟内)保留时间1.523min,ESI+实测值[M+H]=242.2。

[0570] 方法23



[0572] 1-[(5S)-5-(2-氟苯基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]丙-1-酮

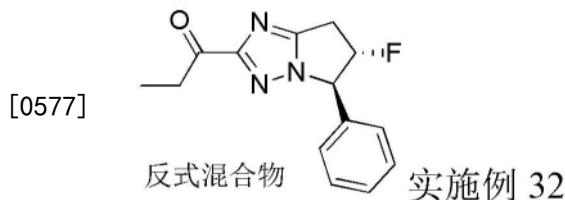
[0573] 在氮气气氛下,向5-(2-氟苯基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-甲酸乙酯(496mg,1.8mmol)在四氢呋喃(10mL)中的冷却(-70°C)溶液中,逐滴加入乙基氯化镁(2.7M,于THF中,1.33mL,3.6mmol)。加入后,将混合物在-70°C搅拌1小时,然后通过加入氯化铵饱和水溶液(20mL)猝灭。将混合物用乙酸乙酯(3x15mL)萃取。将合并的有机层用硫酸

钠干燥并且在减压下浓缩,得到粗制的外消旋产物,将其通过手性SFC和RP-HPLC进一步纯化(乙腈25-55%/在水中的0.05%氢氧化铵),得到经专断归属的:

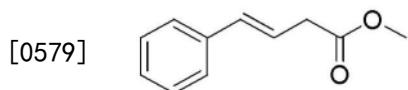
[0574] 1-[(5S)-5-(2-氟苯基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]丙-1-酮(峰2,保留时间=3.038min)(17mg,8%),为白色固体。 ^1H NMR(400MHz,CD₃OD) δ7.45-7.35(m,1H),7.20-7.12(m,3H),5.80-5.75(m,1H),3.30-3.28(m,1H),3.15-3.05(m,2H),3.01-2.97(m,2H),2.72-2.66(m,1H),1.12(t,J=7.2Hz,3H)。LCMS R_T=0.977min,m/z=260.1[M+H]⁺。LCMS(在水中的5至95%乙腈+0.03%三氟乙酸,在1.5分钟内)保留时间0.977min,ESI+实测值[M+H]=260.1。

[0575] SFC条件:柱:0J(250mm*30mm,5μm);条件:0.1%NH₃H₂O EtOH;开始B:20%;结束B:20%;流速(60mL/min),柱温40℃。

[0576] 方法24

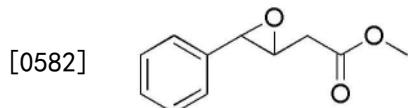


[0578] 1-[外消旋-(5R,6S)-6-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]丙-1-酮



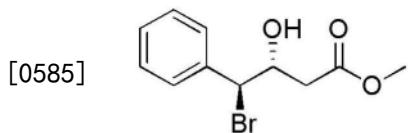
[0580] 步骤1:(E)-4-苯基丁-3-烯酸甲酯

[0581] 向(E)-4-苯基丁-3-烯酸(15.0g,92.48mmol)在甲醇(60mL)中的溶液中加入硫酸(2.3g,23.12mmol)。将混合物在90℃加热18小时并且冷却。将混合物用水(20mL)稀释,并且用二氯甲烷(3x50mL)萃取。将合并的有机层用水(30mL)、饱和碳酸氢钠水溶液(30mL)、盐水(30mL)洗涤,干燥,并且在减压下浓缩,得到粗制的(E)-4-苯基丁-3-烯酸甲酯(14.8g,91%),为浅色油状物,将其直接用于下一个步骤。 ^1H NMR(400MHz,CDCl₃) δ7.39-7.21(m,5H),6.54-6.45(m,1H),6.35-6.25(m,1H),3.72(s,3H),3.30-3.25(m,2H)。



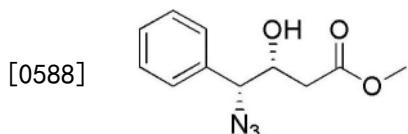
[0583] 步骤2:2-(3-苯基氧杂环丙-2-基)乙酸甲酯

[0584] 在0℃向(E)-4-苯基丁-3-烯酸甲酯(14.8g,84.0mmol)和碳酸氢钠(34.4g,409.0mmol)在丙酮(300mL)中的混合物中,逐滴加入单过硫酸氢钾三合盐(67.1g,109.2mmol)在水(80mL)中的溶液。加入后,将所得混合物温热至25℃并且搅拌4小时,并且过滤。将滤液在减压下浓缩,并且将残余物通过柱层析纯化(硅胶,100-200目,在石油醚中的0至5%乙酸乙酯),得到2-(3-苯基氧杂环丙-2-基)乙酸甲酯(15.0g,93%),为无色油状物。LC-MS R_T=0.799min,m/z=233.9[M+H]⁺。LCMS(在水中的5至95%乙腈+0.03%三氟乙酸,在1.5分钟内)保留时间0.799min,ESI+实测值[M+H]=233.9。



[0586] 步骤3: (外消旋-3R,4S) -4-溴-3-羟基-4-苯基丁酸甲酯

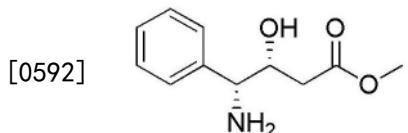
[0587] 在0℃向2- (3-苯基氧杂环丙-2-基)乙酸甲酯(15.0g, 78.0mmol)在乙腈(400mL)中的溶液中, 加入溴化锂(6.8g, 78.0mmol)和高氯酸镁(1.7g, 78.0mmol)。将混合物在20℃搅拌12小时, 并且用二氯甲烷(100mL)稀释。将所得混合物用盐酸(1N, 100mL)洗涤。将分离的水层用二氯甲烷(3x100mL)洗涤。将合并的有机层用硫酸钠干燥并且在减压下浓缩, 得到粗制的(外消旋-3R,4S) -4-溴-3-羟基-4-苯基丁酸甲酯(20.0g, 94%), 为无色油状物。在不进行进一步纯化的情况下将粗制物用于下一个步骤。LC-MS $R_T = 0.610\text{min}$, $m/z = 256.9 [\text{M}+\text{H}]^+$ 。LCMS(在水中的5至95%乙腈+0.03%三氟乙酸, 在1.5分钟内)保留时间0.610min, ESI+实测值 $[\text{M}+\text{H}] = 256.9$ 。



[0589] 步骤4: (外消旋-3R,4R) -4-叠氮基-3-羟基-4-苯基丁酸甲酯

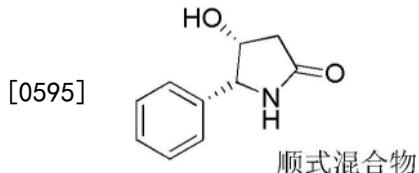
[0590] 将(外消旋-3R,4S) -4-溴-3-羟基-4-苯基丁酸甲酯(20.0g, 73.2mmol)和叠氮化钠(14.3g, 219.7mmol)在N,N-二甲基甲酰胺(500mL)中的化合物在20℃搅拌16小时。将混合物用水(500mL)稀释, 并且用乙酸乙酯(3x300mL)萃取。将合并的有机层用盐水(150mL)洗涤, 用无水硫酸钠干燥, 并且在减压下浓缩, 得到粗制的(外消旋-3R,4R) -4-叠氮基-3-羟基-4-苯基丁酸甲酯(17.0g, 99%), 为黄色油状物。LC-MS $R_T = 0.978\text{min}$, $m/z = 208.3 [\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0591] LCMS(在水中的10至80%乙腈+0.03%三氟乙酸, 在2.0分钟内)保留时间0.978min, ESI+实测值 $[\text{M}+\text{H}] = 208.3$ 。



[0593] 步骤5: (外消旋-3R,4R) -4-氨基-3-羟基-4-苯基丁酸甲酯

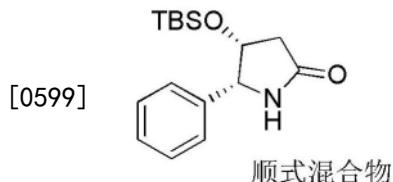
[0594] 将(外消旋-3R,4R) -4-叠氮基-3-羟基-4-苯基丁酸甲酯(17.0g, 72.3mmol)和钯(碳上的10%, 7.7g)在乙酸乙酯(800mL)中的混合物在25℃氢化(15psi)24小时, 然后过滤。将滤液在减压下浓缩, 得到粗制的(外消旋-3R,4R) -4-氨基-3-羟基-4-苯基丁酸甲酯(15.0g, 99%), 为无色油状物。在不进行进一步纯化的情况下将粗制物用于下一个步骤。LC-MS $R_T = 0.315\text{min}$, $m/z = 210.2 [\text{M}+\text{H}]^+$ 。LCMS(在水中的10至80%乙腈+0.03%三氟乙酸, 在2.0分钟内)保留时间0.315min, ESI+实测值 $[\text{M}+\text{H}] = 210.2$ 。



[0596] 步骤6: 顺式-4-羟基-5-苯基吡咯烷-2-酮

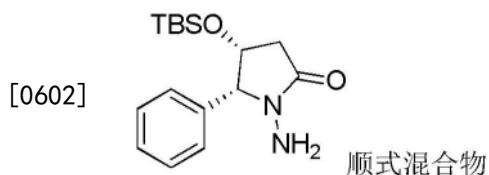
[0597] 将(外消旋-3R,4R)-4-氨基-3-羟基-4-苯基丁酸甲酯(15.0g,71.7mmol)在甲醇(200mL)中的溶液在50℃加热16小时,并且在减压下浓缩。将残余物通过柱层析纯化(硅胶,100-200目,在二氯甲烷中的0至5%甲醇),得到顺式-4-羟基-5-苯基吡咯烷-2-酮(9.6g,76%),为白色固体。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.45-7.26 (m, 5H), 6.39 (br s, 1H), 4.89-4.87 (m, 1H), 4.66-4.48 (m, 1H), 2.80-2.62 (m, 1H), 2.53-2.30 (m, 1H)。LC-MS R_T=0.678min, m/z = 178.2 [M+H]⁺。

[0598] LCMS(在水中的0至60%乙腈+0.03%三氟乙酸,在2.0分钟内)保留时间0.678min, ESI+实测值 [M+H]⁺ = 178.2。



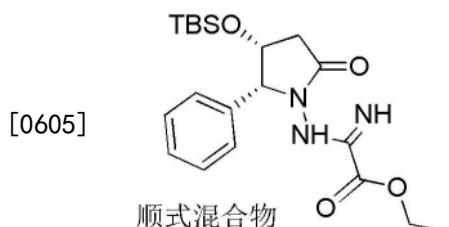
[0600] 步骤7:顺式-4-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-5-苯基吡咯烷-2-酮

[0601] 向顺式-4-羟基-5-苯基吡咯烷-2-酮(9.6g,54.2mmol)在二氯甲烷(300mL)中的溶液中,加入咪唑(11.1g,162.5mmol)和叔丁基二甲基甲硅烷基氯化物(16.3g,108.4mmol)。将所得混合物在25℃搅拌16小时,并且在减压下浓缩。将残余物通过柱层析纯化(硅胶,100-200目,在石油醚中的0至50%乙酸乙酯),得到顺式-4-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-5-苯基吡咯烷-2-酮(10.0g,63%),为白色固体。LC-MS R_T=1.257min, m/z = 292.3 [M+H]⁺。LCMS(在水中的10至80%乙腈+0.03%三氟乙酸,在2.0分钟内)保留时间1.257min, ESI+实测值 [M+H]⁺ = 292.3。



[0603] 步骤8:顺式-1-氨基-4-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-5-苯基吡咯烷-2-酮

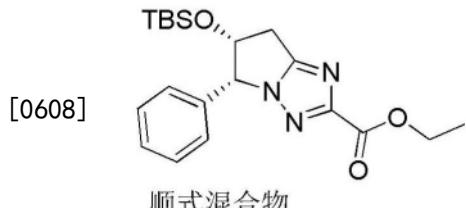
[0604] 在0℃向顺式-4-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-5-苯基吡咯烷-2-酮(10.0g,34.3mmol)在N,N-二甲基甲酰胺(50mL)中的溶液中,加入氢化钠(60%,2.1g,51.5mmol)。在0℃搅拌30分钟后,分批加入(氨基氧基)二苯基氧化膦(12.0g,51.47mmol)。将所得混合物在室温搅拌12小时并且过滤。将滤液在减压下浓缩,得到粗制的顺式-1-氨基-4-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-5-苯基吡咯烷-2-酮(9.0g,86%),为褐色固体。在不进行进一步纯化的情况下将该粗制物用于下一个步骤。LC-MS R_T=1.225min, m/z = 307.4 [M+H]⁺。LCMS(在水中的10至80%乙腈+0.03%三氟乙酸,在2.0分钟内)保留时间1.225min, ESI+实测值 [M+H]⁺ = 307.4。



[0606] 步骤9:顺式-2-((3-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-5-氧代-2-苯基吡咯烷-1-

基)氨基)-2-亚氨基乙酸乙酯

[0607] 将顺式-1-氨基-4-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-5-苯基吡咯烷-2-酮(9.0g, 29.4mmol)和2-乙氧基-2-亚氨基-乙酸乙酯(21.3g, 146.8mmol)在甲苯(500mL)中的混合物在90℃加热18小时, 并且在减压下浓缩。将残余物用水(200mL)稀释, 并且用乙酸乙酯(3x150mL)萃取。将合并的有机层在减压下浓缩, 得到粗制的顺式-2-((3-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-5-氧代-2-苯基吡咯烷-1-基)氨基)-2-亚氨基乙酸乙酯(10.0g, 84%), 为褐色油状物。LC-MS $R_T = 1.128\text{min}$, $m/z = 406.4 [\text{M}+\text{H}]^+$ 。LCMS(在水中的10至80%乙腈+0.03%三氟乙酸, 在2.0分钟内)保留时间1.128min, ESI+实测值 $[\text{M}+\text{H}] = 406.4$ 。



[0609] 步骤10: 顺式-6-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-甲酸乙酯

[0610] 将顺式-2-((3-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-5-氧代-2-苯基吡咯烷-1-基)氨基)-2-亚氨基乙酸乙酯(10.0g, 24.7mmol)和4-甲基苯磺酸水合物(4.7g, 24.7mmol)在甲苯(300mL)中的混合物在120℃加热16小时, 然后在减压下浓缩。将残余物用水(200mL)稀释, 并且用乙酸乙酯(3x150mL)萃取。将合并的有机层在减压下浓缩。将残余物通过柱层析纯化(硅胶, 100-200目, 在石油醚中的0至20%乙酸乙酯), 得到顺式-6-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-甲酸乙酯(5.5g, 58%), 为褐色油状物。LC-MS $R_T = 1.345\text{min}$, $m/z = 388.4 [\text{M}+\text{H}]^+$ 。LCMS(在水中的10至80%乙腈+0.03%三氟乙酸, 在2.0分钟内)保留时间1.345min, ESI+实测值 $[\text{M}+\text{H}] = 388.4$ 。



[0612] 步骤11: 顺式-6-羟基-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-甲酸乙酯

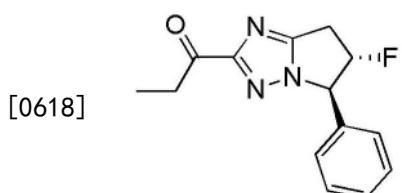
[0613] 向四丁基氟化铵(18.5g, 70.9mmol)在四氢呋喃(200mL)中的溶液中, 加入顺式-6-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-甲酸乙酯(5.5g, 14.2mmol)。将所得混合物在25℃搅拌16小时, 并且用乙酸乙酯(300mL)稀释。将化合物用水(50mL)、盐水(50mL)洗涤, 用无水硫酸钠干燥, 并且在减压下浓缩。将残余物通过柱层析纯化(硅胶, 100-200目, 在石油醚中的0至50%乙酸乙酯), 得到顺式-6-羟基-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-甲酸乙酯(1.8g, 46%), 为黄色固体。LC-MS $R_T = 1.036\text{min}$, $m/z = 274.3 [\text{M}+\text{H}]^+$ 。LCMS(在水中的0至60%乙腈+0.03%三氟乙酸, 在2.0分钟内)保留时间1.036min, ESI+实测值 $[\text{M}+\text{H}] = 274.3$ 。



[0615] 步骤12: 反式-6-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-甲酸乙酯

[0616] 在25°C, 向顺式-6-羟基-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-甲酸乙酯(1.0g, 3.66mmol)在二氯甲烷(50mL)中的溶液中, 逐滴加入三氟化二乙基氨基硫(10.0g, 62.0mmol)。将所得化混合物在25°C搅拌1小时, 然后通过缓慢加入碳酸氢钠饱和水溶液(10mL)猝灭。将混合物用乙酸乙酯(3x50mL)萃取。将合并的有机层用盐水(50mL)洗涤, 用无水硫酸钠干燥, 并且在减压下浓缩。将残余物通过柱层析纯化(硅胶, 100-200目, 在石油醚中的0至40%乙酸乙酯), 得到反式-6-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-甲酸乙酯(400mg, 40%), 为白色固体。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.41-7.24 (m, 3H), 6.92-6.89 (m, 2H), 5.70-5.55 (m, 1H), 5.62-5.48 (m, 1H), 4.49-4.34 (m, 2H), 3.52-3.35 (m, 1H), 3.35-3.15 (m, 1H), 1.40-1.36 (m, 3H)。LC-MS R_T=0.958min, m/z=276.2 [M+H]⁺

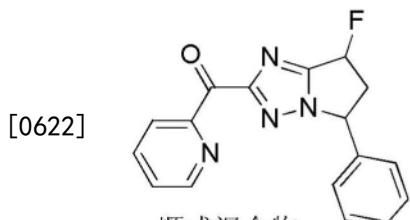
[0617] LCMS (在水中的10至80%乙腈+0.03%三氟乙酸, 在2.0分钟内) 保留时间0.958min, ESI+实测值 [M+H]=276.2。



[0619] 步骤13: 1-[外消旋-(5R,6S)-6-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]丙-1-酮

[0620] 在氮气气氛下, 向反式-6-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-甲酸乙酯(30mg, 0.11mmol)在四氢呋喃(5mL)中的冷却(-78°C)溶液中, 逐滴加入乙基氯化镁(3.0M, 于THF中, 0.25mL, 0.75mmol)。加入后, 将混合物在-78°C搅拌2小时, 然后通过加入氯化铵饱和水溶液(10mL)猝灭。将混合物用乙酸乙酯(3x15mL)萃取。将合并的有机层在减压下浓缩。将残余物通过柱层析纯化(硅胶, 100-200目, 在石油醚中的0至50%乙酸乙酯), 得到经专断归属的1-[外消旋-(5R,6S)-6-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]丙-1-酮(13.6mg, 45%), 为黄色固体。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.34-7.31 (m, 3H), 6.90-6.87 (m, 2H), 5.63-5.61 (m, 0.5H), 5.59-5.57 (m, 1H), 5.46-5.44 (m, 0.5H), 3.42-3.28 (m, 1H), 3.26-3.21 (m, 1H), 3.03-3.01 (m, 2H), 1.16 (t, J=7.2Hz, 3H)。LCMS R_T=0.977min, m/z=260.1 [M+H]⁺。LCMS (在水中的10至80%乙腈+0.03%三氟乙酸, 在2.0分钟内) 保留时间0.977min, ESI+实测值 [M+H]=260.1。

[0621] 方法25

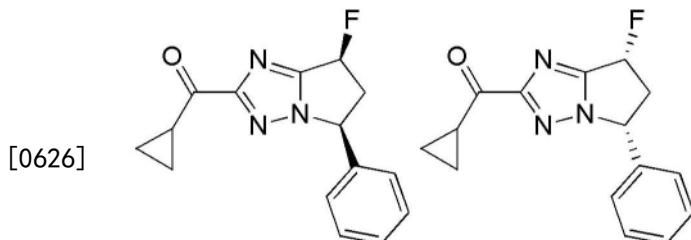


顺式混合物 实施例 33

[0623] (外消旋- (5S,7S) -7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基) - (2-吡啶基) 甲酮

[0624] 在-78℃,向2-溴吡啶(435mg,2.76mmol)在四氢呋喃(20mL)中的溶液中,加入正丁基锂(2.5M,于己烷中,1.10mL,2.76mmol)。加入后,将混合物温热至30℃并且搅拌2小时。将混合物冷却至-78℃,并且加入在四氢呋喃(5mL)中的顺式-7-氟-N-甲氧基-N-甲基-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-甲酰胺(200mg,0.69mmol)。将反应混合物在-78℃搅拌6小时,并且通过加入氯化铵饱和水溶液(10mL)猝灭。将混合物用乙酸乙酯(2x10mL)萃取。将合并的有机层在减压下浓缩。将残余物通过RP-HPLC纯化(乙腈25-55% / 在水中的0.05% 氢氧化铵),得到(外消旋- (5S,7S) -7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基) - (2-吡啶基) 甲酮(32.0mg,15%),为白色固体。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.69-8.65 (m, 1H), 8.00-7.90 (m, 2H), 7.62-7.59 (m, 1H), 7.42-7.30 (m, 3H), 7.25-7.20 (m, 2H), 6.30-6.22 (m, 0.5H), 6.18-6.14 (m, 0.5H), 5.75-5.55 (m, 1H), 3.77-3.67 (m, 1H), 2.74-2.45 (m, 1H)。LCMS: R_T=1.510min, m/z=309.1 [M+H]⁺。LCMS (在水中的10至80% 乙腈+0.1% 氨水,在3.0分钟内) 保留时间1.510min, ESI+实测值 [M+H]=309.1。

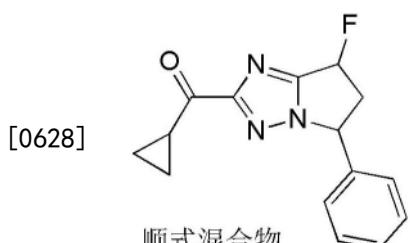
[0625] 方法26



实施例 34

实施例 35

[0627] 环丙基-[(5S,7S) -7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]甲酮和环丙基-[(5R,7R) -7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]甲酮



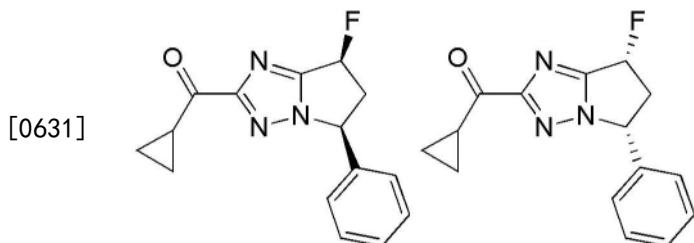
顺式混合物

实施例 42

[0629] 步骤1: 环丙基- (外消旋- (5S,7S) -7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基) 甲酮

[0630] 在氮气气氛下,向顺式-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-

2-甲酸乙酯(100mg,0.36mmol)在四氢呋喃(4mL)中的冷却(-78℃)溶液中,逐滴加入环丙基溴化镁(0.5M,于THF中,1.45mL,0.73mmol)。加入后,将混合物在-78℃搅拌2小时,然后通过加入氯化铵饱和水溶液(20mL)猝灭。将混合物用乙酸乙酯(2x10mL)萃取。将合并的有机层在减压下干燥并且浓缩。将残余物通过RP-HPLC纯化(乙腈30-60% /在水中的0.05% 氢氧化铵),得到顺式、外消旋的环丙基- (外消旋- (5S,7S) -7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b] [1,2,4]三唑-2-基) 甲酮(15mg,10%),为白色固体。¹H NMR(400MHz,CD₃OD) δ 7.45-7.35 (m,3H), 7.27-7.25 (m,2H), 6.18-6.15 (m,0.5H), 6.05-6.00 (m,0.5H), 5.65-5.60 (m,1H), 3.77-3.65 (m,1H), 3.05-2.95 (m,1H), 2.90-2.70 (m,1H), 1.17-1.13 (m,2H), 1.10-1.05 (m,2H)。LCMS R_T=1.031min,m/z=272.3[M+H]⁺。LCMS(在水中的10至80% 乙腈+0.03% 三氟乙酸,在2.0分钟内)保留时间1.031min,ESI+实测值[M+H]=272.3。



[0632] 步骤2:环丙基- [(5S,7S) -7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b] [1,2,4]三唑-2-基] 甲酮和环丙基- [(5R,7R) -7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b] [1,2,4]三唑-2-基] 甲酮

[0633] 将外消旋的环丙基- (外消旋- (5S,7S) -7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b] [1,2,4]三唑-2-基) 甲酮(100mg,0.37mmol)通过手性SFC分离,得到经专断归属的:

[0634] 环丙基- [(5R,7R) -7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b] [1,2,4]三唑-2-基] 甲酮(峰1,保留时间=3.575min)(25.5mg,24%),为白色固体。

[0635] ¹H NMR(400MHz,CD₃OD) δ 7.44-7.38 (m,3H), 7.29-7.27 (m,2H), 6.19 (d,J=5.6Hz,0.5H), 6.05 (d,J=5.2Hz,0.5H), 5.66-5.62 (m,1H), 3.79-3.71 (m,1H), 3.05-3.02 (m,1H), 3.01-2.81 (m,1H), 1.29-1.09 (m,4H)。LCMS R_T=0.816min,m/z=271.9[M+H]⁺。LCMS(在水中的5至95% 乙腈+0.03% 三氟乙酸,在1.5分钟内)保留时间0.816min,ESI+实测值[M+H]=271.9。

[0636] 环丙基- [(5S,7S) -7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b] [1,2,4]三唑-2-基] 甲酮(峰2,保留时间=3.849min)(18.5mg,17%),为白色固体。¹H NMR(400MHz,CD₃OD) δ 7.44-7.27 (m,5H), 6.20-6.17 (m,0.5H), 6.06-6.03 (m,0.5H), 5.66-5.64 (m,1H), 3.79-3.71 (m,1H), 3.05-3.02 (m,1H), 3.01-2.81 (m,1H), 1.19-1.09 (m,4H)。LCMS R_T=0.817min,m/z=271.9[M+H]⁺。LCMS(在水中的5至95% 乙腈+0.03% 三氟乙酸,在1.5分钟内)保留时间0.817min,ESI+实测值[M+H]=271.9。

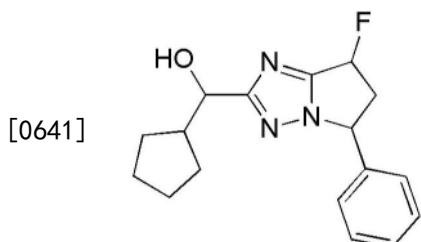
[0637] SFC条件:柱:Chiralpak AD(250mm*30mm,10μm);条件:0.1%NH₃H₂O iPrOH;开始B 25%结束B 25%;流速(60mL/min),柱温40℃。

[0638] 方法27



实施例 36

[0640] 环戊基-(外消旋-(5S,7S)-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基)甲酮



[0642] 步骤1:环戊基-(顺式-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基)甲醇

[0643] 在氮气气氛下,将环戊基溴化镁(1M,于THF中,0.73mL,0.73mmol)逐滴加入到顺式-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-甲酸酯(100mg,0.36mmol)在四氢呋喃(10mL)中的搅拌且冷却(-78°C)的溶液中。加入后,将混合物在25°C搅拌1小时,然后通过加入氯化铵饱和水溶液(20mL)猝灭。将混合物用乙酸乙酯(2x10mL)萃取。将合并的有机层用硫酸钠干燥并且在减压下浓缩,得到粗制的顺式-环戊基(7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基)甲醇(100mg,91%),为白色固体。LCMS R_T=0.611min,m/z=302.1[M+H]⁺。

[0644] LCMS(在水中的5至95%乙腈+0.03%三氟乙酸,在1.5分钟内)保留时间0.611min,ESI+实测值[M+H]=302.1。



[0646] 步骤2:环戊基-(外消旋-(5S,7S)-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基)甲酮

[0647] 向顺式-环戊基(7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基)甲醇(100mg,0.33mmol)在二氯甲烷(15mL)中的溶液中,加入二氧化锰(288mg,3.32mmol)。将反应混合物在35°C搅拌2小时,然后通过硅藻土短垫过滤。将滤液在减压下浓缩,并且将残余物通过制备型TLC纯化(在石油醚中的40%乙酸乙酯),得到环戊基-(外消旋-(5S,7S)-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基)甲酮(18.2mg,18%),为白色固体。¹H NMR(400MHz,CD₃OD) δ 7.44-7.40(m,3H), 7.28-7.26(m,2H), 6.19-6.17(m,0.5H), 6.05-6.03(m,0.5H), 5.64-5.63(m,1H), 3.89-3.68(m,2H), 2.88-2.75(m,1H), 2.02-1.60(m,8H)。LCMS R_T=2.070min,m/z=300.2[M+H]⁺。LCMS(在水中的0至60%乙腈+0.03%三氟乙酸,在1.5分钟内)保留时间2.070min,ESI+实测值[M+H]=300.2。

乙酸,在3.0分钟内)保留时间2.070min,ESI+实测值 $[M+H]=300.2$ 。

[0648] 方法28



[0650] (外消旋- (5S,7S) -7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基) - (2-噻吩基) 甲酮

[0651] 在 N_2 气氛下向2-碘噻吩(289mg, 1.38mmol)在四氢呋喃(10mL)中的冷却(-78°C)溶液中,逐滴加入正丁基锂(2.5M,于己烷中,0.55mL, 1.38mmol)。将混合物在-78°C搅拌1小时,然后加入在四氢呋喃(2mL)中的顺式-7-氟-N-甲氧基-N-甲基-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-甲酰胺(100mg, 0.34mmol)。将混合物在-78°C搅拌另外2小时,然后通过加入氯化铵饱和水溶液(20mL)猝灭。将混合物用乙酸乙酯(3x10mL)萃取。将合并的有机层用硫酸钠干燥,并且在减压下浓缩。将残余物通过RP-HPLC纯化(乙腈40-70% /在水中的0.05%盐酸),得到(外消旋- (5S,7S) -7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基) - (2-噻吩基) 甲酮(15.6mg, 14%),为白色固体。 1H NMR(400MHz, CD_3OD) δ 8.50-8.49(m, 1H), 7.96-7.94(m, 1H), 7.49-7.35(m, 3H), 7.35-7.27(m, 2H), 7.26-7.20(m, 1H), 6.24-6.22(m, 0.5H), 6.10-6.08(m, 0.5H), 5.74-5.68(m, 1H), 3.86-3.72(m, 1H), 2.91-2.79(m, 1H)。LCMS $R_T=0.891\text{min}$, $m/z=314.1[M+H]^+$ 。LCMS(在水中的5至95%乙腈+0.03%三氟乙酸,在1.5分钟内)保留时间0.891min,ESI+实测值 $[M+H]=314.1$ 。

[0652] 方法29



[0654] 环丁基-[外消旋- (5R,7R) -7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]甲酮

[0655] 在 N_2 气氛下,向镁(234mg, 9.65mmol)、碘(12mg, 0.05mmol)、1,2-二溴乙烷(0.1mL, 0.10mmol)在四氢呋喃(15mL)中的冷却(0°C)的混合物中,逐滴加入溴代环丁烷(0.5mL, 5.85mmol)。将混合物在35°C搅拌约1小时。将上述新制备的环丁基溴化镁溶液(1.0mL, 0.39mmol)逐滴加入到顺式-7-氟-N-甲氧基-N-甲基-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-甲酰胺(28mg, 0.10mmol)在四氢呋喃(2mL)中的搅拌且冷却(-78°C)的溶液中。加入后,将混合物在-78°C搅拌1小时,然后通过加入氯化铵饱和水溶液(10mL)猝灭。将混合物用乙酸乙酯(2x5mL)萃取。将合并的有机层在减压下干燥并且浓缩。将残余物通过RP-HPLC纯化(乙腈42-62% /在水中的0.05%盐酸),得到环丁基-[外消旋- (5R,7R) -7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]甲酮(2mg, 7%),为白色固体。 1H

NMR (400MHz, CD₃OD) δ 7.40-7.30 (m, 3H), 7.25-7.21 (m, 2H), 6.15-6.10 (m, 0.5H), 6.01-5.95 (m, 0.5H), 5.60-5.55 (m, 1H), 4.15-4.07 (m, 1H), 3.74-3.65 (m, 1H), 2.80-2.70 (m, 1H), 2.35-2.20 (m, 3H), 2.20-2.15 (m, 1H), 2.12-2.00 (m, 1H), 1.90-1.85 (m, 1H)。LCMS R_T=0.883min, m/z=286.0 [M+H]⁺。LCMS (在水中的5至95%乙腈+0.03%三氟乙酸, 在1.5分钟内) 保留时间0.883min, ESI+实测值 [M+H]=286.0。

[0656] 方法30



实施例 44

[0658] 1-(外消旋-(5S,7S)-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基)-2,2-二甲基-丙-1-酮

[0659] 在氮气气氛下,向顺式-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-甲酸乙酯(30mg, 0.11mmol)在四氢呋喃(3mL)中的冷却(-78℃)溶液中,逐滴加入叔丁基锂(1.3M,于戊烷中,0.17mL,0.22mmol)。加入后,将混合物在-78℃搅拌2小时,然后通过加入氯化铵饱和水溶液(10mL)猝灭。将混合物用乙酸乙酯(2x10mL)萃取。将合并的有机层在减压下干燥并且浓缩。将残余物通过RP-HPLC纯化(乙腈45-75% /在水中的0.05%盐酸),得到1-(外消旋-(5S,7S)-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基)-2,2-二甲基-丙-1-酮(12.7mg,40%),为白色固体。¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 7.42-7.36 (m, 3H), 7.36-7.23 (m, 2H), 6.16-6.13 (m, 0.5H), 6.02-5.99 (m, 0.5H), 5.65-5.61 (m, 1H), 3.77-3.68 (m, 1H), 2.85-2.73 (m, 1H), 1.35 (s, 9H)。LCMS R_T=0.907min, m/z=288.0 [M+H]⁺。LCMS (在水中的5至95%乙腈+0.03%三氟乙酸,在1.5分钟内) 保留时间0.907min, ESI+实测值 [M+H]=288.0。

[0660] 方法31



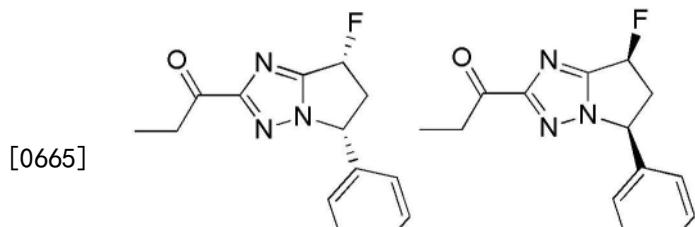
实施例 45

[0662] 1-(外消旋-(5S,7S)-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基)-2-甲基-丙-1-酮

[0663] 在氮气气氛下,向顺式-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-甲酸乙酯(200mg, 0.73mmol)在四氢呋喃(10mL)中的冷却(-78℃)溶液中,逐滴加入异丙基氯化镁(2.0mL,于THF中,1.1mL,2.20mmol)。加入后,将混合物在-78℃搅拌2小时,然后通过加入氯化铵饱和水溶液(20mL)猝灭。将混合物用乙酸乙酯(3x15mL)萃取。将合并的有机层在减压下干燥并且浓缩。将残余物通过RP-HPLC纯化(乙腈30-60% /在水中的0.05%氢氧化铵),得到外消旋的1-(外消旋-(5S,7S)-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,

[0643] [1,2,4]三唑-2-基)-2-甲基-丙-1-酮(6.9mg,3.4%)，为白色固体。 ^1H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 7.46-7.36 (m, 3H), 7.28-7.26 (m, 2H), 6.18-6.16 (m, 0.5H), 6.05-6.02 (m, 0.5H), 5.65-5.61 (m, 1H), 3.78-3.72 (m, 1H), 3.64-3.61 (m, 1H), 2.87-2.76 (m, 1H), 1.19 (d, J=7.2Hz, 3H), 1.17 (d, J=6.8Hz, 3H)。LCMS R_T=1.971min, m/z=274.2 [M+H]⁺。LCMS (在水中的0至60%乙腈+0.03%三氟乙酸，在3.0分钟内) 保留时间1.971min, ESI+实测值 [M+H]=274.2。

[0664] 方法32



实施例 46

实施例 47



顺式混合物

实施例 49

[0667] 1-[(5S,7S)-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]丙-1-酮, 和

[0668] 1-[(5R,7R)-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]丙-1-酮

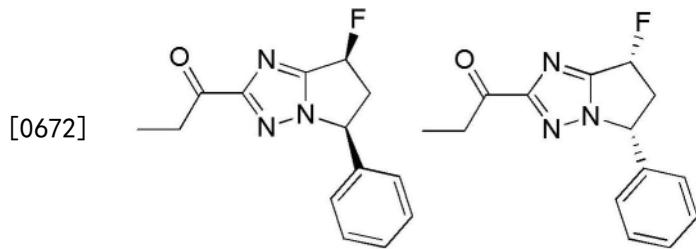


顺式混合物

[0670] 步骤1:1-[(外消旋-(5R,7R)-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基)丙-1-酮

[0671] 在氮气气氛下,向顺式-7-氟-N-甲氧基-N-甲基-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-甲酰胺(30mg,0.10mmol)在四氢呋喃(3mL)中的冷却(-70℃)溶液中,逐滴加入乙基溴化镁(3.0M,于THF中,0.1mL,0.30mmol)。加入后,将混合物在30℃搅拌约3小时,然后通过加入氯化铵饱和水溶液(20mL)猝灭。将混合物用乙酸乙酯(3x15mL)萃取。将合并的有机层在减压下干燥并且浓缩。将残余物通过RP-HPLC纯化(乙腈25-55%/在水中的0.05%氢氧化铵),得到1-[(外消旋-(5R,7R)-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基)丙-1-酮(6.3mg,23%),为白色固体。 ^1H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 7.38-7.35 (m, 3H), 7.25-7.23 (m, 2H), 6.15-6.13 (m, 0.5H), 6.01-5.99 (m, 0.5H), 5.59-5.53 (m, 1H), 3.77-3.67 (m, 1H), 3.05-2.99 (m, 2H), 2.84-2.73 (m, 1H), 1.13 (t, J=7.2Hz, 3H)。LCMS R_T=

1.038min, $m/z = 260.2 [M+H]^+$ 。LCMS(在水中的10至80%乙腈+0.03%三氟乙酸,在2.0分钟内)保留时间1.038min, ESI+实测值 $[M+H] = 260.2$ 。



[0673] 步骤2:

[0674] 1-[(5S,7S)-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]丙-1-酮和1-[(5R,7R)-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]丙-1-酮

[0675] 将外消旋的1-[外消旋-(5R,7R)-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]丙-1-酮(220mg)通过手性SFC分离,得到经专断归属的:

[0676] 1-[(5S,7S)-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]丙-1-酮(峰1,保留时间=2.265min)(78mg,35%,88%ee),为浅黄色油状物。 1H NMR(400MHz, CD₃OD) δ 7.43-7.32(m,3H), 7.27-7.23(m,2H), 6.17-6.14(m,0.5H), 6.02-6.00(m,0.5H), 5.65-5.58(m,1H), 3.84-3.64(m,1H), 3.06-3.00(m,2H), 2.88-2.69(m,1H), 1.13(t,J=7.2Hz,3H)。LCMS R_T=0.822min, $m/z = 260.0 [M+H]^+$ 。LCMS(在水中的5至95%乙腈+0.03%三氟乙酸,在1.5分钟内)保留时间0.822min, ESI+实测值 $[M+H] = 260.0$ 。

[0677] 1-[(5R,7R)-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]丙-1-酮(峰2,保留时间=2.382min)(80mg,35%,91%ee),为浅黄色油状物。 1H NMR(400MHz, CD₃OD) δ 7.43-7.32(m,3H), 7.27-7.23(m,2H), 6.17-6.14(m,0.5H), 6.02-6.00(m,0.5H), 5.65-5.58(m,1H), 3.84-3.64(m,1H), 3.06-3.00(m,2H), 2.88-2.69(m,1H), 1.13(t,J=7.2Hz,3H)。LCMS R_T=0.817min, $m/z = 260.0 [M+H]^+$ 。LCMS(在水中的5至95%乙腈+0.03%三氟乙酸,在1.5分钟内)保留时间0.817min, ESI+实测值 $[M+H] = 260.0$ 。

[0678] SFC条件:柱:AS(250mm*30mm,5μm);条件:0.1%NH₃H₂O EtOH;开始B 20%结束B 20%;流速(60mL/min),柱温40℃。

[0679] 方法33



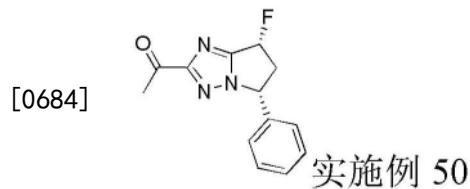
实施例 48

[0681] (1-甲基吡唑-4-基)-[外消旋-(5R,7R)-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]甲酮

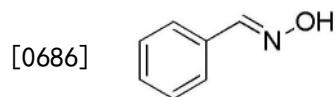
[0682] 在氮气气氛下,向顺式-7-氟-N-甲氧基-N-甲基-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-甲酰胺(137mg,0.47mmol)和1-甲基-4-碘-1h-吡唑(393mg,1.89mmol)在四氢呋喃(10mL)中的冷却(-70℃)溶液中,逐滴加入叔丁基锂(1.3M,于己烷中,1.45mL,

1.89mmol)。将混合物在-70°C搅拌1小时,然后通过加入氯化铵饱和水溶液(10mL)猝灭。将所得混合物用乙酸乙酯(2x10mL)萃取。将合并的有机层在减压下浓缩,并且将残余物通过RP-HPLC纯化(乙腈27-57% /在水中的0.05% 盐酸),得到顺式、外消旋的(1-甲基吡唑-4-基)-[外消旋-(5R,7R)-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]甲酮(53.4mg,36%),为白色固体。¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 8.61 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.46-7.34 (m, 3H), 7.32-7.25 (m, 2H), 6.22-6.19 (m, 0.5H), 6.08-6.05 (m, 0.5H), 5.72-5.65 (m, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.85-3.70 (m, 1H), 2.90-2.75 (m, 1H)。LCMS R_T=0.791min, m/z=311.9 [M + H]⁺。LCMS (在水中的5至95% 乙腈+0.03% 三氟乙酸,在1.5分钟内)保留时间0.791min, ESI +实测值 [M+H]=311.9。

[0683] 方法34

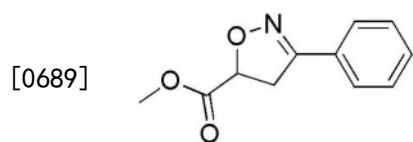


[0685] 1-[外消旋-(5R,7R)-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]乙酮



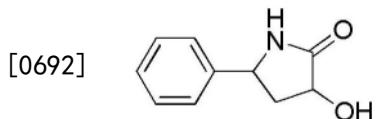
[0687] 步骤1: (E)-苯甲醛肟

[0688] 向苯甲醛(45.0g, 424.1mmol)在乙醇(100mL)中的溶液中,加入碳酸钠(112.3g, 1060.1mmol)和盐酸羟胺(35.3g, 508.9mmol)。将反应混合物在25°C搅拌3小时并且过滤。将滤液在减压下浓缩,并且将残余物用水(50mL)稀释。将所得混合物用乙酸乙酯(3x150mL)萃取。将合并的有机层用盐水(60mL)洗涤,用无水硫酸钠干燥,并且在减压下浓缩,得到粗制的(E)-苯甲醛肟,为无色油状物(51.0g, 99%),将其在不进行进一步纯化的情况下用于下一个步骤。



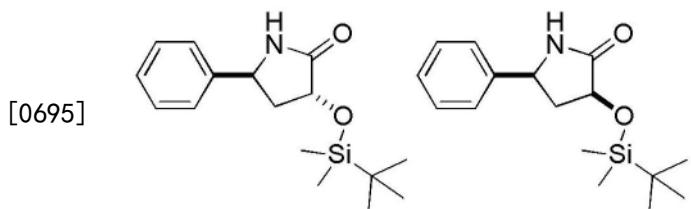
[0690] 步骤2:3.苯基-4,5-二氢异噁唑-5-甲酸甲酯

[0691] 向(E)-苯甲醛肟(20.0g, 165.1mmol)在1,4-二噁烷(500mL)中的溶液中,加入丙烯酸甲酯(14.2g, 165.1mmol)、碘化钠(24.7g, 165.1mmol)、2,6-二甲基吡啶(17.6g, 165.1mmol)和次氯酸叔丁酯(17.9g, 165.1mmol)。将反应混合物在25°C搅拌24小时,随后在减压下浓缩。将残余物通过柱层析纯化(硅胶, 100-200目, 在石油醚中的0至20% 乙酸乙酯),得到3-苯基-4,5-二氢异噁唑-5-甲酸甲酯,为黄色固体(25.0g, 74%)。LCMS R_T=0.871min, m/z=206.2 [M+H]⁺。LCMS (在水中的10至80% 乙腈+0.03% 三氟乙酸,在2.0分钟内)保留时间0.871min, ESI +实测值 [M+H]=206.2。



[0693] 步骤3:3-羟基-5-苯基-吡咯烷-2-酮

[0694] 将3-苯基-4,5-二氢异噁唑-5-甲酸甲酯(25.0g,121.8mmol)和钯(碳上的10%,2.5g)在乙醇(800mL)中的混合物在25℃氢化(50psi)2小时,然后过滤,并且将滤液在减压下浓缩,得到粗制的3-羟基-5-苯基-吡咯烷-2-酮,为黄色固体(18.0g,83%),将其在不进行进一步纯化的情况下用于下一个步骤。LCMS $R_T=0.270\text{min}$, $m/z=177.8[\text{M}+\text{H}]^+$ 。LCMS(在水中的5至95%乙腈+0.03%三氟乙酸,在1.5分钟内)保留时间0.270min,ESI+实测值 $[\text{M}+\text{H}] = 177.8$ 。

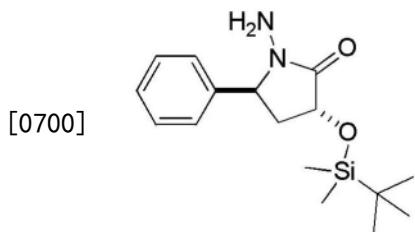


[0696] 步骤4:顺式-3-[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基-5-苯基-吡咯烷-2-酮以及反式-3-[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基-5-苯基-吡咯烷-2-酮

[0697] 向3-羟基-5-苯基-吡咯烷-2-酮(15.0g,84.6mmol)在二氯甲烷(300mL)中的溶液中,加入叔丁基二甲基氯硅烷(19.1g,126.9mmol)和咪唑(11.5g,169.3mmol)。将反应混合物在25℃搅拌16小时,随后在减压下浓缩。将残余物通过柱层析纯化(硅胶,100-200目,在石油醚中的0至30%乙酸乙酯),得到经专断归属的:

[0698] 顺式-3-[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基-5-苯基-吡咯烷-2-酮(12.4g,51%)。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7.37-7.25 (m, 5H), 4.88-4.53 (m, 1H), 4.54-4.46 (m, 1H), 2.89-2.79 (m, 1H), 1.80-1.71 (m, 1H), 0.93-0.90 (m, 9H), 0.19-0.12 (m, 6H), 以及

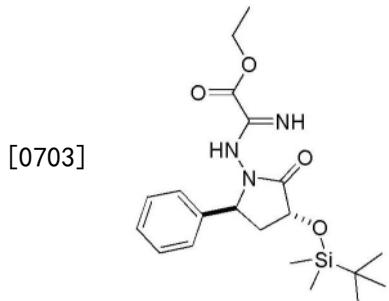
[0699] 反式-3-[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基-5-苯基-吡咯烷-2-酮,为无色油状物(9.3g,38%)。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7.44-7.34 (m, 2H), 7.29-7.24 (m, 3H), 4.87-4.80 (m, 1H), 4.44-4.41 (m, 1H), 2.45-2.37 (m, 1H), 2.27-2.22 (m, 1H), 0.93-0.90 (m, 9H), 0.16-0.13 (m, 6H)。



[0701] 步骤5:反式-1-氨基-3-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-5-苯基吡咯烷-2-酮

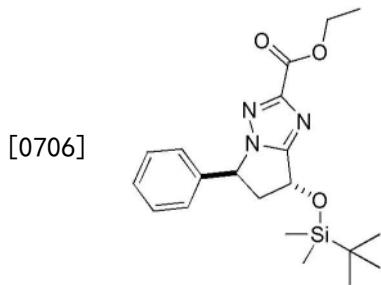
[0702] 在0℃向反式-3-[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基-5-苯基-吡咯烷-2-酮(7.0g,24.0mmol)在N,N-二甲基甲酰胺(200mL)中的溶液中,加入氢化钠(1.44g,36.0mmol),并且将混合物在0℃搅拌20分钟。然后加入邻(二苯基磷酰基)羟胺(8.40g,36.03mmol)。将反应混合物在25℃搅拌16小时。将混合物过滤,并且将滤液在减压下浓缩,得到反式-1-氨基-3-[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基-5-苯基-吡咯烷-2-酮(7.0g,95.1%),为黄色油状物,将

其在不进行进一步纯化的情况下用于下一个步骤。LCMS $R_T = 0.775\text{min}$, $m/z = 307.0 [\text{M}+\text{H}]^+$ 。LCMS(在水中的5至95%乙腈+0.03%三氟乙酸,在1.5分钟内)保留时间0.775min,ESI+实测值 $[\text{M}+\text{H}] = 307.0$ 。



[0704] 步骤6: 反式-2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氨基)-2-亚氨基乙酸乙酯

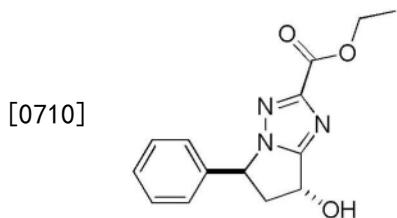
[0705] 向反式-1-氨基-3-[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氨基-5-苯基-吡咯烷-2-酮(7.0g, 22.8mmol)在乙醇(150mL)中的溶液中,加入2-乙氧基-2-亚氨基-乙酸乙酯(6.63g, 45.7mmol)。将反应混合物在60℃搅拌16小时,随后在减压下浓缩,得到粗制的反式-2-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氨基)-2-亚氨基乙酸乙酯(8.50g, 92%),为黄色油状物,将其在不进行进一步纯化的情况下用于下一个步骤。LCMS $R_T = 2.154\text{min}$, $m/z = 406.3 [\text{M}+\text{H}]^+$ 。LCMS(在水中的0至60%乙腈+0.03%三氟乙酸,在3.0分钟内)保留时间2.143min,ESI+实测值 $[\text{M}+\text{H}] = 406.3$ 。



[0707] 步骤7: 反式-7-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氨基)-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-甲酸乙酯

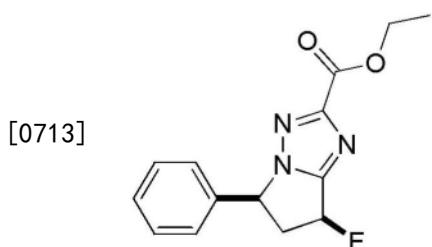
[0708] 向2-[[反式-3-[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氨基-2-亚氨基-乙酸乙酯(8.5g, 21.0mmol)在甲苯(100mL)中的溶液中,加入对甲苯磺酸(4.4g, 25.2mmol)。将反应混合物在120℃搅拌16小时,随后在减压下浓缩,得到粗制的反式-7-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氨基)-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-甲酸乙酯(7.5g, 92.3%),为黄色油状物,将其在不进行进一步纯化的情况下用于下一个步骤。LCMS $R_T = 1.022\text{min}$, $m/z = 374.2 [\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0709] LCMS(在水中的10至80%乙腈+0.03%三氟乙酸,在2分钟内)保留时间1.022min,ESI+实测值 $[\text{M}+\text{H}] = 374.2$ 。



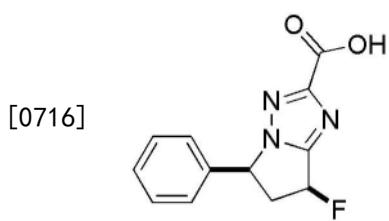
[0711] 步骤8:反式-7-羟基-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-甲酸乙酯

[0712] 向反式-7-[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氨基-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-甲酸乙酯(7.0g, 18.06mmol)在四氢呋喃(120mL)中的溶液中,加入四丁基氟化铵(1N,于THF中,18.06mL,18.06mmol)。将反应混合物在40℃搅拌3小时,随后在减压下浓缩,得到粗制的反式-7-羟基-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-甲酸乙酯(3.5g,57%),为黄色油状物,将其在不进行进一步纯化的情况下用于下一个步骤。¹H NMR(400MHz,CDCl₃):δ7.39-7.35(m,3H),7.14-7.12(m,2H),5.73-5.70(m,1H),5.54-5.51(m,1H),4.47-4.40(m,2H),3.24-3.21(m,1H),3.05-3.00(m,1H),1.41-1.36(m,3H)。



[0714] 步骤9:顺式-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-甲酸乙酯

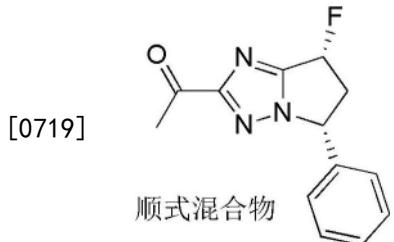
[0715] 在0℃,向反式-7-羟基-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-甲酸乙酯(100mg,0.37mmol)在二氯甲烷(8mL)中的溶液中,加入三氟化二乙基氨基硫(176.9mg,1.10mmol)。将反应混合物在0℃搅拌2小时,随后通过加入水(20mL)猝灭。将所得混合物用二氯甲烷(3x20mL)萃取。将合并的有机层用水(20mL)、盐水(20mL)洗涤,用硫酸钠干燥,并且在减压下浓缩。将残余物通过制备型TLC纯化(在石油醚中的50%乙酸乙酯,R_f=0.5),得到顺式-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-甲酸乙基酯(54mg,54%),为浅黄色油状物。¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ7.44-7.31(m,3H),7.25-7.17(m,2H),6.09(dd,J=1.4Hz,7.2Hz,1H),5.95(dd,J=1.4Hz,7.2Hz,1H),5.52-5.47(m,1H),4.53-4.37(m,2H),3.74-3.54(m,1H),3.05-2.82(m,1H),1.48-1.33(m,3H)。



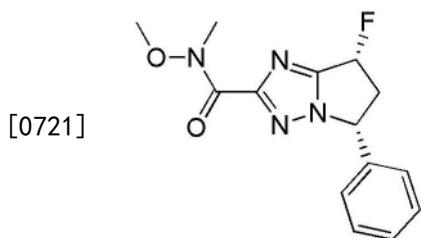
[0717] 步骤10:顺式-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-甲酸

[0718] 向顺式-乙基-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-甲酸酯(54mg,0.20mol)在四氢呋喃(4mL)和水(1mL)中的溶液中,加入一水合氢氧化锂(25mg,0.59mmol)。将反应混合物在25℃搅拌2小时,随后在减压下浓缩。通过加入盐酸(2N)将残余

物调整至pH=5。将所得混合物用乙酸乙酯(3x10mL)萃取。将合并的有机层用水(10mL)、盐水(10mL)洗涤,用无水硫酸钠干燥,并且在减压下浓缩,得到粗制的顺式-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-甲酸(45mg,93%),为白色固体,将其在不进行进一步纯化的情况下用于下一个步骤。



[0720] 1-[外消旋-(5R,7R)-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]乙酮



[0722] 步骤11:顺式-7-氟-N-甲氧基-N-甲基-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-甲酰胺

[0723] 将顺式-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-甲酸(350mg,1.42mmol)、1-羟基苯并三唑(201mg,1.49mmol)、1-(3-二甲基氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐(407mg,2.12mmol)、N,N-二甲基羟胺盐酸盐(180mg,1.84mmol)在N,N-二甲基甲酰胺(10mL)中的混合物在20℃搅拌18小时。将混合物在减压下浓缩,并且将残余物通过制备型TLC纯化(在石油醚中的50%乙酸乙酯, $R_f=0.7$),得到顺式-7-氟-N-甲氧基-N-甲基-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-甲酰胺(225mg,54.7%),为白色固体。 ^1H NMR(400MHz,CDCl₃) δ 7.41-7.35(m,3H),7.26-7.22(m,2H),6.09-6.07(m,0.5H),5.96-5.93(m,0.5H),5.49-5.46(m,1H),3.78(s,3H),3.66-3.59(m,1H),3.55-3.35(brs,3H),2.99-2.88(m,1H)。LCMS $R_T=0.564\text{min}$, $m/z=291.1[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0724] LCMS(在水中的5至95%乙腈+0.03%三氟乙酸,在1.5分钟内)保留时间0.564min,ESI+实测值 $[\text{M}+\text{H}]=291.1$ 。



[0726] 步骤12:1-[外消旋-(5R,7R)-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]乙酮

[0727] 在氮气气氛下,向顺式-7-氟-N-甲氧基-N-甲基-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,

2-b] [1,2,4]三唑-2-甲酰胺(30mg, 0.10mmol)在四氢呋喃(3mL)中的冷却(-70℃)溶液中,逐滴加入甲基溴化镁(3.0M,于THF中,0.1mL,0.30mmol)。加入后,将混合物在30℃搅拌约3小时,然后通过加入氯化铵饱和水溶液(20mL)猝灭。将混合物用乙酸乙酯(3x15mL)萃取。将合并的有机层在减压下干燥并且浓缩。将残余物通过RP-HPLC纯化(乙腈25-55% /在水中的0.05% 氢氧化铵),得到1-[外消旋-(5R,7R)-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]乙酮(4mg, 15%),为白色固体。¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 7.41-7.35 (m, 3H), 7.26-7.24 (m, 2H), 6.16-6.14 (m, 0.5H), 6.01-6.00 (m, 0.5H), 5.62-5.58 (m, 1H), 3.77-3.68 (m, 1H), 2.85-2.74 (m, 1H), 2.55 (s, 3H)。LCMS R_T=0.954min, m/z=246.2 [M+H]⁺。LCMS (在水中的10至80%乙腈+0.03%三氟乙酸,在2.0分钟内)保留时间0.954min, ESI+实测值 [M+H]=246.2。

[0728] 方法35



实施例 51 实施例 52

[0730] [(1S,2R)-2-氟环丙基]-[(5S,7S)-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]甲酮和[(1R,2S)-2-氟环丙基]-[(5S,7S)-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]甲酮

[0731] 在氮气气氛下,向(5S,7S)-2-溴-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑(150mg, 0.53mmol)和反式-2-氟-N-甲氧基-N-甲基-环丙烷甲酰胺(157mg, 1.06mmol)在四氢呋喃(10mL)中的冷却(-70℃)溶液中,逐滴加入正丁基锂(2.5M,于己烷中,0.64mL,1.60mmol)。加入后,将混合物在-70℃搅拌1小时,然后通过加入氯化铵饱和水溶液(30mL)猝灭。将混合物用乙酸乙酯(3x15mL)萃取。将合并的有机层在减压下浓缩。将残余物通过RP-HPLC纯化(乙腈37-67% /在水中的0.05% 氢氧化铵),得到[反式-2-氟环丙基]-[(5S,7S)-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]甲酮(25mg, 16%),为深红色固体。将该材料通过手性SFC进一步分离,得到经专断归属的:

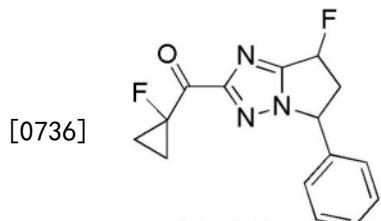
[0732] [(1S,2R)-2-氟环丙基]-[(5S,7S)-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]甲酮(峰1,保留时间=3.130min) (11.2mg, 44%),为白色固体。¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 7.51-7.33 (m, 3H), 7.30-7.28 (m, 2H), 6.21-6.03 (m, 1H), 5.68-5.64 (m, 1H), 5.02-4.94 (m, 1H), 4.84-4.80 (m, 1H), 3.84-3.70 (m, 1H), 3.47-3.44 (m, 1H), 2.90-2.78 (m, 1H), 1.73-1.62 (m, 1H), 1.60-1.52 (m, 1H)。LCMS R_T=1.765min, m/z=290.1 [M+H]⁺。LCMS (在水中的10至80%乙腈+0.03%碳酸氢铵,在2.0分钟内)保留时间1.765min, ESI+实测值 [M+H]=290.1。

[0733] [(1R,2S)-2-氟环丙基]-[(5S,7S)-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]甲酮(峰2,保留时间=3.464min) (10.2mg, 40%),为白色固体。¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 7.51-7.33 (m, 3H), 7.32-7.20 (m, 2H), 6.21-6.04 (m, 1H), 5.70-5.62 (m, 1H), 5.00-4.82 (m, 1H), 3.83-3.70 (m, 1H), 3.47-3.42 (m, 1H), 2.90-2.77 (m, 1H), 1.74-1.63

(m, 1H), 1.60-1.52 (m, 1H)。LCMS $R_T=1.756\text{min}, m/z=290.1 [\text{M}+\text{H}]^+$ 。LCMS (在水中的10至80%乙腈+0.03%碳酸氢铵, 在2.0分钟内) 保留时间1.756min, ESI+实测值 $[\text{M}+\text{H}]=290.1$ 。

[0734] SFC条件:柱:Chiralcel OD-3 150×4.6mmI.D. 3 μm ;流动相:A:CO₂ B:乙醇(0.05%DEA);梯度:5%至40%的B,5分钟,并且保持40%,2.5分钟,然后是5%的B,2.5分钟;流速:2.5mL/min。

[0735] 方法36



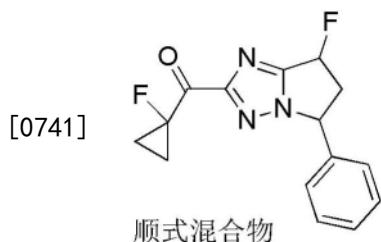
顺式混合物 实施例 53

[0737] (1-氟环丙基) (7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基) 甲酮



[0739] 步骤1:1-氟-N-甲氧基-N-甲基环丙烷甲酰胺

[0740] 将1-氟环丙烷甲酸(150mg, 1.44mmol)、N,N-二异丙基乙胺(465mg, 3.60mmol)、1-[双(二甲基氨基)亚甲基]-1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶鎓3-氧化物六氟磷酸盐(712mg, 1.87mmol)和N,O-二甲基羟胺盐酸盐(183mg, 1.87mmol)在N,N-二甲基甲酰胺(5mL)中的混合物在25℃搅拌12小时。将反应混合物用氯化铵饱和水溶液(15mL)稀释,并且用乙酸乙酯(3x20mL)萃取。将合并的有机层用水(2x20mL)、盐水(20mL)洗涤,并且在减压下浓缩。将残余物通过柱层析纯化(硅胶,100-200目,在石油醚中的0至20%乙酸乙酯),得到1-氟-N-甲氧基-N-甲基-环丙烷甲酰胺(140mg, 66%),为无色油状物。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ 3.75 (s, 3H), 3.26 (s, 3H), 1.31-1.21 (m, 4H)。



顺式混合物

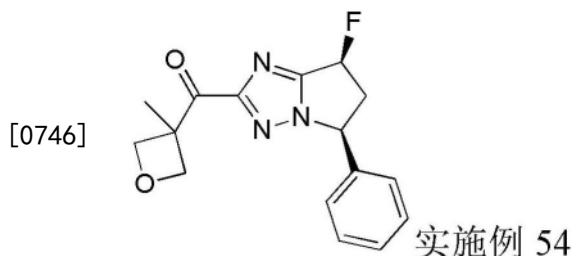
[0742] 步骤2:(1-氟环丙基) (外消旋-(5S,7S)-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基) 甲酮

[0743] 在氮气气氛下,向顺式-2-溴-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑(50mg, 0.18mmol)和1-氟-N-甲氧基-N-甲基-环丙烷甲酰胺(52mg, 0.35mmol)在四氢呋喃(5mL)中的冷却(-78℃)溶液中,逐滴加入正丁基锂(2.5M,于己烷中,0.21mL,0.53mmol)。加入后,将混合物在-78℃搅拌1小时,然后通过加入氯化铵饱和水溶液(10mL)猝灭。将所得混合物用乙酸乙酯(2x15mL)萃取。将合并的有机层在减压下浓缩,并且将残余物通过RP-HPLC纯化(乙腈20-45%/在水中的0.05%HCl),得到粗产物(20mg)。将该粗制物通过制备型

TLC进一步纯化(在石油醚中的30%乙酸乙酯, $R_f=0.3$)，得到(1-氟环丙基)(外消旋-(5S,7S)-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基)甲酮(10.2mg,19%)，为浅黄色油状物。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7.41-7.37 (m, 3H), 7.23-7.21 (m, 2H), 6.09-6.07 (m, 0.5H), 5.96-5.93 (m, 0.5H), 5.51-5.50 (m, 1H), 3.67-3.58 (m, 1H), 3.00-2.90 (m, 1H), 1.92-1.88 (m, 2H), 1.62-1.58 (m, 2H)。LCMS $R_T=1.726\text{min}$, $m/z=290.1[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0744] LCMS(在水中的10至80%乙腈+0.1%氨水，在3.0分钟内)保留时间: 1.726min, ESI+实测值 $[\text{M}+\text{H}] = 290.1$ 。

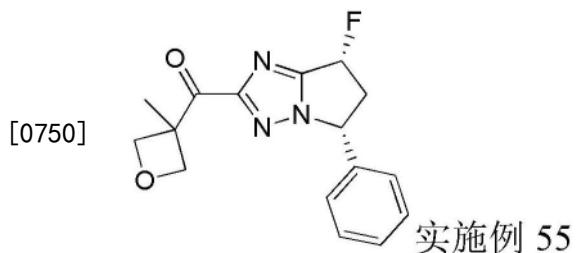
[0745] 方法37



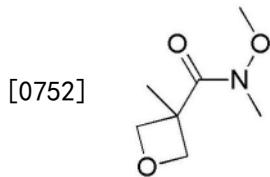
[0747] ((5S,7S)-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基) (3-甲基氧杂环丁-3-基) 甲酮

[0748] 在氮气气氛下向(5S,7S)-2-溴-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑(80mg,0.28mmol)和N-甲氧基-N,3-二甲基-氧杂环丁烷-3-甲酰胺(90mg,0.57mmol)在四氢呋喃(2mL)中的冷却(-78℃)溶液中,逐滴加入正丁基锂(2.5M,于己烷中,0.34mL,0.85mmol)。加入后,将混合物在-78℃搅拌1小时,然后通过加入氯化铵饱和水溶液(10mL)猝灭。将所得混合物用乙酸乙酯(2x15mL)萃取。将合并的有机层在减压下浓缩,并且将残余物通过RP-HPLC纯化(乙腈30-60%/在水中的0.05%氢氧化铵),得到[(5S,7S)-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]- (3-甲基氧杂环丁-3-基) 甲酮(16.3mg,19%),为粉色固体。 ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 7.43-7.37 (m, 3H), 7.25-7.23 (m, 2H), 6.17-6.15 (m, 0.5H), 6.03-6.01 (m, 0.5H), 5.65-5.62 (m, 1H), 5.09-5.02 (m, 2H), 4.52-4.26 (m, 2H), 3.78-3.70 (m, 1H), 2.86-2.76 (m, 1H), 1.74 (s, 3H)。LCMS $R_T=0.675\text{min}$, $m/z=302.1[\text{M}+\text{H}]^+$ 。LCMS(在水中的5至95%乙腈+0.03%三氟乙酸,在1.5分钟内)保留时间: 0.675min, ESI+实测值 $[\text{M}+\text{H}] = 302.1$ 。

[0749] 方法38

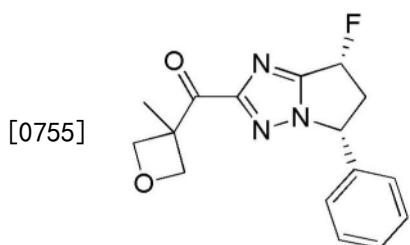


[0751] ((5R,7R)-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基) (3-甲基氧杂环丁-3-基) 甲酮



[0753] 步骤1:N-甲氨基-N,3-二甲基氧杂环丁烷-3-甲酰胺

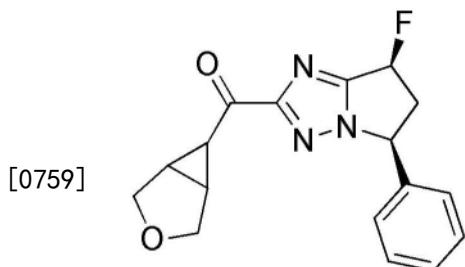
[0754] 将N,O-二甲基羟胺盐酸盐(252mg,2.58mmol)、1-(3-二甲基氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐(396mg,2.07mmol)、3-甲基氧杂环丁烷-3-甲酸(200mg,1.72mmol)、1-羟基苯并三唑(140mg,1.03mmol)和N,N-二异丙基乙胺(556mg,4.31mmol)在二氯甲烷(10mL)中的混合物在25℃搅拌12小时。将反应混合物用水(30mL)稀释，并且用乙酸乙酯(3x15mL)萃取。将合并的有机层用水(2x10mL)、盐水(20mL)洗涤，干燥，并且在减压下浓缩，得到粗制的N-甲氨基-N,3-二甲基-氧杂环丁烷-3-甲酰胺(270mg,98%)，为无色油状物。在不进行进一步纯化的情况下将该粗制物用于下一个步骤。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 4.96-4.93 (m, 2H), 4.29-4.27 (m, 2H), 3.66 (s, 3H), 3.18 (s, 3H), 1.66 (s, 3H)。



[0756] 步骤2:((5R,7R)-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基)(3-甲基氧杂环丁-3-基)甲酮

[0757] 在氮气气氛下，向(5R,7R)-2-溴-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑(100mg,0.35mmol)和N-甲氨基-N,3-二甲基-氧杂环丁烷-3-甲酰胺(113mg,0.71mmol)在四氢呋喃(2mL)中的冷却(-78℃)溶液中，逐滴加入正丁基锂(2.5M,于己烷中,0.43mL,1.06mmol)。加入后，将混合物在-78℃搅拌1小时，然后通过加入氯化铵饱和水溶液(10mL)猝灭。将所得混合物用乙酸乙酯(2x15mL)萃取。将合并的有机层在减压下浓缩，并且将残余物通过RP-HPLC纯化(乙腈30-60% /在水中的0.05%氢氧化铵)，得到[(5R,7R)-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]- (3-甲基氧杂环丁-3-基)甲酮(13.6mg,13%)，为粉色固体。¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 7.43-7.37 (m, 3H), 7.25-7.23 (m, 2H), 6.17-6.15 (m, 0.5H), 6.03-6.01 (m, 0.5H), 5.65-5.62 (m, 1H), 5.09-5.02 (m, 2H), 4.52-4.26 (m, 2H), 3.78-3.70 (m, 1H), 2.86-2.76 (m, 1H), 1.74 (s, 3H)。LCMS R_T=0.678min, m/z = 302.1 [M+H]⁺。LCMS (在水中的5至95%乙腈+0.03%三氟乙酸，在1.5分钟内)保留时间: 0.678min, ESI+实测值 [M+H] = 302.1。

[0758] 方法39

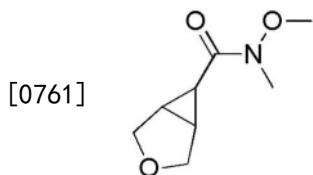


顺式混合物 RHS

反式 LHS

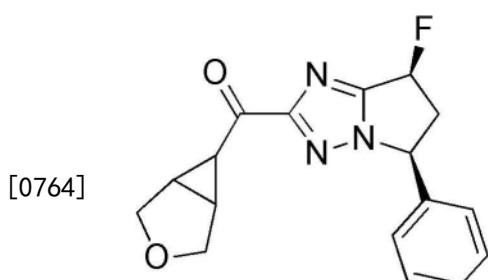
实施例 56

[0760] 3-氧杂二环[3.1.0]己-6-基-[外消旋-(5S,7S)-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]甲酮



[0762] 步骤1:N-甲氧基-N-甲基-3-氧杂二环[3.1.0]己烷-6-甲酰胺

[0763] 将3-氧杂二环[3.1.0]己烷-6-甲酸(反式,300mg,2.34mmol)、N,N-二甲基羟胺盐酸盐(297mg,3.04mmol)、1-[双(二甲基氨基)亚甲基]-1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶鎓3-氧化物六氟磷酸盐(1157mg,3.04mmol)和N,N-二异丙基乙胺(756mg,5.85mmol)在N,N-二甲基甲酰胺(15mL)中的混合物在25℃搅拌12小时。将反应混合物用水(30mL)稀释，并且用乙酸乙酯(3x15mL)萃取。将合并的有机层用水(2x10mL)、盐水(20mL)洗涤，并且在减压下浓缩。将残余物通过柱层析纯化(硅胶,100-200目，在石油醚中的0至30%乙酸乙酯)，得到N-甲氧基-N-甲基-3-氧杂二环[3.1.0]己烷-6-甲酰胺(180mg,45%)，为无色油状物。¹H NMR(400MHz,CDCl₃)δ3.95-3.93(m,2H),3.80-3.78(m,2H),3.73(s,3H),3.20(s,3H),2.17-2.09(m,3H)。



顺式混合物 RHS

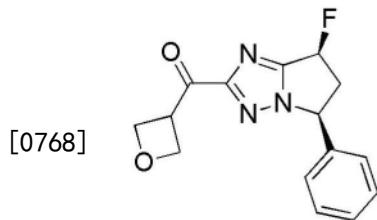
反式 LHS

[0765] 步骤2:3-氧杂二环[3.1.0]己-6-基-[外消旋-(5S,7S)-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]甲酮

[0766] 在氮气气氛下,向顺式-2-溴-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑(50mg,0.18mmol)和N-甲氧基-N-甲基-3-氧杂二环[3.1.0]己烷-6-甲酰胺(61mg,0.35mmol)在四氢呋喃(2mL)中的冷却(-70℃)溶液中,逐滴加入正丁基锂(2.5M,于己烷中,0.21mL,0.53mmol)。加入后,将混合物在-70℃搅拌1小时,然后通过加入氯化铵饱和水溶液(20mL)猝灭。将所得混合物用乙酸乙酯(3x15mL)萃取。将合并的有机层在减压下浓缩,并且将残余物通过RP-HPLC纯化(乙腈30-60%/在水中的0.05%氢氧化铵),得到3-氧杂二环

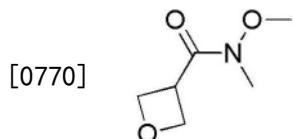
[3.1.0] 己-6-基-[外消旋-(5S,7S)-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]甲酮(2.2mg,3.9%)，为白色固体。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7.43-7.39 (m, 3H), 7.27-7.26 (m, 2H), 6.12-5.96 (m, 1H), 5.53-5.49 (m, 1H), 4.02-3.99 (m, 2H), 3.82-3.80 (m, 2H), 3.70-3.61 (m, 1H), 3.07-3.05 (m, 1H), 3.02-2.95 (m, 1H), 2.45-2.43 (m, 2H)。LCMS R_f =0.821min, m/z =313.9 [$\text{M}+\text{H}]^+$ 。LCMS (在水中的5至95%乙腈+0.03%三氟乙酸，在1.5分钟内) 保留时间0.821min, ESI+实测值 [$\text{M}+\text{H}]$ =313.9。

[0767] 方法40



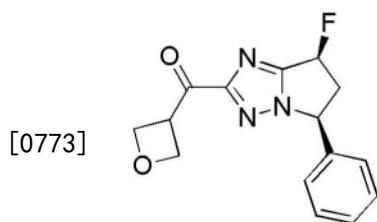
顺式混合物 实施例 57

[0769] 氧杂环丁-3-基-[外消旋-(5S,7S)-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]甲酮



[0771] 步骤1:N-甲氧基-N-甲基-氧杂环丁烷-3-甲酰胺

[0772] 将氧杂环丁烷-3-甲酸(300mg, 2.94mmol)、1,1'-羰基二咪唑(524mg, 3.23mmol)和N,O-二甲基羟胺盐酸盐(286mg, 2.94mmol)在二氯甲烷(8mL)中的混合物在25°C搅拌12小时。将反应混合物用水(20mL)稀释，并且用乙酸乙酯(3x15mL)萃取。将合并的有机层用水(2x10mL)、盐水(20mL)洗涤，并且在减压下浓缩。将残余物通过制备型TLC纯化(在石油醚中的60%乙酸乙酯, R_f =0.3)，得到N-甲氧基-N-甲基-氧杂环丁烷-3-甲酰胺(60mg, 14%)，为无色油状物。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 4.92-4.89 (m, 2H), 4.80-4.76 (m, 2H), 4.19-4.13 (m, 1H), 3.63 (s, 3H), 3.21 (s, 3H)。



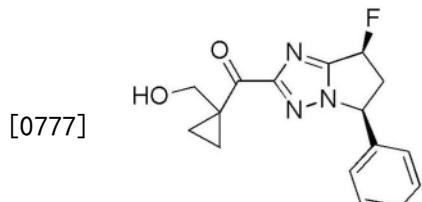
顺式混合物

[0774] 步骤2: 氧杂环丁-3-基-[外消旋-(5S,7S)-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]甲酮

[0775] 在氮气气氛下，向顺式-2-溴-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑(38mg, 0.13mmol)和N-甲氧基-N-甲基-氧杂环丁烷-3-甲酰胺(39mg, 0.27mmol)在四氢呋喃(2mL)中的冷却(-70°C)溶液中，逐滴加入正丁基锂(2.5M, 于己烷中, 0.16mL, 0.40mmol)。加入后，将混合物在-70°C搅拌1小时，然后通过加入氯化铵饱和水溶液(20mL)猝灭。将所得混合物用乙酸乙酯(3x15mL)萃取。将合并的有机层在减压下浓缩，并且将残余

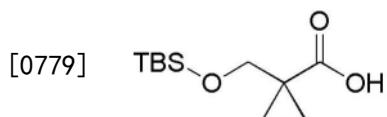
物通过RP-HPLC纯化(乙腈25-55%/在水中的0.05%氢氧化铵),得到氧杂环丁-3-基-[外消旋-(5S,7S)-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]甲酮(6.3mg,15.5%),为白色固体。¹H NMR(400MHz,CDCl₃)δ7.43-7.40(m,3H),7.27-7.23(m,2H),6.11-5.95(m,1H),5.50-5.49(m,1H),4.97-4.90(m,4H),4.72-4.68(m,1H),3.68-3.59(m,1H),3.03-2.92(m,1H)。LCMS R_T=0.782min,m/z=287.9[M+H]⁺。LCMS(在水中的5至95%乙腈+0.03%三氟乙酸,在1.5分钟内)保留时间0.782min,ESI+实测值[M+H]=287.9。

[0776] 方法41



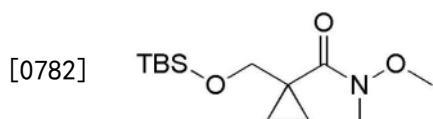
实施例 58

[0778] [1-(羟基甲基)环丙基]-[外消旋-(5S,7S)-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]甲酮



[0780] 步骤1:1-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)环丙烷甲酸

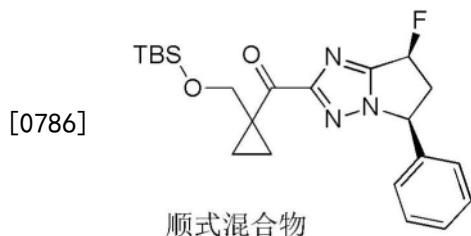
[0781] 向1-(羟基甲基)环丙烷甲酸(200mg,1.72mmol)在二氯甲烷(5mL)中的溶液中,加入叔丁基二甲基氯硅烷(532mg,3.53mmol)和咪唑(240mg,3.53mmol)。将混合物在25℃搅拌5小时,然后通过加入水(10mL)猝灭。将混合物用二氯甲烷(2×10mL)萃取。将合并的有机层用无水硫酸钠干燥,并且在减压下浓缩。将残余物溶于乙腈(6mL)/水(6mL)中,并且加入氢氧化钠(138mg,3.44mmol)。将所得混合物在25℃搅拌10小时,然后通过加入柠檬酸调整至pH=4。将溶液用乙酸乙酯(2×20mL)萃取。将合并的有机层干燥,并且在减压下浓缩,得到粗制的1-[[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基甲基]环丙烷甲酸(400mg,100%),为无色油状物。



[0783] 步骤2:

[0784] 1-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)-N-甲氧基-N-甲基环丙烷甲酰胺

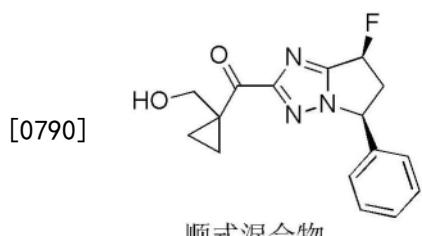
[0785] 将1-[[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基甲基]环丙烷甲酸(400mg,1.74mmol)、N,N-二甲基羟胺盐酸盐(423mg,4.34mmol)、1-(3-二甲基氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐(499mg,2.6mmol)、1-羟基苯并三唑(235mg,1.74mmol)和N,N-二异丙基乙胺(1.23mL,6.95mmol)在二氯甲烷(10mL)中的混合物在25℃搅拌18小时。将所得混合物在水(30mL)和二氯甲烷(30mL)之间分配。将分离的有机层干燥,并且在减压下浓缩。将残余物通过柱层析纯化(硅胶,100-200目,在石油醚中的0至30%乙酸乙酯),得到1-[[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基甲基]-N-甲氧基-N-甲基-环丙烷甲酰胺(200mg,42%),为无色油状物。LCMS(在水中的5至95%乙腈+0.03%三氟乙酸,在1.5分钟内)保留时间:0.848min,ESI+实测值[M+H]=274.1。



[0787] 步骤3:

[0788] (1-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)环丙基)[外消旋-(5S,7S)-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]甲酮

[0789] 在氮气气氛下,向顺式-2-溴-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑(60mg,0.21mmol)和1-[[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基甲基]-N-甲氧基-N-甲基-环丙烷甲酰胺(116mg,0.43mmol)在四氢呋喃(2mL)中的冷却(-78°C)溶液中,逐滴加入正丁基锂(2.5M,于己烷中,0.26mL,0.64mmol)。加入后,将混合物在-78°C搅拌1小时,然后通过加入氯化铵饱和水溶液(10mL)猝灭。将所得混合物用乙酸乙酯(3x10mL)萃取。将合并的有机层在减压下浓缩,并且将残余物通过制备型TLC纯化(在石油醚中的50%乙酸乙酯, $R_f=0.4$),得到[1-[[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基甲基]环丙基]-[顺式-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]甲酮(34mg,38%),为浅褐色油状物。

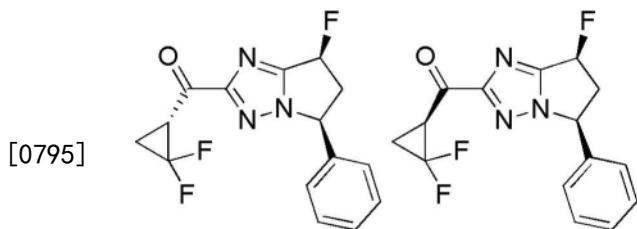


[0791] 步骤4:[1-(羟基甲基)环丙基]-[外消旋-(5S,7S)-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]甲酮

[0792] 将[1-[[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基甲基]环丙基]-[外消旋-(5S,7S)-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]甲酮(34mg,0.08mmol)和2,2,2-三氟乙酸(0.50mL)在二氯甲烷(3mL)中的混合物在20°C搅拌2小时,然后在减压下浓缩。将残余物通过RP-HPLC纯化(乙腈30-60%/在水中的0.05%氢氧化铵),得到[1-(羟基甲基)环丙基]-[外消旋-(5S,7S)-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]甲酮(4.1mg,16%),为浅褐色油状物。 ^1H NMR(400MHz,CD₃OD) δ 7.43-7.37(m,3H), 7.27-7.25(m,2H), 6.17-6.15(m,0.5H), 6.03-6.01(m,0.5H), 5.63-5.61(m,1H), 3.96-3.85(m,2H), 3.77-3.71(m,1H), 2.86-2.75(m,1H), 1.71-1.67(m,2H), 1.10-1.07(m,2H)。LCMS R_T=0.648min,m/z=302.1[M+H]⁺。

[0793] LCMS(在水中的5至95%乙腈+0.03%三氟乙酸,在1.5分钟内)保留时间0.648min,ESI+实测值[M+H]=302.1。

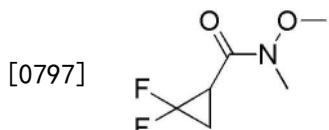
[0794] 方法42



实施例 59

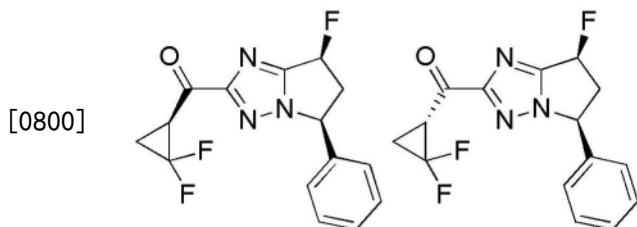
实施例 60

[0796] ((1S)-2,2-二氟环丙基) ((5S,7S)-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基) 甲酮和((1R)-2,2-二氟环丙基) ((5S,7S)-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基) 甲酮



[0798] 步骤1:2,2-二氟-N-甲氧基-N-甲基环丙烷甲酰胺

[0799] 将2,2-二氟环丙烷甲酸(1.00g, 8.19mmol)、N,N-二异丙基乙胺(2646mg, 20.5mmol)、1-[双(二甲基氨基)亚甲基]-1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶鎓3-氧化物六氟磷酸盐(4.05g, 10.6mmol)、N,O-二甲基羟胺盐酸盐(1.04g, 10.7mmol)在N,N-二甲基甲酰胺(10mL)中的混合物在25℃搅拌12小时。将反应混合物用氯化铵饱和水溶液(20mL)稀释，并且用乙酸乙酯(3x20mL)萃取。将合并的有机层用水(2x20mL)、盐水(30mL)洗涤，并且在减压下浓缩。将残余物通过柱层析纯化(硅胶, 100-200目，在石油醚中的0至20%乙酸乙酯)，得到2,2-二氟-N-甲氧基-N-甲基环丙烷甲酰胺(700mg, 52%)，为无色油状物。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 3.77 (s, 3H), 3.26 (s, 3H), 2.96-2.91 (m, 1H), 2.16-2.12 (m, 1H), 1.69-1.65 (m, 1H)。



[0801] 步骤2:((1S)-2,2-二氟环丙基) ((5S,7S)-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基) 甲酮和((1R)-2,2-二氟环丙基) ((5S,7S)-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基) 甲酮

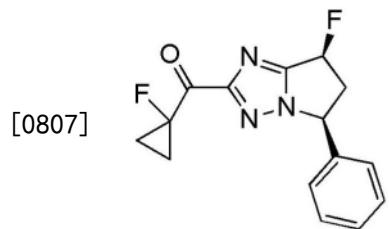
[0802] 在氮气气氛下向(5S,7S)-2-溴-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑(300mg, 1.06mmol)和2,2-二氟-N-甲氧基-N-甲基-环丙烷甲酰胺(351mg, 2.13mmol)在四氢呋喃(15mL)中的冷却(-78℃)溶液中逐滴加入正丁基锂(2.5M, 于己烷中, 1.28mL, 3.19mmol)。加入后，将混合物在-78℃搅拌1小时，然后通过加入氯化铵饱和水溶液(20mL)猝灭。将所得混合物用乙酸乙酯(3x15mL)萃取。将合并的有机层在减压下浓缩，并且将残余物通过RP-HPLC纯化(乙腈20-45%/在水中的0.225%HCl)，得到(2,2-二氟环丙基)-[(5S,7S)-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]甲酮(120mg, 37%)，为白色固体。将该材料通过手性SFC进一步分离，得到经专断归属的：

[0803] ((1S)-2,2-二氟环丙基)((5S,7S)-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基)甲酮(峰1,保留时间=2.069min)(35.0mg,29%),为白色固体。¹H NMR(400MHz,CD₃OD)δ7.42-7.38(m,3H),7.31-7.29(m,2H),6.21-6.19(m,0.5H),6.07-6.05(m,0.5H),5.68-5.66(m,1H),3.85-3.76(m,2H),2.86-2.83(m,1H),2.32-2.28(m,1H),1.96-1.93(m,1H)。LCMS R_T=1.834min,m/z=308.1[M+H]⁺。LCMS(在水中的10至80%乙腈+0.1%氨水,在3.0分钟内)保留时间:1.834min,ESI+实测值[M+H]=308.1。

[0804] ((1R)-2,2-二氟环丙基)((5S,7S)-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基)甲酮(峰2,保留时间=3.055min)(35.0mg,29%),为白色固体。¹H NMR(400MHz,CD₃OD)δ7.45-7.41(m,3H),7.30-7.28(m,2H),6.21-6.19(m,0.5H),6.07-6.05(m,0.5H),5.66-5.65(m,1H),3.87-3.74(m,2H),2.89-2.79(m,1H),2.33-2.28(m,1H),1.98-1.97(m,1H)。LCMS R_T=1.822min,m/z=308.1[M+H]⁺。LCMS(在水中的10至80%乙腈+0.1%氨水,在3.0分钟内)保留时间:1.822min,ESI+实测值[M+H]=308.1。

[0805] SFC条件:柱Chiralcel OD-3 150×4.6mm I.D.3μm;流动相:A:CO₂ B:异丙醇(0.05%DEA),梯度:5%至40%的B,5分钟,并且保持40%,2.5分钟,然后是5%的B,2.5分钟,流速:2.5mL/min,柱温:35℃。

[0806] 方法43

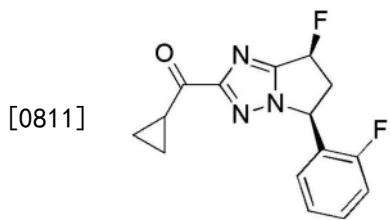


实施例 61

[0808] (1-氟环丙基)((5S,7S)-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基)甲酮

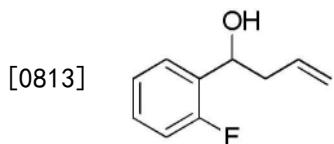
[0809] 在氮气气氛下,向1-氟-N-甲氧基-N-甲基-环丙烷甲酰胺(313mg,2.13mmol)和(5S,7S)-2-溴-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑(300mg,1.06mmol)在四氢呋喃(30mL)中的冷却(-78℃)溶液中,逐滴加入正丁基锂(2.5M,于己烷中,1.28mL,3.19mmol)。加入后,将混合物在-78℃搅拌1小时,然后通过加入氯化铵饱和水溶液(20mL)猝灭。将所得混合物用乙酸乙酯(3x15mL)萃取。将合并的有机层在减压下浓缩,并且将残余物通过RP-HPLC纯化(乙腈20-45%/在水中的0.05%HC1),然后通过制备型TLC纯化(在石油醚中的30%乙酸乙酯,R_f=0.3),得到(1-氟环丙基)((5S,7S)-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基)甲酮(80mg,25%),为浅黄色油状物。¹H NMR(400MHz,CDCl₃)δ7.40-7.37(m,3H),7.23-7.21(m,2H),6.09-6.07(m,0.5H),5.96-5.94(m,0.5H),5.51-5.49(m,1H),3.67-3.58(m,1H),3.00-2.90(m,1H),1.92-1.88(m,2H),1.62-1.60(m,2H)。LCMS R_T=1.736min,m/z=290.1[M+H]⁺。LCMS(在水中的10至80%乙腈+0.1%氨水,在3.0分钟内)保留时间:1.736min,ESI+实测值[M+H]=290.1。

[0810] 方法44



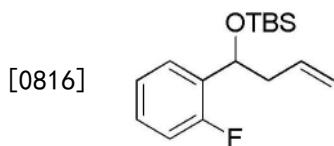
实施例 62

[0812] 环丙基-[(5S,7S)-7-氟-5-(2-氟苯基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]甲酮



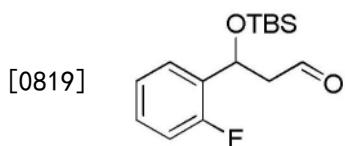
[0814] 步骤1:1-(2-氟苯基)丁-3-烯-1-醇

[0815] 在0℃在氮气气氛下,向2-氟苯甲醛(15.0g,120.86mmol)在四氢呋喃(250mL)中的溶液中,加入烯丙基溴化镁(1.0M,于四氢呋喃中,150.0mL,150.0mmol)。加入后,将混合物温热至25℃并且搅拌2小时,然后通过加入氯化铵饱和水溶液(100mL)猝灭。将所得混合物用乙酸乙酯(2x100mL)萃取。将合并的有机层用硫酸钠干燥,并且在减压下浓缩。将残余物通过柱层析纯化(硅胶,100-200目,在石油醚中的0至5%乙酸乙酯),得到1-(2-氟苯基)丁-3-烯-1-醇(6.0g,24%),为黄色油状物。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.49-7.27 (m, 1H), 7.29-7.12 (m, 2H), 7.05-7.00 (m, 1H), 5.89-5.80 (m, 1H), 5.20-5.13 (m, 2H), 5.15-5.07 (m, 1H), 2.66-2.55 (m, 1H), 2.57-5.48 (m, 1H)。



[0817] 步骤2:叔丁基((1-(2-氟苯基)丁-3-烯-1-基)氧基)二甲基硅烷

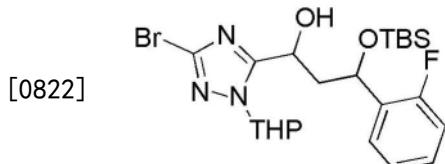
[0818] 向1-(2-氟苯基)丁-3-烯-1-醇(6.0g,36.1mmol)在二氯甲烷(50mL)中的溶液中,加入咪唑(4.9g,72.2mmol)和叔丁基二甲基氯硅烷(7.1g,146.9mmol)。将反应混合物在25℃搅拌16小时,并且通过加入水(100mL)猝灭。将混合物用二氯甲烷(2x100mL)萃取。将合并的有机层用盐水(100mL)洗涤,用硫酸钠干燥,并且在减压下浓缩。将残余物通过柱层析纯化(硅胶,100-200目,100%石油醚),得到叔丁基-[1-(2-氟苯基)丁-3-烯氧基]-二甲基-硅烷(8.5g,84%),为浅色油状物。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.60-7.36 (m, 1H), 7.34-7.18 (m, 2H), 7.13-7.02 (m, 1H), 5.97-5.85 (m, 1H), 5.21-5.07 (m, 3H), 2.60-2.48 (m, 2H), 0.99 (s, 9H), 0.15 (s, 3H), 0.00 (s, 3H)。



[0820] 步骤3:3-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-3-(2-氟苯基)丙醛

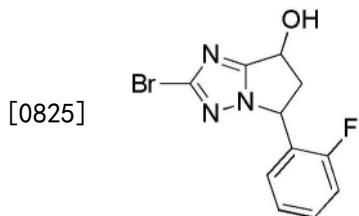
[0821] 向叔丁基-[1-(2-氟苯基)丁-3-烯氧基]-二甲基-硅烷(8.50g,30.3mmol)在水(100mL)和四氢呋喃(100mL)中的溶液中,加入四氧化锇(0.15g,0.6mmol)。在25℃搅拌30分钟后,在2小时内分若干小份加入高碘酸钠(25.90g,121.2mmol)。将所得混合物在25℃搅拌

2小时,并且通过加入冷的硫代硫酸钠饱和水溶液(100mL)猝灭。将混合物搅拌30分钟,然后用乙酸乙酯(3x200mL)萃取。将合并的有机层用水(50mL)、盐水(50mL)洗涤,用硫酸钠干燥,并且在减压下浓缩。将残余物通过柱层析纯化(硅胶,100-200目,在石油醚中的0至5%乙酸乙酯),得到3-[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基-3-(2-氟苯基)丙醛(5.5g,64%),为黑色油状物。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 9.84-9.77 (m, 1H), 7.53-7.51 (m, 1H), 7.31-7.24 (m, 1H), 7.21-7.13 (m, 1H), 7.09-6.98 (m, 1H), 5.58-5.55 (m, 1H), 2.85-2.80 (m, 1H), 2.74-2.64 (m, 1H), 0.92-0.85 (m, 9H), 0.09 (s, 3H), -0.09 (s, 3H)。



[0823] 步骤4:1-(3-溴-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-1,2,4-三唑-5-基)-3-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-3-(2-氟苯基)丙-1-醇

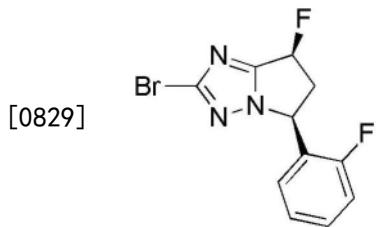
[0824] 在氮气气氛下,向3,5-二溴-1-四氢吡喃-2-基-1,2,4-三唑(6.3g,20.1mmol)在四氢呋喃(50mL)中的冷却(-78℃)溶液中加入正丁基锂(2.5M,于己烷中,8.6mL,21.4mmol)。将混合物在-78℃搅拌30分钟,然后逐滴加入3-[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基-3-(2-氟苯基)丙醛(5.5g,19.5mmol)在四氢呋喃(25mL)中的溶液。加入后,将混合物在-78℃搅拌1.5小时,然后通过加入氯化铵饱和水溶液(50mL)猝灭。将所得混合物用乙酸乙酯(2x100mL)萃取。将合并的有机层用硫酸钠干燥,并且在减压下浓缩。将残余物通过柱层析纯化(硅胶,100-200目,在石油醚中的0至10%乙酸乙酯),得到1-(5-溴-2-四氢吡喃-2-基-1,2,4-三唑-3-基)-3-[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基-3-(2-氟苯基)丙-1-醇(8.0g,80%),为黄色油状物。在下一个步骤中原样使用。



[0826] 步骤5:2-溴-5-(2-氟苯基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-7-醇

[0827] 将1-(5-溴-2-四氢吡喃-2-基-1,2,4-三唑-3-基)-3-[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基-3-(2-氟苯基)丙-1-醇(8.0g,15.55mmol)和三氟乙酸(30.0mL)在二氯甲烷(3.0mL)中的混合物在50℃搅拌5小时,并且在减压下浓缩。通过加入碳酸氢钠饱和水溶液将残余物调整至pH=9,并且用二氯甲烷(2x50mL)萃取。将合并的有机层用水(50mL)、盐水(50mL)洗涤,用硫酸钠干燥,并且在减压下浓缩。将残余物通过柱层析纯化(硅胶,100-200目,在石油醚中的0至30%乙酸乙酯),得到2-溴-5-(2-氟苯基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-7-醇(2.0g,43%),为浅黄色固体。LCMS R_T=0.505min, m/z=298.1 [M+H]⁺。

[0828] LCMS(在水中的10至80%乙腈+0.03%三氟乙酸,在2.0分钟内)保留时间0.505min, ESI+实测值 [M+H]=298.1。



[0830] 步骤6: (5S,7S)-2-溴-7-氟-5-(2-氟苯基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑

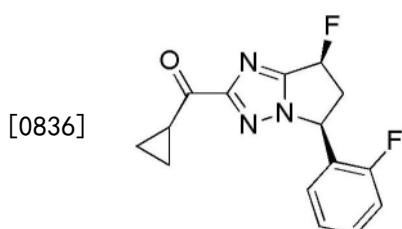
[0831] 在0℃向2-溴-5-(2-氟苯基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-7-醇(750mg, 2.52mmol)在甲苯(20mL)中的溶液中,加入三氟化二乙基氨基硫(1.62g, 10.06mmol)。将反应混合物在0℃搅拌1小时,然后在0℃缓慢加入冰水(20mL)中。将混合物用二氯甲烷(2x50mL)萃取。将合并的有机层用水(50mL)、盐水(50mL)洗涤,用硫酸钠干燥,并且在减压下浓缩。将残余物通过柱层析纯化(硅胶,100-200目,在石油醚中的0至15%乙酸乙酯),得到外消旋-(5S,7S)-2-溴-7-氟-5-(2-氟苯基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑(250mg,33%),为浅黄色固体。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.40-7.27 (q, J=6.6Hz, 1H), 7.20-7.10 (m, 2H), 7.01-6.97 (m, 1H), 6.10-5.89 (m, 1H), 5.84-5.75 (m, 1H), 3.70-3.53 (m, 1H), 2.96-2.75 (m, 1H)。LCMS R_T=1.112min, m/z=300.0 [M+H]⁺。

[0832] LCMS(在水中的10至80%乙腈+0.03%三氟乙酸,在2.0分钟内)保留时间1.112min, ESI+实测值[M+H]=300.0。

[0833] 将该顺式混合物通过手性SFC进一步分离,得到经专断归属的:

[0834] (5S,7S)-2-溴-7-氟-5-(2-氟苯基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑(峰2,保留时间=3.408min)(100mg,40%),为白色固体。(还收集5R,7R-异构体(峰1,保留时间=3.139min)(100mg,40%)。

[0835] SFC条件:柱:ChiralPak AD-3 150×4.6mm I.D.3μm;流动相:A:C02 B:乙醇(0.05%DEA);梯度:5%至40%的B,5分钟,并且保持40%,2.5分钟,然后是5%的B,2.5分钟;流速:2.5mL/min;柱温:35℃。



[0837] 步骤7:环丙基-[(5S,7S)-7-氟-5-(2-氟苯基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]甲酮

[0838] 在-78℃在氮气气氛下,向(5S,7S)-2-溴-7-氟-5-(2-氟苯基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑(100mg,0.33mmol)和N-甲氧基-N-甲基-环丙烷甲酰胺(86mg,0.67mmol)在四氢呋喃(10mL)中的溶液中,加入正丁基锂(2.5M,于己烷中,0.27mL,0.67mmol)。将混合物在-78℃搅拌2小时,并且通过加入氯化铵饱和水溶液(20mL)猝灭。将所得混合物用乙酸乙酯(3x15mL)萃取。将合并的有机层用硫酸钠干燥,并且在减压下浓缩。将残余物通过RP-HPLC纯化(乙腈35-65%/在水中的0.05%氢氧化铵),得到经专断归属的环丙基-[(5S,7S)-7-氟-5-(2-氟苯基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]

甲酮(7.2mg,7%)，为黄色固体。 ^1H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 7.47-7.41 (m, 1H), 7.25-7.18 (m, 2H), 7.16-7.13 (m, 1H), 6.22-6.06 (m, 1H), 5.92-5.88 (m, 1H), 3.85-3.78 (m, 1H), 3.08-3.02 (m, 1H), 2.93-2.78 (m, 1H), 1.22-1.17 (m, 2H), 1.15-1.09 (m, 2H)。LCMS R_T=1.043min, m/z = 290.2 [M+H]⁺。

[0839] LCMS (在水中的10至80%乙腈+0.03%碳酸氢铵，在3.0分钟内) 保留时间 1.043min, ESI+实测值 [M+H] = 290.2。

[0840] 方法45



实施例 63

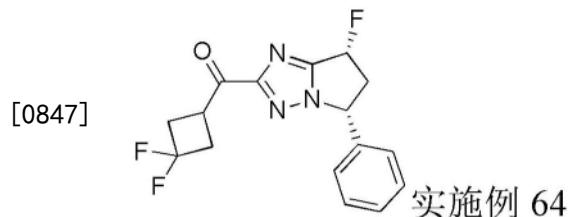
[0842] (S)-环丙基(5-(2-氟苯基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基)甲酮

[0843] 在-78℃,在氮气气氛下,向(5S)-5-(2-氟苯基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-甲酸乙酯(100mg,0.36mmol)在四氢呋喃(3mL)中的溶液中,逐滴加入环丙基溴化镁(0.5M,于四氢呋喃中,0.72mL,0.36mmol)。加入后,将混合物在-78℃搅拌1小时,然后通过加入氯化铵饱和水溶液(10mL)猝灭。将所得混合物用乙酸乙酯(2x10mL)萃取。将合并的有机层用硫酸钠干燥,并且在减压下浓缩。将残余物通过RP-HPLC纯化(乙腈40-50%/在水中的0.05%氢氧化铵),得到环丙基-[(5S)-5-(2-氟苯基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]甲酮(50mg,51%),为白色固体(80%ee)。将产物通过手性SFC进一步纯化,得到经专断归属的(S)-环丙基(5-(2-氟苯基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基)甲酮(17.5mg,34%),为褐色油状物。 ^1H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 7.44-7.35 (m, 1H), 7.23-7.16 (m, 3H), 5.81-5.77 (m, 1H), 3.37-3.29 (m, 1H), 3.21-3.03 (m, 2H), 2.99-2.93 (m, 1H), 2.77-2.65 (m, 1H), 1.16-1.09 (m, 2H), 1.09-1.00 (m, 2H)。LC-MS R_T=0.699min, m/z = 272.1 [M+H]⁺。

[0844] LCMS (在水中的5至95%乙腈+0.03%三氟乙酸,在1.5分钟内) 保留时间0.699min, ESI+实测值 [M+H] = 272.1。

[0845] SFC条件:柱:ChiralPak AD-3 150×4.6mm I.D. 3μm;流动相:A:CO₂B:乙醇(0.05%DEA);梯度:5%至40%的B,5-5分钟,并且保持40%,3分钟,然后是5%的B,1.5分钟;流速:2.5mL/min;柱温:40℃。

[0846] 方法46



实施例 64

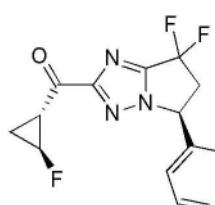
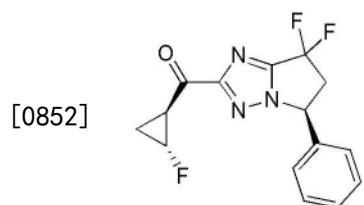
[0848] (3,3-二氟环丁基)((5R,7R)-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基)甲酮

[0849] 在-78℃,向3,3-二氟-N-甲氧基-N-甲基-环丁烷甲酰胺(76mg,0.43mmol)和(5R,

7R)-2-溴-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑(60mg,0.21mmol)在四氢呋喃(13mL)中的溶液中,逐滴加入正丁基锂(2.5M,于己烷中,0.26mL,0.64mmol)。加入后,将混合物在-78℃搅拌2小时,并且通过加入氯化铵饱和水溶液(25mL)猝灭。将混合物用乙酸乙酯(3x25mL)萃取。将合并的有机层用硫酸钠干燥,并且在减压下浓缩。将残余物通过RP-HPLC纯化(乙腈20-45% /在水中的0.225% 盐酸),得到经专断归属的(3,3-二氟环丁基)-[(5R,7R)-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]甲酮(11.0mg,16%),为白色固体。¹H NMR(400MHz,CD₃OD) δ 7.43-7.38(m,3H), 7.29-7.27(m,2H), 6.19-6.17(m,0.5H), 6.05-6.03(m,0.5H), 5.64-5.63(m,1H), 3.94-3.93(m,1H), 3.79-3.75(m,1H), 2.90-2.82(m,5H)。LCMS R_T=1.904min, m/z=322.1[M+H]⁺。

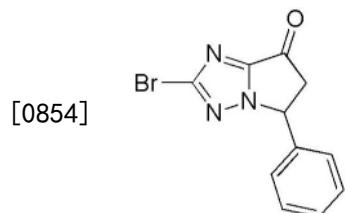
[0850] LCMS(在水中的10至80%乙腈+0.1%氨水,在3.0分钟内)保留时间1.904min,ESI+实测值[M+H]=322.1。

[0851] 方法47



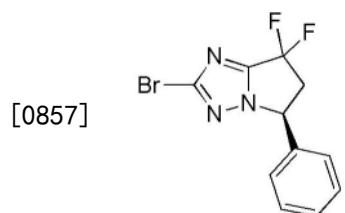
实施例 66 和 67

[0853] [(5S)-7,7-二氟-5-苯基-5,6-二氢吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]-[(1S,2R)-2-氟环丙基]甲酮以及[(5S)-7,7-二氟-5-苯基-5,6-二氢吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]-[(1R,2S)-2-氟环丙基]甲酮



[0855] 步骤1:2-溴-5-苯基-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-7(6H)-酮

[0856] 向2-溴-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-7-醇(2.0g,7.14mmol)在二氯甲烷(100mL)中的溶液中,加入氯铬酸吡啶鎓盐(1.7g,7.85mmol)。将混合物在20℃搅拌18小时,然后过滤。将滤液在减压下浓缩,并且将残余物通过柱层析纯化(硅胶,100-200目,在石油醚中的0至30%乙酸乙酯),得到2-溴-5-苯基-5,6-二氢吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-7-酮(1.8g,88%),为白色固体。在下一个步骤中直接使用。



[0858] 步骤2:(S)-2-溴-7,7-二氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑

[0859] 在0℃,向2-溴-5-苯基-5,6-二氢吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-7-酮(1.7g,6.11mmol)在二氯甲烷(80mL)中的冷却溶液中,加入三氟化二乙基氨基锍(7.88mL,61.13mmol)。在25℃搅拌2小时后,将混合物倒入冰水(10mL)中并且用二氯甲烷(2x100mL)

萃取。将合并的有机层用硫酸钠干燥，并且在减压下浓缩。将残余物通过柱层析纯化(硅胶，100-200目，在石油醚中的0至30%乙酸乙酯)，得到外消旋的2-溴-7,7-二氟-5-苯基-5,6-二氢吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑(1.5g,82%)，为粉色固体。LC-MS $R_T=0.774\text{min}$, $m/z=303.1[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0860] LCMS(在水中的5至95%乙腈+0.03%三氟乙酸，在1.5分钟内)保留时间0.774min, ESI+实测值 $[\text{M}+\text{H}] = 303.1$ 。

[0861] 将外消旋材料(950mg,3.17mmol)通过手性SFC进一步分离，得到经专断归属的：

[0862] (5R)-2-溴-7,7-二氟-5-苯基-5,6-二氢吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑(峰1,保留时间=2.308min)(410mg,43%)，为浅褐色固体。

[0863] (5S)-2-溴-7,7-二氟-5-苯基-5,6-二氢吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑(峰2,保留时间=2.614min)(440mg,46%)，为浅褐色固体。

[0864] SFC条件：柱：0J(250mm*50mm,10μm)；流动相：A： CO_2 B：0.1% $\text{NH}_3\text{H}_2\text{O}$ EtOH；梯度：20%至20%的B；流速：180mL/min，柱温：40℃。



[0866] 步骤3：[(5S)-7,7-二氟-5-苯基-5,6-二氢吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]-[(1S,2R)-2-氟环丙基]甲酮和[(5S)-7,7-二氟-5-苯基-5,6-二氢吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]-[(1R,2S)-2-氟环丙基]甲酮

[0867] 在-78℃，在氮气气氛下，向(5S)-2-溴-7,7-二氟-5-苯基-5,6-二氢吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑(200mg,0.67mmol)和反式-2-氟-N-甲氧基-N-甲基-环丙烷甲酰胺(196mg,1.33mmol)在四氢呋喃(10mL)中的混合物中，逐滴加入正丁基锂(2.5M,于己烷中,0.8mL,2.0mmol)。加入后，将混合物在-78℃搅拌1小时，然后通过加入氯化铵饱和水溶液(20mL)猝灭。将混合物用乙酸乙酯(3x15mL)萃取。将合并的有机层在减压下浓缩至干燥，得到粗产物将其通过RP-HPLC纯化(乙腈45-75%/在水中的0.05%氢氧化铵)，得到[(5S)-7,7-二氟-5-苯基-5,6-二氢吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]-[反式-2-氟环丙基]甲酮(50mg,24%)，为褐色油状物。将该外消旋材料通过手性SFC分离，得到经专断归属的：

[0868] [(5S)-7,7-二氟-5-苯基-5,6-二氢吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]-[(1S,2R)-2-氟环丙基]甲酮(峰1,保留时间=2.365min)(15.1mg,30%)，为白色固体。 $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CD_3OD) δ 7.49-7.44(m,3H), 7.33-7.30(m,2H), 5.99-5.92(m,1H), 5.02-5.00(m,0.5H), 4.86-4.82(m,0.5H), 3.89-3.86(m,1H), 3.51-3.47(m,1H), 3.34-3.33(m,0.5H), 3.32-3.22(m,0.5H), 1.78-1.70(m,1H), 1.63-1.57(m,1H)。LC-MS $R_T=0.822\text{min}$, $m/z=308.0[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0869] LCMS(在水中的5至95%乙腈+0.03%三氟乙酸，在1.5分钟内)保留时间0.822min, ESI+实测值 $[\text{M}+\text{H}] = 308.0$ 。

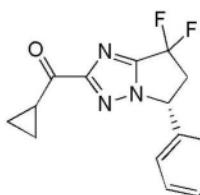
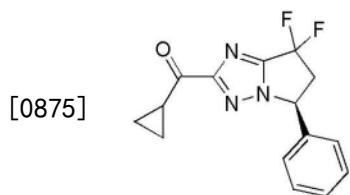
[0870] [(5S)-7,7-二氟-5-苯基-5,6-二氢吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]-[(1R,2S)-2-氟环丙基]甲酮(峰2,保留时间=3.163min)(13.6mg,27%)，为白色固体。

[0871] ^1H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 7.47-7.43 (m, 3H), 7.31-7.29 (m, 2H), 5.98-5.94 (m, 1H), 5.05-4.99 (m, 0.5H), 4.86-4.83 (m, 0.5H), 3.91-3.86 (m, 1H), 3.47-3.45 (m, 1H), 3.34-3.26 (m, 1H), 1.74-1.68 (m, 1H), 1.62-1.56 (m, 1H)。LC-MS $R_T=0.818\text{min}$, m/z = 308.1 [M+H]⁺。

[0872] LCMS (在水中的5至95%乙腈+0.03%三氟乙酸, 在1.5分钟内) 保留时间0.818min, ESI+实测值 [M+H] = 308.1。

[0873] SFC条件:柱:柱:AD (250mm*30mm, 5μm);流动相:A:CO₂ B:0.1%NH₃H₂O EtOH;梯度:20%至20%的B;流速:50mL/min;柱温:40℃。

[0874] 方法48



实施例 68

[0876] 环丙基-[(5S) -7,7-二氟-5-苯基-5,6-二氢吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]甲酮和环丙基-[(5R) -7,7-二氟-5-苯基-5,6-二氢吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]甲酮

[0877] 在-78℃, 在氮气气氛下, 向7,7-二氟-N-甲氧基-N-甲基-5-苯基-5,6-二氢吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-甲酰胺(100mg, 0.32mmol)在四氢呋喃(10mL)中的溶液中, 加入环丙基溴化镁(0.5M, 于四氢呋喃中, 2.6mL, 1.3mmol)。将混合物在-78℃搅拌2小时, 并且通过加入氯化铵饱和水溶液(10mL)猝灭。将所得混合物用乙酸乙酯(3x10mL)萃取。将合并的有机层用硫酸钠干燥, 并且在减压下浓缩。将残余物通过柱层析纯化(硅胶, 100-200目, 在石油醚中的0至30%乙酸乙酯), 得到环丙基-(7,7-二氟-5-苯基-5,6-二氢吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基)甲酮(60mg, 64%), 为白色固体。 ^1H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.38-7.31 (m, 3H), 7.16-7.11 (m, 2H), 5.66-5.60 (m, 1H), 3.73-3.61 (m, 1H), 3.23-3.11 (m, 1H), 3.00-2.96 (m, 1H), 1.31-1.19 (m, 2H), 1.11-0.96 (m, 2H)。

[0878] 将该外消旋物通过手性SFC进一步分离, 得到经专断归属的:

[0879] 环丙基-[(5S) -7,7-二氟-5-苯基-5,6-二氢吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]甲酮(峰2, 保留时间=2.971min) (22.4mg, 37%), 为白色固体。 ^1H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.45-7.41 (m, 3H), 7.23-7.21 (m, 2H), 5.73-5.68 (m, 1H), 3.75-3.70 (m, 1H), 3.31-3.19 (m, 1H), 3.09-3.04 (m, 1H), 1.37-1.32 (m, 2H), 1.14-1.09 (m, 2H)。LCMS $R_T=1.238\text{min}$, m/z = 290, 2 [M+H]⁺。

[0880] LCMS (在水中的10至80%乙腈+0.1%氨水, 在3.0分钟内) 保留时间1.238min, ESI⁺实测值 [M+H] = 290.2。

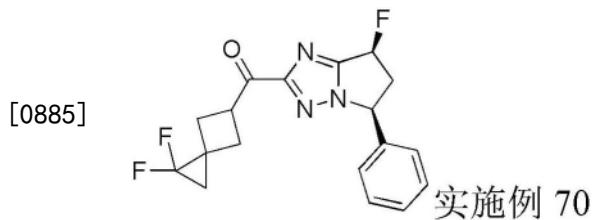
[0881] 环丙基-[(5R) -7,7-二氟-5-苯基-5,6-二氢吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]甲酮(峰1, 保留时间=2.677min) (24.7mg, 41%), 为白色固体。 ^1H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.45-7.41 (m, 3H), 7.23-7.20 (m, 2H), 5.72-5.68 (m, 1H), 3.81-3.66 (m, 1H), 3.28-3.21 (m, 1H), 3.09-3.05 (m, 1H), 1.37-1.27 (m, 2H), 1.17-1.05 (m, 2H)。LCMS $R_T=1.239\text{min}$, m/z = 290.2 [M+H]⁺。

[0882] LCMS (在水中的10至80%乙腈+0.1%氨水, 在3.0分钟内) 保留时间1.239min, ESI⁺实测值 [M+H] = 290.2。

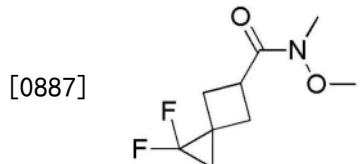
[0883] SFC条件:柱:Chiralcel OJ (250mm*30mm, 5μm);流动相:A:CO₂ B:乙醇(0.1%

$\text{NH}_3\text{H}_2\text{O}$) ; 梯度: 25% 至 25% 的 B, 5分钟: 2.5mL/min; 柱温: 35℃。

[0884] 方法49

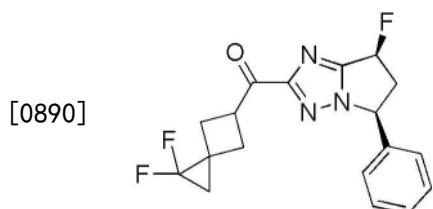


[0886] (2,2-二氟螺[2.3]己-5-基)-[(5S,7S)-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]甲酮



[0888] 步骤1: 1,1-二氟-N-甲氧基-N-甲基螺[2.3]己烷-5-甲酰胺

[0889] 将1-羟基苯并三唑(83mg, 0.62mmol)、N,N-二甲基羟胺盐酸盐(180mg, 1.85mmol)、2,2-二氟螺[2.3]己烷-5-甲酸(200mg, 1.23mmol)、1-(3-二甲基氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐(284mg, 1.48mmol)和N,N-二异丙基乙胺(478mg, 3.70mmol)在二氯甲烷(10mL)中的混合物在25℃搅拌12小时, 并且用水(30mL)稀释。将混合物用乙酸乙酯(3x15mL)萃取。将合并的有机层用盐水(20mL)洗涤, 并且在减压下浓缩。将残余物通过柱层析纯化(硅胶, 100-200目, 在石油醚中的0至30%乙酸乙酯), 得到2,2-二氟-N-甲氧基-N-甲基-螺[2.3]己烷-5-甲酰胺(130mg, 51%), 为无色油状物。 ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ 3.67(s, 3H), 3.65-3.51(m, 1H), 3.21(s, 3H), 2.78-2.68(m, 1H), 2.57-2.47(m, 1H), 2.48-2.37(m, 1H), 2.28-2.17(m, 1H), 1.32-1.13(m, 2H)。



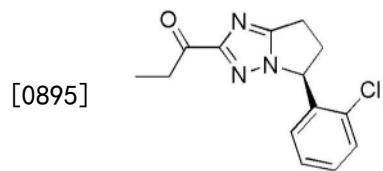
[0891] 步骤2: (2,2-二氟螺[2.3]己-5-基)-[(5S,7S)-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]甲酮

[0892] 在氮气气氛下, 向(5S,7S)-2-溴-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑(50mg, 0.18mmol)和2,2-二氟-N-甲氧基-N-甲基-螺[2.3]己烷-5-甲酰胺(73mg, 0.35mmol)在四氢呋喃(10mL)中的冷却(-78℃)溶液中, 加入正丁基锂(2.5M, 于正己烷中, 0.28mL, 0.71mmol)。将混合物在-78℃搅拌2小时, 并且通过加入氯化铵饱和水溶液(10mL)猝灭。将所得混合物用乙酸乙酯(3x10mL)萃取。将合并的有机层用硫酸钠干燥, 并且在减压下浓缩。将残余物通过RP-HPLC纯化(乙腈47-77%/在水中的0.2%甲酸), 得到(2,2-二氟螺[2.3]己-5-基)-[(5S,7S)-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]甲酮(10.8mg, 17%), 为白色固体。 ^1H NMR(400MHz, CD_3OD) δ 7.43-7.38(m, 3H), 7.28-7.26(m, 2H), 6.18-6.02(m, 1H), 5.64-5.62(m, 1H), 4.24-4.08(m, 1H), 3.87-3.64(m, 1H), 2.91-2.74(m, 1H), 2.68-2.28(m, 4H), 1.32-1.23(m, 2H)。LCMS R_T=1.281和1.298min, m/z=348.1[M+]

$\text{H}]^+$ 。

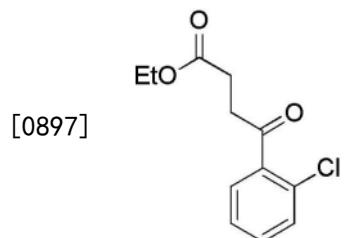
[0893] LCMS (在水中的5至95%乙腈+0.03%三氟乙酸,在1.5分钟内) 保留时间1.281和1.298min, ESI+实测值 $[\text{M}+\text{H}] = 348.1$

[0894] 方法50



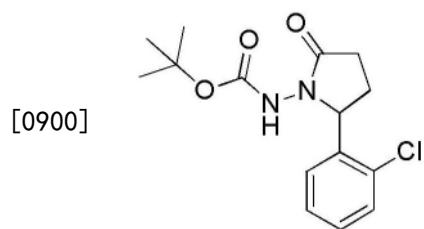
实施例 71

[0896] 1-[(5S)-5-(2-氯苯基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]丙-1-酮



[0898] 步骤1: 4-(2-氯苯基)-4-氧代丁酸乙酯

[0899] 在-60℃, 向2-氯苯乙酮(100.0g, 646.87mmol)、1,3-二甲基-3,4,5,6-四氢-2(1h)-嘧啶酮(156.4mL, 1293.70mmol)在四氢呋喃(500mL)中的溶液中, 加入[双(三甲基甲硅烷基)氨基]锂(1.0M, 于四氢呋喃中, 711.6mL, 711.56mmol)。将混合物在-60℃搅拌100分钟, 并且快速加入溴乙酸乙酯(143.5mL, 1293.7mmol)。将所述混合物温热至25℃并且搅拌15小时。通过加入水(400mL)将反应猝灭, 并且用乙酸乙酯(3x1000mL)萃取。将合并的有机层用水(2x500mL)、盐水(1500mL)洗涤, 用硫酸钠干燥, 并且在减压下浓缩。将残余物通过柱层析纯化(硅胶, 100-200目, 在石油醚中的0至10%乙酸乙酯), 得到4-(2-氯苯基)-4-氧代-丁酸乙酯(50.0g, 32%), 为无色油状物。在下一个步骤中直接使用。

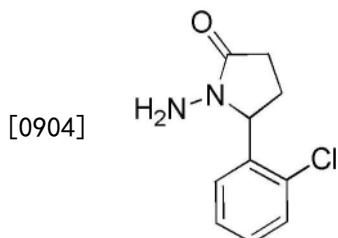


[0901] 步骤2: (2-(2-氯苯基)-5-氧代吡咯烷-1-基)氨基甲酸叔丁酯

[0902] 向4-(2-氯苯基)-4-氧代-丁酸乙酯(10.0g, 41.55mmol)在乙酸(33mL)和四氢呋喃(100mL)中的溶液中, 加入肼甲酸叔丁酯(11.0g, 83.10mmol)。将混合物在85℃搅拌12小时, 并且加入氰基硼氢化钠(7.8g, 124.65mmol)。将所得混合物在85℃搅拌另外12小时, 并且在减压下浓缩。将残余物用水(100mL)稀释, 并且用乙酸乙酯(3x80mL)萃取。将合并的有机层用饱和碳酸钠(80mL)、盐酸(2M, 80mL)洗涤, 用硫酸钠干燥, 并且在减压下浓缩。将残余物通过柱层析纯化(硅胶, 100-200目, 在石油醚中的20至50%乙酸乙酯), 得到N-[2-(2-氯苯基)-5-氧代-吡咯烷-1-基]氨基甲酸叔丁酯(5.0g, 39%), 为浅黄色油状物。LCMS $R_T = 0.840\text{min}$, $m/z = 255.0 [\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0903] LCMS (在水中的5至95%乙腈+0.03%三氟乙酸, 在1.5分钟内) 保留时间0.840min,

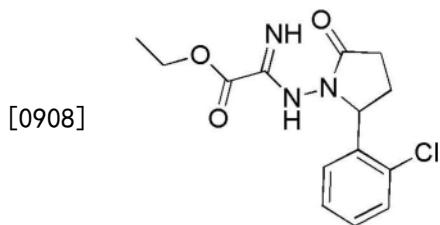
ESI+实测值 $[M-55] = 255.0$ 。



[0905] 步骤3:1-氨基-5- (2-氯苯基) 吡咯烷-2-酮

[0906] 将N- [2- (2-氯苯基) -5- 氧代-吡咯烷-1-基]氨基甲酸叔丁酯(5.0g, 16.09mmol)在盐酸(4.0M, 于1,4-二噁烷中, 40.2mL, 160.89mmol)中的溶液在25°C搅拌12小时并且过滤。将滤饼用乙酸乙酯(20mL)洗涤, 并且溶于水(20mL)中。通过加入碳酸氢钠饱和水溶液将溶液调整至pH=9, 并且用二氯甲烷(4x50mL)萃取。将合并的有机层用硫酸钠干燥, 并且在减压下浓缩, 得到粗制的1-氨基-5- (2-氯苯基) 吡咯烷-2-酮(3.3g, 97%), 为白色固体。LCMS $R_t = 0.615\text{min}$, $m/z = 211.0 [M+H]^+$ 。

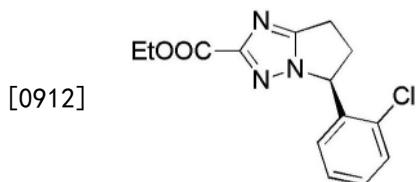
[0907] LCMS (在水中的5至95%乙腈+0.03%三氟乙酸, 在1.5分钟内) 保留时间0.615min, ESI+实测值 $[M+H] = 211.0$ 。



[0909] 步骤4:1-氨基-5- (2-氯苯基) 吡咯烷-2-酮

[0910] 将1-氨基-5- (2-氯苯基) 吡咯烷-2-酮(3.3g, 15.67mmol)和2-乙氧基-2-亚氨基-乙酸乙酯(4.6g, 31.33mmol)在乙醇(50mL)中的混合物在70°C搅拌18小时, 并且在减压下浓缩, 得到粗制的2- [[2- (2-氯苯基) -5- 氧代-吡咯烷-1-基]氨基]-2- 亚氨基-乙酸乙酯(4.8g, 99%), 为褐色油状物。LCMS $R_t = 0.675\text{min}$, $m/z = 310.0 [M+H]^+$ 。

[0911] LCMS (在水中的5至95%乙腈+0.03%三氟乙酸, 在1.5分钟内) 保留时间0.675min, ESI+实测值 $[M+H] = 310.0$ 。



[0913] 步骤5: (S) -5- (2-氯苯基) -6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-甲酸乙酯

[0914] 将2- [[2- (2-氯苯基) -5- 氧代-吡咯烷-1-基]氨基]-2- 亚氨基-乙酸乙酯(4.8g, 15.5mmol)和磷酰氯(21.4g, 139.5mmol)的混合物在100°C搅拌3小时, 并且冷却至25°C。将混合物小心地倒入水(100mL)中并且用乙酸乙酯(3x50mL)萃取。将合并的有机层用硫酸钠干燥并且浓缩。将残余物通过柱层析纯化(硅胶, 100-200目, 在石油醚中的0至40%乙酸乙酯), 得到5- (2-氯苯基) -6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-甲酸乙酯(3.0g,

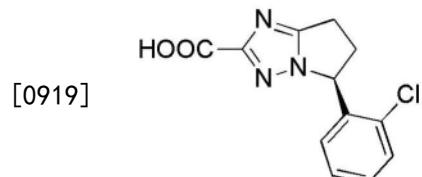
66%) ,为褐色油状物。LCMS $R_T=0.741\text{min}, m/z=292.1 [\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0915] LCMS(在水中的5至95%乙腈+0.03%三氟乙酸,在1.5分钟内)保留时间0.741min, ESI+实测值 $[\text{M}+\text{H}]=292.1$ 。

[0916] 将上述外消旋材料(1.0g,3.43mmol)通过SFC进一步分离,得到经专断归属的:

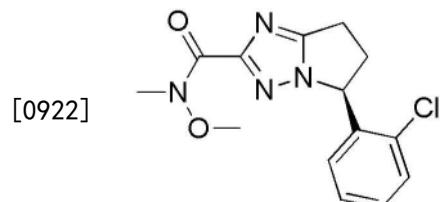
[0917] (S)-5-(2-氯苯基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-甲酸乙酯(峰2,保留时间=4.111min)(400mg,40%)和(R)-5-(2-氯苯基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-甲酸乙酯(峰1,保留时间=3.762min)(400mg,40%),两者均为黄色固体。

[0918] SFC条件:柱:AD-3(250mm*30mm,5μm);条件:0.1%NH₃H₂O EtOH;开始B 30%结束B 30%;流速(60mL/min),柱温40℃。



[0920] 步骤6:(S)-5-(2-氯苯基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-甲酸将(S)-5-(2-氯苯基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-甲酸乙酯(400mg,1.37mmol)和一水合氢氧化锂(287mg,6.86mmol)在乙醇(2mL)、水(2mL)和四氢呋喃(2mL)中的混合物在25℃搅拌12小时,并且在减压下浓缩。将残余物用冰水(2mL)稀释,并且通过加入盐酸(2M)调整至pH=3。通过过滤收集固体产物,并且用乙腈洗涤,得到粗制的(S)-5-(2-氯苯基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-甲酸(350mg,97%),为白色固体。LCMS $R_T=0.642\text{min}, m/z=264.0 [\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0921] LCMS(在水中的5至95%乙腈+0.03%三氟乙酸,在1.5分钟内)保留时间0.642min, ESI+实测值 $[\text{M}+\text{H}]=264.0$ 。

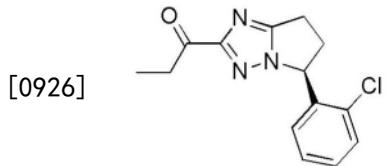


[0923] 步骤7:(S)-5-(2-氯苯基)-N-甲氧基-N-甲基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-甲酰胺

[0924] 将1-羟基苯并三唑(215mg,1.59mmol)、N,N-二甲基羟胺盐酸盐(194mg,1.99mmol)、(S)-5-(2-氯苯基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-甲酸(350mg,1.33mmol)、1-(3-二甲基氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐(305mg,1.59mmol)和N,N-二异丙基乙胺(515mg,3.98mmol)在二氯甲烷(8mL)中的混合物在25℃搅拌12小时。将反应用水(15mL)稀释,并且用乙酸乙酯(3x15mL)萃取。将合并的有机层用盐水(2x25mL)洗涤,用硫酸钠干燥,并且在减压下浓缩。将残余物通过柱层析纯化(硅胶,100-200目,在石油醚中的10至35%乙酸乙酯),得到(S)-5-(2-氯苯基)-N-甲氧基-N-甲基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-甲酰胺(300mg,74%),为无色油状物。LCMS $R_T=0.700\text{min}, m/z=307.0 [\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0925] LCMS(在水中的5至95%乙腈+0.03%三氟乙酸,在1.5分钟内)保留时间0.700min,

ESI+实测值 $[M+H] = 307.0$ 。

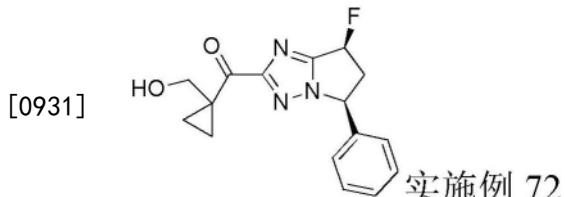


[0927] 步骤8:1-[(5S)-5-(2-氯苯基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]丙-1-酮

[0928] 向(S)-5-(2-氯苯基)-N-甲氧基-N-甲基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-甲酰胺(20mg,0.07mmol)在四氢呋喃(5mL)中的冷却(0℃)溶液中,加入乙基溴化镁(1.0M,于己烷中,0.42mL,0.42mmol)。将混合物在0-5℃搅拌1小时,并且通过加入氯化铵饱和水溶液(5mL)猝灭。将混合物用乙酸乙酯(2x20mL)萃取。将合并的有机层用盐水(10mL)洗涤,用硫酸钠干燥,并且在减压下浓缩。将残余物通过RP-HPLC纯化(乙腈32-62%/在水中的0.2%甲酸),得到1-[(5S)-5-(2-氯苯基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]丙-1-酮(5.7mg,31%),为白色固体。 1H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 7.52-7.50 (m, 1H), 7.38-7.33 (m, 2H), 6.96-6.94 (m, 1H), 5.99-5.96 (m, 1H), 3.40-3.33 (m, 1H), 3.14-3.11 (m, 2H), 3.07-3.03 (m, 2H), 2.68-2.65 (m, 1H), 1.18 (d, J=7.2Hz, 3H)。LCMS R_T=1.185min, m/z=276.1 $[M+H]^+$ 。

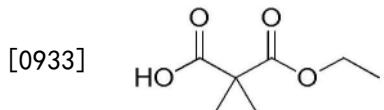
[0929] LCMS(在水中的10至80%乙腈+0.03%三氟乙酸,在2分钟内)保留时间1.185min, ESI+实测值 $[M+H] = 276.1$

[0930] 方法51



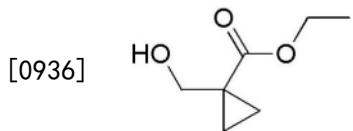
实施例 72

[0932] [1-(羟基甲基)环丙基]-[(5S,7S)-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]甲酮



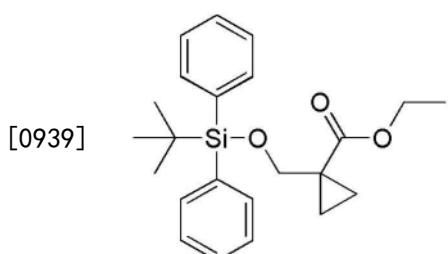
[0934] 步骤1:1-(乙氧基羰基)环丙烷甲酸

[0935] 向1,1-环丙烷二甲酸二乙酯(10.0g,53.7mmol)在乙醇(70mL)和水(35mL)中的混合物中加入氢氧化钠(2.1g,53.7mmol)。将反应在25℃搅拌16小时,并且用乙酸乙酯(60mL)稀释。弃去有机层。通过加入盐酸水溶液(4M)将水相调整至pH=3。将混合物用乙酸乙酯(3x80mL)萃取。将合并的有机层用盐水(30mL)洗涤,用硫酸钠干燥,并且在减压下浓缩,得到粗制的1-乙氧基羰基环丙烷甲酸(6.6g,78%),为无色油状物。 1H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 12.86 (br s, 1H), 4.31-4.17 (m, 2H), 1.87-1.81 (m, 2H), 1.77-1.69 (m, 2H), 1.32-1.24 (m, 3H)。



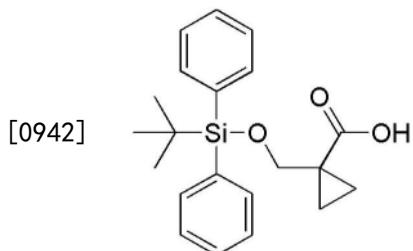
[0937] 步骤2:1-(羟基甲基)环丙烷甲酸乙酯

[0938] 在0℃向1-乙氧基羰基环丙烷甲酸(6.6g,41.7mmol)和三乙胺(6.98mL,50.1mmol)在四氢呋喃(60mL)中的混合物中,逐滴加入氯甲酸异丁酯(8.12mL,62.6mmol)。加入后,将反应在0℃搅拌1小时并且过滤。然后将滤液加入硼氢化钠(1.6g,41.7mmol)在四氢呋喃(40mL)和水(10mL)中的混合物中。将所得混合物在0℃搅拌1小时,并且通过加入10%乙酸(20mL)猝灭。将混合物用乙酸乙酯(3x30mL)萃取。将合并的有机层用盐水(30mL)洗涤,用无水硫酸钠干燥,并且在减压下浓缩。将残余物通过柱层析纯化(硅胶,100-200目,在石油醚中的0至30%乙酸乙酯),得到1-(羟基甲基)环丙烷甲酸乙酯(3.8g,63%),为无色油状物。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 4.17-4.08 (m, 2H), 3.62 (s, 2H), 1.29-1.21 (m, 5H), 0.87-0.84 (m, 2H)。



[0940] 步骤3:1-(((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)甲基)环丙烷甲酸乙酯

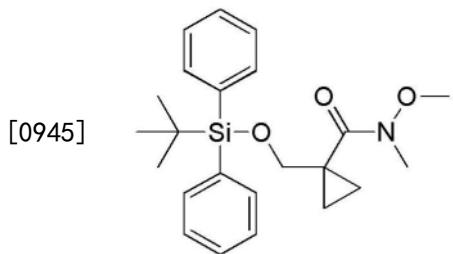
[0941] 在0℃向1-(羟基甲基)环丙烷-1-甲酸乙酯(1.0g,6.94mmol)在N,N-二甲基甲酰胺(20mL)中的搅拌溶液中,加入咪唑(1.4g,20.81mmol)和叔丁基二苯基氯硅烷(3.8g,13.87mmol)。将混合物在25℃搅拌18小时,并且倒入水(30mL)中。将溶液用二氯甲烷(3x20mL)萃取。将合并的有机层用硫酸钠干燥,并且在减压下浓缩。将残余物通过柱层析纯化(硅胶,100-200目,在石油醚中的0至20%乙酸乙酯),得到1-[[叔丁基(二苯基)甲硅烷基]氧基甲基]环丙烷甲酸乙酯(2.3g,87%),为无色油状物。 ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 7.70-7.61 (m, 4H), 7.46-7.35 (m, 6H), 4.15-4.06 (m, 2H), 3.85 (s, 2H), 1.23 (t, $J=7.0\text{Hz}$, 3H), 1.17-1.11 (m, 2H), 1.04 (s, 9H), 0.93-0.87 (m, 2H)。



[0943] 步骤4:1-(((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)甲基)环丙烷甲酸

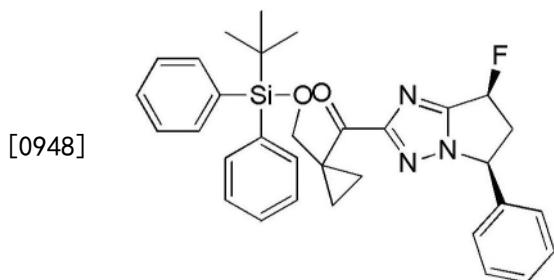
[0944] 将1-[[叔丁基(二苯基)甲硅烷基]氧基甲基]环丙烷甲酸乙酯(1.0g,2.61mmol)和一水合氢氧化锂(438mg,10.46mmol)在四氢呋喃(16mL)、甲醇(16mL)和水(8mL)中的混合物在25℃搅拌18小时。将有机溶剂在减压下移除。将水性残余物用乙酸乙酯(15mL)洗涤,并且在0℃通过加入盐酸水溶液(4M)调整至pH=3。将所得混合物用乙酸乙酯(3x15mL)萃取。将合并的有机层用盐水(10mL)洗涤,用硫酸钠干燥,并且在减压下浓缩,得到粗制的1-[[叔丁

基(二苯基)甲硅烷基]氧基甲基]环丙烷甲酸(950mg,100%)，为粘性浅白色固体。在不进行进一步纯化的情况下将该粗制物用于下一个步骤。



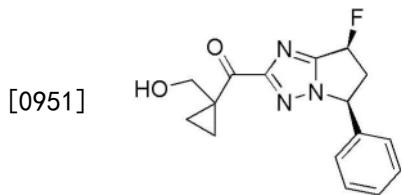
[0946] 步骤5:1-(((叔丁基二苯基甲硅烷基) 氧基) 甲基) -N-甲氧基-N-甲基环丙烷甲酰胺

[0947] 将1-[[[叔丁基(二苯基)甲硅烷基]氧基甲基]环丙烷甲酸(950mg,2.68mmol)、N,O-二甲基羟胺盐酸盐(523mg,5.36mmol)、N,N-二异丙基乙胺(1.43mL,8.04mmol)、1-羟基苯并三唑(217mg,1.61mmol)和1-(3-二甲基氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐(771mg,4.02mmol)在二氯甲烷(20mL)中的混合物在25℃搅拌18小时。将所得混合物倒入水(20mL)中并且用二氯甲烷(3x10mL)萃取。将合并的有机层用硫酸钠干燥，并且在减压下浓缩。将残余物通过制备型TLC纯化(在石油醚中的15%乙酸乙酯, $R_f=0.4$)，得到1-[[[叔丁基(二苯基)甲硅烷基]氧基甲基]-N-甲氧基-N-甲基-环丙烷甲酰胺(700mg,66%)，为无色油状物。 ^1H NMR(400MHz,CDCl₃) δ 7.68-7.63(m,4H), 7.42-7.25(m,6H), 3.79(s,2H), 3.62(s,3H), 3.23(s,3H), 1.04-0.99(m,9H), 0.75-0.71(m,2H)。



[0949] 步骤6:(1-(((叔丁基二苯基甲硅烷基) 氧基) 甲基) 环丙基)((5S,7S)-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基) 甲酮

[0950] 在-78℃,在氮气气氛下,向(5S,7S)-2-溴-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑(100mg,0.35mmol)和1-[[[叔丁基(二苯基)甲硅烷基]氧基甲基]-N-甲氧基-N-甲基-环丙烷甲酰胺(282mg,0.71mmol)在四氢呋喃(2mL)中的混合物中,逐滴加入正丁基锂(2.5M,于己烷中,0.43mL,1.06mmol)。加入后,将混合物在-78℃搅拌1小时,然后通过加入氯化铵饱和水溶液(10mL)猝灭。将混合物用乙酸乙酯(2x10mL)萃取。将合并的有机层用硫酸钠干燥,并且在减压下浓缩。将残余物通过制备型TLC纯化(在石油醚中的50%乙酸乙酯, $R_f=0.4$)，得到[1-[[[叔丁基(二苯基)甲硅烷基]氧基甲基]环丙基]-[(5S,7S)-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]甲酮(60mg,31%)，为浅褐色油状物。

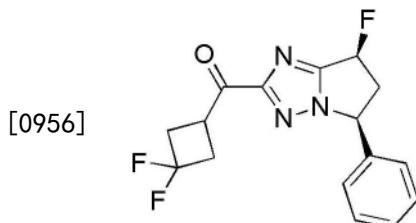


[0952] 步骤7:[1-(羟基甲基)环丙基]-[(5S,7S)-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]甲酮

[0953] 向[1-[[叔丁基(二苯基)甲硅烷基]氧基甲基]环丙基]-[(5S,7S)-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]甲酮(60mg,0.11mmol)在四氢呋喃(3mL)中的溶液中,加入四丁基氟化铵(1.0M,于四氢呋喃中,0.17mL,0.17mmol)。将混合物在25℃搅拌3小时,并且倒入水(10mL)中。将所得混合物用乙酸乙酯(3x10mL)萃取。将合并的有机层用盐水(30mL)洗涤,用硫酸钠干燥,并且在减压下浓缩。将残余物通过RP-HPLC纯化(乙腈25-55% /在水中的0.05% 氢氧化铵),得到经专断归属的[1-(羟基甲基)环丙基]-[(5S,7S)-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]甲酮(7.8mg,18%),为浅褐色油状物。¹H NMR(400MHz,CD₃OD) δ7.44-7.38(m,3H), 7.30-7.26(m,2H), 6.19-6.16(m,0.5H), 6.05-6.02(m,0.5H), 5.65-5.61(m,1H), 3.97-3.85(m,2H), 3.84-3.68(m,1H), 2.87-2.80(m,1H), 1.72-1.67(m,2H), 1.11-1.08(m,2H)。LC-MS R_T=0.695min, m/z=302.1[M+H]⁺。

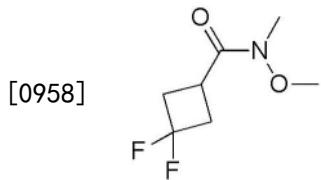
[0954] LCMS(在水中的5至95%乙腈+0.03%三氟乙酸,在1.5分钟内)保留时间0.695min, ESI+实测值[M+H]=302.1。

[0955] 方法52



实施例 73

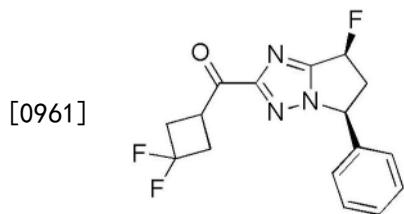
[0957] (3,3-二氟环丁基)((5S,7S)-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基)甲酮



[0959] 步骤1:3,3-二氟-N-甲氧基-N-甲基环丁烷甲酰胺

[0960] 将1-羟基苯并三唑(297mg,2.20mmol)、1-(3-二甲基氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐(845mg,4.41mmol)、3,3-二氟环丁烷甲酸(500mg,3.67mmol)、N,O-二甲基羟胺盐酸盐(537mg,5.51mmol)和N,N-二异丙基乙胺(1187mg,9.18mmol)在二氯甲烷(8mL)中的混合物在25℃搅拌5小时,并且用水(20mL)稀释。将所得混合物用乙酸乙酯(3x20mL)萃取。将合并的有机层用水(2x20mL)、盐水(20mL)洗涤,用硫酸钠干燥,并且在减压下浓缩。将残余物通过柱层析纯化(硅胶,100-200目,在石油醚中的0至30%乙酸乙酯),得到3,3-二氟-N-甲氧基-N-甲基-环丁烷甲酰胺(430mg,65%),为无色油状物。¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ3.67(s,

3H), 3.33-3.22(m, 1H), 3.20(s, 3H), 2.93-2.78(m, 2H), 2.76-2.64(m, 2H)。

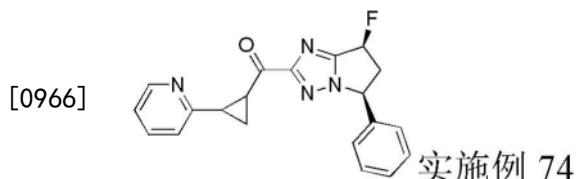


[0962] 步骤2: (3,3-二氟环丁基) ((5S,7S)-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基)甲酮

[0963] 在-78℃向3,3-二氟-N-甲氧基-N-甲基-环丁烷甲酰胺(76mg, 0.43mmol)和(5S, 7S)-2-溴-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑(60mg, 0.21mmol)在四氢呋喃(13mL)中的溶液中,逐滴加入正丁基锂(2.5M,于己烷中,0.26mL, 0.64mmol)。加入后,将混合物在-78℃搅拌2小时,并且通过加入氯化铵饱和水溶液(25mL)猝灭。将混合物用乙酸乙酯(3x25mL)萃取。将合并的有机层用硫酸钠干燥,并且在减压下浓缩。将残余物通过RP-HPLC纯化(乙腈20-45% /在水中的0.225% 盐酸),得到经专断归属的(3,3-二氟环丁基)-[(5S,7S)-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]甲酮(12.4mg, 18%),为白色固体。¹H NMR(400MHz, CD₃OD) δ 7.44-7.39(m, 3H), 7.30-7.28(m, 2H), 6.20-6.17(m, 0.5H), 6.06-6.03(m, 0.5H), 5.66-5.64(m, 1H), 3.97-3.80(m, 1H), 3.78-3.74(m, 1H), 2.91-2.83(m, 5H)。LCMS R_T=1.241min, m/z=322.2[M+H]⁺。

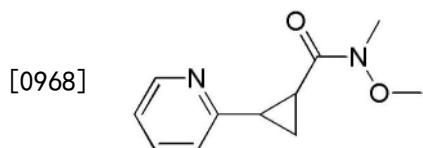
[0964] LCMS(在水中的10至80%乙腈+0.03%三氟乙酸,在2分钟内)保留时间1.241min, ESI+实测值[M+H]=322.2。

[0965] 方法53



实施例 74

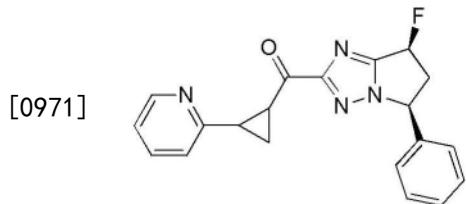
[0967] ((5S,7S)-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基)(2-(吡啶-2-基)环丙基)甲酮



[0969] 步骤1:N-甲氧基-N-甲基-2-(吡啶-2-基)环丙烷甲酰胺

[0970] 将1-羟基苯并三唑(149mg, 1.10mmol)、1-(3-二甲基氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐(423mg, 2.21mmol)、2-(吡啶-2-基)环丙烷甲酸(300mg, 1.84mmol)、N,O-二甲基羟胺盐酸盐(269mg, 2.76mmol)和N,N-二异丙基乙胺(594mg, 4.60mmol)在二氯甲烷(10mL)中的混合物在25℃搅拌16小时,并且用水(20mL)稀释。将所得混合物用乙酸乙酯(3x20mL)萃取。将合并的有机层用水(20mL)、盐水(20mL)洗涤,并且在减压下浓缩。将残余物通过柱层析纯化(硅胶,100-200目,在石油醚中的0至30%乙酸乙酯),得到N-甲氧基-N-甲基-2-(吡啶-2-基)环丙烷甲酰胺(300mg, 79%),为无色油状物。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ 8.47-8.43(m, 1H), 7.57-7.51(m, 1H), 7.27-7.22(m, 1H), 7.10-7.02(m, 1H), 3.68(s, 3H), 3.21(s, 3H), 2.76(s,

1H), 2.61-2.52(m, 1H), 1.63-1.55(m, 2H)。

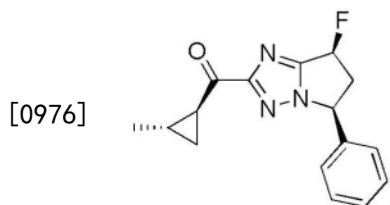


[0972] 步骤2: ((5S,7S)-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基)(2-(吡啶-2-基)环丙基)甲酮

[0973] 在氮气气氛下,向(5S,7S)-2-溴-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑(150mg, 0.53mmol)和N-甲氧基-N-甲基-2-(2-吡啶基)环丙烷甲酰胺(219mg, 1.06mmol)在2-甲基四氢呋喃(3mL)中的冷却(-78°C)溶液中,加入正丁基锂(2.5M,于正己烷中, 0.64mL, 1.6mmol)。将混合物在-78°C搅拌约30分钟,并且通过加入饱和氯化铵溶液(20mL)猝灭。将混合物用乙酸乙酯(3x15mL)萃取。将合并的有机层在减压下浓缩。将残余物通过RP-HPLC纯化(乙腈32-62% /在水中的0.05%氢氧化铵),得到经专断归属的[(5S,7S)-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]-[2-(2-吡啶基)环丙基]甲酮(11.0mg, 6%),为淡粉色固体。¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 8.39-8.37(m, 1H), 7.69-7.65(m, 1H), 7.42-7.31(m, 4H), 7.27-7.17(m, 3H), 6.18-6.02(m, 1H), 5.65-5.61(m, 1H), 3.83-3.67(m, 1H), 3.56-3.51(m, 1H), 2.88-2.73(m, 2H), 1.86-1.79(m, 2H)。LCMS R_T=0.745min, m/z =348.9[M+H]⁺。

[0974] LCMS(在水中的10至80%乙腈+0.1%氨水,在3.0分钟内)保留时间0.745min, ESI+实测值[M+H]⁺=348.9。

[0975] 方法54



实施例 75

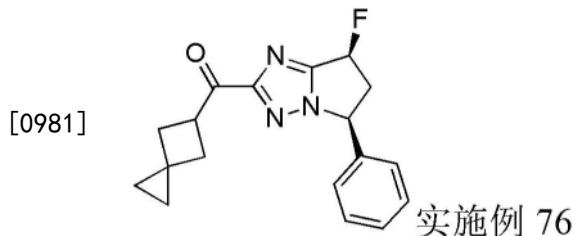
[0977] [(5S,7S)-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]-[外消旋-(1S,2S)-2-甲基环丙基]甲酮

[0978] 在0°C,在氮气气氛下,向反式-N-甲氧基-N,2-二甲基-环丙烷甲酰胺(137mg, 0.96mmol)、(5S,7S)-2-溴-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑(180mg, 0.64mmol)在四氢呋喃(5mL)中的溶液中,逐滴加入异丙基溴化镁(3.0M,于四氢呋喃中, 0.85mL, 2.55mmol)。加入后,将混合物在0°C搅拌1小时,并且通过加入氯化铵饱和水溶液(20mL)猝灭。将所得溶液用乙酸乙酯(2x15mL)萃取。将合并的有机层用硫酸钠干燥,并且在减压下浓缩。将残余物通过制备型TLC纯化(在石油醚中的30%乙酸乙酯, R_f=0.2),得到经专断归属的[(5S,7S)-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]-[外消旋-(1S,2S)-2-甲基环丙基]甲酮(反式混合物甲基环丙基混合物)(80mg, 44%),为白色固体。¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 7.42-7.37(m, 3H), 7.28-7.26(m, 2H), 6.20-6.16(m, 0.5H), 6.05-6.02(m, 0.5H), 5.65-5.63(m, 1H), 3.78-3.68(m, 1H), 2.83-2.75(m, 2H), 1.59-1.52(m, 1H), 1.45-1.37(m, 1H), 1.19-1.14(m, 3H), 1.01-0.91(m, 1H)。LC-MS R_T=

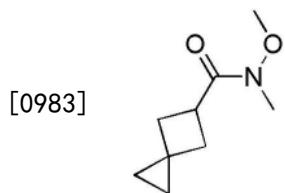
0.793min, m/z = 286.1 [M+H]⁺。

[0979] LCMS(在水中的5至95%乙腈+0.03%三氟乙酸,在1.5分钟内)保留时间0.793min, ESI+实测值 [M+H] = 286.1。

[0980] 方法55

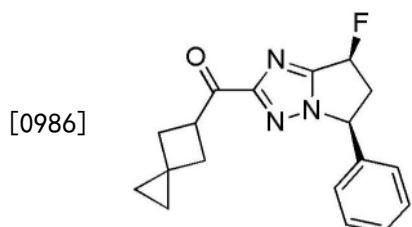


[0982] [(5S,7S)-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]-螺[2.3]己-5-基-甲酮



[0984] 步骤1:N-甲氧基-N-甲基-螺[2.3]己烷-5-甲酰胺

[0985] 将螺[2.3]己烷-5-甲酸(150mg, 1.19mmol)、N,N-二异丙基乙胺(0.5mL, 2.97mmol)、1-羟基苯并三唑(96.4mg, 0.71mmol)和N,O-二甲基羟胺盐酸盐(174mg, 1.78mmol)在二氯甲烷(10mL)中的混合物在25℃搅拌16小时,并且用水(30mL)稀释。将混合物用乙酸乙酯(3x15mL)萃取。将合并的有机层用水(2x10mL)、盐水(20mL)洗涤,并且在减压下浓缩。将残余物通过柱层析纯化(硅胶,100-200目,在石油醚中的0至20%乙酸乙酯),得到N-甲氧基-N-甲基-螺[2.3]己烷-5-甲酰胺(170mg, 84%),为无色油状物。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 3.66 (s, 3H), 3.20 (s, 3H), 2.60-2.54 (m, 2H), 2.17-2.12 (m, 2H), 0.50-0.40 (m, 4H)。



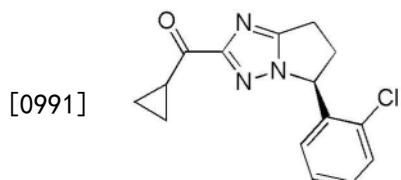
[0987] 步骤2: [(5S,7S)-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]-螺[2.3]己-5-基-甲酮

[0988] 在0℃,向N-甲氧基-N-甲基-螺[2.3]己烷-5-甲酰胺(43mg, 0.25mmol)、(5S,7S)-2-溴-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑(50mg, 0.18mmol)在四氢呋喃(2mL)中的溶液中,逐滴加入异丙基氯化镁(2.0M,于四氢呋喃中,0.21mL, 0.42mmol)。将混合物在0℃搅拌1小时,并且通过加入氯化铵饱和水溶液(5mL)猝灭。然后,将溶液用乙酸乙酯(3x20mL)萃取。将合并的有机层用硫酸钠干燥,并且在减压下浓缩。将残余物通过RP-HPLC纯化(水(0.05%氢氧化铵v/v)-乙腈45-70%),得到经专断归属的[(5S,7S)-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]-螺[2.3]己-5-基-甲酮(42mg,

75%) ,为白色固体。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7.42-7.37 (m, 3H) , 7.27-7.23 (m, 2H) , 6.10-5.94 (m, 1H) , 5.50-5.47 (m, 1H) , 4.32-4.26 (m, 1H) , 3.67-3.60 (m, 1H) , 3.01-2.70 (m, 1H) , 2.65-2.57 (m, 2H) , 2.31-2.26 (m, 2H) , 0.51-0.47 (m, 2H) , 0.43-0.40 (m, 2H) 。LC-MS $R_T = 0.904\text{min}$, $m/z = 312.0 [\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0989] LCMS (在水中的5至95%乙腈+0.03%三氟乙酸,在1.5分钟内) 保留时间0.904min, ESI⁺实测值 $[\text{M}+\text{H}] = 312.0$ 。

[0990] 方法56



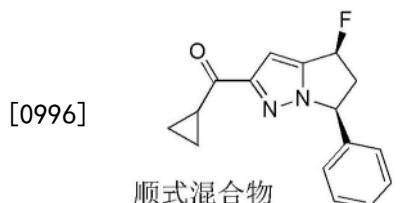
实施例 77

[0992] 环丙基-[(5S)-5-(2-氯苯基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]甲酮

[0993] 在氮气气氛下,向(5S)-5-(2-氯苯基)-N-甲氧基-N-甲基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-甲酰胺(100mg, 0.33mmol)在四氢呋喃(10mL)中的冷却(-78°C)溶液中,加入环丙基溴化镁(0.5M,于四氢呋喃中,4.24mL, 2.12mmol)。将混合物在-78°C搅拌1小时,并且通过加入氯化铵饱和水溶液(10mL)猝灭。将所得混合物用乙酸乙酯(2x10mL)萃取。将合并的有机层用硫酸钠干燥,并且在减压下浓缩。将残余物通过RP-HPLC纯化(乙腈38-68%/在水中的0.2%甲酸),得到经专断归属的环丙基-[(5S)-5-(2-氯苯基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]甲酮(23.5mg, 25%),为无色油状物。 ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 7.51 (d, $J = 1.6\text{Hz}$, 1H) , 7.49-7.33 (m, 2H) , 6.96 (d, $J = 7.6\text{Hz}$, 1H) , 6.00-5.96 (m, 1H) , 3.45-3.36 (m, 1H) , 3.15-3.10 (m, 2H) , 3.05-2.98 (m, 1H) , 2.70-2.60 (m, 1H) , 1.20-1.15 (m, 2H) , 1.11-1.07 (m, 2H) 。LCMS $R_T = 1.187\text{min}$, $m/z = 288.1 [\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0994] LCMS (在水中的10至80%乙腈+0.03%三氟乙酸,在2分钟内) 保留时间1.187min, ESI⁺实测值 $[\text{M}+\text{H}] = 288.1$

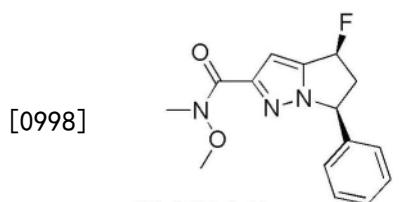
[0995] 方法57



顺式混合物

实施例 78

[0997] 环丙基-[外消旋-(4S,6S)-4-氟-6-苯基-5,6-二氢-4H-吡咯并[1,2-b]吡唑-2-基]甲酮和环丙基-[(4S,6S)-4-氟-6-苯基-5,6-二氢-4H-吡咯并[1,2-b]吡唑-2-基]甲酮



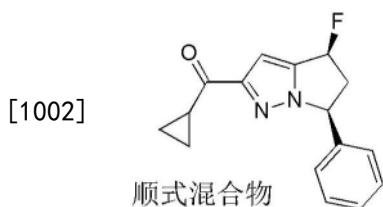
顺式混合物

[0999] 步骤1:外消旋-(4S,6S)-4-氟-N-甲氧基-N-甲基-6-苯基-5,6-二氢-4H-吡咯并

[1,2-b]吡唑-2-甲酰胺

[1000] 将外消旋-(4S,6S)-4-氟-6-苯基-5,6-二氢-4H-吡咯并[1,2-b]吡唑-2-甲酸(800mg,3.25mmol)、N,N-二甲基羟胺盐酸盐(412mg,4.22mmol)、N,N-二异丙基乙胺(1.34mL,8.12mmol)和2-(3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-3-基)-1,1,3,3-四甲基异脲鎓六氟磷酸盐(V)(1.6g,4.22mmol)在N,N-二甲基甲酰胺(20mL)中的混合物在25℃搅拌3小时。将混合物用水(30mL)稀释，并且用乙酸乙酯(3x20mL)萃取。将合并的有机层用盐水(10mL)洗涤，用硫酸钠干燥，并且在减压下浓缩。将残余物通过柱层析纯化(硅胶,100-200目，在石油醚中的0至50%乙酸乙酯)，得到外消旋-(4S,6S)-4-氟-N-甲氧基-N-甲基-6-苯基-5,6-二氢-4H-吡咯并[1,2-b]吡唑-2-甲酰胺(800mg,85%)，为白色固体。LCMS RT=0.707min, m/z=290.1 [M+H]⁺。

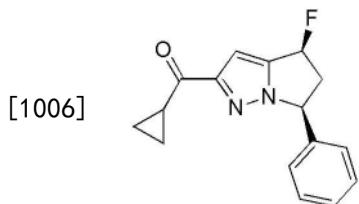
[1001] LCMS(在水中的5至95%乙腈+0.03%三氟乙酸，在1.5分钟内)保留时间0.707min, ESI+实测值 [M+H]⁺=290.1。



[1003] 步骤2:环丙基-[外消旋-(4S,6S)-4-氟-6-苯基-5,6-二氢-4H-吡咯并[1,2-b]吡唑-2-基]甲酮

[1004] 在氮气气氛下，向外消旋-(4S,6S)-4-氟-N-甲氧基-N-甲基-6-苯基-5,6-二氢-4H-吡咯并[1,2-b]吡唑-2-甲酰胺(40mg,2.77mmol)的冷却(0℃)溶液中加入环丙基溴化镁(0.5M,于四氢呋喃中,1.5mL,0.75mmol)。将混合物在0℃搅拌1小时，并且通过加入氯化铵饱和水溶液(5mL)猝灭。将混合物用乙酸乙酯(2x15mL)萃取。将合并的有机层用盐水(20mL)洗涤，用硫酸钠干燥，并且在减压下浓缩。将残余物通过柱层析纯化(硅胶,100-200目，在石油醚中的0至30%乙酸乙酯)，得到经专断归属的环丙基-[外消旋-(4S,6S)-4-氟-6-苯基-5,6-二氢-4H-吡咯并[1,2-b]吡唑-2-基]甲酮(28.6mg,75%)，为白色固体。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.41-7.36 (m, 3H), 7.27-6.90 (m, 2H), 6.93 (s, 1H), 6.09-5.92 (m, 1H), 5.53-5.49 (m, 1H), 3.58-3.47 (m, 1H), 2.97-2.79 (m, 2H), 1.22-1.19 (m, 2H), 0.99-0.96 (m, 2H)。LCMS R_T=0.870min, m/z=270.9 [M+H]⁺。

[1005] LCMS(在水中的5至95%乙腈+0.03%三氟乙酸，在1.5分钟内)保留时间0.870min, ESI+实测值 [M+H]⁺=270.9。



[1007] 步骤3:环丙基-[(4S,6S)-4-氟-6-苯基-5,6-二氢-4H-吡咯并[1,2-b]吡唑-2-基]甲酮(G03280299)

[1008] 将环丙基-[外消旋-(4S,6S)-4-氟-6-苯基-5,6-二氢-4H-吡咯并[1,2-b]吡唑-2-基]甲酮(600mg,2.22mmol,来自另一放大批次)通过手性SFC进一步分离，得到经专断归属

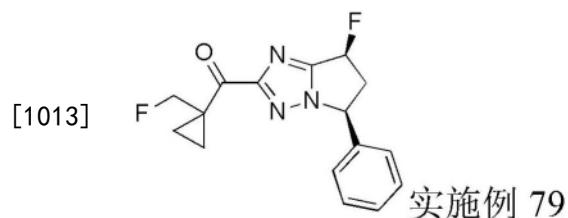
的：

[1009] 环丙基-[(4S,6S) -4-氟-6-苯基-5,6-二氢-4H-吡咯并[1,2-b]吡唑-2-基]甲酮(峰1,保留时间=3.306min)(250mg,41.7%),为白色固体。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7.39-7.37(m,3H), 7.23-7.21(m,2H), 6.93(d,J=2.8Hz,1H), 6.09-6.07(m,0.5H), 5.95-5.93(m,0.5H), 5.51-5.49(m,1H), 3.54-3.45(m,1H), 2.96-2.92(m,1H), 2.85-2.82(m,1H), 1.23-1.20(m,2H), 0.99-0.96(m,2H)。LCMS R_T =0.883min, m/z=271.0 [M+H]⁺。

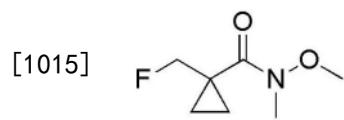
[1010] LCMS(在水中的5至95%乙腈+0.03%三氟乙酸,在1.5分钟内)保留时间0.883min, ESI+实测值 [M+H]=271.0。

[1011] SFC条件:柱:OD-H(250mm*30mm,5μm);条件:0.1% $\text{NH}_3\text{H}_2\text{O}$ EtOH;开始B 30%结束B 30%;流速(60mL/min),柱温40℃。

[1012] 方法58

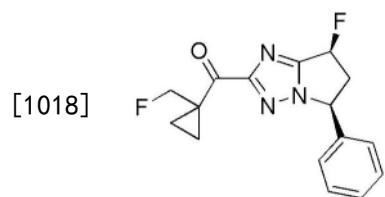


[1014] [1-(氟甲基)环丙基]-[(5S,7S)-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]甲酮



[1016] 步骤1:1-(氟甲基)-N-甲氧基-N-甲基-环丙烷甲酰胺

[1017] 将1-(氟甲基)环丙烷甲酸(543mg,4.60mmol)、1-(3-二甲基氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐(1057mg,5.52mmol)、1-羟基苯并三唑(372mg,2.76mmol)、N,O-二甲基羟胺盐酸盐(897mg,9.19mmol)和N,N-二异丙基乙胺(594mg,4.60mmol)在二氯甲烷(15mL)中的混合物在30℃搅拌18小时,并且通过加入水(10mL)猝灭。将分离的有机层用盐水(30mL)洗涤,用硫酸钠干燥,并且在减压下浓缩。将残余物通过柱层析纯化(硅胶,100-200目,在石油醚中的0至50%乙酸乙酯),得到1-(氟甲基)-N-甲氧基-N-甲基-环丙烷甲酰胺(135mg,18%),为褐色油状物。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 4.63-4.47(m,2H), 3.74(s,3H), 3.26(s,3H), 1.30-1.23(m,2H), 0.95-0.85(m,2H)。



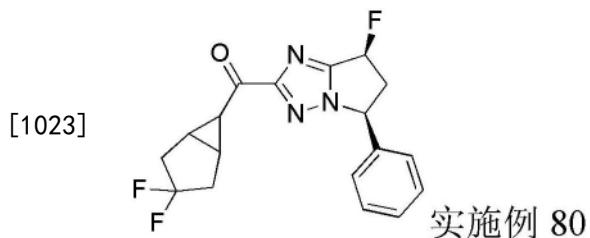
[1019] 步骤2:[1-(氟甲基)环丙基]-[(5S,7S)-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]甲酮

[1020] 在-78℃,向1-(氟甲基)-N-甲氧基-N-甲基-环丙烷甲酰胺(80mg,0.50mmol)和(5S,7S)-2-溴-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑(70mg,0.25mmol)在四氢呋喃(5mL)中的溶液中,逐滴加入正丁基锂(2.5M,于己烷中,0.3mL,0.75mmol)。加入

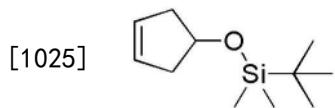
后,将混合物在-78℃搅拌1小时,然后通过加入氯化铵饱和水溶液(20mL)猝灭。将混合物用乙酸乙酯(3x15mL)萃取。将合并的有机层在减压下浓缩。将残余物通过制备型TLC纯化(在石油醚中的50%乙酸乙酯, $R_f=0.4$),得到经专断归属的[1-(氟甲基)环丙基]-[(5S,7S)-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]甲酮(15.6mg,20%),为褐色油状物。 ^1H NMR(400MHz,CD₃OD) δ 7.43-7.33(m,3H),7.26-7.23(m,2H),6.17-6.12(m,0.5H),6.01-5.98(m,0.5H),5.62-5.60(m,1H),4.83-4.76(m,1H),4.73-4.63(m,1H),3.76-3.65(m,1H),2.85-2.77(m,1H),1.86-1.79(m,2H),1.23-1.16(m,2H)。LC-MS $R_T=1.188\text{min}, m/z=304.2[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[1021] LCMS(在水中的5至95%乙腈+0.03%三氟乙酸,在1.5分钟内)保留时间1.188min, ESI+实测值 $[\text{M}+\text{H}]=304.2$ 。

[1022] 方法59

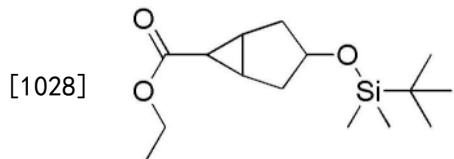


[1024] (3,3-二氟二环[3.1.0]己-6-基)((5S,7S)-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基)甲酮



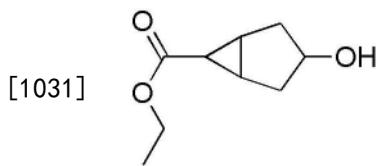
[1026] 步骤1:叔丁基(环戊-3-烯-1-基氧基)二甲基硅烷

[1027] 向3-环戊烯-1-醇(10.0g,118.88mmol)在四氢呋喃(130mL)中的溶液中,加入咪唑(16.0g,237.76mmol)和叔丁基二甲基氯硅烷(23.0g,154.54mmol)。加入后,将反应混合物在30℃搅拌16小时,并且通过加入水(100mL)猝灭。将混合物用二氯甲烷(2x200mL)萃取。将合并的有机层用盐水(100mL)洗涤,用硫酸钠干燥,并且在减压下浓缩。将残余物通过柱层析纯化(硅胶,100-200目,在石油醚中的0至3%乙酸乙酯),得到叔丁基-环戊-3-烯-1-基氧基-二甲基-硅烷(22.0g,93%),为无色油状物。 ^1H NMR(400MHz,CDCl₃) δ 5.61(s,2H),4.49-4.44(m,1H),2.54-2.48(m,2H),2.24-2.19(m,2H),0.82(s,9H),0.02(s,6H)。



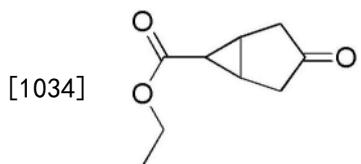
[1029] 步骤2:3-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)二环[3.1.0]己烷-6-甲酸乙酯

[1030] 向叔丁基-环戊-3-烯-1-基氧基-二甲基-硅烷(20.0g,100.82mmol)在二氯甲烷(160mL)中的溶液中,加入重氮基乙酸乙酯(13.8g,120.98mmol)。将反应混合物在25℃搅拌12小时,并且在减压下浓缩。将残余物通过柱层析纯化(硅胶,100-200目,在石油醚中的0至5%乙酸乙酯),得到3-[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基二环[3.1.0]己烷-6-甲酸乙酯(15.0g,52%),为无色油状物。 ^1H NMR(400MHz,CDCl₃) δ 4.49-4.44(m,2H),2.53-2.48(m,2H),2.24-2.19(m,2H),1.65-1.24(m,2H),1.25-1.22(m,2H),0.83(s,9H),0.00(s,6H)。



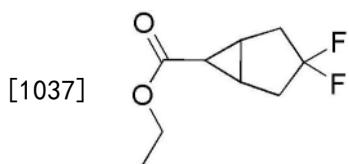
[1032] 步骤3:3-羟基二环[3.1.0]己烷-6-甲酸乙酯

[1033] 向3-[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基二环[3.1.0]己烷-6-甲酸乙酯(15.0g, 52.73mmol)在四氢呋喃(200mL)中的溶液中,加入四丁基氟化铵(20.7g, 79.09mmol)。将反应混合物在50℃搅拌12小时,并且用水(200mL)稀释。将混合物用二氯甲烷(3x100mL)萃取。将合并的有机层用盐水(100mL)洗涤,用硫酸钠干燥,并且在减压下浓缩,得到粗制的3-羟基二环[3.1.0]己烷-6-甲酸乙酯(8.8g, 98%),为黄色油状物。



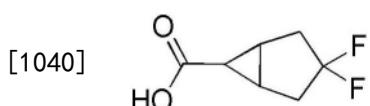
[1035] 步骤4:3-氧化二环[3.1.0]己烷-6-甲酸乙酯

[1036] 向戴斯马丁氧化剂(Dess-Martin periodinane)(32.9g, 77.55mmol)在二氯甲烷(200mL)中的溶液中,加入3-羟基二环[3.1.0]己烷-6-甲酸乙酯(8.8g, 51.70mmol)。将反应混合物在25℃搅拌12小时,并且用水(200mL)稀释。将所得混合物用乙酸乙酯(3x80mL)萃取。将合并的有机层用盐水(100mL)洗涤,用硫酸钠干燥,并且在减压下浓缩。将残余物通过柱层析纯化(硅胶,100-200目,在石油醚中的0至30%乙酸乙酯),得到3-氧化二环[3.1.0]己烷-6-甲酸乙酯(8.0g, 92%),为黄色油状物。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ 4.15-4.12(m, 2H), 2.68-2.62(m, 2H), 2.30-2.25(m, 2H), 2.17-2.15(m, 2H), 1.27-1.24(m, 4H)。



[1038] 步骤5:3,3-二氟二环[3.1.0]己烷-6-甲酸乙酯

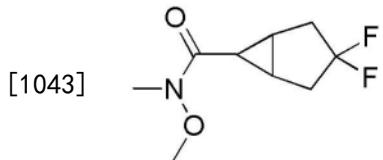
[1039] 向3-氧化二环[3.1.0]己烷-6-甲酸乙酯(2.0g, 11.89mmol)在二氯甲烷(20mL)中的溶液中,加入三氟化二乙基氨基硫(19.2g, 118.91mmol)。将反应混合物在25℃搅拌12小时,并且在0℃通过加入水(100mL)猝灭。将混合物用二氯甲烷(3x40mL)萃取。将合并的有机层用水(40mL)、盐水(40mL)洗涤,用硫酸钠干燥,并且在减压下浓缩。将残余物通过柱层析纯化(硅胶,100-200目,在石油醚中的0至20%乙酸乙酯),得到3,3-二氟二环[3.1.0]己烷-6-甲酸乙酯(1.7g, 75%),为黄色油状物。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ 4.12-4.07(m, 2H), 2.48-2.38(m, 2H), 2.29-2.20(m, 2H), 1.93-1.92(m, 2H), 1.63-1.62(m, 1H), 1.25-1.22(m, 3H)。



[1041] 步骤6:3,3-二氟二环[3.1.0]己烷-6-甲酸

[1042] 向3,3-二氟二环[3.1.0]己烷-6-甲酸乙酯(500mg, 2.63mmol)在四氢呋喃(24mL)中的溶液中,加入一水合氢氧化锂(330mg, 7.89mmol)在水(7mL)中的溶液。将混合物在25℃搅拌16小时,并且在减压下浓缩。在0℃通过加入盐酸水溶液(4M)将水性残余物调整至pH=

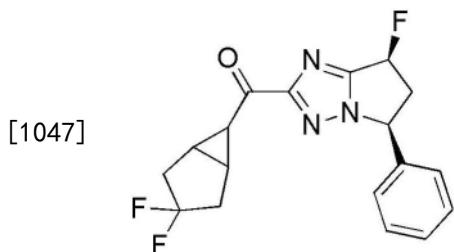
3. 将所得混合物用乙酸乙酯(3x15mL)萃取。将合并的有机层用盐水(10mL)洗涤,用硫酸钠干燥,并且在减压下浓缩,得到粗制的3,3-二氟二环[3.1.0]己烷-6-甲酸(250mg,59%),为无色油状物。



[1044] 步骤7:3,3-二氟-N-甲氧基-N-甲基二环[3.1.0]己烷-6-甲酰胺

[1045] 将1-羟基苯并三唑(250mg,1.85mmol)、1-(3-二甲基氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐(426mg,2.22mmol)、3,3-二氟二环[3.1.0]己烷-6-甲酸(300mg,1.85mmol)、N,N-二甲基羟胺盐酸盐(271mg,2.78mmol)和N,N-二异丙基乙胺(598mg,4.63mmol)在二氯甲烷(40mL)中的混合物在25℃搅拌16小时,并且用水(20mL)稀释。将混合物用二氯甲烷(3x20mL)萃取。将合并的有机层用盐水(20mL)洗涤,用硫酸钠干燥,并且在减压下浓缩。将残余物通过柱层析纯化(硅胶,100-200目,在石油醚中的0至20%乙酸乙酯),得到3,3-二氟-N-甲氧基-N-甲基-二环[3.1.0]己烷-6-甲酰胺(102mg,27%),为无色油状物。LCMS $R_T = 0.522\text{min}$, $m/z = 206.1[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[1046] LCMS(在水中的5至95%乙腈+0.03%三氟乙酸,在1.5分钟内)保留时间0.522min, ESI+实测值 $[\text{M}+\text{H}] = 206.1$ 。

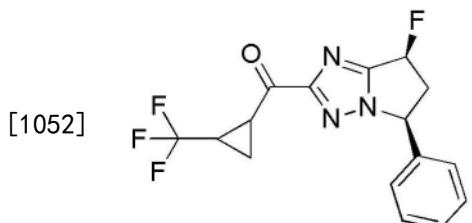


[1048] 步骤8:(3,3-二氟-6-二环[3.1.0]己基)-[(5S,7S)-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]甲酮

[1049] 在-78℃,在氮气气氛下,向3,3-二氟-N-甲氧基-N-甲基-二环[3.1.0]己烷-6-甲酰胺(102mg,0.50mmol)和(5S,7S)-2-溴-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑(70mg,0.25mmol)在四氢呋喃(10mL)中的溶液中,逐滴加入异丙基氯化镁(2.0M,于四氢呋喃中,0.37mL,0.74mmol)。加入后,将混合物在-78℃搅拌2小时,并且通过加入氯化铵饱和水溶液(25mL)猝灭。将混合物用乙酸乙酯(3x25mL)萃取。将合并的有机层用硫酸钠干燥,并且在减压下浓缩。将残余物通过RP-HPLC纯化(乙腈20-45%/在水中的0.225%盐酸),得到经专断归属的(3,3-二氟-6-二环[3.1.0]己基)-[(5S,7S)-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]甲酮(11mg,13%),为白色固体。 $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CD_3OD) δ 7.44-7.40(m,3H), 7.29-7.27(m,2H), 6.19-6.16(m,0.5H), 6.05-6.02(m,0.5H), 5.65-5.64(m,1H), 3.79-3.73(m,1H), 3.03-3.02(m,1H), 2.90-2.80(m,1H), 2.54-2.30(m,2H), 2.30-2.25(m,2H), 2.20-2.18(m,2H)。LCMS $R_T = 1.255\text{min}$, $m/z = 348.2[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

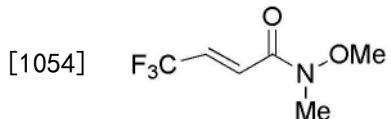
[1050] LCMS(在水中的10至80%乙腈+0.03%三氟乙酸,在2分钟内)保留时间1.255min, ESI+实测值 $[\text{M}+\text{H}] = 348.2$ 。

[1051] 方法60



实施例 81

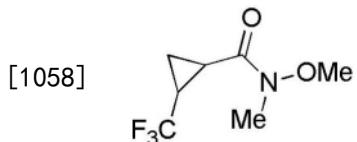
[1053] [(5S,7S)-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]-[2-(三氟甲基)环丙基]甲酮



[1055] 步骤1: (E)-4,4,4-三氟-N-甲氧基-N-甲基丁-2-烯酰胺

[1056] 将N,N-二甲基羟胺盐酸盐(4.42g,45.30mmol)、N,N-二异丙基乙胺(10.2mL,56.94mmol)、4,4,4-三氟丁-2-烯酸(5.00g,35.70mmol)和1-(3-二甲基氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐(8.21g,42.84mmol)在二氯甲烷(50mL)中的混合物在0℃搅拌5小时。将混合物用盐水(2x50mL)洗涤,用硫酸钠干燥,并且在减压下浓缩。将残余物通过柱层析纯化(硅胶,100-200目,在石油醚中的0至20%乙酸乙酯),得到(E)-4,4,4-三氟-N-甲氧基-N-甲基-丁-2-烯酰胺(2.50g,38%),为无色油状物。LC-MS $R_T=0.522\text{min}$, $m/z=184.1[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

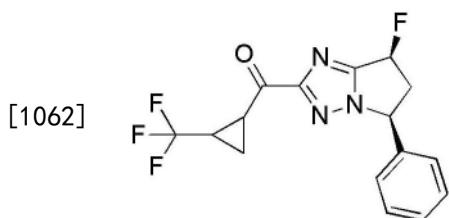
[1057] LCMS(在水中的5至95%乙腈+0.03%三氟乙酸,在1.5分钟内)保留时间0.522min,ESI+实测值 $[\text{M}+\text{H}]=184.1$ 。



[1059] 步骤2:N-甲氧基-N-甲基-2-(三氟甲基)环丙烷甲酰胺

[1060] 向碘化三甲基氧化锍(6.01g,27.30mmol)在二甲亚砜(50mL)中的溶液中加入氢化钠(60%,1.09g,27.30mmol)。将混合物搅拌1小时,并且加入(E)-4,4,4-三氟-N-甲氧基-N-甲基-丁-2-烯酰胺(2.50g,13.65mmol)在二甲亚砜(20mL)中的溶液。将所得混合物在25℃搅拌16小时,并且用氯化铵饱和水溶液(100mL)稀释。将溶液用乙酸乙酯(3x100mL)萃取。将合并的有机层用盐水(150mL)洗涤,用硫酸钠干燥,并且在减压下浓缩。将残余物通过RP-HPLC纯化(35-65%乙腈/在水中的0.05%氢氧化铵),得到N-甲氧基-N-甲基-2-(三氟甲基)环丙烷甲酰胺(700mg,26%),为黄色油状物。LC-MS $R_T=0.722\text{min}$, $m/z=197.9[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[1061] LCMS(在水中的5至95%乙腈+0.03%三氟乙酸,在1.5分钟内)保留时间0.722min,ESI+实测值 $[\text{M}+\text{H}]=197.9$ 。

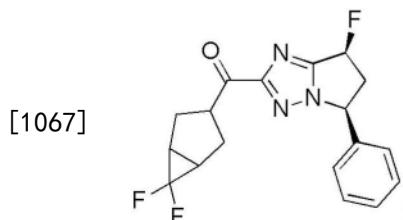


[1063] 步骤3: [(5S,7S)-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]-[2-(三氟甲基)环丙基]甲酮

[1064] 在0℃,在氮气气氛下,向N-甲氧基-N-甲基-2-(三氟甲基)环丙烷甲酰胺(98mg,0.50mmol)和(5S,7S)-2-溴-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑(100mg,0.35mmol)在四氢呋喃(2mL)中的溶液中,加入异丙基氯化镁(2.0M,于四氢呋喃中,1.06mL,2.13mmol)。加入后,将混合物在25℃搅拌16小时,并且通过加入氯化铵饱和水溶液(10mL)猝灭。将所得混合物用乙酸乙酯(3x10mL)萃取。将合并的有机层用盐水(3x10mL)洗涤,用硫酸钠干燥,并且在减压下浓缩。将残余物通过柱层析纯化(硅胶,100-200目,在石油醚中的0-40%乙酸乙酯),得到[(5S,7S)-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]-[2-(三氟甲基)环丙基]甲酮(30mg,24%),为白色固体。¹H NMR(400MHz,CD₃OD)δ7.45-7.39(m,3H),7.32-7.29(m,2H),6.22-6.05(m,1H),5.70-5.65(m,1H),3.84-3.71(m,1H),3.41-3.37(m,1H),2.90-2.79(m,1H),2.45-2.40(m,1H),1.53-1.46(m,2H)。LC-MS R_T=0.904min,m/z=339.9[M+H]⁺。

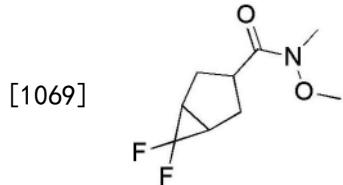
[1065] LCMS(在水中的5至95%乙腈+0.03%三氟乙酸,在1.5分钟内)保留时间0.904min,ESI+实测值[M+H]=339.9。

[1066] 方法61



实施例 82

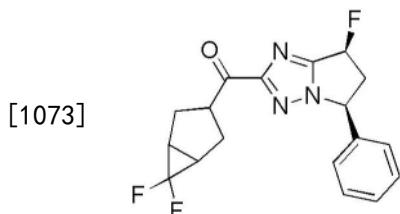
[1068] (6,6-二氟-3-二环[3.1.0]己基)-[(5S,7S)-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]甲酮



[1070] 步骤1:6,6-二氟-N-甲氧基-N-甲基二环[3.1.0]己烷-3-甲酰胺

[1071] 将6,6-二氟二环[3.1.0]己烷-3-甲酸(150mg,0.93mmol)、1-(3-二甲基氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐(355mg,1.85mmol)、N,N-二异丙基乙胺(359mg,2.78mmol)、N,0-二甲基羟胺盐酸盐(180mg,1.85mmol)和1-羟基苯并三唑(125mg,0.93mmol)在二氯甲烷(10mL)中的混合物在25℃搅拌18小时。将混合物用水(15mL)稀释,并且用乙酸乙酯(3x15mL)萃取。将合并的有机层用水(2x10mL)、盐水(20mL)洗涤,用硫酸钠干燥,并且在减压下浓缩。将残余物通过柱层析纯化(硅胶,100-200目,在石油醚中的0-30%乙酸乙酯),得到6,6-二氟-N-甲氧基-N-甲基-二环[3.1.0]己烷-3-甲酰胺(100mg,53%),为无色油状物。LCMS R_T=0.540以及0.572min,m/z=206.0[M+H]⁺。

[1072] LCMS(在水中的5至95%乙腈+0.03%三氟乙酸,在1.5分钟内)保留时间0.540以及0.572min,ESI+实测值[M+H]=206.0。

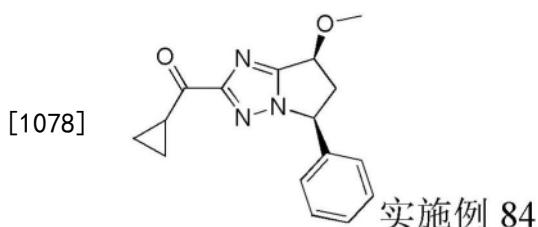


[1074] 步骤2: (6,6-二氟-3-二环[3.1.0]己基)-[(5S,7S)-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]甲酮

[1075] 在-78℃,在氮气下,向6,6-二氟-N-甲氧基-N-甲基-二环[3.1.0]己烷-3-甲酰胺(33mg,0.16mmol)和(5S,7S)-2-溴-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑(30mg,0.11mmol)在四氢呋喃(6mL)中的溶液中,加入异丙基氯化镁(2.0M,于四氢呋喃中,0.16mL,0.32mmol)。将混合物在-78℃搅拌2小时,然后通过加入氯化铵饱和水溶液(15mL)猝灭。将混合物用乙酸乙酯(3x20mL)萃取。将合并的有机层用水(30mL)、盐水(30mL)洗涤,用硫酸钠干燥,并且在减压下浓缩。将残余物通过RP-HPLC纯化(40%-70%乙腈/在水中的0.05%氢氧化铵),得到经专断归属的(6,6-二氟-3-二环[3.1.0]己基)-[(5S,7S)-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]甲酮(3.9mg,11%),为白色固体。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.42-7.39 (m, 3H), 7.26-7.23 (m, 2H), 6.12-5.94 (m, 1H), 5.52-5.48 (m, 1H), 4.19-4.15 (m, 0.5H), 3.88-3.85 (m, 0.5H), 3.68-3.59 (m, 1H), 3.02-2.91 (m, 1H), 2.39-2.30 (m, 4H), 2.08-2.04 (m, 2H)。LCMS R_T=0.896min, m/z=347.9[M+H]⁺。

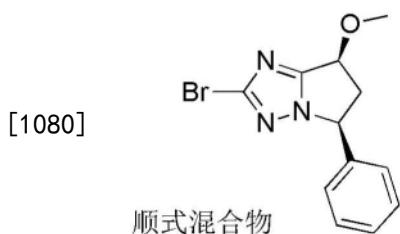
[1076] LCMS(在水中的5至95%乙腈+0.03%三氟乙酸,在1.5分钟内)保留时间0.896min, ESI+实测值[M+H]=347.9。

[1077] 方法63



实施例 84

[1079] 环丙基-[(5S,7S)-7-甲氧基-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]甲酮



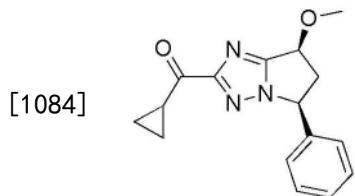
顺式混合物

[1081] 步骤1:顺式-2-溴-7-甲氧基-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑

[1082] 向2-溴-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-7-醇(1.20g,4.28mmol)在四氢呋喃(50mL)中的溶液中,加入氢化钠(60%,342mg,8.57mmol)。将混合物搅拌20分钟,并且逐滴加入碘甲烷(3.00g,21.14mmol)。加入后,将混合物搅拌2小时并且倒入冰水(70mL)中。将所得混合物用乙酸乙酯(3x80mL)萃取。将合并的有机层用盐水(2x70mL)洗涤,用硫酸钠干燥,并且在减压下浓缩。将残余物通过柱层析纯化(硅胶,100-

200目,在石油醚中的8至12%乙酸乙酯),得到顺式-2-溴-7-甲氧基-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑(330mg,26%),为白色固体。LCMS $R_T=0.748\text{min}$, $m/z=294.0$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[1083] LCMS(在水中的5至95%乙腈+0.03%三氟乙酸,在1.5分钟内)保留时间0.748min,ESI+实测值 $[\text{M}+\text{H}]=294.0$ 。



[1085] 步骤2:环丙基-[(5S,7S)-7-甲氧基-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]甲酮

[1086] 在0℃,在氮气下,向顺式-2-溴-7-甲氧基-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑(220mg,0.75mmol)和N-甲氧基-N-甲基-环丙烷甲酰胺(193mg,1.50mmol)在四氢呋喃(6mL)中的溶液中,加入异丙基氯化镁(2.0M,于四氢呋喃中,2.24mL,4.49mmol)。将混合物在25℃搅拌2小时,并且通过加入氯化铵饱和水溶液(25mL)猝灭。将溶液用乙酸乙酯(3x15mL)萃取。将合并的有机层用硫酸钠干燥,并且在减压下浓缩。将残余物通过柱层析纯化(硅胶,100-200目,在石油醚中的0至40%乙酸乙酯),得到环丙基(顺式-7-甲氧基-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基)甲酮(180mg,85%),为褐色油状物。

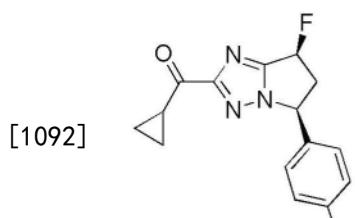
[1087] 将该顺式混合物通过手性SFC进一步分离,得到经专断归属的:

[1088] 环丙基-[(5S,7S)-7-甲氧基-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]甲酮(峰1,保留时间=4.247min)(29.8mg,16%),为黄色固体。 $^1\text{H NMR}$ (400MHz,CD₃OD) δ 7.40-7.31(m,5H),5.56-5.52(m,1H),4.94-4.92(m,1H),3.67-3.59(m,4H),3.02-3.01(m,1H),2.62-2.57(m,1H),1.17-1.15(m,2H),1.10-1.07(m,2H)。LCMS $R_T=0.709\text{min}$, $m/z=284.1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[1089] LCMS(在水中的5至95%乙腈+0.03%三氟乙酸,在1.5分钟内)保留时间0.709min,ESI+实测值 $[\text{M}+\text{H}]=284.1$ 。

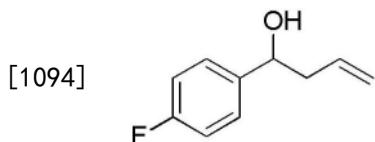
[1090] SFC条件:柱:Lux Cellulose-2 150×4.6mm I.D.3μm;流动相:40%的乙醇(0.05%DEA),于CO₂中。流速:2.5mL/min;柱温:40℃。

[1091] 方法64



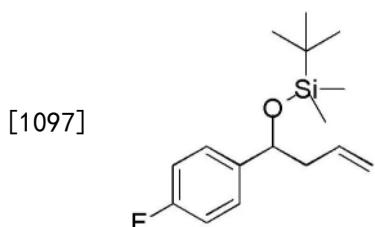
F 实施例 85

[1093] 环丙基-[(5S,7S)-7-氟-5-(4-氟苯基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]甲酮



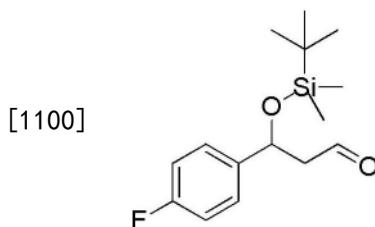
[1095] 步骤1:1-(4-氟苯基)丁-3-烯-1-醇

[1096] 在0℃,在氮气下,向4-氟苯甲醛(50.0g,402.87mmol)在四氢呋喃(500mL)中的溶液中,加入烯丙基氯化镁(1.82M,于四氢呋喃中,288.0mL,523.73mmol)。将反应混合物温热至25℃并且搅拌2小时,然后通过加入氯化铵饱和水溶液(200mL)猝灭。将所得混合物用乙酸乙酯(3x300mL)萃取。将合并的有机层用硫酸钠干燥并且在减压下浓缩,得到粗制的1-(4-氟苯基)丁-3-烯-1-醇(66.8g,99%),为黄色油状物。¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ7.32-7.28(m,2H),7.04-7.00(m,2H),5.80-5.73(m,1H),5.17-5.12(m,2H),4.70-4.67(m,1H),2.48-2.46(m,2H),2.44-2.31(m,1H)。



[1098] 步骤2:叔丁基((1-(4-氟苯基)丁-3-烯-1-基)氧基)二甲基硅烷

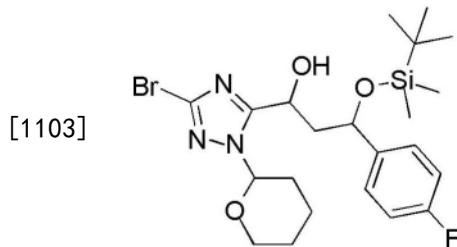
[1099] 向1-(4-氟苯基)丁-3-烯-1-醇(66.8g,401.95mmol)在二氯甲烷(500mL)中的溶液中加入咪唑(54.7g,803.9mmol)和叔丁基氯二甲基硅烷(72.7g,482.34mmol)。将反应混合物在25℃搅拌16小时,并且用水(500mL)稀释。将所得混合物用二氯甲烷(2x300mL)萃取。将合并的有机层用盐水(500mL)洗涤,用硫酸钠干燥,并且在减压下浓缩,得到粗制的叔丁基-[1-(4-氟苯基)丁-3-烯氧基]-二甲基-硅烷(111.0g,98%),为浅色油状物。¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ7.41-7.37(m,2H),7.14-7.10(m,2H),5.92-5.85(m,1H),5.15-5.11(m,2H),4.81-4.79(m,1H),2.58-2.45(m,2H),1.01(s,9H),0.15(s,3H),0.00(s,3H)。



[1101] 步骤3:3-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-3-(4-氟苯基)丙醛

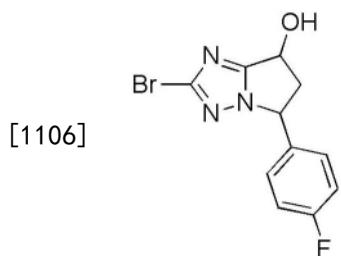
[1102] 向叔丁基-[1-(4-氟苯基)丁-3-烯氧基]-二甲基-硅烷(110.0g,392.23mmol)在水(500mL)和四氢呋喃(500mL)中的溶液中,加入四氧化锇(0.5g,1.97mmol)。在25℃搅拌30分钟后,在2小时内分若干小份加入高碘酸钠(335.6g,1568.90mmol),并且将所得混合物在25℃搅拌另外2小时。通过加入冷的硫代硫酸钠饱和水溶液(500mL)将混合物猝灭。将混合物搅拌30分钟,然后用乙酸乙酯(3x500mL)萃取。将合并的有机层用水(500mL)、盐水(500mL)洗涤,用硫酸钠干燥,并且在减压下浓缩。将残余物通过柱层析纯化(硅胶,100-200目,在石油醚中的0至2%乙酸乙酯),得到3-[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基-3-(4-氟苯基)丙醛(70.0g,63%),为黄色油状物。¹H NMR(400Hz,CDCl₃) δ9.95-9.90(m,1H),7.48-7.44(m,2H),7.19-7.15(m,2H),5.37-5.34(m,1H),3.02-2.95(m,1H),2.79-2.77(m,1H),1.01(s,9H),

0.19(s,3H),0.00(s,3H)。



[1104] 步骤4:1-(3-溴-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-1,2,4-三唑-5-基)-3-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-3-(4-氟苯基)丙-1-醇

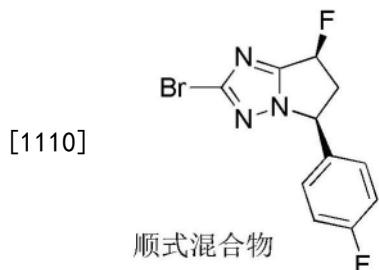
[1105] 在氮气下,向3,5-二溴-1-四氢吡喃-2-基-1,2,4-三唑(70.1g,225.32mmol)在四氢呋喃(500mL)中的冷却(-78℃)溶液中,逐滴加入正丁基锂(2.5M,于己烷中,98.2mL,245.37mmol)。将混合物在-78℃搅拌30分钟,并且逐滴加入3-[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基-3-(4-氟苯基)丙醛(63.0g,223.06mmol)在四氢呋喃(50mL)中的溶液。加入后,将混合物在-78℃搅拌1.5小时,并且通过加入氯化铵饱和水溶液(500mL)猝灭。将所得混合物用乙酸乙酯(2x500mL)萃取。将合并的有机层用硫酸钠干燥,并且在减压下浓缩。将残余物通过柱层析纯化(硅胶,100-200目,在石油醚中的0至12%乙酸乙酯),得到1-(5-溴-2-四氢吡喃-2-基-1,2,4-三唑-3-基)-3-[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基-3-(4-氟苯基)丙-1-醇(95.0g,83%),为黄色油状物。



[1107] 步骤5:2-溴-5-(4-氟苯基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-7-醇

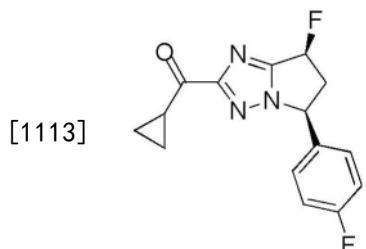
[1108] 将1-(5-溴-2-四氢吡喃-2-基-1,2,4-三唑-3-基)-3-[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基-3-(4-氟苯基)丙-1-醇(40.0g,77.75mmol)和2,2,2-三氟乙酸(150mL,1554.9mmol)的混合物在55℃搅拌8小时,并且在减压下浓缩。将残余物用乙酸乙酯(300mL)稀释,并且通过加入碳酸氢钠饱和水溶液调整至pH=9。将所得混合物用乙酸乙酯(2x300mL)萃取。将合并的有机层用水(150mL)、盐水(150mL)洗涤,用硫酸钠干燥,并且在减压下浓缩。将残余物通过柱层析纯化(硅胶,100-200目,在石油醚中的20至33%乙酸乙酯),得到2-溴-5-(4-氟苯基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-7-醇(23.5g,100%),为黄色固体。LCMS R_T=0.679min,m/z=300.0[M+H]⁺。

[1109] LCMS(在水中的5至95%乙腈+0.03%三氟乙酸,在1.5分钟内)保留时间0.679min,ESI+实测值[M+H]=300.0。



[1111] 步骤6:顺式-2-溴-7-氟-5-(4-氟苯基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑

[1112] 向2-溴-5-(4-氟苯基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-7-醇(6.0g, 20.13mmol)在二氯甲烷(50mL)中的冷却(0℃)溶液中,加入在二氯甲烷(8mL)中的三氟化二乙基氨基硫(10.7mL, 80.51mmol)。在搅拌30分钟后,将混合物倒入冰水(100mL)中。将所得混合物用二氯甲烷(2x100mL)萃取。将合并的有机层用硫酸钠干燥,并且在减压下浓缩。将残余物通过柱层析纯化(硅胶,100-200目,在石油醚中的0至12%乙酸乙酯),得到顺式-2-溴-7-氟-5-(4-氟苯基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑(2.1g,35%),为浅黄色固体。¹H NMR (CDCl₃, 400MHz) δ 7.26-7.23 (m, 2H), 7.12-7.08 (m, 2H), 6.07-5.91 (m, 1H), 5.45-5.42 (m, 1H), 3.64-3.52 (m, 1H), 2.92-2.85 (m, 1H)。



[1114] 步骤7:环丙基-[(5S,7S)-7-氟-5-(4-氟苯基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]甲酮

[1115] 在0℃,在氮气气氛下,向N-甲氧基-N-甲基-环丙烷甲酰胺(378mg,2.94mmol)和顺式-2-溴-7-氟-5-(4-氟苯基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑(400mg,1.34mmol)在四氢呋喃(15mL)中的溶液中,加入异丙基氯化镁(2.0M,于四氢呋喃中,2.66mL,5.34mmol)。将混合物在0℃搅拌8小时,并且通过加入氯化铵饱和水溶液(10mL)猝灭。将混合物用乙酸乙酯(3x50mL)萃取。将合并的有机层用硫酸钠干燥,并且在减压下浓缩。将残余物通过制备型TLC纯化(在石油醚中的30%乙酸乙酯,R_f=0.25),得到环丙基-[(顺式-7-氟-5-(4-氟苯基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]甲酮(180mg,47%),为淡黄色固体。LCMS R_T=0.733min, m/z=290.1 [M+H]⁺。

[1116] LCMS(在水中的5至95%乙腈+0.03%三氟乙酸,在1.5分钟内)保留时间0.733min, ESI+实测值 [M+H]=290.1。

[1117] 将该顺式混合物通过手性SFC进一步分离为经专断归属的:

[1118] 环丙基-[(5S,7S)-7-氟-5-(4-氟苯基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]甲酮(峰2,保留时间=3.981min)(71mg,39%),为白色固体。¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 7.36-7.32 (m, 2H), 7.19-7.14 (m, 2H), 6.20-6.04 (m, 1H), 5.65-5.65 (m, 1H), 3.83-3.69 (m, 1H), 3.10-2.97 (m, 1H), 2.89-2.77 (m, 1H), 1.20-1.09 (m, 4H)。LCMS R_T=0.833min,

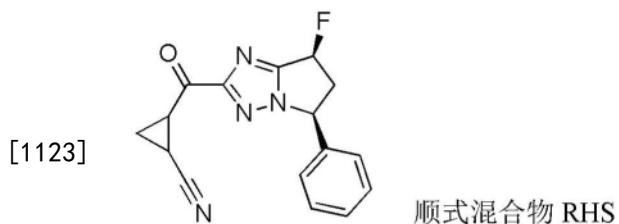
$m/z = 289.9 [M+H]^+$ 。

[1119] LCMS(在水中的5至95%乙腈+0.03%三氟乙酸,在1.5分钟内)保留时间0.833min, ESI⁺实测值[M+H]⁺=289.9。

[1120] 还收集5R,7R-异构体(峰1,保留时间=3.439min)(65mg,36%),为白色固体。

[1121] SFC条件:柱:ChiralPak AD-3 150×4.6mm I.D.3μm;流动相:A:C02 B:乙醇(0.05%DEA);梯度:5%至40%的B,5.5分钟,并且保持40%,3分钟,然后是5%的B,1.5分钟;流速:2.5mL/min,柱温:40℃。

[1122] 方法65



实施例 86

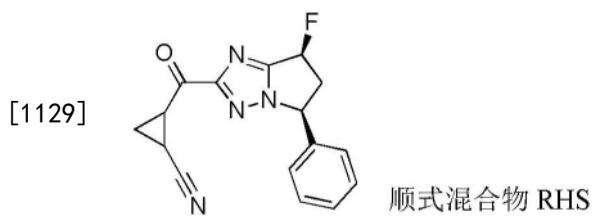
[1124] 2-(外消旋-(5S,7S)-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-羰基)环丙烷甲腈



[1126] 步骤1:2-溴-1-(外消旋-(5S,7S)-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基)乙酮

[1127] 向1-[外消旋-(5S,7S)-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]乙酮(250mg,1.02mmol)在乙酸(3mL)中的混合物中,加入氢溴化过溴化吡啶(pyridine hydrobromide perbromide)(370mg,1.16mmol)。将混合物在25℃搅拌3小时,并且用乙酸乙酯(40mL)稀释。将溶液用水(2x20mL)洗涤,用硫酸钠干燥,并且在减压下浓缩。将残余物通过柱层析纯化(硅胶,100-200目,在石油醚中的0至50%乙酸乙酯),得到2-溴-1-[外消旋-(5S,7S)-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]乙酮(185mg,56%),为黄色油状物。LCMS R_T=0.771min, $m/z = 326.0 [M+H]^+$ 。

[1128] LCMS(在水中的5至95%乙腈+0.03%三氟乙酸,在1.5分钟内)保留时间0.771min, ESI⁺实测值[M+H]⁺=326.0。

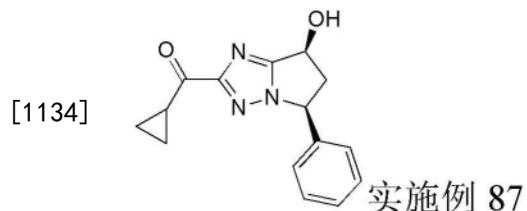


[1130] 步骤2:2-(外消旋-(5S,7S)-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-羰基)环丙烷甲腈

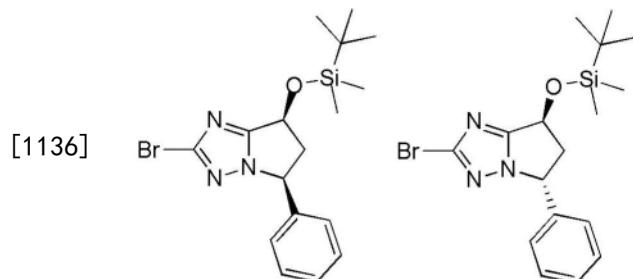
[1131] 向2-溴-1-[外消旋-(5S,7S)-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]乙酮(120mg,0.37mmol)在四氢呋喃(2mL)和二甲亚砜(0.5mL)中的混合物中,加入1,4-二氮杂二环[2.2.2.]辛烷(53mg,0.48mmol)。在20℃搅拌30分钟后,向混合物中加入碳酸钠(76mg,0.72mmol)和丙烯腈(6.2mL,94.23mmol)。将所得混合物在90℃搅拌20小时,并且用乙酸乙酯(40mL)稀释。将溶液用水(2x20mL)洗涤,用硫酸钠干燥,并且在减压下浓缩。将残余物通过RP-HPLC(水(0.05%氢氧化铵v/v)-乙腈30-60%)纯化为经专断归属的2-[外消旋-(5S,7S)-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]环丙烷甲腈(3mg,3%),为白色固体。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.46-7.42 (m, 3H), 7.31-7.27 (m, 2H), 6.15-5.99 (m, 1H), 5.56-5.53 (m, 1H), 3.72-3.67 (m, 2H), 3.07-3.03 (m, 1H), 2.21-2.08 (m, 1H), 1.75-1.70 (m, 1H), 1.68-1.57 (m, 1H)。LCMS R_T=0.818min, m/z=296.9 [M+H]⁺。

[1132] LCMS(在水中的5至95%乙腈+0.03%三氟乙酸,在1.5分钟内)保留时间0.771min, ESI⁺实测值[M+H]=296.9。

[1133] 方法66



[1135] 环丙基-[(5S,7S) -7-羟基-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]甲酮

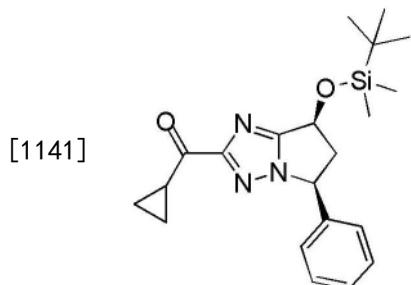


[1137] 步骤1:(顺式)-2-溴-7-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑和(反式)-2-溴-7-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑

[1138] 向2-溴-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-7-醇(1000mg,3.57mmol)和三乙胺(1083mg,10.71mmol)在二氯甲烷(50mL)中的混合物中,加入叔丁基二甲基甲硅烷基三氟甲磺酸酯(1415mg,5.35mmol)。将混合物在25℃搅拌14小时,并且用水(50mL)稀释。将所得溶液用二氯甲烷(2x100mL)萃取。将合并的有机层用盐水(100mL)洗涤,用硫酸钠干燥,并且在减压下浓缩。将残余物通过柱层析纯化(硅胶,100-200目,在石油醚中的0至30%乙酸乙酯),得到:

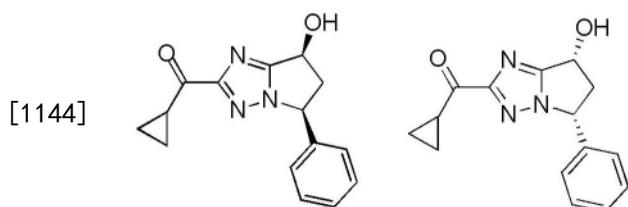
[1139] (反式)-2-溴-7-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑(870mg,62%),为黄色固体。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.41-7.36 (m, 5H), 5.31-5.28 (m, 1H), 5.26-5.23 (m, 1H), 3.47-3.40 (m, 1H), 2.58-2.52 (m, 1H), 0.99 (s, 9H), 0.23 (s, 3H), 0.20 (s, 3H)。

[1140] (顺式)-2-溴-7-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑(430mg,31%)，为无色油状物。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.49-7.35(m, 3H), 7.11-7.10(m, 2H), 5.61-5.58(m, 1H), 5.33-5.30(m, 1H), 3.00-2.96(m, 1H), 2.90-2.83(m, 1H), 0.93(s, 9H), 0.23(s, 3H), 0.19(s, 3H)。



[1142] 步骤2:[顺式-7-[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]-环丙基-甲酮

[1143] 在0℃,在氮气气氛下,向N-甲氧基-N-甲基-环丙烷甲酰胺(242mg,1.88mmol)和(顺式)-2-溴-7-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑(370mg,0.94mmol)在四氢呋喃(2mL)中的溶液中加入异丙基氯化镁(2.0M,于四氢呋喃中,1.41mL,2.81mmol)。将混合物在0℃搅拌1小时,并且通过加入氯化铵饱和水溶液(50mL)猝灭。将所得混合物用乙酸乙酯(3x30mL)萃取。将合并的有机层用硫酸钠干燥,并且在减压下浓缩。将残余物通过柱层析纯化(硅胶,100-200目,在石油醚中的0至40%乙酸乙酯),得到[顺式-7-[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]-环丙基-甲酮(220mg,61%),为黄色油状物。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.36-7.34(m, 5H), 5.39-5.36(m, 1H), 5.29-5.28(m, 1H), 3.54-3.48(m, 1H), 3.08-3.05(m, 1H), 2.65-2.61(m, 1H), 1.30-1.28(m, 2H), 1.07-1.02(m, 2H), 0.91(s, 9H), 0.24(s, 3H), 0.22(s, 3H)。



[1145] 步骤3:环丙基-[(5S,7S)-7-羟基-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]甲酮和环丙基-[(5R,7R)-7-羟基-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]甲酮

[1146] 在25℃,向[顺式-7-[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]-环丙基-甲酮(200mg,0.52mmol)在四氢呋喃(10mL)中的溶液中,加入四丁基氟化铵(1.0M,于四氢呋喃中,2.09mL,2.09mmol)。将混合物在25℃搅拌14小时,并且用二氯甲烷(30mL)稀释。将所得混合物用水(20mL)、盐水(20mL)洗涤,用硫酸钠干燥,并且在减压下浓缩。将残余物通过柱层析纯化(硅胶,100-200目,在石油醚中的0至90%乙酸乙酯),得到环丙基-[(顺式-7-羟基-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]甲酮(95mg,67%),为白色固体。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.42-7.36(m, 5H), 5.46-5.40(m, 2H), 4.79-4.78(d, 1H), 3.64-3.58(m, 1H), 3.00-2.98(m, 1H), 2.81-2.76(m,

1H), 1.31-1.27(m, 2H), 1.07-1.03(m, 2H)。

[1147] 将该顺式混合物通过手性SFC进一步分离, 得到经专断归属的

[1148] 环丙基-[(5S,7S) -7-羟基-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]甲酮(峰1,保留时间=3.345min)(22.2mg,24%),为白色固体。 ^1H NMR(400MHz,CDCl₃) δ 7.43-7.36(m,5H), 5.44-5.41(m,2H), 4.81(s,1H), 3.65-3.60(m,1H), 2.99-2.96(m,1H), 2.82-2.76(m,1H), 1.30-1.29(m,2H), 1.06-1.03(m,2H)。LCMS R_T=2.061min,m/z=270.2 [M+H]⁺。

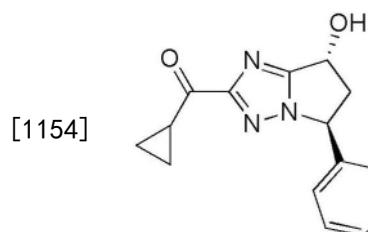
[1149] LCMS(在水中的10至80%乙腈+0.03%三氟乙酸,在7.0分钟内)保留时间2.061min,ESI+实测值[M+H]=270.2。

[1150] 环丙基-[(5R,7R) -7-羟基-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]甲酮(峰2,保留时间=3.975min)(32.2mg,35%),为白色固体。 ^1H NMR(400MHz,CDCl₃) δ 7.43-7.34(m,5H), 5.44-5.39(m,2H), 3.65-3.57(m,1H), 3.07-3.00(m,1H), 2.79-2.74(m,1H), 1.31-1.28(m,2H), 1.07-1.04(m,2H)。LCMS R_T=0.896min,m/z=270.2 [M+H]⁺。

[1151] LCMS(在水中的10至80%乙腈+0.03%三氟乙酸,在2.0分钟内)保留时间0.896min,ESI+实测值[M+H]=270.2。

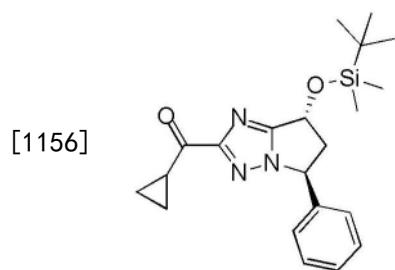
[1152] SFC条件:柱:OD(250mm*30mm,5μm);流动相:A:CO₂ B:0.1%NH₃H₂O EtOH;梯度:40%的B。流速:60mL/min;柱温:40℃。

[1153] 方法67



实施例 88

[1155] 环丙基-[(5S,7R) -7-羟基-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]甲酮

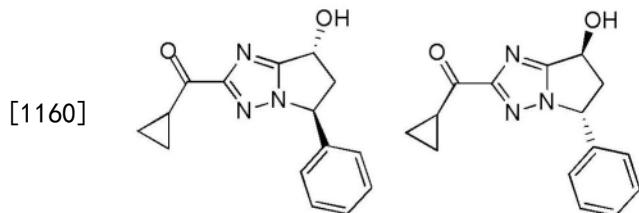


[1157] 步骤1:[反式-7-[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氨基-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]-环丙基-甲酮

[1158] 在0℃,在氮气气氛下,向N-甲氧基-N-甲基-环丙烷甲酰胺(47mg,0.36mmol)和[反式-2-溴-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-7-基]氨基-叔丁基-二甲基-硅烷(100mg,0.25mmol)在四氢呋喃(10mL)中的溶液中加入异丙基氯化镁(2.0M,于四氢呋喃中,0.3mL,0.60mmol)。将混合物在0℃搅拌1小时,并且通过加入氯化铵饱和水溶液(50mL)猝灭。将所得混合物用乙酸乙酯(3x30mL)萃取。将合并的有机层用硫酸钠干燥,并且在减压下浓缩。将残余物通过制备型TLC纯化(在石油醚中的30%乙酸乙酯,R_f=0.5),得到

[反式-7-[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]-环丙基-甲酮(50mg,51%)，为无色油状物。LCMS $R_T=1.008\text{min}$, $m/z=384.2[M+H]^+$ 。

[1159] LCMS (在水中的10至80%乙腈+0.03%三氟乙酸，在1.5分钟内) 保留时间1.008min,ESI+实测值 $[M+H]=384.2$ 。



[1161] 步骤2:环丙基-[(5S,7R)-7-羟基-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]甲酮和环丙基-[(5R,7S)-7-羟基-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]甲酮

[1162] 向[反式-7-[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]-环丙基-甲酮(50mg,0.13mmol)在四氢呋喃(5mL)中的溶液中,加入四丁基氟化铵(1.0M,于四氢呋喃中,0.52mL,0.52mmol)。将混合物在25°C搅拌14小时,并且用二氯甲烷(20mL)稀释。将溶液用水(10mL)、盐水(10mL)洗涤,用硫酸钠干燥,并且在减压下浓缩。将残余物通过制备型TLC纯化(在二氯甲烷中的2.5%甲醇, $R_f=0.5$) ,得到环丙基-[(反式)-7-羟基-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]甲酮(20mg,57%) ,为无色油状物。 $^1\text{H NMR}$ (400MHz,CDCl₃) δ 7.43-7.38(m,3H), 7.19-7.17(m,2H), 5.76-5.73(m,1H), 5.54-5.52(m,1H), 3.29-3.25(m,1H), 3.03-3.00(m,2H), 1.31-1.28(m,2H), 1.06-1.03(m,2H)。

[1163] 将该反式混合物(70mg,来自另一批次)通过手性SFC进一步分离,得到经专断归属的:

[1164] 环丙基-[(5S,7R)-7-羟基-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]甲酮(峰1,保留时间=3.515min)(10.5mg,15%) ,为白色固体。 $^1\text{H NMR}$ (400MHz,CDCl₃) δ 7.44-7.38(m,3H), 7.20-7.18(m,2H), 5.76-5.73(m,1H), 5.70-5.62(m,1H), 5.52-5.49(m,1H), 3.29-3.25(m,1H), 3.01-2.96(m,2H), 1.32-1.26(m,2H), 1.06-1.04(m,2H)。LCMS $R_T=0.906\text{min}$, $m/z=270.2[M+H]^+$ 。

[1165] LCMS (在水中的10至80%乙腈+0.03%三氟乙酸,在2.0分钟内) 保留时间0.906min,ESI+实测值 $[M+H]=270.2$ 。

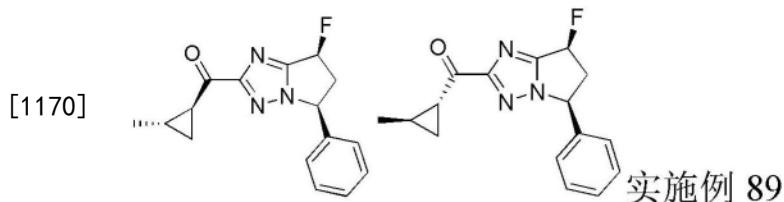
[1166] 环丙基-[(5R,7S)-7-羟基-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]甲酮(峰2,保留时间=3.729min)(17.0mg,24%) ,为白色固体。 $^1\text{H NMR}$ (400MHz,CDCl₃) δ 7.44-7.38(m,3H), 7.20-7.18(m,2H), 5.76-5.73(m,1H), 5.65(brs,1H), 5.51-5.50(m,1H), 3.28-3.25(m,1H), 3.01-2.96(m,2H), 1.32-1.26(m,2H), 1.06-1.04(m,2H)。LCMS $R_T=0.905\text{min}$, $m/z=270.2[M+H]^+$ 。

[1167] LCMS (在水中的10至80%乙腈+0.03%三氟乙酸,在2.0分钟内) 保留时间0.905min,ESI+实测值 $[M+H]=270.2$ 。

[1168] SFC条件:柱:ChiralPak AD-3 150×4.6mm I.D.3μm;流动相:A:CO₂ B:IPA

(0.05%DEA)；梯度：5%至40%的B,5.5分钟,并且保持40%,3分钟,然后是5%的B,1.5分钟;流速:25mL/min;柱温:40℃。

[1169] 方法68



[1171] [(5S,7S)-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]-[(1S,2S)-2-甲基环丙基]甲酮以及[(5S,7S)-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]-[(1R,2R)-2-甲基环丙基]甲酮

[1172] 将外消旋的[(5S,7S)-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]-[外消旋-(1S,2S)-2-甲基环丙基]甲酮(反式混合物LHS)(80mg)通过手性SFC进一步分离,得到经专断归属的:

[1173] [(5S,7S)-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]-[(1S,2S)-2-甲基环丙基]甲酮(峰1,保留时间=3.714min)(28mg,35%,ee:96.1%),为白色固体。¹H NMR(400MHz,CD₃OD) δ7.45-7.38(m,3H),7.29-7.26(m,2H),6.19-6.17(m,0.5H),6.05-6.03(m,0.5H),5.67-5.62(m,1H),3.81-3.71(m,1H),2.89-2.75(m,2H),1.62-1.54(m,1H),1.45-1.39(m,1H),1.18(d,J=6.4Hz,3H),0.99-0.96(m,1H)。LC-MS R_T=0.756min,m/z=286.1[M+H]⁺。

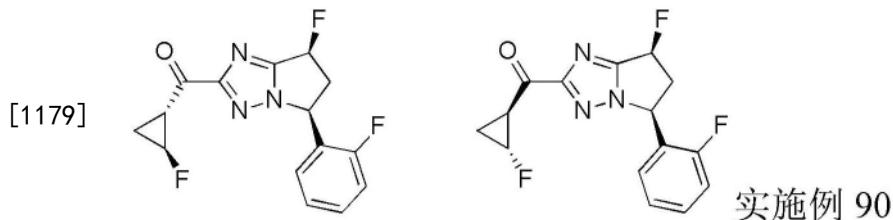
[1174] LCMS(在水中的5至95%乙腈+0.03%三氟乙酸,在1.5分钟内)保留时间0.756min,ESI+实测值[M+H]=286.1。

[1175] [(5S,7S)-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]-[(1R,2R)-2-甲基环丙基]甲酮(峰2,保留时间=3.901min)(48mg,60%,ee:86%),为白色固体。¹H NMR(400MHz,CD₃OD) δ7.44-7.40(m,3H),7.29-7.27(m,2H),6.20-6.16(m,0.5H),6.06-6.02(m,0.5H),5.67-5.61(m,1H),3.79-3.73(m,1H),2.89-2.74(m,2H),1.64-1.60(m,1H),1.44-1.39(m,1H),1.17(d,J=6.0Hz,3H),1.00-0.95(m,1H)。LC-MS R_T=0.757min,m/z=286.1[M+H]⁺。

[1176] LCMS(在水中的5至95%乙腈+0.03%三氟乙酸,在1.5分钟内)保留时间0.757min,ESI+实测值[M+H]=286.1。

[1177] SFC条件:柱:AD(250mm*30mm,5μm);流动相:A:CO₂ B:0.1%NH₃H₂O EtOH;梯度:25%至25%的B;流速:50mL/min;柱温:40℃。

[1178] 方法69



[1180] [(1R,2S)-2-氟环丙基]-[(5S,7S)-7-氟-5-(2-氟苯基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]甲酮和[(1S,2R)-2-氟环丙基]-[(5S,7S)-7-氟-5-(2-氟苯基)-6,

7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]甲酮

[1181] 在0℃,在氮气气氛下,向反式-2-氟-N-甲氧基-N-甲基-环丙烷甲酰胺(反式混合物)(245mg,1.65mmol)和(5S,7S)-2-溴-7-氟-5-(2-氟苯基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑(250mg,0.85mmol)在四氢呋喃(10mL)中的溶液中,加入异丙基氯化镁(2.1mL,4.15mmol,2M,于四氢呋喃中)。将混合物在0℃搅拌1小时。通过加入水(10mL)将反应化合物猝灭,并且用乙酸乙酯(3x20mL)萃取。将有机层用硫酸钠干燥,并且在减压下浓缩。将残余物通过制备型TLC纯化(在石油醚中的33%乙酸乙酯, $R_f=0.6$),得到[(1S,2R)-2-氟环丙基]-[(5S,7S)-7-氟-5-(2-氟苯基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]甲酮(反式混合物)(105mg,41%),为白色固体。LCMS $R_T=0.739\text{min}$, $m/z=308.1[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[1182] LCMS(在水中的5至95%乙腈+0.03%三氟乙酸,在1.5分钟内)保留时间0.739min,ESI⁺实测值 $[\text{M}+\text{H}] = 308.1$ 。

[1183] 将上述反式混合物通过手性SFC进一步分离,得到经专断归属的:

[1184] [(1R,2S)-2-氟环丙基]-[(5S,7S)-7-氟-5-(2-氟苯基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]甲酮(峰1,保留时间=2.773min)(48.1mg,45%),为白色固体。¹H NMR(400MHz,CD₃OD) δ 7.48-7.42(m,1H),7.25-7.13(m,3H),6.22-6.06(m,1H),5.93-5.89(m,1H),5.01-4.87(m,0.5H),4.85-4.82(m,0.5H),3.88-3.75(m,1H),3.51-3.42(m,1H),2.93-2.81(m,1H),1.75-1.64(m,1H),1.62-1.54(m,1H)。LC-MS $R_T=0.852\text{min}$, $m/z=308.0[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[1185] LCMS(在水中的5至95%乙腈+0.03%三氟乙酸,在1.5分钟内)保留时间0.852min,ESI⁺实测值 $[\text{M}+\text{H}] = 308.0$ 。

[1186] SFC条件:柱:Chiralcel OD-3 150×4.6mm I.D.3μm;流动相:A:CO₂ B:乙醇(0.05%DEA);梯度:5%至40%的B,5分钟,并且保持40%,2.5分钟,然后是5%的B,2.5min;流速:2.5mL/min;柱温:35℃

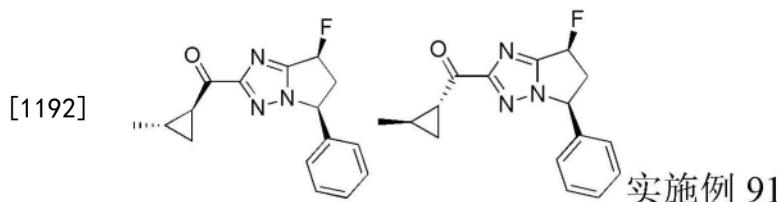
[1187] 将更大批次的反式混合物(215mg,0.70mmol)通过手性SFC分离,得到:

[1188] [(1S,2R)-2-氟环丙基]-[(5S,7S)-7-氟-5-(2-氟苯基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]甲酮(峰1,保留时间=2.445min)(19.5mg,9%),为白色固体。¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ 7.40-7.38(m,1H),7.18-7.15(m,2H),6.98-6.97(m,1H),6.13-6.11(m,0.5H),5.99-5.98(m,0.5H),5.87-5.85(m,1H),5.05-5.04(m,0.5H),4.89-4.88(m,0.5H),3.73-3.67(m,1H),3.58-3.54(m,1H),3.01-2.95(m,1H),1.72-1.65(m,2H)。LC-MS $R_T=1.763\text{min}$, $m/z=308.1(\text{M}+\text{H})^+$ 。

[1189] LCMS(在水中的10至80%乙腈+0.1%氨水,在3.0分钟内)保留时间1.763min,ESI⁺实测值 $[\text{M}+\text{H}] = 308.1$ 。请注意:在AD SFC条件下,1R,2S-异构体是峰2(保留时间=2.728min)。

[1190] SFC条件:柱:Daicel Chiraldak AD-H(250mm*30mm,5μm);流动相:A:CO₂ B:乙醇(0.1%NH₃H₂O甲醇);梯度:15%至15%的B,5分钟,并且保持40%,2.5分钟,然后是5%的B,2.5分钟;流速:2.5mL/min;柱温:35℃。

[1191] 方法70



[1193] [(5S,7S)-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]-[(1S,2S)-2-甲基环丙基]甲酮以及[(5S,7S)-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]-[(1R,2R)-2-甲基环丙基]甲酮

[1194] 将外消旋的[(5S,7S)-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]-[外消旋-(1S,2S)-2-甲基环丙基]甲酮(反式混合物LHS) (80mg) 通过手性SFC进一步分离, 得到经专断归属的:

[1195] [(5S,7S)-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]-[(1S,2S)-2-甲基环丙基]甲酮(峰1, 保留时间=3.714min) (28mg, 35%, ee: 96.1%), 为白色固体。¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 7.45-7.38 (m, 3H), 7.29-7.26 (m, 2H), 6.19-6.17 (m, 0.5H), 6.05-6.03 (m, 0.5H), 5.67-5.62 (m, 1H), 3.81-3.71 (m, 1H), 2.89-2.75 (m, 2H), 1.62-1.54 (m, 1H), 1.45-1.39 (m, 1H), 1.18 (d, J=6.4Hz, 3H), 0.99-0.96 (m, 1H)。LC-MS R_T=0.756min, m/z=286.1 [M+H]⁺。

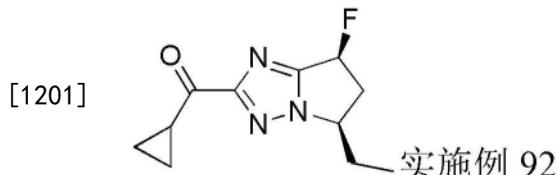
[1196] LCMS(在水中的5至95%乙腈+0.03%三氟乙酸, 在1.5分钟内) 保留时间0.756min, ESI+实测值 [M+H]=286.1。

[1197] [(5S,7S)-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]-[(1R,2R)-2-甲基环丙基]甲酮(峰2, 保留时间=3.901min) (48mg, 60%, ee: 86%), 为白色固体。¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 7.44-7.40 (m, 3H), 7.29-7.27 (m, 2H), 6.20-6.16 (m, 0.5H), 6.06-6.02 (m, 0.5H), 5.67-5.61 (m, 1H), 3.79-3.73 (m, 1H), 2.89-2.74 (m, 2H), 1.64-1.60 (m, 1H), 1.44-1.39 (m, 1H), 1.17 (d, J=6.0Hz, 3H), 1.00-0.95 (m, 1H)。LC-MS R_T=0.757min, m/z=286.1 [M+H]⁺。

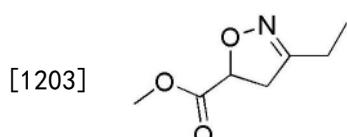
[1198] LCMS(在水中的5至95%乙腈+0.03%三氟乙酸, 在1.5分钟内) 保留时间0.757min, ESI+实测值 [M+H]=286.1

[1199] SFC条件:柱:AD (250mm*30mm, 5μm);流动相:A:CO₂ B:0.1%NH₃H₂O EtOH;梯度:25%至25%的B;流速:50mL/min;柱温:40℃。

[1200] 方法71

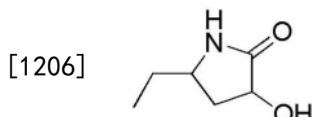


[1202] 环丙基-[(5R,7S)-5-乙基-7-氟-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]甲酮



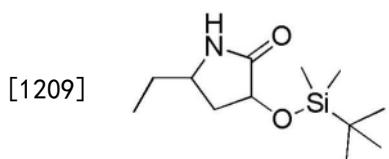
[1204] 步骤1:3-乙基-4,5-二氢异噁唑-5-甲酸乙酯

[1205] 在25℃,向丙烯酸乙酯(89.6mL,841.85mmol)、二碳酸二叔丁酯(58.0mL,252.55mmol)和4-二甲基氨基吡啶(2.1g,16.84mmol)在乙腈(50mL)中的溶液中,加入1-硝基丙烷溶液(15.1mL,168.37mmol)。将混合物在25℃搅拌5小时,并且通过加入饱和氯化铵溶液(80mL)猝灭。将混合物用乙酸乙酯(3x100mL)萃取。将合并的有机层用硫酸钠干燥,并且在减压下浓缩。将残余物通过快速层析纯化(硅胶,100-200目,在石油醚中的0至10%乙酸乙酯),得到3-乙基-4,5-二氢异噁唑-5-甲酸乙酯(25.5g,88%),为无色油状物。¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ 4.94-4.86(m,1H), 4.24-4.13(m,2H), 3.21-3.14(m,2H), 2.40-2.29(m,2H), 1.30-1.24(m,3H), 1.16-1.11(m,3H)



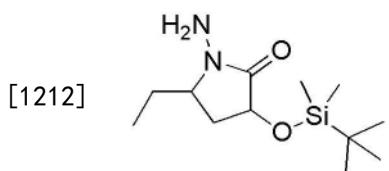
[1207] 步骤2:5-乙基-3-羟基-吡咯烷-2-酮

[1208] 将3-乙基-4,5-二氢异噁唑-5-甲酸乙酯(15.0g,87.62mmol)和钯(碳上的10%,6.7g)在乙醇(300mL)中的混合物在氢气气氛(50psi)下在40℃搅拌16小时,并且过滤。将滤液在减压下浓缩,得到粗制的5-乙基-3-羟基-吡咯烷-2-酮(11.0g,97%),为无色油状物。



[1210] 步骤3:3-[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基-5-乙基-吡咯烷-2-酮

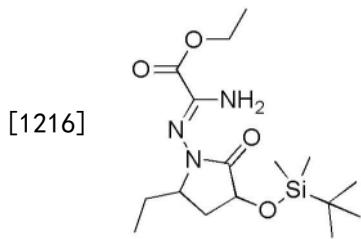
[1211] 向5-乙基-3-羟基-吡咯烷-2-酮(11.0g,85.17mmol)在二氯甲烷(200mL)中的溶液中,加入咪唑(11.6g,170.33mmol)和叔丁基二甲基氯硅烷(19.2g,127.75mmol)。将反应混合物在25℃搅拌16小时并且过滤。将滤液在减压下浓缩。将残余物通过柱层析纯化(硅胶,100-200目,在石油醚中的0至30%乙酸乙酯),得到3-[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基-5-乙基-吡咯烷-2-酮(10.0g,48%),为无色油状物。



[1213] 步骤4:1-氨基-3-[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基-5-乙基-吡咯烷-2-酮

[1214] 向3-[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基-5-乙基-吡咯烷-2-酮(10.0g,41.08mmol)在N,N-二甲基甲酰胺(200mL)中的溶液中,加入氢化钠(60%,2.5g,61.62mmol)。在0℃搅拌20分钟后,向混合物中加入0-(二苯基磷酰基)羟胺(14.4g,61.62mmol),并且在25℃搅拌16小时。将反应混合物过滤,并且将滤液在减压下浓缩,得到粗制的(1-氨基-3-[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基-5-乙基-吡咯烷-2-酮(10.0g,94%),为黄色油状物。LCMS RT=1.130min,m/z=259.2[M+H]⁺。

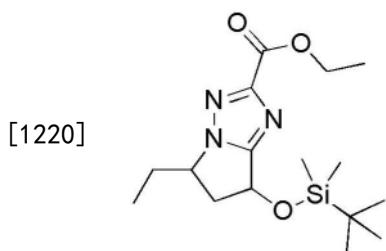
[1215] LCMS(在水中的10至80%乙腈+0.03%三氟乙酸,在2.0分钟内)保留时间1.130min,ESI+实测值[M+H]=259.2。



[1217] 步骤5:2-[[3-[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基-5-乙基-2-氧代-吡咯烷-1-基]氨基]-2-亚氨基-乙酸乙酯

[1218] 将1-氨基-3-[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基-5-乙基-吡咯烷-2-酮(10.0g, 38.7mmol)和2-乙氧基-2-亚氨基-乙酸乙酯(14.0g, 96.74mmol)在乙醇(250mL)中的混合物在90℃搅拌16小时，并且过滤。将滤液在减压下浓缩，得到粗制的2-[[3-[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基-5-乙基-2-氧代-吡咯烷-1-基]氨基]-2-亚氨基-乙酸乙酯(13.0g, 94%)，为黄色油状物。LCMS RT=1.148min, m/z=358.3[M+H]⁺。

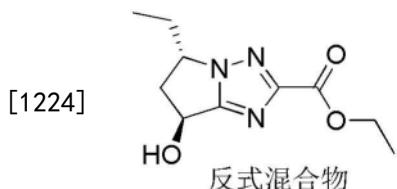
[1219] LCMS (在水中的10至80%乙腈+0.03%三氟乙酸，在2.0分钟内) 保留时间1.148min, ESI+实测值 [M+H]⁺ = 358.3。



[1221] 步骤6:7-[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基-5-乙基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-甲酸乙酯

[1222] 将2-[[3-[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基-5-乙基-2-氧代-吡咯烷-1-基]氨基]-2-亚氨基-乙酸乙酯(13.0g, 36.36mmol)和对甲苯磺酸(7.5g, 43.63mmol)在甲苯(250mL)中的混合物在120℃搅拌16小时，并且过滤。将滤液在减压下浓缩，得到粗制的7-[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基-5-乙基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-甲酸乙酯(12.0g, 97%)，为黄色油状物。LCMS RT=0.823min, m/z=340.2[M+H]⁺。

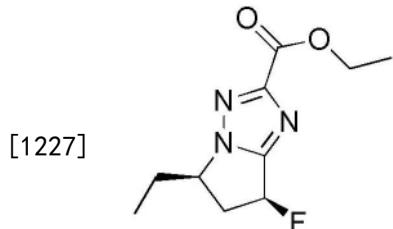
[1223] LCMS (在水中的5至95%乙腈+0.03%三氟乙酸，在1.5分钟内) 保留时间0.823min, ESI+实测值 [M+H]⁺ = 340.2。



[1225] 步骤7:反式-5-乙基-7-羟基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-甲酸乙酯

[1226] 向7-[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基-5-乙基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-甲酸乙酯(12.0g, 35.35mmol)在四氢呋喃(200mL)中的溶液中，加入四丁基氟化铵(1.0M, 于四氢呋喃中, 35.35mL, 35.35mmol)。将反应混合物在40℃搅拌16小时，并且在减压下浓缩。将残余物用水(70mL)稀释，并且用乙酸乙酯(3x70mL)萃取。将合并的有机层在

减压下浓缩。将残余物通过柱层析纯化(硅胶,100-200目,在石油醚中的0至100%乙酸乙酯),得到反式-5-乙基-7-羟基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-甲酸乙酯(2.3g,29%),为淡红色油状物(连同顺式异构体(2.8g,35%)。¹H NMR(400MHz,CDCl₃)δ 5.32-5.27(m,1H),4.49-4.43(m,3H),3.24-3.17(m,1H),2.41-2.36(m,1H),2.21-2.12(m,1H),1.94-1.84(m,1H),1.36(t,J=7.2Hz,3H),1.03(t,J=7.2Hz,3H)。



顺式混合物

[1228] 步骤8:

[1229] 顺式-5-乙基-7-氟-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-甲酸乙酯
 [1230] 在0℃,向反式-5-乙基-7-羟基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-甲酸乙酯(2.3g,10.21mmol)在二氯甲烷(50mL)中的溶液中,逐滴加入三氟化二乙基氨基硫(6.6g,40.85mmol)。将反应混合物在0℃搅拌2小时,并且通过加入饱和碳酸氢钠溶液(20mL)猝灭。将混合物用二氯甲烷(3×50mL)萃取。将合并的有机层用盐水(50mL)洗涤,用硫酸钠干燥,并且在减压下浓缩。将残余物通过柱层析纯化(硅胶,100-200目,在石油醚中的0至50%乙酸乙酯),得到顺式-5-乙基-7-氟-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-甲酸乙酯(800mg,34%),为黄色油状物。¹H NMR(400MHz,CDCl₃)δ 6.00-5.78(m,1H),4.53-4.37(m,3H),3.35-3.16(m,1H),2.69-2.54(m,1H),2.13-2.05(m,1H),1.98-1.91(m,1H),1.43(t,J=7.2Hz,3H),1.02(t,J=7.6Hz,3H)。



顺式混合物

[1232] 步骤9:顺式-5-乙基-7-氟-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-甲酸

[1233] 向顺式-5-乙基-7-氟-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-甲酸乙酯(200mg,0.88mmol)在四氢呋喃(3mL)、水(2mL)和甲醇(1mL)中的混合物中加入一水合氢氧化锂(148mg,3.52mmol)。将混合物在25℃搅拌16小时,并且在减压下浓缩。将残余物用冰水(20mL)稀释,并且通过加入盐酸水溶液(4M)调整至pH=3。将混合物用乙酸乙酯(3×20mL)萃取。将合并的有机层在减压下浓缩,得到粗制的顺式-5-乙基-7-氟-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-甲酸(150mg,86%),为黄色油状物。

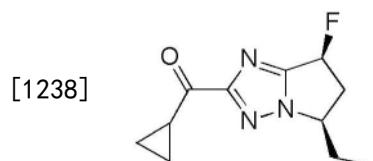


顺式混合物

[1235] 步骤10:顺式-5-乙基-7-氟-N-甲氧基-N-甲基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-甲酰胺,顺式混合物

[1236] 将顺式-5-乙基-7-氟-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-甲酸(100mg,0.50mmol)、1-羟基苯并三唑(34mg,0.25mmol)、N,N-二异丙基乙胺(0.21mL,1.26mmol)、N,0-二甲基羟胺盐酸盐(74mg,0.75mmol)和1-(3-二甲基氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐(116mg,0.60mmol)在二氯甲烷(5mL)中的混合物在25℃搅拌16小时。将混合物用水(20mL)稀释,并且用乙酸乙酯(3x20mL)萃取。将合并的有机层用盐水(20mL)洗涤,用硫酸钠干燥,并且在减压下浓缩。将残余物通过柱层析纯化(硅胶,100-200目,在石油醚中的0至60%乙酸乙酯),得到顺式-5-乙基-7-氟-N-甲氧基-N-甲基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-甲酰胺(120mg,99%),为无色油状物。¹H NMR(400MHz,CDCl₃)δ5.99-5.79(m,1H),4.40-4.39(m,1H),3.84(s,3H),3.43(s,3H),3.36-3.16(m,1H),2.67-2.54(m,1H),2.14-2.03(m,1H),1.97-1.90(m,1H),1.07-1.03(m,3H)LCMS R_T=0.481min,m/z=243.1[M+H]⁺。

[1237] LCMS(在水中的5至95%乙腈+0.03%三氟乙酸,在1.5分钟内)保留时间0.481min,ESI+实测值[M+H]⁺=243.1。



[1239] 步骤11:环丙基-[(5R,7S)-5-乙基-7-氟-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]甲酮

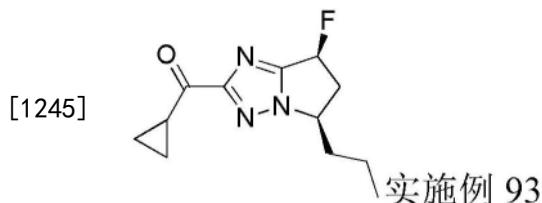
[1240] 在0℃,在氮气下向顺式-5-乙基-7-氟-N-甲氧基-N-甲基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-甲酰胺(100mg,0.41mmol)的溶液中,加入环丙基溴化镁(0.5M,于四氢呋喃中,2.0mL,1.0mmol)。加入后,将混合物在0℃搅拌1小时,并且通过加入氯化铵饱和水溶液(20mL)猝灭。将所得混合物用乙酸乙酯(3x20mL)萃取。将合并的有机层用盐水(20mL)洗涤,用硫酸钠干燥,并且在减压下浓缩。将残余物通过制备型TLC纯化(在石油醚中的50%乙酸乙酯,R_f=0.4),得到环丙基-[(顺式-5-乙基-7-氟-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基)甲酮(80mg,87%),为黄色油状物。将该顺式混合物通过手性SFC进一步分离,得到经专断归属的:

[1241] 环丙基-[(5R,7S)-5-乙基-7-氟-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]甲酮(峰1,保留时间=3.928min)(22.5mg,28%),为橘色固体(还收集(5S,7R)-异构体,为峰2(保留时间=4.391min,18.8mg,22%))。¹H NMR(400MHz,CD₃OD)δ6.09-5.89(m,1H),4.55-4.45(m,1H),3.43-3.36(m,1H),3.15-3.06(m,1H),2.67-2.53(m,1H),2.09-1.93(m,2H),1.23-1.18(m,2H),1.17-1.11(m,2H),1.05(t,J=7.2Hz,3H)LCMS R_T=0.770min,m/z=224.0[M+H]⁺。

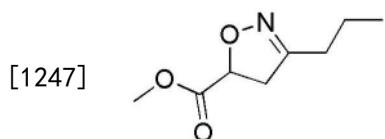
[1242] LCMS(在水中的5至95%乙腈+0.03%三氟乙酸,在1.5分钟内)保留时间0.770min,ESI+实测值[M+H]⁺=224.0。

[1243] SFC条件:柱:Chiralcel IC 100×4.6mm I.D.3μm;流动相:A:CO₂ B:甲醇(0.05%DEA);梯度:5%至40%的B,3.5分钟,并且保持40%,2.5分钟,然后是5%的B,1.5分钟;流速:3mL/min;柱温:40℃。

[1244] 方法72

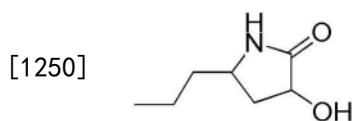


[1246] 环丙基-[(5R,7S)-7-氟-5-丙基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]甲酮



[1248] 步骤1:3-丙基-4,5-二氢异噁唑-5-甲酸乙酯

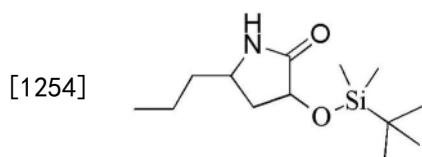
[1249] 在25℃,向丙烯酸乙酯(10.32mL,96.97mmol)、二碳酸二叔丁酯(6.68mL,29.09mmol)和4-二甲基氨基吡啶(0.24g,1.94mmol)在乙腈(20mL)中的溶液中,加入1-硝基丁烷溶液(2.01mL,19.39mmol)。加入后,将混合物在25℃搅拌5小时,并且通过加入饱和氯化铵溶液(80mL)猝灭。将混合物用乙酸乙酯(3x100mL)萃取。将合并的有机层用硫酸钠干燥,并且在减压下浓缩。将残余物通过硅胶上的快速层析纯化,用(硅胶,100-200目,在石油醚中的0至10%乙酸乙酯)洗脱,得到3-丙基-4,5-二氢异噁唑-5-甲酸乙酯(3.2g,89%),为无色油状物。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 4.98-4.93 (m, 1H), 4.27-4.20 (m, 2H), 3.21-3.18 (m, 2H), 2.37-2.33 (m, 2H), 1.64-1.58 (m, 2H), 1.33-1.28 (m, 3H), 0.98-0.94 (m, 3H)。



[1251] 步骤2:羟基-5-丙基-吡咯烷-2-酮

[1252] 将3-丙基-4,5-二氢异噁唑-5-甲酸乙酯(8.0g,43.19mmol)和钯(碳上的10%,3.3g)在乙醇(200mL)中的混合物在氢气气氛(50psi)下在40℃搅拌16小时,并且过滤。将滤液在减压下浓缩,得到粗制的3-羟基-5-丙基-吡咯烷-2-酮(6.1g,99%),为浅黄色油状物。LCMS R_T=0.263min, m/z=144.3[M+H]⁺。

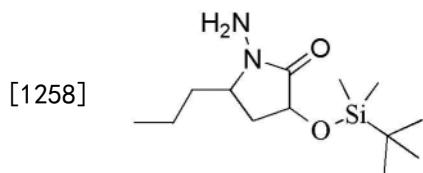
[1253] LCMS(在水中的10至80%乙腈+0.03%三氟乙酸,在2.0分钟内)保留时间0.263min, ESI+实测值[M+H]=144.3。



[1255] 步骤3:3-[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氨基-5-丙基-吡咯烷-2-酮

[1256] 向3-羟基-5-丙基-吡咯烷-2-酮(6.1g,42.60mmol)在二氯甲烷(200mL)中的溶液中,加入咪唑(5.8g,85.21mmol)和叔丁基二甲基氯硅烷(9.6g,63.91mmol)。将反应混合物在25℃搅拌16小时并且过滤。将滤液在减压下浓缩,并且将残余物通过柱层析纯化(硅胶,100-200目,在石油醚中的0至20%乙酸乙酯),得到3-[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氨基-5-丙基-吡咯烷-2-酮(7.5g,68%),为黄色油状物。LCMS R_T=1.474min, m/z=258.2[M+H]⁺。

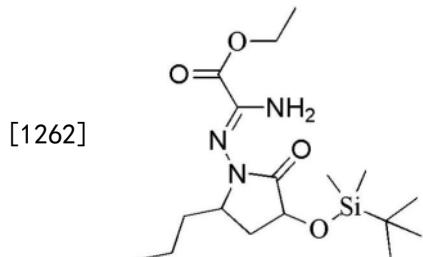
[1257] LCMS (在水中的10至80%乙腈+0.03%三氟乙酸,在2.0分钟内)保留时间1.474min,ESI+实测值 $[M+H]^+=258.2$ 。



[1259] 步骤4:1-氨基-3-[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基-5-丙基-吡咯烷-2-酮

[1260] 向3-[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基-5-丙基-吡咯烷-2-酮(7.0g,27.19mmol)在N,N-二甲基甲酰胺(200mL)中的溶液中,加入氢化钠(60%,1.6g,40.79mmol,60%)。在0℃搅拌20分钟后,向混合物中加入0-(二苯基磷酰基)羟胺(9.5g,40.79mmol),并且在25℃搅拌16小时。将反应混合物过滤,并且将滤液在减压下浓缩,得到粗制的(1-氨基-3-[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基-5-丙基-吡咯烷-2-酮(6.8g,92%),为黄色油状物。在不进行进一步纯化的情况下将该粗制物用于下一个步骤。LCMS $R_T=0.766\text{min}, m/z=273.3 [M+H]^+$ 。

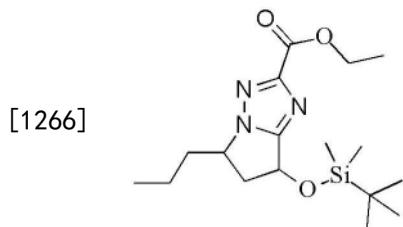
[1261] LCMS (在水中的5至95%乙腈+0.03%三氟乙酸,在1.5分钟内)保留时间0.766min,ESI+实测值 $[M+H]^+=273.3$ 。



[1263] 步骤5:2-[[3-[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基-2-氧代-5-丙基-吡咯烷-1-基]氨基]-2-亚氨基-乙酸乙酯

[1264] 将1-氨基-3-[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基-5-丙基-吡咯烷-2-酮(6.6g,24.22mmol)和2-乙氧基-2-亚氨基-乙酸乙酯(8.8g,60.56mmol)在乙醇(100mL)中的混合物在90℃搅拌16小时,并且过滤。将滤液在减压下浓缩,得到粗制的2-[[3-[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基-2-氧代-5-丙基-吡咯烷-1-基]氨基]-2-亚氨基-乙酸乙酯(9.0g,100%),为黄色油状物。LCMS $R_T=1.192\text{min}, m/z=372.3 [M+H]^+$ 。

[1265] LCMS (在水中的10至80%乙腈+0.03%三氟乙酸,在2.0分钟内)保留时间1.192min,ESI+实测值 $[M+H]^+=372.3$ 。

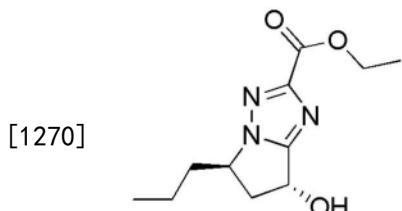


[1267] 步骤6:7-[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基-5-丙基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-甲酸乙酯

[1268] 将2-[[3-[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基-2-氧代-5-丙基-吡咯烷-1-基]氨基]-2-亚氨基-乙酸乙酯(9.0g,24.22mmol)和对甲苯磺酸(6.3g,36.33mmol)在甲苯(150mL)中

的混合物在120℃搅拌16小时，并且过滤。将滤液在减压下浓缩，得到粗制的7-[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氨基-5-丙基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-甲酸乙酯(8.3g,97%)，为黄色油状物。LCMS $R_T=0.803\text{min}$, $m/z=240.2[\text{M-TBS}]^+$ 。

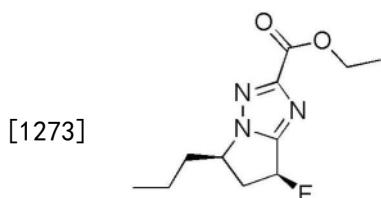
[1269] LCMS (在水中的10至80%乙腈+0.03%三氟乙酸，在2.0分钟内) 保留时间0.803min,ESI+实测值 $[\text{M-TBS}]=240.2$ 。



反式混合物

[1271] 步骤7:反式-7-羟基-5-丙基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-甲酸乙酯

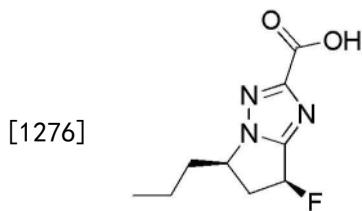
[1272] 向7-[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氨基-5-丙基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-甲酸乙酯(8.30g,23.48mmol)在四氢呋喃(150mL)中的溶液中，加入在四氢呋喃中的四丁基氟化铵(11.74mL,11.74mmol)。将反应混合物在40℃搅拌15小时，并且在减压下浓缩。将残余物用水(70mL)稀释，并且用乙酸乙酯(3x70mL)萃取。将合并的有机层在减压下浓缩。将残余物通过快速层析纯化(硅胶,100-200目，在石油醚中的0至60%乙酸乙酯)，得到反式-7-羟基-5-丙基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-甲酸乙酯(1.0g,18%)，为黄色油状物(连同相同量的顺式产物)： $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 5.33-5.31(m,1H), 4.64-4.63(m,1H), 4.46-4.40(m,2H), 2.87-2.85(m,1H), 2.70-2.66(m,1H), 2.66-2.06(m,1H), 1.63-1.33(m,6H), 0.96-0.92(m,3H)。



顺式混合物

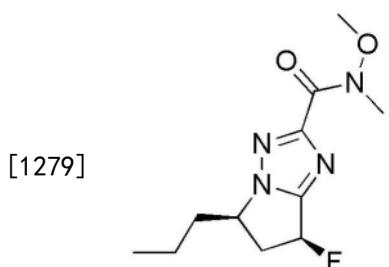
[1274] 步骤8:顺式-7-氟-5-丙基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-甲酸乙酯

[1275] 在0℃，向反式-7-羟基-5-丙基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-甲酸乙酯(800mg,3.34mmol)在二氯甲烷(30mL)中的溶液中，加入三氟化二乙基氨基硫(2.2g,13.37mmol)。将反应混合物在0℃搅拌2小时，并且通过加入饱和碳酸氢钠溶液(20mL)猝灭。将混合物用二氯甲烷(3x50mL)萃取。将合并的有机层用盐水(50mL)洗涤，用硫酸钠干燥，并且在减压下浓缩。将残余物通过柱层析纯化(硅胶,100-200目，在石油醚中的0至60%乙酸乙酯)，得到顺式-7-氟-5-丙基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-甲酸乙酯(270mg,34%)，为黄色油状物。 $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 5.99-5.78(m,1H), 4.53-4.40(m,3H), 3.34-3.15(m,1H), 2.70-2.54(m,1H), 2.14-2.02(m,1H), 1.91-1.78(m,1H), 1.63-1.50(m,1H), 1.46-1.41(m,4H), 0.98(t,J=7.2Hz,3H)。



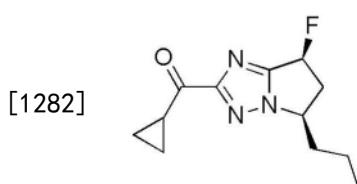
[1277] 步骤9:顺式-7-氟-5-丙基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-甲酸

[1278] 将顺式-7-氟-5-丙基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-甲酸乙酯(260mg,1.08mmol)和一水合氢氧化锂(135mg,3.23mmol)在四氢呋喃(2mL)、水(1mL)和甲醇(0.5mL)中的混合物在25℃搅拌4小时,然后在减压下浓缩。将残余物用冰水(20mL)稀释,并且通过加入盐酸水溶液(4M)调整至pH=3。将混合物用乙酸乙酯(3x20mL)萃取。将合并的有机层在减压下浓缩,得到粗制的顺式-7-氟-5-丙基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-甲酸(225mg,98%),为黄色固体。



[1280] 步骤10:环丙基-[顺式-7-氟-5-丙基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]甲酮

[1281] 将顺式-7-氟-5-丙基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-甲酸(200mg,0.94mmol)、1-羟基苯并三唑(63mg,0.47mmol)、N,N-二甲基羟胺盐酸盐(137mg,1.41mmol)、N,N-二异丙基乙胺(0.39mL,2.35mmol)和1-(3-二甲基氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐(215mg,1.13mmol)的混合物在25℃搅拌3小时。将混合物用水(20mL)稀释,并且用乙酸乙酯(3x20mL)萃取。将合并的有机层用盐水(20mL)洗涤,用硫酸钠干燥,并且在减压下浓缩。将残余物通过柱层析纯化(硅胶,100-200目,在石油醚中的0至60%乙酸乙酯),得到顺式-7-氟-N-甲氧基-N-甲基-5-丙基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-甲酰胺(180mg,75%),为无色油状物。¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ 6.00-5.76(m,1H), 4.51-4.37(m,1H), 3.84(s,3H), 3.43(s,2H), 3.33-3.17(m,1H), 2.70-2.53(m,1H), 2.11-1.97(m,1H), 1.89-1.77(m,1H), 1.66-1.53(m,1H), 1.51-1.38(m,1H), 0.98(t,J=7.2Hz,3H)。



[1283] 步骤11:环丙基-[(5R,7S)-7-氟-5-丙基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]甲酮

[1284] 在0℃,在氮气下,向顺式-7-氟-N-甲氧基-N-甲基-5-丙基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-甲酰胺(170mg,0.66mmol)的溶液中,加入环丙基溴化镁(0.5M,于

四氢呋喃中,3.21mL,1.61mmol)。加入后,将混合物在0℃搅拌1小时,并且通过加入饱和氯化铵水溶液(20mL)猝灭。将所得混合物用乙酸乙酯(3x20mL)萃取。将合并的有机层用盐水(20mL)洗涤,用硫酸钠干燥,并且在减压下浓缩。将残余物通过制备型TLC纯化(在石油醚中的50%乙酸乙酯,R_f=0.4),得到环丙基-[顺式-7-氟-5-丙基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]甲酮(100mg,64%),为无色油状物。将顺式混合物通过手性SFC进一步分离,得到经专断归属的:

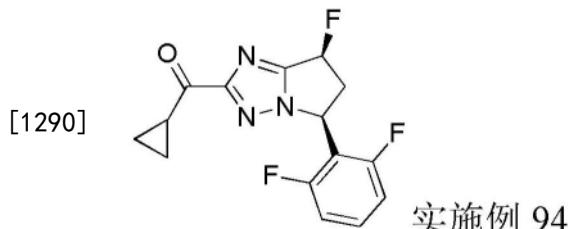
[1285] 环丙基-[(5R,7S) -7-氟-5-丙基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]甲酮(峰1,保留时间=3.997min)(40.0mg,40%),为无色油状物。¹H NMR(400MHz,CD₃OD) δ6.07-5.91(m,1H),4.59-4.53(m,1H),3.42-3.33(m,1H),3.11-3.07(m,1H),2.67-2.52(m,1H),2.02-1.98(m,1H),1.91-1.80(m,1H),1.69-1.57(m,1H),1.52-1.38(m,1H),1.23-1.11(m,4H),1.01(t,J=7.2Hz,3H)。LCMS R_T=0.972min,m/z=238.2[M+H]⁺。

[1286] LCMS(在水中的10至80%乙腈+0.03%三氟乙酸,在2.0分钟内)保留时间0.972min,ESI+实测值[M+H]⁺=238.2。

[1287] SFC条件:柱:Chiralcel IC 100×4.6mm I.D,3μm;流动相:A:CO₂ B:甲醇(0.05%DEA);梯度:5%至40%的B,3.5分钟,并且保持40%,2.5分钟,然后是5%的B,1.5分钟;流速:3mL/min;柱温:40℃。

[1288] 注意:还收集5S,7R-异构体,为无色油状物。(峰2,保留时间=4.420min)(42.0mg,42%)

[1289] 方法73

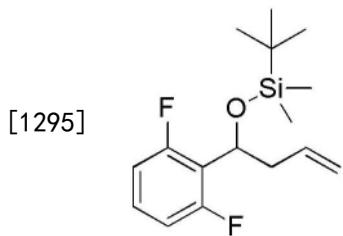


[1291] 环丙基-[(5S,7S) -5- (2,6-二氟苯基) -7-氟-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]甲酮



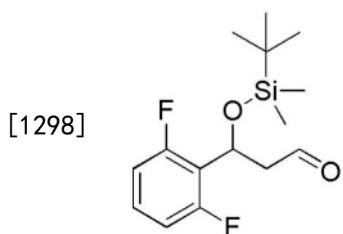
[1293] 步骤1:1-(2,6-二氟苯基)丁-3-烯-1-醇

[1294] 在氮气气氛下,在0℃,向2,6-二氟苯甲醛(90.0g,633.36mmol)在四氢呋喃(2000mL)中的溶液中,逐滴加入烯丙基溴化镁(1.0M,于四氢呋喃中,760.0mL,760.0mmol)。将混合物温热至25℃并且搅拌2小时,然后通过加入氯化铵饱和水溶液(2000mL)猝灭。将所得混合物用乙酸乙酯(2x2000mL)萃取。将合并的有机层用盐水(1000mL)洗涤,用硫酸钠干燥,并且在减压下浓缩,得到粗制的1-(2,6-二氟苯基)丁-3-烯-1-醇(116g,99%),为无色油状物。



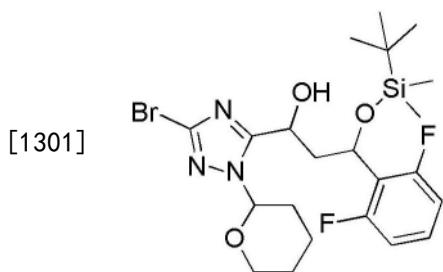
[1296] 步骤2:叔丁基((1-(2,6-二氟苯基)丁-3-烯-1-基)氧基)二甲基硅烷

[1297] 向1-(2,6-二氟苯基)丁-3-烯-1-醇(116.0g,629.82mmol)在二氯甲烷(2000mL)中的溶液中,加入咪唑(85.8g,1259.60mmol)和叔丁基二甲基氯硅烷(113.9g,755.78mmol)。将反应混合物在25℃搅拌4小时并且过滤。将滤液用水(2x2000mL)、碳酸氢钠饱和水溶液(2x2000mL)、盐水(500mL)洗涤,用硫酸钠干燥,并且在减压下浓缩,得到粗制的叔丁基-[1-(2,6-二氟苯基)丁-3-烯氧基]-二甲基-硅烷(180.0g,96%),为浅黄色油状物。



[1299] 步骤3:3-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-3-(2,6-二氟苯基)丙醛

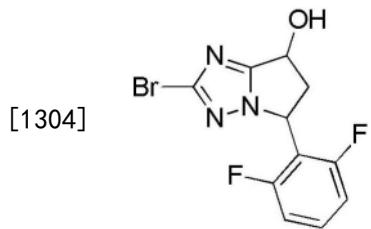
[1300] 向叔丁基-[1-(2,6-二氟苯基)丁-3-烯氧基]-二甲基-硅烷(180.0g,603.14mmol)在水(1000mL)和四氢呋喃(1000mL)中的溶液中,加入四氧化锇(0.88g,3.45mmol)。在15℃搅拌30分钟后,在2小时内分若干小份加入高碘酸钠(516.0g,2412.6mmol)。将所得混合物在25℃搅拌另外2小时,并且通过加入冷的硫代硫酸钠饱和水溶液(300mL)猝灭。将混合物搅拌30分钟,并且用乙酸乙酯(3x2000mL)萃取。将合并的有机层用水(2000mL)、盐水(2000mL)洗涤,用硫酸钠干燥,并且在减压下浓缩,得到粗产物3-[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基-3-(2,6-二氟苯基)丙醛(180.0g,99%),为黄色油状物。



[1302] 步骤4:1-(3-溴-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-1,2,4-三唑-5-基)-3-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-3-(2,6-二氟苯基)丙-1-醇

[1303] 在氮气气氛下,向3,5-二溴-1-四氢吡喃-2-基-1,2,4-三唑(190.0g,610.99mmol)在四氢呋喃(2000mL)中的冷却(-78℃)溶液中,缓慢加入正丁基锂(2.5M,于己烷中,268.8mL,672.09mmol)。将混合物在-78℃搅拌30分钟,然后逐滴加入3-[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基-3-(2,6-二氟苯基)丙醛(177.0g,589.17mmol)在四氢呋喃(100mL)中的溶液。加入后,将混合物在-78℃搅拌1.5小时,并且通过加入氯化铵饱和水溶液(500mL)猝灭。将所得混合物用乙酸乙酯(3x2000mL)萃取。将合并的有机层用硫酸钠干燥,并且在减压下浓缩。将残余物通过柱层析纯化(硅胶,100-200目,在石油醚中的0至12%乙酸乙酯),得到1-

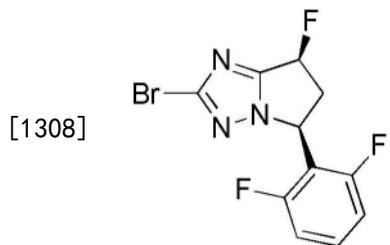
(5-溴-2-四氢吡喃-2-基-1,2,4-三唑-3-基)-3-[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基-3-(2,6-二氟苯基)丙-1-醇(160g,49%),为黄色油状物。



[1305] 步骤5:2-溴-5-(2,6-二氟苯基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-7-醇

[1306] 将1-(5-溴-2-四氢吡喃-2-基-1,2,4-三唑-3-基)-3-[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基-3-(2,6-二氟苯基)丙-1-醇(80.0g,150.24mmol)、三氟乙酸(400mL,6009.5mmol)和三氟甲磺酸(40mL,600.95mmol)中的混合物在50°C搅拌12小时,并且在减压下浓缩。通过加入碳酸氢钠饱和水溶液将残余物调整至pH=9,并且用二氯甲烷(2x700mL)萃取。将合并的有机层用水(2x300mL)、盐水(100mL)洗涤,用硫酸钠干燥,并且在减压下浓缩。将残余物用甲基叔丁基醚(80mL)洗涤,得到粗制的2-溴-5-(2,6-二氟苯基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-7-醇(40g,84%),为白色固体。LCMS R_T =0.694和0.711min, m/z =317.9 [$M+H$]⁺。

[1307] LCMS(在水中的5至95%乙腈+0.03%三氟乙酸,在1.5分钟内)保留时间0.694和0.711min, ESI+实测值 [$M+H$]=317.9。



[1309] 步骤6:(5S,7S)-2-溴-5-(2,6-二氟苯基)-7-氟-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑

[1310] 向2-溴-5-(2,6-二氟苯基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-7-醇(1.5g,4.75mmol)在二氯甲烷(30mL)中的冷却(0°C)溶液中,加入三氟化二乙基氨基硫(2.5mL,18.98mmol)。将混合物在0°C搅拌1小时,并且在0°C通过加入碳酸氢钠饱和水溶液(100mL)猝灭。将混合物用二氯甲烷(2x100mL)萃取。将合并的有机层用水(100mL)、盐水(100mL)洗涤,用硫酸钠干燥,并且在减压下浓缩。将残余物通过柱层析纯化(硅胶,100-200目,在石油醚中的0至12%乙酸乙酯),得到顺式-2-溴-5-(2,6-二氟苯基)-7-氟-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑(0.25g,16%),为浅黄色固体。LCMS R_T =0.808min, m/z =319.9 [$M+H$]⁺。

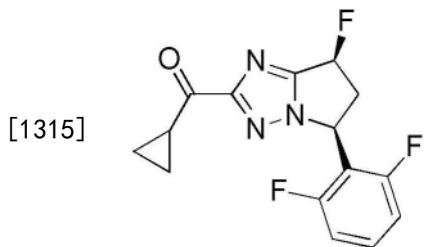
[1311] LCMS(在水中的5至95%乙腈+0.03%三氟乙酸,在1.5分钟内)保留时间0.808min, ESI+实测值 [$M+H$]=319.9。

[1312] 将该顺式混合物通过手性SFC进一步分离,得到经专断归属的:

[1313] (5S,7S)-2-溴-5-(2,6-二氟苯基)-7-氟-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑(峰2,保留时间=3.293min)(115mg,46%),为浅黄色固体。

[1314] SFC条件:ChiralPak AD-3 150×4.6mm I.D. 3μm;流动相:A:CO₂ B:乙醇(0.05%

DEA); 梯度: 5%至40%的B, 5.5分钟, 并且保持40%, 3分钟, 然后是5%的B, 1.5分钟。流速: 2.5mL/min; 柱温: 40℃。



[1316] 步骤7: 环丙基-[(5S,7S) -5- (2,6-二氟苯基) -7-氟-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]甲酮

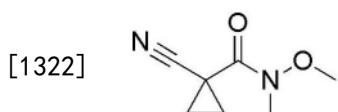
[1317] 在0℃, 在氮气气氛下, 向(5S,7S)-2-溴-5-(2,6-二氟苯基)-7-氟-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑(115mg, 0.36mmol)和N-甲氧基-N-甲基-环丙烷甲酰胺(93mg, 0.72mmol)在四氢呋喃(6mL)中的溶液中, 加入异丙基氯化镁(2.0M, 于四氢呋喃中, 0.36mL, 0.72mmol)。将混合物在0℃搅拌1小时, 并且通过加入氯化铵饱和水溶液(10mL)猝灭。将混合物用乙酸乙酯(3x20mL)萃取。将合并的有机层用水(20mL)、盐水(20mL)洗涤, 用硫酸钠干燥, 并且在减压下浓缩。将残余物通过RP-HPLC纯化(乙腈37-67% /在水中的0.05% 氢氧化铵), 得到环丙基-[(5S,7S) -5- (2,6-二氟苯基) -7-氟-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]甲酮(32.6mg, 29%), 为白色固体。¹H NMR(400MHz, CD₃OD) δ 7.54-7.48(m, 1H), 7.10-7.06(m, 2H), 6.24-6.21(m, 0.5H), 6.10-6.07(m, 0.5H), 5.98-5.94(m, 1H), 3.89-3.81(m, 1H), 3.03-2.91(m, 2H), 1.18-1.16(m, 2H), 1.11-1.08(m, 2H)。LCMS R_T=0.740min, m/z =308.1[M+H]⁺。

[1318] LCMS(在水中的5至95%乙腈+0.03%三氟乙酸, 在1.5分钟内)保留时间0.740min, ESI+实测值 [M+H]⁺ = 308.1。

[1319] 方法74



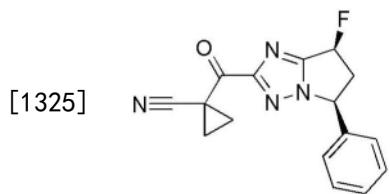
[1321] 1-[(5S,7S) -7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]环丙烷甲腈



[1323] 步骤1: 1-氰基-N-甲氧基-N-甲基-环丙烷甲酰胺

[1324] 将1-氰基环丙烷甲酸(500mg, 4.5mmol)、1-羟基苯并三唑(365mg, 2.7mmol)、1-(3-二甲基氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐(1.0g, 5.4mmol)、N,N-二甲基羟胺盐酸盐(878mg, 9.0mmol)和N,N-二异丙基乙胺(0.8mL, 4.5mmol)在二氯甲烷(40mL)中的混合物在25℃搅拌16小时, 并且通过加入水(100mL)猝灭。将所得混合物用二氯甲烷(2x100mL)萃取。将合并的有机层用盐水(100mL)洗涤, 用硫酸钠干燥, 并且在减压下浓缩。将残余物通过柱层析纯化(硅胶, 100-200目, 在石油醚中的50%至60%乙酸乙酯), 得到1-氰基-N-甲氧基-

N-甲基-环丙烷甲酰胺(410mg,59%)，为黄色油状物。

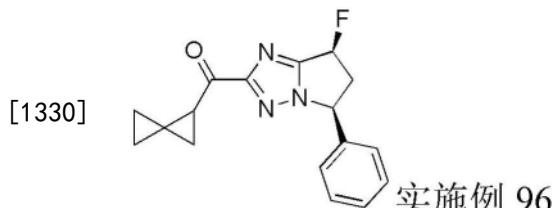


[1326] 步骤2:1-[(5S,7S)-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-羰基]环丙烷甲腈

[1327] 在氮气气氛下向(5S,7S)-2-溴-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑(200mg,0.71mmol)和1-氰基-N-甲氧基-N-甲基-环丙烷甲酰胺(164mg,1.06mmol)在四氢呋喃(2mL)中的冷却(0℃)混合物中逐滴加入异丙基氯化镁(2.0M,于四氢呋喃中,1.06mL,2.13mmol)。加入后,将混合物在25℃搅拌3小时,然后通过加入氯化铵饱和水溶液(10mL)猝灭。将混合物用乙酸乙酯(2x10mL)萃取。将合并的有机层用硫酸钠干燥,并且在减压下浓缩。将残余物通过RP-HPLC纯化(乙腈35-65% /在水中的0.05% 氢氧化铵),得到经专断归属的1-[(5S,7S)-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-羰基]环丙烷甲腈(20mg,9.2%),为白色固体。¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ7.43-7.40(m,3H), 7.78-7.27(m,2H), 6.15-5.99(m,1H), 5.57-5.55(m,1H), 3.69-3.61(m,1H), 3.06-2.96(m,1H), 2.10-2.03(m,2H), 1.84-1.81(m,2H)。LCMS R_T=0.813min,m/z=296.9[M+H]⁺。

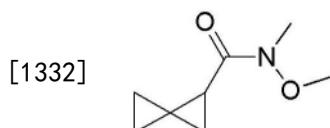
[1328] LCMS(在水中的5至95%乙腈+0.03%三氟乙酸,在1.5分钟内)保留时间0.813min,ESI+实测值[M+H]=296.9。

[1329] 方法75



实施例 96

[1331] [(5S,7S)-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]-螺[2.2]戊-2-基-甲酮

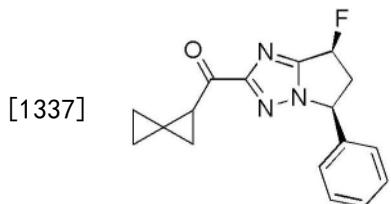


[1333] 步骤1:N-甲氧基-N-甲基螺[2.2]戊烷-1-甲酰胺

[1334] 将螺[2.2]戊烷-2-甲酸(0.5g,4.46mmol)、N,N-二甲基羟胺盐酸盐(0.65g,6.69mmol)、1-[双(二甲基氨基)亚甲基]-1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶鎓3-氧化物六氟磷酸盐(1.70g,4.46mmol)和N,N-二异丙基乙胺(1.44g,11.15mmol)在N,N-二甲基甲酰胺(10mL)中的混合物在25℃搅拌5小时。将反应倒入水(30mL)中并且用二氯甲烷(2x20mL)萃取。将合并的有机层用盐水(20mL)洗涤,并且在减压下浓缩,得到粗制的N-甲氧基-N-甲基-螺[2.2]戊烷-2-甲酰胺(690mg,100%),为无色油状物。在不进行进一步纯化的情况下将粗制物用于下一个步骤。

[1335] LC-MS R_T=0.638min,m/z=156.1[M+H]⁺。

[1336] LCMS(在水中的5至95%乙腈+0.03%三氟乙酸,在1.5分钟内)保留时间0.638min, ESI+实测值 $[M+H]^+=156.1$

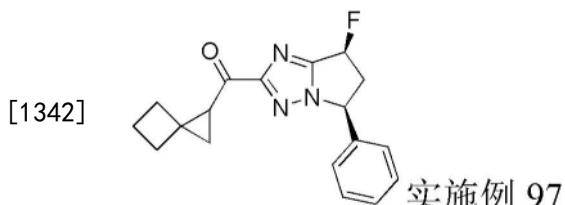


[1338] 步骤2:[(5S,7S)-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]-螺[2.2]戊-2-基-甲酮

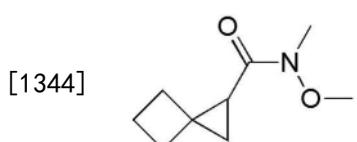
[1339] 在0℃,在氮气气氛下,向(5S,7S)-2-溴-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑(100mg,0.35mmol)和N-甲氧基-N-甲基-螺[2.2]戊烷-2-甲酰胺(110mg,0.71mmol)在四氢呋喃(2mL)中的混合物中,加入异丙基溴化镁(3.0M,于2-甲基四氢呋喃中,0.71mL,2.13mmol)。加入后,将混合物在0℃搅拌2小时,并且通过加入氯化铵饱和水溶液(20mL)猝灭。将所得混合物用乙酸乙酯(2x30mL)萃取。将合并的有机层用盐水(10mL)洗涤,用硫酸钠干燥,并且在减压下浓缩。将残余物通过RP-HPLC纯化(乙腈40-70%/在水中的0.05%氢氧化铵),得到经专断归属的[(5S,7S)-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]-螺[2.2]戊-2-基-甲酮(18.6mg,18%),为白色固体。 1H NMR(400MHz,CDCl₃) δ 7.41-7.33(m,3H),7.29-7.23(m,2H),6.09-5.93(m,1H),5.52-5.44(m,1H),3.68-3.60(m,1H),3.40-3.36(m,1H),3.01-2.89(m,1H),1.88-1.82(m,1H),1.63-1.61(m,1H),1.05-0.97(m,2H),0.95-0.89(m,1H),0.88-0.83(m,1H)。LC-MS R_T=0.786min,m/z=298.1[M+H]⁺。

[1340] LCMS(在水中的5至95%乙腈+0.03%三氟乙酸,在1.5分钟内)保留时间0.786min, ESI+实测值 $[M+H]^+=298.1$

[1341] 方法76



[1343] [(5S,7S)-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]-螺[2.3]己-2-基-甲酮

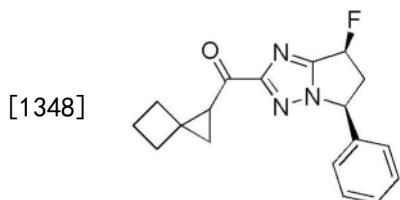


[1345] 步骤1:N-甲氧基-N-甲基螺[2.3]己烷-1-甲酰胺

[1346] 将螺[2.3]己烷-2-甲酸(300mg,2.38mmol)、N,O-二甲基羟胺盐酸盐(464mg,4.76mmol)、N,N-二异丙基乙胺(922mg,7.13mmol)、1-[双(二甲基氨基)亚甲基]-1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶鎓3-氧化物六氟磷酸盐(949mg,2.5mmol)在N,N-二甲基甲酰胺(10mL)中的混合物在20℃搅拌2小时。将混合物倒入水(60mL)中并且用二氯甲烷(2x30mL)萃取。将合并的有机层用水(2x20mL)洗涤,用硫酸钠干燥,并且在减压下浓缩,得到粗制的N-甲氧

基-N-甲基-螺[2.3]己烷-2-甲酰胺(400mg,99%),为浅黄色油状物,将其在不进行进一步纯化的情况下用于下一个步骤。LC-MS $R_T=0.725\text{min}$, $m/z=170.2[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[1347] LCMS(在水中的5至95%乙腈+0.03%三氟乙酸,在1.5分钟内)保留时间0.725min,ESI+实测值 $[\text{M}+\text{H}]=170.2$ 。

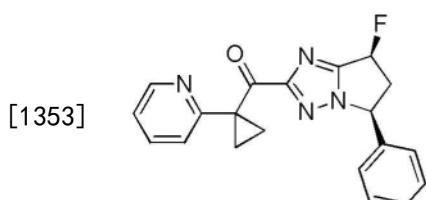


[1349] 步骤2:[(5S,7S)-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]-螺[2.3]己-2-基-甲酮

[1350] 在0℃,在氮气气氛下,向(5S,7S)-2-溴-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑(100mg,0.35mmol)和N-甲氧基-N-甲基-螺[2.3]己烷-2-甲酰胺(120mg,0.71mmol)在四氢呋喃(2mL)中的溶液中,逐滴加入异丙基溴化镁(3.0M,于2-甲基四氢呋喃中,0.71mL,2.13mmol)。加入后,将混合物在0℃搅拌2小时,并且通过加入氯化铵饱和水溶液(10mL)猝灭。将混合物用乙酸乙酯(2x5mL)萃取。将合并的有机层用盐水(20mL)洗涤,用硫酸钠干燥,并且在减压下浓缩。将残余物通过RP-HPLC纯化(乙腈45-75%/在水中的0.05%氢氧化铵),得到经专断归属的[(5S,7S)-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]-螺[2.3]己-2-基-甲酮(21.6mg,19%),为白色固体。 $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 7.42-7.38(m,3H),7.29-7.26(m,2H),6.11-5.95(m,1H),5.51-5.48(m,1H),3.69-3.60(m,1H),3.10-3.03(m,1H),3.02-2.90(m,1H),2.38-2.13(m,4H),2.08-1.99(m,1H),1.98-1.89(m,1H),1.56-1.52(m,1H),1.29-1.24(m,1H)。LC-MS $R_T=0.821\text{min}$, $m/z=312.1[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

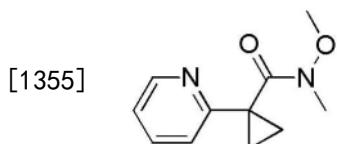
[1351] LCMS(在水中的5至95%乙腈+0.03%三氟乙酸,在1.5分钟内)保留时间0.821min,ESI+实测值 $[\text{M}+\text{H}]=312.1$

[1352] 方法77



实施例 98

[1354] [1-(2-吡啶基)环丙基]-[(5S,7S)-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]甲酮

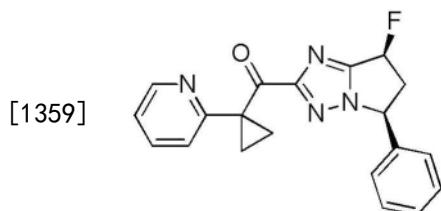


[1356] 步骤1:N-甲氧基-N-甲基-1-(2-吡啶基)环丙烷甲酰胺

[1357] 将1-(2-吡啶基)环丙烷甲酸(200mg,1.23mmol)、N,N-二异丙基乙胺(475mg,3.68mmol)、1-羟基苯并三唑(198mg,1.47mmol)、1-(3-二甲基氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐(282mg,1.47mmol)和N,O-二甲基羟胺盐酸盐(179mg,1.84mmol)在二氯甲烷(10mL)

中的混合物在30℃搅拌18小时，并且用水(30mL)稀释。将所得混合物用乙酸乙酯(3x15mL)萃取。将合并的有机层用水(2x10mL)、盐水(20mL)洗涤，并且在减压下浓缩。将残余物通过柱层析纯化(硅胶，100-200目，在石油醚中的0至20%乙酸乙酯)，得到N-甲氧基-N-甲基-1-(2-吡啶基)环丙烷甲酰胺(200mg, 79%)，为白色固体。LC-MS $R_T = 0.733\text{min}$, $m/z = 207 (\text{M}+\text{H})^+$ 。

[1358] LCMS(在水中的5至95%乙腈+0.03%三氟乙酸，在1.5分钟内)保留时间0.733min, ESI⁺实测值 $[\text{M}+\text{H}] = 207$ 。



[1360] 步骤2:[1-(2-吡啶基)环丙基]-[(5S,7S)-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]甲酮

[1361] 在0℃，向N-甲氧基-N-甲基-1-(2-吡啶基)环丙烷甲酰胺(55mg, 0.27mmol)、(5S,7S)-2-溴-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑(50mg, 0.18mmol)在四氢呋喃(3mL)中的溶液中逐滴加入异丙基氯化镁(2.0M, 于四氢呋喃中, 0.4mL, 0.80mmol)。将混合物在0℃搅拌1小时，并且通过加入氯化铵饱和水溶液(5mL)猝灭。将所得混合物用乙酸乙酯(3x20mL)萃取。将合并的有机层用硫酸钠干燥，并且在减压下浓缩。将残余物通过RP-HPLC纯化(水(0.05%氢氧化铵v/v)-乙腈35-65%)，得到经专断归属的[1-(2-吡啶基)环丙基]-[(5S,7S)-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]甲酮(15.4mg, 24%)，为白色固体。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ 8.42-8.40(m, 1H), 7.50-7.47(m, 1H), 7.34-7.32(m, 3H), 7.26-7.10(m, 1H), 7.06-7.02(m, 3H), 6.00-5.83(m, 1H), 5.40-5.35(m, 1H), 3.60-3.49(m, 1H), 2.92-2.81(m, 1H), 2.02-1.90(m, 1H), 1.83-1.78(m, 2H), 1.60-1.50(m, 1H)。LCMS $R_T = 1.678\text{min}$, $m/z = 349.2 [\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[1362] LCMS(在水中的10至80%乙腈+0.1%氨水，在3.0分钟内)保留时间1.678min, ESI⁺实测值 $[\text{M}+\text{H}] = 349.2$ 。

[1363] 方法78



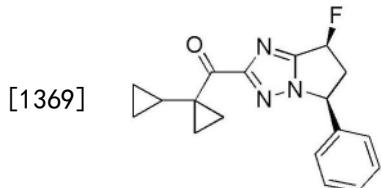
[1365] (1-环丙基环丙基)-[(5S,7S)-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]甲酮



[1367] 步骤1:1-环丙基-N-甲氧基-N-甲基-环丙烷甲酰胺

[1368] 将1-环丙基环丙烷甲酸(500mg, 3.96mmol)、1-羟基苯并三唑(321mg, 2.38mmol)、

N,N-二甲基羟胺盐酸盐(773mg, 7.93mmol)、1-(3-二甲基氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐(912mg, 4.76mmol)和N,N-二异丙基乙胺(512mg, 3.96mmol)在二氯甲烷(10mL)中的混合物在25°C搅拌18小时，并且通过加入水(10mL)猝灭。将分离的有机层用盐水(10mL)洗涤，用硫酸钠干燥，并且在减压下浓缩。将残余物通过柱层析纯化(硅胶, 100-200目，在石油醚中的50至60%乙酸乙酯)，得到1-环丙基-N-甲氧基-N-甲基-环丙烷甲酰胺(370mg, 55%)，为黄色油状物。

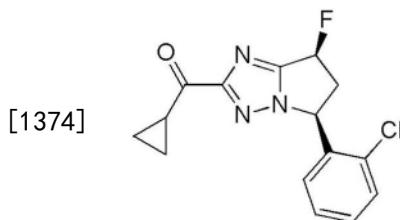


[1370] 步骤2: (1-环丙基环丙基)-[(5S,7S)-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]甲酮

[1371] 在0℃,向1-环丙基-N-甲氧基-N-甲基-环丙烷甲酰胺(340mg,2.01mmol)、(5S,7S)-2-溴-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑(288mg,1.02mmol)在四氢呋喃(20mL)中的溶液中,逐滴加入异丙基氯化镁(2.0M,于四氢呋喃中,3.57mL,7.15mmol)。将反应混合物在0℃搅拌1小时,并且通过加入氯化铵饱和水溶液(10mL)猝灭。将混合物用乙酸乙酯(3x20mL)萃取。将合并的有机层用硫酸钠干燥,并且在减压下浓缩。将残余物通过制备型TLC纯化(在石油醚中的20%乙酸乙酯, $R_f=0.6$),得到经专断归属的(1-环丙基环丙基)-[(5S,7S)-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]甲酮(100mg,31%),为褐色油状物。 ^1H NMR(400MHz,CDCl₃) δ 7.40-7.36(m,3H), 7.24-7.22(m,2H), 6.09-5.91(m,1H), 5.52-5.45(m,1H), 3.69-3.54(m,1H), 2.99-2.86(m,1H), 1.88-1.83(m,1H), 1.54-1.50(m,2H), 0.78-0.76(m,2H), 0.43-0.39(m,2H), 0.07-0.03(m,2H)。LC-MS R_T=0.816min, m/z=312.1[M+H]⁺。

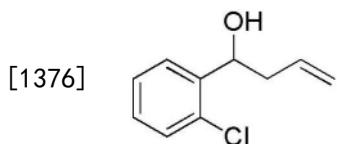
[1372] LCMS(在水中的10至80%乙腈+0.03%碳酸氢铵,在3.0分钟内)保留时间1.935min,ESI+实测值 $[M+H]^+$ =312.2。

[1373] 方法79



实施例 100

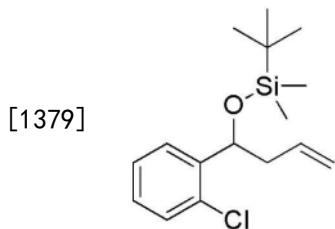
[1375] 环丙基-[(5S,7S)-5-(2-氯苯基)-7-氟-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]甲酮



[1377] 步骤1:1-(2-氯苯基)丁-3-烯-1-醇

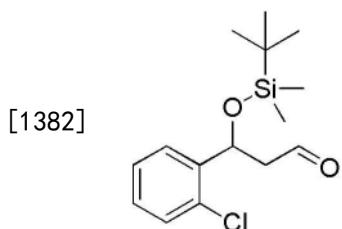
[1378] 在-78℃,在氮气气氛下,向2-氯苯甲醛(90.0g,640.25mmol)在四氢呋喃(1000mL)

中的溶液中,加入烯丙基氯化镁(2.0M,于四氢呋喃中,448.1mL,896.35mmol)。将所得混合物温热至25℃并且搅拌1小时,然后通过加入氯化铵饱和水溶液(100mL)猝灭。将所得混合物用乙酸乙酯(2x500mL)萃取。将合并的有机层用硫酸钠干燥,并且在减压下浓缩,得到粗制的1-(2-氯苯基)丁-3-烯-1-醇(116.0g,99%),为黄色油状物。



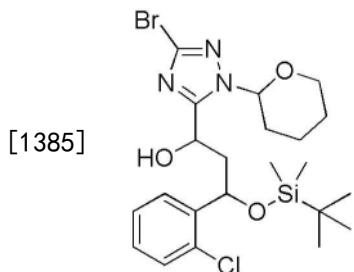
[1380] 步骤2:叔丁基-[1-(2-氯苯基)丁-3-烯氧基]-二甲基-硅烷

[1381] 向1-(2-氯苯基)丁-3-烯-1-醇(116.0g,634.55mmol)在二氯甲烷(1.5L)中的溶液中,加入咪唑(86.4g,1269.1mmol)和叔丁基二甲基氯硅烷(124.3g,824.9mmol)。将反应混合物在25℃搅拌16小时,并且通过加入水(1L)猝灭。将混合物用乙酸乙酯(2x1L)萃取。将合并的有机层用盐水(1L)洗涤,用硫酸钠干燥,并且在减压下浓缩,得到粗制的叔丁基-[1-(2-氯苯基)丁-3-烯氧基]-二甲基-硅烷(188.0g,99%),为黄色油状物。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) 7.59-7.54 (m, 1H), 7.31-7.23 (m, 2H), 7.20-7.14 (m, 1H), 5.92-5.79 (m, 1H), 5.17-5.12 (m, 1H), 5.07-5.00 (m, 2H), 2.49-2.42 (m, 1H), 2.40-2.32 (m, 1H), 0.89 (s, 9H), 0.05 (s, 3H), -0.10--0.13 (m, 3H)。



[1383] 步骤3:3-[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基-3-(2-氯苯基)丙醛

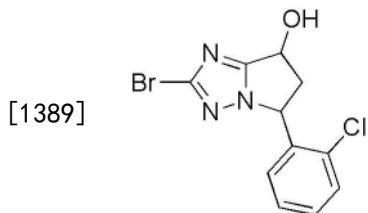
[1384] 向叔丁基-[1-(2-氯苯基)丁-3-烯氧基]-二甲基-硅烷(188.0g,633.19mmol)在水(1.0L)和四氢呋喃(1.0L)中的溶液中,加入四氧化锇(0.04%,于水中,41.55mL,6.65mmol)。在15℃搅拌30分钟后,在2小时内分若干小份加入高碘酸钠(541.7g,2532.8mmol)。将所得混合物在30℃搅拌另外2小时,并且通过加入冷的硫代硫酸钠饱和水溶液(500mL)猝灭。将混合物搅拌30分钟,并且用乙酸乙酯(3x500mL)萃取。将合并的有机层用水(500mL)、盐水(500mL)洗涤,用硫酸钠干燥,并且在减压下浓缩。将残余物通过柱层析纯化(硅胶,100-200目,在石油醚中的0至5%乙酸乙酯),得到3-[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基-3-(2-氯苯基)丙醛(189.0g,99%),为有色油状物。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) 9.84-9.81 (m, 1H), 7.63-7.59 (m, 1H), 7.35-7.28 (m, 2H), 7.25-7.19 (m, 1H), 5.66-5.62 (m, 1H), 2.76-2.69 (m, 2H), 0.89 (s, 9H), 0.09 (s, 3H), -0.10 (s, 3H)。



[1386] 步骤4:1-(5-溴-2-四氢吡喃-2-基-1,2,4-三唑-3-基)-3-[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基-3-(2-氯苯基)丙-1-醇

[1387] 在氮气气氛下,向3,5-二溴-1-四氢吡喃-2-基-1,2,4-三唑(194.6g,626.04mmol)在四氢呋喃(1100mL)中的冷却(-78℃)溶液中,缓慢加入正丁基锂(2.5M,于己烷中,278.2mL,695.6mmol)。将混合物在-78℃搅拌30分钟,然后逐滴加入3-[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基-3-(2-氯苯基)丙醛(189.0g,632.4mmol)在四氢呋喃(400mL)中的溶液。加入后,将混合物在-78℃搅拌2小时,然后通过加入氯化铵饱和水溶液(200mL)猝灭。将所得混合物用乙酸乙酯(2x800mL)萃取。将合并的有机层用硫酸钠干燥,并且在减压下浓缩。将残余物通过柱层析纯化(硅胶,100-200目,在石油醚中的0至10%乙酸乙酯),得到1-(5-溴-2-四氢吡喃-2-基-1,2,4-三唑-3-基)-3-[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基-3-(2-氯苯基)丙-1-醇(202.0g,60%),为黄色油状物。LC-MS $R_T = 2.657\text{min}$, $m/z = 446.1 [\text{M}+\text{H}]^+$ 。

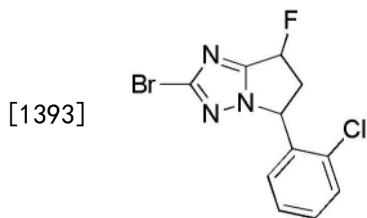
[1388] LCMS(在水中的10至80%乙腈+0.03%碳酸氢铵,在3.0分钟内)保留时间2.657min,ESI+实测值 $[\text{M}+\text{H}] = 446.1$ 。



[1390] 步骤5:2-溴-5-(2-氯苯基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-7-醇

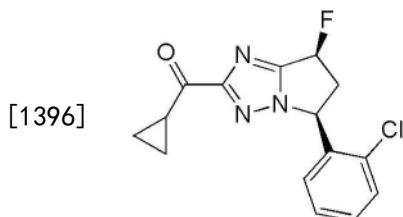
[1391] 将1-(5-溴-2-四氢吡喃-2-基-1,2,4-三唑-3-基)-3-[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基-3-(2,3,6-三氟苯基)丙-1-醇(50.0g,94.17mmol)和三氟乙酸(280.7mL,3766.8mmol)的混合物在55℃搅拌16小时,并且在减压下浓缩。通过加入碳酸氢钠饱和水溶液将残余物调整至pH=9,并且用乙酸乙酯(3x300mL)萃取。将合并的有机层用水(100mL)、盐水(100mL)洗涤,用硫酸钠干燥,并且在减压下浓缩。将残余物通过柱层析纯化(硅胶,100-200目,在石油醚中的0至50%乙酸乙酯),得到2-溴-5-(2-氯苯基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-7-醇(9.2g,31%),为白色固体。 $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CD_3Cl) δ 7.48-7.41(m, 1H), 7.34-7.27(m, 2H), 7.10-6.79(m, 1H), 6.08-5.83(m, 1H), 5.70-5.53(m, 1H), 5.41(br s, 1H), 3.74-3.57(m, 0.5H), 3.35-3.21(m, 0.5H), 2.99-2.84(m, 1H), 2.67-2.52(m, 0.5H)。LC-MS $R_T = 0.614\text{min}$, $m/z = 314.0 [\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[1392] LCMS(在水中的5至95%乙腈+0.03%三氟乙酸,在1.5分钟内)保留时间0.614min,ESI+实测值 $[\text{M}+\text{H}] = 314.0$ 。



[1394] 步骤6:2-溴-5-(2-氯苯基)-7-氟-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑

[1395] 向2-溴-5-(2-氯苯基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-7-醇(5.2g, 16.53mmol)在二氯甲烷(80mL)中的冷却(0℃)溶液中,加入在二氯甲烷(20mL)中的三氟化二乙基氨基硫(8.8mL, 66.12mmol)。将反应混合物在0℃搅拌1小时,并且在0℃通过加入碳酸氢钠饱和水溶液(300mL)猝灭。将混合物用二氯甲烷(2x200mL)萃取。将合并的有机层用水(200mL)、盐水(200mL)洗涤,用硫酸钠干燥,并且在减压下浓缩。将残余物通过柱层析纯化(硅胶,100-200目,在石油醚中的0至12%乙酸乙酯),得到2-溴-5-(2-氯苯基)-7-氟-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑(3.9g,75%),为深黄色油状物。



[1397] 步骤7:环丙基-[(5S,7S)-5-(2-氯苯基)-7-氟-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]甲酮

[1398] 在0℃,向N-甲氧基-N-甲基-环丙烷甲酰胺(402mg,3.11mmol)、2-溴-5-(2-氯苯基)-7-氟-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑(500mg,1.58mmol)在四氢呋喃(30mL)中的混合物中,逐滴加入异丙基氯化镁(2.0M,于四氢呋喃中,5.5mL,11.06mmol)。将混合物在0℃搅拌1小时,并且通过加入水(30mL)猝灭。将混合物用乙酸乙酯(3x20mL)萃取。将合并的有机层用硫酸钠干燥,并且在减压下浓缩。将残余物通过制备型TLC纯化(在石油醚中的20%乙酸乙酯,R_f=0.5),得到[5-(2-氯苯基)-7-氟-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]-环丙基-甲酮(250mg,52%),为白色固体。LC-MS R_T=0.685min,m/z=306.1[M+H]⁺。

[1399] LCMS(在水中的5至95%乙腈+0.03%三氟乙酸,在1.5分钟内)保留时间0.685min,ESI+实测值[M+H]=306.1。

[1400] 将上述顺式/反式混合物通过手性SFC进一步分离,得到经专断归属的:

[1401] 环丙基-[(5S,7S)-5-(2-氯苯基)-7-氟-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]甲酮(峰2,保留时间=2.509min)(50.6mg,12%),为白色固体。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ 7.45-7.43(m, 1H), 7.34-7.28(m, 1H), 7.26-7.24(m, 1H), 6.76-6.72(m, 1H), 6.10-6.06(m, 0.5H), 6.01-5.95(m, 1H), 5.95-5.93(m, 0.5H), 3.78-3.62(m, 1H), 3.12-3.04(m, 1H), 2.93-2.80(m, 1H), 1.37-1.32(m, 2H), 1.14-1.09(m, 2H)。LC-MS R_T=1.049min,m/z=306.1[M+H]⁺。

[1402] LCMS(在水中的10至80%乙腈+0.03%三氟乙酸,在2.0分钟内)保留时间1.049min,ESI+实测值[M+H]=306.1。

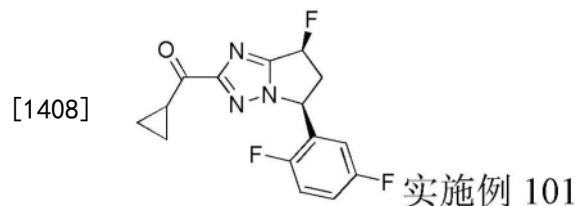
[1403] 环丙基-[(5R,7R)-5-(2-氯苯基)-7-氟-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]甲酮(峰4,保留时间=3.571min)(65.6mg,15%),为白色固体。¹H NMR(400MHz,CDCl₃)δ7.47-7.43(m,1H),7.34-7.26(m,1.5H),7.25-7.22(m,0.5H),6.76-6.72(m,1H),6.10-6.06(m,0.5H),6.01-5.96(m,1H),5.95-5.93(m,0.5H),3.78-3.62(m,1H),3.12-3.04(m,1H),2.93-2.80(m,1H),1.37-1.32(m,2H),1.14-1.08(m,2H)。LC-MS R_T=0.776min,m/z=306.1[M+H]⁺。

[1404] LCMS(在水中的5至95%乙腈+0.03%三氟乙酸,在1.5分钟内)保留时间0.776min,ESI+实测值[M+H]=306.1。

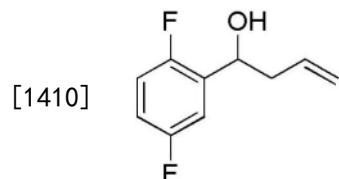
[1405] 注意:峰1和峰3是反式异构体。

[1406] SFC方法:柱:Chiralcel OJ-3 150×4.6mm I.D.3μm;流动相:A:CO₂B:乙醇(0.05%DEA):梯度:5%至40%的B,5分钟,并且保持40%,2.5分钟,然后是5%的B,2.5分钟;流速:2.5mL/min;柱温:35℃。

[1407] 方法80

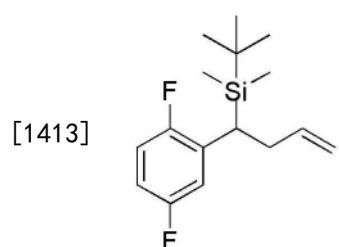


[1409] 环丙基-[(5S,7S)-5-(2,5-二氟苯基)-7-氟-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]甲酮



[1411] 步骤1:1-(2,5-二氟苯基)丁-3-烯-1-醇

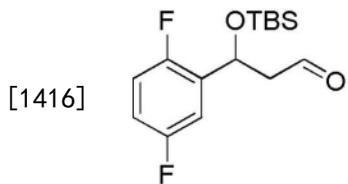
[1412] 在氮气气氛下在0℃向2,5-二氟苯甲醛(10.0g,70.4mmol)在四氢呋喃(20mL)中的溶液中,加入烯丙基溴化镁(2.0M,于四氢呋喃中,49.3mL,98.5mmol)。加入后,将反应混合物温热至室温并且搅拌2小时。通过加入氯化铵饱和水溶液(10mL)将混合物猝灭,并且用乙酸乙酯(3x20mL)萃取。将合并的有机层用硫酸钠干燥并且在减压下浓缩,得到粗制的1-(2,5-二氟苯基)丁-3-烯-1-醇(11.0g,85%),为黄色油状物。



[1414] 步骤2:叔丁基((1-(2,5-二氟苯基)丁-3-烯-1-基)氧基)二甲基硅烷

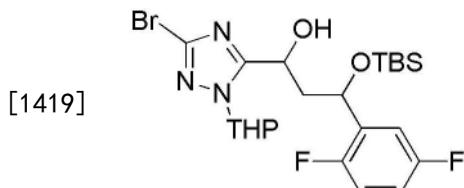
[1415] 向1-(2,5-二氟苯基)丁-3-烯-1-醇(11.0g,59.7mmol)在二氯甲烷(200mL)中的溶液中,加入咪唑(8.1g,119.5mmol)和叔丁基二甲基氯硅烷(11.7g,77.6mmol)。加入后,将反应混合物在25℃搅拌16小时,并且通过加入水(100mL)猝灭。将混合物用二氯甲烷

(2x200mL)萃取。将合并的有机层用盐水(100mL)洗涤,用硫酸钠干燥,并且在减压下浓缩,得到粗制的叔丁基-[1-(2,5-二氟苯基)丁-3-烯氧基]-二甲基-硅烷(17.0g,95%),为浅色油状物。



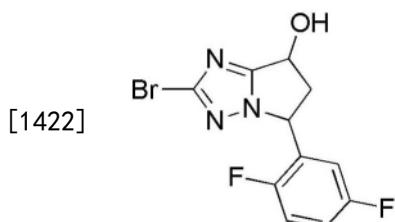
[1417] 步骤3:3-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-3-(2,5-二氟苯基)丙醛

[1418] 向叔丁基-[1-(2,5-二氟苯基)丁-3-烯氧基]-二甲基-硅烷(17.0g,57.0mmol)在四氢呋喃/水(100mL,1:1)中的溶液中,加入四氧化锇(80.0mg,0.33mmol)。在15℃搅拌30分钟后,在2小时内分若干小份加入高碘酸钠(48.7g,227.9mmol),并且将所得混合物在30℃搅拌另外2小时。通过加入冷的硫代硫酸钠饱和水溶液(100mL)将混合物猝灭。将混合物搅拌30分钟,然后用乙酸乙酯(3x150mL)萃取。将合并的有机层用水(100mL)、盐水(100mL)洗涤,用硫酸钠干燥,并且在减压下浓缩。将残余物通过柱层析纯化(硅胶,100-200目,在石油醚中的0至10%乙酸乙酯),得到3-[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基-3-(2,5-二氟苯基)丙醛(10.8g,63%),为浅黄色油状物。



[1420] 步骤4:1-(3-溴-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-1,2,4-三唑-5-基)-3-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-3-(2,5-二氟苯基)丙-1-醇

[1421] 在氮气气氛下,向3,5-二溴-1-四氢吡喃-2-基-1,2,4-三唑(11.4g,36.6mmol)在四氢呋喃(80mL)中的冷却(-78℃)溶液中,缓慢加入正丁基锂(2.5M,于己烷中,16.1mL,40.3mmol)。将混合物在-78℃搅拌30分钟,然后逐滴加入3-[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基-3-(2,5-二氟苯基)丙醛(10.8g,36.0mmol)在四氢呋喃(100mL)中的溶液。加入后,将混合物在-78℃搅拌1.5小时,并且通过加入氯化铵饱和水溶液(100mL)猝灭。将所得混合物用乙酸乙酯(3x100mL)萃取。将合并的有机层用硫酸钠干燥,并且在减压下浓缩。将残余物通过柱层析纯化(硅胶,100-200目,在石油醚中的0至10%乙酸乙酯),得到1-(5-溴-2-四氢吡喃-2-基-1,2,4-三唑-3-基)-3-[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基-3-(2,5-二氟苯基)丙-1-醇(10.0g,52%),为黄色油状物。

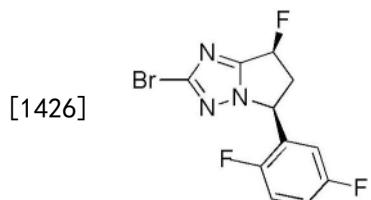


[1423] 步骤5:2-溴-5-(2,3,6-三氟苯基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-7-醇

[1424] 向1-(3-溴-1H-1,2,4-三唑-5-基)-3-[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基-3-(2,5-

二氟苯基)丙-1-醇(3.96g,8.83mmol)在三氟乙酸(25mL,88.3mmol)中的溶液中,加入三氟甲磺酸(2.5mL,8.83mmol)。将所得混合物在60℃搅拌2小时,并且在减压下浓缩。通过加入碳酸氢钠饱和水溶液将残余物调整至pH=9,并且用二氯甲烷(3x100mL)萃取。将合并的有机层用水(100mL)、盐水(100mL)洗涤,用硫酸钠干燥,并且在减压下浓缩。将残余物通过层析纯化(硅胶,100-200目,在石油醚中的50至60%乙酸乙酯),得到粗产物,将其用甲基叔丁基醚(20mL)洗涤,得到2-溴-5-(2,5-二氟苯基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-7-醇(1.1g,39%),为褐色固体。¹H NMR(400MHz,CDCl₃)δ7.11-7.03(m,1H),6.98-6.75(m,1H),5.84-5.68(m,1H),5.47-5.30(m,2H),3.64-3.18(m,1H),3.02-2.63(m,1H)。LCMS R_T=0.727min,m/z=318.0[M+H]⁺。

[1425] LCMS(在水中的5至95%乙腈+0.03%三氟乙酸,在1.5分钟内)保留时间0.727min,ESI+实测值[M+H]=318.0。



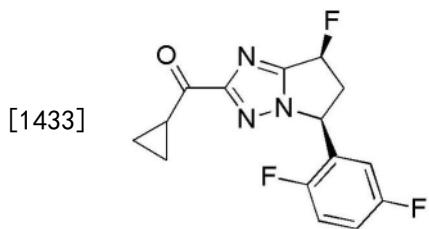
[1427] 步骤6:(5S,7S)-2-溴-5-(2,5-二氟苯基)-7-氟-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-7-醇(5.0g,15.8mmol)在甲苯(50mL)中的溶液中,逐滴加入三氟化二乙基氨基硫(10.2g,63.3mmol)。将反应混合物在0℃搅拌16小时,然后在0℃缓慢加入碳酸氢钠饱和水溶液(100mL)中。将混合物用二氯甲烷(3x50mL)萃取。将合并的有机层用水(100mL)、盐水(100mL)洗涤,用硫酸钠干燥,并且在减压下浓缩。将残余物通过柱层析纯化(硅胶,100-200目,在石油醚中的0至15%乙酸乙酯),得到外消旋-(5S,7S)-2-溴-5-(2,5-二氟苯基)-7-氟-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑(1.3g,26%),为褐色固体。¹H NMR(400MHz,CDCl₃)δ7.15-7.05(m,2H),6.72-6.68(m,1H),6.07-5.91(m,1H),5.78-5.74(m,1H),3.68-3.55(m,1H),2.90-2.79(m,1H)。LCMS R_T=0.821min,m/z=317.9[M+H]⁺。

[1429] LCMS(在水中的5至95%乙腈+0.03%三氟乙酸,在1.5分钟内)保留时间0.821min,ESI+实测值[M+H]=317.9。

[1430] 将该顺式混合物(500mg,1.7mmol)通过手性SFC进一步分离,得到经专断归属的:

[1431] (5S,7S)-2-溴-5-(2,5-二氟苯基)-7-氟-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑(峰2,保留时间=2.600min)(220mg,44%),为褐色固体。(连同5R,7R-异构体(峰1,保留时间=2.295min)(220mg,44%)。

[1432] SFC条件:柱:ChiralPak IC-3 150×4.6mm I.D.3μm。流动相:A:CO₂,B:乙醇(0.05%DEA)。梯度:5%至40%的B,5.5分钟,并且保持40%,3分钟,然后是5%的B,1.5分钟。流速:2.5mL/min。柱温:40℃。

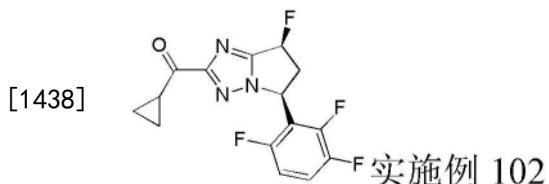


[1434] 步骤7:环丙基-[(5S,7S)-7-氟-5-(2,3,6-三氟苯基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]甲酮

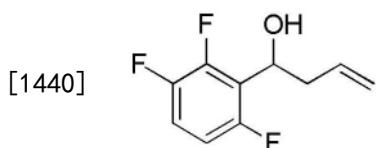
[1435] 在0℃,向(5S,7S)-2-溴-5-(2,5-二氟苯基)-7-氟-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑(100mg,0.31mmol)、N-甲氧基-N-甲基-环丙烷甲酰胺(81mg,0.63mmol)在四氢呋喃(3mL)中的混合物中,逐滴加入异丙基氯化镁(2.0M,于四氢呋喃中,0.31mL,0.63mmol)。将混合物在0℃搅拌0.5小时,并且通过加入氯化铵饱和水溶液(10mL)猝灭。将混合物用乙酸乙酯(3x10mL)萃取。将合并的有机层用水(20mL)、盐水(20mL)洗涤,用硫酸钠干燥,并且在减压下浓缩。将残余物通过制备型TLC纯化,得到环丙基-[(5S,7S)-5-(2,5-二氟苯基)-7-氟-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]甲酮(22.1mg,23%),为白色固体。¹H NMR(400MHz,CD₃OD)δ7.28-7.17(m,2H),6.93-6.88(m,1H),6.22-6.06(m,1H),5.90-5.86(m,1H),3.88-3.74(m,1H),3.09-3.02(m,1H),2.93-2.82(m,1H),1.21-1.18(m,2H),1.15-1.11(m,2H)。LCMS R_T=1.007min,m/z=308.1[M+H]⁺。

[1436] LCMS(在水中的10至80%乙腈+0.03%三氟乙酸,在2分钟内)保留时间1.007min,ESI+实测值[M+H]=308.1。

[1437] 方法81

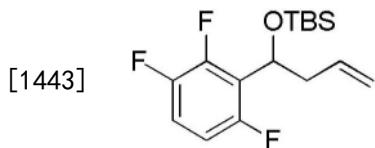


[1439] 环丙基-[(5S,7S)-7-氟-5-(2,3,6-三氟苯基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]甲酮



[1441] 步骤1:1-(2,3,6-三氟苯基)丁-3-烯-1-醇

[1442] 在0℃,在氮气气氛下,向2,3,6-三氟苯甲醛(25.0g,156.2mmol)在四氢呋喃(350mL)中的溶液中,加入烯丙基溴化镁(2.5M,于己烷中,93.7mL,187.4mmol)。将所得混合物温热至25℃并且搅拌1小时,然后通过加入氯化铵饱和水溶液(100mL)猝灭。将所得混合物用乙酸乙酯(3x200mL)萃取。将合并的有机层用硫酸钠干燥并且在减压下浓缩,得到粗制的1-(2,3,6-三氟苯基)丁-3-烯-1-醇(30g,95%),为浅黄色油状物。¹H NMR(400MHz,CDCl₃)δ7.01-7.17(m,1H),6.79-6.92(m,1H),5.72-5.91(m,1H),5.07-5.26(m,3H),2.74-2.88(m,1H),2.65-2.69(m,1H),2.44(s,1H)。



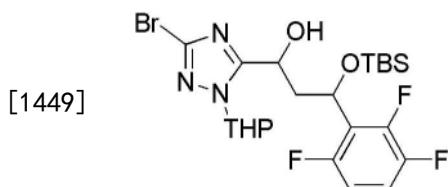
[1444] 步骤2:叔丁基二甲基((1-(2,3,6-三氟苯基)丁-3-烯-1-基)氧基)硅烷

[1445] 向1-(2,3,6-三氟苯基)丁-3-烯-1-醇(30.0g,148.4mmol)在二氯甲烷(250mL)中的溶液中加入咪唑(20.2g,296.8mmol)和叔丁基二甲基氯硅烷(29.1g,192.9mmol)。将反应混合物在25℃搅拌16小时,然后通过加入水(100mL)猝灭。将混合物用二氯甲烷(2x200mL)萃取。将合并的有机层用盐水(100mL)洗涤,用硫酸钠干燥,并且在减压下浓缩,得到粗制的叔丁基-二甲基-[1-(2,3,6-三氟苯基)丁-3-烯氧基]硅烷(46.0g,98%),为浅黄色油状物。¹H NMR(400MHz,CDCl₃)δ7.26(s,1H),7.07-6.95(m,1H),6.97-6.77(m,1H),5.58-5.82(m,1H),4.97-5.11(m,3H),2.84-2.64(m,1H),2.62-2.44(m,1H),0.83-0.86(m,9H),0.03-0.07(m,3H),-0.17--0.13(m,3H)。



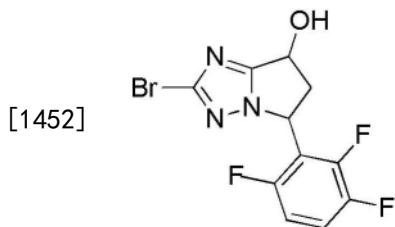
[1447] 步骤3:3-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-3-(2,3,6-三氟苯基)丙醛

[1448] 向叔丁基-二甲基-[1-(2,3,6-三氟苯基)丁-3-烯氧基]硅烷(5.0g,15.8mmol)在水(30mL)和四氢呋喃(30mL)中的溶液中,加入四氧化锇(0.5g,1.97mmol)。在15℃搅拌30分钟后,在2小时内分若干小份加入高碘酸钠(13.5g,63.2mmol)。将所得混合物在30℃搅拌另外2小时,然后通过加入冷的硫代硫酸钠饱和水溶液(300mL)猝灭。将混合物搅拌30分钟,然后用乙酸乙酯(3x200mL)萃取。将合并的有机层用水(200mL)、盐水(200mL)洗涤,用硫酸钠干燥,并且在减压下浓缩,得到粗产物3-[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基-3-(2,3,6-三氟苯基)丙醛(5g,99%),为黄色油状物。



[1450] 步骤4:1-(3-溴-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-1,2,4-三唑-5-基)-3-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-3-(2,3,6-三氟苯基)丙-1-醇

[1451] 在氮气气氛下,向3,5-二溴-1-四氢吡喃-2-基-1,2,4-三唑(26.9g,86.4mmol)在四氢呋喃(300mL)中的冷却(-78℃)溶液中,加入正丁基锂(2.5M,于己烷中,38.0mL,95.0mmol)。将混合物在-78℃搅拌30分钟,然后逐滴加入3-[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基-3-(2,3,6-三氟苯基)丙醛(27.0g,84.8mmol)在四氢呋喃(100mL)中的溶液。加入后,将混合物在-78℃搅拌1.5小时,并且通过加入氯化铵饱和水溶液(100mL)猝灭。将所得混合物用乙酸乙酯(3x100mL)萃取。将合并的有机层用硫酸钠干燥,并且在减压下浓缩。将残余物通过柱层析纯化(硅胶,100-200目,在石油醚中的0至10%乙酸乙酯),得到1-(3-溴-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-1,2,4-三唑-5-基)-3-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-3-(2,3,6-三氟苯基)丙-1-醇(23g,49%),为黄色油状物。



[1453] 步骤5:2-溴-5-(2,3,6-三氟苯基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-7-醇

[1454] 将1-(5-溴-2-四氢吡喃-2-基-1,2,4-三唑-3-基)-3-[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基-3-(2,3,6-三氟苯基)丙-1-醇(22.9g,41.6mmol)和三氟甲磺酸(12.2mL,138.4mmol)在二氯甲烷(200mL)中的混合物在55℃加热4天,并且在减压下浓缩。将残余物用水(100mL)稀释,并且用碳酸氢钠饱和水溶液调整至pH=9。将混合物用二氯甲烷(3x200mL)萃取。将合并的有机层用水(100mL)、盐水(100mL)洗涤,用硫酸钠干燥,并且在减压下浓缩。将残余物通过柱层析纯化(硅胶,100-200目,在石油醚中的0至30%乙酸乙酯),得到2-溴-5-(2,3,6-三氟苯基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-7-醇(9.2g,66%),为黄色固体。LCMS R_T =0.873和0.897min, m/z =334.0/336.0 [$M+H$]⁺。

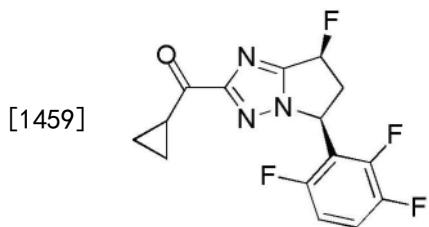
[1455] LCMS(在水中的10至80%乙腈+0.03%三氟乙酸,在2.0分钟内)保留时间0.873和0.897min,ESI+实测值 [$M+H$]=334.0/336.0



顺式混合物

[1457] 步骤6:外消旋-(5S,7S)-2-溴-7-氟-5-(2,3,6-三氟苯基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑

[1458] 向2-溴-5-(2,3,6-三氟苯基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-7-醇(9.2g,27.5mmol)在甲苯(100mL)中的冷却(0℃)溶液中,加入在甲苯(4mL)中的三氟化二乙基氨基硫(14.6mL,110.2mmol)。将反应混合物在0℃搅拌1小时,然后在0℃缓慢加入碳酸氢钠饱和水溶液(100mL)中。将混合物用二氯甲烷(3x50mL)萃取。将合并的有机层用水(100mL)、盐水(100mL)洗涤,用硫酸钠干燥,并且在减压下浓缩。将残余物通过柱层析纯化(硅胶,100-200目,在石油醚中的0至12%乙酸乙酯),得到外消旋-(5S,7S)-2-溴-7-氟-5-(2,3,6-三氟苯基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑(1.8g,19%),为浅黄色固体。



[1460] 步骤7:环丙基-[(5S,7S)-7-氟-5-(2,3,6-三氟苯基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]甲酮

[1461] 向N-甲氧基-N-甲基-环丙烷甲酰胺(188mg,1.47mmol)和外消旋-(5S,7S)-2-溴-7-氟-5-(2,3,6-三氟苯基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑(150mg,0.72mmol)在四氢呋喃(10mL)中的冷却(0℃)溶液中,加入异丙基氯化镁(2.0M,于四氢呋喃中,0.73mL,1.46mmol)。将混合物在0℃搅拌1小时,并且通过加入水(30mL)猝灭。将所得混合物用乙酸乙酯(2x20mL)萃取。将合并的有机层用硫酸钠干燥,并且在减压下浓缩。将残余物通过柱层析纯化(硅胶,100-200目,在石油醚中的0至5%乙酸乙酯),得到环丙基-[外消旋-(5S,7S)-7-氟-5-(2,3,6-三氟苯基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]甲酮(95mg,40%),为黄色固体。¹H NMR(400MHz,CDCl₃)δ7.25-7.16(m,1H),6.92-6.89(m,1H),6.23-5.96(m,1H),5.91-5.77(m,1H),3.87-3.72(m,1H),3.14-2.97(m,2H),1.37-1.27(m,2H),1.14-1.03(m,2H)。LCMS R_T=0.655min,m/z=326.1[M+H]⁺。

[1462] LCMS(在水中的5至95%乙腈+0.03%三氟乙酸,在1.5分钟内)保留时间0.655min,ESI+实测值[M+H]=326.1。

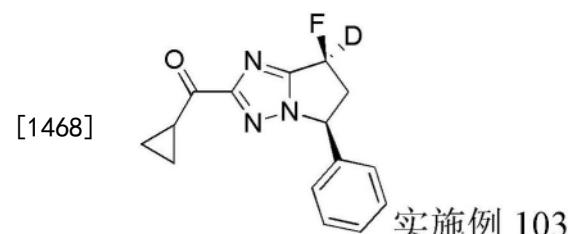
[1463] 将该顺式混合物通过手性SFC进一步分离,得到经专断归属的:

[1464] 环丙基-[[(5S,7S)-7-氟-5-(2,3,6-三氟苯基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]甲酮(峰1,保留时间=2.856min)(40mg,42%),为白色固体。¹H NMR(400MHz,CDCl₃)δ7.24-7.20(m,1H),6.93-6.90(m,1H),6.19-6.03(m,1H),5.86-5.83(m,1H),3.84-3.74(m,1H),3.10-3.04(m,2H),1.34-1.31(m,2H),1.13-1.08(m,2H)。LCMS R_T=0.864min,m/z=325.9[M+H]⁺。

[1465] LCMS(在水中的5至95%乙腈+0.03%三氟乙酸,在1.5分钟内)保留时间0.864min,ESI+实测值[M+H]=325.9。

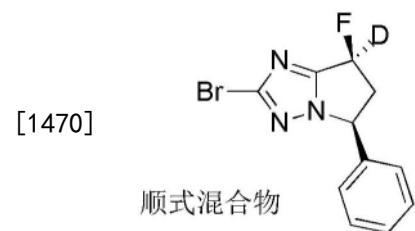
[1466] SFC条件:柱:Chiralcel OJ-3 150×4.6mm I.D.3μm。流动相:A:CO₂ B:乙醇(0.05%DEA)。梯度:5%至40%的B,5分钟,并且保持40%,2.5分钟,然后是5%的B,2.5分钟。流速:2.5mL/min;柱温:35℃。

[1467] 方法82



实施例 103

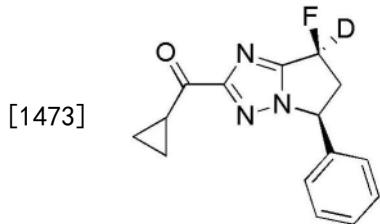
[1469] 环丙基-[[(5S,7S)-7-氘代-7-氟-5-苯基-5,6-二氢吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]甲酮



[1471] 步骤1:顺式-2-溴-7-氘代-7-氟-5-苯基-5,6-二氢吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑

[1472] 向反式-2-溴-7-氘代-5-苯基-5,6-二氢吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-7-醇(400mg,1.42mmol)在甲苯(10mL)中的冷却(0℃)溶液中,加入三氟化二乙基氨基硫(917mg,

5.69mmol)。将混合物在0℃搅拌1小时，并且在0℃通过加入饱和碳酸氢钠(30mL)猝灭。将混合物用二氯甲烷(3x50mL)萃取。将合并的有机层用水(50mL)、盐水(50mL)洗涤，用硫酸钠干燥，并且在减压下浓缩。将残余物通过柱层析纯化(硅胶，100-200目，在石油醚中的0至12%乙酸乙酯)，得到顺式-2-溴-7-氘代-7-氟-5-苯基-5,6-二氢吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑(0.22g,55%)，为白色固体。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.43-7.38 (m, 3H), 7.27-7.24 (m, 2H), 5.47-5.42 (m, 1H), 3.63-3.51 (m, 1H), 2.94-2.84 (m, 1H)。



[1474] 步骤2:环丙基-[(5S,7S) -7-氘代-7-氟-5-苯基-5,6-二氢吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]甲酮

[1475] 在0℃,在氮气下,向顺式-2-溴-7-氘代-7-氟-5-苯基-5,6-二氢吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑(210mg,0.74mmol)和N-甲氧基-N-甲基-环丙烷甲酰胺(192mg,1.48mmol)在四氢呋喃(6mL)中的溶液中,加入异丙基氯化镁(2.0M,于四氢呋喃中,0.74mL,1.48mmol)。将混合物在0℃搅拌1小时，并且通过加入氯化铵饱和水溶液(10mL)猝灭。将混合物用乙酸乙酯(3x15mL)萃取。将合并的有机层用水(20mL)、盐水(20mL)洗涤，用硫酸钠干燥，并且在减压下浓缩。将残余物通过RP-HPLC纯化(乙腈44-74%/在水中的0.05%氢氧化铵)，得到环丙基-[顺式-7-氘代-7-氟-5-苯基-5,6-二氢吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]甲酮(55mg,27%)，为白色固体。LCMS R_T=0.646min,m/z=273.2[M+H]⁺。

[1476] LCMS(在水中的5至95%乙腈+0.03%三氟乙酸,在1.5分钟内)保留时间:0.646min,ESI+实测值[M+H]=273.2。

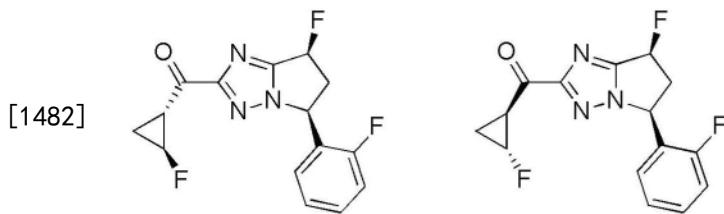
[1477] 将上述顺式混合物通过手性SFC进一步分离,得到经专断归属的:

[1478] 环丙基-[(5S,7S) -7-氘代-7-氟-5-苯基-5,6-二氢吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]甲酮(峰2,保留时间=4.354min)(16.6mg,29%)，为白色固体。¹HNMR (400MHz, CD₃OD) δ 7.45-7.38 (m, 3H), 7.29-7.27 (m, 2H), 5.67-5.63 (m, 1H), 3.80-3.70 (m, 1H), 3.05-3.02 (m, 1H), 2.88-2.80 (m, 1H), 1.19-1.16 (m, 2H), 1.12-1.09 (m, 2H)。LCMS R_T=0.738min,m/z=273.1[M+H]⁺。

[1479] LCMS(在水中的5至95%乙腈+0.03%三氟乙酸,在1.5分钟内)保留时间:0.738min,ESI+实测值[M+H]=273.1。

[1480] SFC条件:柱:Daicel Chiralpak AD-H(250mm*30mm,5μm) I.D. 5μm;流动相:A:CO₂ B:乙醇(0.1%NH₃H₂O IPA);梯度:30%至30%的B,5分钟,并且保持40%,2.5分钟,然后是5%的B,2.5分钟;流速:2.5mL/min;柱温:35℃。

[1481] 方法83



实施例 104

[1483] [(1R,2S)-2-氟环丙基]-[(5S,7S)-7-氟-5-(2-氟苯基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]甲酮和[(1S,2R)-2-氟环丙基]-[(5S,7S)-7-氟-5-(2-氟苯基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]甲酮

[1484] 在0℃,在氮气气氛下,向反式-2-氟-N-甲氧基-N-甲基-环丙烷甲酰胺(反式混合物)(245mg,1.65mmol)和(5S,7S)-2-溴-7-氟-5-(2-氟苯基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑(250mg,0.85mmol)在四氢呋喃(10mL)中的溶液中,加入异丙基氯化镁(2.1mL,4.15mmol,2M,于四氢呋喃中)。将混合物在0℃搅拌1小时。通过加入水(10mL)将反应化合物猝灭,并且用乙酸乙酯(3x20mL)萃取。将有机层用硫酸钠干燥,并且在减压下浓缩。将残余物通过制备型TLC纯化(在石油醚中的33%乙酸乙酯, $R_f=0.6$),得到[(1S,2R)-2-氟环丙基]-[(5S,7S)-7-氟-5-(2-氟苯基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]甲酮(反式混合物)(105mg,41%),为白色固体。 $LCMS\ R_T=0.739min, m/z=308.1[M+H]^+$ 。

[1485] LCMS(在水中的5至95%乙腈+0.03%三氟乙酸,在1.5分钟内)保留时间0.739min, ESI⁺实测值 $[M+H]=308.1$ 。

[1486] 将上述反式混合物通过手性SFC进一步分离,得到经专断归属的:

[1487] [(1R,2S)-2-氟环丙基]-[(5S,7S)-7-氟-5-(2-氟苯基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]甲酮(峰1,保留时间=2.773min)(48.1mg,45%),为白色固体。 $^1H NMR(400MHz, CD_3OD)\delta 7.48-7.42(m, 1H), 7.25-7.13(m, 3H), 6.22-6.06(m, 1H), 5.93-5.89(m, 1H), 5.01-4.87(m, 0.5H), 4.85-4.82(m, 0.5H), 3.88-3.75(m, 1H), 3.51-3.42(m, 1H), 2.93-2.81(m, 1H), 1.75-1.64(m, 1H), 1.62-1.54(m, 1H)。LC-MS\ R_T=0.852min, m/z=308.0[M+H]^+$ 。

[1488] LCMS(在水中的5至95%乙腈+0.03%三氟乙酸,在1.5分钟内)保留时间0.852min, ESI⁺实测值 $[M+H]=308.0$ 。

[1489] 1S,2R-异构体未分离。

[1490] SFC条件:柱:Chiralcel OD-3 150×4.6mm I.D.3μm;流动相:A:C02 B:乙醇(0.05%DEA);梯度:5%至40%的B,5分钟,并且保持40%,2.5分钟,然后是5%的B,2.5min;流速:2.5mL/min;柱温:35℃

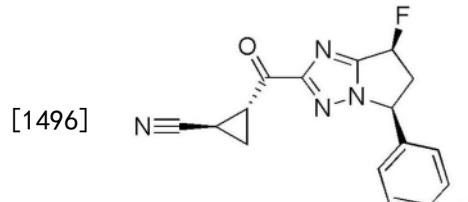
[1491] 将更大批次的反式混合物(215mg,0.70mmol)通过手性SFC分离,得到经专断归属的:

[1492] [(1S,2R)-2-氟环丙基]-[(5S,7S)-7-氟-5-(2-氟苯基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]甲酮(峰1,保留时间=2.445min)(19.5mg,9%),为白色固体。 $^1H NMR(400MHz, CDCl_3)\delta 7.40-7.38(m, 1H), 7.18-7.15(m, 2H), 6.98-6.97(m, 1H), 6.13-6.11(m, 0.5H), 5.99-5.98(m, 0.5H), 5.87-5.85(m, 1H), 5.05-5.04(m, 0.5H), 4.89-4.88(m, 0.5H), 3.73-3.67(m, 1H), 3.58-3.54(m, 1H), 3.01-2.95(m, 1H), 1.72-1.65(m, 2H)。LC-MS\ R_T=1.763min, m/z=308.1(M+H)^+$ 。

[1493] LCMS(在水中的10至80%乙腈+0.1%氨水,在3.0分钟内)保留时间1.763min,ESI⁺实测值[M+H]⁺=308.1。注意:在AD SFC条件下,1R,2S-异构体是峰2(保留时间=2.728min)。

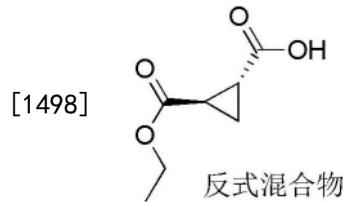
[1494] SFC条件:柱:Daicel Chiralpak AD-H(250mm*30mm,5μm);流动相:A:CO₂ B:乙醇(0.1%NH₃H₂O甲醇);梯度:15%至15%的B,5分钟,并且保持40%,2.5分钟,然后是5%的B,2.5分钟;流速:2.5mL/min;柱温:35℃。

[1495] 方法84



实施例 105

[1497] 外消旋-(1R,2R)-2-[(5S,7S)-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-羰基]环丙烷甲腈

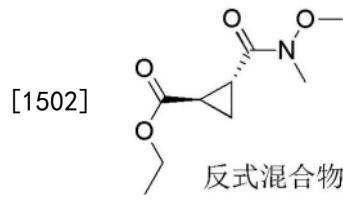


反式混合物

[1499] 步骤1:反式-2-(乙氧基羰基)环丙烷甲酸

[1500] 向反式-环丙烷-1,2-二甲酸二乙酯(2000mg,10.74mmol)在乙醇(26mL)中的溶液中,加入氢氧化钠(429mg,10.74mmol)在水(3mL)中的溶液。将混合物在25℃搅拌16小时,并且在减压下浓缩。在0℃通过加入盐酸水溶液(4M)将水性残余物调整至pH=3。将混合物用乙酸乙酯(3x30mL)萃取。将合并的有机层用盐水(10mL)洗涤,用硫酸钠干燥,并且在减压下浓缩,得到反式-2-乙氧基羰基环丙烷甲酸(820mg,48%),为白色固体。LCMS R_T=0.430min,m/z=159.1[M+H]⁺。

[1501] LCMS(在水中的5至95%乙腈+0.03%三氟乙酸,在1.5分钟内)保留时间0.430min,ESI+实测值[M+H]⁺=159.1。



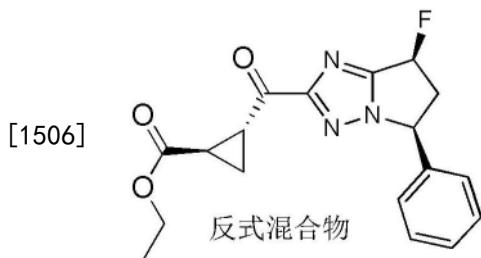
反式混合物

[1503] 步骤2:反式-2-(甲氧基(甲基)氨基甲酰基)环丙烷甲酸乙酯

[1504] 将1-羟基苯并三唑(684mg,5.06mmol)、1-(3-二甲基氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐(1164mg,6.07mmol)、反式-2-乙氧基羰基环丙烷甲酸(800mg,5.06mmol)、N,N-二甲基羟胺盐酸盐(740mg,7.59mmol)和N,N-二异丙基乙胺(1634mg,12.65mmol)在二氯甲烷(20mL)中的混合物在25℃搅拌16小时,并且用水(20mL)稀释。将反应混合物用二氯甲烷(3x20mL)萃取。将合并的有机层用盐水(20mL)洗涤,用硫酸钠干燥,并且在减压下浓缩。将残余物通过柱层析纯化(硅胶,100-200目,在石油醚中的0至20%乙酸乙酯),得到反式-2-[甲氧基(甲基)氨基甲酰基]环丙烷甲酸乙酯(600mg,59%),为浅黄色油状物。LCMS R_T=

0.525min, m/z=202.2[M+H]⁺。

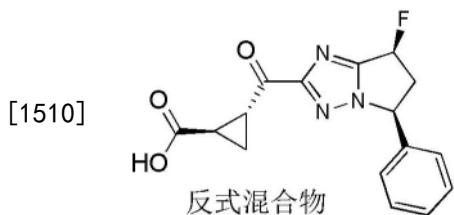
[1505] LCMS(在水中的5至95%乙腈+0.03%三氟乙酸,在1.5分钟内)保留时间0.525min, ESI+实测值 [M+H]=202.2。



[1507] 步骤3: 反式-2-((5S,7S)-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-羰基)环丙烷甲酸乙酯

[1508] 在0℃,在氮气气氛下,向反式-2-[甲氧基(甲基)氨基甲酰基]环丙烷甲酸乙酯(571mg,2.84mmol)和(5S,7S)-2-溴-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑(400mg,1.42mmol)在四氢呋喃(13mL)中的溶液中,逐滴加入异丙基氯化镁(2.0M,于四氢呋喃中,2.84mL,5.67mmol)。加入后,将混合物在0℃搅拌2小时,并且通过加入氯化铵饱和水溶液(10mL)猝灭。将所得混合物用乙酸乙酯(3x25mL)萃取。将合并的有机层用硫酸钠干燥,并且在减压下浓缩。将残余物通过柱层析纯化(硅胶,100-200目,在石油醚中的0至40%乙酸乙酯),得到反式-2-[(5S,7S)-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-羰基]环丙烷甲酸乙酯(350mg,72%),为浅黄色油状物。LCMS R_T=0.693min, m/z=344.1[M+H]⁺。

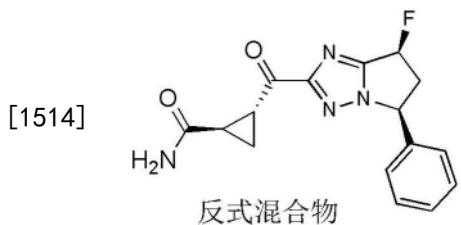
[1509] LCMS(在水中的5至95%乙腈+0.03%三氟乙酸,在1.5分钟内)保留时间0.693min, ESI+实测值 [M+H]=344.1。



[1511] 步骤4: 反式-2-((5S,7S)-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-羰基)环丙烷甲酸

[1512] 向反式-2-[(5S,7S)-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-羰基]环丙烷甲酸乙酯(100mg,0.29mmol)在四氢呋喃(10mL)中的溶液中,加入氢氧化锂(42mg,1.75mmol)在水(2mL)中的溶液。将混合物在25℃搅拌16小时,并且在减压下浓缩。在0℃通过加入盐酸水溶液(4M)将水性残余物调整至pH=3。然后,将混合物用乙酸乙酯(3x15mL)萃取。将合并的有机层用盐水(10mL)洗涤,用硫酸钠干燥,并且在减压下浓缩,得到粗制的反式-2-[(5S,7S)-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-羰基]环丙烷甲酸(90mg,98%),为白色固体。LCMS R_T=0.590min, m/z=316.2[M+H]⁺。

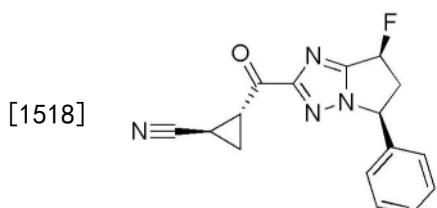
[1513] LCMS(在水中的5至95%乙腈+0.03%三氟乙酸,在1.5分钟内)保留时间0.590min, ESI+实测值 [M+H]=316.2。



[1515] 步骤5: 反式-2-((5S,7S)-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-羰基)环丙烷甲酰胺

[1516] 将1-羟基苯并三唑(34mg, 0.25mmol)、1-(3-二甲基氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐(49mg, 0.25mmol)、氯化铵(27mg, 0.51mmol)、N,N-二异丙基乙胺(98mg, 0.76mmol)和反式-2-[(5S,7S)-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-羰基]环丙烷甲酸(80mg, 0.25mmol)在N,N-二甲基甲酰胺(3mL)中的混合物在25℃搅拌18小时，并且用水(10mL)稀释。将所得混合物用乙酸乙酯(3x20mL)萃取。将合并的有机层用硫酸钠干燥，并且在减压下浓缩。将残余物通过柱层析纯化(硅胶，100-200目，在甲醇中的0至10%乙酸乙酯)，得到反式-2-[(5S,7S)-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-羰基]环丙烷甲酰胺(75mg, 94%)，为白色固体。LCMS $R_T = 0.555\text{min}$, $m/z = 315.1 [\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[1517] LCMS(在水中的5至95%乙腈+0.03%三氟乙酸，在1.5分钟内)保留时间0.555min, ESI+实测值 $[\text{M}+\text{H}] = 315.1$ 。

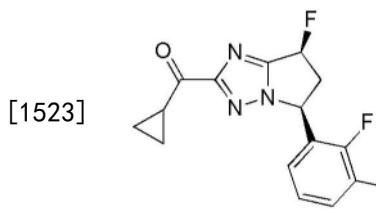


[1519] 步骤6: 外消旋-(1R,2R)-2-[(5S,7S)-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-羰基]环丙烷甲腈

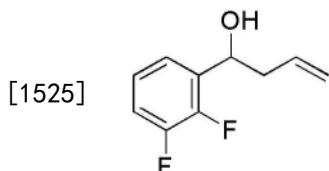
[1520] 向反式-2-[(5S,7S)-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-羰基]环丙烷甲酰胺(65mg, 0.21mmol)在1,4-二噁烷(3mL)中的溶液中加入三乙胺(62mg, 0.62mmol)和三氟乙酸酐(87mg, 0.41mmol)。将反应在25℃搅拌2小时，并且用水(15mL)稀释。将混合物用乙酸乙酯(3x15mL)萃取。将合并的有机层用碳酸氢钠饱和水溶液(20mL)洗涤，用硫酸钠干燥，并且在减压下浓缩。将残余物通过RP-HPLC纯化(乙腈15-45%/在水中的0.05%氢氧化铵)，得到经专断归属的外消旋-(1R,2R)-2-[(5S,7S)-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-羰基]环丙烷甲腈(24.0mg, 38%)，为白色固体。 $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CD_3OD) δ 7.45-7.39(m, 3H), 7.32-7.30(m, 2H), 6.22-6.20(m, 0.5H), 6.08-6.06(m, 0.5H), 5.70-5.67(m, 1H), 3.81-3.75(m, 1H), 3.62-3.31(m, 1H), 2.90-2.75(m, 1H), 2.28-2.24(m, 1H), 1.68-1.63(m, 2H)。LCMS $R_T = 0.957\text{min}$, $m/z = 297.2 [\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[1521] LCMS(在水中的10至80%乙腈+0.03%碳酸氢铵，在2.0分钟内)保留时间0.957min, ESI+实测值 $[\text{M}+\text{H}] = 297.2$ 。

[1522] 方法85

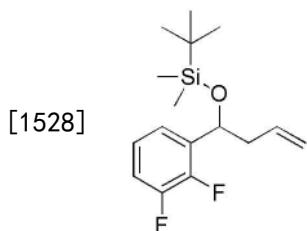


[1524] 环丙基-[(5S,7S)-5-(2,3-二氟苯基)-7-氟-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]甲酮



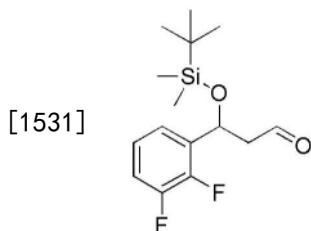
[1526] 步骤1:1-(2,3-二氟苯基)丁-3-烯-1-醇

[1527] 在30分钟内向2,3-二氟苯甲醛(10.0g,70.4mmol)在四氢呋喃(100mL)中的冷却(0℃)溶液中,加入烯丙基氯化镁(2.0M,于四氢呋喃中,46.0mL,92.0mmol)。加入后,将反应混合物温热至室温并且搅拌2小时,然后通过加入氯化铵饱和水溶液(100mL)猝灭。将所得混合物用乙酸乙酯(3x200mL)萃取。将合并的有机层用硫酸钠干燥并且在减压下浓缩,得到粗制的1-(2,3-二氟苯基)丁-3-烯-1-醇(12.9g,99%),为浅黄色油状物。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.27-7.24 (m, 1H), 7.11-7.06 (m, 2H), 5.87-5.77 (m, 1H), 5.20-5.08 (m, 3H), 2.62-2.47 (m, 2H)。



[1529] 步骤2:叔丁基((1-(3,4-二氟苯基)丁-3-烯-1-基)氧基)二甲基硅烷

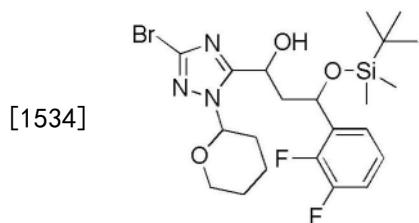
[1530] 向1-(2,3-二氟苯基)丁-3-烯-1-醇(12.9g,70.6mmol)在二氯甲烷(20mL)中的搅拌溶液中,加入咪唑(9.6g,141.2mmol)和叔丁基二甲基氯硅烷(12.8g,84.7mmol)。加入后,将反应混合物在25℃搅拌16小时,并且通过加入水(100mL)猝灭。将混合物用二氯甲烷(2x200mL)萃取。将合并的有机层用盐水(100mL)洗涤,用硫酸钠干燥,并且在减压下浓缩,得到粗制的叔丁基-[1-(2,3-二氟苯基)丁-3-烯氧基]-二甲基-硅烷(21.0g,99%),为无色油状物。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.25-7.22 (m, 1H), 7.08-7.03 (m, 2H), 5.82-5.75 (m, 1H), 5.10-4.99 (m, 3H), 2.49-2.42 (m, 2H), 0.89 (s, 9H), 0.67 (s, 3H), -0.08 (s, 3H)。



[1532] 步骤3:3-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-3-(3,4-二氟苯基)丙醛

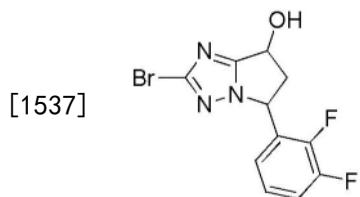
[1533] 向叔丁基-[1-(2,3-二氟苯基)丁-3-烯氧基]-二甲基-硅烷(21.0g,70.4mmol)在

四氢呋喃/水(200mL,1:1)中的溶液中加入四氧化锇(0.1g,0.39mmol)。在15℃搅拌30分钟后,在2小时内将高碘酸钠(60.2g,281.5mmol)分若干小份加入混合物中。将所得混合物在30℃搅拌另外2小时,然后通过加入冷的硫代硫酸钠饱和水溶液(300mL)猝灭。将混合物搅拌30分钟,然后用乙酸乙酯(3x200mL)萃取。将合并的有机层用水(200mL)、盐水(200mL)洗涤,用硫酸钠干燥,并且在减压下浓缩。将残余物通过柱层析纯化(硅胶,100-200目,在石油醚中的0至3%乙酸乙酯),得到3-[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氨基-3-(2,3-二氟苯基)丙醛(15.0g,71%),为黄色油状物。



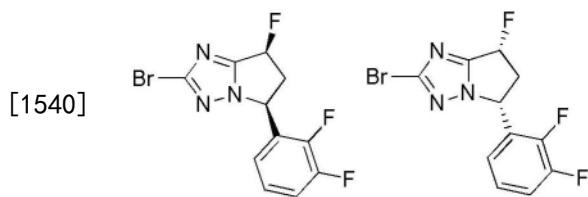
[1535] 步骤4:1-(3-溴-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-1,2,4-三唑-5-基)-3-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氨基)-3-(3,4-二氟苯基)丙-1-醇

[1536] 在氮气气氛下,向3,5-二溴-1-四氢吡喃-2-基-1,2,4-三唑(15.7g,50.4mmol)在四氢呋喃(150mL)中的冷却(-78℃)溶液中,逐滴加入正丁基锂(2.5M,于己烷中,22.0mL,54.9mmol)。将混合物在-78℃搅拌30分钟,然后逐滴加入3-[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氨基-3-(2,3-二氟苯基)丙醛(15.0g,49.9mmol)在四氢呋喃(20mL)中的溶液。加入后,将混合物在-78℃搅拌1.5小时,然后通过加入氯化铵饱和水溶液(100mL)猝灭。将所得混合物用乙酸乙酯(3x100mL)萃取。将合并的有机层用硫酸钠干燥,并且在减压下浓缩。将残余物通过柱层析纯化(硅胶,100-200目,在石油醚中的0至12%乙酸乙酯),得到1-(5-溴-2-四氢吡喃-2-基-1,2,4-三唑-3-基)-3-[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氨基-3-(2,3-二氟苯基)丙-1-醇(12.0g,45%),为黄色油状物。



[1538] 步骤5:2-溴-5-(2,3-二氟苯基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-7-醇

[1539] 将1-(5-溴-2-四氢吡喃-2-基-1,2,4-三唑-3-基)-3-[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氨基-3-(3,4-二氟苯基)丙-1-醇(56.0g,105.2mmol)在三氟乙酸(150mL)中的溶液在55℃加热16小时,并且在减压下浓缩。通过加入碳酸氢钠饱和水溶液将残余物调整至pH=9,并且用二氯甲烷(3x200mL)萃取。将合并的有机层用水(100mL)、盐水(100mL)洗涤,用硫酸钠干燥,并且在减压下浓缩,得到粗制的2-溴-5-(2,3-二氟苯基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-7-醇(22.0g,66%),为白色固体。

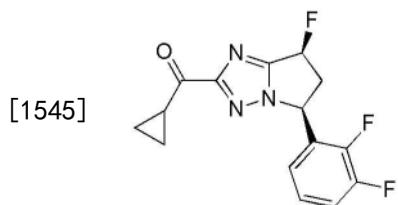


[1541] 步骤6: (5S,7S)-2-溴-5-(2,3-二氟苯基)-7-氟-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑和(5R,7R)-2-溴-5-(2,3-二氟苯基)-7-氟-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑

[1542] 在0℃,向2-溴-5-(2,3-二氟苯基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-7-醇(30.0g,94.9mmol)在甲苯(200mL)中的搅拌溶液中,缓慢加入三氟化二乙基氨基硫(45.9g,284.7mmol)。将反应混合物在0℃搅拌16小时,然后在0℃缓慢加入搅拌的饱和碳酸氢钠水溶液(200mL)中。将混合物用二氯甲烷(3x150mL)萃取。将合并的有机层用水(100mL)、盐水(100mL)洗涤,用硫酸钠干燥,并且在减压下浓缩。将残余物通过柱层析纯化(硅胶,100-200目,在石油醚中的0至15%乙酸乙酯),得到顺式-2-溴-5-(2,3-二氟苯基)-7-氟-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑。将该顺式材料通过手性SFC进一步分离,得到经专断归属的:

[1543] (5S,7S)-2-溴-5-(2,3-二氟苯基)-7-氟-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑(峰1,保留时间=2.828min)(1.1g,3.7%),为白色固体,以及(5R,7R)-2-溴-5-(2,3-二氟苯基)-7-氟-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑(峰2,保留时间=2.935min)(1.1g,3.7%),为白色固体。

[1544] SFC条件:柱:Chiral Cel 0J-H 150×4.6mm I.D. 5μm;流动相:A:CO₂ B:乙醇(0.05%DEA);梯度:5%至40%的B,5.5分钟,并且保持40%,3分钟,然后是5%的B,1.5分钟;流速:2.5mL/min。柱温:40℃。

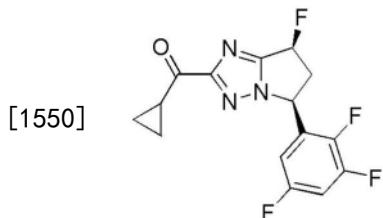


[1546] 步骤7:环丙基-[(5S,7S)-5-(2,3-二氟苯基)-7-氟-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]甲酮

[1547] 在0℃,向(5S,7S)-2-溴-5-(2,3-二氟苯基)-7-氟-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑(150mg,0.47mmol)、N-甲氧基-N-甲基-环丙烷甲酰胺(122mg,0.94mmol)在四氢呋喃(3mL)中的溶液中,逐滴加入异丙基氯化镁(2.0M,于四氢呋喃中,0.47mL,0.94mmol)。加入后,将混合物在0℃搅拌0.5小时,并且通过加入氯化铵饱和水溶液(10mL)猝灭。将混合物用乙酸乙酯(3x10mL)萃取。将合并的有机层用水(20mL)、盐水(20mL)洗涤,用硫酸钠干燥,并且在减压下浓缩。将残余物通过RP-HPLC纯化(乙腈40-70%/在水中的0.225%甲酸),得到经专断归属的环丙基-[(5S,7S)-5-(2,3-二氟苯基)-7-氟-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]甲酮(49.1mg,34%),为白色固体。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ 7.22-7.16(m, 1H), 7.14-7.08(m, 1H), 6.75-6.72(m, 1H), 6.13-6.10(m, 0.5H), 5.99-5.96(m, 0.5H), 5.88-5.84(m, 1H), 3.74-3.67(m, 1H), 3.09-3.04(m, 1H), 2.99-2.92(m, 1H), 1.36-1.31(m, 2H), 1.14-1.09(m, 2H)。LC-MS R_T=0.666min, m/z=308.1 [M+H]⁺。

[1548] LCMS(在水中的5至95%乙腈+0.03%三氟乙酸,在1.5分钟内)保留时间0.666min, ESI+实测值[M+H]=308.1。

[1549] 方法86



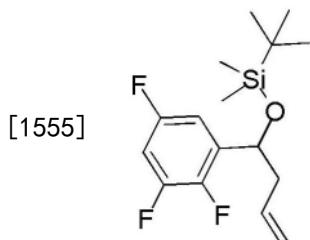
实施例 107

[1551] 环丙基-[(5S,7S) -7-氟-5- (2,3,5-三氟苯基) -6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]甲酮



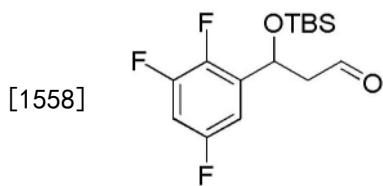
[1553] 步骤1:1- (2,3,5-三氟苯基) 丁-3-烯-1-醇

[1554] 在25℃,向2,3,5-三氟苯甲醛(20.0g,124.93mmol)在二氯甲烷(120mL)和水(120mL)中的溶液中,加入四丁基碘化铵(4.6g,12.49mmol)和烯丙基三氟硼酸钾(40.7g,137.42mmol)。将混合物在25℃搅拌2小时,并且用二氯甲烷(2x100mL)萃取。将合并的有机层用盐水(50mL)洗涤,并且在减压下浓缩,得到粗制的1- (2,3,5-三氟苯基) 丁-3-烯-1-醇(29.0g,100%),为黄色油状物。



[1556] 步骤2:叔丁基二甲基((1- (2,3,5-三氟苯基) 丁-3-烯-1-基) 氧基) 硅烷

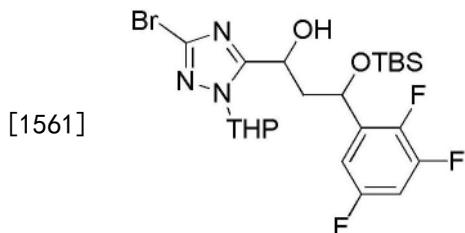
[1557] 向1- (2,3,5-三氟苯基) 丁-3-烯-1-醇(20.5g,101.4mmol)和咪唑(13.8g,202.7mmol)在二氯甲烷(120mL)中的混合物中,加入叔丁基二甲基氯硅烷(19.9g,131.9mmol)。将混合物在35℃搅拌16小时,并且用二氯甲烷(50mL)稀释。将混合物用水(2x50mL)、盐水(50mL)洗涤,用硫酸钠干燥,并且在减压下浓缩。将残余物通过柱层析纯化(硅胶,100-200目,在石油醚中的0至10%乙酸乙酯),得到叔丁基二甲基((1- (2,3,5-三氟苯基) 丁-3-烯-1-基) 氧基) 硅烷(28.0g,87%),为无色油状物。



[1559] 步骤3:3- ((叔丁基二甲基甲硅烷基) 氧基) -3- (2,3,5-三氟苯基) 丙醛

[1560] 将叔丁基-二甲基-[1- (2,3,5-三氟苯基) 丁-3-烯氧基]硅烷(5.0g,15.8mmol)和四氧化锇(5.0g,19.7mmol)在四氢呋喃(20mL)和水(20mL)中的混合物在20℃搅拌0.5小时,然后在0.5小时内分三份加入高碘酸钠(13.5g,63.2mmol)。加入后,将反应混合物在20℃搅拌3小时,并且通过加入硫代硫酸钠饱和水溶液(30mL)猝灭。通过过滤移除固体。将滤液用乙酸乙酯(3x20mL)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,并且在减压下浓缩。将残余物通过柱

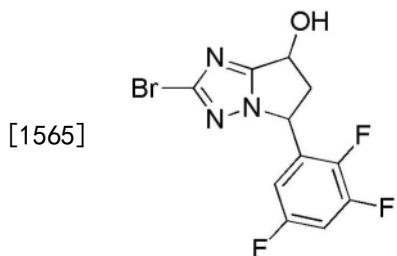
层析纯化(硅胶,100-200目,在石油醚中的0至5%乙酸乙酯),得到3-[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基-3-(2,3,5-三氟苯基)丙醛(1.6g,32%),为褐色油状物。¹H NMR(400MHz,CDCl₃)δ 9.78(t,J=2.2Hz,1H),7.04-7.01(m,1H),6.87-6.83(m,1H),5.56-5.53(m,1H),2.85-2.79(m,1H),2.71-2.66(m,1H),0.89(s,1H),0.11(s,1H),-0.05(s,1H)。



[1562] 步骤4:1-(3-溴-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-1,2,4-三唑-5-基)-3-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-3-(2,3,5-三氟苯基)丙-1-醇

[1563] 在-78℃,在氮气下,向3,5-二溴-1-四氢吡喃-2-基-1,2,4-三唑(1.6g,5.2mmol)在四氢呋喃(20mL)中的混合物中,逐滴加入正丁基锂(2.5M,于己烷中,2.1mL,5.2mmol)。加入后,将混合物在-78℃搅拌0.5小时,并且逐滴加入3-[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基-3-(2,3,5-三氟苯基)丙醛(1.5g,4.71mmol)在四氢呋喃(10mL)中的溶液。将所得混合物在-78℃搅拌4小时,并且通过加入氯化铵饱和水溶液(10mL)猝灭。将混合物用乙酸乙酯(2x20mL)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,并且在减压下浓缩。将残余物通过柱层析纯化(硅胶,100-200目,在石油醚中的0至15%乙酸乙酯),得到1-(5-溴-2-四氢吡喃-2-基-1,2,4-三唑-3-基)-3-[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基-3-(2,3,5-三氟苯基)丙-1-醇(1.78g,69%),为黄色胶状物。LCMS R_T=1.056min,m/z=466.0[M+H]⁺。

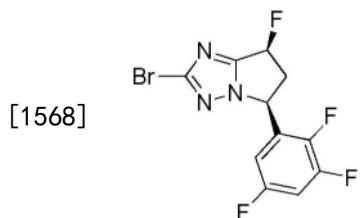
[1564] LCMS(在水中的5至95%乙腈+0.03%三氟乙酸,在1.5分钟内)保留时间1.056min,ESI+实测值[M+H]=466.0。



[1566] 步骤5:2-溴-5-(2,3,5-三氟苯基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-7-醇

[1567] 将1-(5-溴-2-四氢吡喃-2-基-1,2,4-三唑-3-基)-3-[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基-3-(2,3,5-三氟苯基)丙-1-醇(1.8g,3.2mmol)在三氟乙酸(250mL,32.3mmol)中的溶液在50℃搅拌1小时,然后加入三氟甲磺酸(1mL,3.2mmol)。将所得混合物在50℃搅拌3小时,然后在减压下浓缩。将残余物用乙酸乙酯(50mL)稀释,并且通过加入氢氧化钠水溶液(20%)调整至pH=8。将分离的有机层用水(2x50mL)、盐水洗涤,用硫酸钠干燥,并且在减压下浓缩。将残余物通过柱层析纯化(硅胶,100-200目,在石油醚中的40至60%乙酸乙酯),得到粗产物。将该粗制物用甲基叔丁基醚(20mL)洗涤,得到2-溴-5-(2,3,5-三氟苯基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-7-醇(0.55g,51%),为褐色固体。¹H NMR(400MHz,CDCl₃)δ 7.01-6.94(m,1H),6.980-6.56(m,1H),5.88-5.60(m,2H),5.47-5.40(m,1H),3.66-

3.22 (m, 1H), 3.01-3.64 (m, 1H)。



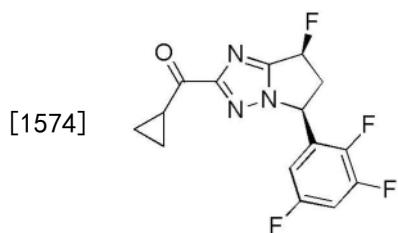
[1569] 步骤6: (5S,7S)-2-溴-7-氟-5-(2,3,5-三氟苯基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑

[1570] 在0℃向2-溴-5-(2,3,5-三氟苯基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-7-醇(550mg, 1.65mmol)在甲苯(10mL)中的混合物中,逐滴加入三氟化二乙基氨基硫(1.06g, 6.6mmol)。将反应化混合物在0℃搅拌16小时,然后通过加入碳酸氢钠饱和水溶液(50mL)猝灭。将所得混合物用二氯甲烷(3x30mL)萃取。将合并的有机层用水(20mL)、盐水(20mL)洗涤,用硫酸钠干燥,并且在减压下浓缩。将残余物通过柱层析纯化(硅胶,100-200目,在石油醚中的15至20%乙酸乙酯),得到外消旋-(5S,7S)-2-溴-7-氟-5-(2,3,5-三氟苯基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑(197mg, 36%),为褐色固体。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ 7.00-6.95 (m, 1H), 6.52-6.48 (m, 1H), 6.08-5.92 (m, 1H), 5.81-5.77 (m, 1H), 3.71-3.57 (m, 1H), 2.90-2.80 (m, 1H)。

[1571] 将该外消旋物通过手性SFC进一步分离,得到经专断归属的:

[1572] (5S,7S)-2-溴-7-氟-5-(2,3,5-三氟苯基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑(峰2,保留时间=2.866min)(80mg, 41%),为褐色固体(连同5R,7R-异构体(峰1,保留时间=2.345min)(80mg, 41%))。

[1573] SFC条件:柱:Chiralpak IC-3 150×4.6mm I.D., 3μm。流动相:A:CO₂, B:异丙醇(0.05%DEA)。梯度:5%至40%的B,5分钟,并且保持40%,2.5分钟,然后是5%的B,2.5分钟。流速:2.5mL/min。柱温:35℃。



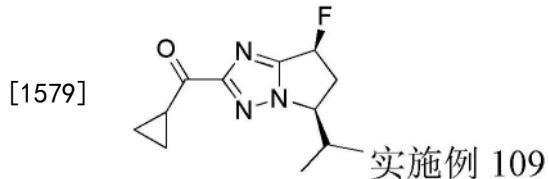
[1575] 步骤7:环丙基-((5S,7S)-7-氟-5-(2,3,5-三氟苯基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基)甲酮

[1576] 在0℃,向(5S,7S)-2-溴-7-氟-5-(2,3,5-三氟苯基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑(80mg, 0.24mmol)、N-甲氧基-N-甲基-环丙烷甲酰胺(62mg, 0.48mmol)在四氢呋喃(3mL)中的混合物中,逐滴加入异丙基氯化镁(2.0M,于四氢呋喃中,0.24mL, 0.48mmol)。将混合物在0℃搅拌1小时,并且通过加入氯化铵饱和水溶液(10mL)猝灭。将混合物用乙酸乙酯(2x20mL)萃取。将合并的有机层用盐水(15mL)洗涤,用硫酸钠干燥,并且在减压下浓缩。将残余物通过RP-HPLC纯化(乙腈40-70/在水中的0.05%氢氧化铵),得到经专断归属的环丙基-[(5S,7S)-7-氟-5-(2,3,5-三氟苯基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]甲酮(11mg, 14%),为白色固体。¹H NMR(400MHz, CD₃OD) δ 7.29-7.26 (m, 1H),

6.78-6.75(m,1H),6.23-6.06(m,1H),5.96-5.93(m,1H),3.88-3.80(m,1H),3.07-3.04(m,1H),2.96-2.89(m,1H),1.22-1.11(m,4H)。LCMS R_t=1.029min,m/z=326.2[M+H]⁺。

[1577] LCMS(在水中的5至95%乙腈+0.03%三氟乙酸,在1.5分钟内)保留时间1.029min,ESI+实测值[M+H]=326.2。

[1578] 方法87

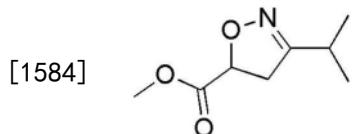


[1580] 环丙基-[(5S,7S)-7-氟-5-异丙基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]甲酮



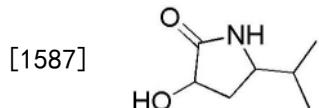
[1582] 步骤1:(1E)-2-甲基丙醛肟

[1583] 向异丁醛(200.0g,2773.5mmol)在水(2.0L)中的溶液中,加入盐酸羟胺(231.3g,3328.3mmol)和碳酸钠(587.9g,5547.1mmol)。加入后,将反应混合物在20℃搅拌4小时并且过滤。将滤液用乙酸乙酯(3x1L)萃取。将合并的有机层用盐水(2x1L)洗涤,用硫酸钠干燥,并且在减压下浓缩,得到粗制的(1E)-2-甲基丙醛肟(220g,91%),为无色油状物。



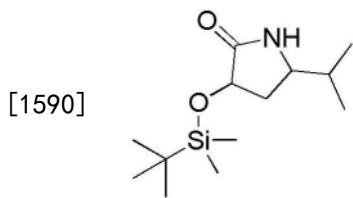
[1585] 步骤2:3-异丙基-4,5-二氢异噁唑-5-甲酸甲酯

[1586] 在25℃,向n-氯代琥珀酰亚胺(268.2g,2008.7mmol)在氯仿(1500mL)中的溶液中加入吡啶(9.73mL,120.5mmol)和(1E)-2-甲基丙醛肟(175.0g,2008.7mmol)。在25℃搅拌0.5小时后,在25℃在30分钟内逐滴加入丙烯酸甲酯(227.2mL,2506.9mmol)和三乙胺(292.4mL,2109.2mmol)在氯仿(100mL)中的溶液。将反应混合物在25℃搅拌16小时,并且用二氯甲烷(1000mL)稀释。将分离的有机层用水(3x500mL)洗涤,用硫酸钠干燥,并且在减压下浓缩。将残余物通过柱层析纯化(硅胶,100-200目,在石油醚中的0至20%乙酸乙酯),得到3-异丙基-4,5-二氢异噁唑-5-甲酸甲酯(240g,70%),为无色油状物。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 4.98-4.93(m,1H), 3.76(s,3H), 3.21-3.19(m,2H), 2.75-2.66(m,1H), 1.16(d,J=6.8Hz,6H)。



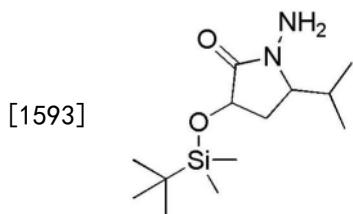
[1588] 步骤3:3-羟基-5-异丙基-吡咯烷-2-酮

[1589] 将3-异丙基-4,5-二氢异噁唑-5-甲酸甲酯(240.0g,1402mmol)和钯(碳上的10%,14.9g)在乙醇(2L)中的混合物在45℃氢化(50psi)16小时,并且过滤。将滤液在减压下浓缩,得到粗制的3-羟基-5-异丙基-吡咯烷-2-酮(70g,35%),为白色固体。



[1591] 步骤4:3-[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氨基-5-异丙基-吡咯烷-2-酮

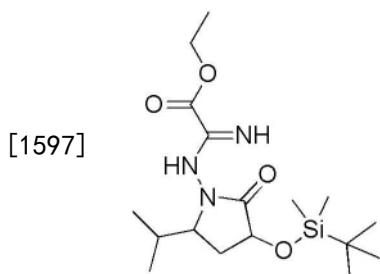
[1592] 向3-羟基-5-异丙基-吡咯烷-2-酮(49.0g, 342.2mmol)和咪唑(69.9g, 1026.7mmol)在二氯甲烷(1120mL)中的冷却(0℃)的混合物中,加入叔丁基二甲基氯硅烷(77.4g, 513.3mmol)。加入后,将混合物在25℃搅拌16小时,并且倒入水(1000mL)中。将分离的有机层用盐水(500mL)洗涤,用硫酸钠干燥,并且在减压下浓缩。将残余物通过柱层析纯化(硅胶,100-200目,在石油醚中的0至10%乙酸乙酯),得到3-[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氨基-5-异丙基-吡咯烷-2-酮(35.0g, 40%),为无色油状物。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 6.63 (s, 1H), 4.32-4.28 (m, 1H), 3.17-3.11 (m, 1H), 2.46-2.40 (m, 1H), 1.66-1.60 (m, 2H), 0.92-0.89 (m, 14H), 0.15 (d, J=10.4Hz, 6H)。



[1594] 步骤5:1-氨基-3-[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氨基-5-异丙基-吡咯烷-2-酮

[1595] 向3-[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氨基-5-异丙基-吡咯烷-2-酮(5.0g, 19.42mmol)在N,N-二甲基甲酰胺(200mL)中的冷却(0℃)溶液中,加入氢化钠(60%, 1.2g, 29.13mmol)。加入后,将混合物在0℃搅拌30分钟,然后加入邻-(二苯基磷酰基)羟胺(6.8g, 29.13mmol)。将所得混合物在20℃搅拌16小时并且过滤。将滤液在减压下浓缩,得到粗制的(1-氨基-3-[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氨基-5-异丙基-吡咯烷-2-酮(5.3g, 100%),为黄色油状物。LCMS R_T=1.178min, m/z=273.3[M+H]⁺。

[1596] LCMS(在水中的10至80%乙腈+0.03%三氟乙酸,在2分钟内)保留时间1.178min, ESI+实测值 [M+H]⁺=273.3。

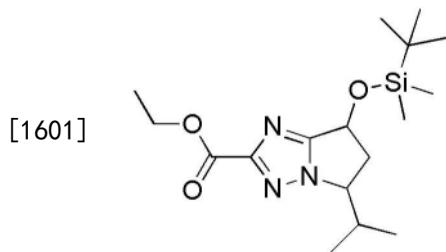


[1598] 步骤6:2-[[3-[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氨基-5-异丙基-2-氧代-吡咯烷-1-基]氨基]-2-亚氨基-乙酸乙酯

[1599] 向1-氨基-3-[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氨基-5-异丙基-吡咯烷-2-酮(5.28g, 19.38mmol)在乙醇(250mL)中的溶液中,加入2-乙氧基-2-亚氨基-乙酸乙酯(8.44g, 58.14mmol)。将反应混合物在90℃搅拌16小时并且过滤。将滤液在减压下浓缩,得到2-[[3-[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氨基-5-异丙基-2-氧代-吡咯烷-1-基]氨基]-2-亚氨基-乙酸

乙酯(7.10g,98%)，为黄色油状物。LCMS $R_T=0.948\text{min}, m/z=372.2[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

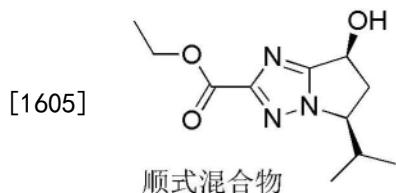
[1600] LCMS(在水中的5至95%乙腈+0.03%三氟乙酸,在1.5分钟内)保留时间0.948min, ESI+实测值 $[\text{M}+\text{H}] = 372.2$ 。



[1602] 步骤7:7-[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氨基-5-异丙基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-甲酸乙酯

[1603] 向2-[[3-[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氨基-5-异丙基-2-氧代-吡咯烷-1-基]氨基]-2-亚氨基-乙酸乙酯(7.1g,19.11mmol)在甲苯(140mL)中的溶液中,加入对甲苯磺酸一水合物(4.4g,22.93mmol)。将反应混合物在120℃搅拌16小时并且过滤。将滤液在减压下浓缩,得到7-[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氨基-5-异丙基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-甲酸乙酯(6.6g,98%)，为黄色油状物。LCMS $R_T=0.952\text{min}, m/z=354.2[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

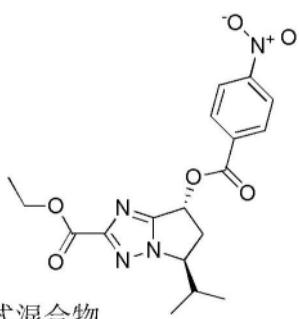
[1604] LCMS(在水中的5至95%乙腈+0.03%三氟乙酸,在1.5分钟内)保留时间0.952min, ESI+实测值 $[\text{M}+\text{H}] = 354.2$ 。



[1606] 步骤7:顺式-7-羟基-5-异丙基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-甲酸乙酯

[1607] 在25℃,向7-[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氨基-5-异丙基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-甲酸乙酯(6.6g,18.67mmol)在四氢呋喃(50mL)中的溶液中,加入四丁基氟化铵(1.0M,于四氢呋喃中,18.67mL,18.67mmol)。将反应混合物在40℃搅拌16小时并且浓缩。将残余物用水(100mL)稀释,并且用乙酸乙酯(3x50mL)萃取。将合并的有机层在减压下浓缩。将残余物通过柱层析纯化(硅胶,100-200目,在石油醚中的0至70%乙酸乙酯),得到顺式-7-羟基-5-异丙基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-甲酸乙酯(2.8g,62.7%)，为黄色固体。 $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 5.34-5.31(m, 1H), 4.47-4.43(m, 2H), 4.26-4.24(m, 1H), 3.14-3.09(m, 1H), 2.48-2.42(m, 2H), 1.43-1.39(m, 3H), 1.07(d, $J=7.2\text{Hz}$, 3H), 0.92(d, $J=7.2\text{Hz}$, 3H)。

[1608]

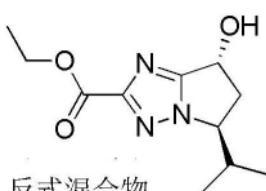


反式混合物

[1609] 步骤8:反式-5-异丙基-7-(4-硝基苯甲酰基)氧基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-甲酸乙酯

[1610] 在0℃,在氮气气氛下,向顺式-7-羟基-5-异丙基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-甲酸乙酯(2.0g,8.36mmol)、4-硝基苯甲酸(2.1g,12.54mmol)和三苯基膦(6.6g,25.08mmol)在四氢呋喃(40mL)中的混合物中,加入偶氮二甲酸二异丙酯(5.0mL,25.08mmol)。将混合物在25℃搅拌16小时,并且在减压下浓缩。将残余物通过柱层析纯化(硅胶,100-200目,在石油醚中的0至17%乙酸乙酯),得到反式-5-异丙基-7-(4-硝基苯甲酰基)氧基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-甲酸乙酯(2.5g,77%),为黄色固体。

[1611]

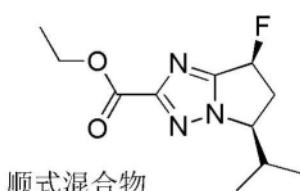


反式混合物

[1612] 步骤9:反式-7-羟基-5-异丙基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-甲酸乙酯

[1613] 将碳酸钾(1.23g,8.88mmol)和反式-5-异丙基-7-(4-硝基苯甲酰基)氧基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-甲酸乙酯(2.3g,5.92mmol)在乙醇(10mL)/四氢呋喃(5mL)/水(5mL)中的混合物在25℃搅拌1小时,并且在减压下浓缩。将残余物用水(50mL)稀释,并且用乙酸乙酯(2x30mL)萃取。将合并的有机层用硫酸钠干燥,并且在减压下浓缩,得到粗制的反式-7-羟基-5-异丙基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-甲酸乙酯(1.10g,78%),为无色油状物。

[1614]

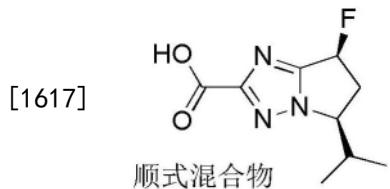


顺式混合物

[1615] 步骤10:顺式-7-氟-5-异丙基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-甲酸乙酯

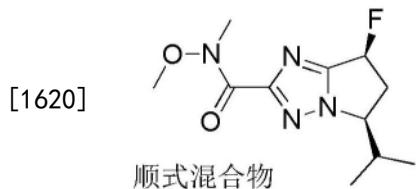
[1616] 在0℃,在氮气气氛下,向反式-7-羟基-5-异丙基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-甲酸乙酯(1.0g,4.18mmol)在二氯甲烷(20mL)中的混合物中,加入三氟化二乙基氨基硫(2.23mL,16.72mmol)。将混合物在0℃搅拌1小时,并且通过加入碳酸氢钠饱和水溶液(200mL)猝灭。将溶液用二氯甲烷(3x100mL)萃取。将合并的有机层用盐水

(2x100mL)洗涤,用硫酸钠干燥,并且在减压下浓缩。将残余物通过柱层析纯化(硅胶,100-200目,在石油醚中的0至7%乙酸乙酯),得到顺式-7-氟-5-异丙基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-甲酸乙酯(550mg,55%),为无色油状物。



[1618] 步骤11:顺式-7-氟-5-异丙基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-甲酸

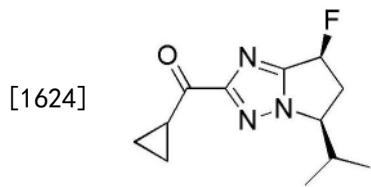
[1619] 将顺式-7-氟-5-异丙基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-甲酸乙酯(550mg,2.28mmol)和氢氧化锂水合物(191mg,4.56mmol)在甲醇(10mL)/四氢呋喃(5mL)/水(5mL)中的混合物在20℃搅拌1小时,并且在减压下浓缩。将残余物用水(20mL)稀释,并且用乙酸乙酯(20mL)洗涤。通过加入盐酸(1M)将水相调整至pH=6,然后用乙酸乙酯(2x20mL)萃取。将合并的有机层用硫酸钠干燥,并且在减压下浓缩,得到粗制的顺式-7-氟-5-异丙基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-甲酸(420mg,86%),为无色油状物。



[1621] 步骤12:顺式-7-氟-5-异丙基-N-甲氧基-N-甲基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-甲酰胺

[1622] 将顺式-7-氟-5-异丙基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-甲酸(420mg,1.97mmol)、N,N-二异丙基乙胺(1.05mL,5.91mmol)、1-(3-二甲基氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐(453mg,2.36mmol)、1-羟基苯并三唑(160mg,1.18mmol)和N,O-二甲基羟胺盐酸盐(384mg,3.94mmol)在二氯甲烷(10mL)中的混合物在25℃搅拌16小时,并且通过加入水(20mL)猝灭。将混合物用二氯甲烷(2x50mL)萃取。将合并的有机层用盐水(2x50mL)洗涤,用硫酸钠干燥,并且在减压下浓缩。将残余物通过柱层析纯化(硅胶,100-200目,50至60%,得到顺式-7-氟-5-异丙基-N-甲氧基-N-甲基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-甲酰胺(200mg,40%),为黄色油状物。LCMS $R_T = 0.692\text{min}$, $m/z = 257.1 [\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[1623] LCMS(在水中的5至95%乙腈+0.03%三氟乙酸,在1.5分钟内)保留时间0.692min, ESI+实测值 $[\text{M}+\text{H}] = 257.1$ 。



[1625] 步骤13:环丙基-[(5S,7S)-7-氟-5-异丙基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]甲酮

[1626] 在氮气气氛下,向顺式-7-氟-5-异丙基-N-甲氧基-N-甲基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-甲酰胺(200mg,0.78mmol)在四氢呋喃(5mL)中的冷却(0℃)溶液

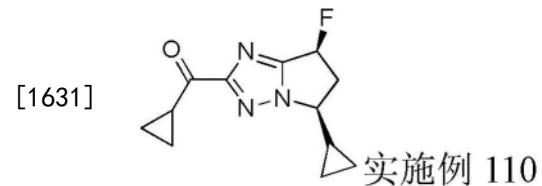
中,加入环丙基溴化镁(0.5M,于四氢呋喃中,1.0mL,0.50mmol)。将混合物在25℃搅拌1小时,并且通过加入氯化铵饱和水溶液(20mL)猝灭。将所得混合物用乙酸乙酯(3x10mL)萃取。将合并的有机层用盐水(2x10mL)洗涤,用硫酸钠干燥,并且在减压下浓缩。将残余物通过柱层析纯化(硅胶,100-200目,在石油醚中的0至40%乙酸乙酯),得到环丙基-[顺式-7-氟-5-异丙基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]甲酮(100mg,52%),为白色固体。将该顺式混合物通过手性SFC进一步分离,得到经专断归属的:

[1627] 环丙基-[(5S,7S) -7-氟-5-异丙基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]甲酮(峰2,保留时间=5.136min)(24mg,23%),为白色固体。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 5.99-5.83(m,1H), 4.39-4.34(m,1H), 3.22-3.18(m,1H), 3.12-3.08(m,1H), 2.72-2.62(m,1H), 2.42-2.38(m,1H), 1.34-1.33(m,2H), 1.13-1.10(m,2H), 1.08(d,J=6.8Hz,3H), 0.94(d,J=6.8Hz,3H)。LCMS R_T=0.822min,m/z=238.0[M+H]⁺。

[1628] LCMS(在水中的5至95%乙腈+0.03%三氟乙酸,在1.5分钟内)保留时间0.822min,ESI+实测值[M+H]=238.0。

[1629] SFC条件:柱:Lux 3u Cellulose-2 150x4.6mm,流动相:A:CO₂ B:甲醇(0.05%DEA);梯度:5%至40%的B,5分钟,并且保持40%,2.5分钟,然后是5%的B,2.5分钟;流速:2.5mL/min;柱温35℃。

[1630] 方法88

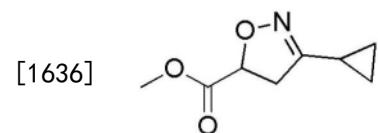


[1632] 环丙基-[(5S,7S) -5-环丙基-7-氟-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]甲酮



[1634] 步骤1:(E)-环丙烷甲醛肟

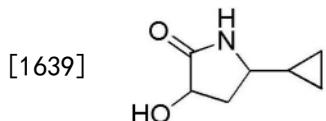
[1635] 向环丙烷甲醛(50.0g,713.37mmol)在乙醇(500mL)中的溶液中,加入碳酸钠(166.3g,1569.4mmol)和盐酸羟胺(59.5g,856.04mmol)。将反应混合物在25℃搅拌3小时并且过滤。将滤液在减压下浓缩。将残余物用水(1000mL)稀释,并且用乙酸乙酯(3x600mL)萃取。将合并的有机层用盐水(1000mL)洗涤,用硫酸钠干燥,并且在减压下浓缩,得到粗制的(E)-环丙烷甲醛肟(40g,66%),为无色油状物。



[1637] 步骤2:3-环丙基-4,5-二氢异噁唑-5-甲酸甲酯

[1638] 将吡啶(2.85mL,35.25mmol)、N-氯代琥珀酰亚胺(78.5g,587.54mmol)和(E)-环丙烷甲醛肟(50g,587.54mmol)在氯仿(500mL)中的混合物在25℃搅拌2小时,然后加入丙烯酸甲酯(66.45mL,733.25mmol)和三乙胺(85.35mL,615.75mmol)在氯仿(100mL)中的溶液。将反应混合物在25℃搅拌12小时,并且通过加入水(200mL)猝灭。将所得混合物用乙酸乙酯

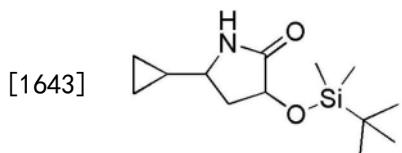
(2x200mL)萃取。将合并的有机层用硫酸钠干燥，并且在减压下浓缩。将残余物通过柱层析纯化(硅胶，100-200目，在石油醚中的0至50%乙酸乙酯)，得到3-环丙基-4,5-二氢异噁唑-5-甲酸甲酯(75.0g,76%)，为无色油状物。



[1640] 步骤3:5-环丙基-3-羟基-吡咯烷-2-酮

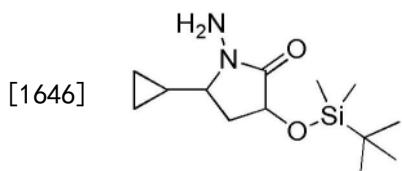
[1641] 将3-环丙基-4,5-二氢异噁唑-5-甲酸甲酯(35.0g,206.88mmol)和氧化铂(6.1g,26.89mmol)在乙二醇(300mL)中的混合物在氢气气氛(30psi)下在25℃搅拌48小时，并且过滤。将滤液在减压下浓缩。将残余物通过柱层析纯化(硅胶，100-200目，在石油醚中的0至100%乙酸乙酯)，得到5-环丙基-3-羟基-吡咯烷-2-酮(15.5g,53%)，为无色油状物。LCMS $R_T = 0.297\text{min}$, $m/z = 142.1[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[1642] LCMS(在水中的10至80%乙腈+0.1%氨水，在3.0分钟内)保留时间0.297min, ESI+实测值 $[\text{M}+\text{H}] = 142.1$ 。



[1644] 步骤4:3-[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氨基-5-环丙基-吡咯烷-2-酮

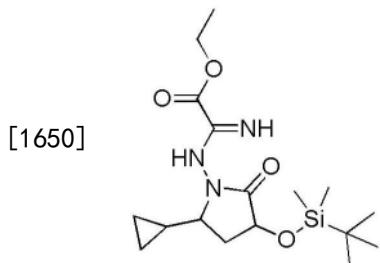
[1645] 向5-环丙基-3-羟基-吡咯烷-2-酮(13.0g,92.09mmol)和咪唑(18.8g,276.26mmol)在二氯甲烷(150mL)中的冷却(0℃)的混合物中，加入叔丁基二甲基氯硅烷(20.8g,138.13mmol)。将混合物在25℃搅拌16小时，然后用水(2x50mL)、盐水(50mL)洗涤，用硫酸钠干燥，并且在减压下浓缩。将残余物通过柱层析纯化(硅胶，100-200目，在石油醚中的0至20%乙酸乙酯)，得到3-[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氨基-5-环丙基-吡咯烷-2-酮(10.2g,43%)，为无色油状物。



[1647] 步骤5:1-氨基-3-[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氨基-5-环丙基-吡咯烷-2-酮

[1648] 向3-[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氨基-5-环丙基-吡咯烷-2-酮(10.2g,39.93mmol)在N,N-二甲基甲酰胺(150mL)中的冷却(0℃)溶液中，加入氢化钠(60%，于矿物油中,2.4g,59.9mmol)。将混合物在0℃搅拌30分钟，然后加入O-(二苯基磷酰基)羟胺(14.0g,59.9mmol)。将所得混合物在10℃搅拌16小时并且过滤。将滤液在减压下浓缩，得到粗制的(1-氨基-3-[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氨基-5-环丙基-吡咯烷-2-酮(10.5g,97%)，为黄色油状物。LCMS $R_T = 0.810\text{min}$, $m/z = 271.2[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

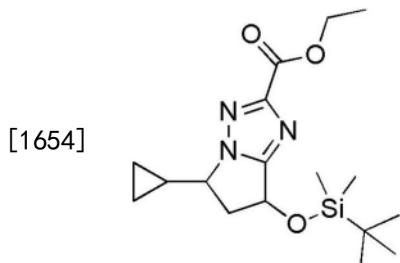
[1649] LCMS(在水中的5至95%乙腈+0.03%三氟乙酸，在1.5分钟内)保留时间0.810min, ESI+实测值 $[\text{M}+\text{H}] = 271.2$ 。



[1651] 步骤6:2-[[3-[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基-5-环丙基-2-氧代-吡咯烷-1-基]氨基]-2-亚氨基-乙酸乙酯

[1652] 将1-氨基-3-[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基-5-环丙基-吡咯烷-2-酮(10.5g, 38.83mmol)和2-乙氧基-2-亚氨基-乙酸乙酯(14.1g, 97.06mmol)在乙醇(150mL)中的混合物在90℃搅拌12小时，并且在减压下浓缩，得到粗制的2-[[3-[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基-5-环丙基-2-氧代-吡咯烷-1-基]氨基]-2-亚氨基-乙酸乙酯(10.0g, 70%)，为黄色油状物。LCMS $R_T = 0.804\text{min}$, $m/z = 370.2 [\text{M}+\text{H}]^+$ 。

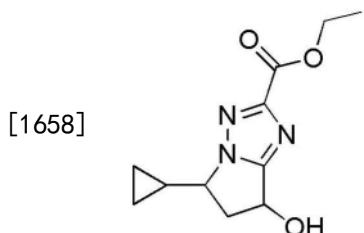
[1653] LCMS(在水中的5至95%乙腈+0.03%三氟乙酸，在1.5分钟内)保留时间0.804min, ESI+实测值 $[\text{M}+\text{H}] = 370.2$ 。



[1655] 步骤7:7-[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基-5-环丙基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-甲酸乙酯

[1656] 向(2Z)-2-氨基-2-[3-[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基-5-环丙基-2-氧代-吡咯烷-1-基]亚氨基-乙酸乙酯(10.0g, 27.06mmol)在甲苯(120mL)中的溶液中，加入对甲苯磺酸(5.6g, 32.47mmol)。将反应混合物在120℃搅拌16小时，并且在减压下浓缩。将残余物用水(200mL)稀释，并且用乙酸乙酯(3x200mL)萃取。将合并的有机层在减压下浓缩，得到粗制的7-[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基-5-环丙基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-甲酸乙酯(9.5g, 99%)，为红色油状物。LCMS $R_T = 0.928\text{min}$, $m/z = 352.2 [\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[1657] LCMS(在水中的5至95%乙腈+0.03%三氟乙酸，在1.5分钟内)保留时间0.928min, ESI+实测值 $[\text{M}+\text{H}] = 352.2$ 。

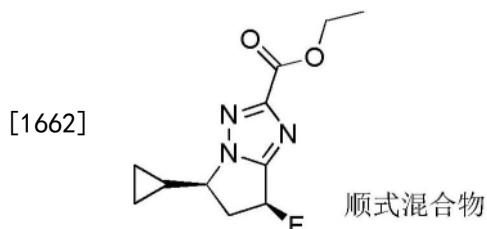


[1659] 步骤8:5-环丙基-7-羟基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-甲酸乙酯

[1660] 向7-[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基-5-环丙基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-甲酸乙酯(9.5g, 27.03mmol)在四氢呋喃(100mL)中的溶液中，加入四丁基

氟化铵(1.0M,于四氢呋喃中,27.0mL,27.0mmol)。将反应混合物在40℃搅拌12小时,并且在减压下浓缩。将残余物用水(200mL)稀释,并且用乙酸乙酯(3x200mL)萃取。将合并的有机层在减压下浓缩。将残余物通过柱层析纯化(硅胶,100-200目,在石油醚中的0至100%乙酸乙酯),得到5-环丙基-7-羟基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-甲酸乙酯(2.2g,34%),为黄色油状物。LCMS $R_T=0.521\text{min}, m/z=238.1 [\text{M}+\text{H}]^+$ 。

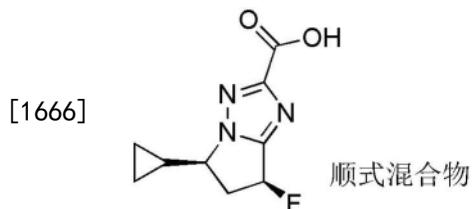
[1661] LCMS(在水中的5至95%乙腈+0.03%三氟乙酸,在1.5分钟内)保留时间0.521min, ESI+实测值 $[\text{M}+\text{H}] = 238.1$ 。



[1663] 步骤9:顺式-5-环丙基-7-氟-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-甲酸乙酯

[1664] 向5-环丙基-7-羟基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-甲酸乙酯(2.0g,8.43mmol)在二氯甲烷(20mL)中的冷却(0℃)溶液中,加入三氟化二乙基氨基硫(3.26mL,25.29mmol)。将反应混合物在0℃搅拌12小时,并且通过加入水(5.0mL)猝灭。将所得混合物用二氯甲烷(3x50mL)萃取。将合并的有机层用盐水(50mL)洗涤,用硫酸钠干燥,并且在减压下浓缩。将所得残余物通过柱层析纯化(硅胶,100-200目,在石油醚中的0至50%乙酸乙酯),得到顺式-5-环丙基-7-氟-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-甲酸乙酯(220mg,11%),为黄色油状物。LCMS $R_T=0.701\text{min}, m/z=240.1 [\text{M}+\text{H}]^+$ 。

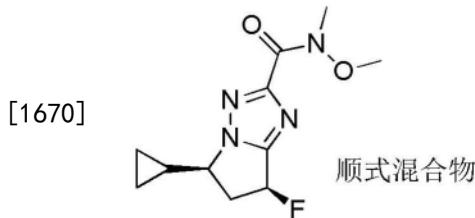
[1665] LCMS(在水中的5至95%乙腈+0.03%三氟乙酸,在1.5分钟内)保留时间0.701min, ESI+实测值 $[\text{M}+\text{H}] = 240.1$ 。



[1667] 步骤10:顺式-5-环丙基-7-氟-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-甲酸

[1668] 将一水合氢氧化锂(105mg,2.51mmol)和顺式-5-环丙基-7-氟-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-甲酸乙酯(200mg,0.84mmol)在乙醇(0.50mL)/水(0.50mL)/四氢呋喃(0.50mL)中的混合物在25℃搅拌2小时,并且在减压下浓缩。通过加入盐酸水溶液(1M)将水性残余物调整至pH=7,并且在减压下浓缩,得到粗制的顺式-5-环丙基-7-氟-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-甲酸(175mg,99%),为黄色油状物。LCMS $R_T=0.452\text{min}, m/z=212.1 [\text{M}+\text{H}]^+$ 。

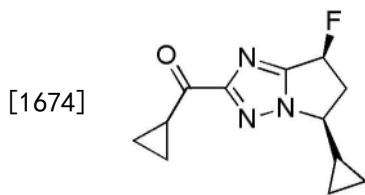
[1669] LCMS(在水中的5至95%乙腈+0.03%三氟乙酸,在1.5分钟内)保留时间0.452min, ESI+实测值 $[\text{M}+\text{H}] = 212.1$ 。



[1671] 步骤11: 顺式-5-环丙基-7-氟-N-甲氧基-N-甲基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-甲酰胺

[1672] 将顺式-5-环丙基-7-氟-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-甲酸(175mg, 0.83mmol)、1-羟基苯并三唑(56mg, 0.41mmol)、N,N-二甲基羟胺盐酸盐(121mg, 1.24mmol)、N,N-二异丙基乙胺(0.34mL, 2.07mmol)和1-(3-二甲基氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐(190.6mg, 0.99mmol)在二氯甲烷(5mL)中的混合物在25°C搅拌16小时, 并且通过加入水(10mL)猝灭。将混合物用乙酸乙酯(3x20mL)萃取。将合并的有机层用盐水(10mL)洗涤, 用硫酸钠干燥, 并且在减压下浓缩。将残余物通过柱层析纯化(硅胶, 100-200目, 在石油醚中的0至60%乙酸乙酯), 得到顺式-5-环丙基-7-氟-N-甲氧基-N-甲基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-甲酰胺(75mg, 36%), 为无色油状物。LCMS $R_T = 0.604\text{min}$, $m/z = 255.1 [\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[1673] LCMS(在水中的5至95%乙腈+0.03%三氟乙酸, 在1.5分钟内)保留时间0.604min, ESI+实测值 $[\text{M}+\text{H}] = 255.1$ 。



[1675] 步骤12: 环丙基-[(5S,7S) -5-环丙基-7-氟-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]甲酮

[1676] 在氮气气氛下, 向顺式-5-环丙基-7-氟-N-甲氧基-N-甲基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-甲酰胺(65mg, 0.26mmol)在四氢呋喃(5mL)中的冷却(0°C)溶液中, 加入环丙基溴化镁(0.5M, 于四氢呋喃中, 1.24mL, 0.62mmol)。加入后, 将混合物在0°C搅拌1小时, 并且通过加入氯化铵饱和水溶液(3mL)猝灭。将所得混合物用乙酸乙酯(3x5mL)萃取。将合并的有机层用盐水(5mL)洗涤, 用硫酸钠干燥, 并且在减压下浓缩。将残余物通过制备型TLC纯化(在石油醚中的50%乙酸乙酯, $R_f = 0.4$), 得到环丙基-[顺式-5-环丙基-7-氟-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]甲酮(50mg, 83%), 为黄色油状物。LCMS $R_T = 0.676\text{min}$, $m/z = 236.1 [\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[1677] LCMS(在水中的5至95%乙腈+0.03%三氟乙酸, 在1.5分钟内)保留时间0.676min, ESI+实测值 $[\text{M}+\text{H}] = 236.1$ 。

[1678] 将该顺式混合物通过手性SFC进一步分离, 得到经专断归属的:

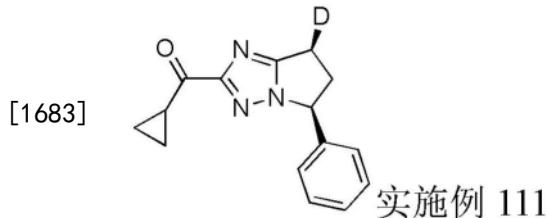
[1679] 环丙基-[(5S,7S) -5-环丙基-7-氟-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]甲酮(峰1, 保留时间=2.841min)(3.1mg, 6%), 为无色油状物。 $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CD_3OD) δ 6.05-5.89(m, 1H), 4.02-3.95(m, 1H), 3.51-3.35(m, 1H), 3.14-3.10(m, 1H), 2.78-2.70(m, 1H), 1.26-1.12(m, 5H), 0.79-0.67(m, 3H), 0.58-0.52(m, 1H)。LCMS $R_T = 0.677\text{min}$, $m/z =$

236.1 [M+H]⁺。

[1680] LCMS(在水中的5至95%乙腈+0.03%三氟乙酸,在1.5分钟内)保留时间0.677min, ESI+实测值[M+H]⁺=236.1。

[1681] SFC条件:柱:DAICEL CHIRALPAK IC (250mm*30mm, 5μm);流动相:A:C02,B:0.1% NH3H2O IPA;开始B 40%,结束B 40%;梯度时间:梯度:40%至40%的B,5分钟,并且保持40%,2.5分钟,流速:60mL/min;柱温:35℃。

[1682] 方法89

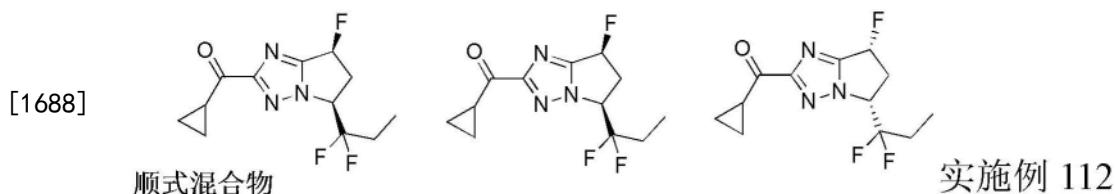


[1684] 环丙基-[(5S,7S) -7-氘代-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]甲酮

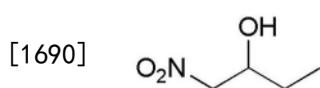
[1685] 向环丙基-[(5S,7S) -7-氯-7-氘代-5-苯基-5,6-二氢吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]甲酮(50mg, 0.17mmol)在甲醇(2.0mL)中的溶液中,加入镍(10mg, 0.17mmol)。将混合物在氢气气氛(15psi)下在20℃搅拌2小时并且过滤。将滤液在减压下浓缩。将残余物通过RP-HPLC纯化(水(0.05%氢氧化铵v/v)-乙腈:33-63%),得到经专断归属的环丙基-[(5S,7S) -7-氘代-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]甲酮(14.8mg, 33%),为白色固体。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ 7.41-7.36(m, 3H), 7.14-7.11(m, 2H), 5.52-5.48(m, 1H), 3.28-3.21(m, 1H), 3.06-3.00(m, 2H), 2.70-2.65(m, 1H), 1.30-1.27(m, 2H), 1.06-1.03(m, 2H)。LCMS R_T=1.551min, m/z=255.1 [M+H]⁺。

[1686] LCMS(在水中的10至80%乙腈+0.1%氨水,在3.0分钟内)保留时间1.551min, ESI+实测值[M+H]⁺=255.1。

[1687] 方法90



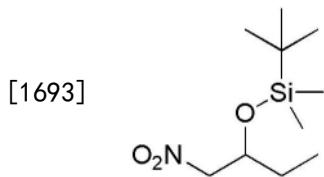
[1689] 环丙基-[外消旋-(5S,7S)-5-(1,1-二氟丙基)-7-氟-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]甲酮、环丙基-[(5S,7S) -5-(1,1-二氟丙基)-7-氟-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]甲酮和环丙基-[(5R,7R) -5-(1,1-二氟丙基)-7-氟-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]甲酮



[1691] 步骤1:1-硝基丁-2-醇

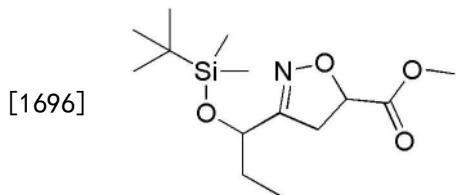
[1692] 在25℃,向硝基甲烷(52.6g, 860.9mmol)、十六烷基三甲基氯化铵(27.6g, 86.1mmol)、氢氧化钠(34.4g, 860.9mmol)在水(2.5L)中的混合物中,加入丙醛(50.0g, 860.9mmol)。将混合物在25℃搅拌4小时,然后加入氯化钠(700g),并且用乙酸乙酯

(2x300mL)萃取。将合并的有机层用硫酸钠干燥，并且在减压下浓缩，得到粗制的1-硝基丁-2-醇(80.0g,78%)，为浅褐色油状物。在不进行进一步纯化的情况下将粗制物直接用于下一个步骤。



[1694] 步骤2:叔丁基二甲基((1-硝基丁-2-基)氧基)硅烷

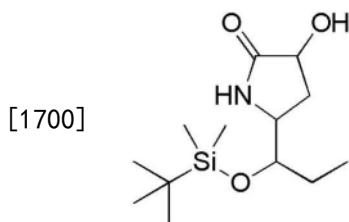
[1695] 在25℃,在氮气下,向1-硝基丁-2-醇(40.0g,335.8mmol)和咪唑(48.0g,705.2mmol)在N,N-二甲基甲酰胺(300mL)中的搅拌溶液中,加入叔丁基二甲基氯硅烷(53.2g,352.6mmol)。加入后,将反应混合物在25℃搅拌5小时。然后将混合物用水(400mL)稀释,并且用乙酸乙酯(2x200mL)萃取。将合并的有机层用水(200mL)、盐水(200mL)洗涤,用硫酸钠干燥,并且在减压下浓缩。将残余物通过柱层析纯化(硅胶,100-200目,在石油醚中的0至10%乙酸乙酯),得到叔丁基-二甲基-[1-(硝基甲基)丙氧基]硅烷(28.0g,36%),为浅褐色油状物。



[1697] 步骤3:

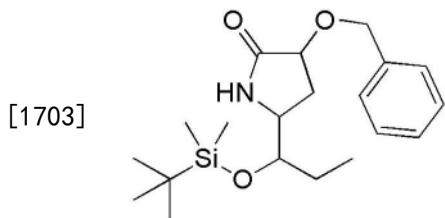
[1698] 3-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)丙基)-4,5-二氢异噁唑-5-甲酸甲酯

[1699] 向丙烯酸甲酯(54.4mL,599.9mmol)、二碳酸二叔丁酯(39.3g,179.9mmol)和4-二甲基氨基吡啶(1.5g,12.0mmol)在乙腈(500mL)中的混合物中,加入叔丁基-二甲基-[1-(硝基甲基)丙氧基]硅烷(28.0g,119.9mmol)在乙腈(10mL)中的溶液。将混合物在25℃搅拌5小时,然后在减压下浓缩。将残余物通过柱层析纯化(硅胶,100-200目,在石油醚中的0至10%乙酸乙酯),得到3-[1-[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基丙基]-4,5-二氢异噁唑-5-甲酸甲酯(17.0g,47%),为褐色油状物。



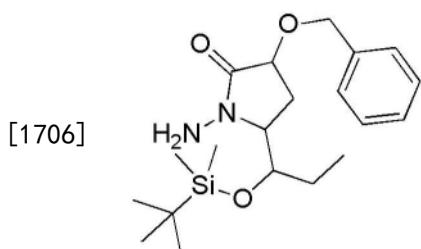
[1701] 步骤4:5-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)丙基)-3-羟基吡咯烷-2-酮

[1702] 将3-[1-[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基丙基]-4,5-二氢异噁唑-5-甲酸乙酯(17.0g,53.89mmol)和钯(碳上的10%,3.0g)在乙醇(500mL)中的混合物在氢气气氛(50psi)下在40℃搅拌48小时,并且过滤。将滤液在减压下浓缩,得到粗制的5-[1-[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基丙基]-3-羟基-吡咯烷-2-酮(12.0g,82%),为白色固体。



[1704] 步骤5:3- (苄基氧基) -5- (1- ((叔丁基二甲基甲硅烷基) 氧基) 丙基) 吡咯烷-2-酮

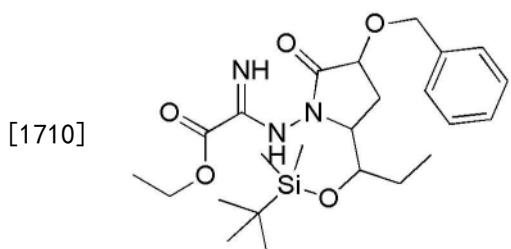
[1705] 向5-[1-[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基丙基]-3-羟基-吡咯烷-2-酮(8.8g, 32.2mmol)在二氯甲烷(440mL)中的溶液中,加入四丁基溴化铵(519mg, 1.6mmol)、氢氧化钠水溶液(30%, 60mL)和苄基溴(8.3g, 48.3mmol)。加入后,将混合物在40℃搅拌18小时。然后将混合物倒入水(200mL)中并且用二氯甲烷(2x100mL)萃取。将合并的有机层用硫酸钠干燥,并且在减压下浓缩。将残余物通过柱层析纯化(硅胶, 100-200目, 在石油醚中的0至80%乙酸乙酯),得到3-苄氧基-5-[1-[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基丙基]吡咯烷-2-酮(6.8g, 58%),为无色油状物。



[1707] 步骤6:1-氨基-3- (苄基氧基) -5- (1- ((叔丁基二甲基甲硅烷基) 氧基) 丙基) 吡咯烷-2-酮

[1708] 在0℃,向3-苄氧基-5-[1-[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基丙基]吡咯烷-2-酮(6.80g, 18.7mmol)在N,N-二甲基甲酰胺(150mL)中的溶液中,加入氢化钠(60%, 于矿物油中, 1.12g, 28.1mmol)。在25℃搅拌20分钟后,向混合物中加入邻-(二苯基磷酰基)羟胺(6.50g, 28.1mmol),并且在25℃搅拌另外18小时。将混合物过滤,并且将滤液在减压下浓缩,得到粗制的1-氨基-3-苄氧基-5-[1-[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基丙基]吡咯烷-2-酮(7.10g, 100%),为浅黄色固体。LC-MS $R_T=0.876\text{min}$, $m/z=379.3[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[1709] LCMS(在水中的5至95%乙腈+0.03%三氟乙酸,在1.5分钟内)保留时间0.876min, ESI+实测值 $[\text{M}+\text{H}]=379.3$ 。

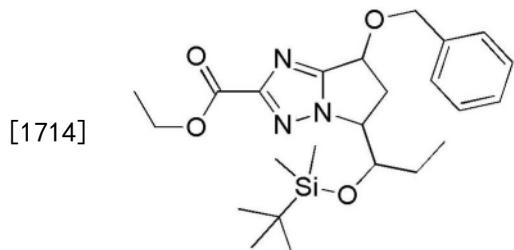


[1711] 步骤7:2- ((3- (苄基氧基) -5- (1- ((叔丁基二甲基甲硅烷基) 氧基) 丙基) -2- 氧代吡咯烷-1-基) 氨基) -2- 亚氨基乙酸乙酯

[1712] 将1-氨基-3-苄氧基-5-[1-[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基丙基]吡咯烷-2-酮(1.87g, 4.94mmol)和2-乙氧基-2-亚氨基-乙酸乙酯(1.79g, 12.35mmol)在乙醇(25mL)中的混合物在90℃搅拌33小时,并且在减压下浓缩,得到粗制的2- ((3- (苄基氧基) -5- (1- ((叔

丁基二甲基甲硅烷基) 氧基) 丙基) -2- 氧代吡咯烷-1- 基) 氨基) -2- 亚氨基乙酸乙酯(2.36g, 99%) , 为黄色油状物。在不进行进一步纯化的情况下将粗产物用于下一个步骤。LC-MS $R_T = 1.037$ 和 1.061min , $m/z = 478.2 [\text{M}+\text{H}]^+$ 。

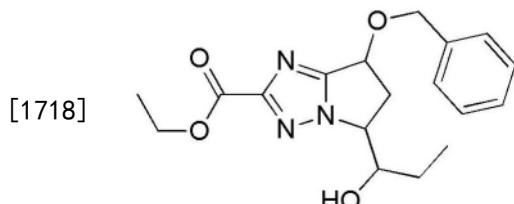
[1713] LCMS (在水中的5至95%乙腈+0.03%三氟乙酸, 在1.5分钟内) 保留时间1.037和1.061min, ESI+实测值 $[\text{M}+\text{H}] = 478.2$ 。



[1715] 步骤8: 7- (苄基氧基) -5- (1- ((叔丁基二甲基甲硅烷基) 氧基) 丙基) -6,7- 二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-甲酸乙酯

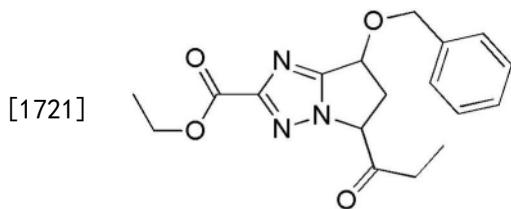
[1716] 向2- [[3- 苄氧基-5- [1- [叔丁基 (二甲基) 甲硅烷基] 氧基丙基]-2- 氧代- 吡咯烷-1- 基] 氨基]-2- 亚氨基- 乙酸乙酯(2.2g, 4.61mmol) 在甲苯(50mL) 中的溶液中, 加入对甲苯磺酸一水合物(1.1g, 5.53mmol) 。将反应混合物在120°C 搅拌16小时并且过滤。将滤液在减压下浓缩。将残余物通过柱层析纯化(硅胶, 100-200目, 在石油醚中的0至50%乙酸乙酯), 得到7- 苄氧基-5- [1- [叔丁基 (二甲基) 甲硅烷基] 氧基丙基]-6,7- 二氢-5H- 吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2- 甲酸乙酯(0.9g, 43%), 为无色油状物。LC-MS $R_T = 0.935\text{min}$, $m/z = 460.3 [\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[1717] LCMS (在水中的5至95%乙腈+0.03%三氟乙酸, 在1.5分钟内) 保留时间0.935min, ESI+实测值 $[\text{M}+\text{H}] = 460.3$ 。



[1719] 步骤9: 7- (苄基氧基) -5- (1- 羟基丙基) -6,7- 二氢-5H- 吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2- 甲酸乙酯

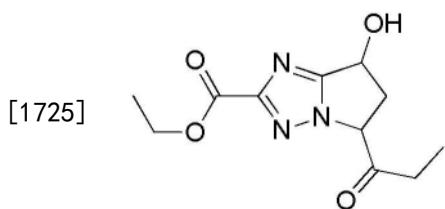
[1720] 向7- 苄氧基-5- [1- [叔丁基 (二甲基) 甲硅烷基] 氧基丙基]-6,7- 二氢-5H- 吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2- 甲酸乙酯(800mg, 1.74mmol) 在四氢呋喃(10mL) 中的溶液中, 加入四丁基氟化铵(1.0M, 于四氢呋喃中, 5.22mL, 5.22mmol) 。将混合物在25°C 搅拌18小时, 并且用水(20mL) 稀释。将所得混合物用乙酸乙酯(2x50mL) 萃取。将合并的有机层用盐水(50mL) 洗涤, 用硫酸钠干燥, 并且在减压下浓缩, 得到粗制的7- 苄氧基-5- (1- 羟基丙基) -6,7- 二氢-5H- 吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2- 甲酸乙酯(70mg, 93%), 为褐色油状物。在不进行进一步纯化的情况下将该粗制物用于下一个步骤。



[1722] 步骤10: 7-(苯基氧基)-5-丙酰基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-甲酸乙酯

[1723] 在0℃,向7-苯氧基-5-(1-羟基丙基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-甲酸乙酯(600mg,1.74mmol)和碳酸氢钠(584mg,6.95mmol)在二氯甲烷(20mL)中的混合物中,加入戴斯马丁氧化剂(1473mg,3.47mmol)。将反应混合物在0℃搅拌40分钟,然后通过加入亚硫酸钠饱和水溶液(20mL)猝灭。将分离的有机层用盐水(10mL)洗涤,用硫酸钠干燥,并且在减压下浓缩。将残余物通过制备型TLC纯化(在石油醚中的50%乙酸乙酯, $R_f=0.3$),得到7-苯氧基-5-丙酰基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-甲酸乙酯(590mg,99%),为浅褐色油状物。LC-MS $R_T=0.834\text{min}$, $m/z=344.1[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

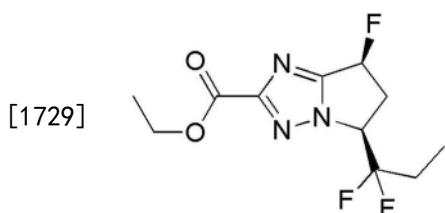
[1724] LCMS(在水中的5至95%乙腈+0.03%三氟乙酸,在1.5分钟内)保留时间0.834min,ESI+实测值 $[\text{M}+\text{H}]=344.1$



[1726] 步骤11: 7-羟基-5-丙酰基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-甲酸乙酯

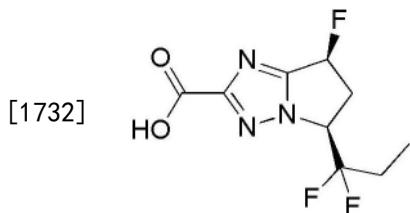
[1727] 将7-苯氧基-5-丙酰基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-甲酸乙酯(450mg,1.31mmol)在2,2,2-三氟乙酸(20mL)中的混合物在120℃加热3小时,并且在减压下浓缩。将残余物重新溶于二氯甲烷(30mL)中,用碳酸氢钠饱和水溶液(15mL)洗涤,并且在减压下浓缩。将残余物通过制备型TLC纯化(在石油醚中的60%乙酸乙酯, $R_f=0.3$),得到7-羟基-5-丙酰基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-甲酸乙酯(220mg,66%),为褐色油状物。 $^1\text{H NMR}$ (400MHz,CDCl₃) δ 5.43-5.39(m,1H), 5.25-5.21(m,1H), 4.50-4.43(m,2H), 3.05-3.01(m,2H), 2.75-2.55(m,2H), 1.44-1.40(m,3H), 1.13-1.08(m,3H)。LC-MS $R_T=0.530$ 和 0.564min , $m/z=254.1[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[1728] LCMS(在水中的5至95%乙腈+0.03%三氟乙酸,在1.5分钟内)保留时间0.530和0.564min,ESI+实测值 $[\text{M}+\text{H}]=254.1$ 。



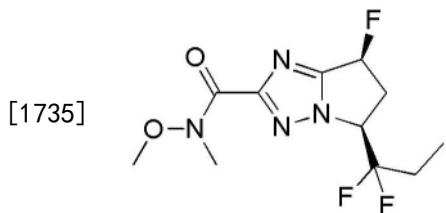
[1730] 步骤12:顺式-5-(1,1-二氟丙基)-7-氟-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-甲酸乙酯

[1731] 将7-羟基-5-丙酰基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-甲酸乙酯(220mg,0.87mmol)和三氟化二乙基氨基硫(140mg,0.87mmol)的混合物在10℃搅拌2小时,然后通过加入碳酸氢钠饱和水溶液(15mL)猝灭。将所得混合物用二氯甲烷(2x10mL)萃取。将合并的有机层用盐水(20mL)洗涤,用硫酸钠干燥,并且在减压下浓缩。将残余物通过制备型TLC纯化(在石油醚中的50%乙酸乙酯, $R_f=0.4$ (对于顺式异构体)以及 $R_f=0.6$ (对于反式异构体),得到反式-5-(1,1-二氟丙基)-7-氟-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-甲酸乙酯(60mg,25%)和顺式-5-(1,1-二氟丙基)-7-氟-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-甲酸乙酯(60mg,25%),两者均为褐色油状物。



[1733] 步骤13:顺式-5-(1,1-二氟丙基)-7-氟-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-甲酸

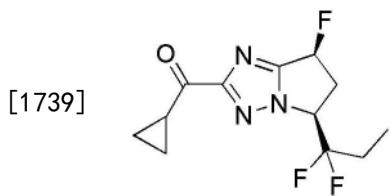
[1734] 向顺式-5-(1,1-二氟丙基)-7-氟-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-甲酸乙酯(55mg,0.20mmol)在四氢呋喃(2mL)、乙醇(2mL)和水(0.5mL)中的溶液中,加入一水合氢氧化锂(83mg,1.98mmol)。将反应混合物在25℃搅拌2小时,然后在减压下浓缩。将残余物用冰水(20mL)稀释,并且通过加入盐酸水溶液(4M)调整至pH=3。将混合物用乙酸乙酯(2x5mL)萃取。将合并的有机层用硫酸钠干燥,并且在减压下浓缩,得到粗制的顺式-5-(1,1-二氟丙基)-7-氟-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-甲酸(40mg,81%),为浅粉色固体。



[1736] 步骤14:顺式-5-(1,1-二氟丙基)-7-氟-N-甲氧基-N-甲基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-甲酰胺

[1737] 将顺式-5-(1,1-二氟丙基)-7-氟-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-甲酸(40mg,0.16mmol)、N,N-二甲基羟胺盐酸盐(31mg,0.32mmol)、1-[双(二甲基氨基)亚甲基]-1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶鎓3-氧化物六氟磷酸盐(64mg,0.17mmol)和N,N-二异丙基乙胺(0.08mL,0.48mmol)在N,N-二甲基甲酰胺(1mL)中的混合物在20℃搅拌2小时,并且在减压下浓缩。将残余物通过制备型TLC纯化(在石油醚中的50%乙酸乙酯, $R_f=0.3$),得到顺式-5-(1,1-二氟丙基)-7-氟-N-甲氧基-N-甲基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-甲酰胺(27mg,58%),为无色油状物。LC-MS $R_T=0.7.14\text{min}$, $m/z=293.1[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

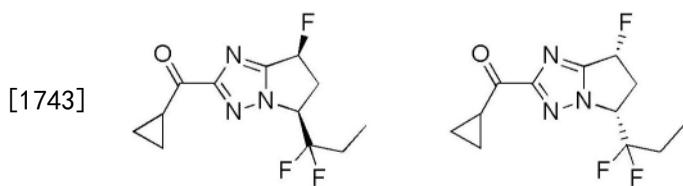
[1738] LCMS(在水中的5至95%乙腈+0.03%三氟乙酸,在1.5分钟内)保留时间0.714min, ESI+实测值 $[\text{M}+\text{H}]=293.1$



[1740] 步骤15:环丙基-[外消旋-(5S,7S)-5-(1,1-二氟丙基)-7-氟-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]甲酮

[1741] 在氮气气氛下,向顺式-5-(1,1-二氟丙基)-7-氟-N-甲氧基-N-甲基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-甲酰胺(27mg,0.09mmol)在四氢呋喃(0.5mL)中的溶液中,加入环丙基溴化镁(0.5M,于四氢呋喃中,0.92mL,0.46mmol)。加入后,将混合物在0℃搅拌1小时,并且通过加入甲醇(10mL)猝灭。将所得混合物在减压下浓缩,并且将残余物通过制备型TLC纯化(在石油醚中的50%乙酸乙酯, $R_f=0.6$) ,得到环丙基-[外消旋-(5S,7S)-5-(1,1-二氟丙基)-7-氟-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]甲酮(顺式混合物)(9.9mg,35%) ,为白色固体。 ^1H NMR (400MHz,CD₃OD) δ 5.97-5.80 (m, 1H) , 4.90-4.78 (m, 1H) , 3.45-3.25 (m, 1H) , 3.05-2.95 (m, 1H) , 2.95-2.75 (m, 1H) , 2.28-2.00 (m, 2H) , 1.20-1.11 (m, 2H) , 1.07-0.98 (m, 5H) 。LC-MS $R_T=0.766\text{min}$, $m/z=274.1[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[1742] LCMS(在水中的5至95%乙腈+0.03%三氟乙酸,在1.5分钟内)保留时间0.766min, ESI+实测值 $[\text{M}+\text{H}] = 274.1$ 。



[1744] 步骤16:环丙基-[(5S,7S)-5-(1,1-二氟丙基)-7-氟-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]甲酮和环丙基-[(5R,7R)-5-(1,1-二氟丙基)-7-氟-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]甲酮

[1745] 将环丙基-[外消旋-(5S,7S)-5-(1,1-二氟丙基)-7-氟-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]甲酮(58mg)通过手性SFC分离,得到经专断归属的:

[1746] 环丙基-[(5S,7S)-5-(1,1-二氟丙基)-7-氟-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]甲酮(峰2,保留时间=5.085min)(8.2mg,14%) ,为白色固体。 ^1H NMR (400MHz,CDCl₃) δ 6.02-5.84 (m, 1H) , 4.71-4.66 (m, 1H) , 3.33-3.23 (m, 1H) , 3.19-3.07 (m, 2H) , 2.34-2.26 (m, 1H) , 2.18-2.01 (m, 1H) , 1.35-1.25 (m, 2H) , 1.18 (s, 1H) , 1.17-1.15 (m, 2H) , 1.14-1.11 (m, 2H) 。LC-MS $R_T=0.818\text{min}$, $m/z=273.9[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

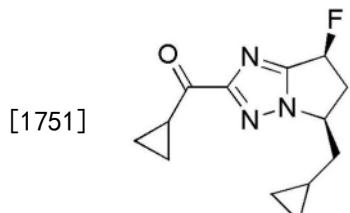
[1747] LCMS(在水中的5至95%乙腈+0.03%三氟乙酸,在1.5分钟内)保留时间0.818min, ESI+实测值 $[\text{M}+\text{H}] = 273.9$ 。

[1748] 环丙基-[(5R,7R)-5-(1,1-二氟丙基)-7-氟-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]甲酮(峰1,保留时间=3.815min)(13.9mg,23%) ,为白色固体。 ^1H NMR (400MHz,CDCl₃) δ 6.04-5.81 (m, 1H) , 4.69-4.61 (m, 1H) , 3.43-3.23 (m, 1H) , 3.20-3.00 (m, 2H) , 2.43-2.22 (m, 1H) , 2.20-2.00 (m, 1H) , 1.35-1.25 (m, 2H) , 1.18 (s, 1H) , 1.16-1.15 (m, 2H) , 1.15-1.12 (m, 2H) 。LC-MS $R_T=0.815\text{min}$, $m/z=273.9[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[1749] LCMS(在水中的5至95%乙腈+0.03%三氟乙酸,在1.5分钟内)保留时间0.815min,

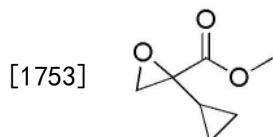
ESI+实测值 $[M+H] = 273.9$ 。

[1750] 方法91



实施例 113

[1752] 环丙基-[(5R,7S)-5-(环丙基甲基)-7-氟-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]甲酮



[1754] 步骤1: 2-环丙基氧杂环丙烷-2-甲酸甲酯

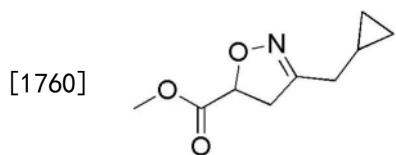
[1755] 在-10℃向甲醇钠(40.5g, 749.04mmol)在甲醇(250mL)中的混合物中加入环丙烷甲醛(35.0g, 499.36mmol), 然后在2小时内逐滴加入氯乙酸甲酯(81.3g, 749.04mmol)。加入后, 将混合物在25℃搅拌16小时, 并且通过加入乙酸猝灭。将所得混合物用水(300mL)稀释, 并且用乙酸乙酯(3x300mL)萃取。将合并的有机层用盐水(500mL)洗涤, 用硫酸钠干燥, 并且在减压下浓缩, 得到粗制的2-环丙基氧杂环丙烷-2-甲酸甲酯, 为褐色油状物。将油状物在减压下蒸馏, 得到2-环丙基氧杂环丙烷-2-甲酸甲酯(38g, 53%), 为无色油状物。



[1757] 步骤2: (Z)-2-环丙基乙醛肟

[1758] 在25℃在2小时内向氢氧化钠(19.9g, 498.07mmol)在水(70mL)中的溶液中, 加入2-环丙基氧杂环丙烷-2-甲酸甲酯(59.0g, 415.05mmol)。将反应混合物在25℃搅拌1小时, 并且在25℃在30分钟内加入硫酸羟胺(37.5g, 228.28mmol)。将混合物在25℃搅拌2小时, 并且用水(300mL)稀释。将溶液用乙酸乙酯(3x300mL)萃取。将合并的有机层用盐水(300mL)洗涤, 用硫酸钠干燥, 并且在减压下浓缩。将残余物通过柱层析纯化(硅胶, 100-200目, 在石油醚中的50%乙酸乙酯), 得到(Z)-2-环丙基乙醛肟(23.5g, 57%), 为白色固体。LC-MS $R_T = 0.265\text{min}$, $m/z = 100.1 [M+H]^+$ 。

[1759] LCMS(在水中的5至95%乙腈+0.03%三氟乙酸, 在1.5分钟内)保留时间0.265min, ESI+实测值 $[M+H] = 100.1$ 。

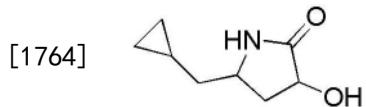


[1761] 步骤3: 3-(环丙基甲基)-4,5-二氢异噁唑-5-甲酸甲酯

[1762] 将吡啶(0.85mL, 10.59mmol)、N-氯代琥珀酰亚胺(28.3g, 211.84mmol)和(Z)-2-环丙基乙醛肟(21.0g, 211.84mmol)在氯仿(200mL)中的溶液在25℃搅拌2小时, 然后加入丙烯酸甲酯(23.96mL, 264.38mmol)和三乙胺(30.77mL, 222.01mmol)在氯仿(30mL)中的溶液。将混合物在25℃搅拌16小时, 并且用水(300mL)稀释。将混合物用乙酸乙酯(3x100mL)萃取。将

合并的有机层用硫酸钠干燥，并且在减压下浓缩。将残余物通过柱层析纯化(硅胶，100-200目，在石油醚中的0-50%乙酸乙酯)，得到3-(环丙基甲基)-4,5-二氢异噁唑-5-甲酸甲酯(21.0g, 54%)，为无色油状物。LC-MS $R_T=0.565\text{min}$, $m/z=184.1[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

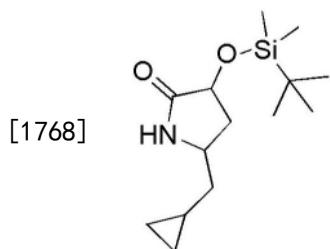
[1763] LCMS(在水中的5至95%乙腈+0.03%三氟乙酸，在1.5分钟内)保留时间0.565min, ESI+实测值 $[\text{M}+\text{H}] = 184.1$ 。



[1765] 步骤4:5-(环丙基甲基)-3-羟基吡咯烷-2-酮

[1766] 将3-(环丙基甲基)-4,5-二氢异噁唑-5-甲酸甲酯(18.0g, 98.25mmol)在甲醇和钯(碳上的10%，10.5g,)中的混合物在氢气(15psi)下在25℃搅拌16小时，并且过滤。将滤液在减压下浓缩，并且将残余物通过柱层析纯化(硅胶，100-200目，在石油醚中的0-100%乙酸乙酯)，得到5-(环丙基甲基)-3-羟基-吡咯烷-2-酮(6.2g, 41%)，为无色油状物。LC-MS $R_T=0.272\text{min}$, $m/z=165.2[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

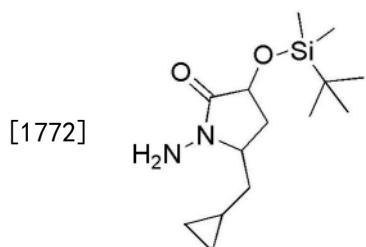
[1767] LCMS(在水中的5至95%乙腈+0.03%三氟乙酸，在1.5分钟内)保留时间0.272min, ESI+实测值 $[\text{M}+\text{H}] = 165.2$ 。



[1769] 步骤5:3-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-5-(环丙基甲基)吡咯烷-2-酮

[1770] 向5-(环丙基甲基)-3-羟基-吡咯烷-2-酮(5.7g, 36.73mmol)和咪唑(5.5g, 80.80mmol)在二氯甲烷(50mL)中的溶液中，加入叔丁基二甲基氯硅烷(11.1g, 73.46mmol)。将混合物在20℃搅拌16小时并且过滤。将滤液在减压下浓缩。将残余物通过柱层析纯化(硅胶，100-200目，在石油醚中的0-50%乙酸乙酯)，得到3-[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基-5-(环丙基甲基)吡咯烷-2-酮(7.7g, 78%)，为白色固体。LC-MS $R_T=0.872\text{min}$, $m/z=270.2[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[1771] LCMS(在水中的5至95%乙腈+0.03%三氟乙酸，在1.5分钟内)保留时间0.872min, ESI+实测值 $[\text{M}+\text{H}] = 270.2$ 。

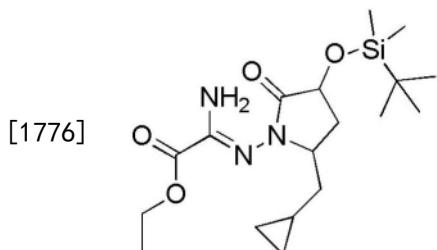


[1773] 步骤6:1-氨基-3-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-5-(环丙基甲基)吡咯烷-2-酮

[1774] 在0℃，向3-[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基-5-(环丙基甲基)吡咯烷-2-酮(7.2g, 26.72mmol)在N,N-二甲基甲酰胺(10mL)中的溶液中，加入氢化钠(60%，1.6g, 40.08mmol)。在0℃搅拌30分钟后，加入0-(二苯基磷酰基)羟胺(9.3g, 40.08mmol)，并且将

混合物在10℃搅拌16小时。将反应混合物过滤，并且将滤液在减压下浓缩，得到粗制的1-氨基-3-[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氨基-5-(环丙基甲基)吡咯烷-2-酮(7.5g,99%)，为黄色油状物。LC-MS $R_T=0.772\text{min}, m/z=285.2[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

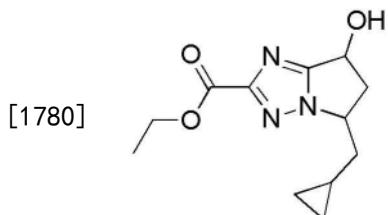
[1775] LCMS(在水中的5至95%乙腈+0.03%三氟乙酸，在1.5分钟内)保留时间0.772min, ESI+实测值 $[\text{M}+\text{H}]=285.2$ 。



[1777] 步骤7：(Z)-2-氨基-2-((3-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氨基)-5-(环丙基甲基)-2-氧代吡咯烷-1-基)亚氨基)乙酸乙酯

[1778] 将1-氨基-3-[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氨基-5-(环丙基甲基)吡咯烷-2-酮(7.1g,24.96mmol)和2-乙氧基-2-亚氨基-乙酸乙酯(9.1g,62.4mmol)在乙醇(150mL)中的混合物在90℃搅拌12小时，并且在减压下浓缩，得到粗制的(Z)-2-氨基-2-((3-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氨基)-5-(环丙基甲基)-2-氧代吡咯烷-1-基)亚氨基)乙酸乙酯(9.2g,96%)，为黄色油状物。LC-MS $R_T=0.783\text{min}, m/z=384.3[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

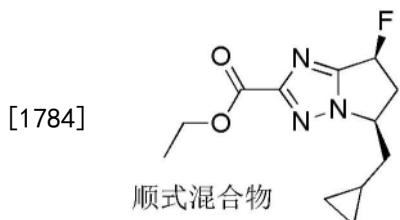
[1779] LCMS(在水中的5至95%乙腈+0.03%三氟乙酸，在1.5分钟内)保留时间0.783min, ESI+实测值 $[\text{M}+\text{H}]=384.3$ 。



[1781] 步骤8：5-(环丙基甲基)-7-羟基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-甲酸乙酯

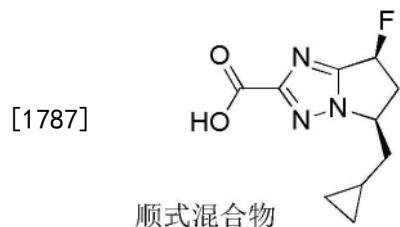
[1782] 将(Z)-2-氨基-2-[3-[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氨基]-5-(环丙基甲基)-2-氧代-吡咯烷-1-基]亚氨基-乙酸乙酯(9.2g,23.99mmol)和对甲苯磺酸(5.0g,28.78mmol)在甲苯(100mL)中的混合物在120℃搅拌16小时，并且用水(200mL)稀释。将混合物用乙酸乙酯(3x200mL)萃取。将合并的有机层在减压下浓缩，得到粗制的5-(环丙基甲基)-7-羟基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-甲酸乙酯(4.9g,82%)，为红色油状物。LC-MS $R_T=0.540\text{min}, m/z=252.2[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[1783] LCMS(在水中的5至95%乙腈+0.03%三氟乙酸，在1.5分钟内)保留时间0.540min, ESI+实测值 $[\text{M}+\text{H}]=252.2$ 。



[1785] 步骤9:顺式-5- (环丙基甲基) -7-氟-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-甲酸乙酯

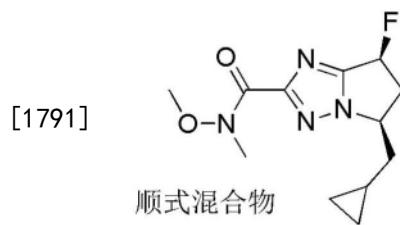
[1786] 向5- (环丙基甲基) -7-羟基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-甲酸乙酯(3.0g, 11.98mmol) 在二氯甲烷(150mL) 中的溶液中加入三氟化二乙基氨基硫(5.8g, 35.94mmol)。将混合物在0℃搅拌16小时, 并且通过加入碳酸氢钠饱和水溶液(200mL) 猛烈。将所得混合物用乙酸乙酯(3x100mL) 萃取。将合并的有机层用硫酸钠干燥, 并且在减压下浓缩。将残余物通过柱层析纯化(硅胶, 100-200目, 在石油醚中的0-30%乙酸乙酯), 得到反式-5- (环丙基甲基) -7-氟-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-甲酸乙酯(650mg, 21%) 和顺式-5- (环丙基甲基) -7-氟-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-甲酸乙酯(850mg, 28%), 两者均为黄色油状物。(TLC: 在石油醚中的33%乙酸乙酯, $R_f = 0.35$ (对于顺式异构体) 以及 $R_f = 0.85$ (对于反式异构体))。



[1788] 步骤10:顺式-5- (环丙基甲基) -7-氟-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-甲酸

[1789] 将顺式-5- (环丙基甲基) -7-氟-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-甲酸乙酯(750mg, 2.96mmol) 和一水合氢氧化锂(1.2g, 29.61mmol) 在乙醇(3mL) 和水(1mL) 中的混合物在20℃搅拌16小时, 并且在减压下浓缩。将残余物用冰水(2mL) 稀释, 并且通过加入盐酸(2M) 调整至pH=3。将混合物用乙酸乙酯(3x20mL) 萃取。将合并的有机层用硫酸钠干燥, 并且在减压下浓缩, 得到粗制的顺式-5- (环丙基甲基) -7-氟-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-甲酸(660mg, 99%), 为澄清油状物。LC-MS $R_T = 0.491\text{min}$, $m/z = 226.2$ [$\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[1790] LCMS(在水中的5至95%乙腈+0.03%三氟乙酸, 在1.5分钟内) 保留时间0.491min, ESI+实测值 [$\text{M}+\text{H}] = 226.2$ 。

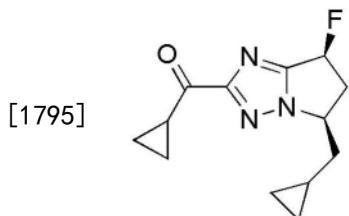


[1792] 步骤11:顺式-5- (环丙基甲基) -7-氟-N-甲氧基-N-甲基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-甲酰胺

[1793] 将顺式-5- (环丙基甲基) -7-氟-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-甲酸(660mg, 3.11mmol)、N,N-二异丙基乙胺(3.32mL, 18.65mmol)、N,O-二甲基羟胺盐酸盐(606mg, 6.22mmol) 和1-[双(二甲基氨基)亚甲基]-1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶鎓3-氧化物六氟磷酸盐(1536mg, 4.04mmol) 在N,N-二甲基甲酰胺(10mL) 中的混合物在25℃搅拌3小时, 并且用水(50mL) 稀释。将所得混合物用乙酸乙酯(3x50mL) 萃取。将合并的有机层用盐水

(2x50mL)洗涤,用硫酸钠干燥,并且在减压下浓缩,得到粗制的顺式-5-(环丙基甲基)-7-氟-N-甲氧基-N-甲基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-甲酰胺(670mg,80%),为褐色固体。LC-MS $R_T=0.706\text{min}, m/z=269.2[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[1794] LCMS(在水中的5至95%乙腈+0.03%三氟乙酸,在1.5分钟内)保留时间0.706min, ESI+实测值 $[\text{M}+\text{H}]=269.2$ 。



[1796] 步骤12:环丙基-[(5R,7S)-5-(环丙基甲基)-7-氟-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]甲酮

[1797] 在0℃,向顺式-5-(环丙基甲基)-7-氟-N-甲氧基-N-甲基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-甲酰胺(150mg,0.56mmol)在四氢呋喃(1mL)中的溶液中加入环丙基溴化镁(0.5M,于四氢呋喃中,3.35mL,1.68mmol)。将混合物在0℃搅拌5小时,并且通过加入水(5mL)猝灭。将所得混合物用乙酸乙酯(3x5mL)萃取。将合并的有机层用硫酸钠干燥,并且在减压下浓缩。将残余物通过RP-HPLC纯化(乙腈30-60%/在水中的0.225%甲酸),并且通过手性SFC进一步纯化,得到经专断归属的:

[1798] 环丙基-[(5R,7S)-5-(环丙基甲基)-7-氟-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]甲酮(峰2,保留时间=3.498min)(13.6mg,9.5%),为无色油状物。 $^1\text{H NMR}$ (400MHz,CD₃OD) δ 6.02-6.00(m,0.5H),5.88-5.86(m,0.5H),4.60-4.55(m,1H),3.37-3.23(m,1H),3.05-3.01(m,1H),2.75-2.60(m,1H),2.00-1.95(m,1H),1.68-1.65(m,1H),1.16-1.06(m,4H),0.90-0.77(m,1H),0.49-0.47(m,2H),0.10-0.02(m,2H)。LC-MS $R_T=0.635\text{min}, m/z=250.2[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

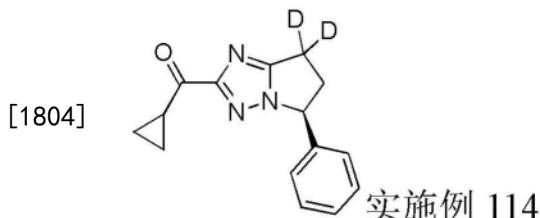
[1799] LCMS(在水中的5至95%乙腈+0.03%三氟乙酸,在1.5分钟内)保留时间0.635min, ESI+实测值 $[\text{M}+\text{H}]=250.2$ 。

[1800] 还得到5S,7R-异构体(峰1,保留时间=3.041min)(13.5mg,9%),为无色油状物。

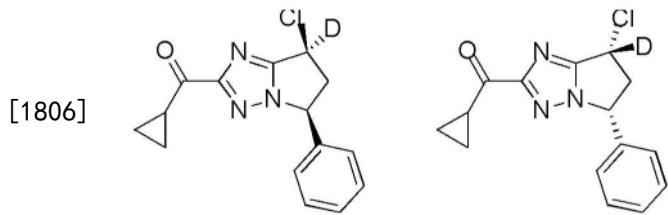
[1801] SFC条件:柱:ChiralPak AD-3 150×4.6mm I.D.3μm;流动相:A:CO₂ B:乙醇(0.05%DEA);梯度:5%至40%的B,5.5分钟,并且保持40%,3分钟,然后是5%的B,1.5分钟;流速:25mL/min;柱温:40℃。

[1802] SFC条件:柱:Lux Cellulose-2 150×4.6mm I.D.3μm,流动相:A:CO₂ B:乙醇(0.05%DEA),梯度:5%至40%的B,5.5分钟,并且保持40%,3分钟,然后是5%的B,1.5分钟,流速:2.5mL/min,柱温:40℃。

[1803] 方法92



[1805] 环丙基-[(5S) -7,7-二氘代-5-苯基-5,6-二氢吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]甲酮

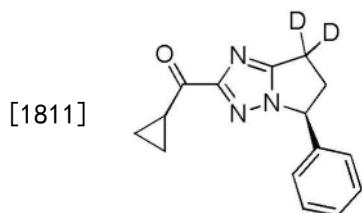


[1807] 步骤1:环丙基-[(5S,7S) -7-氯-7-氘代-5-苯基-5,6-二氢吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]甲酮和环丙基-[(5R,7R) -7-氯-7-氘代-5-苯基-5,6-二氢吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]甲酮

[1808] 将环丙基-[外消旋-(5S,7S) -7-氯-7-氘代-5-苯基-5,6-二氢吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]甲酮(350mg,来自另一放大批次)通过手性SFC分离为经专断归属的:

[1809] 环丙基-[(5R,7R) -7-氯-7-氘代-5-苯基-5,6-二氢吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]甲酮(峰1:保留时间=3.132min,100mg,10%)和环丙基-[(5S,7S) -7-氯-7-氘代-5-苯基-5,6-二氢吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]甲酮(峰2:保留时间=4.124min,100mg,10%),两者均为白色固体。

[1810] SFC条件:柱:0J-H(250mm*30mm,10μm);条件:0.1%NH₃H₂O EtOH;开始B 30%结束B 30%;流速(80mL/min),柱温40℃。

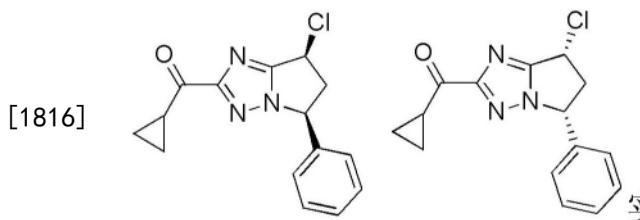


[1812] 步骤2:环丙基-[(5S) -7,7-二氘代-5-苯基-5,6-二氢吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]甲酮

[1813] 将环丙基-[(5S,7S) -7-氯-7-氘代-5-苯基-5,6-二氢吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]甲酮(40mg,0.14mmol)和锌(40mg,0.61mmol)在甲酸-D₂(2.0mL,0.14mmol)中的溶液在20℃搅拌48小时。将混合物用乙酸乙酯(20mL)稀释,用水(2x10mL)洗涤,并且在减压下浓缩。将残余物通过RP-HPLC纯化(0.05%氢氧化铵v/v-乙腈36-66%),得到经专断归属的环丙基-[(5S) -7,7-二氘代-5-苯基-5,6-二氢吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]甲酮(13.2mg,36%),为白色固体。¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ7.41-7.36(m,3H),7.14-7.11(m,2H),5.52-5.48(m,1H),3.28-3.21(m,1H),3.04-3.00(m,1H),2.70-2.65(m,1H),1.30-1.27(m,2H),1.06-1.03(m,2H)。LCMS R_T=1.549min,m/z=256.2[M+H]⁺。

[1814] LCMS(在水中的10至80%乙腈+0.1%氨水,在3.0分钟内)保留时间1.549min,ESI⁺实测值[M+H]=256.2。

[1815] 方法93



实施例 115

[1817] 环丙基-[(5S,7S)-7-氯-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]甲酮和环丙基-[(5R,7R)-7-氯-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]甲酮

[1818] 将亚硫酰氯(441mg,3.71mmol)和环丙基-[反式-7-羟基-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]甲酮(400mg,1.49mmol)的混合物在0℃搅拌0.5小时,并且通过加入水(100mL)猝灭。将混合物用乙酸乙酯(2x200mL)萃取。将合并的有机层用硫酸钠干燥,并且在减压下浓缩。将残余物通过柱层析纯化(硅胶,100-200目,在石油醚中的0至20%乙酸乙酯),得到环丙基-[顺式-7-氯-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]甲酮(220mg,52%),为黄色固体。LC-MS RT=0.692min,m/z=288.1[M+H]⁺。

[1819] LCMS(在水中的5至95%乙腈+0.03%三氟乙酸,在1.5分钟内)保留时间0.692min,[M+H]=288.1。

[1820] 将该顺式混合物通过手性SFC进一步分离,得到经专断归属的:

[1821] 环丙基-[(5S,7S)-7-氯-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]甲酮(峰1,保留时间=3.711min)(72.9mg,33%),为白色固体。¹H NMR(400MHz,CDCl₃)δ7.43-7.39(m,2H),7.33-7.28(m,3H),5.56-5.51(m,1H),5.40-5.35(m,1H),3.95-3.88(m,1H),3.07-2.99(m,2H),1.34-1.31(m,2H),1.11-1.07(m,2H)。LCMS R_T=1.034min,m/z=288.2[M+H]⁺。

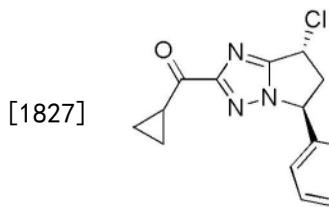
[1822] LCMS(在水中的10至80%乙腈+0.03%三氟乙酸,在2.0分钟内)保留时间1.034min,ESI+实测值[M+H]=288.2。

[1823] 环丙基-[(5R,7R)-7-氯-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]甲酮(峰2,保留时间=3.949min)(84.6mg,38%),为白色固体。¹H NMR(400MHz,CDCl₃)δ7.43-7.39(m,2H),7.33-7.28(m,3H),5.56-5.51(m,1H),5.40-5.35(m,1H),3.96-3.86(m,1H),3.10-2.99(m,2H),1.35-1.28(m,2H),1.10-1.06(m,2H)。LCMS R_T=1.033min,m/z=288.2[M+H]⁺。

[1824] LCMS(在水中的10至80%乙腈+0.03%三氟乙酸,在2.0分钟内)保留时间1.033min,ESI+实测值[M+H]=288.2。

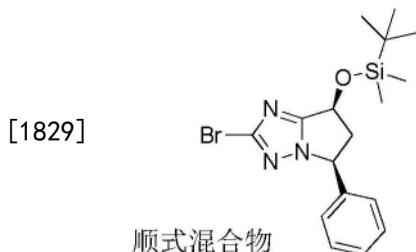
[1825] SFC方法:柱:Chiralcel OJ-3 150×4.6mm I.D.3μm;流动相:A:CO₂ B:乙醇(0.05%DEA):梯度:5%至40%的B,5分钟,并且保持40%,2.5分钟,然后是5%的B,2.5分钟;流速:2.5mL/min;柱温:35℃。

[1826] 方法94



实施例 117

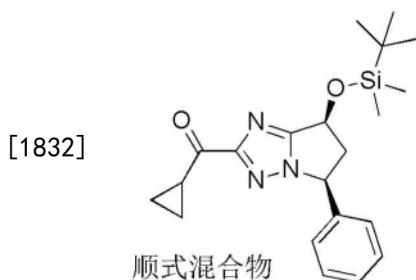
[1828] 环丙基-[(5S,7R)-7-氯-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]甲酮



顺式混合物

[1830] 步骤1:[外消旋-(5S,7S)-2-溴-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-7-基]氧基-叔丁基-二甲基-硅烷

[1831] 将外消旋-(5S,7S)-2-溴-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-7-醇(800mg,2.86mmol)、咪唑(389mg,5.71mmol)和叔丁基二甲基氯硅烷(646mg,4.28mmol)在二氯甲烷(20mL)中的混合物在15℃搅拌1.5小时，并且过滤。将滤液在减压下浓缩。将残余物通过柱层析纯化(硅胶,100-200目，在石油醚中的0至10%乙酸乙酯)，得到[外消旋-(5S,7S)-2-溴-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-7-基]氧基-叔丁基-二甲基-硅烷(900mg,80%)，为无色油状物。

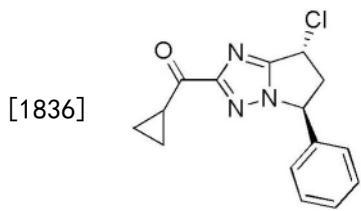


顺式混合物

[1833] 步骤2:环丙基-[(外消旋-5S,7S)-7-[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]甲酮

[1834] 在0℃，向N-甲氧基-N-甲基-环丙烷甲酰胺(589mg,4.56mmol)和[外消旋-(5S,7S)-2-溴-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-7-基]氧基-叔丁基-二甲基-硅烷(900mg,2.28mmol)在四氢呋喃(20mL)中的溶液中，逐滴加入异丙基氯化镁(2.0M,于四氢呋喃中,3.42mL,6.85mmol)。将混合物在0℃搅拌1小时，并且用乙酸乙酯(100mL)稀释。将分离的有机层用氯化铵饱和水溶液(50mL)洗涤，用硫酸钠干燥，并且在减压下浓缩。将残余物通过柱层析纯化(硅胶,100-200目，在石油醚中的0至20%乙酸乙酯)，得到环丙基-[(外消旋-5S,7S)-7-[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]甲酮(450mg,51%)，为无色油状物。LCMS R_T=1.016min, m/z=384.3[M+H]⁺。

[1835] LCMS(在水中的5至95%乙腈+0.03%三氟乙酸，在1.5分钟内)保留时间1.016min, ESI+实测值 [M+H]⁺=384.3。



[1837] 步骤3:环丙基-[(5S,7R)-7-氯-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]甲酮

[1838] 向环丙基-[(外消旋-5S,7S)-7-[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氨基-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]甲酮(450mg,1.17mmol)在二氯甲烷(10mL)中的溶液中,加入亚硫酰氯(0.43mL,5.87mmol)。将混合物在25℃搅拌40小时,并且在减压下浓缩。将残余物用水(20mL)稀释,并且用乙酸乙酯(3x20mL)萃取。将合并的有机层用盐水(20mL)洗涤,用硫酸钠干燥,并且在减压下浓缩。将残余物通过柱层析纯化(硅胶,100-200目,在石油醚中的0至20%乙酸乙酯),得到环丙基-[(外消旋-(5S,7R)-7-氯-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]甲酮(200mg,59%),为无色油状物。LCMS RT=0.803min,m/z=288.2[M+H]⁺

[1839] LCMS(在水中的5至95%乙腈+0.03%三氟乙酸,在1.5分钟内)保留时间0.803min,ESI+实测值[M+H]⁺=288.2。

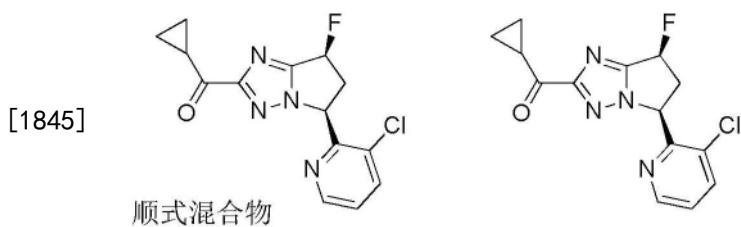
[1840] 将该外消旋物通过手性SFC进一步分离,得到经专断归属的:

[1841] 环丙基-[(5S,7R)-7-氯-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]甲酮(峰2,保留时间=4.690min)(60mg,40%),为白色固体。¹H NMR(400MHz,CD₃OD) δ 7.45-7.38(m,3H),7.34-7.32(m,2H),5.85(t,J=7.2Hz,1H),5.69-5.67(m,1H),3.40-3.31(m,2H),3.03-3.00(m,1H),1.19-1.16(m,2H),1.11-1.08(m,2H)。LCMS R_T=1.028min,m/z=288.2[M+H]⁺。

[1842] LCMS(在水中的10至80%乙腈+0.03%三氟乙酸,在2.0分钟内)保留时间1.028min,ESI+实测值[M+H]⁺=288.2。

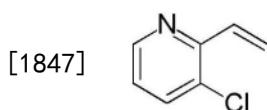
[1843] SFC条件:柱:Chiralcel OJ-H 100×4.6mm I.D.3μm;流动相:A:CO₂ B:甲醇(0.05%DEA);梯度:30%至30%的B,温度:40℃。

[1844] 方法95



实施例 118

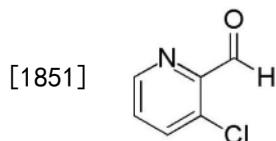
[1846] 环丙基-[(外消旋-(5S,7S)-5-(3-氯-2-吡啶基)-7-氟-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]甲酮和环丙基-[(5S,7S)-5-(3-氯-2-吡啶基)-7-氟-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]甲酮



[1848] 步骤1:乙基3-氯-2-乙烯基吡啶

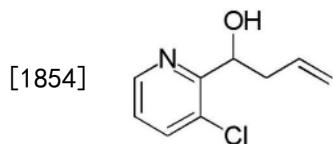
[1849] 将2-溴-3-氯吡啶(62.5g,324.78mmol)、乙烯基三氟硼酸钾(47.9g,357.25mmol)、[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯钯(II)(13.2g,16.24mmol)和碳酸氢钠(68.2g,811.94mmol)在1,4-二噁烷(600mL)和水(150mL)中的混合物在100℃搅拌24小时,并且在减压下浓缩。将残余物用石油醚(500mL)稀释并且过滤。将滤液在减压下浓缩。将残余物通过柱层析纯化(硅胶,100-200目,在石油醚中的0至10%乙酸乙酯),得到3-氯-2-乙烯基-吡啶(40.0g,88%),为绿色油状物。LCMS $R_T = 0.554\text{min}$, $m/z = 140.1/142.1 [\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[1850] LCMS(在水中的5至95%乙腈+0.03%三氟乙酸,在1.5分钟内)保留时间0.554min, ESI+实测值 $[\text{M}+\text{H}] = 140.1$ 和142.1。



[1852] 步骤2:3-氯吡啶甲醛

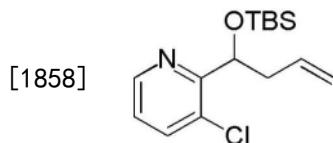
[1853] 向3-氯-2-乙烯基-吡啶(35.0g,250.75mmol)在水(200mL)和四氢呋喃(200mL)中的溶液中,加入四氧化锇(0.89g,3.51mmol)。将黑色溶液在25℃搅拌30分钟,并且加入高碘酸钠(214.5g,1003mmol)。将所得混合物在25℃搅拌2小时,并且通过加入亚硫酸钠饱和水溶液(200mL)猝灭。将溶液用乙酸乙酯(2x100mL)萃取。将合并的有机层用硫酸钠干燥,并且在减压下浓缩。将残余物通过柱层析纯化(硅胶,100-200目,在石油醚中的0至10%乙酸乙酯),得到3-氯吡啶-2-甲醛(18.5g,52%),为黄色固体。 $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 10.45-10.18(m,1H), 8.73-8.70(m,1H), 7.86-7.84(m,1H), 7.48-7.44(m,1H)。



[1855] 步骤3:1-(3-氯吡啶-2-基)丁-3-烯-1-醇

[1856] 在0℃,在30分钟内向3-氯吡啶-2-甲醛(18.5g,130.7mmol)在四氢呋喃(200mL)中的溶液中,逐滴加入烯丙基溴化镁(1.0M,于正己烷中,162.2mL,162.2mmol)。加入后,将反应温热至20℃并且搅拌2小时。通过加入氯化铵饱和水溶液(100mL)将混合物猝灭,并且用乙酸乙酯(2x100mL)萃取。将合并的有机层用盐水(100mL)洗涤,用硫酸钠干燥,并且在减压下浓缩。将残余物通过柱层析纯化(硅胶,100-200目,在石油醚中的0至30%乙酸乙酯),得到1-(3-氯-2-吡啶基)丁-3-烯-1-醇(10.0g,42%),为无色油状物。LCMS $R_T = 0.524\text{min}$, $m/z = 184.1/186.1 [\text{M}+\text{H}]^+$ 。

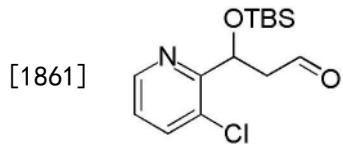
[1857] LCMS(在水中的5至95%乙腈+0.03%三氟乙酸,在1.5分钟内)保留时间0.524min, ESI+实测值 $[\text{M}+\text{H}] = 184.1$ 和186.1。



[1859] 步骤4:2-(1-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)丁-3-烯-1-基)-3-氯吡啶

[1860] 向1-(3-氯-2-吡啶基)丁-3-烯-1-醇(10.0g,54.46mmol)在二氯甲烷(100mL)中的溶液中,加入咪唑(7.4g,108.91mmol)和叔丁基二甲基氯硅烷(12.3g,81.69mmol)。将反应

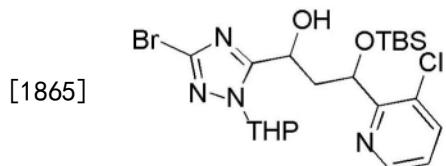
混合物在10°C搅拌16小时，并且用水(50mL)稀释。将分离的有机层用盐水(50mL)洗涤，用硫酸钠干燥，并且在减压下浓缩。将残余物通过柱层析纯化(硅胶，100-200目，在石油醚中的0至10%乙酸乙酯)，得到叔丁基-[1-(3-氯-2-吡啶基)丁-3-烯氧基]-二甲基-硅烷(10g，62%)，为浅色油状物。



[1862] 步骤5:3-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-3-(3-氯吡啶-2-基)丙醛

[1863] 向叔丁基-[1-(3-氯-2-吡啶基)丁-3-烯氧基]-二甲基-硅烷(10.0g, 33.57mmol)在水(100mL)和四氢呋喃(100mL)中的溶液中，加入四氧化锇(0.11g, 0.44mmol)。在15°C搅拌30分钟后，在30分钟内将高碘酸钠(28.7g, 134.27mmol)分若干小份加入混合物中，并且在25°C搅拌另外2小时。通过加入亚硫酸钠饱和水溶液(1.50L)将混合物猝灭，并且用乙酸乙酯(3x300mL)萃取。将合并的有机层用盐水(300mL)洗涤，用硫酸钠干燥，并且在减压下浓缩。将残余物通过柱层析纯化(硅胶，100-200目，在石油醚中的0至20%乙酸乙酯)，得到3-[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基-3-(3-氯-2-吡啶基)丙醛(6.5g, 65%)，为黄色油状物。LCMS $R_T = 0.719\text{min}$, $m/z = 300.1/302.1 [\text{M}+\text{H}]^+$ 。

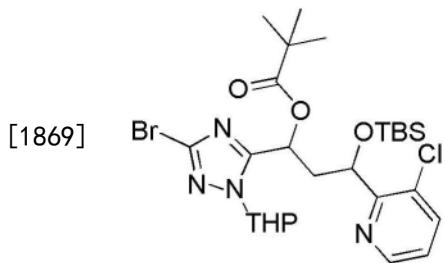
[1864] LCMS(在水中的5至95%乙腈+0.03%三氟乙酸，在1.5分钟内)保留时间0.719min, ESI+实测值 $[\text{M}+\text{H}] = 300.1$ 和 302.1 。



[1866] 步骤6:1-(3-溴-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-1,2,4-三唑-5-基)-3-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-3-(3-氯吡啶-2-基)丙-1-醇

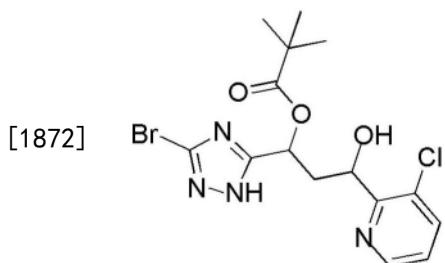
[1867] 在氮气气氛下，向3,5-二溴-1-四氢吡喃-2-基-1,2,4-三唑(8.1g, 26.01mmol)在四氢呋喃(50mL)中的冷却(-78°C)溶液中，逐滴加入正丁基锂(2.5M, 于正己烯中, 9.97mL, 24.93mmol)。将混合物在-78°C搅拌30分钟，然后加入3-[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基-3-(3-氯-2-吡啶基)丙醛(6.5g, 21.68mmol)在四氢呋喃(15mL)中的溶液。将所得混合物在-78°C搅拌1.5小时，并且通过加入氯化铵饱和水溶液(50mL)猝灭。将溶液用乙酸乙酯(2x50mL)萃取。将合并的有机层用硫酸钠干燥，并且在减压下浓缩。将残余物通过柱层析纯化(硅胶，100-200目，在石油醚中的0至50%乙酸乙酯)，得到1-(5-溴-2-四氢吡喃-2-基-1,2,4-三唑-3-基)-3-[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基-3-(3-氯-2-吡啶基)丙-1-醇(10.0g, 87%)，为黄色油状物。LCMS $R_T = 0.941\text{min}$, $m/z = 533.2 [\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[1868] LCMS(在水中的5至95%乙腈+0.03%三氟乙酸，在1.5分钟内)保留时间0.941min, ESI+实测值 $[\text{M}+\text{H}] = 533.2$ 。



[1870] 步骤7:2,2-二甲基丙酸[1-(3-溴-1H-1,2,4-三唑-5-基)-3-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-3-(3-氯吡啶-2-基)丙基]酯

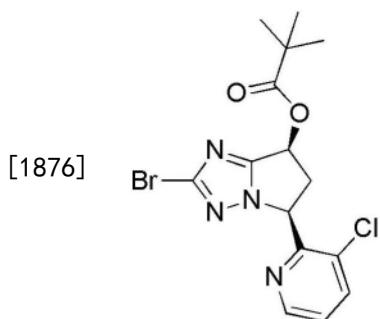
[1871] 向4-二甲基氨基吡啶(321mg, 2.63mmol)、1-(5-溴-2-四氢吡喃-2-基-1,2,4-三唑-3-基)-3-[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基-3-(3-氯-2-吡啶基)丙-1-醇(14.0g, 26.32mmol)和三乙胺(7.01mL, 52.64mmol)在二氯甲烷(100mL)中的混合物中,加入特戊酰氯(4.8g, 39.48mmol)。将混合物在20℃搅拌2小时,并且通过加入水(50mL)猝灭。将溶液用二氯甲烷(2x100mL)萃取。将合并的有机层用硫酸钠干燥,并且在减压下浓缩。将残余物通过柱层析纯化(硅胶,100-200目,在石油醚中的0至20%乙酸乙酯),得到2,2-二甲基丙酸[1-(5-溴-2-四氢吡喃-2-基-1,2,4-三唑-3-基)-3-[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基-3-(3-氯-2-吡啶基)丙基]酯(12.5g,77%),为无色油状物。



[1873] 步骤8:2,2-二甲基丙酸1-(3-溴-1H-1,2,4-三唑-5-基)-3-(3-氯吡啶-2-基)-3-羟基丙基酯

[1874] 将2,2-二甲基丙酸[1-(5-溴-2-四氢吡喃-2-基-1,2,4-三唑-3-基)-3-[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基-3-(3-氯-2-吡啶基)丙基]酯(12.0g,19.48mmol)和对甲苯磺酸(4.0g,23.37mmol)在甲醇(100mL)中的混合物在50℃搅拌2小时,然后在减压下浓缩。将残余物通过RP-HPLC纯化(乙腈17-47%/在水中的0.05%氢氧化铵),得到2,2-二甲基丙酸[1-(3-溴-1H-1,2,4-三唑-5-基)-3-(3-氯-2-吡啶基)-3-羟基-丙基]酯(6.8g,83%),为白色固体。LCMS $R_T = 0.760$ 和 $0.768\text{min}, m/z = 417.1/419.0 [\text{M}+\text{H}]^+$ 。

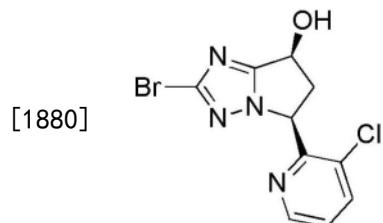
[1875] LCMS(在水中的5至95%乙腈+0.03%三氟乙酸,在1.5分钟内)保留时间0.760和0.768min,ESI+实测值 $[\text{M}+\text{H}] = 417.1$ 和419.0。



[1877] 步骤9:外消旋-2,2-二甲基丙酸[(5S,7S)-2-溴-5-(3-氯吡啶-2-基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-7-基]酯

[1878] 向2,2-二甲基丙酸[1-(3-溴-1H-1,2,4-三唑-5-基)-3-(3-氯-2-吡啶基)-3-羟基-丙基]酯(6.2g,14.84mmol)、三苯基膦(4.7g,17.81mmol)在四氢呋喃(50mL)中的混合物中,加入偶氮二甲酸二异丙酯(3.6g,17.81mmol)在四氢呋喃(50mL)中的溶液。将混合物在25℃搅拌12小时,然后在减压下浓缩。将残余物通过柱层析纯化(硅胶,100-200目,在石油醚中的0至30%乙酸乙酯),得到外消旋-2,2-二甲基丙酸[(5S,7S)-2-溴-5-(3-氯-2-吡啶基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-7-基]酯(2.3g,39%),为无色油状物。LCMS R_T=0.753和0.781min, m/z=399.0/401.0[M+H]⁺。

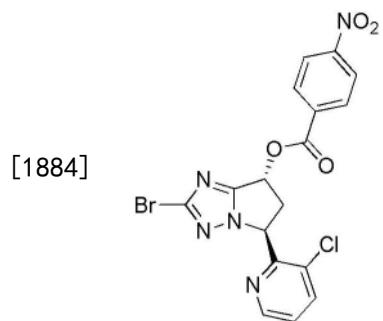
[1879] LCMS(在水中的5至95%乙腈+0.03%三氟乙酸,在1.5分钟内)保留时间0.753和0.781min, ESI+实测值 [M+H]=399.0和401.0。



[1881] 步骤10:外消旋-(5S,7S)-2-溴-5-(3-氯吡啶-2-基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-7-醇

[1882] 将外消旋-2,2-二甲基丙酸[(5S,7S)-2-溴-5-(3-氯-2-吡啶基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-7-基]酯(2.3g,5.75mmol)、一水合氢氧化锂(2.4g,57.55mmol)在四氢呋喃(10mL)和水(10mL)中的混合物在25℃搅拌12小时,然后用乙酸乙酯(2x10mL)萃取。将合并的有机层用硫酸钠干燥,并且在减压下浓缩,得到外消旋-(5S,7S)-2-溴-5-(3-氯-2-吡啶基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-7-醇(1.7g,94%),为白色固体。LCMS R_T=0.639min, m/z=315.0/317.0[M+H]⁺。

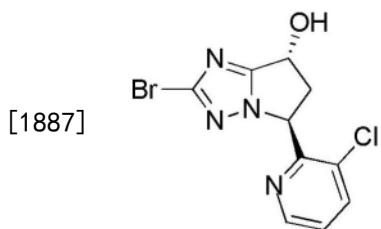
[1883] LCMS(在水中的5至95%乙腈+0.03%三氟乙酸,在1.5分钟内)保留时间0.639min, ESI+实测值 [M+H]=315.0以及317.0。



[1885] 步骤11:外消旋-4-硝基苯甲酸(5S,7R)-2-溴-5-(3-氯吡啶-2-基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-7-基酯

[1886] 在0℃,在氮气气氛下,向三苯基膦(1.25g,4.75mmol)、外消旋-(5S,7S)-2-溴-5-(3-氯-2-吡啶基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-7-醇(1.2g,3.80mmol)和4-硝基苯甲酸(790mg,4.75mmol)在四氢呋喃(5mL)中的混合物中逐滴加入偶氮二甲酸二异丙酯(0.77mL,4.75mmol)。将溶液在0℃搅拌12小时并且过滤,得到粗制的外消旋-4-硝基苯甲

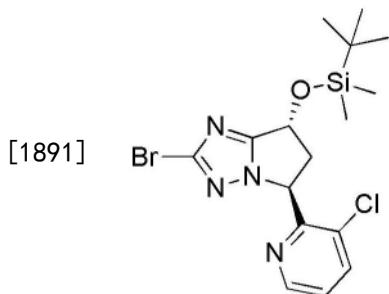
酸[(5S,7R)-2-溴-5-(3-氯-2-吡啶基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-7-基]酯(1.6g,91%)，为白色固体。



[1888] 步骤12:外消旋-(5S,7R)-2-溴-5-(3-氯吡啶-2-基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-7-醇

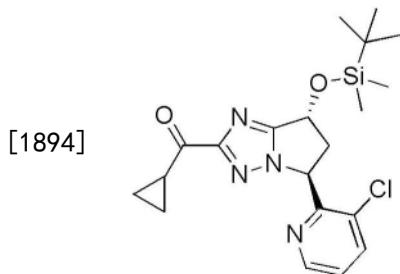
[1889] 将碳酸钾(713mg,5.16mmol)和外消旋-4-硝基苯甲酸[(5S,7R)-2-溴-5-(3-氯-2-吡啶基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-7-基]酯(1.6g,3.44mmol)在甲醇(5mL)和水(5mL)中的混合物在70℃搅拌1小时，并且在减压下浓缩。将残余物用水(10mL)稀释并且过滤。将固体产物用乙腈(5mL)洗涤，得到粗制的外消旋-(5S,7R)-2-溴-5-(3-氯-2-吡啶基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-7-醇(800mg,74%)，为白色固体。LCMS R_T=0.649min, m/z=315.0/317.0[M+H]⁺。

[1890] LCMS(在水中的5至95%乙腈+0.03%三氟乙酸，在1.5分钟内)保留时间0.649min, ESI+实测值[M+H]=315.0以及317.0。



[1892] 步骤13:外消旋-(5S,7R)-2-溴-7-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-5-(3-氯吡啶-2-基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑

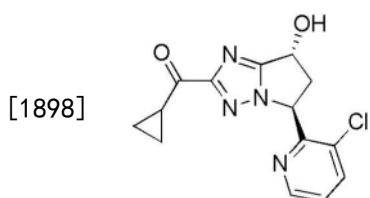
[1893] 在0℃，向外消旋-(5S,7R)-2-溴-5-(3-氯-2-吡啶基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-7-醇(350mg,1.11mmol)、咪唑(151mg,2.22mmol)在二氯甲烷(20mL)中的混合物中，加入叔丁基二甲基氯硅烷(251mg,1.66mmol)。将混合物在0℃搅拌1小时，并且在减压下浓缩。将残余物通过柱层析纯化(硅胶,100-200目，在石油醚中的0至50%乙酸乙酯)，得到外消旋-(5S,7R)-2-溴-7-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-5-(3-氯吡啶-2-基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑(450mg,94%)，为白色固体。¹H NMR(400MHz,CDC13)δ 8.43-8.41(m,1H), 7.73(d,J=8.4Hz,1H), 7.25-7.21(m,1H), 6.22-6.19(m,1H), 5.49-5.46(m,1H), 3.12-3.08(m,1H), 2.97-2.93(m,1H), 0.95(s,9H), 0.24-0.19(m,6H)。



[1895] 步骤14: 外消旋-((5S,7R)-7-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-5-(3-氯吡啶-2-基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基)(环丙基)甲酮

[1896] 在0℃, 向外消旋-((5S,7R)-2-溴-7-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-5-(3-氯吡啶-2-基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑(450mg, 1.05mmol)和N-甲氨基-N-甲基-环丙烷甲酰胺(270mg, 2.09mmol)在四氢呋喃(20mL)中的溶液中, 加入异丙基氯化镁(2.0M, 于四氢呋喃中, 2.62mL, 5.23mmol)。加入后, 将反应混合物在0℃搅拌1小时, 并且通过加入水(20mL)猝灭。将所得混合物用乙酸乙酯(3x30mL)萃取。将合并的有机层用盐水(20mL)洗涤, 用硫酸钠干燥, 并且在减压下浓缩。将残余物通过柱层析纯化(硅胶, 100-200目, 在石油醚中的0至50%乙酸乙酯), 得到外消旋-((5S,7R)-7-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-5-(3-氯吡啶-2-基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基)(环丙基)甲酮(125mg, 28%), 为无色油状物。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.41-8.40 (m, 1H), 7.75-7.73 (m, 1H), 7.24-7.22 (m, 1H), 6.28-6.25 (m, 1H), 5.53-5.50 (m, 1H), 3.15-3.12 (m, 1H), 3.10-3.06 (m, 1H), 3.04-3.02 (m, 1H), 1.06-1.04 (m, 2H), 0.96 (s, 9H), 0.91-0.86 (m, 2H), 0.25 (d, J=6.8Hz, 6H)。LCMS R_T=0.857min, m/z=419.1[M+H]⁺。

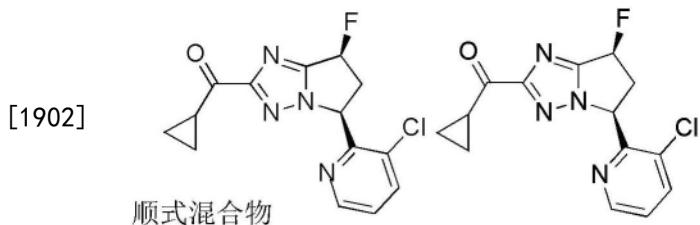
[1897] LCMS(在水中的5至95%乙腈+0.03%三氟乙酸, 在1.5分钟内)保留时间0.857min, ESI+实测值 [M+H]⁺=419.1。



[1899] 步骤15: 外消旋-((5S,7R)-5-(3-氯吡啶-2-基)-7-羟基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基)(环丙基)甲酮

[1900] 将外消旋-((5S,7R)-7-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-5-(3-氯吡啶-2-基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基)(环丙基)甲酮(120mg, 0.29mmol)和盐酸(4.0M, 于甲醇中, 3.60mL, 14.40mmol)在甲醇(10mL)中的混合物在20℃搅拌1小时, 然后在减压下浓缩。将残余物用水(10mL)稀释, 并且通过加入碳酸氢钠饱和水溶液调整至pH=7。将混合物用二氯甲烷(2x20mL)萃取。将合并的有机层在减压下浓缩, 得到粗制的外消旋-((5S,7R)-5-(3-氯吡啶-2-基)-7-羟基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基)(环丙基)甲酮(52mg, 60%), 为黄色固体。LCMS R_T=0.567min, m/z=305.0[M+H]⁺。

[1901] LCMS(在水中的5至95%乙腈+0.03%三氟乙酸, 在1.5分钟内)保留时间0.567min, ESI+实测值 [M+H]⁺=305.0。



[1903] 步骤16:环丙基-[外消旋-(5S,7S)-5-(3-氯-2-吡啶基)-7-氟-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]甲酮和环丙基-[(5S,7S)-5-(3-氯-2-吡啶基)-7-氟-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]甲酮

[1904] 在0℃,向外消旋-((5S,7R)-5-(3-氯吡啶-2-基)-7-羟基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基) (环丙基) 甲酮(90mg,0.28mmol)在二氯甲烷(2mL)中的混合物中,加入三氟化二乙基氨基硫(40mg,0.25mmol)。将混合物搅拌1小时,然后通过加入水(5mL)猝灭。将所得混合物用二氯甲烷(3x5mL)萃取。将合并的有机层用盐水(5mL)洗涤,用硫酸钠干燥,并且在减压下浓缩。将残余物通过RP-HPLC纯化(乙腈32-62/在水中的0.05%氢氧化铵),得到环丙基-[外消旋-(5S,7S)-5-(3-氯-2-吡啶基)-7-氟-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]甲酮(G03345456)(15.0mg,28.7%),为白色固体。¹H NMR(400MHz,CD₃OD) δ 8.45(d,J=4.8Hz,1H), 7.97-7.95(m,1H), 7.42-7.38(m,1H), 6.24-6.03(m,2H), 3.83-3.72(m,1H), 3.04-2.89(m,2H), 1.18-1.15(m,2H), 1.11-1.08(m,2H)。LCMS R_T=0.780min,m/z=306.9[M+H]⁺。

[1905] LCMS(在水中的5至95%乙腈+0.03%三氟乙酸,在1.5分钟内)保留时间0.780min,ESI+实测值[M+H]=306.9。

[1906] 将顺式混合物通过SFC进一步分离,得到经专断归属的:

[1907] 环丙基-[(5S,7S)-5-(3-氯-2-吡啶基)-7-氟-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]甲酮(G03348054)(峰1,保留时间=3.920min)(5.2mg,34%),为白色固体。¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ 8.47(d,J=4.8Hz,1H), 7.79-7.76(m,1H), 7.29-7.27(m,1H), 6.14-6.12(m,1H), 6.11-6.10(m,0.5H), 5.99-5.98(m,0.5H), 3.71-3.64(m,1H), 3.13-3.02(m,2H), 1.34-1.32(m,2H), 1.11-1.08(m,2H)。LCMS R_T=0.617min,m/z=307.0[M+H]⁺。

[1908] LCMS(在水中的5至95%乙腈+0.03%三氟乙酸,在1.5分钟内)保留时间0.617min,ESI+实测值[M+H]=307.0。

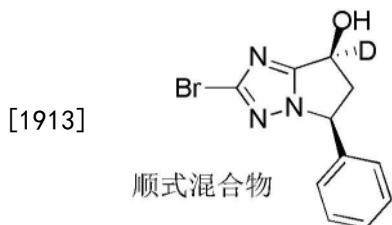
[1909] SFC条件:柱:0J-H(250mm*30mm,5μm);条件:0.1%NH₃H₂O EtOH;开始B 35%结束B 35%;流速(50mL/min),柱温40℃。

[1910] 方法96



实施例 119

[1912] 环丙基-[外消旋-(5S,7S)-7-氯-7-氘代-5-苯基-5,6-二氢吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]甲酮



[1914] 步骤1:顺式-2-溴-7-氘代-5-苯基-5,6-二氢吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-7-醇

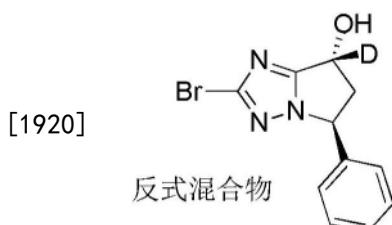
[1915] 向2-溴-5-苯基-5,6-二氢吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-7-酮(3.0g,10.79mmol)在甲醇(100mL)中的溶液中,加入硼氢化钠(1.4g,32.36mmol)。将混合物在20℃搅拌1小时,并且在减压下浓缩。将残余物用水(50mL)、盐酸水溶液(1.0M,2mL)稀释,并且用乙酸乙酯(3x30mL)萃取。将合并的有机层用盐水(40mL)洗涤,用硫酸钠干燥,并且在减压下浓缩,得到粗制的顺式-2-溴-7-氘代-5-苯基-5,6-二氢吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-7-醇(3.0g,99%),为黄色固体。LCMS $R_T=0.681\text{min}$, $m/z=283.0[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[1916] LCMS(在水中的5至95%乙腈+0.03%三氟乙酸,在1.5分钟内)保留时间0.681min,ESI+实测值 $[\text{M}+\text{H}]=283.0$ 。



[1918] 步骤2:4-硝基苯甲酸[反式-2-溴-7-氘代-5-苯基-5,6-二氢吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-7-基]酯

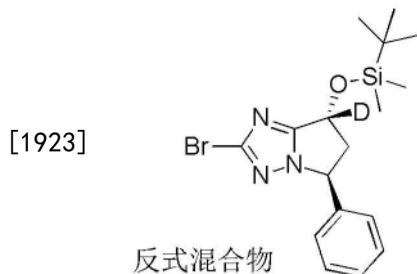
[1919] 在0℃,在氮气下,向4-硝基苯甲酸(1.0g,6.24mmol)、三苯基膦(1.9g,7.21mmol)和顺式-2-溴-7-氘代-5-苯基-5,6-二氢吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-7-醇(1.4g,4.8mmol)在四氢呋喃(20mL)中的混合物中,逐滴加入偶氮二甲酸二异丙酯(1.5g,7.21mmol)。将该混合物搅拌1.5小时并且过滤。将固体用四氢呋喃(10mL)和甲基叔丁基醚(10mL)洗涤,得到4-硝基苯甲酸[反式-2-溴-7-氘代-5-苯基-5,6-二氢吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-7-基]酯(800mg,39%),为白色固体。LCMS $R_T=0.904\text{min}$, $m/z=432.0[\text{M}+\text{H}]^+$ 。LCMS(在水中的5至95%乙腈+0.03%三氟乙酸,在1.5分钟内)保留时间0.904min,ESI+实测值 $[\text{M}+\text{H}]=432.0$ 。



[1921] 步骤3:反式-2-溴-7-氘代-5-苯基-5,6-二氢吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-7-醇

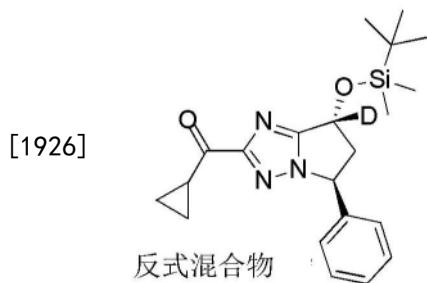
[1922] 将碳酸钾(514mg,3.72mmol)和4-硝基苯甲酸[反式-2-溴-7-氘代-5-苯基-5,6-二氢吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-7-基]酯(800mg,1.86mmol)在甲醇(10mL)/水(5mL)中的混合物在25℃搅拌16小时,并且用水(20mL)稀释。将混合物用乙酸乙酯(3x30mL)萃取。将合并的有机层用盐水(2x20mL)洗涤,用硫酸钠干燥,并且在减压下浓缩。将残余物通过柱层析纯

化(硅胶,100-200目,在石油醚中的0至35%乙酸乙酯),得到反式-2-溴-7-氘代-5-苯基-5,6-二氢吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-7-醇(300mg,57%),为淡黄色固体。LCMS $R_T = 0.689\text{min}$, $m/z = 281.0 [M+H]^+$ 。LCMS(在水中的5至95%乙腈+0.03%三氟乙酸,在1.5分钟内)保留时间0.689min,ESI+实测值 $[M+H] = 281.0$ 。



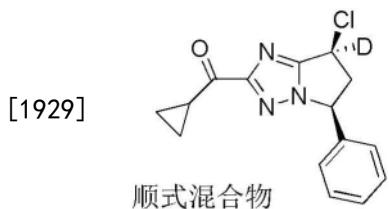
[1924] 步骤4:[反式-2-溴-7-氘代-5-苯基-5,6-二氢吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-7-基]氧基-叔丁基-二甲基-硅烷

[1925] 向反式-2-溴-7-氘代-5-苯基-5,6-二氢吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-7-醇(300mg,1.07mmol)和咪唑(145mg,2.13mmol)在二氯甲烷(20mL)中的溶液中,加入叔丁基二甲基氯硅烷(241mg,1.6mmol)。将混合物在25℃搅拌18小时,并且用水(30mL)稀释。将溶液用二氯甲烷(2x30mL)萃取。将合并的有机层用盐水(20mL)洗涤,用硫酸钠干燥,并且在减压下浓缩。将残余物通过柱层析纯化(硅胶,100-200目,在石油醚中的0至10%乙酸乙酯),得到[反式-2-溴-7-氘代-5-苯基-5,6-二氢吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-7-基]氧基-叔丁基-二甲基-硅烷350mg,83%,为黄色油状物。LCMS $R_T = 0.931\text{min}$, $m/z = 397.1 [M+H]^+$ 。LCMS(在水中的5至95%乙腈+0.03%三氟乙酸,在1.5分钟内)保留时间0.931min,ESI+实测值 $[M+H] = 397.1$ 。



[1927] 步骤5:[反式-7-[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基-7-氘代-5-苯基-5,6-二氢吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]-环丙基-甲酮

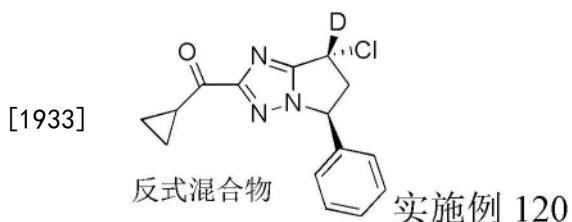
[1928] 在0℃,在氮气气氛下,向N-甲氧基-N-甲基-环丙烷甲酰胺(457mg,3.54mmol)和[反式-2-溴-7-氘代-5-苯基-5,6-二氢吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-7-基]氧基-叔丁基-二甲基-硅烷(350mg,0.89mmol)在四氢呋喃(20mL)中的溶液中,加入异丙基氯化镁(2.0M,于四氢呋喃中,1.33mL,2.66mmol)。将混合物在0℃搅拌1小时,并且通过加入氯化铵饱和水溶液(20mL)猝灭。将所得混合物用乙酸乙酯(3x30mL)萃取。将合并的有机层用硫酸钠干燥,并且在减压下浓缩。将残余物通过柱层析纯化(硅胶,100-200目,在石油醚中的0至30%乙酸乙酯),得到[反式-7-[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基-7-氘代-5-苯基-5,6-二氢吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]-环丙基-甲酮(200mg,59%),为黄色油状物。LCMS $R_T = 0.935\text{min}$, $m/z = 385.3 [M+H]^+$ 。LCMS(在水中的5至95%乙腈+0.03%三氟乙酸,在1.5分钟内)保留时间0.935min,ESI+实测值 $[M+H] = 385.3$ 。



[1930] 步骤6:环丙基-[外消旋-(5S,7S)-7-氯-7-氘代-5-苯基-5,6-二氢吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]甲酮

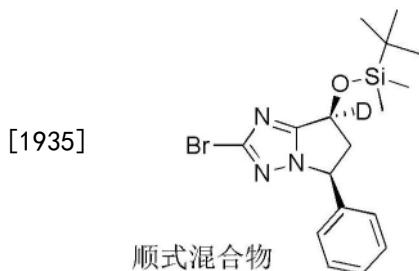
[1931] 向[反式-7-[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基-7-氘代-5-苯基-5,6-二氢吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]-环丙基-甲酮(200mg,0.52mmol)在二氯甲烷(3mL)中的混合物中,加入亚硫酰氯(0.19mL,2.6mmol)和2滴二甲基甲酰胺。将混合物在25℃搅拌16小时,并且在减压下浓缩。将残余物用水(30mL)稀释,并且用乙酸乙酯(3x30mL)萃取。将合并的有机层用盐水(30mL)洗涤,用硫酸钠干燥,并且在减压下浓缩。将残余物首先通过柱层析纯化(硅胶,100-200目,在石油醚中的0至30%乙酸乙酯),然后通过RP-HPLC纯化(乙腈54-84/在水中的0.05%氢氧化铵),得到环丙基-[外消旋-(5S,7S)-7-氯-7-氘代-5-苯基-5,6-二氢吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]甲酮(35.0mg,23%),为黄色固体。¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 7.46-7.38 (m, 3H), 7.33-7.31 (m, 2H), 5.69-5.65 (m, 1H), 4.02-3.96 (m, 1H), 3.07-2.99 (m, 1H), 2.91-2.86 (m, 1H), 1.21-1.16 (m, 2H), 1.13-1.09 (m, 2H)。LCMS R_T=1.033min, m/z=289.1 [M+H]⁺。LCMS(在水中的10至80%乙腈+0.03%三氟乙酸,在2.0分钟内)保留时间1.033min, ESI+实测值[M+H]=289.1。

[1932] 方法97



实施例 120

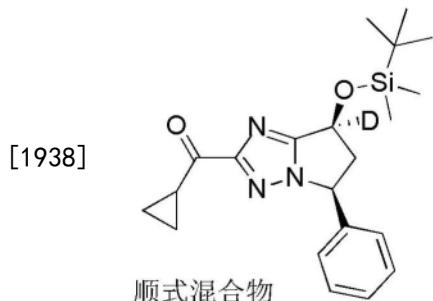
[1934] 环丙基-[外消旋-(5S,7R)-7-氯-7-氘代-5-苯基-5,6-二氢吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]甲酮



[1936] 步骤1:[顺式-2-溴-7-氘代-5-苯基-5,6-二氢吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-7-基]氧基-叔丁基-二甲基-硅烷

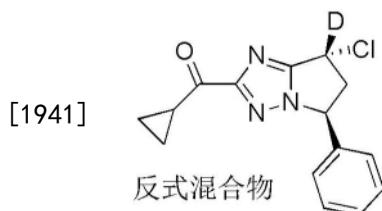
[1937] 向顺式-2-溴-7-氘代-5-苯基-5,6-二氢吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-7-醇(1.5g, 5.34mmol)和咪唑(726mg, 10.67mmol)在二氯甲烷(50mL)中的溶液中,加入叔丁基二甲基氯硅烷(1.2g, 8.00mmol)。将混合物在15℃搅拌16小时,并且用水(20mL)稀释。将所得混合物用二氯甲烷(2x30mL)萃取。将合并的有机层用盐水(20mL)洗涤,用硫酸钠干燥,并且在减压下浓缩。将残余物通过柱层析纯化(硅胶,100-200目,在石油醚中的0至10%乙酸乙酯),得

到[顺式-2-溴-7-氘代-5-苯基-5,6-二氢吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-7-基]氨基-叔丁基-二甲基-硅烷(1.8g,85%)，为无色油状物。LCMS $R_T=1.029\text{min}$, $m/z=395.1[\text{M}+\text{H}]^+$ 。LCMS(在水中的5至95%乙腈+0.03%三氟乙酸，在1.5分钟内)保留时间1.029min,ESI+实测值 $[\text{M}+\text{H}]=395.1$ 。



[1939] 步骤2:[顺式-7-[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氨基-7-氘代-5-苯基-5,6-二氢吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]-环丙基-甲酮

[1940] 在0℃,向N-甲氨基-N-甲基-环丙烷甲酰胺(1.2g,9.10mmol)和[顺式-2-溴-7-氘代-5-苯基-5,6-二氢吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-7-基]氨基-叔丁基-二甲基-硅烷(1.8g,4.55mmol)在四氢呋喃(40mL)中的溶液中,逐滴加入异丙基氯化镁(2.0M,于四氢呋喃中,6.83mL,13.66mmol)。将混合物在0℃搅拌1.5小时,并且通过加入氯化铵饱和水溶液(50mL)猝灭。将混合物用乙酸乙酯(3x50mL)萃取。将合并的有机层用硫酸钠干燥,并且在减压下浓缩。将残余物通过柱层析纯化(硅胶,100-200目,在石油醚中的0至20%乙酸乙酯),得到[顺式-7-[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氨基-7-氘代-5-苯基-5,6-二氢吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]-环丙基-甲酮(450mg,26%),为无色油状物。LCMS $R_T=1.030\text{min}$, $m/z=384.2[\text{M}+\text{H}]^+$ 。LCMS(在水中的5至95%乙腈+0.03%三氟乙酸,在1.5分钟内)保留时间1.030min,ESI+实测值 $[\text{M}+\text{H}]=384.2$ 。



[1942] 步骤3:环丙基-[外消旋-(5S,7R)-7-氯-7-氘代-5-苯基-5,6-二氢吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]甲酮

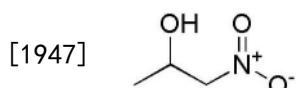
[1943] 向[顺式-7-[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氨基-7-氘代-5-苯基-5,6-二氢吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]-环丙基-甲酮(450mg,1.17mmol)在二氯甲烷(4mL)中的混合物中,加入亚硫酰氯(1.47mL,20.23mmol)。将混合物在25℃搅拌25小时,并且在减压下浓缩。将残余物用水(50mL)稀释,并且用乙酸乙酯(3x30mL)萃取。将合并的有机层用盐水(40mL)洗涤,用硫酸钠干燥,并且在减压下浓缩。将残余物首先通过硅胶上的柱层析纯化(溶剂梯度:在石油醚中的0-30%乙酸乙酯),然后通过RP-HPLC纯化(乙腈40-70/在水中的0.05%氢氧化铵),得到经专断归属的环丙基-[外消旋-(5S,7R)-7-氯-7-氘代-5-苯基-5,6-二氢吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]甲酮(110mg,32.2%收率),为白色固体。 $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CD_3OD) δ 7.74-7.69(m,3H), 7.63-7.61(m,2H), 6.14(t,J=6.8Hz,1H), 3.73-3.62(m,2H), 3.61-3.59(m,1H), 1.48-1.45(m,2H), 1.40-1.37(m,2H)。LCMS $R_T=1.033\text{min}$, $m/z=289.2$

$[M+H]^+$ 。LCMS(在水中的10至80%乙腈+0.03%三氟乙酸,在2.0分钟内)保留时间1.033min, ESI+实测值 $[M+H]=289.2$ 。

[1944] 方法98

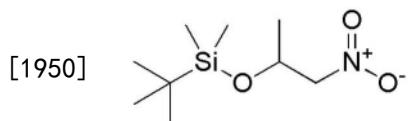


[1946] 环丙基-[外消旋-(5S,7S)-5-(1,1-二氟乙基)-7-氟-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]甲酮



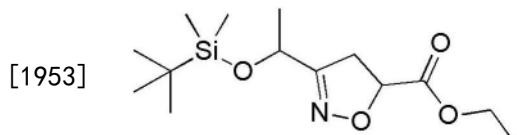
[1948] 步骤1:1-硝基丙-2-醇

[1949] 向乙醛(45.9mL, 819.13mmol)和硝基甲烷(44.4mL, 819.13mmol)在置于水(1000mL)中的氢氧化钠(32.8g, 819.13mmol)中形成的冷却(0℃)溶液中,加入十六烷基三甲基氯化铵(26.2g, 81.91mmol)。将反应混合物在15℃搅拌16小时,并且通过加入乙酸调整至pH=7。将混合物用乙酸乙酯(2x500mL)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,用硫酸钠干燥,并且在减压下浓缩,得到粗制的1-硝基丙-2-醇(61.0g, 71%),为浅褐色油状物。



[1951] 步骤2:叔丁基-二甲基-(1-甲基-2-硝基-乙氧基)硅烷

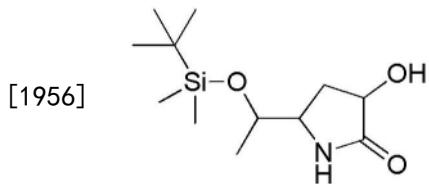
[1952] 在0℃,向咪唑(83.0g, 1219mmol)和1-硝基丙-2-醇(61.0g, 580.45mmol)在二氯甲烷(1.00L)中的混合物中,加入叔丁基二甲基氯硅烷(104.9g, 696.55mmol)。将混合物在20℃搅拌16小时,并且用水(200mL)稀释。将溶液用二氯甲烷(2x200mL)萃取。将合并的有机层用盐水(200mL)洗涤,用硫酸钠干燥,并且在减压下浓缩。将残余物通过柱层析纯化(硅胶, 100-200目,在石油醚中的0至10%乙酸乙酯),得到叔丁基-二甲基-(1-甲基-2-硝基-乙氧基)硅烷(115.0g, 90%),为浅黄色油状物。 1H NMR(400MHz, CDCl₃) δ 4.53-4.68(m, 1H), 4.24-4.53(m, 2H), 1.25-1.32(m, 3H), 0.87-0.90(m, 9H), 0.07-0.12(m, 6H)。



[1954] 步骤3:3-[1-[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基乙基]-4,5-二氢异噁唑-5-甲酸乙酯

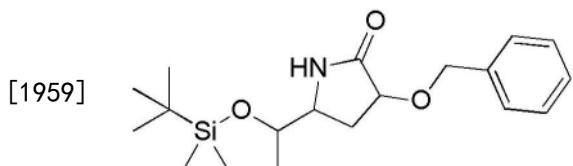
[1955] 在20℃,向丙烯酸乙酯(242.6mL, 2279.5mmol)、二碳酸二叔丁酯(157.1mL, 683.84mmol)和4-二甲基氨基吡啶(5.6g, 45.59mmol)在乙腈(1L)中的混合物中,加入叔丁基-二甲基-(1-甲基-2-硝基-乙氧基)硅烷(100.0g, 455.89mmol)。将混合物在20℃搅拌16小时,并且在减压下浓缩。将残余物通过柱层析纯化(硅胶, 100-200目,在石油醚中的0至10%乙酸乙酯),得到3-[1-[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基乙基]-4,5-二氢异噁唑-5-甲

酸乙酯(40.0g,29%) ,为褐色油状物。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 4.89-5.07 (m, 1H) , 4.66-4.84 (m, 1H) , 4.16-4.33 (m, 2H) , 3.21-3.41 (m, 2H) , 1.32-1.37 (m, 3H) , 1.26-1.30 (m, 3H) , 0.86-0.87 (m, 9H) , 0.03-0.10 (m, 6H) 。



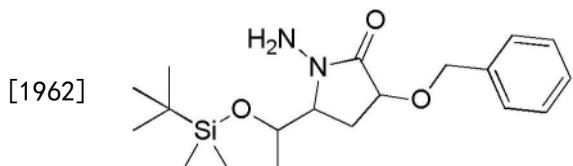
[1957] 步骤4:5-[1-[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基乙基]-3-羟基-吡咯烷-2-酮

[1958] 将3-[1-[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基乙基]-4,5-二氢异噁唑-5-甲酸乙酯(40.0g,132.69mmol)和钯(碳上的10%,7.06g)在乙醇(1.0L)中的混合物在40℃氢化(50psi)48小时,并且过滤。将滤液在减压下浓缩,得到粗制的5-[1-[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基乙基]-3-羟基-吡咯烷-2-酮(37.0g,92%),为白色固体。



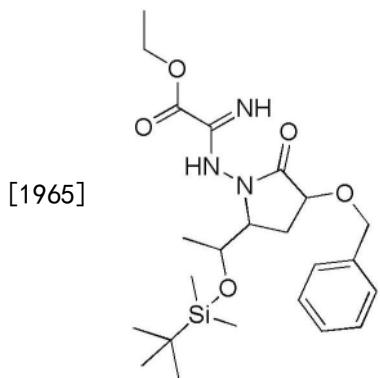
[1960] 步骤5:3-苄氧基-5-[1-[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基乙基]吡咯烷-2-酮

[1961] 向5-[1-[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基乙基]-3-羟基-吡咯烷-2-酮(31.2g,120.27mmol)在二氯甲烷(500mL)中的溶液中,加入四丁基溴化铵(1.94g,6.01mmol)、氢氧化钠(在水中的30%,80.2g,601.34mmol)和苄基溴(30.9g,180.4mmol)。将混合物在40℃搅拌18小时,并且冷却至25℃。将分离的有机层用硫酸钠干燥,并且在减压下浓缩。将残余物通过柱层析纯化(硅胶,100-200目,在石油醚中的0至80%乙酸乙酯),得到3-苄氧基-5-[1-[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基乙基]吡咯烷-2-酮(22.0g,52%),为无色油状物。LC-MS $R_T=0.957\text{min}, m/z=350.2 [\text{M}+\text{H}]^+$ 。LCMS(在水中的5至95%乙腈+0.03%三氟乙酸,在1.5分钟内)保留时间0.957min,ESI+实测值 $[\text{M}+\text{H}]=350.2$ 。



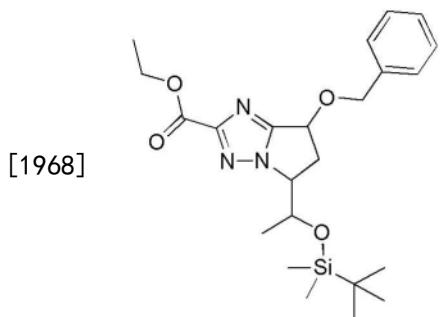
[1963] 步骤6:1-氨基-3-苄氧基-5-[1-[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基乙基]吡咯烷-2-酮

[1964] 在0℃,向3-苄氧基-5-[1-[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基乙基]吡咯烷-2-酮(22.0g,62.94mmol)在N,N-二甲基甲酰胺(400mL)中的溶液中,加入氢化钠(60%,于矿物油中,3.78g,94.41mmol)。在20℃搅拌30分钟后,加入to-(二苯基磷酰基)羟胺(19.1g,81.82mmol)。将混合物在20℃搅拌18小时并且过滤。将滤液在减压下浓缩,得到粗制的1-氨基-3-苄氧基-5-[1-[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基乙基]吡咯烷-2-酮(22.9g,99%),为褐色油状物。



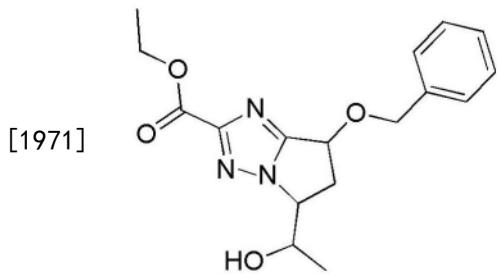
[1966] 步骤7:2-((3-(苄基氨基)-5-(1-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氨基)乙基)-2-氧代吡咯烷-1-基)氨基)-2-亚氨基乙酸乙酯

[1967] 将1-氨基-3-苄氨基-5-[1-[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氨基乙基]吡咯烷-2-酮(22.0g,60.4mmol)和2-乙氧基-2-亚氨基-乙酸乙酯(20.3mL,150.9mmol)在乙醇(220mL)中的混合物在90℃搅拌33小时,并且在减压下浓缩,得到粗制的2-((3-(苄基氨基)-5-(1-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氨基)乙基)-2-氧代吡咯烷-1-基)氨基)-2-亚氨基乙酸乙酯(27.9g,99%),为黄色油状物。LC-MS $R_T = 0.840\text{min}$, $m/z = 365.3 [M+15]^+$ 。LCMS(在水中的5至95%乙腈+0.03%三氟乙酸,在1.5分钟内)保留时间0.840min,ESI+实测值 $[M+15] = 365.3$ 。



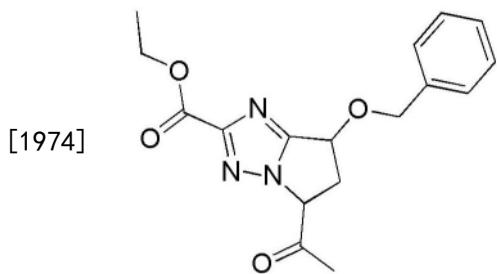
[1969] 步骤8:7-苄氨基-5-[1-[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氨基乙基]-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-甲酸乙酯

[1970] 向2-[[3-苄氨基-5-[1-[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氨基乙基]-2-氧代-吡咯烷-1-基]氨基]-2-亚氨基-乙酸乙酯(27.0g,58.2mmol)在甲苯(500mL)中的溶液中,加入对甲苯磺酸一水合物(13.3g,69.9mmol)。将反应混合物在130℃搅拌16小时并且过滤。将滤液在减压下浓缩。将残余物通过柱层析纯化(硅胶,100-200目,在石油醚中的0至50%乙酸乙酯),得到7-苄氨基-5-[1-[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氨基乙基]-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-甲酸乙酯(11.2g,43%),为黄色油状物。LC-MS $R_T = 1.029\text{min}$, $m/z = 446.3 [M+H]^+$ 。LCMS(在水中的5至95%乙腈+0.03%三氟乙酸,在1.5分钟内)保留时间1.029min,ESI+实测值 $[M+H] = 446.3$ 。



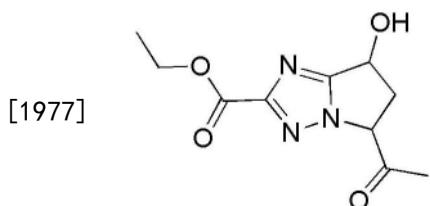
[1972] 步骤9:7-苄氧基-5-(1-羟基乙基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-甲酸乙酯

[1973] 向7-苄氧基-5-[1-[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基乙基]-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-甲酸乙酯(5.1g,11.44mmol)在四氢呋喃(100mL)中的溶液中,加入四丁基氟化铵(1.0M,于四氢呋喃中,34.33mL,34.33mmol)。将混合物在25℃搅拌18小时,并且用水(50mL)稀释。将所得混合物用乙酸乙酯(2x50mL)萃取。将合并的有机层用盐酸水溶液(1N,15mL)和盐水(50mL)洗涤,用硫酸钠干燥,并且在减压下浓缩,得到粗制的7-苄氧基-5-(1-羟基乙基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-甲酸乙酯(3.8g,100%),为褐色油状物。



[1975] 步骤10:5-乙酰基-7-苄氧基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-甲酸乙酯

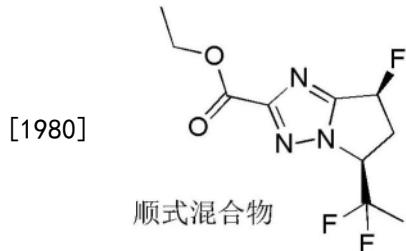
[1976] 向7-苄氧基-5-(1-羟基乙基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-甲酸乙酯(3.8g,11.44mmol)在二氯甲烷(25mL)中的冷却(0℃)溶液中,加入碳酸氢钠(3.8g,45.75mmol)和戴斯马丁氧化剂(9.7g,22.87mmol)。将混合物在0℃搅拌2小时并且过滤。将滤液用水(20mL)稀释,并且用二氯甲烷(3x20mL)萃取。将合并的有机层用硫酸钠干燥,并且在减压下浓缩。将残余物通过制备型TLC纯化(在石油醚中的50%乙酸乙酯, $R_f=0.5$),得到5-乙酰基-7-苄氧基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-甲酸乙酯(1.5g,40%),为浅褐色油状物。LC-MS $R_T=0.655\text{min}$, $m/z=330.2[\text{M}+\text{H}]^+$ 。LCMS(在水中的5至95%乙腈+0.03%三氟乙酸,在1.5分钟内)保留时间0.655min,ESI+实测值 $[\text{M}+\text{H}]=330.2$ 。



[1978] 步骤11:5-乙酰基-7-羟基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-甲酸乙酯

[1979] 将5-乙酰基-7-苄氧基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-甲酸乙酯

(1.5g, 4.6mmol) 在 2,2,2-三氟乙酸 (3mL) 中的混合物在 120°C 加热 3 小时，并且在减压下浓缩。将残余物通过制备型 TLC 纯化 (在石油醚中的 5% 甲醇和 45% 乙酸乙酯, $R_f = 0.2$)，得到 5-乙酰基-7-羟基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-甲酸乙酯 (350mg, 32%)，为浅褐色油状物。LC-MS $R_T = 0.278\text{min}$, $m/z = 240.2 [\text{M}+\text{H}]^+$ 。LCMS (在水中的 5 至 95% 乙腈 + 0.03% 三氟乙酸，在 1.5 分钟内) 保留时间 0.278min, ESI+ 实测值 $[\text{M}+\text{H}] = 240.2$ 。



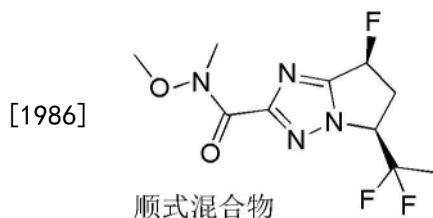
[1981] 步骤 12: 顺式-5-(1,1-二氟乙基)-7-氟-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-甲酸乙酯

[1982] 将 5-乙酰基-7-羟基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-甲酸乙酯 (350mg, 1.46mmol) 和 三氟化二乙基氨基硫 (5.0mL, 1.46mmol) 在 二氯甲烷 (10mL) 中的混合物在 10°C 搅拌 2 小时，并且通过加入冰冷的碳酸氢钠饱和水溶液 (20mL) 猛烈搅拌。将混合物用二氯甲烷 (3x10mL) 萃取。将合并的有机层用盐水 (20mL) 洗涤，用硫酸钠干燥，并且在减压下浓缩。将残余物通过制备型 TLC 纯化 (在 石油醚中的 50% 乙酸乙酯, $R_f = 0.4$)，得到 顺式-5-(1,1-二氟乙基)-7-氟-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-甲酸乙酯 (37mg, 10%)，为无色油状物。LC-MS $R_T = 0.694\text{min}$, $m/z = 264.1 [\text{M}+\text{H}]^+$ 。LCMS (在水中的 5 至 95% 乙腈 + 0.03% 三氟乙酸，在 1.5 分钟内) 保留时间 0.694min, ESI+ 实测值 $[\text{M}+\text{H}] = 264.1$ 。



[1984] 步骤 13: 顺式-5-(1,1-二氟乙基)-7-氟-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-甲酸

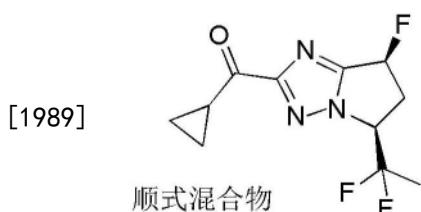
[1985] 将 顺式-5-(1,1-二氟乙基)-7-氟-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-甲酸乙酯 (27mg, 0.10mmol)、一水合氢氧化锂 (22mg, 0.51mmol) 在 甲醇 (0.7mL)/水 (0.7mL)/ 四氢呋喃 (0.7mL) 中的混合物在 10°C 搅拌 2 小时，并且在减压下浓缩。将残余物用冰水 (2mL) 稀释，并且通过加入盐酸水溶液 (1M) 调整至 pH=4。将混合物在减压下浓缩至干燥，得到粗制的 顺式-5-(1,1-二氟乙基)-7-氟-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-甲酸与 氯化锂盐 (28mg, 98%)。



[1987] 步骤 14: 顺式-5-(1,1-二氟乙基)-7-氟-N-甲氧基-N-甲基-6,7-二氢-5H-吡咯并

[1,2-b][1,2,4]三唑-2-甲酰胺

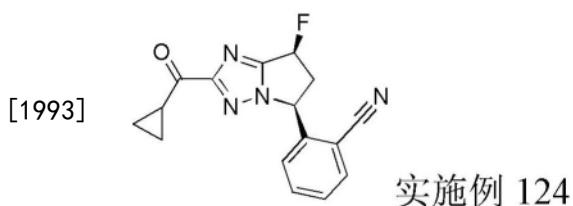
[1988] 将顺式-5-(1,1-二氟乙基)-7-氟-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-甲酸(28mg,0.12mmol)、N,N-二甲基羟胺盐酸盐(23mg,0.24mmol)、1-[双(二甲基氨基)亚甲基]-1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶鎓3-氧化物六氟磷酸盐(48mg,0.13mmol)和N,N-二异丙基乙胺(62mg,0.48mmol)在N,N-二甲基甲酰胺(2mL)中的混合物在20℃搅拌3小时,并且在减压下浓缩。将残余物通过制备型TLC纯化(在石油醚中的70%乙酸乙酯, $R_f=0.3$),得到得到顺式-5-(1,1-二氟乙基)-7-氟-N-甲氧基-N-甲基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-甲酰胺(15mg,45%),为白色固体。¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ 6.05-5.73(m,1H), 4.62(br s,1H), 3.86-3.82(m,3H), 3.54-3.21(m,5H), 3.14-2.99(m,1H), 1.96-1.75(m,3H)。



[1990] 步骤15:环丙基-[外消旋-(5S,7S)-5-(1,1-二氟乙基)-7-氟-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]甲酮

[1991] 在氮气气氛下,向顺式-5-(1,1-二氟乙基)-7-氟-N-甲氧基-N-甲基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-甲酰胺(10mg,0.04mmol)在四氢呋喃(1mL)中的冷却(0℃)溶液中,逐滴加入环丙基溴化镁(0.5M,于四氢呋喃中,0.5mL,0.25mmol)。在0℃搅拌1小时后,将混合物通过加入氯化铵饱和水溶液(0.5mL)猝灭,并且在减压下浓缩。将残余物重新溶于二氯甲烷(50mL)中,过滤以移除固体,将滤液在减压下浓缩。将残余物通过RP-HPLC纯化(乙腈36-66%/在水中的0.05%氢氧化铵),得到环丙基-[外消旋-(5S,7S)-5-(1,1-二氟乙基)-7-氟-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]甲酮(2.2mg,23%),为白色固体。¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ 6.00-5.84(m,1H), 4.75-4.55(m,1H), 3.38-3.29(m,1H), 3.18-2.99(m,2H), 1.86(t,J=19.2Hz,3H), 1.36-1.33(m,2H), 1.16-1.12(m,2H)。LC-MS $R_T=0.828\text{min}$, $m/z=259.9[\text{M}+\text{H}]^+$ 。LCMS(在水中的5至95%乙腈+0.03%三氟乙酸,在1.5分钟内)保留时间0.828min,ESI+实测值 $[\text{M}+\text{H}]=259.9$ 。

[1992] 方法99



[1994] 2-[(5S,7S)-2-(环丙烷羰基)-7-氟-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-5-基]苯甲腈

[1995] 在氮气气氛下,将[(5S,7S)-5-(2-氯苯基)-7-氟-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]-环丙基-甲酮(40mg,0.13mmol)、六氰基高铁酸(II)钾三水合物(28mg,0.07mmol)、乙酸钾(2mg,0.02mmol)、t-BuXPhos Phos甲磺酸钯(II)联苯-2-胺(10mg,0.01mmol)和2-二叔丁基膦基-2',4',6'-三异丙基联苯(6mg,0.01mmol)在水(5mL)和1,4-二噁烷(5mL)中的混合物在100℃搅拌6小时。过滤反应混合物,并且将滤液在减压下浓缩。

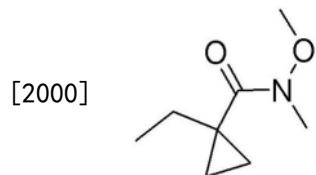
将残余物通过RP-HPLC纯化(40-70/在水中的0.04%NH₃H₂O+10mM NH₄HCO₃)，得到2-[(5S,7S) -2-(环丙烷羰基)-7-氟-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-5-基]苯甲腈(6.1mg,16%)，为白色固体。¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ 7.79-7.76(m,1H), 7.64-7.60(m,1H), 7.53-7.50(m,1H), 7.01(d,J=8.0Hz,1H), 6.15-6.12(m,0.5H), 6.00-5.98(m,1.5H), 3.90-3.74(m,1H), 3.10-3.06(m,1H), 2.99-2.85(m,1H), 1.39-1.33(m,2H), 1.17-1.09(m,2H)。LC-MS R_T=0.915min,m/z=397.2[M+H]⁺。

[1996] LCMS(在水中的10至80%乙腈+0.03%碳酸氢铵，在3.0分钟内)保留时间0.915min,ESI+实测值[M+H]=397.2。

[1997] 方法100

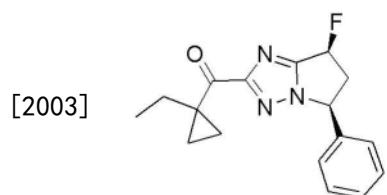


[1999] (1-乙基环丙基)((5S,7S)-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基)甲酮



[2001] 步骤1:1-乙基-N-甲氧基-N-甲基环丙烷-1-甲酰胺

[2002] 使用方法5由1-乙基环丙烷甲酸制备。将粗制反应混合物通过快速柱层析纯化(硅胶,0-100%乙酸异丙酯/庚烷)，得到1-乙基-N-甲氧基-N-甲基环丙烷-1-甲酰胺(435mg,63%收率)。¹H NMR(400MHz,氯仿-d) δ 3.71(s,3H), 3.24(s,3H), 1.60(q,J=7.4Hz,2H), 0.97(d,J=2.0Hz,2H), 0.96(t,J=7.4Hz,3H), 0.59-0.52(m,2H)。LCMS R_T=0.92min,m/z=157.9[M+H]⁺。LCMS(在水中的5至100%乙腈+0.1%甲酸，在1.6分钟内)保留时间0.92min,ESI+实测值[M+H]=157.9。

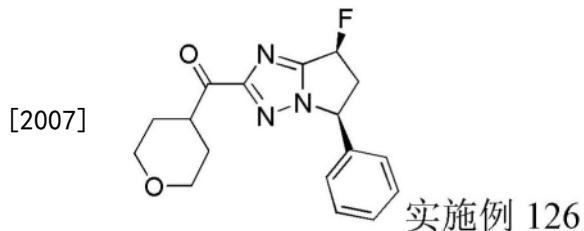


[2004] 步骤2:(1-乙基环丙基)((5S,7S)-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基)甲酮

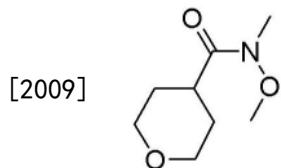
[2005] 使用方法2由1-乙基-N-甲氧基-N-甲基环丙烷-1-甲酰胺制备。将粗制反应混合物通过RP-HPLC纯化(30-70%乙腈/在水中的0.1%甲酸,10min)，得到(1-乙基环丙基)((5S,7S)-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基)甲酮(134mg,72%收率)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ 7.46-7.34(m,3H), 7.25-7.19(m,2H), 6.20(ddd,J=56.5,7.1,1.9Hz,1H), 5.69(ddd,J=8.5,6.6,3.0Hz,1H), 3.72(dddd,J=26.1,15.4,8.5,7.1Hz,1H), 2.68(dddd,J=26.6,15.3,3.1,1.9Hz,1H), 1.73(qd,J=7.2,1.7Hz,2H), 1.58(dq,J=

4.4, 1.7, 1.2Hz, 2H), 0.93 (q, $J=3.2, 2.6\text{Hz}$, 2H), 0.86 (t, $J=7.3\text{Hz}$, 3H)。LCMS $R_T=5.29\text{min}$, $m/z=300.1 [\text{M}+\text{H}]^+$ 。LCMS (在水中的2至98%乙腈+0.1%甲酸, 在7分钟内) 保留时间5.29min, ESI+实测值 $[\text{M}+\text{H}]=300.1$ 。

[2006] 方法101

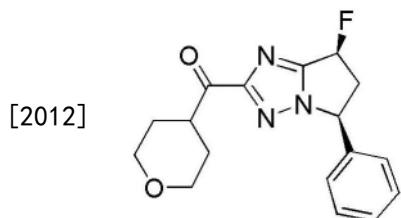


[2008] ((5S,7S)-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基) (四氢-2H-吡喃-4-基) 甲酮



[2010] 步骤1:N-甲氧基-N-甲基四氢-2H-吡喃-4-甲酰胺

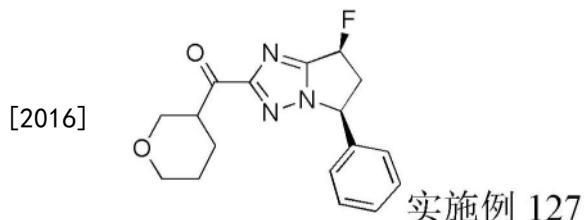
[2011] 使用方法5由四氢吡喃-4-甲酸制备。将粗制反应混合物通过快速柱层析纯化(硅胶, 0-100%乙酸异丙酯/庚烷), 得到N-甲氧基-N-甲基四氢-2H-吡喃-4-甲酰胺(721mg, 定量收率)。 ^1H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 4.08-3.95 (m, 2H), 3.71 (s, 3H), 3.46 (td, $J=11.8, 2.3\text{Hz}$, 2H), 3.18 (s, 3H), 2.91 (tt, $J=11.4, 3.8\text{Hz}$, 1H), 1.94-1.78 (m, 2H), 1.73-1.59 (m, 2H)。LCMS $R_T=0.70\text{min}$, $m/z=173.9 [\text{M}+\text{H}]^+$ 。LCMS (在水中的5至100%乙腈+0.1%甲酸, 在1.6分钟内) 保留时间0.70min, ESI+实测值 $[\text{M}+\text{H}]=173.9$ 。



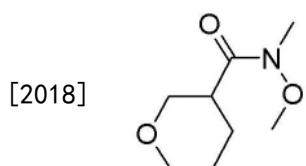
[2013] 步骤2: ((5S,7S)-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基) (四氢-2H-吡喃-4-基) 甲酮

[2014] 使用方法2由N-甲氧基-N-甲基四氢-2H-吡喃-4-甲酰胺制备。将粗制反应混合物通过RP-HPLC纯化(20-60%乙腈/在水中的0.1% NH_4OH , 10min), 得到((5S,7S)-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基) (四氢-2H-吡喃-4-基) 甲酮(167mg, 85%收率)。 ^1H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 7.47-7.35 (m, 3H), 7.28-7.21 (m, 2H), 6.23 (ddd, $J=56.4, 7.2, 1.9\text{Hz}$, 1H), 5.73 (ddd, $J=8.9, 6.5, 3.0\text{Hz}$, 1H), 3.88 (ddt, $J=11.0, 4.6, 2.4\text{Hz}$, 2H), 3.74 (dddd, $J=26.1, 15.5, 8.6, 7.2\text{Hz}$, 1H), 3.60 (tt, $J=11.5, 3.8\text{Hz}$, 1H), 3.42 (tdd, $J=11.4, 3.6, 2.2\text{Hz}$, 2H), 2.70 (dddd, $J=26.7, 15.2, 3.1, 1.9\text{Hz}$, 1H), 1.76 (tdt, $J=10.8, 4.5, 2.2\text{Hz}$, 2H), 1.58 (dtdd, $J=13.3, 11.7, 8.8, 4.5\text{Hz}$, 2H)。LCMS $R_T=4.22\text{min}$, $m/z=316.1 [\text{M}+\text{H}]^+$ 。LCMS (在水中的2至98%乙腈+0.1%甲酸, 在7分钟内) 保留时间4.22min, ESI+实测值 $[\text{M}+\text{H}]=316.1$ 。

[2015] 方法102

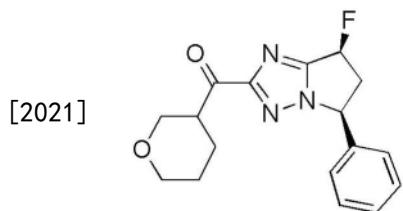


[2017] ((5S,7S)-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基) (四氢-2H-吡喃-3-基) 甲酮



[2019] 步骤1:N-甲氧基-N-甲基四氢-2H-吡喃-3-甲酰胺

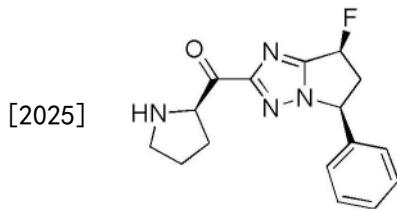
[2020] 使用方法5由四氢吡喃-3-甲酸制备。将粗制反应混合物通过快速柱层析纯化(硅胶,0-100%乙酸异丙酯/庚烷),得到N-甲氧基-N-甲基四氢-2H-吡喃-3-甲酰胺(697mg,定量收率)。¹H NMR(400MHz,氯仿-d) δ4.03-3.96(m,1H),3.96-3.89(m,1H),3.71(s,3H),3.49(t,J=10.9Hz,1H),3.45-3.37(m,1H),3.16(s,3H),3.07-2.94(m,1H),1.94(dt,J=11.1,3.7,1.9Hz,1H),1.86-1.61(m,3H)。LCMS R_T=0.73min,m/z=173.9[M+H]⁺。LCMS(在水中的5至100%乙腈+0.1%甲酸,在1.6分钟内)保留时间0.73min,ESI+实测值[M+H]=173.9。



[2022] 步骤2:((5S,7S)-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基)(四氢-2H-吡喃-3-基)甲酮

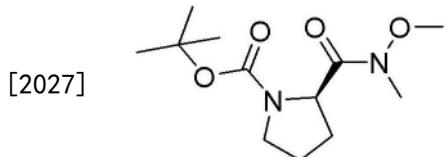
[2023] 使用方法2由N-甲氧基-N-甲基四氢-2H-吡喃-3-甲酰胺制备。将粗制反应混合物通过RP-HPLC纯化(20-60%乙腈/在水中的0.1%NH₄OH,10min),得到((5S,7S)-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基)(四氢-2H-吡喃-3-基)甲酮(169mg,86%收率)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ7.49-7.34(m,3H),7.25(dt,J=7.8,1.4Hz,2H),6.23(dddd,J=56.4,7.2,2.0,0.9Hz,1H),5.73(ddd,J=8.8,6.4,3.0Hz,1H),4.01(tdd,J=10.5,3.9,1.8Hz,1H),3.84-3.65(m,2H),3.57(tdd,J=9.8,3.8,1.9Hz,1H),3.45(ddd,J=10.9,9.5,2.6Hz,1H),3.41-3.33(m,1H),2.79-2.62(m,1H),2.05-1.89(m,1H),1.78-1.47(m,3H)。LCMS R_T=4.42min,m/z=316.1[M+H]⁺。LCMS(在水中的2至98%乙腈+0.1%甲酸,在7分钟内)保留时间4.42min,ESI+实测值[M+H]=316.1。

[2024] 方法103



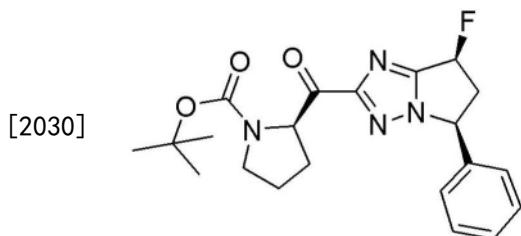
实施例 128

[2026] (5S,7S)-2-(D-脯氨酰基)-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑



[2028] 步骤1: (R)-2-(甲氧基(甲基)氨基甲酰基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯

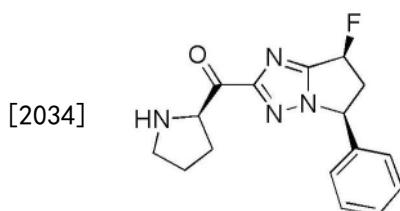
[2029] 使用方法1由N-Boc-D-脯氨酸制备(1.23g,定量收率)。在不进行纯化的情况下使用该产物。 ^1H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 4.65 (ddd, $J=42.4, 8.5, 3.5\text{Hz}$, 1H), 3.74 (d, $J=25.4\text{Hz}$, 3H), 3.57 (dddd, $J=15.0, 10.5, 7.8, 5.0\text{Hz}$, 1H), 3.44 (ddt, $J=28.9, 10.3, 6.9\text{Hz}$, 1H), 3.19 (s, 3H), 2.27-2.08 (m, 1H), 2.08-1.74 (m, 3H), 1.43 (d, $J=17.9\text{Hz}$, 9H)。LCMS $R_T=1.03\text{min}$, $m/z=158.9[(M-\text{Boc})+\text{H}]^+$ 。LCMS(在水中的5至100%乙腈+0.1%甲酸, 在1.6分钟内)保留时间1.03min, ESI+实测值 $[(M-\text{Boc})+\text{H}]=158.9$ 。



[2031] 步骤2: (R)-2-((5S,7S)-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-羰基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯

[2032] 使用方法3由(R)-2-(甲氧基(甲基)氨基甲酰基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯制备。在不进行纯化的情况下使用该产物。LCMS $R_T=1.30\text{min}$, $m/z=300.9[(M-\text{Boc})+\text{H}]^+$ 。

[2033] LCMS(在水中的5至100%乙腈+0.1%甲酸, 在1.6分钟内)保留时间1.30min, ESI+实测值 $[(M-\text{Boc})+\text{H}]=300.9$ 。



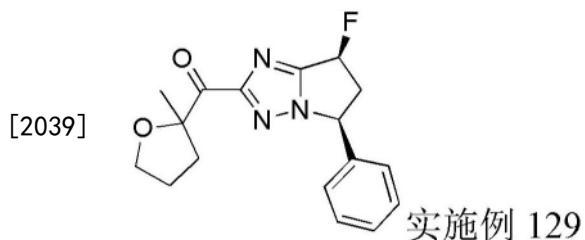
[2035] 步骤3: (5S,7S)-2-(D-脯氨酰基)-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑

[2036] 将(R)-2-((5S,7S)-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-羰基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯溶于二氯甲烷(2mL)中, 并且冷却至0°C。加入三氟乙酸(2mL), 并且将反应混合物在0°C搅拌。将反应混合物浓缩并且通过SFC纯化(5-60%甲醇/二氧化

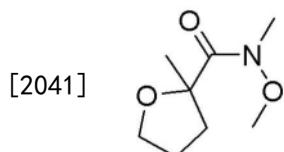
碳,吡啶基酰胺柱,12min),得到(5S,7S)-2-(D-脯氨酰基)-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑(3.7mg,3%收率)。¹H NMR (400MHz,DMSO-d₆) δ7.48-7.29(m,3H),7.23(ddt,J=11.8,6.1,1.6Hz,2H),6.35-5.99(m,1H),5.82-5.52(m,1H),4.37-3.89(m,1H),3.88-3.45(m,1H),3.12-2.51(m,3H),2.40-0.29(m,4H)。LCMS R_T=0.88min,m/z=300.9[M+H]⁺。

[2037] LCMS(在水中的5至100%乙腈+0.1%甲酸,在1.6分钟内)保留时间0.88min,ESI+实测值[M+H]=300.9。

[2038] 方法104

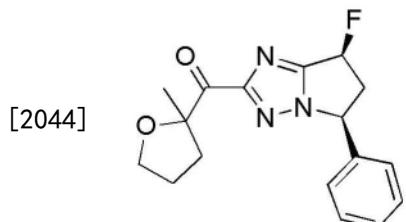


[2040] ((5S,7S)-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基)(2-甲基四氢呋喃-2-基)甲酮



[2042] 步骤1:N-甲氧基-N,2-二甲基四氢呋喃-2-甲酰胺

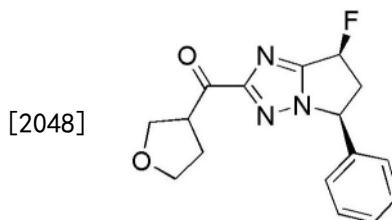
[2043] 使用方法2由2-甲基四氢呋喃-2-甲酸制备(76mg,38%收率)。在不进行纯化的情况下使用该产物。LCMS R_T=0.82min,m/z=174.0[M+H]⁺。LCMS(在水中的5至100%乙腈+0.1%甲酸,在1.6分钟内)保留时间0.82min,ESI+实测值[M+H]=174.0。



[2045] 步骤2:((5S,7S)-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基)(2-甲基四氢呋喃-2-基)甲酮

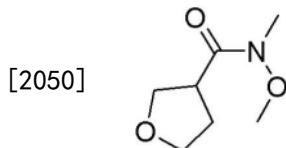
[2046] 使用方法3由N-甲氧基-N,2-二甲基四氢呋喃-2-甲酰胺制备。将粗制反应混合物通过RP-HPLC纯化(20-60%乙腈/在水中的0.1%甲酸,10min),得到((5S,7S)-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基)(2-甲基四氢呋喃-2-基)甲酮(24mg,17%收率)。¹H NMR (400MHz,DMSO-d₆) δ7.48-7.35(m,3H),7.28-7.19(m,2H),6.23(ddt,J=56.5,7.2,2.0Hz,1H),5.72(ddt,J=8.9,6.3,2.8Hz,1H),3.93-3.82(m,1H),3.82-3.65(m,2H),2.71(dddd,J=26.6,15.2,3.1,1.9Hz,1H),2.52(m,1H),1.99-1.85(m,2H),1.85-1.72(m,1H),1.53(d,J=3.6Hz,3H)。LCMS R_T=4.66min,m/z=316.1[M+H]⁺。LCMS(在水中的2至98%乙腈+0.1%甲酸,在7分钟内)保留时间4.66min,ESI+实测值[M+H]=316.1。

[2047] 方法105



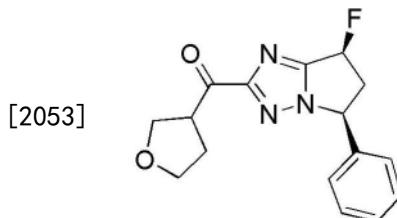
实施例 130

[2049] ((5S,7S)-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基) (四氢呋喃-3-基) 甲酮



[2051] 步骤1:N-甲氨基-N-甲基四氢呋喃-3-甲酰胺

[2052] 使用方法3由四氢呋喃-3-甲酸制备(97mg,47%收率)。在不进行纯化的情况下使用该产物。LCMS $R_T = 0.80\text{min}$, $m/z = 160.0 [\text{M}+\text{H}]^+$ 。LCMS(在水中的5至100%乙腈+0.1%甲酸,在1.6分钟内)保留时间0.80min,ESI+实测值 $[\text{M}+\text{H}] = 160.0$ 。

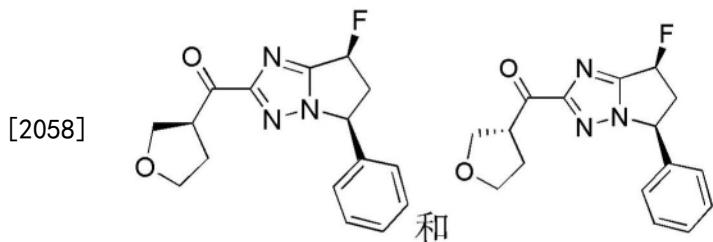


[2054] 步骤2:((5S,7S)-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基) (四氢呋喃-3-基) 甲酮

[2055] 使用方法3由N-甲氨基-N-甲基四氢呋喃-3-甲酰胺制备。将粗制反应混合物通过RP-HPLC纯化(20-60%乙腈/在水中的0.1%甲酸,10min),得到((5S,7S)-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基) (四氢呋喃-3-基) 甲酮的非对映异构混合物(49mg,37%收率)。 $^1\text{H NMR}$ (400MHz,DMSO- d_6) δ 7.49-7.35(m,3H), 7.30-7.21(m,2H), 6.24(ddd,J=56.2,7.1,1.9Hz,1H), 5.74(ddd,J=9.2,6.6,3.1Hz,1H), 4.14-4.05(m,1H), 3.93(dt,J=11.3,8.4Hz,1H), 3.87-3.65(m,4H), 2.72(dddd,J=26.7,15.3,3.1,1.9Hz,1H), 2.19-2.00(m,2H)。LCMS $R_T = 4.33\text{min}$, $m/z = 302.2 [\text{M}+\text{H}]^+$ 。LCMS(在水中的2至98%乙腈+0.1%甲酸,在7分钟内)保留时间4.33min,ESI+实测值 $[\text{M}+\text{H}] = 302.2$ 。

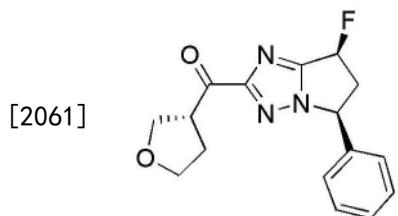
[2056] 方法106

[2057] 实施例131和132



[2059] ((5S,7S)-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基)((S)-四氢呋喃-3-基) 甲酮

[2060] 将((5S,7S)-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基)(四氢呋喃-3-基)甲酮的非对映异构混合物通过手性SFC纯化(保留时间=1.241min),得到经专断归属的((5S,7S)-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基)((S)-四氢呋喃-3-基)甲酮(15mg,11%收率。 ^1H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ7.49-7.35(m,3H), 7.30-7.21(m,2H), 6.24(ddd,J=56.2,7.1,1.9Hz,1H), 5.74(ddd,J=9.2,6.6,3.1Hz,1H), 4.14-4.05(m,1H), 3.93(dt,J=11.3,8.4Hz,1H), 3.87-3.65(m,4H), 2.72(dddd,J=26.7, 15.3,3.1,1.9Hz,1H), 2.19-2.00(m,2H)。LCMS R_T=4.33min,m/z=302.2[M+H]⁺。LCMS(在水中的2至98%乙腈+0.1%甲酸,在7分钟内)保留时间4.33min,ESI+实测值[M+H]=302.2。



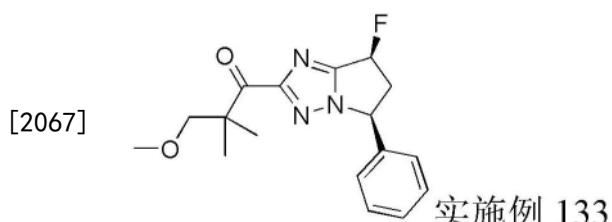
[2062] ((5S,7S)-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基)((R)-四氢呋喃-3-基)甲酮

[2063] 将((5S,7S)-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基)(四氢呋喃-3-基)甲酮的非对映异构混合物通过手性SFC纯化(保留时间=1.627min),得到经专断归属的((5S,7S)-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基)((R)-四氢呋喃-3-基)甲酮(23mg,17%收率。 ^1H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ7.49-7.35(m,3H), 7.30-7.21(m,2H), 6.24(ddd,J=56.2,7.1,1.9Hz,1H), 5.74(ddd,J=9.2,6.6,3.1Hz,1H), 4.14-4.05(m,1H), 3.93(dt,J=11.3,8.4Hz,1H), 3.87-3.65(m,4H), 2.72(dddd,J=26.7, 15.3,3.1,1.9Hz,1H), 2.19-2.00(m,2H)。LCMS R_T=4.33min,m/z=302.2[M+H]⁺。LCMS(在水中的2至98%乙腈+0.1%甲酸,在7分钟内)保留时间4.33min,ESI+实测值[M+H]=302.2。

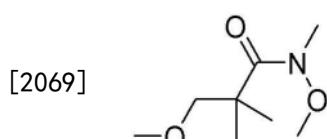
[2064] SFC条件:柱:Chiralpak IA(150mm*21.2mm,5μm);条件:0.1%NH₄OH MeOH;开始B 10%结束B 10%;流速(70mL/min);柱温40℃。

[2065] SFC条件:柱:Chiralpak IA(150mm*21.2mm,5μm);条件:0.1%NH₄OH MeOH;开始B 10%结束B 10%;流速(70mL/min);柱温40℃。

[2066] 方法107

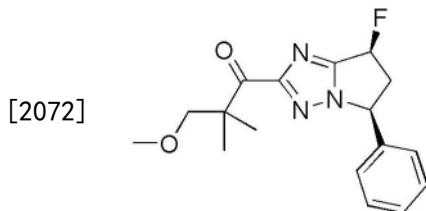


[2068] 1-((5S,7S)-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基)-3-甲氧基-2,2-二甲基丙-1-酮



[2070] 步骤1:N,3-二甲氧基-N,2,2-三甲基丙酰胺

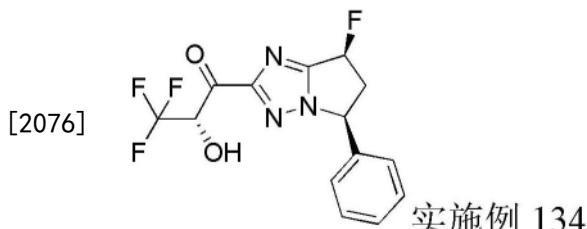
[2071] 使用方法2由3-甲氧基-2,2-二甲基丙酸制备(184mg,46%收率)。在不进行纯化的情况下使用该产物。LCMS $R_T=0.93\text{min}, m/z=176.0 [M+H]^+$ 。LCMS(在水中的5至100%乙腈+0.1%甲酸,在1.6分钟内)保留时间0.93min,ESI+实测值 $[M+H]=176.0$ 。



[2073] 步骤2:1-((5S,7S)-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基)-3-甲氧基-2,2-二甲基丙-1-酮

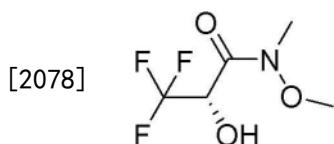
[2074] 使用方法3由N,3-二甲氧基-N,2,2-三甲基丙酰胺制备。将粗制反应混合物通过RP-HPLC纯化(20-60%乙腈/在水中的0.1%甲酸,10min),得到1-((5S,7S)-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基)-3-甲氧基-2,2-二甲基丙-1-酮(16mg,18%收率)。 $^1\text{H NMR}$ (400MHz,DMSO- d_6) δ 7.48-7.34(m,3H), 7.25-7.18(m,2H), 6.23(ddd,J=56.5,7.1,1.9Hz,1H), 5.74(ddd,J=8.9,6.5,2.9Hz,1H), 3.84-3.71(m,2H), 3.79-3.66(m,1H), 3.07(s,3H), 2.71(dddd,J=26.6,15.2,3.1,1.9Hz,1H), 1.25(d,J=6.0Hz,6H)。LCMS $R_T=5.44\text{min}, m/z=318.2 [M+H]^+$ 。LCMS(在水中的2至98%乙腈+0.1%甲酸,在7分钟内)保留时间5.44min,ESI+实测值 $[M+H]=318.2$ 。

[2075] 方法108



实施例 134

[2077] (S)-3,3,3-三氟-1-((5S,7S)-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基)-2-羟基丙-1-酮



[2079] 步骤1:(S)-3,3,3-三氟-2-羟基-N-甲氧基-N-甲基丙酰胺

[2080] 使用方法2由(S)-3,3,3-三氟-2-羟基丙酸制备(52mg,13%收率)。在不进行纯化的情况下使用该产物。LCMS $R_T=0.72\text{min}, m/z=187.9 [M+H]^+$ 。LCMS(在水中的5至100%乙腈+0.1%甲酸,在1.6分钟内)保留时间0.72min,ESI+实测值 $[M+H]=187.9$ 。

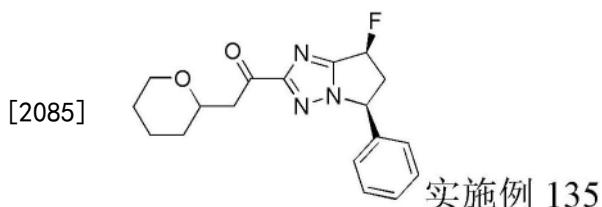


[2082] 步骤2:(S)-3,3,3-三氟-1-((5S,7S)-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b]

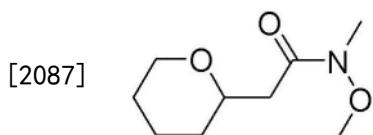
[1,2,4]三唑-2-基)-2-羟基丙-1-酮

[2083] 使用方法3由(S)-3,3,3-三氟-2-羟基-N-甲氧基-N-甲基丙酰胺制备。将粗制反应混合物通过RP-HPLC纯化(20-60%乙腈/在水中的0.1%甲酸,10min),得到经专断归属的(S)-3,3,3-三氟-1-((5S,7S)-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基)-2-羟基丙-1-酮(7.5mg,9%收率)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆)δ7.42(dddd,J=9.2,7.4,6.3,3.3Hz,3H),7.26(td,J=8.3,7.8,1.6Hz,2H),6.27(dddd,J=56.3,7.3,3.5,2.0Hz,1H),5.77(ddd,J=9.0,6.3,3.1Hz,1H),5.62(dd,J=10.2,4.0Hz,1H),3.77(dddd,J=25.7,15.5,8.5,7.2Hz,1H),2.80-2.65(m,1H)。LCMS R_T=4.82min,m/z=330.1[M+H]⁺。LCMS(在水中的2至98%乙腈+0.1%甲酸,在7分钟内)保留时间4.82min,ESI+实测值[M+H]=330.1。

[2084] 方法109

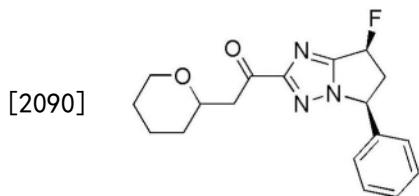


[2086] 1-((5S,7S)-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基)-2-(四氢-2H-吡喃-2-基)乙-1-酮



[2088] 步骤1:N-甲氧基-N-甲基-2-(四氢-2H-吡喃-2-基)乙酰胺

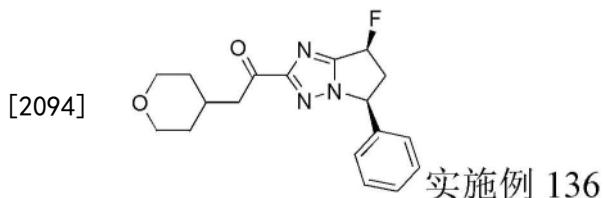
[2089] 使用方法2由2-四氢吡喃-2-基乙酸制备(200mg,77%收率)。在不进行纯化的情况下使用该产物。LCMS R_T=0.84min,m/z=188.0[M+H]⁺。LCMS(在水中的5至100%乙腈+0.1%甲酸,在1.6分钟内)保留时间0.84min,ESI+实测值[M+H]=188.0。



[2091] 步骤2:1-((5S,7S)-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基)-2-(四氢-2H-吡喃-2-基)乙-1-酮

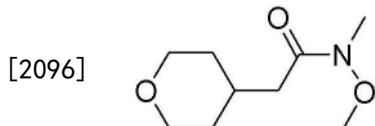
[2092] 使用方法3由N-甲氧基-N-甲基-2-(四氢-2H-吡喃-2-基)乙酰胺制备。将粗制反应混合物通过RP-HPLC纯化(5-85%乙腈/在水中的0.1%甲酸,10min),得到1-((5S,7S)-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基)-2-(四氢-2H-吡喃-2-基)乙-1-酮(2.5mg,3%收率)。LCMS R_T=4.94min,m/z=330.2[M+H]⁺。LCMS(在水中的2至98%乙腈+0.1%甲酸,在7分钟内)保留时间4.94min,ESI+实测值[M+H]=330.2。

[2093] 方法110



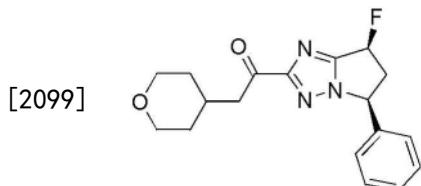
实施例 136

[2095] 1-((5S,7S)-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基)-2-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙-1-酮



[2097] 步骤1:N-甲氧基-N-甲基-2-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙酰胺

[2098] 使用方法2由2-四氢吡喃-4-基乙酸制备(154mg,59%收率)。在不进行纯化的情况下使用该产物。LCMS $R_T=0.78\text{min}, m/z=188.0 [\text{M}+\text{H}]^+$ 。LCMS(在水中的5至100%乙腈+0.1%甲酸,在1.6分钟内)保留时间0.78min,ESI+实测值 $[\text{M}+\text{H}]=188.0$ 。



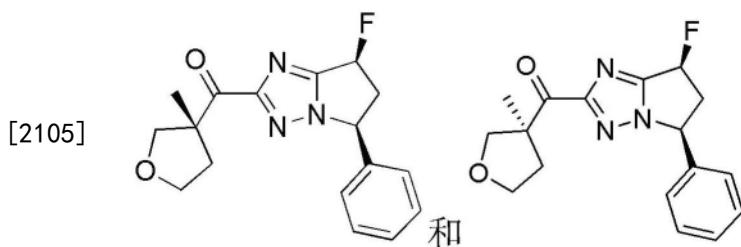
[2100] 步骤2:1-((5S,7S)-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基)-2-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙-1-酮

[2101] 使用方法3由N-甲氧基-N-甲基-2-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙酰胺制备。将粗制反应混合物通过RP-HPLC纯化(20-60%乙腈/在水中的0.1%甲酸,10min),得到1-((5S,7S)-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基)-2-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙-1-酮(46mg,52%收率)。 ^1H NMR(400MHz,DMSO- d_6) δ 7.46-7.34(m,3H), 7.28-7.22(m,2H), 6.22(ddd,J=56.4,7.2,1.9Hz,1H), 5.71(ddd,J=8.5,6.5,3.1Hz,1H), 3.84-3.63(m,3H), 3.28-3.21(m,1H), 2.94(dd,J=6.8,2.1Hz,2H), 2.71(dddd,J=26.7,15.2,3.2,2.0Hz,1H), 2.10(ttt,J=11.0,7.1,3.9Hz,1H), 1.55(ddd,J=12.9,4.2,2.0Hz,2H), 1.23(qd,J=12.4,4.4Hz,2H), 0.87-0.65(m,1H)。LCMS $R_T=2.51\text{min}, m/z=330.2 [\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[2102] LCMS(在水中的2至98%乙腈+0.1%甲酸,在7分钟内)保留时间2.51min,ESI+实测值 $[\text{M}+\text{H}]=330.2$ 。

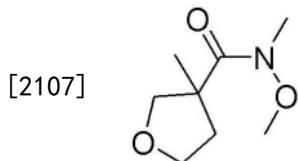
[2103] 方法111

[2104] 实施例137和138



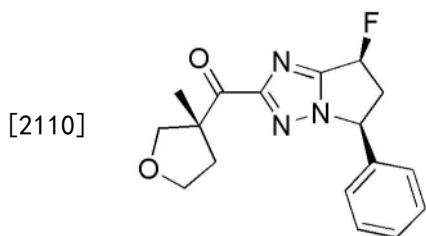
[2106] ((5S,7S)-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基)((R)-3-甲基四氢呋喃-3-基)甲酮和((5S,7S)-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,

4]三唑-2-基) ((S)-3-甲基四氢呋喃-3-基) 甲酮



[2108] 步骤1:N-甲氨基-N,3-二甲基四氢呋喃-3-甲酰胺

[2109] 使用方法2由3-甲基四氢呋喃-3-甲酸制备(386mg,58%收率)。在不进行纯化的情况下使用该产物。LCMS $R_T = 0.89\text{min}$, $m/z = 173.9 [\text{M}+\text{H}]^+$ 。LCMS(在水中的5至100%乙腈+0.1%甲酸,在1.6分钟内)保留时间0.89min,ESI+实测值 $[\text{M}+\text{H}] = 173.9$ 。



[2111] ((5S,7S)-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基) ((R)-3-甲基四氢呋喃-3-基) 甲酮

[2112] 使用方法3由N-甲氨基-M3-二甲基四氢呋喃-3-甲酰胺制备。将粗制反应混合物通过RP-HPLC纯化(20-60%乙腈/在水中的0.1%甲酸,10min),得到((5S,7S)-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基)(3-甲基四氢呋喃-3-基)甲酮的非对映异构混合物(31mg,28%收率)。将((5S,7S)-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基)(3-甲基四氢呋喃-3-基)甲酮的非对映异构混合物通过手性SFC纯化(保留时间=0.785min),得到经专断归属的((5S,7S)-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基)((R)-3-甲基四氢呋喃-3-基)甲酮(11mg,10%)。 ^1H NMR(400MHz,DMSO- d_6) δ 7.46-7.35(m,3H), 7.28-7.21(m,2H), 6.24(ddd,J=56.4,7.1,2.0Hz,1H), 5.73(ddd,J=8.9,6.4,3.1Hz,1H), 4.18(d,J=8.9Hz,1H), 3.84-3.66(m,3H), 3.64(d,J=8.9Hz,1H), 2.71(dddd,J=26.6,15.2,3.1,2.0Hz,1H), 2.56(ddd,J=12.6,8.2,6.8Hz,1H), 1.85(ddd,J=13.0,7.6,5.6Hz,1H), 1.48(s,3H)。LCMS $R_T = 4.68\text{min}$, $m/z = 316.2 [\text{M}+\text{H}]^+$ 。LCMS(在水中的2至98%乙腈+0.1%甲酸,在7分钟内)保留时间4.68min,ESI+实测值 $[\text{M}+\text{H}] = 316.2$ 。

[2113] SFC条件:柱:Chiralpak IG(150mm*21.2mm,5μm);条件:0.1%NH₄OH MeOH;开始B 20%结束B 20%;流速(70mL/min);柱温40℃。

[2114] ((5S,7S)-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基) ((S)-3-甲基四氢呋喃-3-基) 甲酮

[2115] 将((5S,7S)-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基)(3-甲基四氢呋喃-3-基)甲酮的非对映异构混合物通过手性SFC纯化(保留时间=0.966min),得到经专断归属的((5S,7S)-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基)((S)-3-甲基四氢呋喃-3-基)甲酮(12mg,11%收率)。 ^1H NMR(400MHz,DMSO- d_6) δ 7.47-7.34(m,3H), 7.28-7.21(m,2H), 6.24(ddd,J=56.3,7.1,1.9Hz,1H), 5.73(ddd,J=8.9,6.5,3.1Hz,1H), 4.21(d,J=89.0Hz,1H), 3.83-3.64(m,3H), 3.67(d,J=8.9Hz,1H), 2.71(dddd,J=26.6,15.2,3.1,2.0Hz,1H), 2.59-2.52(m,1H), 1.82(ddd,J=12.6,7.6,5.7Hz,

1H), 1.47 (s, 3H)。LCMS $R_T = 4.68\text{min}$, $m/z = 316.2[\text{M}+\text{H}]^+$ 。LCMS (在水中的2至98%乙腈+0.1%甲酸, 在7分钟内) 保留时间4.68min, ESI+实测值 $[\text{M}+\text{H}] = 316.2$ 。

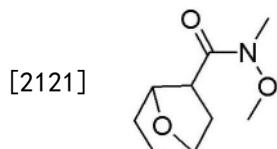
[2116] SFC条件:柱:Chiralpak IG (150mm*21.2mm, 5 μm) ; 条件:0.1%NH₄OH MeOH; 开始B 25%结束B 25%; 流速(70mL/min); 柱温40℃。

[2117] 方法112

[2118] 实施例139、140和141

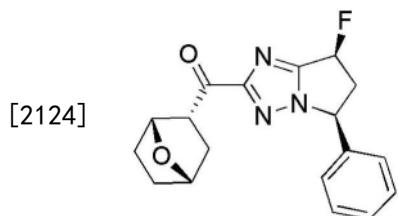


[2120] ((1R,2R,4S)-7-氧杂二环[2.2.1]庚-2-基)((5S,7S)-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基)甲酮和((1S,2R,4R)-7-氧杂二环[2.2.1]庚-2-基)((5S,7S)-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基)甲酮和((1R,2S,4S)-7-氧杂二环[2.2.1]庚-2-基)((5S,7S)-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基)甲酮



[2122] 步骤1:N-甲氨基-N-甲基-7-氧杂二环[2.2.1]庚烷-2-甲酰胺

[2123] 使用方法2由7-氧杂二环[2.2.1]庚烷-2-甲酸制备(184mg, 70%收率)。在不进行纯化的情况下使用该产物。LCMS $R_T = 0.76\text{min}$, $m/z = 185.8[\text{M}+\text{H}]^+$ 。LCMS (在水中的5至100%乙腈+0.1%甲酸, 在1.6分钟内) 保留时间0.76min, ESI+实测值 $[\text{M}+\text{H}] = 185.8$ 。

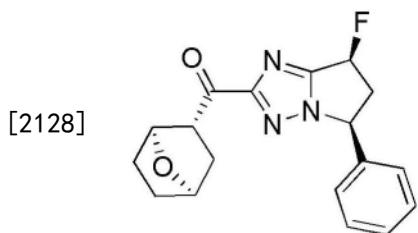


[2125] 步骤2:((1R,2R,4S)-7-氧杂二环[2.2.1]庚-2-基)((5S,7S)-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基)甲酮

[2126] 使用方法3由N-甲氨基-N-甲基-7-氧杂二环[2.2.1]庚烷-2-甲酰胺制备。将粗制反应混合物通过RP-HPLC纯化(20-60%乙腈/在水中的0.1%甲酸, 10min), 得到(7-氧杂二环[2.2.1]庚-2-基)((5S,7S)-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基)甲酮的非对映异构混合物(41 mg, 31%收率)。将(7-氧杂二环[2.2.1]庚-2-基)((5S,7S)-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基)甲酮的非对映异构混合物通过手性SFC纯化(保留时间=0.442min), 得到经专断归属的((1R,2R,4S)-7-氧杂二环[2.2.1]庚-2-基)((5S,7S)-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基)甲酮(3mg, 2%收率)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 7.47-7.35 (m, 3H), 7.29-7.22 (m, 2H),

6.25 (ddd, $J=56.4, 7.2, 2.0\text{Hz}$, 1H), 5.74 (ddd, $J=9.1, 6.4, 3.1\text{Hz}$, 1H), 4.91 (t, $J=4.9\text{Hz}$, 1H), 4.59 (t, $J=5.2\text{Hz}$, 1H), 3.96-3.87 (m, 1H), 3.75 (dddd, $J=25.8, 15.5, 8.5, 7.2\text{Hz}$, 1H), 2.72 (dddd, $J=26.7, 15.1, 3.1, 2.0\text{Hz}$, 1H), 2.00 (dd, $J=11.9, 4.6\text{Hz}$, 1H), 1.75 (dddd, $J=12.0, 10.9, 5.3, 2.8\text{Hz}$, 1H), 1.66-1.52 (m, 1H), 1.50-1.36 (m, 2H), 1.29-1.17 (m, 1H)。LCMS $R_T=4.61\text{min}$, m/z = 328.2 [M+H]⁺。LCMS (在水中的2至98%乙腈+0.1%甲酸, 在7分钟内) 保留时间4.61min, ESI+实测值 [M+H] = 328.2。

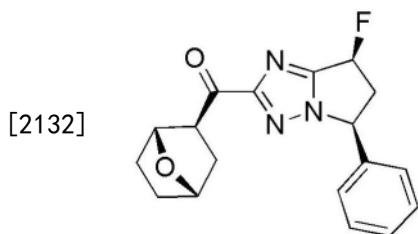
[2127] SFC条件:柱:Chiralpak ID (250mm*21.2mm, 5μm); 条件:0.1%NH₄OH MeOH; 开始B 25%结束B 25%; 流速(70mL/min); 柱温40℃。



[2129] ((1S,2R,4R)-7-氧杂二环[2.2.1]庚-2-基) ((5S,7S)-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基)甲酮

[2130] 将(7-氧杂二环[2.2.1]庚-2-基) ((5S,7S)-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基)甲酮的非对映异构混合物通过手性SFC纯化(保留时间=0.523min), 得到经专断归属的((1S,2R,4R)-7-氧杂二环[2.2.1]庚-2-基) ((5S,7S)-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基)甲酮(3mg, 2%收率)。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 7.43-7.34 (m, 3H), 7.25-7.19 (m, 2H), 6.03 (ddd, $J=55.8, 7.1, 1.7\text{Hz}$, 1H), 5.50 (ddd, $J=8.8, 6.2, 2.8\text{Hz}$, 1H), 4.83 (d, $J=4.7\text{Hz}$, 1H), 4.70 (t, $J=4.8\text{Hz}$, 1H), 3.77-3.51 (m, 2H), 2.95 (dddd, $J=25.0, 15.4, 2.8, 1.7\text{Hz}$, 1H), 2.32 (dtd, $J=12.2, 5.0, 2.1\text{Hz}$, 1H), 1.90-1.63 (m, 5H)。LCMS $R_T=4.54\text{min}$, m/z = 328.2 [M+H]⁺。LCMS (在水中的2至98%乙腈+0.1%甲酸, 在7分钟内) 保留时间4.54min, ESI+实测值 [M+H] = 328.2。

[2131] SFC条件:柱:Chiralpak ID (250mm*21.2mm, 5μm); 条件:0.1%NH₄OH MeOH; 开始B 25%结束B 25%; 流速(70mL/min); 柱温40℃。



[2133] ((1R,2S,4S)-7-氧杂二环[2.2.1]庚-2-基) ((5S,7S)-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基)甲酮

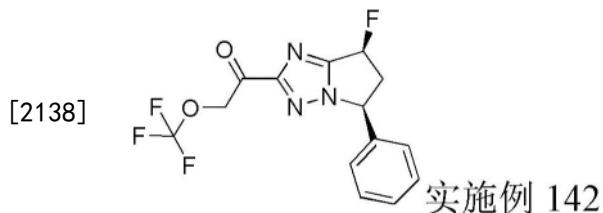
[2134] 将(7-氧杂二环[2.2.1]庚-2-基) ((5S,7S)-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基)甲酮的非对映异构混合物通过手性SFC纯化(保留时间=1.220min), 得到经专断归属的((1R,2S,4S)-7-氧杂二环[2.2.1]庚-2-基) ((5S,7S)-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基)甲酮(21mg, 16%收率)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 7.47-7.35 (m, 3H), 7.31-7.24 (m, 2H), 6.23 (ddd, $J=56.3, 7.2, 1.9\text{Hz}$, 1H), 5.74 (ddd, $J=8.9, 6.5, 3.1\text{Hz}$, 1H), 4.94 (t, $J=4.9\text{Hz}$, 1H), 4.59 (t, $J=5.2\text{Hz}$, 1H),

3.93-3.83(m,1H),3.75(dddd,J=26.1,15.5,8.5,7.2Hz,1H),2.72(dddd,J=26.6,15.2,3.1,1.9Hz,1H),1.99(dd,J=12.0,4.6Hz,1H),1.73(dddd,J=11.9,10.8,5.3,2.8Hz,1H),1.59(ddt,J=12.8,8.5,4.8Hz,1H),1.51-1.37(m,2H),1.28-1.17(m,1H)。LCMS R_T=4.61min,m/z=328.2[M+H]⁺。

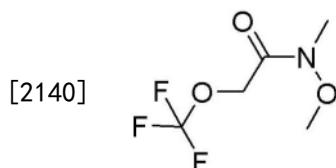
[2135] LCMS(在水中的2至98%乙腈+0.1%甲酸,在7分钟内)保留时间4.61min,ESI+实测值[M+H]=328.2。

[2136] SFC条件:柱:Chiralpak ID(250mm*21.2mm,5μm);条件:0.1%NH₄OH MeOH;开始B 25%结束B 25%;流速(70mL/min);柱温40℃。

[2137] 方法113



[2139] 1-((5S,7S)-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基)-2-(三氟甲氧基)乙-1-酮



[2141] 步骤1:N-甲氧基-N-甲基-2-(三氟甲氧基)乙酰胺

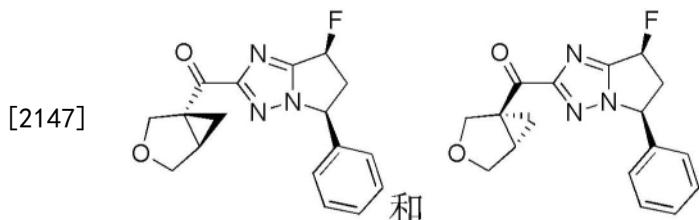
[2142] 使用方法2由2-(三氟甲氧基)乙酸制备(129mg,20%收率)。在不进行纯化的情况下使用该产物。LCMS R_T=0.88min,m/z=187.8[M+H]⁺。LCMS(在水中的5至100%乙腈+0.1%甲酸,在1.6分钟内)保留时间0.88min,ESI+实测值[M+H]=187.8。



[2144] 步骤2:1-((5S,7S)-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基)-2-(三氟甲氧基)乙-1-酮

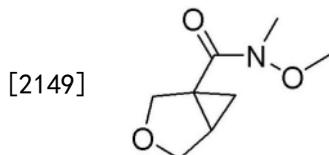
[2145] 使用方法3由N-甲氧基-N-甲基-2-(三氟甲氧基)乙酰胺制备。将粗制反应混合物通过RP-HPLC纯化(20-60%乙腈/在水中的0.1%甲酸,10min),得到1-((5S,7S)-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基)-2-(三氟甲氧基)乙-1-酮(2mg,2%收率)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆)δ7.47-7.36(m,3H),7.30-7.24(m,2H),6.26(ddd,J=56.2,7.2,1.9Hz,1H),5.75(ddd,J=8.8,6.5,3.1Hz,1H),5.50(d,J=1.2Hz,2H),3.84-3.63(m,1H),2.74(dddd,J=26.8,15.3,3.2,1.9Hz,1H)。LCMS R_T=5.39min,m/z=330.1[M+H]⁺。LCMS(在水中的2至98%乙腈+0.1%甲酸,在7分钟内)保留时间5.39min,ESI+实测值[M+H]=330.1。

[2146] 方法114



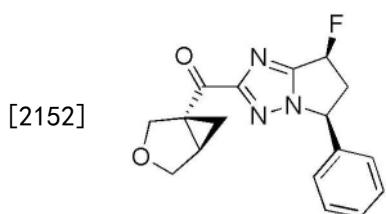
实施例 143 和 144

[2148] ((1R,5R)-3-氧杂二环[3.1.0]己-1-基) ((5S,7S)-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基) 甲酮和 ((1S,5S)-3-氧杂二环[3.1.0]己-1-基) ((5S,7S)-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基) 甲酮



[2150] 步骤1:N-甲氨基-N-甲基-3-氧杂二环[3.1.0]己烷-1-甲酰胺

[2151] 使用方法3由3-氧杂二环[3.1.0]己烷-1-甲酸制备(150mg,56%收率)。在不进行纯化的情况下使用该产物。LCMS $R_T=0.72\text{min}$, $m/z=171.9[\text{M}+\text{H}]^+$ 。LCMS(在水中的5至100%乙腈+0.1%甲酸,在1.6分钟内)保留时间0.72min,ESI+实测值 $[\text{M}+\text{H}]=171.9$ 。



[2153] 步骤2:((1R,5R)-3-氧杂二环[3.1.0]己-1-基) ((5S,7S)-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基) 甲酮

[2154] 使用方法3由N-甲氨基-N-甲基-3-氧杂二环[3.1.0]己烷-1-甲酰胺制备。将粗制反应混合物通过RP-HPLC纯化(20-60%乙腈/在水中的0.1%甲酸,10min),得到(3-氧杂二环[3.1.0]己-1-基) ((5S,7S)-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基) 甲酮的非对映异构混合物(30mg,27%收率)。将(3-氧杂二环[3.1.0]己-1-基) ((5S,7S)-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基) 甲酮的非对映异构混合物通过手性SFC纯化(保留时间=0.736min),得到经专断归属的((1R,5R)-3-氧杂二环[3.1.0]己-1-基) ((5S,7S)-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基) 甲酮(28mg,25%收率)。 ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 7.48-7.33 (m, 3H), 7.24 (dt, $J=7.8, 1.5\text{Hz}$, 2H), 6.22 (dd, $J=56.4, 7.2, 3.5, 1.9\text{Hz}$, 1H), 5.76-5.65 (m, 1H), 4.11-4.04 (m, 1H), 4.00 (dd, $J=8.7, 1.7\text{Hz}$, 1H), 3.81-3.64 (m, 3H), 2.83-2.61 (m, 2H), 1.84 (td, $J=8.3, 3.9\text{Hz}$, 1H), 1.13 (dd, $J=5.7, 4.0\text{Hz}$, 1H)。LCMS $R_T=4.58\text{min}$, $m/z=314.1[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[2155] LCMS(在水中的2至98%乙腈+0.1%甲酸,在7分钟内)保留时间4.58min,ESI+实测值 $[\text{M}+\text{H}]=314.1$ 。

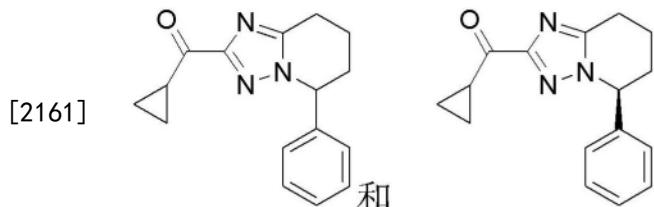
[2156] SFC条件:柱:Chiralcel OX (50mm*4.6mm, 3μm);条件:0.1%NH₄OH MeOH;开始B 25%结束B 25%;流速(4mL/min);柱温40℃。

[2157] ((1S,5S)-3-氧杂二环[3.1.0]己-1-基) ((5S,7S)-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基) 甲酮

[2158] 将(3-氧杂二环[3.1.0]己-1-基)((5S,7S)-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基)甲酮的非对映异构混合物通过手性SFC纯化(保留时间=0.914min),得到经专断归属的((1S,5S)-3-氧杂二环[3.1.0]己-1-基)((5S,7S)-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基)甲酮(0.5mg,0.05%收率)。LCMS R_T=4.58min,m/z=314.2[M+H]⁺。LCMS(在水中的2至98%乙腈+0.1%甲酸,在7分钟内)保留时间4.58min,ESI+实测值[M+H]=314.2。

[2159] SFC条件:柱:Chiralcel OX(50mm*4.6mm,3μm);条件:0.1%NH₄OH MeOH;开始B 25%结束B 25%;流速(4mL/min);柱温40℃。

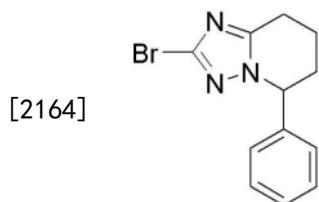
[2160] 方法115



实施例 145 和 146

[2162] 环丙基-(5-苯基-5,6,7,8-四氢-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基)甲酮,和

[2163] (S)-环丙基(5-苯基-5,6,7,8-四氢-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基)甲酮



[2165] 步骤1:2-溴-5-苯基-5,6,7,8-四氢-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶

[2166] 使氢气鼓泡通过5-苯基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-胺(0.90g,4.28mmol)和氧化铂(IV)(97.2mg,0.428mmol)在乙酸(43mL)中的溶液。5分钟后,将针状物从溶液中移除,并且将反应在氢气气氛下搅拌48小时(~50%转化率)。使用甲醇,将反应过滤通过硅藻土塞。将滤液在减压下浓缩,并且将粗制残余物在不进行进一步纯化的情况下交至下一个步骤。

[2167] 在60℃向溴化铜(II)(1.72g,7.61mmol)和亚硝酸叔丁酯(0.750mL,5.71mmol)在乙腈(7.6mL)中的溶液中,加入粗制的5-苯基-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-胺(0.80g,3.81mmol)。然后将反应在75℃加热1小时。在冷却至室温后,加入1M HCl。将水层用乙酸异丙酯萃取。将合并的有机层用硫酸钠干燥,浓缩,并且将粗制残余物通过快速柱层析纯化(硅胶,0%至50%乙酸异丙酯-庚烷),得到2-溴-5-苯基-5,6,7,8-四氢-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(0.354g,1.27mmol,33%收率)。LCMS R_T=1.15min,m/z=277.8[M+H]⁺。

[2168] 步骤2:环丙基-(5-苯基-5,6,7,8-四氢-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基)甲酮

[2169] (S)-环丙基(5-苯基-5,6,7,8-四氢-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基)甲酮

[2170] 在0℃在15分钟内将异丙基氯化镁(2.0M,于THF中,0.27mL,0.540mmol)逐滴加入到2-溴-5-苯基-5,6,7,8-四氢-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶(50mg,0.180mmol)和N-甲氧基-N-甲基环丙烷甲酰胺(71mg,0.54mmol)在THF(1.8mL)中的溶液中。1小时后,加入氯化铵饱和水溶液。将水层用乙酸异丙酯(2x20mL)萃取。将合并的有机层用硫酸钠干燥,浓缩,并且将粗制残余物通过制备型TLC纯化(100%乙酸异丙酯),得到环丙基-(5-苯基-5,6,7,8-

四氢-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基)甲酮(20.9mg,0.078mmol,44%收率)。将粗物质通过制备型SFC进一步纯化,以提供经专断归属的(S)-环丙基(5-苯基-5,6,7,8-四氢-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基)甲酮。

[2171] 环丙基-(5-苯基-5,6,7,8-四氢-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基)甲酮:

[2172] ^1H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 7.41-7.27 (m, 3H), 7.12-7.04 (m, 2H), 5.62 (t, J=5.9Hz, 1H), 3.12-2.83 (m, 3H), 2.46-2.35 (m, 1H), 2.13-2.01 (m, 1H), 1.93-1.81 (m, 2H), 1.04-0.92 (m, 4H)。LCMS R_T=4.37min, m/z=268.1[M+H]⁺。

[2173] (S)-环丙基(5-苯基-5,6,7,8-四氢-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-2-基)甲酮:

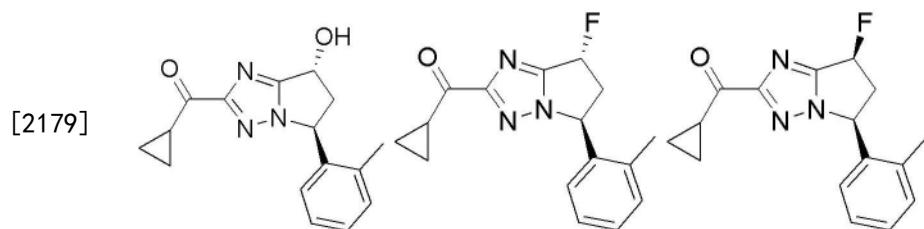
[2174] ^1H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 7.42-7.23 (m, 3H), 7.12-7.04 (m, 2H), 5.62 (t, J=6.0Hz, 1H), 3.12-2.85 (m, 3H), 2.45-2.35 (m, 1H), 2.13-2.00 (m, 1H), 1.96-1.82 (m, 2H), 1.05-0.93 (m, 4H)。LCMS R_T=4.39min, m/z=268.1[M+H]⁺。

[2175] 制备型SFC信息:柱:Chiralcel OJ 5μm, (250x21.2mm), 流动相:二氧化碳(A)/在甲醇中的0.1%氢氧化铵(B), 等度洗脱程序:15% B

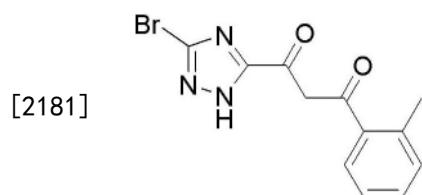
[2176] 流速:70mL/min, 柱温:30°C, 波长:220nm

[2177] 方法116

[2178] 实施例147、148和149

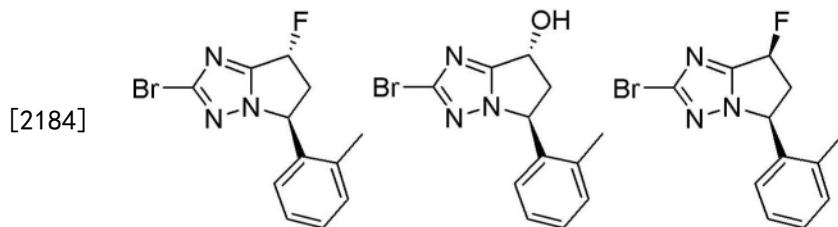


[2180] 环丙基((5S,7R)-7-羟基-5-(邻甲苯基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基)甲酮和环丙基-[外消旋-(5S,7R)-7-氟-5-(邻甲苯基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]甲酮和环丙基-[外消旋-(5S,7S)-7-氟-5-(邻甲苯基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]甲酮



[2182] 步骤1:1-(3-溴-1H-1,2,4-三唑-5-基)-3-(邻甲苯基)丙烷-1,3-二酮

[2183] 在-78°C将双(三甲基甲硅烷基)氨基锂(1.0M,于THF中,26mL,26mmol)加入到1-(邻甲苯基)乙酮(1.9mL,15mmol)和3-溴-1H-1,2,4-三唑-5-甲酸甲酯(2.0g,9.7mmol)在THF(32mL)中的溶液中。之后,将反应温热至室温并且搅拌1小时。将反应用水和乙酸异丙酯稀释。加入5%柠檬酸溶液(100mL),并且将水层用乙酸异丙酯(3x100mL)萃取。将合并的有机层用硫酸钠干燥,浓缩,并且将粗制残余物通过快速柱层析纯化(硅胶,0%至80%乙酸异丙酯-庚烷),得到1-(3-溴-1H-1,2,4-三唑-5-基)-3-(邻甲苯基)丙烷-1,3-二酮(2.03g,6.59mmol,68%收率)。LCMS R_T=1.28min, m/z=307.8[M+H]⁺。



[2185] 步骤2: (5S,7R)-2-溴-7-氟-5-(邻甲苯基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑和(5S,7R)-2-溴-5-(邻甲苯基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-7-醇,和

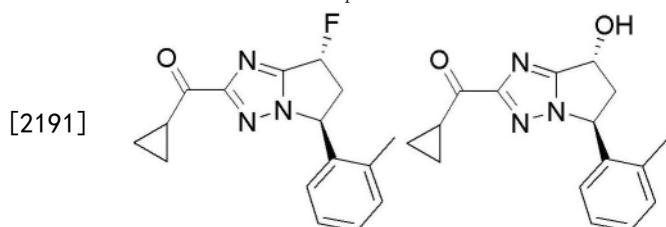
[2186] (5S,7S)-2-溴-7-氟-5-(邻甲苯基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑

[2187] 在室温向1-(3-溴-1H-1,2,4-三唑-5-基)-3-(邻甲苯基)丙烷-1,3-二酮(2.00g, 6.49mmol)在乙醇(130mL)中的溶液中,加入硼氢化钠(3.84g, 97.4mmol)。1小时后,加入氯化铵饱和水溶液,并且将反应在减压下浓缩。将粗制残余物溶于乙酸异丙酯和水中。将水层用乙酸异丙酯(6x50mL)萃取。将合并的有机层用硫酸钠干燥,浓缩,并且将粗制残余物在不进行进一步纯化的情况下提交至下一个步骤。LCMS $R_T = 0.96\text{min}$, $m/z = 311.8 [\text{M}+\text{H}]^+$ 。在室温向粗制残余物在二氯甲烷(65mL)中的溶液中加入三氟乙酸(65mL)。30分钟后,将反应在减压下浓缩。将粗制残余物溶于二氯甲烷中。加入水和碳酸氢钠饱和水溶液。将水层用二氯甲烷(4x50mL)萃取。将合并的有机层用硫酸钠干燥,浓缩,并且将粗制残余物在不进行进一步纯化的情况下提交至下一个步骤。LCMS $R_T = 1.08\text{min}$, $m/z = 293.8 [\text{M}+\text{H}]^+$, 和LCMS $R_T = 0.98\text{min}$, $m/z = 293.8 [\text{M}+\text{H}]^+$ 。在室温向粗制残余物在二氯甲烷(65mL)中的溶液中,加入三氟化二乙基氨基硫(3.60mL, 26.0mmol)。30分钟后,小心地加入碳酸氢钠饱和水溶液。将水层用二氯甲烷(4x50mL)萃取。将合并的有机层用硫酸钠干燥,浓缩,并且将粗制残余物通过快速柱层析纯化(硅胶, 10%至100%乙酸异丙酯-庚烷, 然后是10%甲醇-二氯甲烷), 得到(5S,7R)-2-溴-5-(邻甲苯基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-7-醇和(5S,7R)-2-溴-7-氟-5-(邻甲苯基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑的2:1混合物(0.470g)和(5S,7S)-2-溴-7-氟-5-(邻甲苯基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑(0.350g, 1.18mmol, 18%收率)。

[2188] (5S,7R)-2-溴-7-氟-5-(邻甲苯基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑:

[2189] ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 7.30-7.18 (m, 3H), 6.88 (d, $J = 7.6\text{Hz}$, 1H), 6.30 (ddd, $J = 56.2, 6.8, 1.6\text{Hz}$, 1H), 6.11 (td, $J = 6.8, 3.8\text{Hz}$, 1H), 3.44-3.27 (m, 1H), 2.92 (ddt, $J = 27.9, 15.2, 6.5\text{Hz}$, 1H), 2.36 (s, 3H)。LCMS $R_T = 1.26\text{min}$, $m/z = 295.8 [\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[2190] (5S,7S)-2-溴-7-氟-5-(邻甲苯基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑:
 ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 7.38-7.09 (m, 3H), 6.78-6.69 (m, 1H), 6.20 (ddd, $J = 56.4, 7.2, 1.9\text{Hz}$, 1H), 5.95-5.80 (m, 1H), 3.69 (dddd, $J = 25.4, 15.4, 8.5, 7.2\text{Hz}$, 1H), 2.66-2.51 (m, 1H), 2.39 (s, 3H)。LCMS $R_T = 1.25\text{min}$, $m/z = 295.7 [\text{M}+\text{H}]^+$ 。



[2192] 步骤3:环丙基((5S,7R)-7-氟-5-(邻甲苯基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,

4]三唑-2-基)甲酮和环丙基((5S,7R)-7-羟基-5-(邻甲苯基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基)甲酮

[2193] 在0℃,在15分钟内向(5S,7R)-2-溴-5-(邻甲苯基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-7-醇和(5S,7R)-2-溴-7-氟-5-(邻甲苯基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑的2:1混合物(0.470g)和N-甲氧基-N-甲基环丙烷甲酰胺(0.634g,4.76mmol)在THF(15.9mL)中的溶液中,逐滴加入异丙基氯化镁(2.0M,于THF中,2.4mL,4.76mmol)。1小时后,加入氯化铵饱和水溶液。将水层用乙酸异丙酯(2x20mL)萃取。将合并的有机层用硫酸钠干燥,浓缩,并且将粗制残余物通过制备型HPLC/SFC纯化,得到经专断归属的环丙基((5S,7R)-7-氟-5-(邻甲苯基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基)甲酮(137mg,0.480mmol)和环丙基((5S,7R)-7-羟基-5-(邻甲苯基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基)甲酮(33.8mg,0.119mmol)。

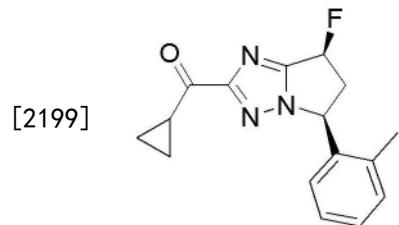
[2194] 环丙基((5S,7R)-7-氟-5-(邻甲苯基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基)甲酮:¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆)δ7.33-7.14(m,3H),6.89(d,J=7.5Hz,1H),6.35(dd,J=56.2,6.8,1.6Hz,1H),6.19(td,J=6.9,3.2Hz,1H),3.59-3.27(m,1H),3.11-2.91(m,2H),2.38(s,3H),1.14-1.01(m,4H)。LCMS R_T=4.81min,m/z=286.1[M+H]⁺。

[2195] 制备型SFC信息:柱:Torus Diol 5μm,(150x30mm),流动相:二氧化碳(A)/在甲醇中的0.1%氢氧化铵(B),等度洗脱程序:5%B

[2196] 流速:150mL/min,柱温:25℃,波长:220nm

[2197] 环丙基((5S,7R)-7-羟基-5-(邻甲苯基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基)甲酮:¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆)δ7.30-7.13(m,3H),7.01-6.94(m,1H),6.25(bs,1H),5.75(dd,J=8.1,5.8Hz,1H),5.23(dd,J=7.9,4.6Hz,1H),3.63-3.52(m,1H),3.03-2.92(m,1H),2.38(s,3H),2.31-2.14(m,1H),1.09-0.96(m,4H)。LCMS R_T=4.08min,m/z=284.1[M+H]⁺。

[2198] 制备型HPLC信息:柱:Gemini-NX C18,5μm(50x30mm),流动相:在水中的0.1%氢氧化铵(A)/乙腈(B),洗脱程序梯度:10%至60%的B;流速:60mL/min,柱温:25℃,波长:254nm



[2200] 步骤4:环丙基((5S,7S)-7-氟-5-(邻甲苯基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基)甲酮

[2201] 在0℃,在15分钟内向(5S,7S)-2-溴-7-氟-5-(邻甲苯基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑(0.350g,1.18mmol)和N-甲氧基-N-甲基环丙烷甲酰胺(0.472g,3.55mmol)在THF(11.8mL)中的溶液中,逐滴加入异丙基氯化镁(2.0M,于THF中,1.80mL,3.55mmol)。1小时后,加入氯化铵饱和水溶液。将水层用乙酸异丙酯(2x20mL)萃取。将合并的有机层用硫酸钠干燥,浓缩,并且将粗制残余物通过制备型SFC纯化,得到经专断归属的环丙基((5S,7S)-7-氟-5-(邻甲苯基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基)甲酮(0.179g,0.627mmol,53%收率)。

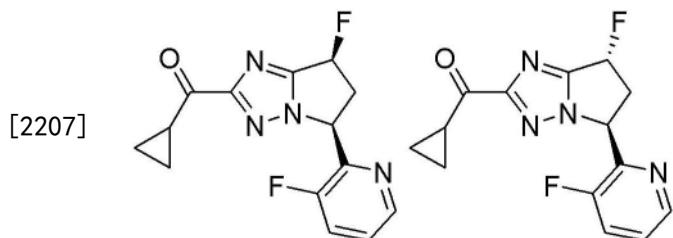
[2202] ^1H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 7.35-7.14 (m, 3H), 6.76-6.66 (m, 1H), 6.26 (ddd, J=56.3, 7.2, 1.9Hz, 1H), 5.94 (ddd, J=8.5, 6.6, 3.2Hz, 1H), 3.94-3.48 (m, 1H), 3.01 (ddt, J=7.6, 6.1, 5.2Hz, 1H), 2.66 (dddd, J=26.8, 15.1, 3.2, 2.0Hz, 1H), 2.42 (s, 3H), 1.18-0.99 (m, 4H)。LCMS R_T=4.80min, m/z=286.1 [M+H]⁺。

[2203] 制备型SFC信息:柱:Torus Diol 5μm, (150x30mm), 流动相:二氧化碳(A)/在甲醇中的0.1%氢氧化铵(B), 等度洗脱程序:5% B

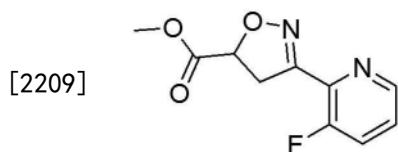
[2204] 流速:150mL/min, 柱温:25℃, 波长:220nm。

[2205] 方法117

[2206] 实施例150和151



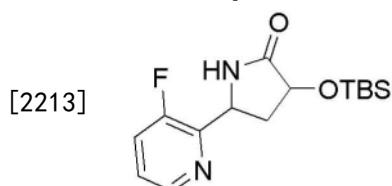
[2208] 环丙基((5S,7S)-7-氟-5-(3-氟吡啶-2-基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基)甲酮和环丙基((5S,7R)-7-氟-5-(3-氟吡啶-2-基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基)甲酮



[2210] 步骤1:3-(3-氟吡啶-2-基)-4,5-二氢异噁唑-5-甲酸甲酯

[2211] 在0℃, 向(2Z)-3-氟-N-羟基-吡啶-2-甲酰亚氨基氯(carboximidoyl chloride) (12.0g, 68.7mmol) 和丙烯酸甲酯(6.3mL, 70mmol) 在二氯甲烷(460mL) 中的溶液中, 加入三乙胺(9.8mL, 70mmol)。将反应温热至室温并且搅拌另外4小时。加入水, 并且将水层用二氯甲烷(3x200mL) 萃取。将合并的有机层用硫酸钠干燥, 浓缩, 并且将粗制残余物通过快速柱层析纯化(硅胶, 0%至100%乙酸异丙酯-庚烷), 得到3-(3-氟-2-吡啶基)-4,5-二氢异噁唑-5-甲酸甲酯(10.6g, 47.3mmol, 68%收率)。

[2212] 对于(2Z)-3-氟-N-羟基-吡啶-2-甲酰亚氨基氯的制备请参见:W02006/114706, 2006, A1。LCMS R_T=0.89min, m/z=224.8 [M+H]⁺。

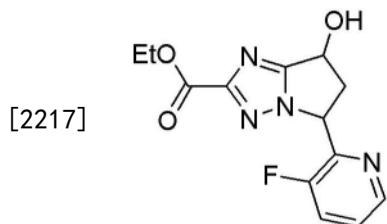


[2214] 步骤2:3-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-5-(3-氟吡啶-2-基)吡咯烷-2-酮

[2215] 在氮气下, 将氯化镍(II)六水合物(21.6g, 89.2mmol) 和3-(3-氟-2-吡啶基)-4,5-二氢异噁唑-5-甲酸甲酯(10.0g, 44.6mmol) 溶于甲醇(372mL) 中, 并且冷却至-30℃。在10分钟内分批加入硼氢化钠(8.79g, 223mmol)。之后, 将反应温热至室温并且搅拌另外1小时。加入氢氧化铵(100mL), 并且将反应在室温搅拌过夜。过滤掉沉淀。将滤液浓缩, 并且将粗制残

余物在不进行进一步纯化的情况下提交至下一个步骤。LCMS $R_T=0.75\text{min}, m/z=196.8 [M=H]^+$ 。在40℃向粗物质和咪唑(9.11g, 134mmol)和叔丁基二甲基氯硅烷(13.9g, 89.2mmol)在二甲亚砜(89mL)中的溶液中,加入4-二甲基氨基吡啶(0.545g, 4.46mmol)。24小时后,将反应用水和乙酸异丙酯稀释。将水层用乙酸异丙酯(4x200mL)萃取。将合并的有机层用硫酸钠干燥,浓缩,并且将粗制残余物通过快速柱层析纯化(硅胶, 0%至100%乙酸异丙酯-庚烷),得到3-[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基-5-(3-氟-2-吡啶基)吡咯烷-2-酮(9.6g, 31mmol, 69%收率)。

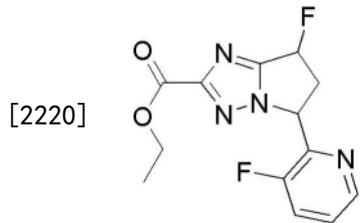
[2216] ^1H NMR (400MHz, 氯仿-d) d) 非对映异构体的1:1混合物 $\delta 8.41-8.36 (\text{m}, 1\text{H}), 7.45-7.35 (\text{m}, 1\text{H}), 7.31-7.22 (\text{m}, 1\text{H}), 6.21 (\text{s}, 0.5\text{H}), 5.87 (\text{s}, 0.5\text{H}), 5.18-5.10 (\text{m}, 0.5\text{H}), 4.90 (\text{ddd}, J=9.5, 6.3, 1.3\text{Hz}, 0.5\text{H}), 4.59-4.47 (\text{m}, 1\text{H}), 3.01-2.90 (\text{m}, 0.5\text{H}), 2.61 (\text{ddd}, J=13.0, 7.5, 3.7\text{Hz}, 0.5\text{H}), 2.48 (\text{ddd}, J=13.2, 8.1, 6.5\text{Hz}, 0.5\text{H}), 2.21 (\text{dt}, J=12.3, 9.5\text{Hz}, 0.5\text{H}), 0.93 (\text{s}, 4.5\text{H}), 0.91 (\text{s}, 4.5\text{H}), 0.22-0.13 (\text{m}, 6\text{H})$ 。LCMS $R_T=1.38\text{min}, m/z=311.0 [M+H]^+$ 。



[2218] 步骤3: 5-(3-氟吡啶-2-基)-7-羟基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-甲酸乙酯

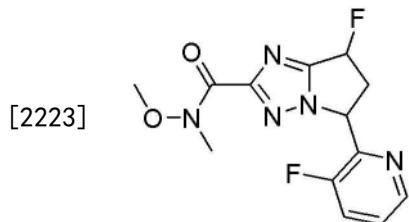
[2219] 在0℃, 向3-[叔丁基(二甲基)甲硅烷基]氧基-5-(3-氟-2-吡啶基)吡咯烷-2-酮(2.0g, 6.4mmol)在N,N-二甲基甲酰胺(64mL)中的溶液中, 加入氢化钠(60%, 于油中, 0.390g, 9.7mmol)。30分钟后, 加入0-二苯基磷酰基羟胺(2.3g, 9.7mmol)。将反应温热至室温并且搅拌16小时。将反应过滤, 并且将滤液在减压下蒸发。在不进行进一步纯化的情况下将粗制残余物提交至下一个反应。LCMS $R_T=1.34\text{min}, m/z=326.0 [M+H]^+$, 和LCMS $R_T=1.30\text{min}, m/z=326.0 [M+H]^+$ 。将2-乙氧基-2-亚氨基乙酸乙酯(2.50g, 16mmol)和粗制残余物溶于乙醇(23mL)中, 并且将反应在90℃加热16小时。冷却至室温后, 将反应过滤, 并且将滤液在减压下浓缩。在不进行进一步纯化的情况下将粗制残余物提交至下一个反应。LCMS $R_T=1.38\text{min}, m/z=425.0 [M+H]^+$, 和LCMS $R_T=1.34\text{min}, m/z=425.0 [M+H]^+$ 。向粗制残余物在甲苯(25mL)中的溶液中加入对甲苯磺酸一水合物(1.5g, 7.7mmol)。将反应在120℃加热16小时。冷却至室温后, 将反应过滤, 并且将滤液在减压下浓缩。在不进行进一步纯化的情况下将粗制残余物提交至下一个反应。LCMS $R_T=1.55\text{min}, m/z=407.0 [M+H]^+$, 和LCMS $R_T=1.50\text{min}, m/z=407.1 [M+H]^+$ 。向粗制残余物在THF(21mL)中的溶液中加入四丁基氟化铵(1.0M, 于THF中, 6.4mL, 6.4mmol), 并且将反应在40℃加热1小时。冷却至室温后, 加入氯化铵饱和水溶液。将水层用乙酸异丙酯(4x50mL)萃取。将合并的有机层用硫酸钠干燥, 浓缩, 并且将粗制残余物通过快速柱层析纯化(硅胶, 0%至10%甲醇/二氯甲烷), 得到5-(3-氟-2-吡啶基)-7-羟基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-甲酸乙酯(0.800g, 2.74mmol, 42%收率)。 ^1H NMR (400MHz, 氯仿-d) 非对映异构体的1:1混合物 $\delta 8.41-8.29 (\text{m}, 1\text{H}), 7.63-7.26 (\text{m}, 2\text{H}), 6.12 (\text{dd}, J=8.1, 4.4\text{Hz}, 0.5\text{H}), 6.07 (\text{d}, J=8.2\text{Hz}, 0.5\text{H}), 5.64 (\text{dd},$

$J=7.6,4.0\text{Hz},0.5\text{H}$, $5.21(\text{d},J=6.5\text{Hz},0.5\text{H})$, $4.51\text{-}4.38(\text{m},2\text{H})$, $3.45(\text{ddd},J=14.7,8.3,6.6\text{Hz},0.5\text{H})$, $3.29(\text{ddd},J=13.8,7.5,4.3\text{Hz},0.5\text{H})$, $3.10(\text{ddd},J=13.8,8.1,4.0\text{Hz},0.5\text{H})$, $2.74(\text{d},J=14.4\text{Hz},0.5\text{H})$, $1.40(\text{t},J=7.1\text{Hz},3\text{H})$ 。LCMS $R_T=0.89\text{min}$, $m/z=292.9[\text{M}+\text{H}]^+$ 。



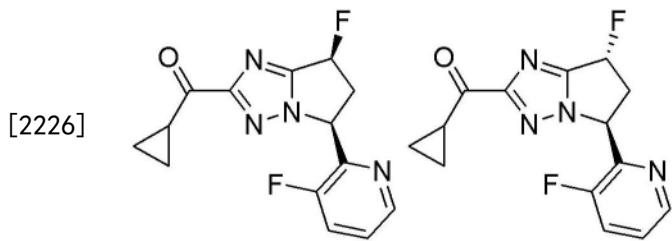
[2221] 步骤4:7-氟-5-(3-氟吡啶-2-基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-甲酸乙酯

[2222] 在室温,向5-(3-氟-2-吡啶基)-7-羟基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-甲酸乙酯(0.800g,2.74mmol)在二氯甲烷(27.4mL)中的溶液中,加入三氟化二乙基氨基锍(1.53mL,10.9mmol)。20分钟后,加入碳酸氢钠饱和水溶液。将水层用二氯甲烷(4x30mL)萃取。将合并的有机层用硫酸钠干燥,浓缩,并且将粗制残余物通过快速柱层析纯化(硅胶,0%至10%DCM-甲醇),得到7-氟-5-(3-氟-2-吡啶基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-甲酸乙酯(0.800g,2.72mmol,99%收率)。LCMS $R_T=1.01\text{min}$, $m/z=294.8[\text{M}+\text{H}]^+$ 。



[2224] 步骤5:7-氟-5-(3-氟吡啶-2-基)-N-甲氧基-N-甲基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-甲酰胺

[2225] 在室温,向7-氟-5-(3-氟-2-吡啶基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-甲酸乙酯(0.80g,2.7mmol)在THF(9.1mL)、水(4.5mL)和甲醇(9.1mL)中的溶液中,加入一水合氢氧化锂(1.20g,27mmol)。1小时后,将反应用1M HCl(27mL)中和。将反应用乙酸异丙酯(10x20mL)萃取。将合并的有机层用硫酸钠干燥,浓缩,并且将粗制残余物在不进行进一步纯化的情况下提交至下一个反应。LCMS $R_T=0.83\text{min}$, $m/z=266.8[\text{M}+\text{H}]^+$ 。在室温向1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐(0.790g,4.1mmol)、1-羟基苯并三唑(0.370g,2.7mmol)、N,O-二甲基羟胺盐酸盐(0.540g,5.4mmol)和粗制残余物在N,N-二甲基甲酰胺(9.1mL)中的溶液中,加入三乙胺(1.5mL,11mmol)。2小时后,将反应过滤,并且将滤液在减压下浓缩。将粗制残余物通过快速柱层析纯化(0%至10%甲醇-二氯甲烷),得到7-氟-5-(3-氟-2-吡啶基)-N-甲氧基-N-甲基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-甲酰胺(0.224g,0.724mmol,27%收率)。LCMS $R_T=0.85\text{min}$, $m/z=309.9[\text{M}+\text{H}]^+$ 。



[2227] 步骤6:环丙基((5S,7S)-7-氟-5-(3-氟吡啶-2-基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基)甲酮和环丙基((5S,7R)-7-氟-5-(3-氟吡啶-2-基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基)甲酮

[2228] 在-50℃,向7-氟-5-(3-氟-2-吡啶基)-N-甲氧基-N-甲基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-甲酰胺(0.220g,0.711mmol)在THF(2.4mL)中的溶液中,加入环丙基溴化镁(0.5M,于THF中,5.7mL,2.85mmol)。20分钟后,将反应置于室温浴中并且搅拌3分钟。加入水,并且将反应用乙酸异丙酯稀释。将水层用乙酸异丙酯(4x20mL)萃取。将合并的有机层用硫酸钠干燥,浓缩,并且将粗制残余物通过制备型SFC纯化,得到经专断归属的环丙基((5S,7S)-7-氟-5-(3-氟吡啶-2-基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基)甲酮(16.59mg,0.057mmol,8%收率)和环丙基((5S,7R)-7-氟-5-(3-氟吡啶-2-基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基)甲酮(23.7mg,0.082mmol,12%收率)。

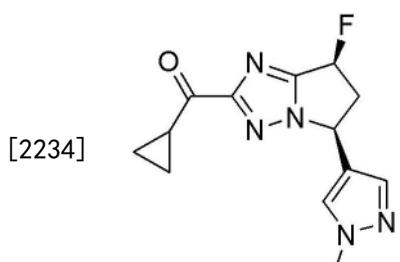
[2229] 环丙基((5S,7S)-7-氟-5-(3-氟吡啶-2-基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基)甲酮:¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ 88.45(dt,J=4.6,1.5Hz,1H),7.89(ddd,J=10.0,8.4,1.3Hz,1H),7.57(dt,J=8.6,4.4Hz,1H),6.26(ddd,J=56.6,7.7,2.7Hz,1H),6.10-5.99(m,1H),3.74(dddd,J=19.7,14.7,8.5,7.7Hz,1H),3.16-2.84(m,2H),1.18-0.93(m,4H)。LCMS R_T=3.64min,m/z=291.1[M+H]⁺。

[2230] 制备型SFC信息:柱:Chiralcel OJ 5μm,(250x21.2mm),流动相:二氧化碳(A)/甲醇(B),等度洗脱程序:15%B;流速:70mL/min,柱温:35℃,波长:261nm

[2231] 环丙基((5S,7R)-7-氟-5-(3-氟吡啶-2-基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基)甲酮:¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ 88.42(dt,J=4.6,1.5Hz,1H),7.89(ddd,J=10.0,8.5,1.3Hz,1H),7.56(dt,J=8.6,4.4Hz,1H),6.58-6.32(m,2H),3.55-3.19(m,2H),2.95(tt,J=7.5,4.9Hz,1H),1.13-0.98(m,4H)。LCMS R_T=3.82min,m/z=291.1[M+H]⁺。

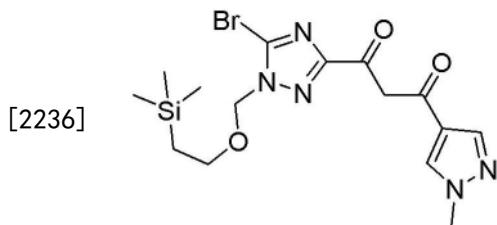
[2232] 制备型SFC信息:柱:Chiralcel OJ 5μm,(250x21.2mm),流动相:二氧化碳(A)/甲醇(B),等度洗脱程序:15%B;流速:70mL/min,柱温:35℃,波长:261nm。

[2233] 方法118



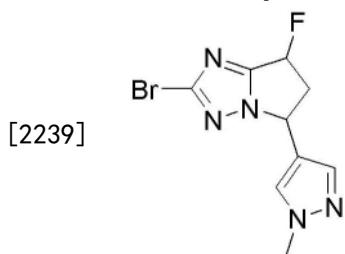
实施例 152

[2235] 环丙基((5S,7S)-7-氟-5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基)甲酮



[2237] 步骤1:1- (5-溴-1- ((2- (三甲基甲硅烷基) 乙氧基) 甲基) -1H-1,2,4-三唑-3-基) -3- (1-甲基-1H-吡唑-4-基) 丙烷-1,3-二酮

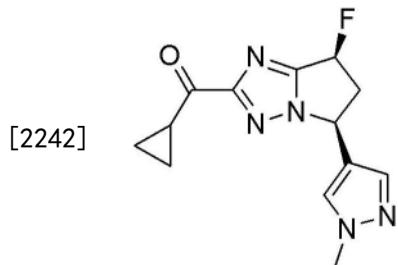
[2238] 在0℃向5-溴-1- (2-三甲基甲硅烷基乙氧基甲基) -1,2,4-三唑-3-甲酸甲酯(2.0g, 5.9mmol)和1- (1-甲基吡唑-4-基) 乙酮(1.20g, 9.5mmol)在THF(40mL)中的溶液中,加入双(三甲基甲硅烷基)氨基锂(1.0M,于THF中,9.5mL,9.5mmol)。之后,将反应温热至室温并且搅拌1小时。将反应用水和乙酸异丙酯稀释。加入5%柠檬酸溶液,并且将水层用乙酸异丙酯(4x100mL)萃取。将合并的有机层用硫酸钠干燥,浓缩,并且将粗制残余物通过快速柱层析纯化(硅胶,0%至100%乙酸异丙酯-庚烷),得到1-[5-溴-1-(2-三甲基甲硅烷基乙氧基甲基)-1,2,4-三唑-3-基]-3-(1-甲基吡唑-4-基)丙烷-1,3-二酮(2.40g,5.60mmol,94%收率)。LCMS $R_T=1.57\text{min}$, $m/z=427.9[\text{M}+\text{H}]^+$ 。



[2240] 步骤2:2-溴-7-氟-5- (1-甲基-1H-吡唑-4-基) -6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑

[2241] 在室温,向1-[5-溴-1-(2-三甲基甲硅烷基乙氧基甲基)-1,2,4-三唑-3-基]-3-(1-甲基吡唑-4-基)丙烷-1,3-二酮(2.4g,5.6mmol)在乙醇(110mL)中的溶液中,加入硼氢化钠(3.30g,84mmol)。30分钟后,将反应用氯化铵饱和水溶液猝灭,并且将挥发物在减压下移除。将粗制残余物溶于乙酸异丙酯中并且用水稀释。将水层用乙酸异丙酯(4x100mL)萃取。将合并的有机层用硫酸钠干燥,浓缩,并且将粗制残余物在不进行进一步纯化的情况下提交至下一个步骤。LCMS $R_T=1.17\text{min}$, $m/z=431.9[\text{M}+\text{H}]^+$ 。向粗制残余物中加入三氟乙酸(56mL)和二氯甲烷(56mL),并且将反应在50℃加热16小时。冷却至室温后,将反应在减压下浓缩。将粗制残余物溶于二氯甲烷中,并且加入碳酸氢钠的饱和水溶液。将水层用二氯甲烷(4x100mL)萃取。将合并的有机层用硫酸钠干燥,浓缩,并且将粗制残余物在不进行进一步纯化的情况下提交至下一个步骤。LCMS $R_T=0.82\text{min}$, $m/z=283.8[\text{M}+\text{H}]^+$ 。在室温向粗制残余物在二氯甲烷(56mL)中的溶液中加入三氟化二乙基氨基硫(3.1mL,22mmol)。20分钟后,向反应中加入碳酸氢钠(5.0g)。将反应用水和乙酸异丙酯稀释。加入盐水,并且将水层用乙酸异丙酯(4x100mL)萃取。将合并的有机层用硫酸钠干燥,浓缩,并且将粗制残余物通过快速柱层析纯化(50%至100%乙酸异丙酯-庚烷),得到2-溴-7-氟-5-(1-甲基吡唑-4-基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑(0.379g,1.32mmol,24%收率)。 $^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6)非对映异构体的1:1混合物87.84(s,0.5H),7.78(s,0.5H),7.52(d, $J=0.8\text{Hz}$,

0.5H), 7.45 (d, $J=0.8\text{Hz}$, 0.5H), 6.33-6.03 (m, 1H), 5.88-5.74 (m, 0.5H), 5.63-5.51 (m, 0.5H), 3.83 (s, 1.5H), 3.82 (s, 1.5H), 3.65-3.47 (m, 0.5H), 3.25-3.00 (m, 1H), 2.81-2.64 (m, 0.5H)。LCMS $R_T=0.92\text{min}$, $m/z=285.8[\text{M}+\text{H}]^+$ 。



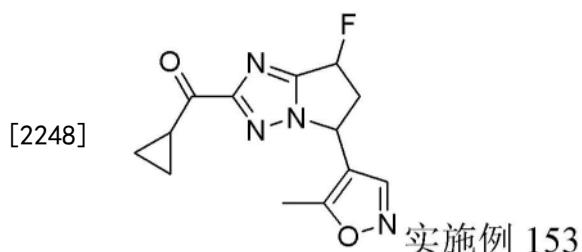
[2243] 步骤3:环丙基((5S,7S)-7-氟-5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基)甲酮

[2244] 在0°C,向2-溴-7-氟-5-(1-甲基吡唑-4-基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑(0.379g,1.32mmol)和N-甲氧基-N-甲基环丙烷甲酰胺(0.529g,3.97mmol)在THF(13.2mL)中的溶液中,加入异丙基氯化镁(2.0M,于THF中,2.0mL,3.97mmol)。5分钟后,将反应温热至室温并且搅拌另外1小时。加入水,并且将反应用乙酸异丙酯稀释。加入盐水,并且将水层用乙酸异丙酯(4x50mL)萃取。将合并的有机层用硫酸钠干燥,浓缩,并且将粗制残余物通过制备型SFC纯化,得到经专断归属的环丙基((5S,7S)-7-氟-5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基)甲酮(44.23mg,0.161mmol,12%收率)。 $^1\text{H NMR}$ (400MHz,DMSO- d_6) δ 7.80 (d, $J=0.8\text{Hz}$, 1H), 7.48 (d, $J=0.8\text{Hz}$, 1H), 6.21 (ddd, $J=56.4, 7.0, 2.4\text{Hz}$, 1H), 5.66 (ddd, $J=8.2, 6.0, 3.6\text{Hz}$, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.73-3.55 (m, 1H), 2.99 (tt, $J=7.5, 4.9\text{Hz}$, 1H), 2.80 (dd, $J=26.4, 14.9, 3.7, 2.4\text{Hz}$, 1H), 1.14-0.95 (m, 4H)。LCMS $R_T=3.10\text{min}$, $m/z=276.1[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[2245] 制备型SFC信息:柱:Whelko-01 5μm,(150x21.2mm),流动相:二氧化碳(A)/在甲醇中的0.1%氢氧化铵(B),等度洗脱程序:35%B

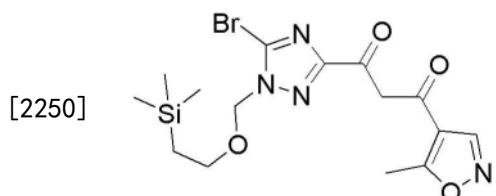
[2246] 流速:70mL/min,柱温:40°C,波长:220nm。

[2247] 方法119



实施例 153

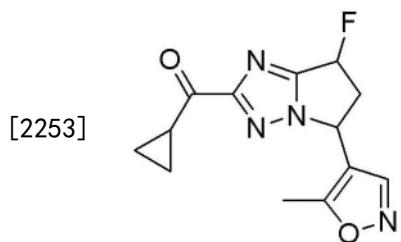
[2249] 环丙基(7-氟-5-(5-甲基异噁唑-4-基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基)甲酮



[2251] 步骤1:1-(5-溴-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-1,2,4-三唑-3-基)-

3-(5-甲基异噁唑-4-基)丙烷-1,3-二酮

[2252] 在0℃,向5-溴-1-(2-三甲基甲硅烷基乙氧基甲基)-1,2,4-三唑-3-甲酸甲酯(1.5g,4.5mmol)和1-(5-甲基异噁唑-4-基)乙酮(0.890g,7.1mmol)在THF(30mL)中的溶液中,加入双(三甲基甲硅烷基)氨基锂(1.0M,于THF中,7.1mL,7.1mmol)。5分钟后,将反应温热至室温并且搅拌另外30分钟。加入水,并且将反应用乙酸异丙酯稀释。加入10%柠檬酸水溶液以将pH调整至2。将水层用乙酸异丙酯(2x200mL)萃取。将合并的有机层用硫酸钠干燥,浓缩,并且将粗制残余物通过快速柱层析纯化(硅胶,0%至100%乙酸异丙酯-庚烷),得到1-[5-溴-1-(2-三甲基甲硅烷基乙氧基甲基)-1,2,4-三唑-3-基]-3-(5-甲基异噁唑-4-基)丙烷-1,3-二酮(1.6g,3.7mmol,84%收率)。LCMS $R_T=1.35\text{min}$, $m/z=428.9[\text{M}+\text{H}]^+$ 。



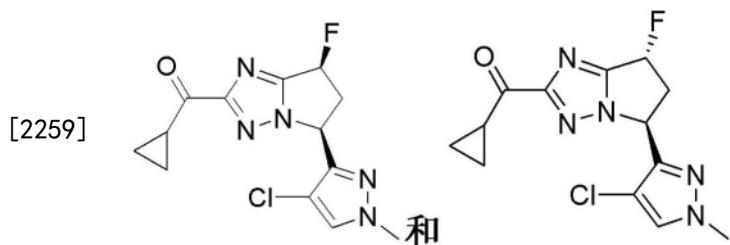
[2254] 步骤2:环丙基(7-氟-5-(5-甲基异噁唑-4-基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基)甲酮

[2255] 在室温向1-[5-溴-1-(2-三甲基甲硅烷基乙氧基甲基)-1,2,4-三唑-3-基]-3-(5-甲基异噁唑-4-基)丙烷-1,3-二酮(2.4g,5.6mmol)在乙醇(110mL)中的溶液中,加入硼氢化钠(3.30g,84mmol)。30分钟后,将反应用氯化铵饱和水溶液猝灭。将挥发物在减压下移除。将粗制残余物溶于乙酸异丙酯中并且用水稀释。将水层用乙酸异丙酯(4x100mL)萃取。将合并的有机层用硫酸钠干燥,浓缩,并且将粗制残余物在不进行进一步纯化的情况下提交至下一个步骤。LCMS $R_T=1.27\text{min}$, $m/z=432.9[\text{M}+\text{H}]^+$ 。向粗制残余物中加入硫酸(10mL),并且将反应在100℃加热2小时。冷却至室温后,将反应用水稀释。加入氢氧化钠(3M,于水中),直到水层变为碱性。将水层用乙酸异丙酯(3x100mL)萃取。将合并的有机层用硫酸钠干燥,浓缩,并且将粗制残余物在不进行进一步纯化的情况下提交至下一个步骤。在室温向粗制残余物在二氯甲烷(8.4mL)中的溶液中,加入三氟化二乙基氨基硫(0.470mL,3.37mmol)。20分钟后,加入碳酸氢钠(2.0g)。将反应用水和乙酸异丙酯稀释。加入盐水,并且将水层用乙酸异丙酯(4x20mL)萃取。将合并的有机层用硫酸钠干燥,浓缩,并且将粗制残余物(0.110g,0.383mmol)在不进行进一步纯化的情况下进入下一个反应。LCMS $R_T=1.02\text{min}$, $m/z=286.8[\text{M}+\text{H}]^+$ 。在0℃向粗制残余物和N-甲氧基-N-甲基环丙烷甲酰胺(0.153g,1.15mmol)在THF(3.8mL)中的溶液中,加入异丙基氯化镁(2.0M,于THF中,0.38mL,0.766mmol)。5分钟后,将反应温热至室温并且搅拌另外20分钟。加入水,并且将反应用乙酸异丙酯稀释。将水层用乙酸异丙酯(4x20mL)萃取。将合并的有机层用硫酸钠干燥,浓缩,并且将粗制残余物通过制备型SFC纯化,得到环丙基(7-氟-5-(5-甲基异噁唑-4-基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基)甲酮的非对映异构混合物(1.26mg,0.0046mmol)。LCMS $R_T=3.63\text{min}$, $m/z=277.1[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[2256] 制备型SFC信息:柱:Chiracel OX 5 μm , (150x21.2mm),流动相:二氧化碳(A)/甲醇(B),等度洗脱程序:20% B;流速:70mL/min,柱温:40℃,波长:220nm

[2257] 方法120

[2258] 实施例154和155

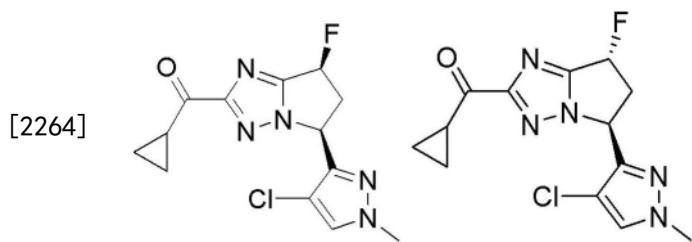


[2260] ((5S,7S)-5-(4-氯-1-甲基-1H-吡唑-3-基)-7-氟-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基)(环丙基)甲酮和((5S,7R)-5-(4-氯-1-甲基-1H-吡唑-3-基)-7-氟-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基)(环丙基)甲酮



[2262] 步骤1:1-(5-溴-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-1,2,4-三唑-3-基)-3-(4-氯-1-甲基-1H-吡唑-3-基)丙烷-1,3-二酮

[2263] 在0℃向5-溴-1-(2-三甲基甲硅烷基乙氧基甲基)-1,2,4-三唑-3-甲酸甲酯(2.0g, 5.9mmol)和1-(4-氯-1-甲基-吡唑-3-基)乙酮(0.940g, 5.9mmol)在THF(40mL)中的溶液中,加入双(三甲基甲硅烷基)氨基锂(1.0M,于THF中,5.9mL,5.9mmol)。5分钟后,将反应温热至室温并且搅拌另外30分钟。加入水,并且将反应用乙酸异丙酯稀释。加入10%柠檬酸水溶液以将pH调整至2。将水层用乙酸异丙酯(2x200mL)萃取。将合并的有机层用硫酸钠干燥,浓缩,并且将粗制残余物通过快速柱层析纯化(硅胶,0%至100%乙酸异丙酯-庚烷),得到1-[5-溴-1-(2-三甲基甲硅烷基乙氧基甲基)-1,2,4-三唑-3-基]-3-(4-氯-1-甲基-吡唑-3-基)丙烷-1,3-二酮(2.40g, 5.19mmol, 87%收率)。LCMS $R_T = 1.68\text{min}$, $m/z = 461.9 [M+H]^+$ 。



[2265] 步骤2:((5S,7S)-5-(4-氯-1-甲基-1H-吡唑-3-基)-7-氟-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基)(环丙基)甲酮和((5S,7R)-5-(4-氯-1-甲基-1H-吡唑-3-基)-7-氟-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基)(环丙基)甲酮

[2266] 在室温向1-[5-溴-1-(2-三甲基甲硅烷基乙氧基甲基)-1,2,4-三唑-3-基]-3-(4-氯-1-甲基-吡唑-3-基)丙烷-1,3-二酮(2.4g, 5.2mmol)在乙醇(100mL)中的溶液中,加入硼氢化钠(3.10g, 78mmol)。30分钟后,将反应用氯化铵饱和水溶液猝灭。将挥发物在减压下移除。将溶液溶于乙酸异丙酯中并且用水稀释。将水层用乙酸异丙酯(4x100mL)萃取。将合并的有机层用硫酸钠干燥,浓缩,并且将粗制残余物在不进行进一步纯化的情况下进入下一

个步骤。向粗制残余物中加入硫酸(10mL),并且将反应在100℃加热2小时。冷却至室温后,将反应用水稀释。加入氢氧化钠(3M,于水中),直到水层变为碱性。将水层用乙酸异丙酯(3x100mL)萃取。将合并的有机层用硫酸钠干燥,浓缩,并且将粗制残余物在不进行进一步纯化的情况下进入下一个步骤。

[2267] 在室温向粗制残余物在二氯甲烷(26mL)中的溶液中,加入三氟化二乙基氨基硫(1.5mL,10mmol)。20分钟后,加入碳酸氢钠(2.0g)。将反应用水和乙酸异丙酯稀释。加入盐水,并且将水层用乙酸异丙酯(4x50mL)萃取。将合并的有机层用硫酸钠干燥,浓缩,并且将粗制残余物(0.40g,1.25mmol)在不进行进一步纯化的情况下进入下一个反应。在0℃向粗制残余物和N-甲氧基-N-甲基环丙烷甲酰胺(0.498g,3.74mmol)在THF(12.5mL)中的溶液中,加入异丙基氯化镁(2.0M,于THF中,1.2mL,2.50mmol)。5分钟后,将反应温热至室温并且搅拌另外20分钟。加入水,并且将反应用乙酸异丙酯稀释。将水层用乙酸异丙酯(4x20mL)萃取。将合并的有机层用硫酸钠干燥,浓缩,并且将粗制残余物通过制备型SFC纯化,得到经专断归属的((5S,7S)-5-(4-氯-1-甲基-1H-吡唑-3-基)-7-氟-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基)(环丙基)甲酮(8.4mg,0.027mmol)和((5S,7R)-5-(4-氯-1-甲基-1H-吡唑-3-基)-7-氟-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基)(环丙基)甲酮(38.8mg,0.125mmol)。

[2268] ((5S,7S)-5-(4-氯-1-甲基-1H-吡唑-3-基)-7-氟-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基)(环丙基)甲酮。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.03 (s, 1H), 6.23 (ddd, J=56.8, 7.8, 3.3Hz, 1H), 5.70 (ddd, J=8.4, 6.5, 5.0Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.72 (ddt, J=16.3, 14.6, 8.1Hz, 1H), 3.02-2.82 (m, 2H), 1.14-0.99 (m, 4H)。LCMS R_T=3.86min, m/z=310.0 [M+H]⁺。

[2269] 制备型SFC信息:柱:Chiralpak IB-N 5μm, (150x21.2mm), 流动相:二氧化碳(A)/在甲醇中的0.1%氢氧化铵(B),等度洗脱程序:20% B

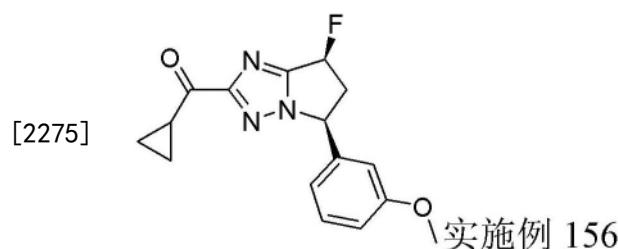
[2270] 流速:70mL/min,柱温:40℃,波长:225nm

[2271] ((5S,7R)-5-(4-氯-1-甲基-1H-吡唑-3-基)-7-氟-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基)(环丙基)甲酮。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.03 (s, 1H), 6.58-6.22 (m, 1H), 6.04 (ddd, J=7.4, 6.1, 3.1Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.46-3.21 (m, 2H), 2.97 (tt, J=7.6, 4.8Hz, 1H), 1.14-1.00 (m, 4H)。LCMS R_T=4.01min, m/z=310.0 [M+H]⁺。

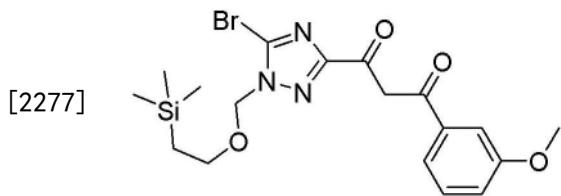
[2272] 制备型SFC信息:柱:Chiralpak IB-N 5μm, (150x21.2mm), 流动相:二氧化碳(A)/在甲醇中的0.1%氢氧化铵(B),等度洗脱程序:20% B

[2273] 流速:70mL/min,柱温:40℃,波长:225nm。

[2274] 方法121

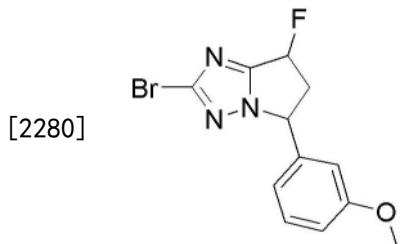


[2276] 环丙基((5S,7S)-7-氟-5-(3-甲氧基苯基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基)甲酮



[2278] 步骤1:1- (5-溴-1- ((2- (三甲基甲硅烷基) 乙氧基) 甲基) -1H-1,2,4-三唑-3-基) -3- (3-甲氧基苯基) 丙烷-1,3-二酮

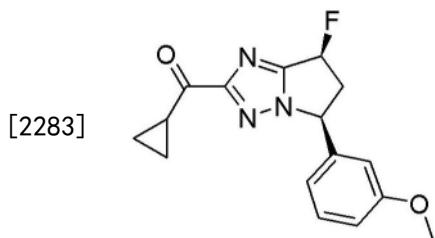
[2279] 在0℃向5-溴-1- (2-三甲基甲硅烷基乙氧基甲基) -1,2,4-三唑-3-甲酸甲酯(3.00g, 8.9mmol) 和1- (3-甲氧基苯基) 乙酮(2.0mL, 14mmol) 在THF(59mL) 中的溶液中, 加入双(三甲基甲硅烷基) 氨基锂(1.0M, 于THF中, 14mL, 14mmol) 。5分钟后, 将反应温热至室温并且搅拌另外30分钟。加入水, 并且将反应用乙酸异丙酯稀释。加入10% 柠檬酸水溶液以将pH调整至2。将水层用乙酸异丙酯(2x200mL) 萃取。将合并的有机层用硫酸钠干燥, 浓缩, 并且将粗制残余物通过快速柱层析纯化(硅胶, 0% 至100% 乙酸异丙酯-庚烷) 1-[5-溴-1- (2-三甲基甲硅烷基乙氧基甲基) -1,2,4-三唑-3-基] -3- (3-甲氧基苯基) 丙烷-1,3-二酮(4.10g, 9.02mmol, 100% 收率-产物被1- (3-甲氧基苯基) 乙烯酮污染) 。LCMS $R_T = 1.80\text{min}$, $m/z = 453.9 [\text{M}+\text{H}]^+$ 。



[2281] 步骤2:2-溴-7-氟-5- (3-甲氧基苯基) -6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑

[2282] 在室温向1- [5-溴-1- (2-三甲基甲硅烷基乙氧基甲基) -1,2,4-三唑-3-基] -3- (3-甲氧基苯基) 丙烷-1,3-二酮(4.1g, 9.0mmol) 在乙醇(180mL) 中的溶液中, 加入硼氢化钠(5.30g, 140mmol) 。30分钟后, 加入氯化铵饱和水溶液。将挥发物在减压下移除。将粗制残余物溶于乙酸异丙酯中并且用水稀释。将水层用乙酸异丙酯(4x100mL) 萃取。将合并的有机层用硫酸钠干燥, 浓缩, 并且将粗制残余物在不进行进一步纯化的情况下进入下一个步骤。LCMS $R_T = 1.40\text{min}$, $m/z = 357.9 [\text{M}+\text{H}]^+$ 。向粗制残余物的溶液中加入硫酸(10mL), 并且将反应在100℃加热2小时。冷却至室温后, 将反应用水稀释。加入氢氧化钠(3M, 于水中), 直到水层变为碱性。将水层用乙酸异丙酯(3x100mL) 萃取。将合并的有机层用硫酸钠干燥, 浓缩, 并且将粗制残余物在不进行进一步纯化的情况下进入下一个步骤。LCMS $R_T = 1.02\text{min}$, $m/z = 309.8 [\text{M}+\text{H}]^+$ 。在室温向粗制残余物在二氯甲烷(89mL) 中的溶液中加入三氟化二乙基氨基硫(2.50mL, 17.9mmol) 。20分钟后, 加入碳酸氢钠(5.0g)。将反应用水和乙酸异丙酯稀释。加入盐水, 并且将水层用乙酸异丙酯(4x100mL) 萃取。将合并的有机层用硫酸钠干燥, 浓缩, 并且将粗制残余物通过快速柱层析纯化(硅胶, 0% 至100% 乙酸异丙酯-庚烷), 得到2-溴-7-氟-5- (3-甲氧基苯基) -6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑(50mg, 0.160mmol, 1.79% 收率)。 ^1H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ 7.35-7.26 (m, 1H), 6.90 (ddd, $J=8.3, 2.5, 0.9\text{Hz}$, 1H), 6.83 (dd, $J=7.6, 1.6\text{Hz}$, 1H), 6.76 (t, $J=2.1\text{Hz}$, 1H), 5.97 (ddd, $J=56.0, 7.1, 1.8\text{Hz}$, 1H), 5.39 (t, $J=9.1\text{Hz}$, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.64-3.46 (m, 1H), 2.96-2.80 (m, 1H)。LCMS $R_T =$

1.16min, $m/z = 311.8 [M+H]^+$ 。

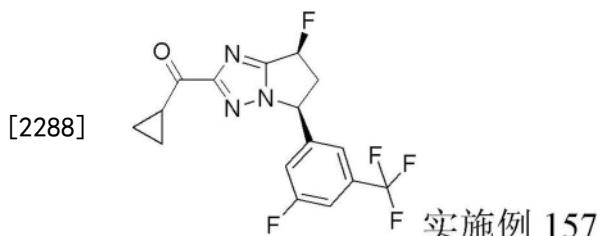


[2284] 步骤3: 环丙基((5S,7S)-7-氟-5-(3-甲氧基苯基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基)甲酮

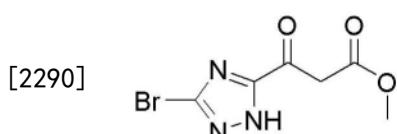
[2285] 在0°C, 在15分钟内, 向(5S,7S)-2-溴-7-氟-5-(3-甲氧基苯基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑(50mg, 0.160mmol)和N-甲氧基-N-甲基环丙烷甲酰胺(64mg, 0.481mmol)在THF(1.6mL)中的溶液中, 逐滴加入异丙基氯化镁(2.0M, 于THF中, 0.24mL, 0.481mmol)。之后, 将反应在该温度搅拌1小时。加入氯化铵饱和水溶液。将水层用乙酸异丙酯(2x20mL)萃取。将合并的有机层用硫酸钠干燥, 浓缩, 并且将粗制残余物通过制备型SFC纯化, 得到经专断归属的环丙基-[(5S,7S)-7-氟-5-(3-甲氧基苯基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]甲酮(2.35mg, 0.0078mmol, 5%收率)。LCMS $R_T = 4.92\text{min}$, $m/z = 302.1 [M+H]^+$ 。

[2286] 制备型SFC信息: 柱: Cellulose-1 5 μm , (150x21.2mm), 流动相: 二氧化碳(A)/甲醇(B), 洗脱程序, 等度: 15% B; 流速: 70mL/min, 柱温: 40°C, 波长: 220nm

[2287] 方法122

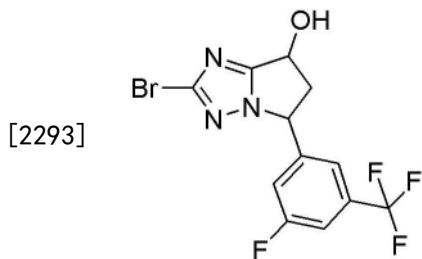


[2289] 环丙基((5S,7S)-7-氟-5-(3-氟-5-(三氟甲基)苯基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基)甲酮



[2291] 步骤1: 3-(3-溴-1H-1,2,4-三唑-5-基)-3-氧化-丙酸甲酯

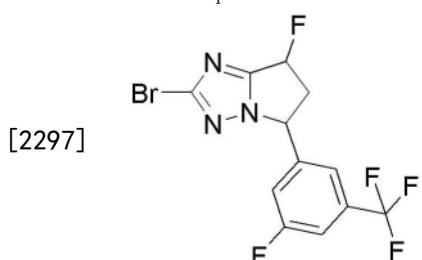
[2292] 在-20°C向3-溴-1H-1,2,4-三唑-5-甲酸甲酯(20.0g, 97.1mmol)和乙酸甲酯(15.5mL, 194mmol)在THF(324mL)中的溶液中, 加入双(三甲基甲硅烷基)氨基锂(1.0M, 于THF中, 194mL, 194mmol)。加入后, 将反应温热至室温并且搅拌过夜。通过加入10%柠檬酸水溶液, 将反应的pH调整至pH 1。将水层用乙酸异丙酯(3x200mL)萃取。将合并的有机层用硫酸钠干燥, 浓缩, 并且将粗制残余物通过快速柱层析纯化(硅胶, 0%至100%乙酸异丙酯-庚烷), 得到3-(3-溴-1H-1,2,4-三唑-5-基)-3-氧化-丙酸甲酯(15.4g, 62.1mmol, 64.0%收率)。LCMS $R_T = 0.91\text{min}$, $m/z = 247.7 [M+H]^+$ 。



[2294] 步骤2:2-溴-5-(3-氟-5-(三氟甲基)苯基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-7-醇

[2295] 向3-(3-溴-1H-1,2,4-三唑-5-基)-3-氧代-丙酸甲酯(2.00g,8.1mmol)和3-氟-5-(三氟甲基)苯甲醛(1.2mL 8.1mmol)在苯(8.1mL)中的溶液中加入乙酸哌啶鎓盐(0.250g,1.6mmol)。将反应配备迪安-斯塔克分离器(Dean-Stark trap)和回流冷凝器,并且在回流下加热3小时。冷却至室温后,将反应用水和乙酸异丙酯稀释。将水层用乙酸异丙酯(3x50mL)萃取。将合并的有机层用硫酸钠干燥,浓缩,并且将粗制残余物通过快速柱层析纯化(硅胶,0%至100%乙酸异丙酯-庚烷),得到2-溴-5-[3-氟-5-(三氟甲基)苯基]-7-羟基-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-6-甲酸甲酯(0.60g,1.4mmol,18%收率),将其立即用于下一个反应。LCMS $R_T = 1.28\text{min}, m/z = 421.8[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

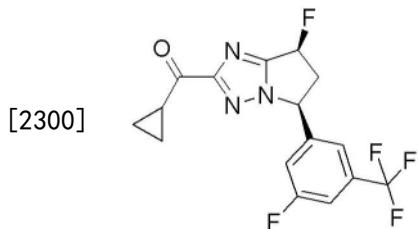
[2296] 向粗制残余物在二甲亚砜(4.7mL)和水(0.47mL)中的溶液中,加入氯化钠(0.830g,14mmol)。然后将反应在120℃加热15分钟,在此时将反应置于室温水浴中,并且加入硼氢化钠(0.270g,7.1mmol)。10分钟后,加入氯化铵饱和水溶液,并且将反应用水和乙酸异丙酯稀释。将水层用乙酸异丙酯(3x20mL)萃取。将合并的有机层用硫酸钠干燥,浓缩,并且将粗制残余物通过快速柱层析纯化(硅胶,0%至100%乙酸异丙酯-庚烷),得到2-溴-5-[3-氟-5-(三氟甲基)苯基]-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-7-醇(0.320g,0.874mmol,61%收率)。 ^1H NMR (400MHz,氯仿-d) 非对映异构体的3:1混合物 δ 7.45 (s, 1H), 7.39-7.25 (m, 2H), 5.46-5.35 (m, 2H), 3.63-3.49 (m, 0.75H), 3.18 (ddd, $J = 14.3, 7.5, 2.5\text{Hz}$, 0.25H), 2.90 (ddd, $J = 14.2, 7.1, 6.1\text{Hz}$, 0.25H), 2.66 (ddd, $J = 14.5, 3.9, 3.0\text{Hz}$, 0.75H)。LCMS $R_T = 1.19\text{min}, m/z = 365.8[\text{M}+\text{H}]^+$ 。



[2298] 步骤3:2-溴-7-氟-5-(3-氟-5-(三氟甲基)苯基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑

[2299] 在40℃向2-溴-5-[3-氟-5-(三氟甲基)苯基]-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-7-醇(0.320g,0.874mmol)在二氯甲烷(17.5mL)中的溶液中,加入三氟化二乙基氨基硫(0.230mL,1.75mmol)。10分钟后,加入碳酸氢钠饱和水溶液。将反应用水和二氯甲烷稀释。将水层用二氯甲烷(3x20mL)萃取。将合并的有机层用硫酸钠干燥,浓缩,并且将粗制残余物通过快速柱层析纯化(硅胶,0%至100%乙酸异丙酯-庚烷),得到2-溴-7-氟-5-[3-氟-5-(三氟甲基)苯基]-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑(0.250g,0.679mmol,78%

收率)。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) 非对映异构体的3:1混合物 δ 7.42-7.33(m, 1H), 7.27(d, J=12.2Hz, 1H), 7.15-7.04(m, 1H), 6.14-5.88(m, 1H), 5.72(td, J=6.8, 3.6Hz, 0.75H), 5.60-5.44(m, 0.25H), 3.70-3.52(m, 0.25H), 3.41(dddd, J=22.4, 15.3, 7.0, 1.3Hz, 0.75H), 3.01-2.80(m, 1H)。LCMS R_T=1.35min, m/z=367.7[M+H]⁺。

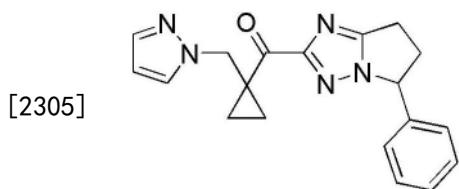


[2301] 步骤4: 环丙基((5S,7S)-7-氟-5-(3-氟-5-(三氟甲基)苯基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基)甲酮

[2302] 在0℃, 在15分钟内, 向N-甲氧基-N-甲基环丙烷甲酰胺(0.271g, 2.04mmol)和2-溴-7-氟-5-[3-氟-5-(三氟甲基)苯基]-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑(0.250g, 0.679mmol)在THF(6.8mL)中的溶液中, 逐滴加入异丙基氯化镁(2.0M, 于THF中, 1.0mL, 2.04mmol)。1小时后, 加入氯化铵饱和水溶液。将水层用乙酸异丙酯(2x20mL)萃取。将合并的有机层用硫酸钠干燥, 浓缩, 并且将粗制残余物通过制备型SFC纯化, 得到经专断归属的环丙基-[7-氟-5-[3-氟-5-(三氟甲基)苯基]-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]甲酮(3.47mg, 0.0097mmol, 1.4%收率)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 7.76(dt, J=8.8, 2.1Hz, 1H), 7.61(s, 1H), 7.47(dt, J=9.4, 1.9Hz, 1H), 6.26(ddd, J=56.2, 7.0, 2.1Hz, 1H), 5.89(ddd, J=8.9, 6.2, 3.4Hz, 1H), 3.86-3.66(dddd, J=25.2, 15.4, 8.5, 7.1Hz, 1H), 3.09-2.93(m, 1H), 2.83(dddd, J=26.1, 15.2, 3.4, 2.2Hz, 1H), 1.16-0.99(m, 4H)。LCMS R_T=5.51min, m/z=358.1[M+H]⁺。

[2303] 制备型SFC信息: 柱: Whelko-01 5μm, (150x21.2mm), 流动相: 二氧化碳(A)/甲醇(B), 等度洗脱程序: 20% B; 流速: 70mL/min, 柱温: 40℃, 波长: 220nm。

[2304] 方法123



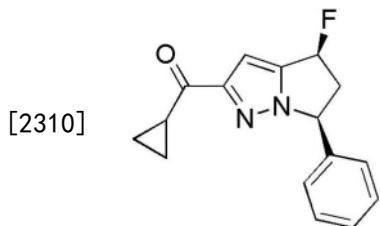
实施例 158

[2306] (1-((1H-吡唑-1-基)甲基)环丙基)(5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基)甲酮

[2307] 根据方法2和3, 由(1R,2R)-2-(1-甲基吡唑-4-基)环丙烷甲酸制备(1-((1H-吡唑-1-基)甲基)环丙基)(5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基)甲酮。将粗制残余物通过制备型HPLC进一步纯化(Gemini-NX C18 50x30 mm, 5μm, 20-60%的在水中的0.1%甲酸/乙腈), 得到终产物(20.2mg, 32%), 为白色固体。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 7.57(d, J=2.2Hz, 1H), 7.44-7.30(m, 4H), 7.26-7.18(m, 2H), 6.16(d, J=2.2Hz, 1H), 5.60(dd, J=8.3, 5.8Hz, 1H), 4.63(q, J=14.4Hz, 2H), 3.22-2.81(m, 2H), 2.61-2.28(m, 1H), 1.70-1.53(m, 2H), 1.35-1.13(m, 3H)。LCMS R_T=4.31min, m/z=334.2(M+H)⁺。LCMS(在水中的5至95%乙腈+0.1%甲酸, 在10分钟内)保留时间4.31min, ESI+实测值[M+H]=334.2

[2308] 另外的手性SFC纯化和分析条件:

[2309] SFC 1

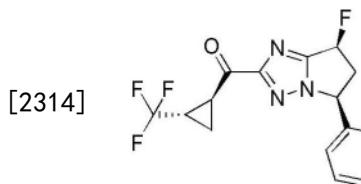


实施例 159

[2311] 环丙基((4S,6S)-4-氟-6-苯基-5,6-二氢-4H-吡咯并[1,2-b]吡唑-2-基)甲酮

[2312] 经专断归属的环丙基((4S,6S)-4-氟-6-苯基-5,6-二氢-4H-吡咯并[1,2-b]吡唑-2-基)甲酮(7.9mg,55%收率)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ7.46-7.28(m,3H),7.28-7.07(m,2H),6.94(d,J=2.6Hz,1H),6.34-5.96(m,1H),5.88-5.51(m,1H),2.94-2.75(m,1H),2.76-2.55(m,1H),2.07(s,1H),1.04-0.74(m,4H)。LC-MS R_T=5.11min,m/z=271.1(M+H)⁺。

[2313] SFC 2

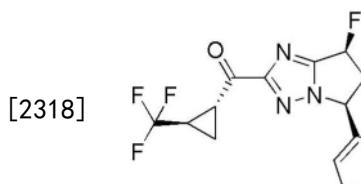


实施例 160

[2315] [外消旋-(5S,7S)-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]-[外消旋-(1S,2S)-2-(三氟甲基)环丙基]甲酮

[2316] 经专断归属的[外消旋-(5S,7S)-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]-[外消旋-(1S,2S)-2-(三氟甲基)环丙基]甲酮(4.2mg,31%收率)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ7.59-7.08(m,5H),6.50-6.06(m,1H),5.93-5.55(m,1H),3.76-3.25(m,1H),2.58(d,J=2.5Hz,1H),1.88-1.15(m,2H)。LC-MS R_T=5.36min,m/z=340.1(M+H)⁺。

[2317] SFC 3

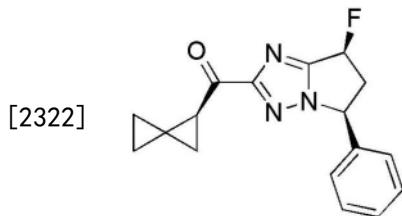


实施例 161

[2319] [外消旋-(5S,7S)-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]-[外消旋-(1R,2R)-2-(三氟甲基)环丙基]甲酮

[2320] 经专断归属的[外消旋-(5S,7S)-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]-[外消旋-(1R,2R)-2-(三氟甲基)环丙基]甲酮(12.2mg,89%收率)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ7.50-7.13(m,5H),6.51-6.05(m,1H),5.93-5.49(m,1H),3.90-3.54(m,1H),2.84-2.59(m,1H),2.62-2.53(m,1H),2.07(s,1H),1.64-1.26(m,2H)。LC-MS R_T=5.40min,m/z=340.1(M+H)⁺。

[2321] SFC 4

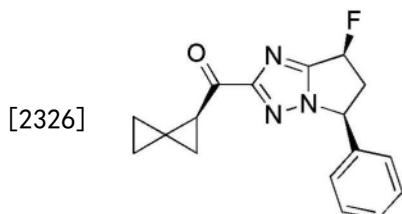


实施例 162

[2323] [外消旋- (5S,7S) -7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]- [外消旋- (2S) -螺[2.2]戊-2-基]甲酮。

[2324] 经专断归属的[外消旋- (5S,7S) -7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]- [外消旋- (2S) -螺[2.2]戊-2-基]甲酮(3.2mg, 39% 收率)。LC-MS $R_T = 4.95\text{min}$, $m/z = 298.1 (\text{M}+\text{H})^+$ 。

[2325] SFC 5



实施例 163

[2327] [外消旋- (5S,7S) -7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]- [外消旋- (2R) -螺[2.2]戊-2-基]甲酮

[2328] 经专断归属的[外消旋- (5S,7S) -7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]- [外消旋- (2R) -螺[2.2]戊-2-基]甲酮(x mg, x % 收率)。LC-MS $R_T = 4.94\text{min}$, $m/z = 298.1 (\text{M}+\text{H})^+$ 。

方法*	仪器	溶剂 A	溶剂 B	初始 B%	最终 B%	$\lambda /$ nM	柱	柱尺 寸	流 速
SFC 1 分析型 峰 1 $R.T = 0.693$ min	Waters UPC	二氧化 碳	MeOH w/ 0.1% NH4OH	10	10	220	Chiraldak IB-N		
SFC 1 制备型 峰 1	PIC 200 Chiral	二氧化 碳	MeOH w/ 0.1% NH4OH	15	15	236	Chiraldak IB-N	150 x 21.2 mm, $5\mu\text{M}$	70
SFC 2 分析型 峰 2 0.900 min	Waters UPC	二氧化 碳	MeOH w/ 0.1% NH4OH	25	25	220	Whelk-O1 S,S		

[2330]	SFC 2 制备型 峰 2	PIC 200 Chiral	二氧化 碳	MeOH w/ 0.1% NH4OH	30	30	220	Whelk-O1 S,S	150 x 21.2 mm, 5μM	70
	SFC 3 分析型 峰 1 0.790 min	Waters UPC	二氧化 碳	MeOH w/ 0.1% NH4OH	25	25	220	Whelk-O1 S,S		
	SFC 3 制备型 峰 1	PIC 200 Chiral	二氧化 碳	MeOH w/ 0.1% NH4OH	30	30	220	Whelk-O1 S,S	150 x 21.2 mm, 5μM	70
	SFC 4 制备型 峰 1	PIC 200 Chiral	二氧化 碳	MeOH	15	15	230	Cellulose- 1	150 x 21.2 mm, 5μM	70
	SFC 5 制备型 峰 2	PIC 200 Chiral	二氧化 碳	MeOH	15	15	230	Chiraldak AD	150 x 21.2 mm, 5μM	70

[2331] *所有柱温为40℃,除了SFC 1制备型(其为30℃)以外。

[2332] RIP1激酶抑制测定(生化测定)

[2333] 如下文所述测试了本发明的化合物抑制RIP1K活性的能力。

[2334] 酶测定:使用Transcreener ADP(腺苷-5'-二磷酸)测定(BellBrook Labs)监测受体相互作用蛋白激酶(RIPK1)催化腺苷-5'-三磷酸(ATP)水解的能力。将来源于杆状病毒感染的昆虫细胞表达系统的纯化的人RIP1激酶结构域(2-375)(50nM)与测试化合物在含有30mM MgCl₂、1mM二硫苏糖醇、50μM ATP、0.002% Brij-35和0.5% 二甲亚砜(DMSO)的50mM Hepes缓冲液(pH 7.5)中温育2小时。通过加入含有另外的12mM EDTA和55ug/mL ADP2抗体和4nM ADP-AlexaFluor®633示踪剂的1X Bell Brooks终止缓冲液B(20mM Hepes(ph7.5)、40mM乙二胺四乙酸和0.02% Brij-35)淬灭反应。与抗体结合的示踪剂被RIP1K反应期间所产生的ADP代替,这导致使用FP酶标仪M1000通过在633nm处的激光激发测量的荧光偏振降低。将分数活性(fractional activity)对测试品浓度作图。使用Genedata Screener软件(Genedata;巴塞尔,瑞士),将数据拟合至紧密-结合表观抑制常数(K_i^{app}) Morrison方程[Williams, J.W. 和 Morrison, J.F. (1979) The kinetics of reversible tight-binding inhibition. Methods Enzymol 63:437-67]。以下方程用于计算分数活性

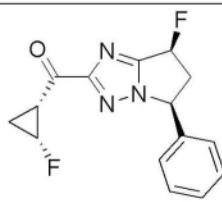
和 K_i^{app} :

$$[2335] \text{ 分数活性} = \frac{v_i}{v_o} = 1 - \frac{([E]_T + [I]_T + K_i^{app}) - \sqrt{([E]_T + [I]_T + K_i^{app})^2 - 4[E]_T[I]_T}}{2[E]_T}$$

[2336] 其中 $[E]_T$ 和 $[I]_T$ 分别是活性酶和测试品的总浓度。

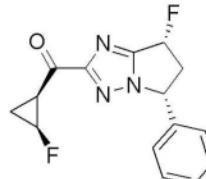
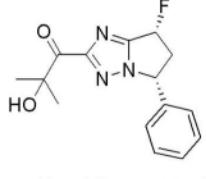
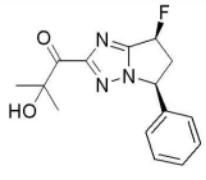
[2337] 在表1和2中提供本发明的示例性化合物,连同它们的物理化学表征和体外RIP1激酶抑制活性数据。每张表的第一栏中的“方法”是指用于制备如在以上实施例中示出的每种化合物的一种或多种合成方法。在某些实施例中,对于某些立体异构体提供了手性柱保留时间(min)。除非另有说明,否则每个结构中示出的立体化学表示单个立体异构体的相对构型,并且绝对构型(即“R”和/或“S”)是经专断归属的。在一些实施方案中,在方法描述为包括立体异构体的分离时,提供表1或表2的化合物的单一立体异构体。

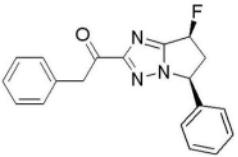
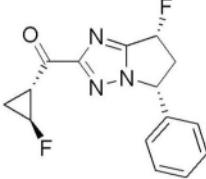
[2338] 表1

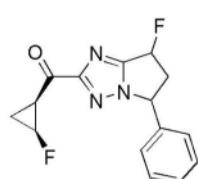
K_i (uM) 方法	实 施 例 #	结构	^1H NMR	MS (m/z) R.T.
[2339] 0.014 方法 1	1	 <p>((5S,7S)-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-</p>	^1H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.44 – 7.39 (m, 3H), 7.30 – 7.28 (m, 2H), 6.20 – 6.18 (m, 0.5H), 6.06 – 6.04 (m, 0.5H), 5.65 – 5.64	290.1 1.654 min

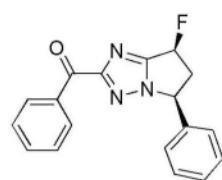
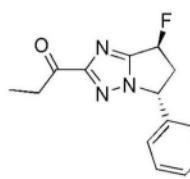
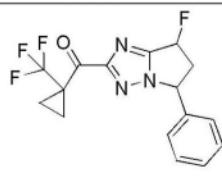
[2340]

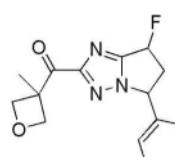
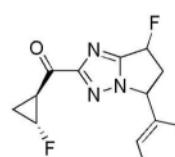
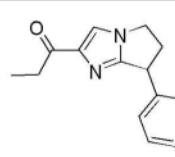
		基)((1R,2R)-2-氟环丙基)甲酮	(m, 1H), 5.04 – 5.02 (m, 0.5H), 4.90 – 4.87 (m, 0.5H), 3.80 – 3.74 (m, 1H), 3.25 – 3.21 (m, 1H), 2.88 – 2.81 (m, 1H), 2.03 – 1.96 (m, 1H), 1.34 – 1.28 (m, 1H)。	
0.053	2		¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.44 – 7.38 (m, 3H), 7.30 – 7.28 (m, 2H), 6.21 – 6.18 (m, 0.5H), 6.06 – 6.05 (m, 0.5H), 5.66 – 5.65 (m, 1H), 5.05 – 5.04 (m, 0.5H), 4.90 – 4.87 (m, 0.5H), 3.82 – 3.74 (m, 1H), 3.23 – 3.20 (m, 1H), 2.88 – 2.82 (m, 1H), 2.02 – 1.96 (m, 1H), 1.34 – 1.30	290.1
>10	3		¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 7.44 – 7.37 (m, 3H), 7.28 – 7.27 (m, 2H), 6.13 – 6.11 (m, 1H), 5.99 – 5.97 (m, 1H), 5.53 – 5.50 (m, 1H), 3.69 – 3.63 (m, 1H), 3.27 – 3.23 (m, 1H), 3.03 – 2.96	289.9 0.849 min

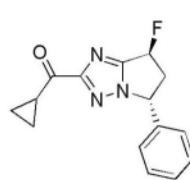
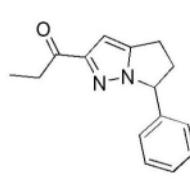
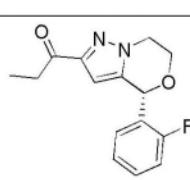
			(m, 1H), 2.23 – 2.16 (m, 1H), 1.29 – 1.24 (m, 1H)。	
>10 方法 2 [2341]	4		¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 7.44 – 7.39 (m, 3H), 7.28 – 7.27 (m, 2H), 6.13 – 6.11 (m, 1H), 5.99 – 5.97 (m, 1H), 5.53 – 5.49 (m, 1H), 3.69 – 3.61 (m, 1H), 3.27 – 3.24 (m, 1H), 3.03 – 2.96 (m, 1H), 2.23 – 2.15 (m, 1H), 1.29 – 1.24 (m, 1H)。	289.9 0.846 min,
0.023 方法 SP 5	5		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 7.50 – 7.33 (m, 2H), 7.29 – 7.14 (m, 2H), 6.40 – 6.05 (m, 1H), 5.81 – 5.63 (m, 1H), 5.23 (s, 1H), 2.98 – 2.56 (m, 1H), 1.51 (s, 3H), 1.48 (s, 3H)。	290.1 4.029 min
3.4 方法 SP 6	6		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 7.47 – 7.31 (m, 3H), 7.30 – 7.12 (m, 2H), 6.37 – 6.01 (m, 1H), 5.82 –	290.1 4.029 min

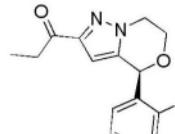
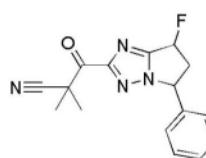
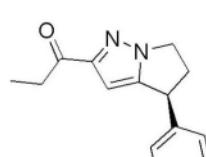
		-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基丙-1-酮 (相对的, 绝对立体化学未知)	5.53 (m, 1H), 5.23 (s, 1H), 2.85 – 2.59 (m, 1H), 1.52 – 1.47 (m, 6H)。	
0.0122 方法 3 [2342]	7	 2-苯基-1-[外消旋-(5S,7S)-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]乙酮	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.57 – 7.15 (m, 10H), 6.25 (ddd, J = 56.4, 7.2, 1.9 Hz, 1H), 5.75 (ddd, J = 9.1, 6.5, 3.0 Hz, 1H), 4.34 (s, 2H), 3.75 (dddd, J = 26.1, 15.5, 8.5, 7.1 Hz, 1H), 2.72 (dddd, J = 26.9, 15.4, 3.2, 1.9 Hz, 1H)。	322.1 5.24 min
>10 方法 4	8	 ((5R,7R)-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基)((1R,2S)-2-氟环丙基)甲酮	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 7.43 – 7.39 (m, 3H), 7.28 – 7.27 (m, 2H), 6.12 – 5.97 (m, 1H), 5.54 – 5.50 (m, 1H), 5.03 – 4.87 (m, 1H), 3.69 – 3.51 (m, 1H), 3.04 – 2.97 (m, 2H), 1.70 – 1.62 (m, 1H), 1.62 – 1.52 (m, 2H)。	289.9 0.865 min
>10 方法 4	9	 ((5R,7R)-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基)((1R,2S)-2-氟环丙基)甲酮	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 7.43 – 7.39 (m, 3H), 7.28 – 7.27 (m, 2H), 6.13 – 5.97 (m, 2H)。	289.9 0.866 min,

		-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基)((1S,2R)-2-氟环丙基)甲酮	(m, 1H), 5.54 – 5.51 (m, 1H), 5.02 – 4.84 (m, 1H), 3.69 – 3.53 (m, 2H), 3.03 – 2.97 (m, 1H), 1.70 – 1.63 (m, 2H)。		
0.116 [2343]	方法 5	10	 (7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基)-[外消旋-(1S,2S)-2-氟环丙基]甲酮	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.44 – 7.37 (m, 3H), 7.29 – 7.27 (m, 2H), 6.19 – 6.18 (m, 0.5H), 6.04 – 6.03 (m, 0.5H), 5.67 – 5.61 (m, 1H), 5.08 – 4.89 (m, 1H), 3.81 – 3.70 (m, 1H), 3.26 – 3.16 (m, 1H), 2.91 – 2.75 (m, 1H), 2.07 – 1.90 (m, 1H), 1.36 – 1.29 (m, 1H)	290.1 1.038 min
0.078	方法 6	11	 (2,2-二氟环丙基)-(7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基)甲酮	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.44 – 7.39 (m, 3H), 7.30 – 7.29 (m, 2H), 6.21 – 6.05 (m, 1H), 5.69 – 5.64 (m, 1H), 3.84 – 3.74 (m, 2H), 2.90 – 2.82 (m, 1H), 2.32 – 2.27 (m, 1H), 1.97 – 1.90 (m, 1H)。	307.9 0.875 min

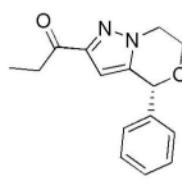
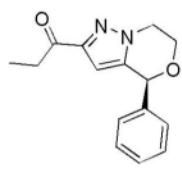
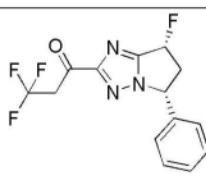
0.0212 方法 7	12		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.20 – 8.12 (m, 2H), 7.74 – 7.65 (m, 1H), 7.61 – 7.52 (m, 2H), 7.48 – 7.33 (m, 3H), 7.32 – 7.24 (m, 2H), 6.28 (ddd, J = 56.4, 7.2, 1.9 Hz, 1H), 5.78 (ddd, J = 8.5, 6.5, 3.1 Hz, 1H), 3.78 (dddd, J = 25.8, 15.4, 8.5, 7.1 Hz, 1H), 2.74 (dddd, J = 26.7, 15.2, 3.2, 2.0 Hz, 1H)。	308.1 5.04 min
[2344] 0.193 方法 8	13		¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.44 – 7.38 (m, 3H), 7.30 – 7.26 (m, 2H), 6.27 – 6.26 (m, 0.5H), 6.14 – 6.12 (m, 0.5H), 5.87 – 5.84 (m, 1H), 3.44 – 3.41 (m, 1H), 3.12 – 3.02 (m, 3H), 1.16 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。	260.1 0.840 min
0.0112 方法 9	14		¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.43 – 7.35 (m, 3H), 7.24 – 7.22 (m, 2H), 6.15 – 5.99 (m, 1H), 5.61 – 5.60 (m, 1H), 3.77 – 3.68 (m, 1H)	339.9 0.933 min,

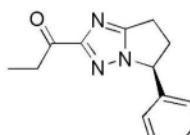
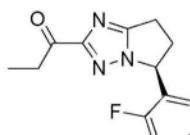
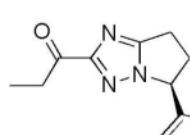
		基)-[1-(三氟甲基)环丙基]甲酮	(m, 1H), 2.84 – 2.77 (m, 1H), 2.27 – 2.17 (m, 2H), 1.60 – 1.55 (m, 2H)。	
0.030 方法 10	15		¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.43 – 7.37 (m, 3H), 7.26 – 7.23 (m, 2H), 6.17 – 6.01 (m, 1H), 5.65 – 5.63 (m, 1H), 5.08 – 5.03 (m, 2H), 4.52 – 4.48 (m, 2H), 3.78 – 3.70 (m, 1H), 2.86 – 2.76 (m, 1H), 1.75 (s, 3H)。	302.0 0.816 min
[2345]	0.0236 方法 11		¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 7.42 – 7.37 (m, 3H), 7.28 – 7.27 (m, 2H), 6.13 – 5.97 (m, 1H), 5.54 – 5.52 (m, 1H), 5.03 – 4.85 (m, 1H), 3.71 – 3.51 (m, 2H), 3.04 – 2.94 (m, 1H), 1.70 – 1.62 (m, 2H)。	289.9 0.862 min
0.94 方法 12	17		¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.86 (s, 1H), 7.35 – 7.31 (m, 2H), 7.30 – 7.21 (m, 3H), 4.42 – 4.38 (m, 1H), 4.25 – 4.23 (m,	241.1 0.634 min

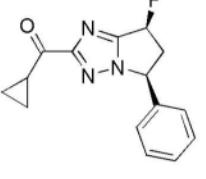
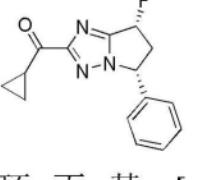
			1H), 4.20 – 4.11 (m, 1H), 3.12 – 3.10 (m, 1H), 2.89 – 2.83 (m, 2H), 2.58 – 2.50 (m, 1H), 1.14 – 1.10 (m, 3H)	
0.235 方法 13 [2346]	18		¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.44 – 7.40 (m, 3H), 7.30 – 7.26 (m, 2H), 6.29 – 6.26 (m, 0.5H), 6.14 – 6.12 (m, 0.5H), 5.92 – 5.87 (m, 1H), 3.44 – 3.41 (m, 1H), 3.01 – 3.02 (m, 2H), 1.19 – 1.16 (m, 2H), 1.12 – 1.09 (m, 2H).	272.0 0.849 min
0.0442 方法 14	19		¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.39 – 7.30 (m, 3H), 7.11 – 7.09 (m, 2H), 6.60 (s, 1H), 5.54 – 5.50 (m, 1H), 3.11 – 3.01 (m, 3H), 2.95 – 2.89 (m, 2H), 2.52 – 2.48 (m, 1H), 1.11 (t, J = 7.2 Hz, 3H)	241.2 1.858 min
>10 方法 15	20		¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.40 – 7.34 (m, 2H), 7.16 – 7.14	275.2 1.755 min

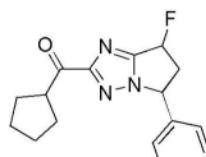
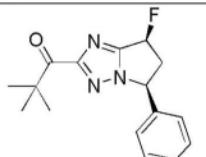
		1-[外消旋-(4R)-4-(2-氟苯基)-6,7-二氢-4H-吡唑并[5,1-c][1,4]噁嗪-2-基]丙-1-酮	(m, 2H), 6.22 (s, 1H), 6.08 (s, 1H), 4.41 – 4.15 (m, 4H), 3.00 – 2.92 (m, 2H), 1.10 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H)。	
0.198 方法 15	21		¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.40 – 7.34 (m, 2H), 7.16 – 7.14 (m, 2H), 6.22 (s, 1H), 6.07 (s, 1H), 4.42 – 4.18 (m, 4H), 2.96 – 2.92 (m, 2H), 1.10 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H)。	275.2 1.761 min
[2347] 0.0331 方法 16	22		¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 7.44 – 7.38 (m, 3H), 7.27 – 7.25 (m, 2H), 6.15 – 6.13 (m, 0.5H), 6.01 – 5.99 (m, 0.5H), 5.57 – 5.56 (m, 1H), 3.74 – 3.63 (m, 1H), 3.06 – 2.95 (m, 1H), 1.81 (s, 3H), 1.78 (s, 3H)。	299.2 1.734 min
2.18 方法 17	23		¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.35 – 7.22 (m, 5H), 6.43 (s, 1H), 4.51 – 4.38 (m, 1H), 4.37 – 4.33 (m, 1H), 4.25 – 4.22 (m, 1H), 3.14 – 3.12 (m, 1H),	241.0 0.838 min

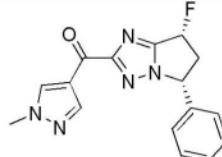
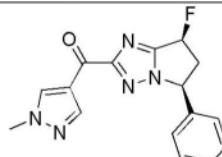
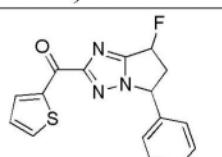
			3.02 – 2.96 (m, 2H), 2.58 – 2.54 (m, 1H), 1.16 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H)。	
>10 方法 17 [2348]	24		¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.32 – 7.21 (m, 5H), 6.43 (s, 1H), 4.50 – 4.37 (m, 1H), 4.36 – 4.33 (m, 1H), 4.24 – 4.22 (m, 1H), 3.13 – 3.10 (m, 1H), 2.99 – 2.95 (m, 2H), 2.57 – 2.53 (m, 1H), 1.15 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H)。	240.9 0.843 min
0.0899 方法 18	25		¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.43 – 7.37 (m, 3H), 7.27 – 7.25 (m, 2H), 6.20 – 6.03 (m, 1H), 5.66 – 5.57 (m, 1H), 3.79 – 3.71 (m, 1H), 2.87 – 2.77 (m, 1H), 1.60 (s, 3H), 1.56 (s, 3H)。	290.1 0.771 min
0.038 方法 19	26		¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.41 – 7.37 (m, 3H), 7.24 – 7.23 (m, 2H), 6.15 – 6.13 (m, 0.5H), 6.01 – 5.99 (m, 0.5H), 5.60 – 5.59 (m, 0.5H)。	286.1 1.068 min

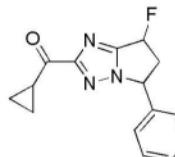
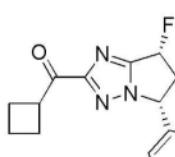
		基)-(1-甲基环丙基)甲酮	(m, 1H), 3.76 – 3.68 (m, 1H), 2.84 – 2.74 (m, 1H), 1.82 – 1.76 (m, 2H), 1.41 (s, 3H), 0.97 – 0.92 (m, 2H)		
>10	27		¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.39 – 7.37 (m, 5H), 6.21 (s, 1H), 5.82 (s, 1H), 4.42 – 4.36 (m, 2H), 4.31 – 4.25 (m, 1H), 4.21 – 4.19 (m, 1H), 3.00 – 2.92 (m, 2H), 1.13 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H)。	257.1 1.023 min	
[2349]	0.237		¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.39 – 7.37 (m, 5H), 6.21 (s, 1H), 5.82 (s, 1H), 4.42 – 4.36 (m, 2H), 4.30 – 4.28 (m, 1H), 4.21 – 4.18 (m, 1H), 3.00 – 2.95 (m, 2H), 1.13 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H)。	257.1 1.026 min	
0.134	方法 21	29		¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.40 – 7.37 (m, 3H), 7.28 – 7.26 (m, 2H), 6.19 – 6.17 (m, 0.5H), 6.05 – 6.03 (m, 0.5H), 5.65 – 5.63 (m, 1H), 4.09 – 4.01	314.1 1.072 min

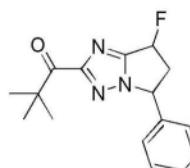
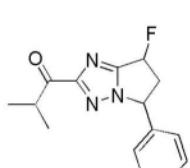
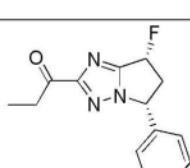
		丙-1-酮	(m, 2H), 3.78 – 3.29 (m, 1H), 2.89 – 2.77 (m, 1H)。	
0.0215 方法 22	30		¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 7.42 – 7.32 (m, 3H), 7.12 – 7.10 (m, 2H), 5.49 (dd, <i>J</i> = 5.6, 8.4 Hz, 1H), 3.31 – 3.21 (m, 1H), 3.17 – 3.01 (m, 4H), 2.72 – 2.64 (m, 1H), 1.21 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H)。	242.2 1.523 min
[2350] 0.00739 方法 23	31		¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.45 – 7.35 (m, 1H), 7.20 – 7.12 (m, 3H), 5.80 – 5.75 (m, 1H), 3.30 – 3.28 (m, 1H), 3.15 – 3.05 (m, 2H), 3.01 – 2.97 (m, 2H), 2.72 – 2.66 (m, 1H), 1.12 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H)。	260.1 0.977 min
0.737 方法 24	32		¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 7.34 – 7.31 (m, 3H), 6.90 – 6.87 (m, 2H), 5.63 – 5.61 (m, 0.5H), 5.59 – 5.57 (m, 1H), 5.46 – 5.44 (m, 0.5H), 3.42 – 3.28 (m, 1H), 3.26 – 3.21 (m, 1H)。	260.1 0.977 min

			(m, 1H), 3.03 – 3.01 (m, 2H), 1.16 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。	
2.36 方法 25 [2351]	33		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.69 – 8.65 (m, 1H), 8.00 – 7.90 (m, 2H), 7.62 – 7.59 (m, 1H), 7.42 – 7.30 (m, 3H), 7.25 – 7.20 (m, 2H), 6.30 – 6.22 (m, 0.5H), 6.18 – 6.14 (m, 0.5H), 5.75 – 5.55 (m, 1H), 3.77 – 3.67 (m, 1H), 2.74 – 2.45 (m, 1H)。	309.1 1.510 min
0.0036 方法 26	34		¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.44 – 7.27 (m, 5H), 6.20 – 6.17 (m, 0.5H), 6.06 – 6.03 (m, 0.5H), 5.66 – 5.64 (m, 1H), 3.79 – 3.71 (m, 1H), 3.05 – 3.02 (m, 1H), 3.01 – 2.81 (m, 1H), 1.19 – 1.09 (m, 4H)。	272.0 0.817 min
>9.4 方法 26	35		¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.44 – 7.38 (m, 3H), 7.29 – 7.27 (m, 2H), 6.19 (d, J = 5.6 Hz, 0.5H), 6.05 (d,	271.9 0.816 min

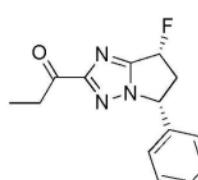
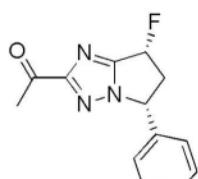
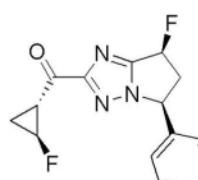
		-6,7- 二 氢 -5H- 吡 喹 并 [1,2-b][1,2,4]三 噻 -2- 基] 甲 酮	$J = 5.2 \text{ Hz}, 0.5\text{H}), 5.66$ $- 5.62 (\text{m}, 1\text{H}), 3.79 -$ $3.71 (\text{m}, 1\text{H}), 3.05 -$ $3.02 (\text{m}, 1\text{H}), 3.01 -$ $2.81 (\text{m}, 1\text{H}), 1.29 -$ $1.09 (\text{m}, 4\text{H})$	
0.0188 方法 27 [2352]	36		$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ 7.44 – 7.40 (m, 3H), 7.28 – 7.26 (m, 2H), 6.19 – 6.17 (m, 0.5H), 6.05 – 6.03 (m, 0.5H), 5.64 – 5.63 (m, 1H), 3.89 – 3.68 (m, 2H), 2.88 – 2.75 (m, 1H), 2.02 – 1.60 (m, 8H)。	300.2 2.070 min
2.83 方法 SP 37	37		未生成 NMR	288.1 5.26 min
0.00417 方法 SP 38	38		未生成 NMR	288.1 5.26 min

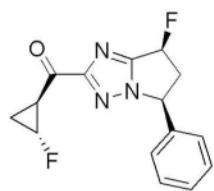
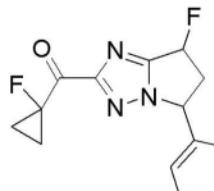
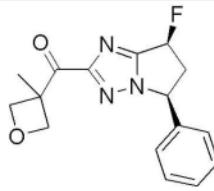
		-(5R,7R)-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]丙-1-酮 (相对的, 绝对立体化学未知)		
0.225 方法 SP 39 [2353]	39	 (1-甲基吡唑-4-基)-[外消旋-(5R,7R)-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]甲酮 (相对的, 绝对立体化学未知)	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.69 (s, 1H), 8.18 (d, J = 0.7 Hz, 1H), 7.48 – 7.34 (m, 3H), 7.30 – 7.22 (m, 2H), 6.43 – 6.09 (m, 1H), 5.88 – 5.62 (m, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.87 – 3.58 (m, 1H)。	312.1 3.99 min
>10 方法 SP 40	40	 (1-甲基吡唑-4-基)-[外消旋-(5S,7S)-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]甲酮 (相对的, 绝对立体化学未知)	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.68 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.48 – 7.33 (m, 3H), 7.32 – 7.06 (m, 2H), 6.43 – 6.08 (m, 1H), 5.92 – 5.62 (m, 1H), 3.93 (s, 3H), 2.96 – 2.57 (m, 1H)。	312.1 3.99 min
0.0267 方法 28	41	 (外消旋-(5S,7S)-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基)丙-1-酮	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.50 – 8.49 (m, 1H), 7.96 – 7.94 (m, 1H), 7.49 – 7.35 (m, 1H)	314.1 0.891 min

		苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基)-(2-噻吩基)甲酮	(m, 3H), 7.35 – 7.27 (m, 2H), 7.26 – 7.20 (m, 1H), 6.24 – 6.22 (m, 0.5H), 6.10 – 6.08 (m, 0.5H), 5.74 – 5.68 (m, 1H), 3.86 – 3.72 (m, 1H), 2.91 – 2.79 (m, 1H)。	
0.0468 方法 26 [2354]	42		¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.45 – 7.35 (m, 3H), 7.27 – 7.25 (m, 2H), 6.18 – 6.15 (m, 0.5H), 6.05 – 6.00 (m, 0.5H), 5.65 – 5.60 (m, 1H), 3.77 – 3.65 (m, 1H), 3.05 – 2.95 (m, 1H), 2.90 – 2.70 (m, 1H), 1.17 – 1.13 (m, 2H), 1.10 – 1.05 (m, 2H)	272.3 1.031 min
0.012 方法 29	43		¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.40 – 7.30 (m, 3H), 7.25 – 7.21 (m, 2H), 6.15 – 6.10 (m, 0.5H), 6.01 – 5.95 (m, 0.5H), 5.60 – 5.55 (m, 1H), 4.15 – 4.07 (m, 1H), 3.74 – 3.65 (m, 1H), 2.80 – 2.70 (m, 1H), 2.35 – 2.20	286.0 0.883 min

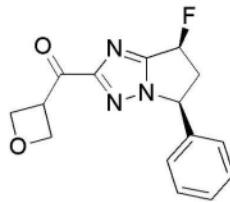
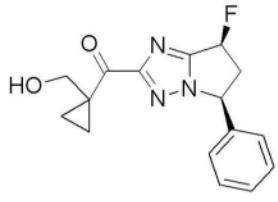
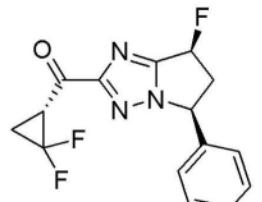
			(m, 3H), 2.20 – 2.15 (m, 1H), 2.12 – 2.00 (m, 1H), 1.90 – 1.85 (m, 1H)。	
0.0115 方法 30	44		¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.42 – 7.36 (m, 3H), 7.36 – 7.23 (m, 2H), 6.16 – 6.13 (m, 0.5H), 6.02 – 5.99 (m, 0.5H), 5.65 – 5.61 (m, 1H), 3.77 – 3.68 (m, 1H), 2.85 – 2.73 (m, 1H), 1.35 (s, 9H)。	288.0 0.907 min
[2355]	0.0143 方法 31		¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.46 – 7.36 (m, 3H), 7.28 – 7.26 (m, 2H), 6.18 – 6.16 (m, 0.5H), 6.05 – 6.02 (m, 0.5H), 5.65 – 5.61 (m, 1H), 3.78 – 3.72 (m, 1H), 3.64 – 3.61 (m, 1H), 2.87 – 2.76 (m, 1H), 1.19 (d, J = 7.2 Hz, 3H), 1.17 (d, J = 6.8 Hz, 3H)。	274.2 1.971 min,
1.21 方法 32	46		¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.42 – 7.32 (m, 3H), 7.27 – 7.23 (m, 2H), 6.17 – 6.14 (m, 0.5H), 6.03 – 6.00	260.0 0.817 min,

		咯并[1,2-b][1,2,4]三唑 -2-基]丙-1-酮	(m, 0.5H), 5.62 – 5.58 (m, 1H), 3.80 – 3.70 (m, 1H), 3.06 – 3.00 (m, 2H), 2.82 – 2.78 (m, 1H), 1.13 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H)。	
0.00356 [2356]	方法 32 47		¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.43 – 7.32 (m, 3H), 7.27 – 7.23 (m, 2H), 6.17 – 6.14 (m, 0.5H), 6.02 – 6.00 (m, 0.5H), 5.65 – 5.58 (m, 1H), 3.84 – 3.64 (m, 1H), 3.06 – 3.00 (m, 2H), 2.88 – 2.69 (m, 1H), 1.13 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H)	260.0 0.822 min
0.416	方法 33 48		¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.61 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.46 – 7.34 (m, 3H), 7.32 – 7.25 (m, 2H), 6.22 – 6.19 (m, 0.5H), 6.08 – 6.05 (m, 0.5H), 5.72 – 5.65 (m, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.85 – 3.70 (m, 1H), 2.90 – 2.75 (m, 1H)。	311.9 0.791 min,

0.0236 方法 32	49		¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.38 – 7.35 (m, 3H), 7.25 – 7.23 (m, 2H), 6.15 – 6.13 (m, 0.5H), 6.01 – 5.99 (m, 0.5H), 5.59 – 5.53 (m, 1H), 3.77 – 3.67 (m, 1H), 3.05 – 2.99 (m, 2H), 2.84 – 2.73 (m, 1H), 1.13 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H)。	260.2 1.038 min,
0.0767 [2357] 方法 34	50		¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.41 – 7.35 (m, 3H), 7.26 – 7.24 (m, 2H), 6.16 – 6.14 (m, 0.5H), 6.01 – 6.00 (m, 0.5H), 5.62 – 5.58 (m, 1H), 3.77 – 3.68 (m, 1H), 2.85 – 2.74 (m, 1H), 2.55 (s, 3H)。	246.2 0.954 min
0.003 方法 35	51		¹ H NMR (400MHz, CD ₃ OD) δ 7.51 – 7.33 (m, 3H), 7.32 – 7.20 (m, 2H), 6.21 – 6.04 (m, 1H), 5.70 – 5.62 (m, 1H), 5.00 – 4.82 (m, 1H), 3.83 – 3.70 (m, 1H), 3.47 – 3.42 (m, 1H), 2.90 – 2.77 (m, 1H), 1.74 – 1.63 (m, 1H),	290.1 1.756 min

			(m, 1H), 1.60 – 1.52 (m, 1H)。	
0.005 方法 35	52		1H NMR (400MHz, CD3OD) δ 7.51 – 7.33 (m, 3H), 7.30 – 7.28 (m, 2H), 6.21 – 6.03 (m, 1H), 5.68 – 5.64 (m, 1H), 5.02 – 4.94 (m, 1H), 4.84 – 4.80 (m, 1H), 3.84 – 3.70 (m, 1H), 3.47 – 3.44 (m, 1H), 2.90 – 2.78 (m, 1H), 1.73 – 1.62 (m, 1H), 1.60 – 1.52 (m, 1H)。	290.1 1.765m in
[2358]	0.0224 方法 36		1H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 7.41 – 7.37 (m, 3H), 7.23 – 7.21 (m, 2H), 6.09 – 6.07 (m, 0.5H), 5.96 – 5.93 (m, 0.5H), 5.51 – 5.50 (m, 1H), 3.67 – 3.58 (m, 1H), 3.00 – 2.90 (m, 1H), 1.92 – 1.88 (m, 2H), 1.62 – 1.58 (m, 2H)。	290.1 1.726 min
0.028 方法 37	54		1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 7.43 – 7.37 (m, 3H), 7.25 – 7.23 (m, 2H), 6.17 – 6.15	302.1 0.675 min

		基)-[(5S,7S)-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]甲酮	(m, 0.5H), 6.03 – 6.01 (m, 0.5H), 5.65 – 5.62 (m, 1H), 5.09 – 5.02 (m, 2H), 4.52 – 4.26 (m, 2H), 3.78 – 3.70 (m, 1H), 2.86 – 2.76 (m, 1H), 1.74 (s, 3H)。	
>10 方法 38 [2359]	55		1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 7.43 – 7.37 (m, 3H), 7.25 – 7.23 (m, 2H), 6.17 – 6.15 (m, 0.5H), 6.03 – 6.01 (m, 0.5H), 5.65 – 5.62 (m, 1H), 5.09 – 5.02 (m, 2H), 4.52 – 4.26 (m, 2H), 3.78 – 3.70 (m, 1H), 2.86 – 2.76 (m, 1H), 1.74 (s, 3H)。	302.1 0.678 min,
0.221 方法 39	56		1H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 7.43 – 7.39 (m, 3H), 7.27 – 7.26 (m, 2H), 6.12 – 5.96 (m, 1H), 5.53 – 5.49 (m, 1H), 4.02 – 3.99 (m, 2H), 3.82 – 3.80 (m, 2H), 3.70 – 3.61 (m, 1H), 3.07 – 3.05 (m, 1H), 3.02 – 2.95 (m, 1H), 2.45 – 2.43 (m, 2H)。	313.9 0.821 min

0.0423 方法 40	57		1H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 7.43 – 7.40 (m, 3H), 7.27 – 7.23 (m, 2H), 6.11 – 5.95 (m, 1H), 5.50 – 5.49 (m, 1H), 4.97 – 4.90 (m, 4H), 4.72 – 4.68 (m, 1H), 3.68 – 3.59 (m, 1H), 3.03 – 2.92 (m, 1H)。	287.9 0.782 min,
[2360] 0.0287 方法 41	58		1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 7.43 – 7.37 (m, 3H), 7.27 – 7.25 (m, 2H), 6.17 – 6.15 (m, 0.5H), 6.03 – 6.01 (m, 0.5H), 5.63 – 5.61 (m, 1H), 3.96 – 3.85 (m, 2H), 3.77 – 3.71 (m, 1H), 2.86 – 2.75 (m, 1H), 1.71 – 1.67 (m, 2H), 1.10 – 1.07 (m, 2H)。	302.1 0.648 min
0.0032 方法 42	59		1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 7.45 – 7.41 (m, 3H), 7.30 – 7.28 (m, 2H), 6.21 – 6.19 (m, 0.5H), 6.07 – 6.05 (m, 0.5H), 5.66 – 5.65 (m, 1H), 3.87 – 3.74 (m, 2H), 2.89 – 2.79	308.1 1.822 min

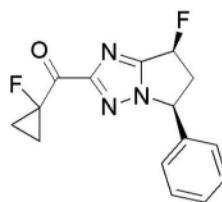
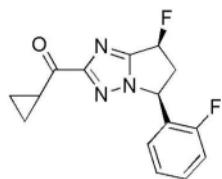
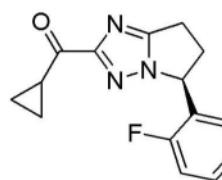
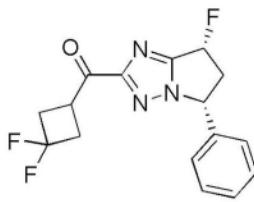
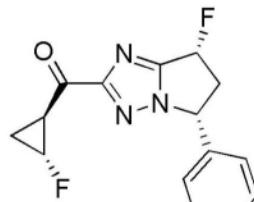
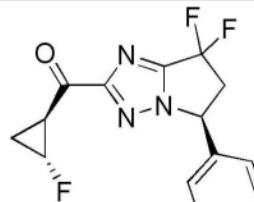
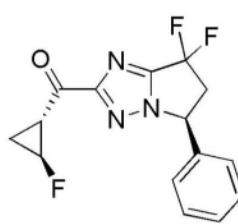
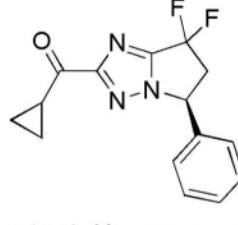
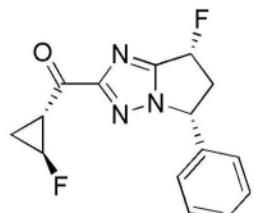
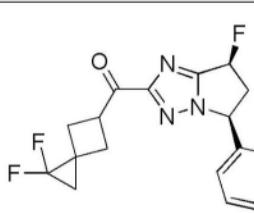
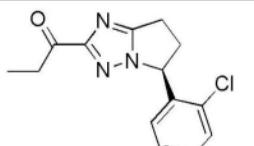
		甲酮	(m, 1H), 2.33 – 2.28 (m, 1H), 1.98 – 1.97 (m, 1H)。	
0.0183 方法 42 [2361]	60	 [(1S)-2,2-二氟环丙基]-[(5S,7S)-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]甲酮	1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 7.42 – 7.38 (m, 3H), 7.31 – 7.29 (m, 2H), 6.21 – 6.19 (m, 0.5H), 6.07 – 6.05 (m, 0.5H), 5.68 – 5.66 (m, 1H), 3.85 – 3.76 (m, 2H), 2.86 – 2.83 (m, 1H), 2.32 – 2.28 (m, 1H), 1.96 – 1.93 (m, 1H)。	308.1 1.834m in
0.0003 方法 43 [2362]	61	 (1-氟环丙基)-[(5S,7S)-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]甲酮	1H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 7.40 – 7.37 (m, 3H), 7.23 – 7.21 (m, 2H), 6.09 – 6.07 (m, 0.5H), 5.96 – 5.94 (m, 0.5H), 5.51 – 5.49 (m, 1H), 3.67 – 3.58 (m, 1H), 3.00 – 2.90 (m, 1H), 1.92 – 1.88 (m, 2H), 1.62 – 1.60 (m, 2H)。	290.1 1.736 min

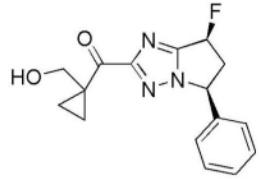
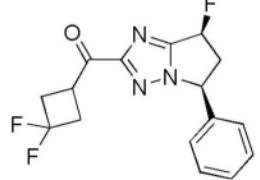
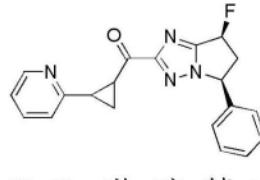
表2

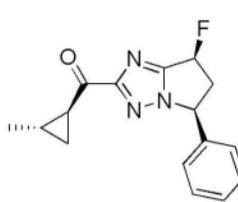
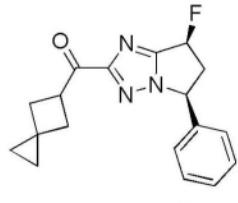
方法	实 施 例#	结构	¹ H NMR	MS (m/z) R.T.
0.004 方法 44 [2363]	62	 <p>环丙基-[<i>(5S,7S)</i>-7-氟-5-(2-氟苯基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]甲酮</p>	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.47 – 7.41 (m, 1H), 7.25 – 7.18 (m, 2H), 7.16 – 7.13 (m, 1H), 6.22 – 6.06 (m, 1H), 5.92 – 5.88 (m, 1H), 3.85 – 3.78 (m, 1H), 3.08 – 3.02 (m, 1H), 2.93 – 2.78 (m, 1H), 1.22 – 1.17 (m, 1H), 1.15 – 1.09 (m, 2H), 1.09 – 1.01 (m, 2H)。	290.2 1.043 min
0.01 方法 45	63	 <p>环丙基-[外消旋-<i>(5S</i>)-5-(2-氟苯基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]甲酮</p>	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.44 – 7.35 (m, 1H), 7.23 – 7.16 (m, 3H), 5.81 – 5.77 (m, 1H), 3.37 – 3.29 (m, 1H), 3.21 – 3.03 (m, 2H), 2.99 – 2.93 (m, 2H), 2.77 – 2.65 (m, 1H), 1.16 – 1.09 (m, 1H), 1.09 – 1.00 (m, 2H), 1.00 – 0.92 (m, 2H)。	272.1 0.699 min

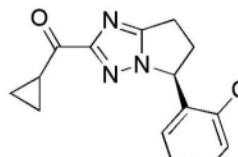
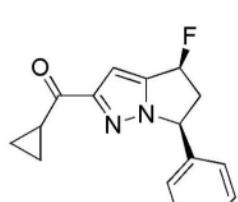
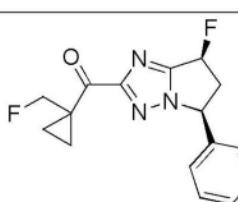
0.78 方法 46	64		(3,3-二氟环丁基)-[(5R,7R)-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]甲酮	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.43 – 7.38 (m, 3H), 7.29 – 7.27 (m, 2H), 6.19 – 6.17 (m, 0.5H), 6.05 – 6.03 (m, 0.5H), 5.64 – 5.63 (m, 1H), 3.94 – 3.93 (m, 1H), 3.79 – 3.75 (m, 1H), 2.90 – 2.82 (m, 5H)。	322.1 1.904 min	
[2364]	0.68 方法 35	65		[(1S,2R)-2-氟环丙基]-[(5R,7R)-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]甲酮	¹ H NMR (400MHz, CD ₃ OD) δ 7.51 – 7.33 (m, 3H), 7.30 – 7.28 (m, 2H), 6.21 – 6.03 (m, 1H), 5.68 – 5.64 (m, 1H), 5.02 – 4.94 (m, 1H), 4.84 – 4.80 (m, 1H), 3.84 – 3.70 (m, 1H), 3.47 – 3.44 (m, 1H), 2.90 – 2.78 (m, 1H), 1.73 – 1.62 (m, 1H), 1.60 – 1.52 (m, 1H)。	290.1 1.765 min
0.0033 方法 47	66		[(5S)-7,7-二氟-5-苯基-5,6-二氢吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]甲酮	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.49 – 7.44 (m, 3H), 7.33 – 7.30 (m, 2H), 5.99 – 5.92 (m, 1H), 5.02 – 5.00 (m, 0.5H), 4.86 – 4.82 (m, 0.5H), 3.89 – 3.86 (m, 0.5H)。	308.0 0.822 min	

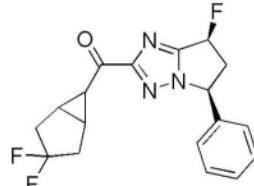
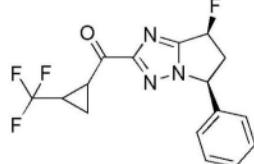
		基]-[(1S,2R)-2-氟环丙基]甲酮	(m, 1H), 3.51 – 3.47 (m, 1H), 3.34 – 3.33 (m, 0.5H), 3.32 – 3.22 (m, 0.5H), 1.78 – 1.70 (m, 1H), 1.63 – 1.57 (m, 1H)。	
0.027 方法 47 [2365]	67	 [(5S)-7,7-二氟-5-苯基-5,6-二氢吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]-[(1R,2S)-2-氟环丙基]甲酮	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.47 – 7.43 (m, 3H), 7.31 – 7.29 (m, 2H), 5.98 – 5.94 (m, 1H), 5.05 – 4.99 (m, 0.5H), 4.86 – 4.83 (m, 0.5H), 3.91 – 3.86 (m, 1H), 3.47 – 3.45 (m, 1H), 3.34 – 3.26 (m, 1H), 1.74 – 1.68 (m, 1H), 1.62 – 1.56 (m, 1H)。	308.1 0.818 min,
0.013 方法 48	68	 环丙基-[(5S)-7,7-二氟-5-苯基-5,6-二氢吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]甲酮	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 7.45 – 7.41 (m, 3H), 7.23 – 7.21 (m, 2H), 5.73 – 5.68 (m, 1H), 3.75 – 3.70 (m, 1H), 3.31 – 3.19 (m, 1H), 3.09 – 3.04 (m, 1H), 1.37 – 1.32 (m, 2H), 1.14 – 1.09 (m, 2H)。	290.2 1.238 min

0.790 方法 35	69		¹ H NMR (400MHz, CD ₃ OD) δ 7.51 – 7.33 (m, 3H), 7.32 – 7.20 (m, 2H), 6.21 – 6.04 (m, 1H), 5.70 – 5.62 (m, 1H), 5.00 – 4.82 (m, 1H), 3.83 – 3.70 (m, 1H), 3.47 – 3.42 (m, 1H), 2.90 – 2.77 (m, 1H), 1.74 – 1.63 (m, 1H), 1.60 – 1.52 (m, 1H)。	290.1 1.756 min
[2366]	0.017 方法 49		¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.43 – 7.38 (m, 3H), 7.28 – 7.26 (m, 2H), 6.18 – 6.02 (m, 1H), 5.64 – 5.62 (m, 1H), 4.24 – 4.08 (m, 1H), 3.87 – 3.64 (m, 1H), 2.91 – 2.74 (m, 1H), 2.68 – 2.28 (m, 4H), 1.32 – 1.23 (m, 2H)。	348.1 1.281 和 1.298 min,
0.014 方法 50	71		¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.52 – 7.50 (m, 1H), 7.38 – 7.33 (m, 2H), 6.96 – 6.94 (m, 1H), 5.99 – 5.96 (m, 1H), 3.40 – 3.33 (m, 1H), 3.14 – 3.11 (m, 1H)。	276.1 1.185 min

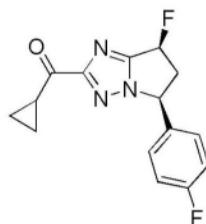
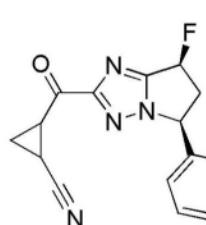
			(m, 2H), 3.07 – 3.03 (m, 2H), 2.68 – 2.65 (m, 1H), 1.18 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H)。	
0.0049 方法 51 [2367]	72		[1-(羟基甲基)环丙基]-[(5S,7S)-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]甲酮 ¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.44 – 7.38 (m, 3H), 7.30 – 7.26 (m, 2H), 6.19 – 6.16 (m, 0.5H), 6.05 – 6.02 (m, 0.5H), 5.65 – 5.61 (m, 1H), 3.97 – 3.85 (m, 2H), 3.84 – 3.68 (m, 1H), 2.87 – 2.80 (m, 1H), 1.72 – 1.67 (m, 2H), 1.11 – 1.08 (m, 2H)。	0.695 min, 302.1
0.0034 方法 52	73		(3,3-二氟环丁基)-[(5S,7S)-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]甲酮 ¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.44 – 7.39 (m, 3H), 7.30 – 7.28 (m, 2H), 6.20 – 6.17 (m, 0.5H), 6.06 – 6.03 (m, 0.5H), 5.66 – 5.64 (m, 1H), 3.97 – 3.80 (m, 1H), 3.78 – 3.74 (m, 1H), 2.91 – 2.83 (m, 5H)。	322.2 1.241 min
0.018 方法 53	74		[2-(2-吡啶基)环丙基]-[(5S,7S)-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]甲酮 ¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.39 – 8.37 (m, 1H), 7.69 – 7.65 (m, 1H), 7.42 – 7.31	348.9 0.745 min

		基]-[(5S,7S)-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]甲酮	(m, 4H), 7.27 – 7.17 (m, 3H), 6.18 – 6.02 (m, 1H), 5.65 – 5.61 (m, 1H), 3.83 – 3.67 (m, 1H), 3.56 – 3.51 (m, 1H), 2.88 – 2.73 (m, 2H), 1.86 – 1.79 (m, 2H)。	
0.0037 方法 54 [2368]	75		¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.42 – 7.37 (m, 3H), 7.28 – 7.26 (m, 2H), 6.20 – 6.16 (m, 0.5H), 6.05 – 6.02 (m, 0.5H), 5.65 – 5.63 (m, 1H), 3.78 – 3.68 (m, 1H), 2.83 – 2.75 (m, 2H), 1.59 – 1.52 (m, 1H), 1.45 – 1.37 (m, 1H), 1.19 – 1.14 (m, 3H), 1.01 – 0.91 (m, 1H)。	286.1 0.793 min
0.0035 方法 55	76		¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 7.42 – 7.37 (m, 3H), 7.27 – 7.23 (m, 2H), 6.10 – 5.94 (m, 1H), 5.50 – 5.47 (m, 1H), 4.32 – 4.26 (m, 1H), 3.67 – 3.60 (m, 1H), 3.01 – 2.70 (m, 1H), 2.65 – 2.57	312.0 0.904 min

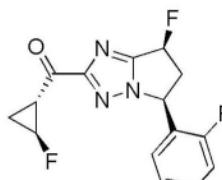
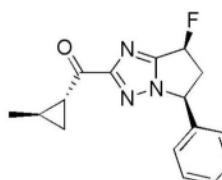
			(m, 2H), 2.31 – 2.26 (m, 2H), 0.51 – 0.47 (m, 2H), 0.43 – 0.40 (m, 2H)。	
0.014 方法 56 [2369]	77		¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.51 (d, <i>J</i> = 1.6 Hz, 1H), 7.49 – 7.33 (m, 2H), 6.96 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 6.00 – 5.96 (m, 1H), 3.45 – 3.36 (m, 1H), 3.15 – 3.10 (m, 2H), 3.05 – 2.98 (m, 1H), 2.70 – 2.60 (m, 1H), 1.20 – 1.15 (m, 2H), 1.11 – 1.07 (m, 2H)。 288.1 1.187 min	
0.020 方法 57	78		¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 7.41 – 7.36 (m, 3H), 7.27 – 6.90 (m, 2H), 6.93 (s, 1H), 6.09 – 5.92 (m, 1H), 5.53 – 5.49 (m, 1H), 3.58 – 3.47 (m, 1H), 2.97 – 2.79 (m, 2H), 1.22 – 1.19 (m, 2H), 0.99 – 0.96 (m, 2H)。 270.9 0.870 min	
0.0034 方法 58	79		¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.43 – 7.33 (m, 3H), 7.26 – 7.23 (m, 2H), 6.17 – 6.12 (m, 2H)。 304.2 1.188 min	

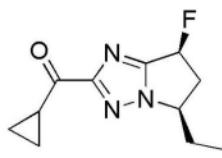
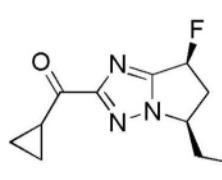
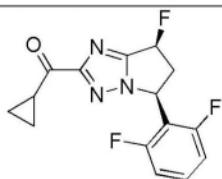
		基]-[(5S,7S)-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]甲酮	(m, 0.5H), 6.01 – 5.98 (m, 0.5H), 5.62 – 5.60 (m, 1H), 4.83 – 4.76 (m, 1H), 4.73 – 4.63 (m, 1H), 3.76 – 3.65 (m, 1H), 2.85 – 2.77 (m, 1H), 1.86 – 1.79 (m, 2H), 1.23 – 1.16 (m, 2H)。	
[2370]	0.033 方法 59	80	 (3,3-二氟-6-二环[3.1.0]己基)-[(5S,7S)-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]甲酮 (非对映异构体的混合物)	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.44 – 7.40 (m, 3H), 7.29 – 7.27 (m, 2H), 6.19 – 6.16 (m, 0.5H), 6.05 – 6.02 (m, 0.5H), 5.65 – 5.64 (m, 1H), 3.79 – 3.73 (m, 1H), 3.03 – 3.02 (m, 1H), 2.90 – 2.80 (m, 1H), 2.54 – 2.30 (m, 2H), 2.30 – 2.25 (m, 2H), 2.20 – 2.18 (m, 2H)。 348.2 1.255 min
0.028 方法 60		81	 [(5S,7S)-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]-[2-(三氟甲基)环丙基]甲酮	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.45 – 7.39 (m, 3H), 7.32 – 7.29 (m, 2H), 6.22 – 6.05 (m, 1H), 5.70 – 5.65 (m, 1H), 3.84 – 3.71 (m, 1H), 3.41 – 3.37 (m, 1H), 2.90 – 2.79 339.9 0.904 min

		(非对映异构体的混合物)	(m, 1H), 2.45 – 2.40 (m, 1H), 1.53 – 1.46 (m, 2H)。	
0.010 方法 61	82		¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 7.42 – 7.39 (m, 3H), 7.26 – 7.23 (m, 2H), 6.12 – 5.94 (m, 1H), 5.52 – 5.48 (m, 1H), 4.19 – 4.15 (m, 0.5H), 3.88 – 3.85 (m, 0.5H), 3.68 – 3.59 (m, 1H), 3.02 – 2.91 (m, 1H), 2.39 – 2.30 (m, 4H), 2.08 – 2.04 (m, 2H)。	347.9 0.896 min
0.0037 方法 62	83		¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.43 – 7.35 (m, 3H), 7.26 – 7.23 (m, 2H), 6.17 – 6.14 (m, 0.5H), 6.03 – 6.00 (m, 0.5H), 5.65 – 5.59 (m, 1H), 3.81 – 3.67 (m, 1H), 2.92 (s, 2H), 2.87 – 2.72 (m, 1H), 2.14 – 1.99 (m, 2H), 1.27 – 1.21 (m, 2H)。	311.1 0.717 min
0.15 方法 63	84		¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.40 – 7.31 (m, 5H), 5.56 – 5.52 (m, 1H), 4.94 – 4.92 (m, 1H)。	284.1 0.709 min

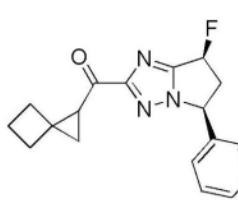
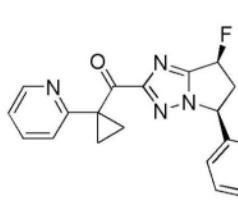
		基-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]甲酮	(m, 1H), 3.67 – 3.59 (m, 4H), 3.02 – 3.01 (m, 1H), 2.62 – 2.57 (m, 1H), 1.17 – 1.15 (m, 2H), 1.10 – 1.07 (m, 2H)。	
0.009 方法 64 [2372]	85		¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.36 – 7.32 (m, 2H), 7.19 – 7.14 (m, 2H), 6.20 – 6.04 (m, 1H), 5.65 – 5.65 (m, 1H), 3.83 – 3.69 (m, 1H), 3.10 – 2.97 (m, 1H), 2.89 – 2.77 (m, 1H), 1.20 – 1.09 (m, 4H)。	289.9 0.833 min
0.16 方法 65	86		¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 7.46 – 7.42 (m, 3H), 7.31 – 7.27 (m, 2H), 6.15 – 5.99 (m, 1H), 5.56 – 5.53 (m, 1H), 3.72 – 3.67 (m, 2H), 3.07 – 3.03 (m, 1H), 2.21 – 2.08 (m, 1H), 1.75 – 1.70 (m, 1H), 1.68 – 1.57 (m, 1H)。	296.9 0.818 min

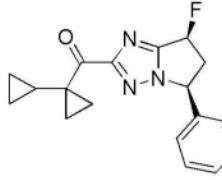
0.013 方法 66	87		¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 7.43 – 7.36 (m, 5H), 5.44 – 5.41 (m, 2H), 4.81 (s, 1H), 3.65 – 3.60 (m, 1H), 2.99 – 2.96 (m, 1H), 2.82 – 2.76 (m, 1H), 1.30 – 1.29 (m, 2H), 1.06 – 1.03 (m, 2H)。	270.2 2.061 min
0.180 [2373] 方法 67	88		¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 7.44 – 7.38 (m, 3H), 7.20 – 7.18 (m, 2H), 5.76 – 5.73 (m, 1H), 5.70 – 5.62 (m, 1H), 5.52 – 5.49 (m, 1H), 3.29 – 3.25 (m, 1H), 3.01 – 2.96 (m, 2H), 1.32 – 1.26 (m, 2H), 1.06 – 1.04 (m, 2H)。	270.2 0.906 min
0.015 方法 68	89		¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.45 – 7.38 (m, 3H), 7.29 – 7.26 (m, 2H), 6.19 – 6.17 (m, 0.5H), 6.05 – 6.03 (m, 0.5H), 5.67 – 5.62 (m, 1H), 3.81 – 3.71 (m, 1H), 2.89 – 2.75 (m, 1H), 1.62 – 1.54 (m, 2H), 1.45 – 1.39 (m, 1H)。	286.1 0.756 min

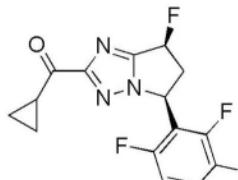
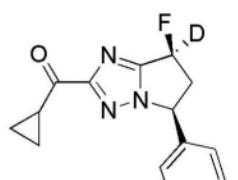
			(m, 1H), 1.18 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H), 0.99 – 0.96 (m, 1H)。	
0.0034 方法 69 [2374]	90		¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.48 – 7.42 (m, 1H), 7.25 – 7.13 (m, 3H), 6.22 – 6.06 (m, 1H), 5.93 – 5.89 (m, 1H), 5.01 – 4.87 (m, 0.5H), 4.85 – 4.82 (m, 0.5H), 3.88 – 3.75 (m, 1H), 3.51 – 3.42 (m, 1H), 2.93 – 2.81 (m, 1H), 1.75 – 1.64 (m, 1H), 1.62 – 1.54 (m, 1H)。	308.0 0.852 min
0.0034 方法 70	91		¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.44 – 7.40 (m, 3H), 7.29 – 7.27 (m, 2H), 6.20 – 6.16 (m, 0.5H), 6.06 – 6.02 (m, 0.5H), 5.67 – 5.61 (m, 1H), 3.79 – 3.73 (m, 1H), 2.89 – 2.74 (m, 2H), 1.64 – 1.60 (m, 1H), 1.44 – 1.39 (m, 1H), 1.17 (d, $J = 6.0$ Hz, 3H), 1.00 – 0.95 (m, 1H)。	286.1 0.757 min

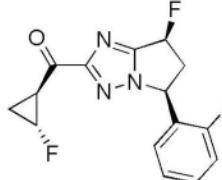
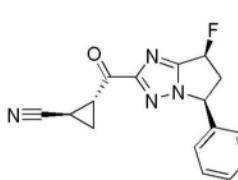
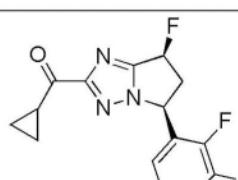
0.870 方法 71	92		¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 6.09 – 5.89 (m, 1H), 4.55 – 4.45 (m, 1H), 3.43 – 3.36 (m, 1H), 3.15 – 3.06 (m, 1H), 2.67 – 2.53 (m, 1H), 2.09 – 1.93 (m, 2H), 1.23 – 1.18 (m, 2H), 1.17 – 1.11 (m, 2H), 1.05 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H)。	224.0 0.770 min
[2375]	0.041 方法 72		¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 6.07 – 5.91 (m, 1H), 4.59 – 4.53 (m, 1H), 3.42 – 3.33 (m, 1H), 3.11 – 3.07 (m, 1H), 2.67 – 2.52 (m, 1H), 2.02 – 1.98 (m, 1H), 1.91 – 1.80 (m, 1H), 1.69 – 1.57 (m, 1H), 1.52 – 1.38 (m, 1H), 1.23 – 1.11 (m, 1H), 1.01 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H)。	238.2 0.972 min
0.0031 方法 73	94		¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.54 – 7.48 (m, 1H), 7.10 – 7.06 (m, 2H), 6.24 – 6.21 (m, 0.5H), 6.10 – 6.07 (m, 0.5H), 5.98 – 5.94	308.1 0.740 min

		[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基] 甲酮	(m, 1H), 3.89 – 3.81 (m, 1H), 3.03 – 2.91 (m, 2H), 1.18 – 1.16 (m, 2H), 1.11 – 1.08 (m, 2H)。	
0.0027 方法 74	95		¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 7.43 – 7.40 (m, 3H), 7.78 – 7.27 (m, 2H), 6.15 – 5.99 (m, 1H), 5.57 – 5.55 (m, 1H), 3.69 – 3.61 (m, 1H), 3.06 – 2.96 (m, 1H), 2.10 – 2.03 (m, 2H), 1.84 – 1.81 (m, 2H)。	296.9 0.813 min
[2376]			¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 7.41 – 7.33 (m, 3H), 7.29 – 7.23 (m, 2H), 6.09 – 5.93 (m, 1H), 5.52 – 5.44 (m, 1H), 3.68 – 3.60 (m, 1H), 3.40 – 3.36 (m, 1H), 3.01 – 2.89 (m, 1H), 1.88 – 1.82 (m, 1H), 1.63 – 1.61 (m, 1H), 1.05 – 0.97 (m, 2H), 0.95 – 0.89 (m, 1H), 0.88 – 0.83 (m, 1H)。	298.1 0.786 min

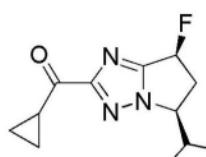
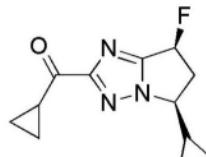
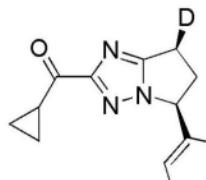
0.0084 方法 76	97	 <p>[(5S,7S)-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]-螺[2.3]己-2-基-甲酮 (非对映异构体的混合物)</p>	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 7.42 – 7.38 (m, 3H), 7.29 – 7.26 (m, 2H), 6.11 – 5.95 (m, 1H), 5.51 – 5.48 (m, 1H), 3.69 – 3.60 (m, 1H), 3.10 – 3.03 (m, 1H), 3.02 – 2.90 (m, 1H), 2.38 – 2.13 (m, 4H), 2.08 – 1.99 (m, 1H), 1.98 – 1.89 (m, 1H), 1.56 – 1.52 (m, 1H), 1.29 – 1.24 (m, 1H)。	312.1 0.821 min
[2377]				
0.11 方法 77	98	 <p>[1-(2-吡啶基)环丙基]-[(5S,7S)-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]甲酮</p>	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.42 – 8.40 (m, 1H), 7.50 – 7.47 (m, 1H), 7.34 – 7.32 (m, 3H), 7.26 – 7.10 (m, 1H), 7.06 – 7.02 (m, 3H), 6.00 – 5.83 (m, 1H), 5.40 – 5.35 (m, 1H), 3.60 – 3.49 (m, 1H), 2.92 – 2.81 (m, 1H), 2.02 – 1.90 (m, 1H), 1.83 – 1.78 (m, 2H), 1.60 – 1.50 (m, 1H)。	349.2 1.678 min

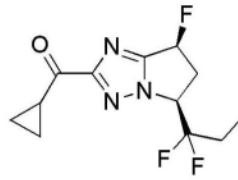
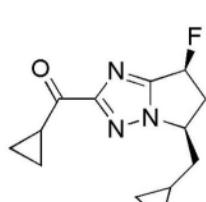
0.0029 方法 78	99		¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 7.40 – 7.36 (m, 3H), 7.24 – 7.22 (m, 2H), 6.09 – 5.91 (m, 1H), 5.52 – 5.45 (m, 1H), 3.69 – 3.54 (m, 1H), 2.99 – 2.86 (m, 1H), 1.88 – 1.83 (m, 1H), 1.54 – 1.50 (m, 2H), 0.78 – 0.76 (m, 2H), 0.43 – 0.39 (m, 2H), 0.07 – 0.03 (m, 2H)。	312.1 0.816 min
[2378]			¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 7.45 – 7.43 (m, 1H), 7.34 – 7.28 (m, 1H), 7.26 – 7.24 (m, 1H), 6.76 – 6.72 (m, 1H), 6.10 – 6.06 (m, 0.5H), 6.01 – 5.95 (m, 1H), 5.95 – 5.93 (m, 0.5H), 3.78 – 3.62 (m, 1H), 3.12 – 3.04 (m, 1H), 2.93 – 2.80 (m, 1H), 1.37 – 1.32 (m, 2H), 1.14 – 1.09 (m, 2H)。	306.1 1.049 min
0.0036 方法 80	101		¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.28 – 7.17 (m, 2H), 6.93 – 6.88 (m, 2H)。	308.1 1.007 min

		环丙基-[<i>(5S,7S)</i> -5-(2,5-二氟苯基)-7-氟-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]甲酮	(m, 1H), 6.22 – 6.06 (m, 1H), 5.90 – 5.86 (m, 1H), 3.88 – 3.74 (m, 1H), 3.09 – 3.02 (m, 1H), 2.93 – 2.82 (m, 1H), 1.21 – 1.18 (m, 2H), 1.15 – 1.11 (m, 2H)。	
[2379]	0.0036 方法 81	102	 环丙基-[<i>(5S,7S)</i> -7-氟-5-(2,3,6-三氟苯基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]甲酮	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 7.24 – 7.20 (m, 1H), 6.93 – 6.90 (m, 1H), 6.19 – 6.03 (m, 1H), 5.86 – 5.83 (m, 1H), 3.84 – 3.74 (m, 1H), 3.10 – 3.04 (m, 2H), 1.34 – 1.31 (m, 2H), 1.13 – 1.08 (m, 2H)。 325.9 0.864 min
	0.0079 方法 82	103	 环丙基-[<i>(5S,7S)</i> -7-氘代-7-氟-5-苯基-5,6-二氢吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]甲酮	¹ HNMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.45 – 7.38 (m, 3H), 7.29 – 7.27 (m, 2H), 5.67 – 5.63 (m, 1H), 3.80 – 3.70 (m, 1H), 3.05 – 3.02 (m, 1H), 2.88 – 2.80 (m, 1H), 1.19 – 1.16 (m, 2H), 1.12 – 1.09 (m, 2H)。 273.1 0.738 min

0.0032 方法 83	104	 <p>[(1S,2R)-2-氟环丙基]-[(5S,7S)-7-氟-5-(2-氟苯基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]甲酮</p>	¹ H NMR (400MHz, CDCl ₃) δ 7.40 – 7.38 (m, 1H), 7.18 – 7.15 (m, 2H), 6.98 – 6.97 (m, 1H), 6.13 – 6.11 (m, 0.5H), 5.99 – 5.98 (m, 0.5H), 5.87 – 5.85 (m, 1H), 5.05 – 5.04 (m, 0.5H), 4.89 – 4.88 (m, 0.5H), 3.73 – 3.67 (m, 1H), 3.58 – 3.54 (m, 1H), 3.01 – 2.95 (m, 1H), 1.72 – 1.65 (m, 2H)。	308.1 1.763 min
[2380]				
0.013 方法 84	105	 <p>外消旋-(1R,2R)-2-[(5S,7S)-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-羰基]环丙烷甲腈 (非对映异构体的混合物)</p>	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.45 – 7.39 (m, 3H), 7.32 – 7.30 (m, 2H), 6.22 – 6.20 (m, 0.5H), 6.08 – 6.06 (m, 0.5H), 5.70 – 5.67 (m, 1H), 3.81 – 3.75 (m, 1H), 3.62 – 3.31(m, 1H), 2.90 – 2.75 (m, 1H), 2.28 – 2.24 (m, 1H), 1.68 – 1.63 (m, 2H)。	297.2 0.957 min
0.0031 方法 85	106	 <p>环丙基-[(5S,7S)-5-(2,3-</p>	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 7.22 – 7.16 (m, 1H), 7.14 – 7.08 (m, 1H), 6.75 – 6.72	308.1 0.666 min

		二氟苯基)-7-氟-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]甲酮	(m, 1H), 6.13 – 6.10 (m, 0.5H), 5.99 – 5.96 (m, 0.5H), 5.88 – 5.84 (m, 1H), 3.74 – 3.67 (m, 1H), 3.09 – 3.04 (m, 1H), 2.99 – 2.92 (m, 1H), 1.36 – 1.31 (m, 2H), 1.14 – 1.09 (m, 2H)。	
0.0039 方法 86 [2381]	107		¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.29 – 7.26 (m, 1H), 6.78 – 6.75 (m, 1H), 6.23 – 6.06 (m, 1H), 5.96 – 5.93 (m, 1H), 3.88 – 3.80 (m, 1H), 3.07 – 3.04 (m, 1H), 2.96 – 2.89 (m, 1H), 1.22 – 1.11 (m, 4H)。	326.2 1.029 min
0.0037 方法 57	108		¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 7.39 – 7.37 (m, 3H), 7.23 – 7.21 (m, 2H), 6.93 (d, J=2.8Hz, 1H), 6.09 – 6.07 (m, 0.5H), 5.95 – 5.93 (m, 0.5H), 5.51 – 5.49 (m, 1H), 3.54 – 3.45 (m, 1H), 2.96 – 2.92 (m, 1H), 2.85 – 2.82 (m, 1H), 1.23 – 1.23 (m, 1H)。	271.0 0.883 min

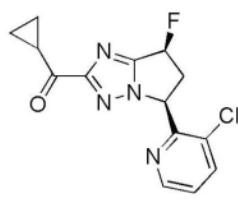
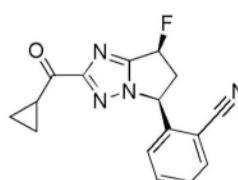
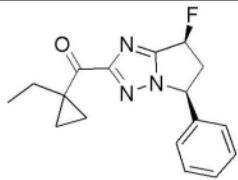
			1.20 (m, 2H), 0.99 – 0.96 (m, 2H)。	
0.150 方法 87	109		¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 5.99 – 5.83 (m, 1H), 4.39 – 4.34 (m, 1H), 3.22 – 3.18 (m, 1H), 3.12 – 3.08 (m, 1H), 2.72 – 2.62 (m, 1H), 2.42 – 2.38 (m, 1H), 1.34 – 1.33 (m, 2H), 1.13 – 1.10 (m, 2H), 1.08 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 3H), 0.94 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 3H)。	238.0 0.822 min
[2382]	110		¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 6.05 – 5.89 (m, 1H), 4.02 – 3.95 (m, 1H), 3.51 – 3.35 (m, 1H), 3.14 – 3.10 (m, 1H), 2.78 – 2.70 (m, 1H), 1.26 – 1.12 (m, 5H), 0.79 – 0.67 (m, 3H), 0.58 – 0.52 (m, 1H)。	236.1 0.677 min
0.0082 方法 89	111		¹ H NMR (400MHz, CDCl ₃) δ 7.41 – 7.36 (m, 3H), 7.14 – 7.11 (m, 2H), 5.52 – 5.48 (m, 1H), 3.28 – 3.21 (m, 1H), 3.06 – 3.00 (m, 1H)。	255.1 1.551 min

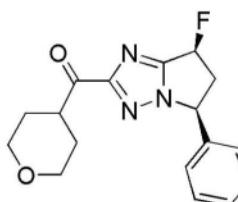
		咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]甲酮	(m, 2H), 2.70 – 2.65 (m, 1H), 1.30 – 1.27 (m, 2H), 1.06 – 1.03 (m, 2H)。	
0.071 方法 90	112	 环丙基-[外消旋- (5S,7S)-5-(1,1-二氟丙基)-7-氟-6,7-二氢-5H- 吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]甲酮 (对映异构体的混合物)	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 5.97 – 5.80 (m, 1H), 4.90 – 4.78 (m, 1H), 3.45 – 3.25 (m, 1H), 3.05 – 2.95 (m, 1H), 2.95 – 2.75 (m, 1H), 2.28 – 2.00 (m, 2H), 1.20 – 1.11 (m, 2H), 1.07 – 0.98 (m, 5H)。	274.1 0.766 min
[2383]	0.043 方法 91	 环丙基-[(5R,7S)-5-(环丙基甲基)-7-氟-6,7-二氢-5H- 吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]甲酮	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 6.02 – 6.00 (m, 0.5H), 5.88 – 5.86 (m, 0.5H), 4.60 – 4.55 (m, 1H), 3.37 – 3.23 (m, 1H), 3.05 – 3.01 (m, 1H), 2.75 – 2.60 (m, 1H), 2.00 – 1.95 (m, 1H), 1.68 – 1.65 (m, 1H), 1.16 – 1.06 (m, 4H), 0.90 – 0.77 (m, 1H), 0.49 – 0.47 (m, 2H), 0.10 – 0.02 (m, 2H)。	250.2 0.635 min

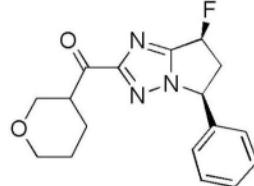
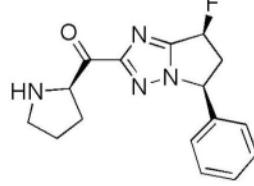
0.018 方法 92	114		¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 7.41 – 7.36 (m, 3H), 7.14 – 7.11 (m, 2H), 5.52 – 5.48 (m, 1H), 3.28 – 3.21 (m, 1H), 3.04 – 3.00 (m, 1H), 2.70 – 2.65 (m, 1H), 1.30 – 1.27 (m, 2H), 1.06 – 1.03 (m, 2H).	256.2 1.549 min
0.790 [2384] 方法 93	115		¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 7.43 – 7.39 (m, 2H), 7.33 – 7.28 (m, 3H), 5.56 – 5.51 (m, 1H), 5.40 – 5.35 (m, 1H), 3.96 – 3.86 (m, 1H), 3.10 – 2.99 (m, 1H), 1.35 – 1.28 (m, 2H), 1.10 – 1.06 (m, 2H).	288.2 1.033 min
0.004 方法 93	116		¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 7.43 – 7.39 (m, 2H), 7.33 – 7.28 (m, 3H), 5.56 – 5.51 (m, 1H), 5.40 – 5.35 (m, 1H), 3.95 – 3.88 (m, 1H), 3.07 – 2.99 (m, 1H), 1.34 – 1.31 (m, 2H), 1.11 – 1.07 (m, 2H).	288.2 1.034 min

0.56 方法 94	117		¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.45 – 7.38 (m, 3H), 7.34 – 7.32 (m, 2H), 5.85 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 5.69 – 5.67 (m, 1H), 3.40 – 3.31 (m, 2H), 3.03 – 3.00 (m, 1H), 1.19 – 1.16 (m, 2H), 1.11 – 1.08 (m, 2H)。	288.2 1.028 min
[2385] 0.032 方法 95	118		¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.45 (d, <i>J</i> = 4.8 Hz, 1H), 7.97 – 7.95 (m, 1H), 7.42 – 7.38 (m, 1H), 6.24 – 6.03 (m, 2H), 3.83 – 3.72 (m, 1H), 3.04 – 2.89 (m, 2H), 1.18 – 1.15 (m, 2H), 1.11 – 1.08 (m, 2H)。	306.9 0.780 min
0.036 方法 96	119		¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.46 – 7.38 (m, 3H), 7.33 – 7.31 (m, 2H), 5.69 – 5.65 (m, 1H), 4.02 – 3.96 (m, 1H), 3.07 – 2.99 (m, 1H), 2.91 – 2.86 (m, 1H), 1.21 – 1.16 (m, 2H), 1.13 – 1.09 (m, 2H)。	289.1 1.033 min

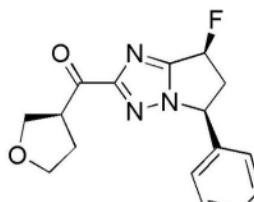
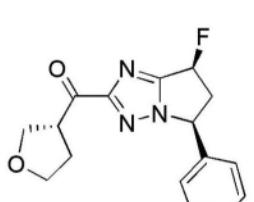
0.910 方法 97	120		¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.74 – 7.69 (m, 3H), 7.63 – 7.61 (m, 2H), 6.14 (t, <i>J</i> = 6.8 Hz, 1H), 3.73 – 3.62 (m, 2H), 3.61 – 3.59 (m, 1H), 1.48 – 1.45 (m, 2H), 1.40 – 1.37 (m, 2H)。	289.2 1.033 min
<0.005 [2386] 方法 90	121		¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 6.02 – 5.84 (m, 1H), 4.71 – 4.66 (m, 1H), 3.33 – 3.23 (m, 1H), 3.19 – 3.07 (m, 2H), 2.34 – 2.26 (m, 1H), 2.18 – 2.01 (m, 1H), 1.35–1.25 (m, 2H), 1.18 (s, 1H), 1.17 – 1.15 (m, 2H), 1.14 – 1.11 (m, 2H)。	273.9 0.818 min
0.360 方法 98	122		¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 6.00 – 5.84 (m, 1H), 4.75 – 4.55 (m, 1H), 3.38 – 3.29 (m, 1H), 3.18 – 2.99 (m, 2H), 1.86 (t, <i>J</i> = 19.2 Hz, 3H), 1.36 – 1.33 (m, 2H), 1.16 – 1.12 (m, 2H)。	259.9 0.828 min

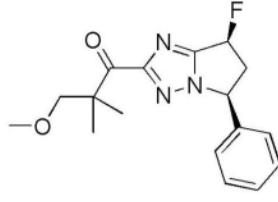
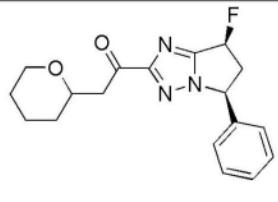
0.010 方法 95	123		¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.47 (d, <i>J</i> = 4.8 Hz, 1H), 7.79 – 7.76 (m, 1H), 7.29 – 7.27 (m, 1H), 6.14 – 6.12 (m, 1H), 6.11 – 6.10 (m, 0.5H), 5.99 – 5.98 (m, 0.5H), 3.71 – 3.64 (m, 1H), 3.13 – 3.02 (m, 2H), 1.34 – 1.32 (m, 2H), 1.11 – 1.08 (m, 2H)。	307.0 0.617 min	
[2387]	0.061 方法 99	124		¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 7.79 – 7.76 (m, 1H), 7.64 – 7.60 (m, 1H), 7.53 – 7.50 (m, 1H), 7.01 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 6.15 – 6.12 (m, 0.5H), 6.00 – 5.98 (m, 1.5H), 3.90 – 3.74 (m, 1H), 3.10 – 3.06 (m, 1H), 2.99 – 2.85 (m, 1H), 1.39 – 1.33 (m, 2H), 1.17 – 1.09 (m, 2H)。	397.2 0.915 min
0.004 方 法 100	125		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.46 – 7.34 (m, 3H), 7.25 – 7.19 (m, 2H), 6.20 (ddd, <i>J</i> = 56.5, 7.1, 1.9)	300.1 5.29 min	

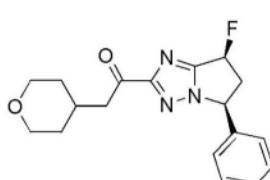
		-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]-甲酮	Hz, 1H), 5.69 (ddd, J = 8.5, 6.6, 3.0 Hz, 1H), 3.72 (dddd, J = 26.1, 15.4, 8.5, 7.1 Hz, 1H), 2.68 (dddd, J = 26.6, 15.3, 3.1, 1.9 Hz, 1H), 1.73 (qd, J = 7.2, 1.7 Hz, 2H), 1.58 (dq, J = 4.4, 1.7, 1.2 Hz, 2H), 0.93 (q, J = 3.2, 2.6 Hz, 2H), 0.86 (t, J = 7.3 Hz, 3H)。		
[2388]	0.057 方 法 101	126	 <p>[外消旋-(5S,7S)-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]-四氢吡喃-4-基-甲酮</p>	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.47 – 7.35 (m, 3H), 7.28 – 7.21 (m, 2H), 6.23 (ddd, J = 56.4, 7.2, 1.9 Hz, 1H), 5.73 (ddd, J = 8.9, 6.5, 3.0 Hz, 1H), 3.88 (ddt, J = 11.0, 4.6, 2.4 Hz, 2H), 3.74 (dddd, J = 26.1, 15.5, 8.6, 7.2 Hz, 1H), 3.60 (tt, J = 11.5, 3.8 Hz, 1H), 3.42 (tdd, J = 11.4, 3.6, 2.2 Hz, 2H), 2.70 (dddd, J = 26.7, 15.2, 3.1, 1.9 Hz, 1H), 1.76 (tdt, J = 10.8, 4.5, 2.2 Hz, 2H), 1.58	316.1 4.22 min

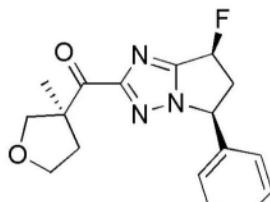
			(dtdd, $J = 13.3, 11.7, 8.8, 4.5$ Hz, 2H)。	
0.016 方 法 102 [2389]	127	 <p>[外消旋-(5S,7S)-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]-四氢吡喃-3-基-甲酮 (非对映异构体的混合物)</p>	^1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.49 – 7.34 (m, 3H), 7.25 (dt, $J = 7.8, 1.4$ Hz, 2H), 6.23 (dddd, $J = 56.4, 7.2, 2.0, 0.9$ Hz, 1H), 5.73 (ddd, $J = 8.8, 6.4, 3.0$ Hz, 1H), 4.01 (tdd, $J = 10.5, 3.9, 1.8$ Hz, 1H), 3.84 – 3.65 (m, 2H), 3.57 (tdd, $J = 9.8, 3.8, 1.9$ Hz, 1H), 3.45 (ddd, $J = 10.9, 9.5, 2.6$ Hz, 1H), 3.41 – 3.33 (m, 1H), 2.79 – 2.62 (m, 1H), 2.05 – 1.89 (m, 1H), 1.78 – 1.47 (m, 3H)。	316.1 4.42 min
0.65 方 法 103	128	 <p>[外消旋-(5S,7S)-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]-[外消旋-(2R)-吡咯烷-2-基]甲酮</p>	^1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.48 – 7.29 (m, 3H), 7.23 (ddt, $J = 11.8, 6.1, 1.6$ Hz, 2H), 6.35 – 5.99 (m, 1H), 5.82 – 5.52 (m, 1H), 4.37 – 3.89 (m, 1H), 3.88 – 3.45 (m, 1H), 3.12 – 2.51 (m, 1H), 2.40 – 0.29 (m, 3H)。	300.9 0.88 min

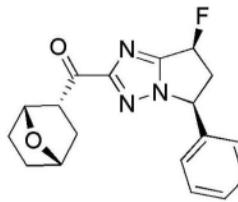
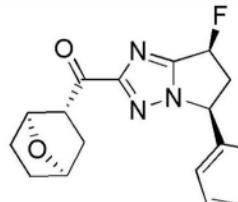
			(m, 4H)。	
0.047 方 法 104 [2390]	129	<p>(2-甲基四氢呋喃-2-基)-[外消旋-(5S,7S)-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]甲酮 (非对映异构体的混合物)</p>	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.48 – 7.35 (m, 3H), 7.28 – 7.19 (m, 2H), 6.23 (ddt, J = 56.5, 7.2, 2.0 Hz, 1H), 5.72 (ddt, J = 8.9, 6.3, 2.8 Hz, 1H), 3.93 – 3.82 (m, 1H), 3.82 – 3.65 (m, 2H), 2.71 (dddd, J = 26.6, 15.2, 3.1, 1.9 Hz, 1H), 2.52 (m, 1H), 1.99 – 1.85 (m, 2H), 1.85 – 1.72 (m, 1H), 1.53 (d, J = 3.6 Hz, 3H)。	316.1 4.66 min
0.008 方 法 105	130	<p>[外消旋-(5S,7S)-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]-四氢呋喃-3-基-甲酮 (非对映异构体的混合物)</p>	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.49 – 7.35 (m, 3H), 7.30 – 7.21 (m, 2H), 6.24 (ddd, J = 56.2, 7.1, 1.9 Hz, 1H), 5.74 (ddd, J = 9.2, 6.6, 3.1 Hz, 1H), 4.14 – 4.05 (m, 1H), 3.93 (dt, J = 11.3, 8.4 Hz, 1H), 3.87 – 3.65 (m, 4H), 2.72 (dddd, J = 26.7, 15.3, 3.1, 1.9 Hz, 1H), 2.19 – 2.00 (m, 2H)。	302.2 4.33 min

[2391]		<p><0.005 方 法 106</p> <p>131 [外消旋-(5S,7S)-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]-[外消旋-(3S)-四氢呋喃-3-基]甲酮</p>	<p>1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.49 – 7.35 (m, 3H), 7.30 – 7.21 (m, 2H), 6.24 (ddd, J = 56.2, 7.1, 1.9 Hz, 1H), 5.74 (ddd, J = 9.2, 6.6, 3.1 Hz, 1H), 4.14 – 4.05 (m, 1H), 3.93 (dt, J = 11.3, 8.4 Hz, 1H), 3.87 – 3.65 (m, 4H), 2.72 (dddd, J = 26.7, 15.3, 3.1, 1.9 Hz, 1H), 2.19 – 2.00 (m, 2H)。</p>	<p>302.2 4.33 min</p>
		<p><0.005 方 法 106</p> <p>132 [外消旋-(5S,7S)-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]-[外消旋-(3R)-四氢呋喃-3-基]甲酮</p>	<p>1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.49 – 7.35 (m, 3H), 7.30 – 7.21 (m, 2H), 6.24 (ddd, J = 56.2, 7.1, 1.9 Hz, 1H), 5.74 (ddd, J = 9.2, 6.6, 3.1 Hz, 1H), 4.14 – 4.05 (m, 1H), 3.93 (dt, J = 11.3, 8.4 Hz, 1H), 3.87 – 3.65 (m, 4H), 2.72 (dddd, J = 26.7, 15.3, 3.1, 1.9 Hz, 1H), 2.19 – 2.00 (m, 2H)。</p>	<p>302.2 4.33 min</p>

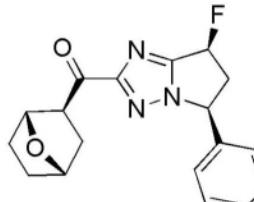
	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.48 – 7.34 (m, 3H), 7.25 – 7.18 (m, 2H), 6.23 (ddd, J = 56.5, 7.1, 1.9 Hz, 1H), 5.74 (ddd, J = 8.9, 6.5, 2.9 Hz, 1H), 3.84 – 3.71 (m, 2H), 3.79 – 3.66 (m, 1H), 3.07 (s, 3H), 2.71 (dddd, J = 26.6, 15.2, 3.1, 1.9 Hz, 1H), 1.25 (d, J = 6.0 Hz, 6H)。
	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.42 (dddd, J = 9.2, 7.4, 6.3, 3.3 Hz, 3H), 7.26 (td, J = 8.3, 7.8, 1.6 Hz, 2H), 6.27 (dddd, J = 56.3, 7.3, 3.5, 2.0 Hz, 1H), 5.77 (ddd, J = 9.0, 6.3, 3.1 Hz, 1H), 5.62 (dd, J = 10.2, 4.0 Hz, 1H), 3.77 (dddd, J = 25.7, 15.5, 8.5, 7.2 Hz, 1H), 2.80 – 2.65 (m, 1H)。
	未生成 NMR

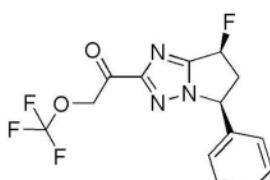
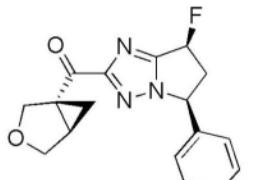
		-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]-2-四氢吡喃-2-基-乙酮 (非对映异构体的混合物)		
[2393]	0.032 方法 110	136  1-[外消旋-(5S,7S)-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]-2-四氢吡喃-4-基-乙酮	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.46 – 7.34 (m, 3H), 7.28 – 7.22 (m, 2H), 6.22 (ddd, J = 56.4, 7.2, 1.9 Hz, 1H), 5.71 (ddd, J = 8.5, 6.5, 3.1 Hz, 1H), 3.84 – 3.63 (m, 3H), 3.28 – 3.21 (m, 1H), 2.94 (dd, J = 6.8, 2.1 Hz, 2H), 2.71 (dddd, J = 26.7, 15.2, 3.2, 2.0 Hz, 1H), 2.10 (ttt, J = 11.0, 7.1, 3.9 Hz, 1H), 1.55 (ddd, J = 12.9, 4.2, 2.0 Hz, 2H), 1.23 (qd, J = 12.4, 4.4 Hz, 2H), 0.87 – 0.65 (m, 1H)。	330.2 2.51 min
<0.005 方法 111	<0.005 方法 111	137  [外消旋-(5S,7S)-7-氟-5-	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.46 – 7.35 (m, 3H), 7.28 – 7.21 (m, 2H), 6.24 (ddd, J = 56.4, 7.1, 2.0	316.2 4.68 min

		苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]-[外消旋-(3R)-3-甲基四氢呋喃-3-基]甲酮	Hz, 1H), 5.73 (ddd, J = 8.9, 6.4, 3.1 Hz, 1H), 4.18 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 3.84 – 3.66 (m, 3H), 3.64 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 2.71 (dddd, J = 26.6, 15.2, 3.1, 2.0 Hz, 1H), 2.56 (ddd, J = 12.6, 8.2, 6.8 Hz, 1H), 1.85 (ddd, J = 13.0, 7.6, 5.6 Hz, 1H), 1.48 (s, 3H)。		
[2394]	<0.005 方法 111	138	 <p>[外消旋-(5S,7S)-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]-[外消旋-(3S)-3-甲基四氢呋喃-3-基]甲酮</p>	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.47 – 7.34 (m, 3H), 7.28 – 7.21 (m, 2H), 6.24 (ddd, J = 56.3, 7.1, 1.9 Hz, 1H), 5.73 (ddd, J = 8.9, 6.5, 3.1 Hz, 1H), 4.21 (d, J = 89. Hz, 1H), 3.83 – 3.64 (m, 3H), 3.67 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 2.71 (dddd, J = 26.6, 15.2, 3.1, 2.0 Hz, 1H), 2.59 – 2.52 (m, 1H), 1.82 (ddd, J = 12.6, 7.6, 5.7 Hz, 1H), 1.47 (s, 3H)。	316.2 4.68 min

0.140 方法 112 [2395]	139	 <p>[外消旋-(5S,7S)-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]-[外消旋-(1R,2R,4S)-7-氧杂二环[2.2.1]庚-2-基]甲酮</p>	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.47 – 7.35 (m, 3H), 7.29 – 7.22 (m, 2H), 6.25 (ddd, J = 56.4, 7.2, 2.0 Hz, 1H), 5.74 (ddd, J = 9.1, 6.4, 3.1 Hz, 1H), 4.91 (t, J = 4.9 Hz, 1H), 4.59 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 3.96 – 3.87 (m, 1H), 3.75 (dddd, J = 25.8, 15.5, 8.5, 7.2 Hz, 1H), 2.72 (dddd, J = 26.7, 15.1, 3.1, 2.0 Hz, 1H), 2.00 (dd, J = 11.9, 4.6 Hz, 1H), 1.75 (dddd, J = 12.0, 10.9, 5.3, 2.8 Hz, 1H), 1.66 – 1.52 (m, 1H), 1.50 – 1.36 (m, 2H), 1.29 – 1.17 (m, 1H)。	328.2 4.61 min
0.150 方法 112	140	 <p>((1S,2R,4R)-7-氧杂二环[2.2.1]庚-2-基)((5S,7S)-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基)</p>	¹ H NMR (400 Mhz, 氯仿-d) δ 7.43 – 7.34 (m, 3H), 7.25 – 7.19 (m, 2H), 6.03 (ddd, J = 55.8, 7.1, 1.7 Hz, 1H), 5.50 (ddd, J = 8.8, 6.2, 5.50 (ddd, J = 8.8, 6.2, 2.8 Hz, 1H), 4.83 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 4.70 (t, J = 4.8 Hz, 1H), 3.77 –	328.2 4.54 min

[2396]

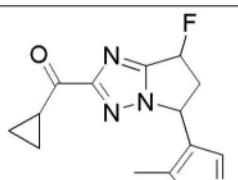
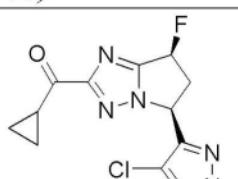
		甲酮	3.51 (m, 2H), 2.95 (dddd, J = 25.0, 15.4, 2.8, 1.7 Hz, 1H), 2.32 (dtd, J = 12.2, 5.0, 2.1 Hz, 1H), 1.90 – 1.63 (m, 5H)。	
[2396] 0.009 方法 112	141	 <p>((1<i>R</i>,2<i>S</i>,4<i>S</i>)-7-氧杂二环[2.2.1]庚-2-基)((5<i>S</i>,7<i>S</i>)-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5<i>H</i>-吡咯并[1,2-<i>b</i>][1,2,4]三唑-2-基)甲酮</p>	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.47 – 7.35 (m, 3H), 7.31 – 7.24 (m, 2H), 6.23 (ddd, J = 56.3, 7.2, 1.9 Hz, 1H), 5.74 (ddd, J = 8.9, 6.5, 3.1 Hz, 1H), 4.94 (t, J = 4.9 Hz, 1H), 4.59 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 3.93 – 3.83 (m, 1H), 3.75 (dddd, J = 26.1, 15.5, 8.5, 7.2 Hz, 1H), 2.72 (dddd, J = 26.6, 15.2, 3.1, 1.9 Hz, 1H), 1.99 (dd, J = 12.0, 4.6 Hz, 1H), 1.73 (dddd, J = 11.9, 10.8, 5.3, 2.8 Hz, 1H), 1.59 (ddt, J = 12.8, 8.5, 4.8 Hz, 1H), 1.51 – 1.37 (m, 2H), 1.28 – 1.17 (m, 1H)。	328.2 4.61 min

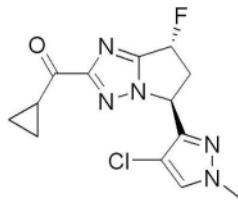
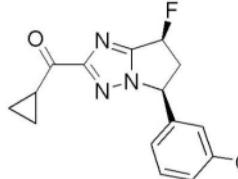
0.009 方法 113	142	 <p>1-[外消旋-(5S,7S)-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]-2-(三氟甲氧基)乙酮</p>	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.47 – 7.36 (m, 3H), 7.30 – 7.24 (m, 2H), 6.26 (ddd, J = 56.2, 7.2, 1.9 Hz, 1H), 5.75 (ddd, J = 8.8, 6.5, 3.1 Hz, 1H), 5.50 (d, J = 1.2 Hz, 2H), 3.84 – 3.63 (m, 1H), 2.74 (dddd, J = 26.8, 15.3, 3.2, 1.9 Hz, 1H)。	330.1 5.39 min
[2397]		 <p>[外消旋-(5S,7S)-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]-[外消旋-(1R,5R)-3-氧杂二环[3.1.0]己-1-基]甲酮</p>	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.48 – 7.33 (m, 3H), 7.24 (dt, J = 7.8, 1.5 Hz, 2H), 6.22 (dddd, J = 56.4, 7.2, 3.5, 1.9 Hz, 1H), 5.76 – 5.65 (m, 1H), 4.11 – 4.04 (m, 1H), 4.00 (dd, J = 8.7, 1.7 Hz, 1H), 3.81 – 3.64 (m, 3H), 2.83 – 2.61 (m, 2H), 1.84 (td, J = 8.3, 3.9 Hz, 1H), 1.13 (dd, J = 5.7, 4.0 Hz, 1H)。	314.1 4.58 min

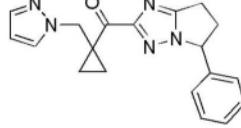
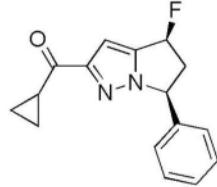
0.230 方法 114	144		未生成 NMR	314.2 4.58 min
0.26 [2398]	145		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.41 – 7.27 (m, 3H), 7.12 – 7.04 (m, 2H), 5.62 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 3.12 – 2.83 (m, 3H), 2.46 – 2.35 (m, 1H), 2.13 – 2.01 (m, 1H), 1.93 – 1.81 (m, 2H), 1.04 – 0.92 (m, 4H)。	268.1 4.37 min
0.07 方法 115	146		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.42 – 7.23 (m, 3H), 7.12 – 7.04 (m, 2H), 5.62 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 3.12 – 2.85 (m, 3H), 2.45 – 2.35 (m, 1H), 2.13 – 2.00 (m, 1H), 1.96 – 1.82 (m, 2H), 1.05 – 0.93 (m, 4H)。	268.1 4.39 min

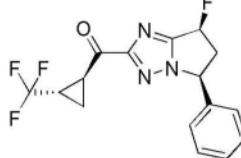
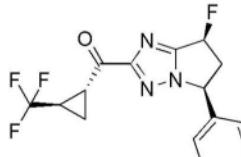
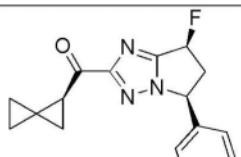
0.45 方法 116	147	<p>环丙基((5S,7R)-7-羟基-5-(邻甲苯基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基)甲酮 (非对映异构体的混合物)</p>	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.30 – 7.13 (m, 3H), 7.01 – 6.94 (m, 1H), 6.25 (bs, 1H), 5.75 (dd, J = 8.1, 5.8 Hz, 1H), 5.23 (dd, J = 7.9, 4.6 Hz, 1H), 3.63 – 3.52 (m, 1H), 3.03 – 2.92 (m, 1H), 2.38 (s, 3H), 2.31 – 2.14 (m, 1H), 1.09 – 0.96 (m, 4H)。	284.1 4.08 min
[2399]	0.73 方法 116	<p>环丙基-[外消旋-(5S,7R)-7-氟-5-(邻甲苯基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]甲酮 (非对映异构体的混合物)</p>	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.33 – 7.14 (m, 3H), 6.89 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.35 (ddd, J = 56.2, 6.8, 1.6 Hz, 1H), 6.19 (td, J = 6.9, 3.2 Hz, 1H), 3.59 – 3.27 (m, 1H), 3.11 – 2.91 (m, 2H), 2.38 (s, 3H), 1.14 – 1.01 (m, 4H)。	286.1 4.81 min
0.039 方法 116	149	<p>环丙基-[外消旋-(5S,7S)-7-氟-5-(邻甲苯基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]</p>	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.35 – 7.14 (m, 3H), 6.76 – 6.66 (m, 1H), 6.26 (ddd, J = 56.3, 7.2, 1.9 Hz, 1H), 5.94 (ddd, J = 8.5, 6.6, 3.2 Hz, 1H),	286.1 4.80 min

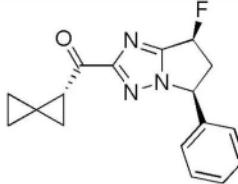
		甲酮 (非对映异构体的混合物)	3.94 – 3.48 (m, 1H), 3.01 (ddt, J = 7.6, 6.1, 5.2 Hz, 1H), 2.66 (dddd, J = 26.8, 15.1, 3.2, 2.0 Hz, 1H), 2.42 (s, 3H), 1.18 – 0.99 (m, 4H)。	
0.010 方法 117 [2400]	150		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.45 (dt, J = 4.6, 1.5 Hz, 1H), 7.89 (ddd, J = 10.0, 8.4, 1.3 Hz, 1H), 7.57 (dt, J = 8.6, 4.4 Hz, 1H), 6.26 (ddd, J = 56.6, 7.7, 2.7 Hz, 1H), 6.10 – 5.99 (m, 1H), 3.74 (dddd, J = 19.7, 14.7, 8.5, 7.7 Hz, 1H), 3.16 – 2.84 (m, 2H), 1.18 – 0.93 (m, 4H)。	291.1 3.64 min
0.230 方法 117	151		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.42 (dt, J = 4.6, 1.5 Hz, 1H), 7.89 (ddd, J = 10.0, 8.5, 1.3 Hz, 1H), 7.56 (dt, J = 8.6, 4.4 Hz, 1H), 6.58 – 6.32 (m, 2H), 3.55 – 3.19 (m, 2H), 2.95 (tt, J = 7.5, 4.9 Hz, 1H), 1.13 –	291.1 3.82 min

			0.98 (m, 4H)。	
0.030 方法 118	152	 <p>环丙基 ((5S,7S)-7-氟-5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基)甲酮</p>	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.80 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 6.21 (ddd, J = 56.4, 7.0, 2.4 Hz, 1H), 5.66 (ddd, J = 8.2, 6.0, 3.6 Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.73 – 3.55 (m, 1H), 2.99 (tt, J = 7.5, 4.9 Hz, 1H), 2.80 (dddd, J = 26.4, 14.9, 3.7, 2.4 Hz, 1H), 1.14 – 0.95 (m, 4H)。	276.1 3.10 min
[2401]	0.380 方法 119	 <p>环丙基(7-氟-5-(5-甲基异噁唑-4-基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基)甲酮 (非对映异构体的混合物)</p>	未生成 NMR	277.1 3.63 min
0.032 方法 120	154	 <p>((5S,7S)-5-(4-氯-1-甲基-1H-吡唑-3-基)-7-氟-5-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基)甲酮</p>	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.03 (s, 1H), 6.23 (ddd, J = 56.8, 7.8, 3.3 Hz, 1H), 5.70 (ddd, J = 8.4, 6.5,	310.0 3.86 min

		-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基)(环丙基)甲酮	5.0 Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.72 (ddt, J = 16.3, 14.6, 8.1 Hz, 1H), 3.02 – 2.82 (m, 2H), 1.14 – 0.99 (m, 4H)。	
0.970 方法 120	155		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.03 (s, 1H), 6.58 – 6.22 (m, 1H), 6.04 (ddd, J = 7.4, 6.1, 3.1 Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.46 – 3.21 (m, 2H), 2.97 (tt, J = 7.6, 4.8 Hz, 1H), 1.14 – 1.00 (m, 4H)。	310.0 4.01 min
[2402]	0.020 方法 121		未生成 NMR	302.1 4.92 min
0.117 方法 122	157		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.76 (dt, J = 8.8, 2.1 Hz, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.47 (dt, J = 9.4, 1.9 Hz, 1H), 6.26 (ddd, J = 56.2,	358.1 5.51 min

		[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基) 甲酮	7.0, 2.1 Hz, 1H), 5.89 (ddd, J = 8.9, 6.2, 3.4 Hz, 1H), 3.86 – 3.66 (dddd, J = 25.2, 15.4, 8.5, 7.1 Hz, 1H), 3.09 – 2.93 (m, 1H), 2.83 (dddd, J = 26.1, 15.2, 3.4, 2.2 Hz, 1H), 1.16 – 0.99 (m, 4H)。	
0.650 [2403] 方 法 123	158	 (5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基)-[1-(吡唑-1-基甲基)环丙基]甲酮 (非对映异构体的混合物)	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7.57 (d, <i>J</i> = 2.2 Hz, 1H), 7.44 – 7.30 (m, 4H), 7.26 – 7.18 (m, 2H), 6.16 (d, <i>J</i> = 2.2 Hz, 1H), 5.60 (dd, <i>J</i> = 8.3, 5.8 Hz, 1H), 4.63 (q, <i>J</i> = 14.4 Hz, 2H), 3.22 – 2.81 (m, 2H), 2.61 – 2.28 (m, 1H), 1.70 – 1.53 (m, 2H), 1.35 – 1.13 (m, 3H)。	334.2 4.31 min
0.005 SFC 1	159	 环丙基((4S,6S)-4-氟-6- 苯基-5,6-二氢-4H-吡咯 并[1,2-b]吡唑-2-基)甲酮	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> 6) δ 7.46 – 7.28 (m, 3H), 7.28 – 7.07 (m, 2H), 6.94 (d, <i>J</i> = 2.6 Hz, 1H), 6.34 – 5.96 (m, 1H), 5.88 – 5.51 (m, 1H), 2.94 – 2.75 (m, 1H), 2.76 –	271.1 5.11 min

			2.55 (m, 1H), 2.07 (s, 1H), 1.04 – 0.74 (m, 4H)。	
0.003 SFC 2	160		[外消旋-(5S,7S)-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]-[外消旋-(1S,2S)-2-(三氟甲基)环丙基]甲酮	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.59 – 7.08 (m, 5H), 6.50 – 6.06 (m, 1H), 5.93 – 5.55 (m, 1H), 3.76 – 3.25 (m, 1H), 2.58 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 1.88 – 1.15 (m, 2H)。 340.1 5.36 min
[2404]	0.050 SFC 3		[外消旋-(5S,7S)-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]-[外消旋-(1R,2R)-2-(三氟甲基)环丙基]甲酮	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.50 – 7.13 (m, 5H), 6.51 – 6.05 (m, 1H), 5.93 – 5.49 (m, 1H), 3.90 – 3.54 (m, 1H), 2.84 – 2.59 (m, 1H), 2.62 – 2.53 (m, 1H), 2.07 (s, 1H), 1.64 – 1.26 (m, 2H)。 340.1 5.40 min
0.016 SFC 4	162		[外消旋-(5S,7S)-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]-[外消旋-(2S)-螺[2.2]戊-2-基]甲酮	未生成 NMR 298.1 4.95 min

[2405]	0.004 SFC 5	163	 [外消旋-(5S,7S)-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]-[外消旋-(2R)-螺[2.2]戊-2-基]甲酮	未生成 NMR	298.1 4.94 min
--------	----------------	-----	--	---------	----------------------

[2406] 本说明书中提到的所有美国专利、美国专利申请公开、美国专利申请、外国专利、外国专利申请和非专利出版物均通过引用整体并入本文。

[2407] 尽管已经相当详细地描述了前述发明以便于理解,但是显而易见的是,可以在所附权利要求的范围内实施某些变化和修改。因此,所描述的实施方案应被视为是示例性的,而非限制性的,并且本发明不限于本文给出的详细内容,而是可以在所附权利要求的范围和等同范围内进行修改。