



(12) 发明专利



(10) 授权公告号 CN 112638376 B

(45) 授权公告日 2024. 08. 02

(21) 申请号 201980057464.7

(22) 申请日 2019.07.25

(65) 同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 112638376 A

(43) 申请公布日 2021.04.09

(30) 优先权数据
62/711,303 2018.07.27 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日
2021.03.03

(86) PCT国际申请的申请数据
PCT/US2019/043373 2019.07.25

(87) PCT国际申请的公布数据
W02020/023710 EN 2020.01.30

(73) 专利权人 爱彼特生物制药公司
地址 加拿大不列颠哥伦比亚省

(72) 发明人 A·G·科尔 S·库尔根

(74) 专利代理机构 北京纪凯知识产权代理有限公司 11245
专利代理师 张全信

(51) Int.Cl.
A61K 31/40 (2006.01)
A61K 31/403 (2006.01)
C07D 209/00 (2006.01)
C07D 209/02 (2006.01)

(56) 对比文件
Olivier Bezençon等.Discovery and
evaluation of Cav3.2-selective T-type
calcium channel blockers.《Bioorganic &
Medicinal Chemistry Letters》.2017,1-6.

审查员 王志锋

权利要求书8页 说明书147页

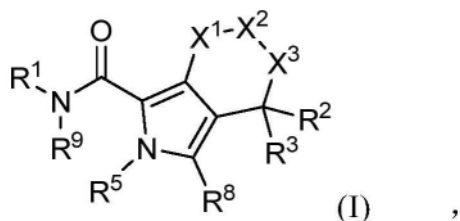
(54) 发明名称

取代的四氢环戊二烯并[c]吡咯、取代的二
氢吡咯嗪、其类似物和其使用方法

(57) 摘要

本发明包括新型的取代的双环化合物和包
括其的组合物,其可用于在患者中治疗或预防乙
型肝炎病毒 (HBV) 感染和/或丁型肝炎病毒 (HDV)
感染。

1. 一种式 (I) 的化合物或其盐:



其中:

$-X^1-X^2-$ 选自 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)-$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2-$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2-$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)-$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}(\text{CH}_3)-$ 和 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{C}(\text{CH}_3)_2-$, 其中标记为“*”的单键与 X^3 形成;

$-X^3-$ 选自键、 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)-$ 、

$-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2-$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2-$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)-$ 、

$-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}(\text{CH}_3)-$ 和 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{C}(\text{CH}_3)_2-$, 其中标记为“*”的单键与 X^1-X^2 形成;

R^1 选自任选地取代的苯基和任选地取代的杂芳基;

R^2 选自 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHR}^6$ 、 $-\text{NR}^6\text{R}^{6a}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^3)\text{C}(=\text{O})\text{OR}^6$ 、 $-\text{NR}^7\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^6)(\text{R}^7)$ 、

$-\text{N}(\text{R}^4)\text{C}(=\text{O})\text{R}^6$ 和 $-\text{NR}^4\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^6$;

R^3 是 H,

或者, R^2 和 R^3 结合以形成 $=\text{O}$;

R^4 为 H;

R^5 为 C_1 - C_6 烷基;

R^6 的每次出现独立地选自任选地取代的 C_1 - C_6 烷基、任选地取代的 C_1 - C_6 烯基、任选地取代的 C_1 - C_6 炔基、任选地取代的 C_3 - C_8 环烷基、任选地取代的苯基和任选地取代的杂芳基;

R^{6a} 的每次出现独立地选自 H、任选地取代的 C_1 - C_6 烷基、任选地取代的 C_3 - C_8 环烷基、任选地取代的苯基和任选地取代的杂芳基;

R^7 的每次出现独立地选自 H 和任选地取代的 C_1 - C_6 烷基;

或者, 如果 R^6 和 R^7 键合到同一个 N 原子, 则 R^6 和 R^7 任选地与键合到二者的 N 原子结合以形成任选地取代的 3-7 元杂环;

R^8 选自 H、卤素、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基、 C_3 - C_8 环烷基和任选地取代的苯基; 和

R^9 为 H。

2. 根据权利要求 1 所述的化合物, 其中 R^6 或 R^{6a} 的每次出现独立地选自 $-(\text{CH}_2)_{1-3}-$ (任选地取代的杂芳基)、 $-(\text{CH}_2)_{1-3}-$ (任选地取代的杂环基) 和 $-(\text{CH}_2)_{1-3}-$ (任选地取代的芳基)。

3. 根据权利要求 1 所述的化合物, 其中任选地取代的烷基、任选地取代的烯基、任选地取代的炔基或任选地取代的环烷基的每次出现独立地被选自 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_8 烯基、 C_2 - C_8 炔基、 C_3 - C_8 环烷基、卤素、氰基、 $-\text{OR}^a$ 、任选地取代的苯基、任选地取代的杂芳基、任选地取代的杂环基、 $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(=\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OH}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^a$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^a\text{R}^a$ 和 $-\text{N}(\text{R}^a)(\text{R}^a)$ 的至少一个取代基任选地取代, 其中 R^a 的每次出现独立地为 H、任选地取代的 C_1 - C_6 烷基、任选地取代的 C_3 - C_8 环烷基、任选地取代的芳基或任选地取代的杂芳基, 或者两个 R^a 基团与它们所键合的 N 结合以形成杂环。

4. 根据权利要求 1 所述的化合物, 其中任选地取代的杂芳基的每次出现独立地被选自

C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 卤代烷基、 C_1-C_6 卤代烷氧基、杂环基、卤素、-CN、-OR^b、-N(R^b)(R^b)、-NO₂、-S(=O)₂N(R^b)(R^b)、酰基和 C_1-C_6 烷氧羰基的至少一个取代基任选地取代,其中R^b的每次出现独立地为H、 C_1-C_6 烷基或 C_3-C_8 环烷基。

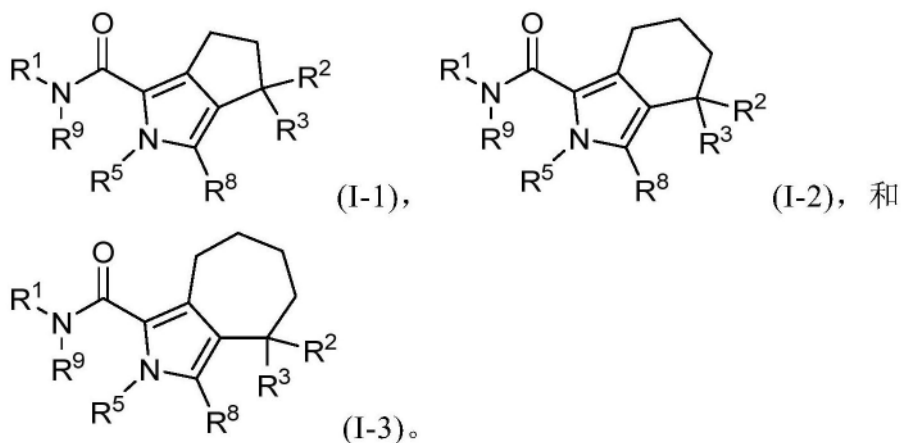
5. 根据权利要求1所述的化合物,其中任选地取代的杂芳基的每次出现独立地被选自 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 卤代烷基、 C_1-C_6 卤代烷氧基、卤素、-CN、-OR^c、-N(R^c)(R^c)和 C_1-C_6 烷氧羰基的至少一个取代基任选地取代,其中R^c的每次出现独立地为H、 C_1-C_6 烷基或 C_3-C_8 环烷基。

6. 根据权利要求1所述的化合物,其中R¹为苯基其被选自 C_1-C_6 烷基、卤素、 C_1-C_3 卤代烷基和-CN的至少一个任选地取代。

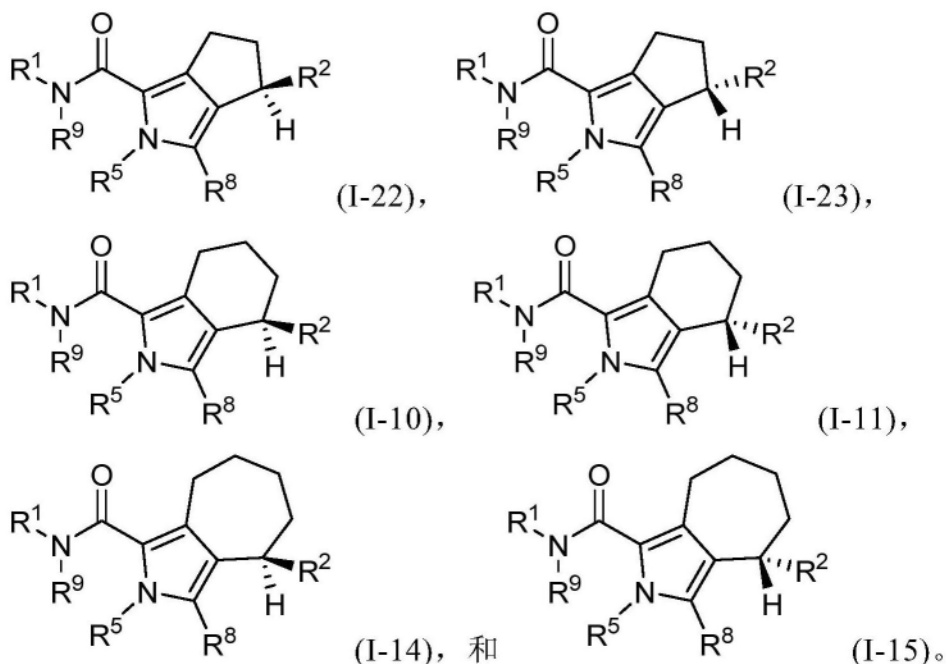
7. 根据权利要求1所述的化合物,其中R¹选自苯基、3-氯苯基、4-氯苯基、3-氟苯基、4-氟苯基、3,4-二氟苯基、3,5-二氟苯基、2,4,5-三氟苯基、3,4,5-三氟苯基、3,4-二氯苯基、3-氯-4-氟苯基、4-氯-3-氟苯基、4-氯-3-甲基苯基、3-氯-4-甲基苯基、4-氟-3-甲基苯基、3-氟-4-甲基苯基、4-氯-3-甲氧基苯基、3-氯-4-甲氧基苯基、4-氟-3-甲氧基苯基、3-氟-4-甲氧基苯基、3-三氟甲基苯基、4-三氟甲基苯基、3-三氟甲基-4-氟苯基、4-三氟甲基-3-氟苯基、3-氰基苯基、4-氰基苯基、3-氰基-4-氟苯基、4-氰基-3-氟苯基、3-二氟甲基-4-氟苯基、4-二氟甲基-3-氟苯基、苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基、2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁烯-6-基、2-吡啶基、4-甲基-2-吡啶基、5-甲基-2-吡啶基、6-甲基-2-吡啶基、3-吡啶基、2-甲基-3-吡啶基、3-甲基-3-吡啶基、4-吡啶基、2-甲基-4-吡啶基、2-氯-4-吡啶基、2-氟-4-吡啶基、2-氟甲基-4-吡啶基、2-二氟甲基-4-吡啶基、2-三氟甲基-4-吡啶基和6-甲基-4-吡啶基。

8. 根据权利要求1所述的化合物,其中R²选自:-NHS(=O)₂(C_1-C_6 烷基);
-NHS(=O)₂(C_3-C_6 环烷基);-NHC(=O)(C_1-C_6 烷基);-NHC(=O)(C_3-C_8 环烷基);
-NHC(=O)O(C_1-C_6 烷基);-NHC(=O)O(C_3-C_8 环烷基);-NHC(=O)O(C_1-C_6 卤代烷基);
-NHC(=O)O(CH₂)₁₋₃(吡啶基);-NHC(=O)O(CH₂)₁₋₃(吡嗪基);-NHC(=O)O(CH₂)₁₋₃(嘧啶基);
-NHC(=O)O(CH₂)₁₋₃(异噁唑基);-NHC(=O)O(CH₂)₁₋₃(噁唑基);-NHC(=O)O(CH₂)₁₋₃(噁二唑基);
-NHC(=O)O(CH₂)₁₋₃(三唑基);-NHC(=O)O(CH₂)₁₋₃(噻唑基);-NHC(=O)O(CH₂)₁₋₃(咪唑基);
-NHC(=O)O(CH₂)₁₋₃(吡唑基);-NHC(=O)NH(C_1-C_6 烷基);-NHC(=O)NH(C_3-C_8 环烷基);
-NHC(=O)NH(C_1-C_6 卤代烷基);-NHC(=O)NH(CH₂)₁₋₃(吡啶基);
-NHC(=O)NH(CH₂)₁₋₃(吡嗪基);-NHC(=O)NH(CH₂)₁₋₃(嘧啶基);-NHC(=O)NH(CH₂)₁₋₃(异噁唑基);
-NHC(=O)NH(CH₂)₁₋₃(噁唑基);-NHC(=O)NH(CH₂)₁₋₃(噁二唑基);
-NHC(=O)NH(CH₂)₁₋₃(三唑基);-NHC(=O)NH(CH₂)₁₋₃(噻唑基);-NHC(=O)NH(CH₂)₁₋₃(咪唑基);
和-NHC(=O)NH(CH₂)₁₋₃(吡唑基)。

9. 根据权利要求1所述的化合物,其选自:



10. 根据权利要求1所述的化合物,其选自:



11. 根据权利要求1所述的化合物,其为选自下列的至少一种或其盐:

(1-((3-氯-4-氟苯基)氨基甲酰基)-2-甲基-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡咯-4-基)氨基甲酸甲酯;

吡啶-2-基甲基(1-((3,4-二氟苯基)氨基甲酰基)-2-甲基-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡咯-4-基)氨基甲酸酯;

N-(3-氯-4-氟苯基)-2-甲基-4-(3-甲基脒基)-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡咯-1-甲酰胺;

N-(3-氯-4-氟苯基)-4-(3-甲基脒基)-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡咯-1-甲酰胺;

(1-((3-氯-4-氟苯基)氨基甲酰基)-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡咯-4-基)氨基甲酸甲酯;

N-(3-氯-4-氟苯基)-4-(环丙烷磺酰胺基)-2-乙基-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡咯-1-甲酰胺;

N-(3-氯-4-氟苯基)-4-(环丙烷磺酰胺基)-2-甲基-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡咯-1-甲酰胺;

N-(3-氯-4-氟苯基)-4-(环丙烷甲酰胺基)-2-乙基-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡咯-1-甲酰胺;

(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)甲基(1-((3-氯-4-氟苯基)氨基甲酰基)-2-乙基-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡咯-4-基)氨基甲酸酯;

(1-甲基-1H-吡唑-3-基)甲基(1-((3-氯-4-氟苯基)氨基甲酰基)-2-甲基-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡咯-4-基)氨基甲酸酯;

N-(3-氯-4-氟苯基)-4-(环丙烷甲酰胺基)-2-甲基-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡咯-1-甲酰胺;

(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)甲基(1-((3-氯-4-氟苯基)氨基甲酰基)-2-甲基-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡咯-4-基)氨基甲酸酯;

(1-甲基-1H-吡唑-3-基)甲基(1-((3-氯-4-氟苯基)氨基甲酰基)-2-乙基-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡咯-4-基)氨基甲酸酯;

(1-((3-氯-4-氟苯基)氨基甲酰基)-2-甲基-4,5,6,7-四氢-2H-异吲哚-4-基)氨基甲酸酯;

N-(3-氯-4-氟苯基)-4-(环丙烷磺酰胺基)-2-甲基-4,5,6,7-四氢-2H-异吲哚-1-甲酰胺;

(1-甲基-1H-吡唑-3-基)甲基(1-((3-氯-4-氟苯基)氨基甲酰基)-2-甲基-4,5,6,7-四氢-2H-异吲哚-4-基)氨基甲酸酯;

(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)甲基(1-((3-氯-4-氟苯基)氨基甲酰基)-2-甲基-4,5,6,7-四氢-2H-异吲哚-4-基)氨基甲酸酯;

噁唑-2-基甲基(1-((3-氯-4-氟苯基)氨基甲酰基)-2-甲基-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡咯-4-基)氨基甲酸酯;

噁唑-5-基甲基(1-((3-氯-4-氟苯基)氨基甲酰基)-2-甲基-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡咯-4-基)氨基甲酸酯;

N-(3-氯-4-氟苯基)-2-甲基-4-氧代-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡咯-1-甲酰胺;

N-(3-氯-4-氟苯基)-2-甲基-4-氧代-4,5,6,7-四氢-2H-异吲哚-1-甲酰胺;

1-((((1-((3-氯-4-氟苯基)氨基甲酰基)-2-甲基-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡咯-4-基)氨基甲酰基)氧基)甲基)-3,3-二氟环丁烷-1-羧酸异丙酯;

(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)甲基(3-溴-1-((3-氯-4-氟苯基)氨基甲酰基)-2-甲基-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡咯-4-基)氨基甲酸酯;

2-氰基乙基(1-((3-氯-4-氟苯基)氨基甲酰基)-2-甲基-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡咯-4-基)氨基甲酸酯;

(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)甲基(3-氯-1-((3-氯-4-氟苯基)氨基甲酰基)-2-甲基-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡咯-4-基)氨基甲酸酯;

1-((((1-((3-氯-4-氟苯基)氨基甲酰基)-2-甲基-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡咯-4-基)氨基甲酰基)氧基)甲基)-3,3-二氟环丁烷-1-羧酸;

(1H-1,2,4-三唑-3-基)甲基(1-((3-氯-4-氟苯基)氨基甲酰基)-2-甲基-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡咯-4-基)氨基甲酸酯;

(1-氨基甲酰基-3,3-二氟环丁基)甲基(1-((3-氯-4-氟苯基)氨基甲酰基)-2-甲基-2,

4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡咯-4-基)氨基甲酸酯;

(1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基(1-((3-氯-4-氟苯基)氨基甲酰基)-2-甲基-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡咯-4-基)氨基甲酸酯;

(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)甲基(1-((3-氯-4-氟苯基)氨基甲酰基)-2,3-二甲基-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡咯-4-基)氨基甲酸酯;

(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)甲基(1-((4-氟-3-甲基苯基)氨基甲酰基)-2-甲基-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡咯-4-基)氨基甲酸酯;

(1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-3-基)甲基(1-((3-氯-4-氟苯基)氨基甲酰基)-2-甲基-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡咯-4-基)氨基甲酸酯;

(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)甲基(1-((3,4-二氟苯基)氨基甲酰基)-2-甲基-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡咯-4-基)氨基甲酸酯;

(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)甲基(1-((4-氟苯基)氨基甲酰基)-2-甲基-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡咯-4-基)氨基甲酸酯;

(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)甲基(1-((3-氟苯基)氨基甲酰基)-2-甲基-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡咯-4-基)氨基甲酸酯;

(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)甲基(1-((3-氰基-4-氟苯基)氨基甲酰基)-2-甲基-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡咯-4-基)氨基甲酸酯;

(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)甲基(1-((2-氯吡啶-4-基)氨基甲酰基)-2-甲基-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡咯-4-基)氨基甲酸酯;

(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)甲基(1-((3-(三氟甲基)-4-氟苯基)氨基甲酰基)-2-甲基-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡咯-4-基)氨基甲酸酯;

(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)甲基(1-((3-(二氟甲基)-4-氟苯基)氨基甲酰基)-2-甲基-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡咯-4-基)氨基甲酸酯;

(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)甲基(2-甲基-1-((3,4,5-三氟苯基)氨基甲酰基)-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡咯-4-基)氨基甲酸酯;

N-(3-氯-4-氟苯基)-2-甲基-4-氧代-2,4,5,6,7,8-六氢环庚三烯并[c]吡咯-1-甲酰胺;

(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)甲基(2-甲基-1-((2-(三氟甲基)吡啶-4-基)氨基甲酰基)-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡咯-4-基)氨基甲酸酯;

4-氨基-N-(3-氯-4-氟苯基)-2-甲基-4,5,6,7-四氢-2H-异吲哚-1-甲酰胺;

N-(3-氯-4-氟苯基)-4-(环丙烷甲酰胺基)-2-甲基-4,5,6,7-四氢-2H-异吲哚-1-甲酰胺;

(1-((3-氯-4-氟苯基)氨基甲酰基)-2-甲基-2,4,5,6,7,8-六氢环庚三烯并[c]吡咯-4-基)氨基甲酸酯;

4-氨基-N-(3-氯-4-氟苯基)-2-甲基-2,4,5,6,7,8-六氢环庚三烯并[c]吡咯-1-甲酰胺;

(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)甲基(1-((2-(二氟甲基)吡啶-4-基)氨基甲酰基)-2-甲基-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡咯-4-基)氨基甲酸酯;

N-(3-氯-4-氟苯基)-2-甲基-4-(3-((1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)甲基)脒基)-4,5,

6,7-四氢-2H-异吡啶-1-甲酰胺;

(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)甲基(1-((3-氯-4-氟苯基)氨基甲酰基)-2-甲基-2,4,5,6,7,8-六氢环庚三烯并[c]吡咯-4-基)氨基甲酸酯;

(1H-1,2,4-三唑-3-基)甲基(1-((3-氯-4-氟苯基)氨基甲酰基)-2-甲基-4,5,6,7-四氢-2H-异吡啶-4-基)氨基甲酸酯;

(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)甲基(1-((3-氯-4-氟苯基)氨基甲酰基)-3-环丙基-2-甲基-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡咯-4-基)氨基甲酸酯;

(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)甲基(1-((3-氯-4-氟苯基)氨基甲酰基)-2,3-二甲基-4,5,6,7-四氢-2H-异吡啶-4-基)氨基甲酸酯;

(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)甲基(3-氯-1-((3-氯-4-氟苯基)氨基甲酰基)-2-甲基-4,5,6,7-四氢-2H-异吡啶-4-基)氨基甲酸酯;

(1H-1,2,4-三唑-3-基)甲基(1-((3-氯-4-氟苯基)氨基甲酰基)-3-环丙基-2-甲基-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡咯-4-基)氨基甲酸酯;

(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)甲基(1-((3-氯-4-氟苯基)氨基甲酰基)-3-环丁基-2-甲基-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡咯-4-基)氨基甲酸酯;

4-氨基-N-(3-氯-4-氟苯基)-2-甲基-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡咯-1-甲酰胺;

丙-2-炔-1-基(1-((3-氯-4-氟苯基)氨基甲酰基)-2-甲基-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡咯-4-基)氨基甲酸酯;

(1H-1,2,4-三唑-3-基)甲基(3-氯-1-((3-氯-4-氟苯基)氨基甲酰基)-2-甲基-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡咯-4-基)氨基甲酸酯;

(2H-1,2,3-三唑-4-基)甲基(3-氯-1-((3-氯-4-氟苯基)氨基甲酰基)-2-甲基-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡咯-4-基)氨基甲酸酯;

(2-甲基-2H-1,2,3-三唑-4-基)甲基(1-((3-氯-4-氟苯基)氨基甲酰基)-2-甲基-3-苯基-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡咯-4-基)氨基甲酸酯;

丁-2-炔-1-基(1-((3-氯-4-氟苯基)氨基甲酰基)-2-甲基-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡咯-4-基)氨基甲酸酯;

戊-2-炔-1-基(1-((3-氯-4-氟苯基)氨基甲酰基)-2-甲基-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡咯-4-基)氨基甲酸酯;

3-环丙基丙-2-炔-1-基(1-((3-氯-4-氟苯基)氨基甲酰基)-2-甲基-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡咯-4-基)氨基甲酸酯;

(1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基(1-((3-氯-4-氟苯基)氨基甲酰基)-2-甲基-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡咯-4-基)氨基甲酸酯;

((S)-5-氧代吡咯烷-2-基)甲基(1-((3-氯-4-氟苯基)氨基甲酰基)-2-甲基-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡咯-4-基)氨基甲酸酯;

((R)-5-氧代吡咯烷-2-基)甲基(1-((3-氯-4-氟苯基)氨基甲酰基)-2-甲基-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡咯-4-基)氨基甲酸酯;

(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)甲基(1-((3-氯-4-氟苯基)氨基甲酰基)-2-甲基-3-(三氟甲基)-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡咯-4-基)氨基甲酸酯;

(1H-1,2,4-三唑-3-基)甲基(3-溴-1-((3-氯-4-氟苯基)氨基甲酰基)-2-甲基-2,4,5,

6-四氢环戊二烯并[c]吡咯-4-基)氨基甲酸酯;

(1H-1,2,4-三唑-3-基)甲基(1-((3-氯-4-氟苯基)氨基甲酰基)-2-甲基-3-(三氟甲基)-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡咯-4-基)氨基甲酸酯;

(2-甲基-2H-1,2,3-三唑-4-基)甲基(1-((3-氯-4-氟苯基)氨基甲酰基)-2-甲基-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡咯-4-基)氨基甲酸酯;

(2H-1,2,3-三唑-4-基)甲基(1-((3-氯-4-氟苯基)氨基甲酰基)-2,3-二甲基-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡咯-4-基)氨基甲酸酯;

(2H-1,2,3-三唑-4-基)甲基(1-((3-氯-4-氟苯基)氨基甲酰基)-2-甲基-3-(三氟甲基)-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡咯-4-基)氨基甲酸酯;

(1H-1,2,4-三唑-3-基)甲基(3-氯-1-((3-氯-4-氟苯基)氨基甲酰基)-2-甲基-4,5,6,7-四氢-2H-异吡啶-4-基)氨基甲酸酯;

(2H-1,2,3-三唑-4-基)甲基(3-氯-1-((3-氯-4-氟苯基)氨基甲酰基)-2-甲基-4,5,6,7-四氢-2H-异吡啶-4-基)氨基甲酸酯;

(5-甲基-2H-1,2,3-三唑-4-基)甲基(1-((3-氯-4-氟苯基)氨基甲酰基)-2-甲基-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡咯-4-基)氨基甲酸酯;

(5-乙基-2H-1,2,3-三唑-4-基)甲基(1-((3-氯-4-氟苯基)氨基甲酰基)-2-甲基-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡咯-4-基)氨基甲酸酯;

(2-甲基-2H-四唑-5-基)甲基(1-((3-氯-4-氟苯基)氨基甲酰基)-2-甲基-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡咯-4-基)氨基甲酸酯;

(1-甲基-1H-四唑-5-基)甲基(1-((3-氯-4-氟苯基)氨基甲酰基)-2-甲基-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡咯-4-基)氨基甲酸酯;

(5-环丙基-2H-1,2,3-三唑-4-基)甲基(1-((3-氯-4-氟苯基)氨基甲酰基)-2-甲基-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡咯-4-基)氨基甲酸酯;

(1H-四唑-5-基)甲基(1-((3-氯-4-氟苯基)氨基甲酰基)-2-甲基-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡咯-4-基)氨基甲酸酯。

12. 根据权利要求1所述的化合物,其中构型为在C(R²)(R³)中心的(R)。

13. 根据权利要求1所述的化合物,其中构型为在C(R²)(R³)中心的(S)。

14. 一种药物组合物,其包括根据权利要求1-13中任一项所述的至少一种化合物和药学上可接受的载体。

15. 根据权利要求14所述的药物组合物,进一步包括可用于治疗肝炎感染的至少一种另外的药剂。

16. 根据权利要求15所述的药物组合物,其中所述至少一种另外的药剂包括选自逆转录酶抑制剂、衣壳抑制剂、cccDNA形成抑制剂、RNA去稳定剂、靶向HBV基因组的寡聚核苷酸、免疫刺激剂和靶向HBV基因转录体的GalNAc-siRNA缀合物中的至少一种。

17. 根据权利要求1-13中任一项所述的至少一种化合物在制备用于在受试者中治疗乙型肝炎病毒(HBV)感染的药物中的用途。

18. 根据权利要求17所述的用途,其中将所述至少一种化合物在药学上可接受的组合物中施用至所述受试者。

19. 根据权利要求17所述的用途,其中所述受试者进一步患有或可能发展为丁型肝炎。

20. 根据权利要求17所述的用途, 其中进一步向所述受试者施用用于治疗乙型肝炎病毒和/或丁型肝炎病毒感染的至少一种另外的药剂。

21. 根据权利要求20所述的用途, 其中所述至少一种另外的药剂包括选自逆转录酶抑制剂、衣壳抑制剂、cccDNA形成抑制剂、RNA去稳定剂、靶向HBV基因组的寡聚核苷酸、免疫刺激剂和靶向HBV基因转录体的GalNAc-siRNA缀合物中的至少一种。

22. 根据权利要求20所述的用途, 其中向所述受试者共同施用所述至少一种化合物和所述至少一种另外的药剂。

23. 根据权利要求20所述的用途, 其中所述至少一种化合物和所述至少一种另外的药剂是共同配制的。

24. 根据权利要求17所述的用途, 其中所述受试者是哺乳动物。

25. 根据权利要求24所述的用途, 其中所述哺乳动物是人。

取代的四氢环戊二烯并[c]吡咯、取代的二氢吡咯嗪、其类似物和其使用方法

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 根据35 U.S.C. §119(e), 本申请要求2018年7月27日提交的美国临时专利申请号62/711,303的优先权, 该申请通过引用以其整体并入本文。

背景技术

[0003] 乙型肝炎是世界上最流行的疾病之一, 被美国过敏和传染病研究所 (NIAID) 列为高度优先感兴趣的领域。尽管大多数人会在急性症状后解决感染, 但是大约30%的病例会变成慢性病。据估计, 全世界有3.5-4亿人患有慢性乙型肝炎, 每年导致50-100万人死亡, 这主要是由于肝细胞癌、肝硬化和/或其他并发症的发展。

[0004] 乙型肝炎是由乙型肝炎病毒 (HBV) 感染引起的, 该病毒是属于嗜肝病毒科的非致细胞病变型嗜肝DNA病毒。前基因组 (pg) RNA是HBV DNA逆转录复制的模板。pg RNA与病毒DNA聚合酶一起衣壳化为核衣壳对于随后的病毒DNA合成至关重要。抑制pg RNA衣壳化可能会阻止HBV复制, 并为HBV治疗提供新的治疗方法。衣壳抑制剂通过直接或间接抑制衣壳蛋白的表达和/或功能发挥作用: 例如, 它可以抑制衣壳装配、诱导非衣壳聚合物形成、促进过量的衣壳装配或衣壳装配方向错误、影响衣壳稳定和/或抑制RNA衣壳化。衣壳抑制剂还可以通过在复制过程中的一个或多个下游事件中抑制衣壳功能来发挥作用, 这些事件比如但不限于病毒DNA合成、松环DNA (rcDNA) 转运入细胞核中、共价闭合环状DNA (cccDNA) 的形成、病毒成熟、出芽和/或释放。

[0005] 目前已批准用于治疗慢性乙型肝炎的药物数量有限, 包括抑制 α -干扰素的两种制剂 (标准和聚乙二醇化的) 和抑制HBV DNA聚合酶的五种核苷/核苷酸类似物 (拉米夫定、阿德福韦、恩替卡韦、替比夫定和替诺福韦)。目前, 一线治疗的选择是恩替卡韦、替诺福韦和/或聚乙二醇干扰素 α -2a。然而, 聚乙二醇干扰素 α -2a仅在三分之一的治疗患者中达到了理想的血清学里程碑, 并且经常伴有严重的副作用。恩替卡韦和替诺福韦是有效的HBV抑制剂, 但需要长期或可能终生施用以持续抑制HBV复制, 并可能由于耐药病毒的出现而最终失败。因此, 迫切需要为慢性乙型肝炎引入新型、安全和有效的疗法。

[0006] 丁型肝炎病毒 (HDV) 是仅在HBV存在时才能繁殖的一种小的环状包膜RNA病毒。具体而言, HDV需要HBV表面抗原蛋白自我繁殖。与单独感染HBV相比, 感染HBV和HDV会导致更严重的并发症。这些并发症包括在急性感染中经历肝衰竭的可能性更大, 并迅速发展为肝硬化, 并且增加在慢性感染中发展为肝癌的机会。与乙型肝炎结合时, 丁型肝炎在所有肝炎感染中死亡率最高。HDV的传播途径与HBV相似。感染主要限于处于HBV感染的高风险人群, 特别是注射吸毒者和接受凝血因子浓缩物的人群。

[0007] 当前, 没有有效的可用于治疗急性或慢性丁型肝炎的抗病毒疗法。每周给予干扰素- α , 持续12至18个月是丁型肝炎的唯一许可疗法。对该疗法的反应有限, 因为仅约四分之一的患者在治疗后6个月无法检测到血清HDV RNA。

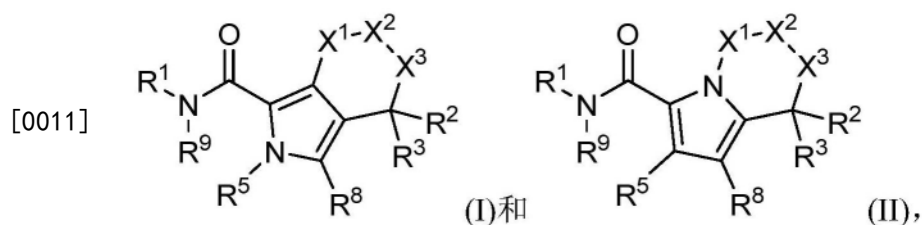
[0008] 在临床上, 抑制pg RNA衣壳化或更普遍地抑制核衣壳装配可能为乙型肝炎和/或

丁型肝炎的治疗提供某些治疗优势。在一方面,抑制pg RNA衣壳化可以通过向无法耐受或无法从当前药物中获益的患者亚群提供选择来补充当前的药物。在另一方面,基于其独特的抗病毒机制,对pg RNA衣壳化的抑制可有效地抵抗对当前可用的DNA聚合酶抑制剂具有抗性的HBV和/或HDV变体。在另一方面,pg RNA衣壳化抑制剂与DNA聚合酶抑制剂的联合治疗可以协同抑制HBV和/或HDV复制并防止耐药性的出现,因此为慢性乙型肝炎和/或丁型肝炎感染提供了更有效的治疗。

[0009] 因此,本领域中需要鉴定可用于在受试者中治疗和/或预防HBV和/或HDV感染的新化合物。在某些实施方式中,新型化合物抑制HBV和/或HDV核衣壳装配。在其他实施方式中,新型化合物可用于HBV和/或HBV-HDV感染的患者、有被HBV和/或HBV-HDV感染的风险的患者和/或感染了耐药性HBV和/或HDV的患者中。本发明解决了这一需求。

发明内容

[0010] 本公开内容提供了式(I)或(II)的化合物或其盐、溶剂化物、前药、立体异构体、互变异构体或同位素标记的衍生物,或其任何混合物:



其中 X^1 、 X^2 、 X^3 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^5 、 R^8 和 R^9 如本文其他地方所定义。

[0012] 本公开内容进一步提供了包括本公开内容的至少一种化合物和药学上可接受的载体的药物组合物。

[0013] 本公开内容进一步提供了在受试者中治疗或预防乙型肝炎病毒(HBV)感染和/或丁型肝炎病毒(HDV)感染的方法。

[0014] 本公开内容进一步提供了在HBV-感染和/或HDV-感染的受试者中直接或间接抑制病毒衣壳蛋白的表达和/或功能的方法。

[0015] 在某些实施方式中,本公开内容的方法包括向需要其的受试者施用治疗有效量的本公开内容的至少一种化合物。

具体实施方式

[0016] 在某些方面,本发明涉及发现可用于在受试者中治疗和/或预防乙型肝炎病毒(HBV)感染和/或HBV-丁型肝炎病毒(HDV)感染和相关病症的某些取代的双环化合物。在某些实施方式中,本发明的化合物是病毒衣壳抑制剂。

[0017] 定义

[0018] 如本文所使用的,以下每个术语在本节中具有与其相关的含义。除非另有定义,否则本文使用的所有技术和科学术语通常具有与本发明所属领域的普通技术人员通常所理解的相同的含义。通常,本文所用的命名法以及动物药理学、药物科学,分离科学和有机化学中的实验室程序是本领域众所周知的和常用的。应当理解,只要本教导仍然可操作,步骤的顺序或用于执行某些动作的顺序是不重要的。章节标题的任何使用均旨在帮助阅读文

件,而不应理解为限制性的;与章节标题相关的信息可能发生在该特定章节之内或之外。该文件中引用的所有出版物、专利和专利文件都通过引用以其整体并入本文,如同通过引用将其单独并入。

[0019] 在本申请中,在叙述元素或组分被包括在所列举的元素或组分的列表中和/或选自所列举的元素或组分的列表的情况下,应当理解,该元素或组分可以是所列举的元素或组分中的任一个并且可以选自所列举的元素或组分中的两个或更多个。

[0020] 在本文描述的方法中,可以以任何顺序执行动作,除非明确地陈述了时间或操作序列。此外,指定的动作可以同时执行,除非明确的声明语言陈述了它们是分开执行的。例如,可以在单个操作中同时进行要求保护的X动作和要求保护的Y动作,并且所得过程将落入要求保护的过程的字面范围内。

[0021] 在本文中,除非上下文另外明确指出,否则术语“一(a)”、“一(an)”或“所述(the)”用于包括一个或多个。除非另有说明,否则术语“或(or)”用于表示非排他性的“或”。陈述“A和B中的至少一个”或“A或B中的至少一个”具有与“A、B或A和B”相同的含义。

[0022] 如本文中所使用的,术语“约(about)”将被本领域普通技术人员理解,并且将在使用它的上下文中在某种程度上变化。如本文中所使用的,当“约”指代可测量值比如量、时间持续时间等时,旨在涵盖与指定值具有 $\pm 20\%$ 、 $\pm 10\%$ 、 $\pm 5\%$ 、 $\pm 1\%$ 或 $\pm 0.1\%$ 的变化,因为这样的变化适合执行所公开的方法。

[0023] 如本文所使用的,除非另有说明,否则单独或与其他术语组合使用的术语“烯基”是指具有规定数目的碳原子的稳定的单不饱和或二不饱和直链或支链烃基。实例包括乙烯基、丙烯基(或烯丙基)、丁烯基(crotyl)、异戊烯基、丁二烯基、1,3-戊二烯基、1,4-戊二烯基以及更高的同系物和异构体。代表烯烃的官能团的实例为 $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}_2$ 。

[0024] 如本文所使用的,除非另有说明,否则单独或与其他术语组合使用的术语“烷氧基(alkoxy)”是指经由氧原子连接到分子的其余部分的如本文其他地方所定义的具有指定数目的碳原子的烷基,诸如例如甲氧基、乙氧基、1-丙氧基、2-丙氧基(或异丙氧基)和更高的同系物和异构体。具体实例是 (C_1-C_3) 烷氧基,比如,但不限于乙氧基和甲氧基。

[0025] 如本文所使用的,除非另有说明,术语“烷基(alkyl)”本身或作为另一取代基的一部分是指具有指定数目的碳原子(即, C_1-C_{10} 表示1至10个碳原子)的直链或支链烃,并且包括直链、支链或环状取代基。实例包括甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、叔丁基、戊基、新戊基、己基和环丙基甲基。具体实施方式是 (C_1-C_6) 烷基,比如,但不限于乙基、甲基、异丙基、异丁基、正戊基、正己基和环丙基甲基。

[0026] 如本文所使用的,除非另有说明,否则单独或与其他术语组合使用的术语“炔基(alkynyl)”是指具有规定数目的碳原子的具有碳-碳三键的稳定的直链或支链烃基。非限制性实例包括乙炔基和丙炔基,以及更高的同系物和异构体。术语“炔丙基(propargylic)”是指以 $-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{CH}$ 为例的基团。术语“均炔丙基(homopropargylic)”是指以 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{CH}$ 为例的基团。

[0027] 如本文所使用的,术语“芳族”是指具有一个或多个多不饱和环并且具有芳族特征,即具有 $(4n+2)$ 个离域的 $\pi(\text{pi})$ 电子(其中‘n’是整数)的碳环或杂环。

[0028] 如本文所使用的,除非另有说明,否则单独或与其他术语组合使用的术语“芳基”是指含有一个或多个环(通常为一个、两个或三个环)的碳环芳族系统,其中这些环可以以

侧链方式连接在一起,比如联苯,或者可以稠合,比如萘。实例包括苯基、蒽基和萘基。芳基还包括例如与一个或多个饱和或部分饱和的碳环(例如,双环[4.2.0]八-1,3,5-三烯基或茚满基)稠合的苯环或萘环,其可以在芳环和/或饱和或部分饱和的环的一个或多个碳原子处被取代。

[0029] 如本文所使用的,术语“芳基-(C₁-C₆)烷基”是指其中1至6个碳亚烷基链连接至芳基的官能团,例如,-CH₂CH₂-苯基或-CH₂-苯基(或苄基)。具体实例是芳基-CH₂-和芳基-CH(CH₃)-。术语“取代的芳基-(C₁-C₆)烷基”是指其中芳基被取代的芳基-(C₁-C₆)烷基官能团。具体实例是取代的芳基(CH₂)-。类似地,术语“杂芳基-(C₁-C₆)烷基”是指其中1至3个碳亚烷基链连接至杂芳基的官能团,例如,-CH₂CH₂-吡啶基。具体实例是杂芳基-(CH₂)-。术语“取代的杂芳基-(C₁-C₆)烷基”是指其中杂芳基被取代的杂芳基-(C₁-C₆)烷基官能团。具体实例是取代的杂芳基-(CH₂)-。

[0030] 在一方面,与受试者有关的术语“共同施用的(co-administered)”和“共同施用(co-administration)”是指向受试者施用本发明的化合物和/或组合物以及也可以治疗或预防本文考虑的疾病或紊乱的化合物和/或组合物。在某些实施方式中,作为单一治疗方法的一部分,共同施用的化合物和/或组合物单独施用或以任何种类的组合施用。可以以任何种类的组合将共同施用的化合物和/或组合物配制成各种固体、凝胶和液体制剂的固体和液体的混合物以及溶液。

[0031] 如本文所使用的,除非另有说明,术语“环烷基(cycloalkyl)”本身或作为另一取代基的一部分是指具有指定数目的碳原子的环链烃(即,C₃-C₆是指包括由3至6个碳原子组成的环基团的环状基团)并且包括直链、支链或环状取代基。(C₃-C₆)环烷基的实例是环丙基、环丁基、环戊基和环己基。环烷基环可以任选地被取代。环烷基的非限制性实例包括:环丙基、2-甲基-环丙基、环丙烯基、环丁基、2,3-二羟基环丁基、环丁烯基、环戊基、环戊烯基、环戊二烯基、环己基、环己烯基、环庚基、环辛基、十氢萘基、2,5-二甲基环戊基、3,5-二氯环己基、4-羟基环己基、3,3,5-三甲基环己-1-基、八氢戊烯基、八氢-1H-茚基、3a,4,5,6,7,7a-六氢-3H-茚-4-基、十氢萘基(azulenyl);双环[6.2.0]癸基、十氢萘基和十二氢-1H-茚基。术语“环烷基”还包括双环烃环,其非限制性实例包括双环[2.1.1]己烷基、双环[2.2.1]庚烷基、双环[3.1.1]庚烷基、1,3-二甲基[2.2.1]庚烷-2-基、双环[2.2.2]辛烷基和双环[3.3.3]十一烷酰基(undecanyl)。

[0032] 如本文所使用的,“疾病”是受试者的健康状态,其中受试者不能维持体内稳态,并且如果疾病没有得到改善,则受试者的健康继续恶化。

[0033] 如本文所使用的,受试者中的“紊乱(disorder)”是其中受试者能够维持稳态的健康状态,但是其中受试者的健康状态比没有紊乱时的健康状态不利。如果不及时治疗,紊乱不一定会导致受试者的健康状态进一步下降。

[0034] 如本文所使用的,术语“卤离子(halide)”是指带有负电荷的卤素原子。卤化物阴离子是氟离子(F⁻)、氯离子(Cl⁻)、溴离子(Br⁻)和碘离子(I⁻)。

[0035] 如本文所使用的,除非另有说明,术语“卤基(halo)”或“卤素(halogen)”单独或作为另一取代基的一部分是指氟原子、氯原子、溴原子或碘原子。

[0036] 如本文所使用的,除非另有说明,术语“杂烯基(heteroalkenyl)”本身或与另一术语组合是指由规定数目的碳原子和选自O、N和S的一个或两个杂原子组成的稳定的直链或

支链单不饱和或二不饱和烃基,并且其中氮原子和硫原子可任选地被氧化,和氮杂原子可任选地被季铵化。可以连续放置至多两个杂原子。实例包括 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{O}-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{N}-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CH}_3$ 和 $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{SH}$ 。

[0037] 如本文所使用的,除非另有说明,术语“杂烷基(heteroalkyl)”本身或与另一术语组合是指由规定数目的碳原子和选自O、N和S的一个或两个杂原子组成的稳定的直链或支链烷基,并且其中氮原子和硫原子可以任选地被氧化,和氮杂原子可以任选地被季铵化。杂原子(一个或多个)可位于杂烷基的任何位置,包括在杂烷基的其余部分和其连接的片段之间,以及连接至杂烷基中最远端的碳原子。实例包括: $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{SCH}_2\text{CH}_3$ 和 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}(=\text{O})\text{CH}_3$ 。至多两个杂原子可以是连续的,诸如例如 $-\text{CH}_2\text{NH}-\text{OCH}_3$ 或 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SSCH}_3$ 。

[0038] 如本文所使用的,术语“杂芳基(heteroaryl)”或“杂芳族(heteroaromatic)”是指具有芳族特性的杂环。多环杂芳基可以包括一个或多个部分饱和的环。实例包括四氢喹啉和2,3-二氢苯并呋喃基。

[0039] 如本文所使用的,除非另有说明,否则术语“杂环(heterocycle)”或“杂环基(heterocyclyl)”或“杂环的(heterocyclic)”本身或作为另一取代基的一部分是指包括碳原子和选自N、O和S的至少一个杂原子的未取代或取代的、稳定的单环或多环杂环系统,并且其中氮和硫杂原子可以任选地被氧化,和氮原子可以任选地被季铵化。除非另有说明,杂环系统可以连接在提供稳定结构的任何杂原子或碳原子上。杂环本质上可以是芳族的或非芳族的。在某些实施方式中,杂环是杂芳基。

[0040] 非芳族杂环的实例包括单环基团,比如氮丙啶、环氧乙烷、硫杂丙环(thiirane)、氮杂环丁烷、氧杂环丁烷、硫杂环丁烷、吡咯烷、吡咯啉、咪唑啉、吡唑烷、二氧戊环、环丁砜、2,3-二氢呋喃、2,5-二氢呋喃、四氢呋喃、四氢噻吩(thiophane)、哌啶、1,2,3,6-四氢吡啶、1,4-二氢吡啶、哌嗪、吗啉、硫代吗啉、吡喃、2,3-二氢吡喃、四氢吡喃、1,4-二噁烷、1,3-二噁烷、高哌嗪、高哌啶、1,3-二氧杂环庚烷、4,7-二氢-1,3-二噁庚(dioxepin)和环氧己烷(hexamethyleneoxide)。

[0041] 杂芳基的实例包括吡啶基、吡嗪基、嘧啶基(比如,但不限于2-和4-嘧啶基)、哒嗪基、噻吩基、呋喃基、吡咯基、咪唑基、噻唑基、噁唑基、吡唑基、异噻唑基、1,2,3-三唑基、1,2,4-三唑基、1,3,4-三唑基、四唑基、1,2,3-噻唑基、1,2,3-噁二唑基、1,3,4-噻唑基和1,3,4-噁二唑基。

[0042] 多环杂环的实例包括吲哚基(比如,但不限于3-、4-、5-、6-和7-吲哚基)、二氢吲哚基、喹啉基、四氢喹啉基、异喹啉基(比如,但不限于1-和5-异喹啉基)、1,2,3,4-四氢异喹啉基、噌啉基(cinnolinyl)、喹喔啉基(比如,但不限于2-和5-喹喔啉基)、喹唑啉基、酞嗪基、1,8-萘啶基、1,4-苯并二噁烷基、香豆素、二氢香豆素、1,5-萘啶基、苯并呋喃基(比如,但不限于3-、4-、5-、6-和7-苯并呋喃基)、2,3-二氢苯并呋喃基、1,2-苯并噁唑基、苯并噻吩基(比如,但不限于3-、4-、5-、6-和7-苯并噻吩基)、苯并噁唑基、苯并噻唑基(比如,但不限于2-苯并噻唑基和5-苯并噻唑基)、嘌呤基、苯并咪唑基、苯并三唑基、硫代黄嘌呤基(thioxanthinyl)、呋唑基、呋啉基、吡啶基、吡咯啉基(pyrrolizidinyl)和喹啉基(quinolizidinyl)。

[0043] 杂环基和杂芳基部分的上述列举旨在是代表性的,而不是限制性的。

[0044] 如本文所使用的,术语“药物组合物”或“组合物”是指在本发明中有用的至少一种化合物与药学上可接受的载体的混合物。药物组合物促进将化合物施用至受试者。

[0045] 如本文所使用的,术语“药学上可接受的”是指不消除本发明中有用的化合物的生物活性或特性并且相对无毒的材料,比如载体或稀释剂,即可以在不引起不良生物效应或不会以有害方式与包含其的组合物的任何组分相互作用的情况下将该材料施用至受试者。

[0046] 如本文所使用的,术语“药学上可接受的载体”是指参与在受试者中或向受试者携带或运输本发明中有用的化合物使得它可以执行预期的功能的药学上可接受的材料、组合物或载体,比如液体或固体填充剂、稳定剂、分散剂、悬浮剂、稀释剂、赋形剂、增稠剂、溶剂或封装材料。典型地,将这种构建体从一个器官或身体的一部分携带或运输到另一器官或身体的一部分。在与制剂的其他成分(包括本发明中有用的化合物)相容的意义上,每种载体必须是“可接受的”,并且对受试者无害。可用作药学上可接受的载体的材料的一些实例包括:糖,比如乳糖、葡萄糖和蔗糖;淀粉,比如玉米淀粉和马铃薯淀粉;纤维素及其衍生物,比如羧甲基纤维素钠、乙基纤维素和乙酸纤维素;粉末状黄蓍胶;麦芽;明胶;滑石;赋形剂,比如可可脂和栓剂蜡;油,比如花生油、棉籽油、红花油、芝麻油、橄榄油、玉米油和大豆油;二醇,比如丙二醇;多元醇,比如甘油、山梨糖醇、甘露糖醇和聚乙二醇;酯,比如油酸乙酯和月桂酸乙酯;琼脂;缓冲剂,比如氢氧化镁和氢氧化铝;表面活性剂;藻酸;无热原水;等渗盐水;林格氏溶液;乙醇;磷酸盐缓冲溶液;和药物制剂中使用的其他无毒的相容性物质。如本文所使用的,“药学上可接受的载体”还包括与本发明中有用的化合物的活性相容的并且是受试者生理上可接受的任何和所有包衣、抗细菌和抗真菌剂,以及吸收延迟剂等。补充活性化合物也可以并入组合物中。“药学上可接受的载体”可以进一步包括在本发明中有用的化合物的药学上可接受的盐。在本发明的实践中使用的药物组合物中可以包含的其他另外的成分是本领域已知的,并且在例如《雷明顿药物科学》(Genaro, Ed., Mack Publishing Co., 1985, Easton, PA)中描述,其通过引用并入本文。

[0047] 如本文所使用的,语言“药学上可接受的盐”是指由包括无机酸、无机碱、有机酸、无机碱、溶剂化物(包括水合物)和其包合物(cathrate)的药学上可接受的无毒酸和/或碱制备的施用化合物的盐。

[0048] 如本文所使用的,化合物的“药学上有效量”、“治疗有效量”或“有效量”是足以向施用化合物的受试者提供有益作用的化合物的量。

[0049] 如本文所使用的,术语“预防(prevent)”、“预防(preventing)”和“预防(prevention)”是指在开始施用药剂或化合物时在未发展出这种症状的受试者中避免或延迟与疾病或病症相关的症状的发作。疾病、病症和紊乱在本文可互换使用。

[0050] 如本文所使用的术语“特异性结合(specifically bind)”或“特异性结合(specifically binds)”是指第一分子优先结合第二分子(例如,特定受体或酶),但不一定仅结合该第二分子。

[0051] 如本文所使用的,术语“受试者(subject)”和“个体(individual)”和“患者(patient)”可以互换使用,并且可以指人类或非人类哺乳动物或鸟类。非人类哺乳动物包括例如牲畜和宠物,比如绵羊、牛科、猪科、犬科、猫科和鼠科哺乳动物。在某些实施方式中,受试者是人类。

[0052] 如本文所使用的,术语“取代的”是指原子或原子团已取代氢作为连接至另一基团

的取代基。

[0053] 如本文所使用的,术语“取代的烷基”、“取代的环烷基”、“取代的烯基”或“取代的炔基”是指如本文其他地方所定义的烷基、环烷基、烯基或炔基,其被独立地选自卤素、-OH、烷氧基、四氢-2-H-吡喃基、-NH₂、-NH(C₁-C₆烷基)、-N(C₁-C₆烷基)₂、1-甲基-咪唑-2-基、吡啶-2-基、吡啶-3-基、吡啶-4-基、-C(=O)OH、-C(=O)O(C₁-C₆烷基)、三氟甲基、-C≡N、-C(=O)NH₂、-C(=O)NH(C₁-C₆烷基)、-C(=O)N((C₁-C₆烷基)₂、-SO₂NH₂、-SO₂NH(C₁-C₆烷基)、-SO₂N(C₁-C₆烷基)₂、-C(=NH)NH₂和-NO₂的一个、两个或三个取代基取代,在某些实施方式中含有独立地选自卤素、-OH、烷氧基、-NH₂、三氟甲基、-N(CH₃)₂和-C(=O)OH的一个或两个取代基,在某些实施方式中独立地选自卤素、烷氧基和-OH。取代的烷基的实例包括但不限于2,2-二氟丙基、2-羧基环戊基和3-氯丙基。

[0054] 对于芳基、芳基-(C₁-C₃)烷基和杂环基,应用于这些基团的环的术语“取代的”是指在允许这种取代的地方的任何取代水平,即单、二、三、四或五取代。取代基是独立选择的,并且取代可以在任何化学可及的位置。在某些实施方式中,取代基的数目在1和4之间变化。在其他实施方式中,取代基的数目在1和3之间变化。在另一个实施方式中,取代基的数目在1和2之间变化。在又其他实施方式中,取代基独立地选自C₁-C₆烷基、-OH、C₁-C₆烷氧基、卤素、氰基、氨基、乙酰氨基和硝基。如本文所使用的,当取代基是烷基或烷氧基时,碳链可以是支链、直链或环状的。

[0055] 除非另有说明,当两个取代基一起形成具有指定数目的环原子的环时(例如,R²和R³与它们所连接的氮一起形成具有3至7个环成员的环),该环可以具有碳原子和任选地一个或多个(例如,1至3个)独立地选自氮、氧或硫的另外的杂原子。该环可以是饱和的或部分饱和的,并且可以任选地被取代。

[0056] 每当术语或其前缀根中的任一个出现在取代基的名称中时,该名称应解释为包括本文提供的那些限制。例如,每当术语“烷基”或“芳基”或其前缀根中的任一个出现在取代基(例如芳基烷基、烷基氨基)的名称中时,该名称应解释为包括本文其他地方分别对“烷基”和“芳基”给出的那些限制。

[0057] 在某些实施方式中,化合物的取代基以组或范围公开。具体期望该描述包括这些组和范围的成员的每个和每一个单独的子组合。例如,术语“C₁₋₆烷基”明确地旨在单独公开C₁、C₂、C₃、C₄、C₅、C₆、C₁-C₆、C₁-C₅、C₁-C₄、C₁-C₃、C₁-C₂、C₂-C₆、C₂-C₅、C₂-C₄、C₂-C₃、C₃-C₆、C₃-C₅、C₃-C₄、C₄-C₆、C₄-C₅和C₅-C₆烷基。

[0058] 本文所用的术语“治疗(treat)”、“治疗(treating)”和“治疗(treatment)”是指通过向受试者施用药剂或化合物来降低受试者经历疾病或病症的症状的频率或严重程度。

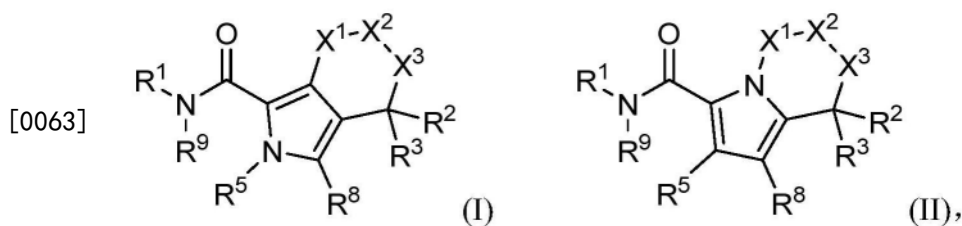
[0059] 本文使用的某些缩写如下:cccDNA,共价闭合的环状DNA;DMSO,二甲基亚砜;HBsAg,HBV表面抗原;HBV,乙型肝炎病毒;HDV,丁型肝炎病毒;HPLC,高效液相色谱法;LCMS,液相色谱质谱法;NARTI或NRTI,逆转录酶抑制剂;NMR,核磁共振;NtARTI或NtRTI,核苷酸类似物逆转录酶抑制剂;pg RNA,前基因组RNA;rcDNA,松环DNA;sAg,表面抗原;TLC,薄层色谱法。

[0060] 范围:在整篇公开内容中,可以以范围格式来呈现本发明的各个方面。应当理解,范围格式的描述仅是为了方便和简洁,而不应被解释为对本发明范围的僵化限制。因此,应该将范围的描述视为已明确公开了所有可能的子范围以及该范围内的各个数值。例如,对

范围比如从1至6的描述应视为已明确公开了子范围,比如从1至3、从1至4、从1至5、从2至4、从2至6、从3至6等,以及该范围内的单个数值,例如,1、2、2.7、3、4、5、5.3和6。例如,“约0.1%至约5%”或“约0.1%至5%”的范围应视为不仅包括约0.1%至约5%,而且还包括指示范围内的单个值(例如,1%、2%、3%和4%)和子范围(例如,0.1%至0.5%、1.1%至2.2%、3.3%至4.4%)。除非另外指出,否则陈述“约X至Y”具有与“约X至约Y”相同的含义。同样,除非另外指出,否则陈述“约X、Y或Z”与“约X、约Y或约Z”具有相同的含义。无论范围的广度如何,这都适用。

[0061] 化合物

[0062] 本发明包括式(I)或(II)的化合物或其盐、溶剂化物、前药、同位素标记的衍生物、立体异构体(比如,在非限制性实例中,对映异构体或非对映异构体和/或其任何混合物,比如,在非限制性实例中,以任何比例的其对映异构体和/或非对映异构体的混合物)、互变异构体和任何混合物,和/或其几何异构体和任何混合物:



[0064] 其中独立地在(I)或(II)中:

[0065] $-X^1-X^2-$ 选自 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)-$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2-$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2-$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)-$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}(\text{CH}_3)-$ 和 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{C}(\text{CH}_3)_2-$,其中标记为“*”的单键与 X^3 形成;

[0066] $-X^3-$ 选自键(即,不存在)、 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)-$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2-$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2-$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)-$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}(\text{CH}_3)-$ 和 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{C}(\text{CH}_3)_2-$,其中标记为“*”的单键与 X^1-X^2 形成;

[0067] R^1 选自任选地取代的苯基、任选地取代的苄基、任选地取代的杂芳基和 $-(\text{CH}_2)_n$ (任选地取代的杂芳基);

[0068] R^2 选自H、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OR}^6$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHR}^6$ 、 $-\text{NR}^6\text{R}^{6a}$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{OR}^6$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^4)\text{R}^6$ 、 $-\text{N}(\text{R}^3)\text{C}(=\text{O})\text{OR}^6$ [比如但不限于 $\text{N}(\text{R}^4)\text{C}(=\text{O})\text{O}$ (任选地取代的 C_1 - C_6 烷基)、诸如例如 $-\text{N}(\text{R}^4)\text{C}(=\text{O})\text{O}(\text{CH}_2)_{1-3}$ (任选地取代的环烷基)、 $-\text{N}(\text{R}^4)\text{C}(=\text{O})\text{O}$ (任选地取代的苄基)、 $-\text{N}(\text{R}^4)\text{C}(=\text{O})\text{O}(\text{CH}_2)_{1-3}$ (任选地取代的吡啶基)、 $-\text{N}(\text{R}^4)\text{C}(=\text{O})\text{O}(\text{CH}_2)_{1-3}$ (任选地取代的噁基(azoly1),比如但不限于任选地取代的异噁唑基或任选地取代的噁唑基)、 $-\text{NR}^7\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^6)(\text{R}^7)$ 、 $-\text{N}(\text{R}^4)\text{C}(=\text{O})\text{R}^6$ 和 $-\text{NR}^4\text{S}(=\text{O})_{1-2}\text{R}^6$];

[0069] R^3 是H或 C_1 - C_6 烷基;

[0070] 或 R^2 和 R^3 结合以形成 $=\text{O}$;

[0071] R^4 的每次出现独立地选自H和 C_1 - C_6 烷基;

[0072] R^5 选自H和 C_1 - C_6 烷基;

[0073] R^6 的每次出现独立地选自任选地取代的 C_1 - C_6 烷基、任选地取代的 C_1 - C_6 烯基、任选地取代的 C_1 - C_6 炔基、任选地取代的 C_3 - C_8 环烷基、任选地取代的苯基和任选地取代的杂芳基;

[0074] R^{6a} 的每次出现独立地选自H、任选地取代的 C_1-C_6 烷基、任选地取代的 C_3-C_8 环烷基、任选地取代的苯基和任选地取代的杂芳基；

[0075] R^7 的每次出现独立地选自H和任选地取代的 C_1-C_6 烷基；

[0076] 或者,如果 R^6 和 R^7 键合到同一个N原子, R^6 和 R^7 任选地与键合到二者的N原

[0077] 子结合以形成任选地取代的3-7元杂环；

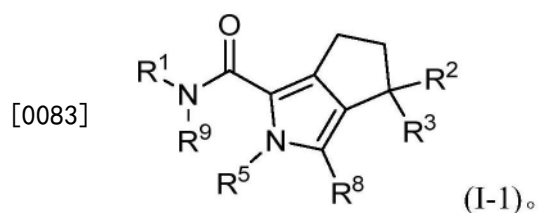
[0078] R^8 选自H、卤素、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 卤代烷基(比如,但不限于三氟甲基)、 C_3-C_8 环烷基和任选地取代的苯基;和

[0079] R^9 选自H和 C_1-C_6 烷基。

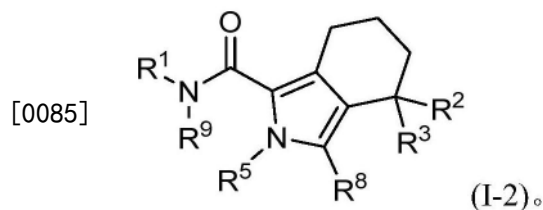
[0080] 在某些实施方式中,构型为在 $C(R^2)(R^3)$ 中心的(R)。

[0081] 在某些实施方式中,构型为在 $C(R^2)(R^3)$ 中心的(S)。

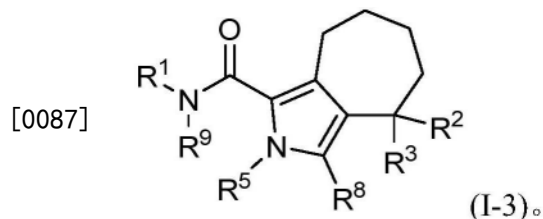
[0082] 在某些实施方式中,式(I)的化合物是式(I-1)的化合物:



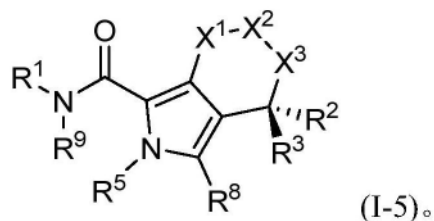
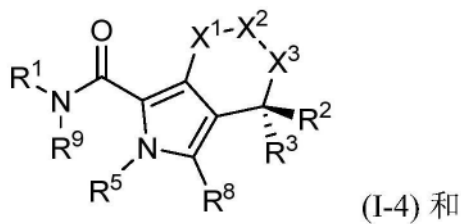
[0084] 在某些实施方式中,式(I)的化合物是式(I-2)的化合物:



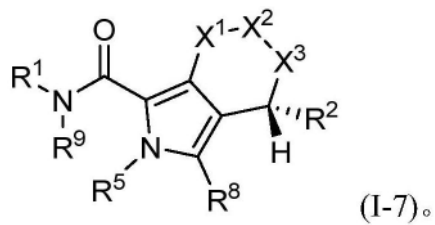
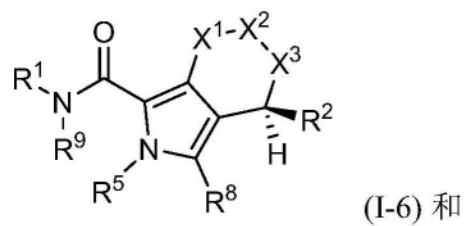
[0086] 在某些实施方式中,式(I)的化合物是式(I-3)的化合物:



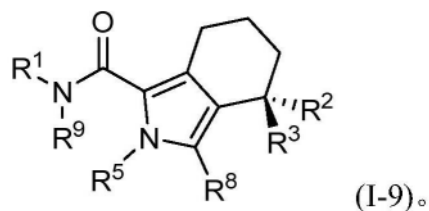
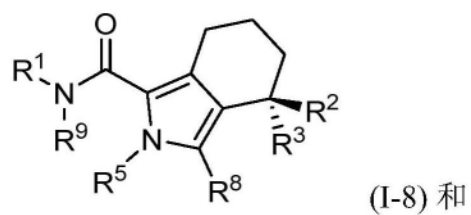
[0088] 在某些实施方式中,式(I)的化合物选自:



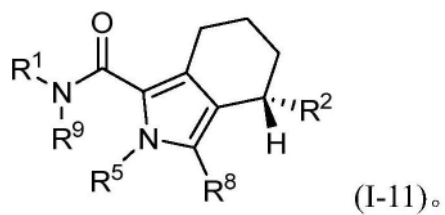
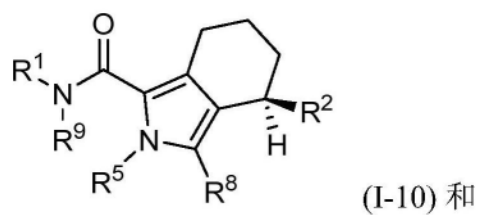
[0089] 在某些实施方式中, 式(I)的化合物选自:



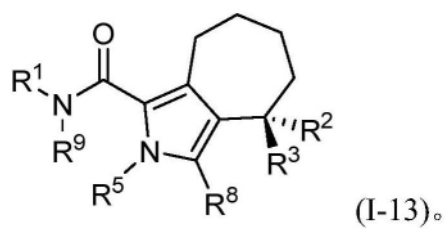
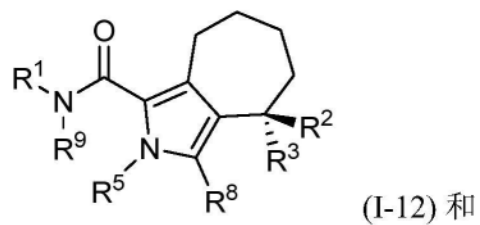
[0090] 在某些实施方式中, 式(I)的化合物选自:



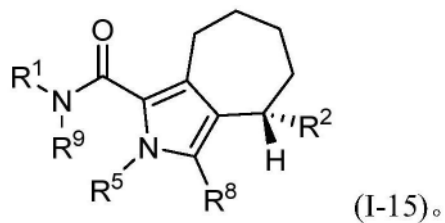
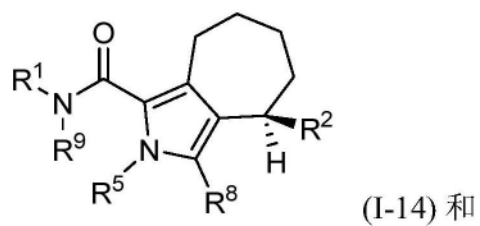
[0091] 在某些实施方式中, 式(I)的化合物选自:



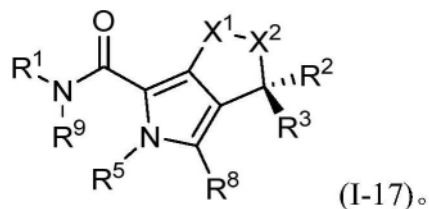
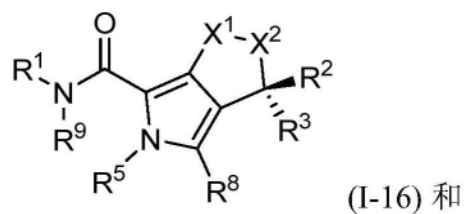
[0092] 在某些实施方式中, 式(I)的化合物选自:



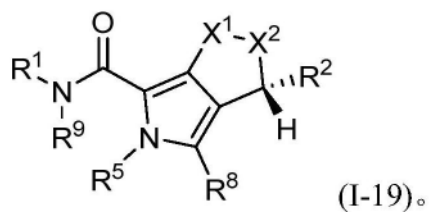
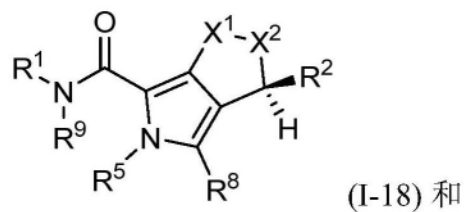
[0093] 在某些实施方式中, 式(I)的化合物选自:



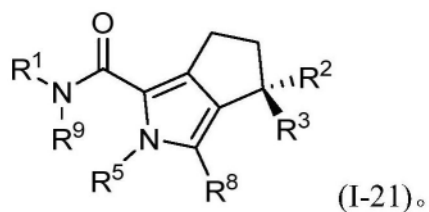
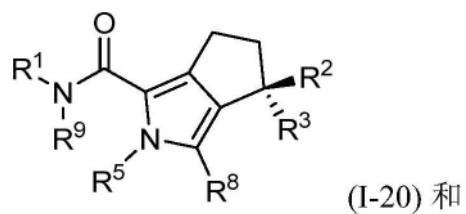
[0094] 在某些实施方式中, 式(I)的化合物选自:



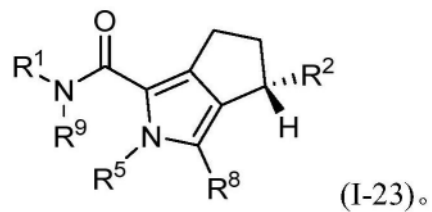
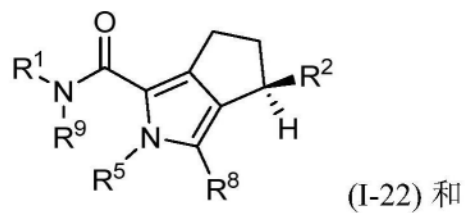
[0095] 在某些实施方式中, 式(I)的化合物选自:



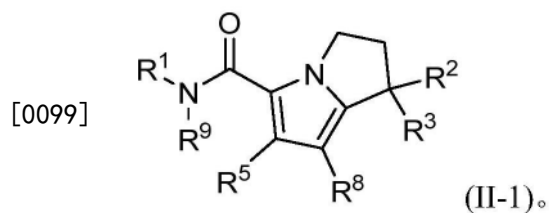
[0096] 在某些实施方式中, 式(I)的化合物选自:



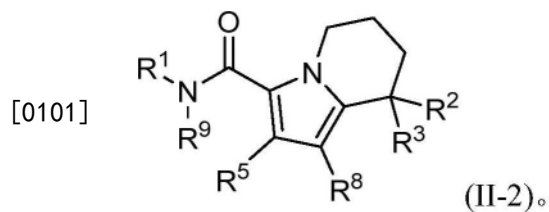
[0097] 在某些实施方式中, 式 (I) 的化合物选自:



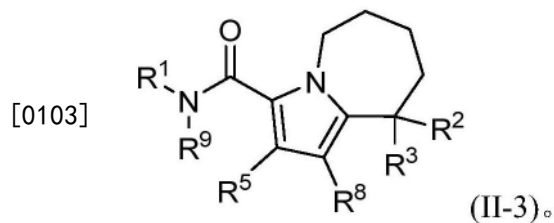
[0098] 在某些实施方式中, 式 (II) 的化合物是式 (II-1) 的化合物:



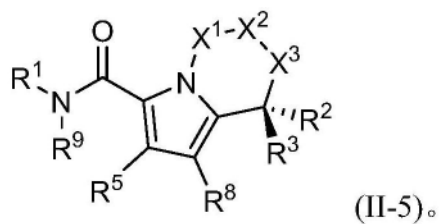
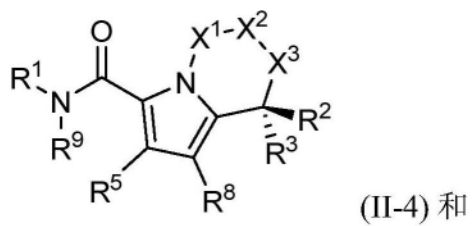
[0100] 在某些实施方式中, 式 (II) 的化合物是式 (II-2) 的化合物:



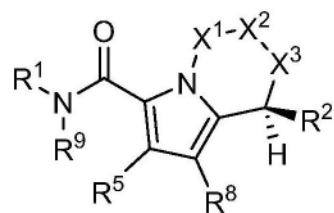
[0102] 在某些实施方式中, 式 (II) 的化合物是式 (II-3) 的化合物:



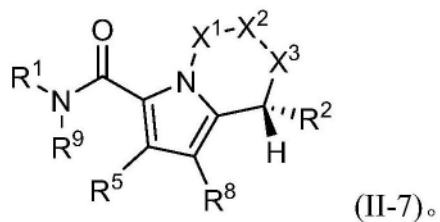
[0104] 在某些实施方式中, 式 (II) 的化合物选自:



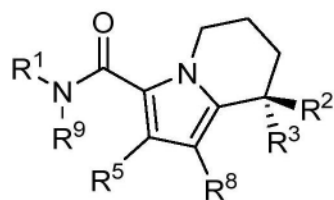
[0105] 在某些实施方式中,式(II)的化合物选自:



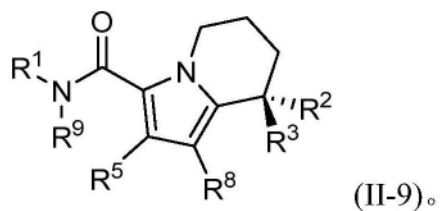
(II-6) 和



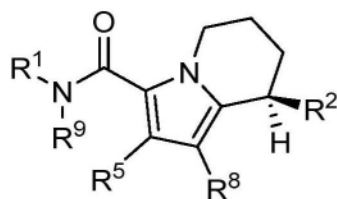
[0106] 在某些实施方式中,式(II)的化合物选自:



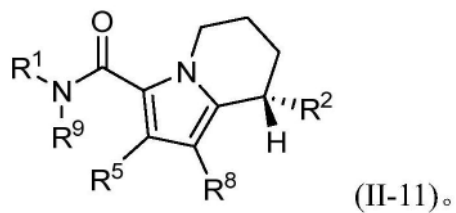
(II-8) 和



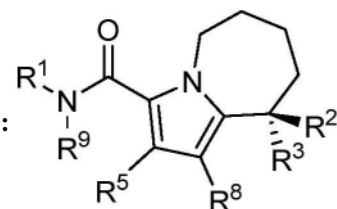
[0107] 在某些实施方式中,式(II)的化合物选自:



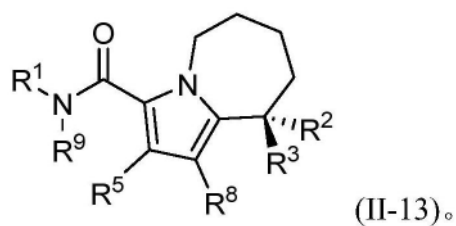
(II-10) 和



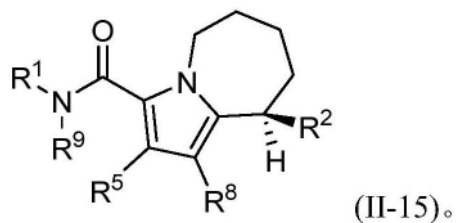
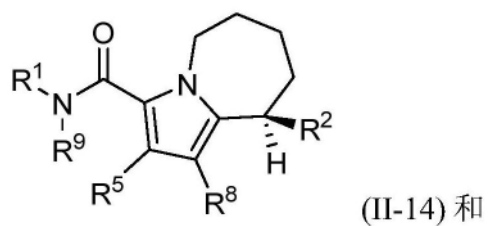
[0108] 在某些实施方式中,式(II)的化合物选自:



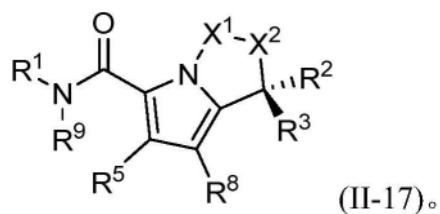
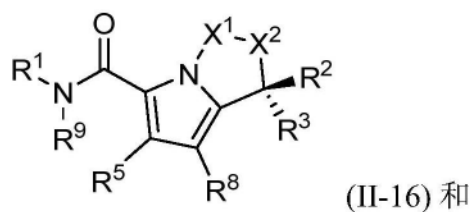
(II-12) 和



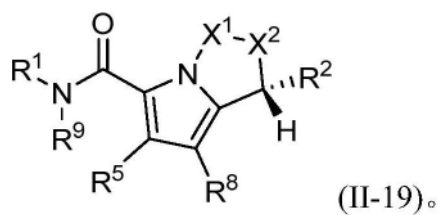
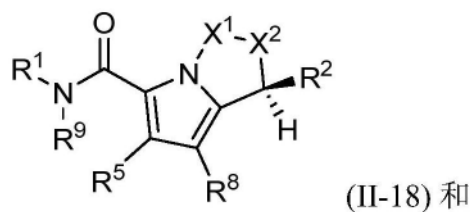
[0109] 在某些实施方式中,式(II)的化合物选自:



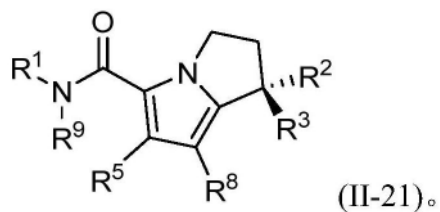
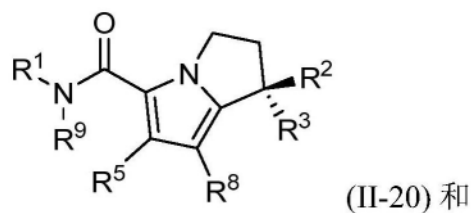
[0110] 在某些实施方式中,式(II)的化合物选自:



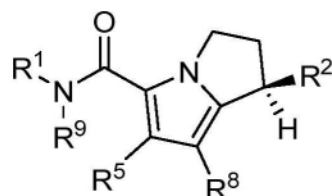
[0111] 在某些实施方式中,式(II)的化合物选自:



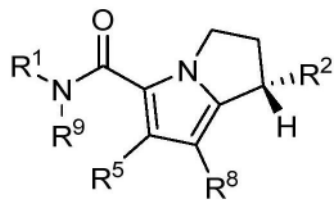
[0112] 在某些实施方式中,式(II)的化合物选自:



[0113] 在某些实施方式中,式(II)的化合物选自:



(II-22) 和



(II-23)。

[0114] 在某些实施方式中,烷基、烯基、炔基或环烷基的每次出现独立地被选自 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_8 烯基、 C_2 - C_8 炔基、 C_3 - C_8 环烷基、卤素、氰基、 $-OR^a$ 、任选地取代的苯基(因此在非限制性实例中产生任选地取代的苯基- $(C_1$ - C_3 烷基),比如,但不限于苄基或取代的苄基)、任选地取代的杂芳基、任选地取代的杂环基、 $-N(R^a)C(=O)R^a$ 、 $-C(=O)OH$ 、 $-C(=O)OR^a$ 、 $-C(=O)NR^aR^a$ 和 $-N(R^a)(R^a)$ 的至少一个取代基任选地取代,其中 R^a 的每次出现独立地为H、任选地取代的 C_1 - C_6 烷基、任选地取代的 C_3 - C_8 环烷基、任选地取代的芳基或任选地取代的杂芳基,或者两个 R^a 基团与它们所键合的N结合以形成杂环。

[0115] 在某些实施方式中,芳基或杂芳基的每次出现独立地被选自 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基、 C_1 - C_6 卤代烷氧基、杂环基、卤素、 $-CN$ 、 $-OR^b$ 、 $-N(R^b)(R^b)$ 、 $-NO_2$ 、 $-S(=O)_2N(R^b)(R^b)$ 、酰基和 C_1 - C_6 烷氧羰基的至少一个取代基任选地取代,其中 R^b 的每次出现独立地为H、 C_1 - C_6 烷基或 C_3 - C_8 环烷基。

[0116] 在某些实施方式中,芳基或杂芳基的每次出现独立地被选自 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基、 C_1 - C_6 卤代烷氧基、杂环基、卤素、 $-CN$ 、 $-OR^c$ 、 $-N(R^c)(R^c)$ 和 C_1 - C_6 烷氧羰基的至少一个取代基任选地取代,其中 R^c 的每次出现独立地为H、 C_1 - C_6 烷基或 C_3 - C_8 环烷基。

[0117] 在某些实施方式中,烷基、环烷基、杂芳基、杂环基、芳基或苄基任选地被选自下列的至少一个基团独立地取代: C_1 - C_6 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、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1-C_6\text{烷基})$ 、 $-N(C_1-C_6\text{烷基})(C_1-C_6\text{烷基})$ 、卤素、 $-OH$ 、 $-CN$ 、苯氧基、 $-NHC(=O)H$ 、 $-NHC(=O)C_1-C_6\text{烷基}$ 、 $-C(=O)NH_2$ 、 $-C(=O)NHC_1-C_6\text{烷基}$ 、 $-C(=O)N(C_1-C_6\text{烷基})(C_1-C_6\text{烷基})$ 、四氢吡喃基、吗啉基、 $-C(=O)CH_3$ 、 $-C(=O)CH_2OH$ 、 $-C(=O)NHCH_3$ 、 $-C(=O)CH_2OMe$ 或其N-氧化物。

[0118] 在某些实施方式中,杂芳基的每次出现独立地选自喹啉基、咪唑并[1,2-a]吡啶基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、咪唑基、噻唑基、吡唑基、异噻唑基、噻二唑基(包括1,2,3-、1,2,4-、1,2,5-和1,3,4-噻二唑基)、四唑基和三唑基(比如,但不限于1,2,4-三唑基或1,2,3-三唑基)。在某些实施方式中,杂芳基是喹啉基。在某些实施方式中,杂芳基是咪唑并[1,2-a]吡啶基。在某些实施方式中,杂芳基是吡啶基。在某些实施方式中,杂芳基是嘧啶基。在某些实施方式中,杂芳基是吡嗪基。在某些实施方式中,杂芳基是咪唑基。在某些实施方式中,杂芳基是噻唑基。在某些实施方式中,杂芳基是吡唑基。在某些实施方式中,杂芳基是异噻唑基。在某些实施方式中,杂芳基是噻二唑基。在某些实施方式中,杂芳基是1,2,3-噻二唑基。在某些实施方式中,杂芳基是1,2,4-噻二唑基。在某些实施方式中,杂芳基是1,2,5-噻二唑基。在某些实施方式中,杂芳基是1,3,4-噻二唑基。在某些实施方式中,杂芳基是四唑

基。在某些实施方式中,杂芳基是三唑基。在某些实施方式中,杂芳基是1,2,4-三唑基。在某些实施方式中,杂芳基是1,2,3-三唑基。

[0119] 在某些实施方式中,杂环基的每次出现独立地选自四氢呋喃基、四氢吡喃基、哌啶基、哌嗪基、吡咯烷基、吗啉基、硫代吗啉基、1-氧桥-硫代吗啉基、1,1-二氧桥-硫代吗啉基、噁唑烷基、氮杂环丁烷基及其相应的氧代类似物(其中亚甲基环基被羰基替代),比如但不限于吡咯烷酮基(pyrrolidinonyl)、哌啶酮基(piperidinonyl)、哌嗪酮基(piperazinonyl)和/或吗啉酮基(morpholinonyl)。在某些实施方式中,杂环基是四氢呋喃基。在某些实施方式中,杂环基是四氢吡喃基。在某些实施方式中,杂环基是哌啶基。在某些实施方式中,杂环基是哌嗪基。在某些实施方式中,杂环基是吡咯烷基。在某些实施方式中,杂环基是吗啉基。在某些实施方式中,杂环基是硫代吗啉基。在某些实施方式中,杂环基是1-氧桥-硫代吗啉基。在某些实施方式中,杂环基是1,1-二氧桥-硫代吗啉基。在某些实施方式中,杂环基是噁唑烷基。在某些实施方式中,杂环基是氮杂环丁烷基。在某些实施方式中,杂环基是吡咯烷酮基。在某些实施方式中,杂环基是哌啶酮基。在某些实施方式中,杂环基是哌嗪酮基。在某些实施方式中,杂环基是吗啉酮基。

[0120] 在某些实施方式中, R^1 是任选地取代的苯基。在某些实施方式中, R^1 是任选地取代的苄基。在某些实施方式中, R^1 是任选地取代的杂芳基。在某些实施方式中, R^1 是 $-(CH_2)$ (任选地取代的杂芳基)。在某些实施方式中, R^1 选自任选地取代的苯基、任选地取代的苄基和 $-(CH_2)$ (任选地取代的杂芳基),其中苯基、苄基或杂芳基被选自 C_1 - C_6 烷基(诸如例如甲基、乙基和异丙基)、卤素(诸如例如F、Cl、Br和I)、 C_1 - C_3 卤代烷基(诸如例如一氟甲基、二氟甲基和三氟甲基)和-CN的至少一个任选地取代。

[0121] 在某些实施方式中, R^1 选自:苯基、3-氯苯基、4-氯苯基、3-氟苯基、4-氟苯基、3,4-二氟苯基、3,5-二氟苯基、2,4,5-三氟苯基、3,4,5-三氟苯基、3,4-二氯苯基、3-氯-4-氟苯基、4-氯-3-氟苯基、4-氯-3-甲基苯基、3-氯-4-甲基苯基、4-氟-3-甲基苯基、3-氟-4-甲基苯基、4-氯-3-甲氧基苯基、3-氯-4-甲氧基苯基、4-氟-3-甲氧基苯基、3-氟-4-甲氧基苯基、3-三氟甲基苯基、4-三氟甲基苯基、3-三氟甲基-4-氟苯基、4-三氟甲基-3-氟苯基、3-氰基苯基、4-氰基苯基、3-氰基-4-氟苯基、4-氰基-3-氟苯基、3-二氟甲基-4-氟苯基、4-二氟甲基-3-氟苯基、苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基、2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁烯-6-基、苄基、3-氟苄基、4-氟苄基、3-氯苄基、4-氯苄基、2-吡啶基、4-甲基-2-吡啶基、5-甲基-2-吡啶基、6-甲基-2-吡啶基、3-吡啶基、2-甲基-3-吡啶基、3-甲基-3-吡啶基、4-吡啶基、2-甲基-4-吡啶基、2-氯-4-吡啶基、2-氟-4-吡啶基、2-氟甲基-4-吡啶基、2-二氟甲基-4-吡啶基、2-三氟甲基-4-吡啶基和6-甲基-4-吡啶基。在其他实施方式中, R^1 是3,4-二氟苯基。在又其他实施方式中, R^1 是3-氯-4-氟苯基。在又其他实施方式中, R^1 是4-氯-3-氟苯基。在又其他实施方式中, R^1 是3-氟-4-甲基苯基。在又其他实施方式中, R^1 是4-氟-3-甲基苯基。在又其他实施方式中, R^1 是3-氰基-4-氟苯基。在又其他实施方式中, R^1 是3-二氟甲基-4-氟苯基。

[0122] 在某些实施方式中, R^2 是H。在某些实施方式中, R^2 是-OH。在某些实施方式中, R^2 是-OR⁶。在某些实施方式中, R^2 是-NH₂。在某些实施方式中, R^2 是-NHR⁶。在某些实施方式中, R^2 是-NR⁶R^{6a}。在某些实施方式中, R^2 是-OC(=O)OR⁶。在某些实施方式中, R^2 是-OC(=O)N(R⁴)R⁶。在某些实施方式中, R^2 是-N(R³)C(=O)OR⁶。在某些实施方式中, R^2 是N(R⁴)C(=O)O(任选地取代的 C_1 - C_6 烷基)。在某些实施方式中, R^2 是-N(R⁴)C(=O)O(CH₂)₁₋₃(任选地取代的环烷基)。在某

些实施方式中, R^2 是 $-N(R^4)C(=O)O-$ (任选地取代的苄基)。在某些实施方式中, R^2 是 $-N(R^4)C(=O)O(CH_2)_{1-3}$ (任选地取代的吡啶基)。在某些实施方式中, R^2 是 $-N(R^4)C(=O)O(CH_2)_{1-3}$ (任选地取代的噁基)。在某些实施方式中, R^2 是 $-N(R^4)C(=O)O(CH_2)_{1-3}$ (任选地取代的异噁唑基)。在某些实施方式中, R^2 是 $-N(R^4)C(=O)O(CH_2)_{1-3}$ (任选地取代的噁唑基)。在某些实施方式中, R^2 是 $-NR^7C(=O)N(R^6)(R^7)$ 。在某些实施方式中, R^2 是 $-N(R^4)C(=O)R^6$ 。在某些实施方式中, R^2 是 $-NR^4S(=O)_{1-2}R^6$ 。

[0123] 在某些实施方式中, R^2 选自 $-NHS(=O)_2(C_1-C_6$ 烷基) 和 $-NHS(=O)_2(C_3-C_6$ 环烷基)。

[0124] 在某些实施方式中, R^2 选自 $-NHC(=O)(C_1-C_6$ 烷基) 和 $-NHC(=O)(C_3-C_8$ 环烷基)。

[0125] 在某些实施方式中, R^2 选自 $-NHC(=O)O(C_1-C_6$ 烷基); $-NHC(=O)O(C_3-C_8$ 环烷基); $-NHC(=O)O(C_1-C_6$ 卤代烷基); $-NHC(=O)O(CH_2)_{1-3}(C_3-C_8$ 环烷基); $-NHC(=O)O(CH_2)_{1-3}$ (吡啶基); $-NHC(=O)O(CH_2)_{1-3}$ (吡嗪基); $-NHC(=O)O(CH_2)_{1-3}$ (嘧啶基); $-NHC(=O)O(CH_2)_{1-3}$ (异噁唑基); $-NHC(=O)O(CH_2)_{1-3}$ (噁唑基); $-NHC(=O)O(CH_2)_{1-3}$ (噁二唑基); $-NHC(=O)O(CH_2)_{1-3}$ (三唑基); $-NHC(=O)O(CH_2)_{1-3}$ (噻唑基); $-NHC(=O)O(CH_2)_{1-3}$ (咪唑基); $-NHC(=O)O(CH_2)_{1-3}$ (1,2,3-吡唑基); $-NHC(=O)O(CH_2)_{1-3}$ (1,2,4-吡唑基); $-NHC(=O)O(CH_2)_{1-3}$ (吡咯烷酮基); 和 $-NHC(=O)O(CH_2)_{1-3}$ (四唑基); 其中 R^2 中的每个取代基被任选地取代, 如本文其他地方考虑的。

[0126] 在某些实施方式中, R^2 选自 $-NHC(=O)NH(C_1-C_6$ 烷基); $-NHC(=O)NH(C_3-C_8$ 环烷基); $-NHC(=O)NH(C_1-C_6$ 卤代烷基); $-NHC(=O)NH(CH_2)_{1-3}$ (吡啶基); $-NHC(=O)NH(CH_2)_{1-3}$ (吡嗪基); $-NHC(=O)NH(CH_2)_{1-3}$ (嘧啶基); $-NHC(=O)NH(CH_2)_{1-3}$ (异噁唑基); $-NHC(=O)NH(CH_2)_{1-3}$ (噁唑基); $-NHC(=O)NH(CH_2)_{1-3}$ (噁二唑基); $-NHC(=O)NH(CH_2)_{1-3}$ (三唑基); $-NHC(=O)NH(CH_2)_{1-3}$ (噻唑基); $-NHC(=O)NH(CH_2)_{1-3}$ (咪唑基); $-NHC(=O)NH(CH_2)_{1-3}$ (1,2,3-吡唑基); $-NHC(=O)NH(CH_2)_{1-3}$ (1,2,3-吡唑基); $-NHC(=O)NH(CH_2)_{1-3}$ (1,2,4-吡唑基); $-NHC(=O)NH(CH_2)_{1-3}$ (吡咯烷酮基); 和 $-NHC(=O)NH(CH_2)_{1-3}$ (四唑基); 其中每个尿素氮原子独立地任选地被 C_1-C_6 烷基取代。

[0127] 在某些实施方式中, R^3 是 H。在某些实施方式中, R^3 是 C_1-C_6 烷基。在某些实施方式中, R^3 是 H 或甲基。在某些实施方式中, R^3 是甲基。

[0128] 在某些实施方式中, R^2 和 R^3 结合以形成 $=O$ 。

[0129] 在某些实施方式中, R^4 是 H。在某些实施方式中, R^4 是 C_1-C_6 烷基。在某些实施方式中, R^4 的每次出现独立地选自 H 和甲基。在某些实施方式中, R^4 是甲基。

[0130] 在某些实施方式中, R^5 是 H。在某些实施方式中, R^5 是 C_1-C_6 烷基。在某些实施方式中, R^5 是 H 或甲基。在某些实施方式中, R^5 是甲基。

[0131] 在某些实施方式中, R^6 是任选地取代的 C_1-C_6 烷基。在某些实施方式中, R^6 是任选地取代的 C_1-C_6 烯基。在某些实施方式中, R^6 是任选地取代的 C_1-C_6 炔基。在某些实施方式中, R^6 是任选地取代的 C_3-C_8 环烷基。在某些实施方式中, R^6 是任选地取代的苯基。在某些实施方式中, R^6 是任选地取代的杂芳基。在某些实施方式中, R^6 是 C_1-C_6 烷基。在某些实施方式中, R^6 是 C_1-C_6 烯基。在某些实施方式中, R^6 是 C_1-C_6 炔基。在某些实施方式中, R^6 是 C_3-C_8 环烷基。在某些实施方式中, R^6 是苯基。在某些实施方式中, R^6 是杂芳基。在某些实施方式中, R^6 的每次出现独立地选自 C_1-C_6 烷基, 该 C_1-C_6 烷基任选地被选自下列的至少一个取代: 卤素、OH、 C_1-C_3 烷氧基和氰基; $-(CH_2)_{0-3}$ (任选地取代的杂环基); $-(CH_2)_{0-3}$ (任选地取代的杂芳基); 和 $-(CH_2)_{0-3}$

(任选地取代的杂芳基)。

[0132] 在某些实施方式中, R^{6a} 是 H。在某些实施方式中, R^{6a} 是任选地取代的 C_1 - C_6 烷基。在某些实施方式中, R^{6a} 是任选地取代的 C_3 - C_8 环烷基。在某些实施方式中, R^{6a} 是任选地取代的苯基。在某些实施方式中, R^{6a} 是任选地取代的杂芳基。在某些实施方式中, R^{6a} 是 C_1 - C_6 烷基。在某些实施方式中, R^{6a} 是 C_3 - C_8 环烷基。在某些实施方式中, R^{6a} 是苯基。在某些实施方式中, R^{6a} 是杂芳基。在某些实施方式中, R^{6a} 的每次出现独立地选自 C_1 - C_6 烷基, 该 C_1 - C_6 烷基任选地被选自下列的至少一个取代: 卤素、OH、 C_1 - C_3 烷氧基和氰基; $-(CH_2)_{0-3}$ (任选地取代的杂环基); $-(CH_2)_{0-3}$ (任选地取代的杂芳基); 和 $-(CH_2)_{0-3}$ (任选地取代的杂芳基)。

[0133] 在某些实施方式中, R^7 是 H。在某些实施方式中, R^7 是任选地取代的 C_1 - C_6 烷基。在某些实施方式中, R^7 是 C_1 - C_6 烷基。在某些实施方式中, R^7 是 H 或甲基。在某些实施方式中, R^7 是 H。在某些实施方式中, R^7 是甲基。

[0134] 在某些实施方式中, R^6 和 R^7 键合到同一个 N 原子, 并且任选地与键合到二者的 N 原子结合以形成任选地取代的 3-7 元杂环。

[0135] 在某些实施方式中, R^8 是 H。在某些实施方式中, R^8 是卤素。在某些实施方式中, R^8 是 C_1 - C_6 烷基。在某些实施方式中, R^8 是 C_1 - C_6 卤代烷基。在某些实施方式中, R^8 是三氟甲基。在某些实施方式中, R^8 是 C_3 - C_8 环烷基。在某些实施方式中, R^8 是任选地取代的苯基。在某些实施方式中, R^8 是苯基。在某些实施方式中, R^8 选自 H、卤素和甲基。在某些实施方式中, R^8 是 H。在某些实施方式中, R^8 是甲基。在某些实施方式中, R^8 是氟。在某些实施方式中, R^8 是氯。在某些实施方式中, R^8 是溴。在某些实施方式中, R^8 是碘。

[0136] 在某些实施方式中, R^9 是 H。在某些实施方式中, R^9 是 C_1 - C_6 烷基。在某些实施方式中, R^9 选自 H 和甲基。在某些实施方式中, R^9 是 H。在某些实施方式中, R^9 是甲基。

[0137] 在某些实施方式中, $-X^1-X^2-$ 是 $-CH_2CH_2-*$ 。在某些实施方式中, $-X^1-X^2-$ 是 $-CH_2CH(CH_3)-*$ 。在某些实施方式中, $-X^1-X^2-$ 是 $-CH_2C(CH_3)_2-*$ 。在某些实施方式中, $-X^1-X^2-$ 是 $-CH(CH_3)CH_2-*$ 。在某些实施方式中, $-X^1-X^2-$ 是 $-C(CH_3)_2CH_2-*$ 。在某些实施方式中, $-X^1-X^2-$ 是 $-CH(CH_3)CH(CH_3)-*$ 。在某些实施方式中, $-X^1-X^2-$ 是 $-C(CH_3)_2CH(CH_3)-*$ 。在某些实施方式中, $-X^1-X^2-$ 是 $-CH(CH_3)C(CH_3)_2-*$ 。如本文其他地方所定义的, 标记为“*”的单键与 X^3 形成。

[0138] 在某些实施方式中, $-X^3-$ 为键 (即, 不存在)。在某些实施方式中, $-X^3-$ 是 $-CH_2-$ 。在某些实施方式中, $-X^3-$ 是 $-CH(CH_3)-$ 。在某些实施方式中, $-X^3-$ 是 $-C(CH_3)_2-$ 。在某些实施方式中, $-X^3-$ 是 $-CH_2CH_2-$ 。在某些实施方式中, $-X^3-$ 是 $*-CH_2CH(CH_3)-$ 。在某些实施方式中, $-X^3-$ 是 $*-CH_2C(CH_3)_2-$ 。在某些实施方式中, $-X^3-$ 是 $*-CH(CH_3)CH_2-$ 。在某些实施方式中, $-X^3-$ 是 $*-C(CH_3)_2CH_2-$ 。在某些实施方式中, $-X^3-$ 是 $-CH(CH_3)CH(CH_3)-$ 。在某些实施方式中, $-X^3-$ 是 $*-C(CH_3)_2CH(CH_3)-*$ 。在某些实施方式中, $-X^3-$ 是 $*-CH(CH_3)C(CH_3)_2-$ 。如本文其他地方所定义的, 标记为“*”的单键与 X^1-X^2- 形成;

[0139] 在某些实施方式中, 本发明的化合物为本文公开的任何化合物, 或其盐、溶剂化物、前药、同位素标记的 (比如例如至少部分氘化的)、立体异构体、立体异构体的任何混合物、互变异构体和/或互变异构体的任何混合物。

[0140] 在某些实施方式中, 化合物是选自表 1 中的至少一种, 或其盐、溶剂化物、前药、同位素标记的、立体异构体、立体异构体的任何混合物、互变异构体和/或互变异构体的任何混合物。

[0141] 本发明的化合物可以具有一个或多个立构中心,并且每个立构中心可以以(R)或(S)构型独立存在。在某些实施方式中,本文所述的化合物以旋光或外消旋形式存在。本文所述的化合物包括具有本文所述的治疗有用特性的外消旋、旋光、区域异构和立体异构形式或其组合。旋光形式的制备以任何合适的方式实现,作为非限制性实例,包括通过用重结晶技术外消旋形式的解析、由旋光原材料合成、手性合成或使用手性固定相进行色谱分离。本文由外消旋式说明的化合物进一步代表两种对映异构体或其任何混合物,或者在存在两个或更多个手性中心的情况下,代表所有非对映异构体或其任何混合物。

[0142] 在某些实施方式中,本发明的化合物以互变异构体存在。所有互变异构体均包括在本文所述的化合物的范围内。

[0143] 本文所述的化合物还包括同位素标记的化合物,其中一个或多个原子被具有相同原子序数但原子质量或原子质量数不同于通常在自然界发现的原子质量或原子质量数的原子替代。适于包含在本文所述的化合物中的同位素的实例包括但不限于 ^2H 、 ^3H 、 ^{11}C 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{36}Cl 、 ^{18}F 、 ^{123}I 、 ^{125}I 、 ^{13}N 、 ^{15}N 、 ^{15}O 、 ^{17}O 、 ^{18}O 、 ^{32}P 和 ^{35}S 。在某些实施方式中,用较重的同位素比如氘取代提供更高的化学稳定性。可通过任何合适的方法或使用合适的同位素标记的试剂代替否则采用未标记的试剂的方法制备同位素标记的化合物。

[0144] 在某些实施方式中,本文所述的化合物通过其他方式标记,包括但不限于使用发色团或荧光部分、生物发光标记或化学发光标记。

[0145] 在本文提供的所有实施方式中,合适的任选取代基的实例不旨在限制要求保护的发明的范围。本发明的化合物可以包含本文提供的任何取代基或取代基的组合。

[0146] 盐

[0147] 本文所述的化合物可与酸或碱形成盐,并且这种盐包括在本发明中。术语“盐”包括在本发明的方法中有用的游离酸或碱的加成盐。术语“药学上可接受的盐”是指具有在药学应用中有用的范围内的毒性特征的盐。在某些实施方式中,盐是药学上可接受的盐。然而,药学上不可接受的盐可以具有比如高结晶度的性质,其在本发明的实践中具有实用性,诸如例如在本发明的方法中有用的化合物的合成、纯化或配制过程中的实用性。

[0148] 合适的药学上可接受的酸加成盐可以由无机酸或有机酸制备。无机酸的实例包括硫酸盐、硫酸氢盐(hydrogen sulfate)、盐酸、氢溴酸、氢碘酸、硝酸、碳酸、硫酸和磷酸(包括磷酸氢盐和磷酸二氢盐)。合适的有机酸可以选自脂族、脂环族、芳族、芳脂族、杂环、羧酸和磺酸类的有机酸,其实例包括甲酸、乙酸、丙酸、琥珀酸、乙醇酸、葡萄糖酸、乳酸、苹果酸、酒石酸、柠檬酸、抗坏血酸、葡萄糖醛酸、马来酸、富马酸、丙酮酸、天冬氨酸、谷氨酸、苯甲酸、邻氨基苯甲酸、4-羟基苯甲酸、苯乙酸、扁桃酸、扑酸(或帕莫酸)、甲磺酸、乙磺酸、苯磺酸、泛酸、磺胺酸、2-羟基乙磺酸、三氟甲磺酸、对甲苯磺酸、环己基氨基磺酸、硬脂酸、海藻酸、 β -羟基丁酸、水杨酸、半乳糖二酸、半乳糖醛酸、甘油膦酸和糖精(例如,糖精盐(saccharinate)、糖酸盐(saccharate))。相对于本发明的任何化合物,盐可以由1摩尔当量、1或多于1摩尔当量的酸或碱的部分组成。

[0149] 本发明的化合物的合适的药学上可接受的碱加成盐包括例如铵盐和金属盐,包括碱金属、碱土金属和过渡金属盐,诸如例如钙、镁、钾、钠和锌盐。药学上可接受的碱加成盐还包括由碱性胺诸如例如N,N'-二苄基乙二胺、氯普鲁卡因、胆碱、二乙醇胺、乙二胺、葡甲胺(或N-甲葡萄糖胺)和普鲁卡因制备的有机盐。所有这些盐可以通过例如使合适的酸或碱与

化合物反应而由相应的化合物制备。

[0150] 联合治疗

[0151] 在一个方面,本发明的化合物与用于治疗HBV和/或HDV感染的一种或多种另外的试剂组合用于本发明的方法中。这些另外的试剂可以包括本文鉴定的化合物或组合物,或已知用于治疗、预防或减轻HBV和/或HDV感染的症状的化合物(例如,商业上可获得的化合物)。

[0152] 用于治疗HBV感染的一种或多种另外的试剂的非限制性实例包括:(a) 逆转录酶抑制剂;(b) 衣壳抑制剂;(c) cccDNA形成抑制剂;(d) RNA去稳定剂;(e) 靶向HBV基因组的寡聚核苷酸;(f) 免疫刺激剂,比如检查点抑制剂(例如,PD-L1抑制剂);和(g) 靶向HBV基因转录体的GalNAc-siRNA缀合物。

[0153] (a) 逆转录酶抑制剂

[0154] 在某些实施方式中,逆转录酶抑制剂为逆转录酶抑制剂(NARTI或NRTI)。在其他实施方式中,逆转录酶抑制剂为核苷酸类似物逆转录酶抑制剂(NtARTI或NtRTI)。

[0155] 报道的逆转录酶抑制剂包括但不限于恩替卡韦、克拉夫定、替比夫定、拉米夫定、阿德福韦和替诺福韦、替诺福韦二吡呋酯(tenofovir disoproxil)、替诺福韦艾拉酚胺、阿德福韦酯(adefovir dipovoxil)、(1R,2R,3R,5R)-3-(6-氨基-9H-9-嘌呤基)-2-氟-5-(羟甲基)-4-亚甲基环戊-1-醇(描述于美国专利号8,816,074中,通过引用以其整体并入本文)、恩曲他滨、阿巴卡韦、依维他滨(elvucitabine)、更昔洛韦、洛布卡韦、泛昔洛韦、喷昔洛韦和氨多索韦(amdoxovir)。

[0156] 报道的逆转录酶抑制剂进一步包括但不限于恩替卡韦、拉米夫定和(1R,2R,3R,5R)-3-(6-氨基-9H-9-嘌呤基)-2-氟-5-(羟甲基)-4-亚甲基环戊-1-醇。

[0157] 报道的逆转录酶抑制剂进一步包括但不限于上面提到的逆转录酶抑制剂的共价结合的氨基磷酸酯或磷酰胺部分,或如例如美国专利号8,816,074、美国专利申请公开号US 2011/0245484 A1和US 2008/0286230 A1中描述的,所有这些通过引用以其整体并入本文。

[0158] 报道的逆转录酶抑制剂进一步包括但不限于包括氨基磷酸酯部分的核苷酸类似物,诸如例如((((1R,3R,4R,5R)-3-(6-氨基-9H-嘌呤-9-基)-4-氟-5-羟基-2-亚甲基环戊基)甲氧基)甲基(苯氧基)磷酰基)-(D或L)-丙氨酸酯和((((1R,2R,3R,4R)-3-氟-2-羟基-5-亚甲基-4-(6-氧代-1,6-二氢-9H-嘌呤-9-基)环戊基)甲氧基)甲基(苯氧基)磷酰基)-(D或L)-丙氨酸酯。还包括其单独的非对映异构体,其包括例如((R)-((((1R,3R,4R,5R)-3-(6-氨基-9H-嘌呤-9-基)-4-氟-5-羟基-2-亚甲基环戊基)甲氧基)甲基(苯氧基)磷酰基)-(D或L)-丙氨酸酯和((S)-((((1R,3R,4R,5R)-3-(6-氨基-9H-嘌呤-9-基)-4-氟-5-羟基-2-亚甲基环戊基)甲氧基)甲基(苯氧基)磷酰基)-(D或L)-丙氨酸酯。

[0159] 报道的逆转录酶抑制剂进一步包括但不限于包括磷酰胺部分的化合物,诸如例如替诺福韦艾拉酚胺,以及在美国专利申请公开号US 2008/0286230 A1中描述的那些,通过引用以其整体并入本文。在例如,美国专利号8,816,074以及美国专利申请公开号US 2011/0245484 A1和US 2008/0286230 A1中描述了用于制备含有立体选择性氨基磷酸酯或磷酰胺的活性物的方法,其全部通过引用以其整体并入本文。

[0160] (b) 衣壳抑制剂

[0161] 如本文所描述的,术语“衣壳抑制剂”包括能够直接或间接抑制衣壳蛋白的表达

和/或功能的化合物。例如,衣壳抑制剂可以包括但不限于抑制衣壳装配、诱导非衣壳聚合物形成、促进过量的衣壳装配或衣壳装配方向错误、影响衣壳稳定和/或抑制RNA(pgRNA)衣壳化的任何化合物。衣壳抑制剂还包括在复制过程的下游事件(一个或多个)(例如,病毒DNA合成、松环DNA(rcDNA)转运到细胞核、共价闭环环状DNA(cccDNA)形成、病毒成熟、出芽和/或释放等)中抑制衣壳功能的任何化合物。例如,在某些实施方式中,该抑制剂可检测地抑制衣壳蛋白的表达水平或生物活性,例如使用本文所述的测定法所测量的。在某些实施方式中,抑制剂将rcDNA和病毒生命周期下游产物的水平抑制至少5%、至少10%、至少20%、至少50%、至少75%或至少90%。

[0162] 报道的衣壳抑制剂包括但不限于在国际专利申请公开号W0 2013006394、W0 2014106019和W02014089296中描述的化合物,其全部通过引用以其整体并入本文。

[0163] 报道的衣壳抑制剂包括但不限于下述化合物和其药学上可接受的盐和/或溶剂化物:Bay-41-4109(参见国际专利申请公开号W0 2013144129)、AT-61(参见国际专利申请公开号W0 1998033501;和King等人,1998, *Antimicrob. Agents Chemother.* 42(12):3179-3186)、DVR-01和DVR-23(参见国际专利申请公开号W0 2013006394;和Campagna等人,2013, *J. Virol.* 87(12):6931,其全部通过引用以其整体并入本文。

[0164] 另外,报道的衣壳抑制剂包括但不限于在美国专利申请公开号US 2015/0225355、US 2015/0132258、US 2016/0083383、US 2016/0052921和国际专利申请公开号W0 2013096744、W0 2014165128、W0 2014033170、W0 2014033167、W0 2014033176、W0 2014131847、W0 2014161888、W0 2014184350、W0 2014184365、W0 2015059212、W0 2015011281、W0 2015118057、W0 2015109130、W0 2015073774、W0 2015180631、W0 2015138895、W0 2016089990、W0 2017015451、W0 2016183266、W0 2017011552、W0 2017048950、W02017048954、W0 2017048962、W0 2017064156中一般和具体地描述的那些,并通过引用以其整体并入本文。

[0165] (c) cccDNA形成抑制剂

[0166] 共价封闭的环状DNA(cccDNA)在病毒rcDNA的细胞核中产生,并用作病毒mRNA的转录模板。如本文所描述的,术语“cccDNA形成抑制剂”包括能够直接或间接抑制cccDNA的形成和/或稳定性的化合物。例如,cccDNA形成抑制剂可以包括但不限于抑制衣壳解体,rcDNA进入细胞核和/或将rcDNA转化为cccDNA的任何化合物。例如,在某些实施方式中,抑制剂可抑制地抑制cccDNA的形成和/或稳定性,例如使用本文所述的测定法所测量的。在某些实施方式中,抑制剂将cccDNA的形成和/或稳定性抑制至少5%、至少10%、至少20%、至少50%、至少75%或至少90%。

[0167] 报道的cccDNA形成抑制剂包括但不限于在国际专利申请公开号W0 2013130703中描述的化合物,并且通过引用以其整体并入本文。

[0168] 另外,报道的cccDNA形成抑制剂包括但不限于在美国专利申请公开号US 2015/0038515 A1中一般和具体描述的那些,并且通过引用以其整体并入本文。

[0169] (d) RNA去稳定剂

[0170] 如本文所使用的,术语“RNA去稳定剂”是指在哺乳动物细胞培养物中或在活的人类受试者中减少HBV RNA总量的分子或其盐或溶剂化物。在非限制性实例中,RNA去稳定剂减少了编码以下一种或多种以下HBV蛋白的RNA转录体(一种或多种)的量:表面抗原,核心

蛋白, RNA聚合酶和e抗原。在某些实施方式中, RNA去稳定剂使哺乳动物细胞培养物中或活的人类受试者中的HBV RNA的总量减少至少5%、至少10%、至少20%、至少50%、至少75%或至少90%。

[0171] 报道的RNA去稳定剂包括在美国专利号8,921,381中描述的化合物, 以及在美国专利申请公开号US 2015/0087659和US 2013/0303552中描述的化合物, 其全部通过引用以其整体并入本文。

[0172] 另外, 报道的RNA去稳定剂包括但不限于在国际专利申请公开号WO 2015113990、WO 2015173164、US 2016/0122344、WO 2016107832、WO 2016023877、WO 2016128335、WO 2016177655、WO 2016071215、WO 2017013046、WO 2017016921、WO 2017016960、WO 2017017042、WO 2017017043、WO 2017102648、WO 2017108630、WO 2017114812、WO 2017140821、WO 2018085619中一般和具体地描述的那些, 并且通过引用以其整体并入本文。

[0173] (e) 靶向HBV基因组的寡聚核苷酸

[0174] 报道的靶向HBV基因组的寡聚核苷酸包括但不限于Arrowhead-ARC-520(参见美国专利号8,809,293;和Wooddell等人,2013,Molecular Therapy 21(5):973-985,其全部通过引用以其整体并入本文)。

[0175] 在某些实施方式中, 寡聚核苷酸可以设计为靶向HBV基因组的一个或多个基因和/或转录体。靶向HBV基因组的寡聚核苷酸还包括但不限于分离的双链siRNA分子, 每个siRNA分子包括有义链和与有义链杂交的反义链。在某些实施方式中, siRNA靶向HBV基因组的一个或多个基因和/或转录体。

[0176] (f) 免疫刺激剂

[0177] 检查点抑制剂

[0178] 如本文所描述的, 术语“检查点抑制剂”包括能够抑制作为免疫系统调节剂(例如, 刺激或抑制免疫系统活性)的免疫检查点分子的任何化合物。例如, 一些检查点抑制剂阻断抑制性检查点分子, 从而刺激免疫系统功能, 比如刺激针对癌细胞的T细胞活性。检查点抑制剂的非限制性实例是PD-L1抑制剂。

[0179] 如本文所描述的, 术语“PD-L1抑制剂”包括能够直接或间接抑制程序性死亡配体1(PD-L1)蛋白的表达和/或功能的任何化合物。PD-L1, 也称为分化簇274(CD274)或B7同系物1(B7-H1), 是在抑制妊娠期间的免疫系统适应性臂、组织同种异体移植、自身免疫性疾病和肝炎中起重要作用的1型跨膜蛋白。PD-L1与其受体、抑制性检查点分子PD-1(在激活的T细胞、B细胞和骨髓细胞上发现)结合, 以便调节免疫系统适应性臂的激活或抑制。在某些实施方式中, PD-L1抑制剂将PD-L1的表达和/或功能抑制至少5%、至少10%、至少20%、至少50%、至少75%或至少90%。

[0180] 报道的PD-L1抑制剂包括但不限于下述专利申请出版物之一中所述的化合物: US 2018/0057455; US 2018/0057486; WO 2017/106634; WO 2018/026971; WO 2018/045142; WO 2018/118848; WO 2018/119221; WO 2018/119236; WO 2018/119266; WO 2018/119286; WO 2018/121560; WO 2019/076343; WO 2019/087214; 并且通过引用以其整体并入本文。

[0181] (g) 靶向HBV基因转录体的GalNAc-siRNA缀合物

[0182] “GalNAc”是N-乙酰基半乳糖胺的缩写, 和“siRNA”是小干扰RNA的缩写。在本发明

的实践中有用的GalNAc-siRNA缀合物中,将靶向HBV基因转录体的siRNA与GalNAc共价结合。尽管不希望受到理论的束缚,但据信GalNAc与肝细胞上的脱唾液酸糖蛋白受体结合,从而促进siRNA靶向感染HBV的肝细胞。siRNA进入感染的肝细胞,并通过RNA干扰现象刺激HBV基因转录体的破坏。

[0183] 在本发明的这一方面的实践中有用的GalNAc-siRNA缀合物的实例在公开的国际申请PCT/CA2017/050447(2017年10月19日公开的PCT申请公开号WO/2017/177326)中阐述,其通过引用以其整体并入本文。

[0184] 例如,可以使用合适的方法,诸如例如Sigmoid- $E_{\max}$ 方程式(Holford&Scheiner, 1981, Clin. Pharmacokinet. 6:429-453)、Loewe可加性方程式(Loewe&Muischnek, 1926, Arch. Exp. Pathol Pharmacol. 114:313-326)和中值效应方程式(Chou&Talalay, 1984, Adv. Enzyme Regul. 22:27-55)计算协同效应。本文别处提及的每个方程式可以应用于实验数据以生成相应的曲线,以帮助评估药物组合的效果。与本文其他地方提及的方程式相关的相应曲线分别是浓度-效果曲线、等效线图曲线和组合指数曲线。

[0185] 合成

[0186] 本发明进一步提供了制备本发明的化合物的方法。本教导的化合物可以通过使用本领域技术人员已知的标准合成方法和程序,根据本文概述的程序,由商业上可获得的起始原料、文献中已知的化合物或容易制备的中间体制备。可从相关的科学文献或本领域的标准教科书中容易地获得用于制备有机分子以及官能团转化和操纵的标准合成方法和程序。

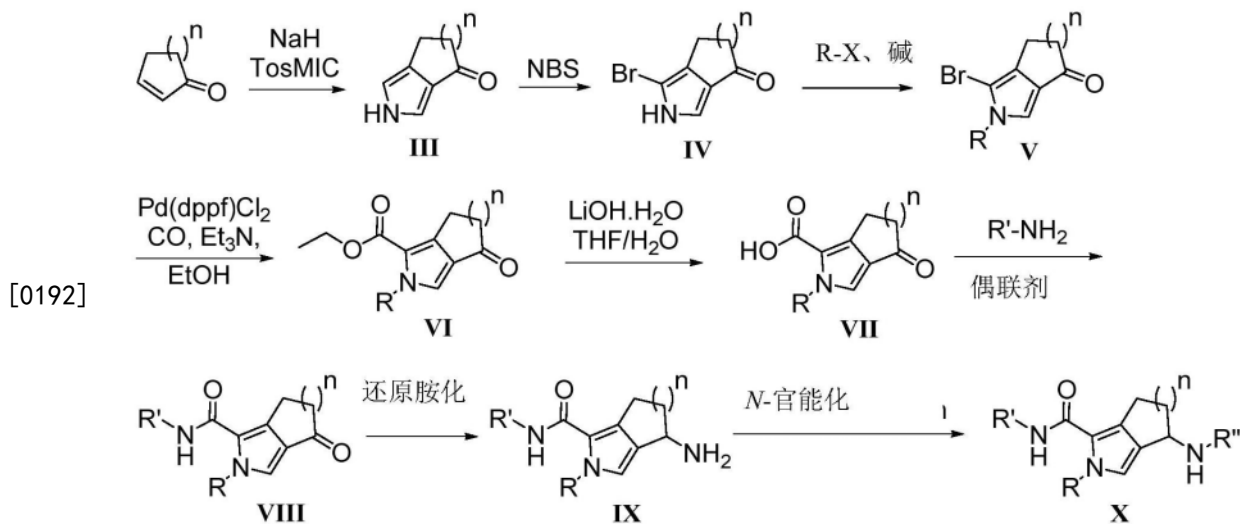
[0187] 应当理解,除非另有说明,在给出典型的或优选的工艺条件(即反应温度、时间、反应物的摩尔比、溶剂、压力等)的情况下,也可以使用其他工艺条件。最佳反应条件可以随所使用的特定反应物或溶剂而变化,但是这种条件可以由本领域技术人员通过常规优化程序来确定。有机合成领域的技术人员将认识到,出于优化本文所述化合物的形成的目的,可以改变所呈现的合成步骤的性质和顺序。

[0188] 可以根据本领域中已知的任何合适的方法来监测本文描述的过程。例如,产物形成可以通过光谱方法(spectroscopic means),比如核磁共振光谱法(例如, ^1H 或 ^{13}C)、红外光谱法、分光光度法(例如紫外可见)、质谱法,或通过色谱法比如高效液相色谱法(HPLC)、气相色谱法(GC)、凝胶渗透色谱法的(GPC)或薄层色谱法(TLC)来监测。

[0189] 化合物的制备可以涉及各种化学基团的保护和脱保护。保护和脱保护的需要以及合适保护基团的选择可以由本领域技术人员容易地确定。保护基团的化学性质可以在例如Greene等人, Protective Groups in Organic Synthesis, 第2版(Wiley&Sons, 1991)中找到,出于所有目的通过引用将其全部公开内容并入本文。

[0190] 本文所述的反应或方法可以在有机合成领域的技术人员可以容易选择的合适溶剂中进行。在进行反应的温度下,即在溶剂的冷冻温度至溶剂的沸腾温度的范围内的温度下,合适的溶剂通常与反应物、中间体和/或产物基本上不反应。给定的反应可以在一种溶剂或多于一种溶剂的混合物中进行。取决于特定的反应步骤,可以选择用于特定反应步骤的合适溶剂。

[0191] 式(I)的化合物可以例如根据方案1中概述的合成方法制备:



方案 1

[0193] 环状 α,β -不饱和酮向双环吡咯衍生物III的转化可以通过与甲苯磺酰基甲基异氰化物(TosMIC)反应来实现(在Tetrahedron Lett., 2012, 53, 819中举例说明)。用N-溴代琥珀酰亚胺溴化III以提供IV, 然后进行N-官能化以生成V。在一氧化碳和乙醇存在下钯(II)催化的羰基化提供了酯VI, 可以将其水解并转化为甲酰胺VIII。可以通过手性或外消旋方法利用酮VIII进行还原胺化反应以提供IX, 可以进一步官能化以提供X。

[0194] 方法

[0195] 本发明提供了在受试者中治疗或预防肝炎病毒感染的方法。在某些实施方式中, 感染包括乙型肝炎病毒(HBV)感染。在其他实施方式中, 感染包括丁型肝炎病毒(HDV)感染。在又其他实施方式中, 感染包括HBV-HDV感染。在又其他实施方式中, 该方法包括向需要其的受试者施用治疗有效量的至少一种本发明的化合物。在又其他实施方式中, 至少一种本发明的化合物是施用至受试者的唯一抗病毒剂。在又其他实施方式中, 将至少一种化合物在药学上可接受的组合物中施用至受试者。在又其他实施方式中, 进一步向受试者施用用于治疗肝炎感染的至少一种另外的药剂。在又其他实施方式中, 至少一种另外的药剂包括选自逆转录酶抑制剂、衣壳抑制剂、cccDNA形成抑制剂、RNA去稳定剂、靶向HBV基因组的寡聚核苷酸、免疫刺激剂和靶向HBV基因转录体的GalNAc-siRNA缀合物中的至少一种。在又其他实施方式中, 向受试者共同施用至少一种化合物和至少一种另外的药剂。在又其他实施方式中, 至少一种化合物和至少一种另外的药剂是共同配制的。

[0196] 本发明进一步提供了在受试者中直接或间接抑制病毒衣壳蛋白的表达和/或功能的方法。在某些实施方式中, 该方法包括向需要其的受试者施用治疗有效量的至少一种本发明的化合物。在其他实施方式中, 将至少一种化合物在药学上可接受的组合物中施用至受试者。在又其他实施方式中, 至少一种本发明的化合物是施用至受试者的唯一抗病毒剂。在又其他实施方式中, 进一步向受试者施用用于治疗HBV和/或HDV感染的至少一种另外的药剂。在又其他实施方式中, 至少一种另外的药剂包括选自逆转录酶抑制剂、衣壳抑制剂、cccDNA形成抑制剂、RNA去稳定剂、靶向HBV基因组的寡聚核苷酸、免疫刺激剂和靶向HBV基因转录体的GalNAc-siRNA缀合物中的至少一种。在又其他实施方式中, 向受试者共同施用至少一种化合物和至少一种另外的药剂。在又其他实施方式中, 至少一种化合物和至少一种另外的药剂是共同配制的。在又其他实施方式中, 受试者是哺乳动物。在又其他实施方式

中,哺乳动物是人。

[0197] 本发明进一步提供了制备本发明的化合物的方法,例如使用方案1-4中所阐释的合成转化或本文所述的任何实验实施例。

[0198] 药物组合物和制剂

[0199] 本发明提供了包括至少一种本发明的化合物或其盐或溶剂化物的药物组合物,其用于实践本发明的方法。这样的药物组合物可由适合施用至受试者的形式的至少一种本发明的化合物或盐或溶剂化物组成,或药物组合物可以包括至少一种本发明的化合物或其盐或溶剂化物以及一种或多种药学上可接受的载体、一种或多种另外的成分或这些的任何组合。如本领域众所周知的,至少一种本发明的化合物可以以生理学上可接受的盐的形式,比如与生理学上可接受的阳离子或阴离子组合存在于药物组合物中。

[0200] 在某些实施方式中,可以施用用于实践本发明的方法的药物组合物以递送在1ng/kg/天和100mg/kg/天之间的剂量。在其他实施方式中,可以施用用于实践本发明的药物组合物以递送在1ng/kg/天和1,000mg/kg/天之间的剂量。

[0201] 本发明的药物组合物中的活性成分、药学上可接受的载体和任何另外的成分的相对量将变化,这取决于所治疗的受试者的身份、体型(size)和病症,并且进一步取决于该组合物被施用的途径。举例来说,组合物可以包括在0.1%至100%(w/w)之间的活性成分。

[0202] 用于本发明的方法中的药物组合物可以适当地开发用于经鼻、吸入、口服、直肠、阴道、胸膜、腹膜、肠胃外、局部、经皮、经肺、鼻内、含服、眼内、硬膜外、鞘内、静脉内或另一施用途。可以将在本发明的方法中使用的组合物直接施用至哺乳动物或鸟类的中枢神经系统的大脑、脑干或任何其他部分。其他考虑的制剂包括设计(project)的纳米颗粒、微球、脂质体制剂、包被的颗粒、聚合物缀合物、含有活性成分的重新密封的红细胞以及基于免疫学的制剂。

[0203] 在某些实施方式中,本发明的组合物是药物基质的一部分,其允许处理不溶性材料并改善其生物利用度、开发控释或缓释产品以及产生均质组合物。举例来说,可以使用热熔挤出、固溶体、固体分散体、尺寸减小技术、分子复合物(例如,环糊精等)、微粒以及颗粒和制剂包衣方法来制备药物基质。非晶相或结晶相可用于这种工艺中。

[0204] 施用途(一种或多种)对技术人员来说是显而易见的,并且将取决于许多因素,包括所治疗的疾病的类型和严重程度、所治疗的兽医或人类患者的类型和年龄等。

[0205] 本文描述的药物组合物的制剂可以通过药理学和制药学领域中已知的或以后开发的任何方法来制备。通常,这种制备方法包括以下步骤:使活性成分与载体或一种或多种其他辅助成分结合,并且然后,如果必要或期望,将产品成型或包装成所需的单剂量或多剂量单位。

[0206] 如本文所使用的,“单位剂量”是包括预定量的活性成分的离散量的药物组合物。活性成分的量通常等于将被施用至受试者的活性成分的剂量或这样的剂量的方便部分,诸如例如这样的剂量的一半或三分之一。单位剂型可以是单次日剂量或多次日剂量之一(例如,每天约1-4次或更多次)。当使用多次日剂量时,每次给药的单位剂型可以相同或不同。

[0207] 尽管本文提供的药物组合物的描述主要针对适合于对人类进行伦理施用的药物组合物,但是技术人员将理解,这种组合物通常适合于施用至各种动物。为了使组合物适合于向各种动物施用,适合于向人施用的药物组合物的改进是众所周知的,并且普通技术的

兽医药理师可以仅通过普通的实验来设计和进行这种改进。预期向其施用本发明的药物组合物的受试者包括但不限于人和其他灵长类动物,哺乳动物,包括与商业相关的哺乳动物,比如牛、猪、马、绵羊、猫和狗。

[0208] 在某些实施方式中,使用一种或多种药学上可接受的赋形剂或载体配制本发明的组合物。在某些实施方式中,本发明的药物组合物包括治疗有效量的至少一种本发明的化合物和药学上可接受的载体。有用的药学上可接受的载体包括但不限于甘油、水、盐水、乙醇、重组人白蛋白(例如, **Recombumin®**)、可溶凝胶(例如, **Gelofusine®**)和其他药学上可接受的盐溶液,比如磷酸盐和有机酸的盐。在Remington's Pharmaceutical Sciences(1991, Mack Publication Co., New Jersey)中描述了这些和其他药学上可接受的载体的实例。

[0209] 载体可以是溶剂或分散介质,其包含例如水、乙醇、多元醇(例如甘油、丙二醇和液体聚乙二醇等)、重组人白蛋白、可溶明胶、其合适的混合物和植物油。例如,可以通过使用包衣比如卵磷脂,通过在存在分散体的情况下维持所需的粒径以及通过使用表面活性剂来维持合适的流动性。可以通过各种抗菌剂和抗真菌剂,例如对羟基苯甲酸酯、三氯叔丁醇、苯酚、抗坏血酸、硫柳汞等,来防止微生物的作用。在许多情况下,组合物中包括等渗剂,例如糖、氯化钠或多元醇,比如甘露糖醇和山梨糖醇。可以通过在组合物中包含延迟吸收的试剂例如单硬脂酸铝或明胶来实现可注射组合物的延长吸收。

[0210] 制剂可以与常规赋形剂混合使用,即适合于口服、肠胃外、经鼻、吸入、静脉内、皮下、经皮肠内或本领域已知的任何其他合适的施用方式的药学上可接受的有机或无机载体物质。可以对药物制剂进行灭菌,并且如果需要,可以与辅助剂例如润滑剂、防腐剂、稳定剂、润湿剂、乳化剂、用于影响渗透压缓冲剂的盐、着色剂、调味剂和/或赋予香气的物质等混合。在需要时,它们也可以与其他活性剂,例如其他镇痛剂、抗焦虑剂或催眠剂组合。如本文所使用的,“另外的成分”包括但不限于可用作药物载体的一种或多种成分。

[0211] 本发明的组合物可以包括按组合物的总重量计约0.005%至2.0%的防腐剂。在暴露于环境中的污染物的情况下,防腐剂用于防止变质。根据本发明有用的防腐剂的实例包括但不限于选自苧醇、山梨酸、对羟基苯甲酸、咪脲及其任何组合的那些。一种这样的防腐剂是约0.5%至2.0%的苧醇和0.05-0.5%的山梨酸的组合。

[0212] 该组合物可以包括抑制化合物降解的抗氧化剂和螯合剂。对于某些化合物,抗氧化剂是BHT、BHA、 α -生育酚和抗坏血酸,按组合物的总重量计,其示例性范围为按重量计约0.01%至0.3%,或BHT范围为按重量计0.03%至0.1%。按组合物的总重量计,螯合剂存在的量可以是按重量计0.01%至0.5%。按组合物的总重量计,示例性螯合剂包括在约0.01%至0.20%的重量范围内或在按重量计0.02%至0.10%的范围内的乙二胺四乙酸盐(例如乙二胺四乙酸二钠)和柠檬酸。螯合剂可用于螯合组合物中的金属离子,这可能对制剂的保存期限有害。对于某些化合物,尽管BHT和乙二胺四乙酸二钠分别是示例性的抗氧化剂和螯合剂,但是如本领域技术人员所知,可以用其他合适的和等同的抗氧化剂和螯合剂替代。

[0213] 可以使用常规方法制备液体悬浮液,以使活性成分悬浮在水性或油性媒介物中。水性媒介物包括例如水和等渗盐水。油性媒介物包括例如杏仁油、油性酯、乙醇、植物油比如花生油、橄榄油、芝麻油或椰子油、分馏的植物油和矿物油比如液体石蜡。液体悬浮液可以进一步包括一种或多种另外的成分,包括但不限于悬浮剂、分散剂或润湿剂、乳化剂、缓和剂、防腐剂、缓冲剂、盐、调味剂、着色剂和甜味剂。油性悬浮液可以进一步包括增稠剂。已

知的悬浮剂包括但不限于山梨糖醇糖浆剂、氢化可食用脂肪、海藻酸钠、聚乙烯吡咯烷酮、黄耆树胶、阿拉伯树胶和纤维素衍生物比如羧甲基纤维素钠、甲基纤维素、羟丙甲基纤维素。已知的分散剂或润湿剂包括但不限于天然存在的磷脂比如卵磷脂，烯化氧与脂肪酸、与长链脂族醇、与源自脂肪酸和己糖醇的偏酯或与源自脂肪酸和己糖醇酐的偏酯（例如，分别是聚氧乙烯硬脂酸酯、十七碳亚乙氧基鲸蜡醇、聚氧乙烯山梨醇单油酸酯和聚氧乙烯山梨聚糖单油酸酯）的缩合产物。已知的乳化剂包括但不限于卵磷脂、阿拉伯胶和离子或非离子表面活性剂。已知的防腐剂包括但不限于对羟基苯甲酸甲酯、对羟基苯甲酸乙酯或对羟基苯甲酸正丙酯、抗坏血酸和山梨酸。已知的甜味剂包括例如甘油、丙二醇、山梨糖醇、蔗糖和糖精。

[0214] 可以以与液体悬浮液基本相同的方式制备活性成分在水性或油性溶剂中的液体溶液，主要区别在于活性成分是溶解而不是悬浮在溶剂中。如本文所使用的，“油性”液体是包括含碳液体分子并且展现出比水小的极性的液体。本发明的药物组合物的液体溶液可包含关于液体悬浮液描述的每种组分，应当理解，悬浮剂不一定会帮助活性成分溶解在溶剂中。水性溶剂包括例如水和等渗盐水。油性溶剂包括例如杏仁油、油性酯、乙醇、植物油比如花生油、橄榄油、芝麻油或椰子油、分馏的植物油和矿物油比如液体石蜡。

[0215] 可以使用已知方法制备本发明的药物制剂的粉末状和颗粒制剂。这样的制剂可以直接施用至受试者，例如用于形成片剂、填充胶囊，或通过向其中添加水性或油性媒介物来制备水性或油性悬浮液或溶液。这些制剂中的每一种可以进一步包括分散剂或润湿剂、悬浮剂、离子和非离子表面活性剂和防腐剂中的一种或多种。这些制剂中还可以包括另外的赋形剂，比如填充剂和甜味剂、调味剂或着色剂。

[0216] 本发明的药物组合物也可以水包油乳剂或油包水乳剂的形式制备、包装或出售。油相可以是植物油比如橄榄油或花生油，矿物油比如液体石蜡，或这些的组合。这样的组合物可以进一步包含一种或多种乳化剂，比如天然存在的树胶比如阿拉伯树胶或黄耆树胶；天然存在的磷脂，例如大豆或卵磷脂；源自脂肪酸和己糖醇酐的組合的酯或偏酯，比如山梨聚糖单油酸酯，以及这种偏酯与环氧乙烷的缩合产物，比如聚氧乙烯山梨聚糖单油酸酯。这些乳剂还可以包含另外的成分，包括例如甜味剂或调味剂。

[0217] 用化学组成物浸渍或涂覆材料的方法在本领域中是已知的，并且包括但不限于将化学组成物沉积或结合到表面上的方法，在合成材料（即，比如使用生理学上可降解的材料）期间将化学组成物结合到材料结构中的方法，以及将水性或油性溶液或悬浮液吸收到吸收性材料中的方法，随后进行干燥或不进行干燥。混合组分的方法包括本领域技术人员已知的物理研磨、在固体和悬浮液制剂中使用丸粒以及在透皮贴剂中混合。

[0218] 施用/给药

[0219] 给药方案可能会影响有效量的构成。可以在疾病或紊乱发作之前或之后将治疗制剂施用至患者。此外，可以每天或顺序施用几种分开的剂量以及交错剂量，或者可以连续输注该剂量，或者可以是推注注射。此外，治疗制剂的剂量可以根据治疗或预防情况的紧急程度成比例地增加或减少。

[0220] 可以使用已知的程序，以有效治疗本文考虑的疾病或紊乱的剂量和时间段将本发明的组合物施用至患者，比如哺乳动物，比如人。实现治疗效果所必需的治疗化合物的有效量可以根据以下因素而变化，比如所采用的特定化合物的活性；施用时间；该化合物的排泄

速率;治疗的持续时间;与该化合物组合使用的其他药物、化合物或材料;疾病或紊乱的状态,所治疗患者的年龄、性别、体重、状况、一般健康状况以及既往病史,以及医学领域众所周知的类似因素。可以调整剂量方案以提供最佳的治疗反应。例如,如治疗状况的紧急情况所指示,可以每天施用数个分开的剂量或可以成比例地减少剂量。本发明的治疗化合物的有效剂量范围的非限制性实例为每天约0.01mg/kg至100mg/kg体重。本领域普通技术人员将能够研究相关因素并确定治疗化合物的有效量而无需过度实验。

[0221] 可以将该化合物每天几次频繁地施用至动物,或者可以更不频繁地施用,比如每天一次、每周一次、每两周一次、每月一次或甚至更不频繁地,比如每几个月一次,甚至一年一次或更低。应当理解,在非限制性实例中,每天给药的化合物的量可以每天、每隔一天、每2天、每3天、每4天或每5天施用一次。例如,每隔一天施用一次,可以在星期一开始5mg的每日剂量,在星期三施用第一个随后5mg的每日剂量,在星期五施用第二个随后5mg的每日剂量,等等。剂量的频率对技术人员而言是显而易见的,并且取决于许多因素,比如但不限于所治疗的疾病的类型和严重程度以及动物的类型和年龄。

[0222] 可以改变本发明的药物组合中活性成分的实际剂量水平,以便获得有效实现特定患者、组合物和给药方式所需的治疗反应的活性成分的量,而对患者是无毒的。

[0223] 具有本领域普通技术的医生,例如医师或兽医,可以容易地确定和开处方所需的有效量的药物组合物。例如,医师或兽医可以以低于所需要的水平开始在药物组合物中使用的本发明化合物的剂量,以便获得所需的治疗效果并逐渐增加剂量,直到获得所需的效果。

[0224] 在具体实施方式中,以剂量单位形式配制化合物对于施用的容易性和剂量的均匀性是特别有利的。如本文所使用的剂量单位形式是指适合作为待治疗患者的单位剂量的物理上离散的单位;每个单位都包含预定量的治疗化合物,该化合物经计算可与所需的药物媒介物结合以产生所需的治疗效果。本发明的剂量单位形式由以下决定并直接取决于(a)治疗化合物的独特特征和要实现的特定治疗效果,以及(b)在配制/配制用于治疗患者的疾病或紊乱的这种治疗化合物的领域中固有的局限性。

[0225] 在某些实施方式中,本发明的组合物以每天1-5次或更多次的范围内的剂量施用至患者。在其他实施方式中,本发明的组合物以包括但不限于每天一次、每两天一次、每三天一次至一周一次以及每两周一次的剂量范围施用至患者。对于本领域技术人员而言显而易见的是,本发明的各种组合组合物的施用频率将因受试者而异,这取决于许多因素,包括但不限于年龄、待治疗的疾病或紊乱、性别、整体健康状况和其他因素。因此,本发明不应被解释为限于任何特定的剂量方案,并且将由主治医师考虑到患者的所有其他因素来确定要施用至任何患者的精确剂量和组成。

[0226] 用于施用的本发明的化合物可以在以下范围内:约1 μ g至约7,500mg、约20 μ g至约7,000mg、约40 μ g至约6,500mg、约80 μ g至约6,000mg、约100 μ g至约5,500mg、约200 μ g至约5,000mg、约400 μ g至约4,000mg、约800 μ g至约3,000mg、约1mg至约2,500mg、约2mg至约2,000mg、约5mg至约1,000mg、约10mg至约750mg、约20mg至约600mg、约30mg至约500mg、约40mg至约400mg、约50mg至约300mg、约60mg至约250mg、约70mg至约200mg、约80mg至约150mg和它们之间的任何完整增量和部分增量。

[0227] 在一些实施方式中,本发明的化合物的剂量为约0.5 μ g和约5,000mg。在一些实施

方式中,本文描述的组合物中使用的本发明的化合物的剂量小于约5,000mg、或小于约4,000mg、或小于约3,000mg、或小于约2,000mg、或小于约1,000mg、或小于约800mg、或小于约600mg、或小于约500mg、或小于约200mg、或小于约50mg。类似地,在一些实施方式中,如本文描述的第二化合物的剂量小于约1,000mg、或小于约800mg、或小于约600mg、或小于约500mg、或小于约400mg、或小于约300mg、或小于约200mg、或小于约100mg、或小于约50mg、或小于约40mg、或小于约30mg、或小于约25mg、或小于约20mg、或小于约15mg、或小于约10mg、或小于约5mg、或小于约2mg、或小于约1mg、或小于约0.5mg、以及其任何完全增量和部分增量。

[0228] 在某些实施方式中,本发明涉及包装的药物组合物,其包含单独地或与第二种药物组合地容纳治疗有效量的本发明化合物的容器;以及使用该化合物治疗、预防或减轻患者的疾病或紊乱的一种或多种症状的说明书。

[0229] 术语“容器”包括用于容纳药物组合物或用于管理稳定性或水吸收的任何接受器(receptacle)。例如,在某些实施方式中,容器是包含药物组合物的包装,比如存在于双室中的液体(溶液和悬浮液)、半固体、冻干固体、溶液和粉末或冻干制剂。在其他实施方式中,容器不是包含药物组合物的包装,即,容器是接受器,比如包含包装的药物组合物或未包装的药物组合物以及药物组合物使用说明书的盒子或小瓶。此外,包装技术是本领域众所周知的。应当理解,药物组合物的使用说明书可以包含在含有药物组合物的包装上,并且因此,说明书与包装的产品形成增加的功能关系。然而,应当理解,说明书中可能包含有关该化合物执行其预期功能的能力,例如治疗、预防或减轻患者的疾病或紊乱的信息。

[0230] 施用

[0231] 本发明任何组合物的给药途径包括吸入、口服、经鼻、直肠、肠胃外、舌下、经皮、经粘膜(例如舌下、舌、(经)含服、(经)尿道、阴道(例如,经阴道和阴道周围)、鼻(内)和((经)直肠)、膀胱内、肺内、十二指肠内、胃内、鞘内、硬膜外、胸膜内、腹膜内、皮下、肌内、皮内、动脉内、静脉内、支气管内、吸入和局部施用。

[0232] 合适的组合物和剂型包括例如片剂、胶囊、囊片、丸剂、软胶囊、锭剂、乳剂、分散剂、悬浮剂、溶液、糖浆剂、颗粒剂、珠剂、透皮贴剂、凝胶剂、粉末、丸粒、乳浆剂(magma)、锭剂、乳膏、糊剂、膏药、洗剂、片剂(discs)、栓剂、用于经鼻或口服施用的液体喷雾剂、用于吸入的干粉或雾化制剂、用于膀胱内施用的组合物和制剂等。应当理解,可用于本发明的制剂和组合物不限于本文描述的特定制剂和组合物。

[0233] 口服施用

[0234] 对于口服施用,特别地合适的是片剂、锭剂、液体、滴剂、胶囊、囊片和软胶囊。其他适合口服施用的制剂包括但不限于粉末或颗粒制剂、水性或油性悬浮剂、水性或油性溶液、糊剂、凝胶剂、牙膏、漱口剂、包衣剂、口腔冲洗剂或乳剂。可以根据本领域已知的任何方法来制备预期用于口服使用的组合物,并且这种组合物可以包含选自适合用于制造片剂的惰性、无毒、通常被认为是安全的(GRAS)药学上的赋形剂的一种或多种试剂。这种赋形剂包括例如惰性稀释剂比如乳糖;制粒剂和崩解剂,例如玉米淀粉;粘合剂,比如淀粉;和润滑剂,比如硬脂酸镁。

[0235] 片剂可以是未被涂覆的,或者可以使用已知方法涂覆,以在受试者的胃肠道中实现延迟崩解,从而提供活性成分的持续释放和吸收。举例来说,可以使用比如单硬脂酸甘油

酯或二硬脂酸甘油酯的材料涂覆片剂。进一步举例来说,可以使用在美国专利号4,256,108;4,160,452;和4,265,874中描述的方法涂覆片剂以形成渗透控释片。片剂可以进一步包含甜味剂、调味剂、着色剂、防腐剂或这些的某种组合以提供药学上鲜美(elegant)且可口的制剂。包括活性成分的硬胶囊可以使用生理学上可降解的组合物例如明胶来制备。胶囊包括活性成分,并且可以进一步包括另外的成分,包括例如惰性固体稀释剂,比如碳酸钙、磷酸钙或高岭土。

[0236] 包括活性成分的硬胶囊可以使用生理学上可降解的组合物比如明胶来制备。这种硬胶囊包括活性成分,并且可以进一步包含另外的成分,包括例如惰性固体稀释剂,比如碳酸钙、磷酸钙或高岭土。

[0237] 包括活性成分的软胶囊可以使用生理学上可降解的组合物比如来自动物胶原或羟丙甲纤维素(纤维素的改性形式)的明胶来制备,并使用明胶、水和增塑剂比如山梨糖醇或甘油的任选的混合物制造。这样的软胶囊包括可以与水或油介质比如花生油、液体石蜡或橄榄油混合的活性成分。

[0238] 对于口服施用,本发明的化合物可以通过常规方法与药学上可接受的赋形剂比如粘合剂;填充剂;润滑剂;崩解剂;或润湿剂制备的片剂或胶囊的形式。如果期望的,可以使用合适的方法和包衣材料比如可获得自Colorcon,West Point,Pa.(例如,OPADRY®0Y型、0YC型、有机肠溶型0Y-P型、水性肠溶型0Y-A型、0Y-PM型和OPADRY®White,32K18400)的OPADRY®膜包衣系统涂覆片剂。应当理解,可以使用其他公司的类似类型的膜涂层或聚合产物。

[0239] 包括活性成分的片剂可以例如通过将活性成分任选地与一种或多种另外的成分一起压制或模制来制备。制备压制片剂可以通过在合适的装置中压制自由流动形式的活性成分比如粉末或颗粒制剂,任选地与一种或多种粘合剂、润滑剂、赋形剂、表面活性剂和分散剂混合。模制片剂可以通过在合适的装置中模制活性成分、药学上可接受的载体和至少足以润湿混合物的液体的混合物来制备。用于制造片剂的药学上可接受的赋形剂包括但不限于惰性稀释剂、制粒剂和崩解剂、粘合剂和润滑剂。已知的分散剂包括但不限于马铃薯淀粉和羟甲基淀粉钠。已知的表面活性剂包括但不限于月桂基硫酸钠。已知的稀释剂包括但不限于碳酸钙、碳酸钠、乳糖、微晶纤维素、磷酸钙、磷酸氢钙和磷酸钠。已知的制粒剂和崩解剂包括但不限于玉米淀粉和藻酸。已知的粘合剂包括但不限于明胶、阿拉伯胶、预糊化的玉米淀粉、聚乙烯吡咯烷酮和羟丙基甲基纤维素。已知的润滑剂包括但不限于硬脂酸镁、硬脂酸、二氧化硅和滑石。

[0240] 制粒技术在制药领域是众所周知的,用于改性活性成分的起始粉末或其他颗粒材料。通常将粉末与粘合剂材料混合成较大的永久性自由流动的附聚物或颗粒,称为“制粒”。例如,使用溶剂的“湿法”制粒工艺的一般特征是,将粉末与粘合剂材料混合,并在一定条件下用水或有机溶剂润湿,形成湿的粒状物料,然后必须将溶剂从中蒸发。

[0241] 熔融制粒通常包括使用在室温下为固体或半固体的材料(即,具有相对较低的软化或熔点范围)在基本上没有添加水或其他液体溶剂的情况下促进粉末或其他材料的制粒。当加热到熔点范围内的温度时,低熔点固体液化以充当粘合剂或制粒介质。液化的固体将其自身散布在与之接触的粉末状材料的表面上,并在冷却后形成固体颗粒状物质,在其中将初始物质粘合在一起。然后可以将所得的熔融制粒提供给压片机或封装以制备口服剂

型。熔融制粒通过形成固体分散体或固溶体来改善活性物质(即,药物)的溶解速率和生物利用度。

[0242] 美国专利号5,169,645公开了具有改善的流动特性的可直接压缩的含蜡颗粒。当蜡在熔体中与某些改善流动性的添加剂混合,然后将混合物冷却并制粒时,可得到颗粒。在某些实施方式中,在蜡(一种或多种)和添加剂(一种或多种)的熔融组合中只有蜡本身熔融,并且在其他情况下,蜡(一种或多种)和添加剂(一种或多种)二者都将熔融。

[0243] 本发明还包括多层片剂,其包括提供用于延迟释放在本发明的方法中有一种或多种化合物的层,和提供用于立即释放在本发明的方法中有一种或多种化合物的其他层。使用蜡/pH敏感的聚合物混合物,可以获得胃不溶性组合物,其中捕获(entrap)了活性成分,从而确保了其延迟释放。

[0244] 用于口服施用的液体制剂可以是溶液、糖浆剂或悬浮剂的形式。液体制剂可以通过常规方式用药学上可接受的添加剂比如悬浮剂(例如,山梨糖醇糖浆剂、甲基纤维素或氢化可食用脂肪);乳化剂(例如,卵磷脂或阿拉伯胶);非水性媒介物(例如,杏仁油、油性酯或乙醇);和防腐剂(例如对羟基苯甲酸甲酯或对羟基苯甲酸丙酯或山梨酸)制备。适用于口服施用的本发明的药物组合物的液体制剂可以以液体形式或干燥产物的形式制备、包装和出售,该干燥产物旨在在使用前用水或另一种合适的载体重构。

[0245] 肠胃外施用

[0246] 如本文所使用的,药物组合物的“肠胃外施用”包括特征在于对受试者的组织进行物理破坏和通过组织中的破坏施用药物组合物的任何施用途径。因此肠胃外施用包括但不限于通过注射组合物施用药物组合物、通过外科切口施用组合物、通过穿透组织的非外科伤口施用组合物等方式施用药物组合物。特别地,预期肠胃外施用包括但不限于皮下、静脉内、腹膜内、肌内、胸骨内注射和肾透析输注技术。

[0247] 适用于肠胃外施用的药物组合物的制剂包括与药理学上可接受的载体,比如无菌水或无菌等渗盐水组合的活性成分。这样的制剂可以以适合于推注施用或连续施用的形式制备、包装或出售。可注射制剂可以在单位剂型,比如在含有防腐剂的安瓿或多剂量容器中制备、包装或出售。还可以在装置比如患者自控的镇痛(PCA)装置中制备、包装或出售可注射制剂。肠胃外施用的制剂包括但不限于混悬剂、溶液、在油性或水性媒介物中的乳剂、膏剂和可植入的缓释或生物可降解的制剂。这样的制剂可以进一步包含一种或多种另外的成分,包括但不限于悬浮剂、稳定剂或分散剂。在用于肠胃外施用的制剂的一个实施方式中,活性成分以干燥(即,粉末或颗粒)形式提供,以与合适的媒介物(例如,无菌无热原水)重构,然后肠胃外施用重构的组合物。

[0248] 药物组合物可以以无菌可注射的水性或油性悬浮液或溶液的形式制备、包装或出售。该悬浮液或溶液可以根据已知技术配制,并且除了活性成分外还可以包含另外的成分,比如本文所述的分散剂、润湿剂或悬浮剂。可以使用无毒的肠胃外可接受的稀释剂或溶剂,诸如例如水或1,3-丁二醇来制备这种无菌可注射制剂。其他可接受的稀释剂和溶剂包括但不限于林格氏溶液、等渗氯化钠溶液和不挥发性油比如合成的甘油单酯或甘油二酯。有用的其他可肠胃外施用的制剂包括包含活性成分的那些,该活性成分为重组人白蛋白、流化明胶、脂质体制剂或生物可降解的聚合物体系的组分中的微晶形式。用于持续释放或植入的组合物可以包括药理学上可接受的聚合物或疏水材料,比如乳剂、离子交换树脂、微溶聚合

物或微溶盐。

[0249] 局部施用

[0250] 局部施用药物制剂的障碍是皮肤的角质层。角质层是由蛋白质、胆固醇、鞘脂、游离脂肪酸和各种其他脂质组成的高抗蚀层,并且包括角质化细胞和活细胞。限制化合物穿过角质层的渗透率(通量)的因素之一是可以负载或施加到皮肤表面上的活性物质的量。每单位皮肤面积施加的活性物质的量越大,皮肤表面与皮肤下层之间的浓度梯度越大,进而活性物质穿过皮肤的扩散力越大。因此,与其他浓度较低的制剂相比,含有较高浓度的活性物质的制剂更可能导致更多的活性物质以更一致的速率渗透穿过皮肤,所有其他内容都是一样的。

[0251] 适用于局部施用的制剂包括但不限于液体或半液体制剂,比如擦剂、洗剂、水包油或油包水乳剂,比如乳膏、药膏或糊剂,以及溶液或悬浮液。尽管活性成分的浓度可以与活性成分在溶剂中的溶解度极限相同,但是可局部施用的制剂可以例如包括约1%至约10% (w/w) 的活性成分。用于局部施用的制剂可以进一步包括一种或多种本文所述的另外的成分。

[0252] 可以使用渗透促进剂。这些材料增加了药物穿过皮肤的渗透率。本领域中典型的促进剂包括乙醇、单月桂酸甘油酯、PGML (聚乙二醇单月桂酸酯)、二甲基亚砜等。其他促进剂包括油酸、油醇、乙氧基乙二醇、月桂氮酮、链烷羧酸、二甲基亚砜、极性脂质或N-甲基-2-吡咯烷酮。

[0253] 用于局部递送本发明的一些组合物的一种可接受的媒介物可以包含脂质体。脂质体的组成及其用途是本领域已知的(即,美国专利号6,323,219)。

[0254] 在可选的实施方式中,局部活性药物组合物可以任选地与其他成分比如佐剂、抗氧化剂、螯合剂、表面活性剂、发泡剂、润湿剂、乳化剂、增粘剂、缓冲剂、防腐剂等组合。在其他实施方式中,渗透或渗透促进剂包括在组合物中,并且相对于缺乏渗透促进剂的组合物,对于改善活性成分渗透到皮肤中和穿过角质层是有效的。各种渗透促进剂,包括油酸、油醇、乙氧基乙二醇、月桂氮酮、链烷羧酸、二甲基亚砜、极性脂质或N-甲基-2-吡咯烷酮是本领域技术人员已知的。在另一方面,所述组合物可以进一步包含水溶助剂,其起到增加角质层结构的紊乱的作用,并因此允许增加穿过角质层的运输。各种水溶助剂比如异丙醇、丙二醇或二甲苯磺酸钠是本领域技术人员已知的。

[0255] 局部活性药物组合物应以有效影响所需变化的量施用。如本文所使用的“有效量”是指足以覆盖需要改变的皮肤表面区域的量。活性化合物应该以按组合物的重量体积计约0.0001%至约15%的量存在。例如,它应该以组合物的约0.0005%至约5%的量存在;例如,它应该以组合物的约0.001%至约1%的量存在。这样的化合物可以源自合成的或天然的。

[0256] 含服施用

[0257] 本发明的药物组合物可以适合于含服施用的制剂来制备、包装或出售。这样的制剂可以例如为使用常规方法制备的片剂或锭剂的形式,并且可以包含例如0.1至20% (w/w) 的活性成分,余量包括口腔可溶解的或可降解的组合物,以及任选地本文所述的一种或多种另外的成分。可选地,适合含服施用的制剂可以包括包含活性成分的粉末状或气雾化(aerosolized)或喷雾化(atomized)溶液或悬浮液。当分散时,这种粉末状、气雾化或喷雾化的制剂可具有在约0.1至约200纳米范围内的平均颗粒或液滴尺寸,并且可以进一步包括

一种或多种本文所述的另外的成分。本文描述的制剂的实例不是穷举的,并且应当理解,本发明包括本文未描述但本领域技术人员已知的这些和其他制剂的另外的修改。

[0258] 直肠施用

[0259] 本发明的药物组合物可以以适于直肠施用的制剂制备、包装或出售。这样的组合物可以是例如栓剂、保留灌肠制剂和用于直肠或结肠灌洗的溶液的形式。

[0260] 栓剂制剂可通过将活性成分与无刺激性的药学上可接受的赋形剂混合来制备,该赋形剂在正常室温(即,约20°C)下呈固体,并且在受试者的直肠温度(即,在健康人体内约37°C)下呈液体。合适的药学上可接受的赋形剂包括但不限于可可脂、聚乙二醇和各种甘油酯。栓剂制剂可以进一步包含各种另外的成分,包括但不限于抗氧化剂和防腐剂。

[0261] 用于直肠或结肠灌洗的保留灌肠制剂或溶液可通过将活性成分与药学上可接受的液体载体混合来制备。如本领域中众所周知的,可以使用适合于受试者的直肠解剖结构的递送装置来施用灌肠制剂,并且可以将灌肠制剂包装在递送装置中。灌肠制剂可以进一步包含各种另外的成分,包括但不限于抗氧化剂和防腐剂。

[0262] 另外施用形式

[0263] 本发明的另外的剂型包括如在美国专利号6,340,475、6,488,962、6,451,808、5,972,389、5,582,837和5,007,790中描述的剂型。本发明的另外的剂型还包括如在美国专利申请号20030147952、20030104062、20030104053、20030044466、20030039688和20020051820中描述的剂型。本发明的另外的剂型还包括如在PCT申请号WO 03/35041、WO 03/35040、WO 03/35029、WO 03/35177、WO 03/35039、WO 02/96404、WO 02/32416、WO 01/97783、WO 01/56544、WO 01/32217、WO 98/55107、WO 98/11879、WO 97/47285、WO 93/18755和WO 90/11757中描述的剂型。

[0264] 控释制剂和药物递送系统:

[0265] 在某些实施方式中,本发明的组合物和/或制剂可以是但不限于短期、快速补偿以及受控的例如持续释放、延迟释放和脉冲释放制剂。

[0266] 术语持续释放在其常规意义上是指可在延长的时间段内逐渐释放药物的药物制剂,尽管不一定,但在延长的时间段内可导致药物的血液水平基本恒定。该时间段可以长达一个月或更长时间,并且应该是长于以推注形式施用相同量的释放。

[0267] 为了持续释放,可以将化合物与合适的聚合物或疏水材料一起配制,所述聚合物或疏水材料为化合物提供持续释放特性。这样,用于本发明方法的化合物可以以微粒形式通过例如注射施用,或者以晶片或圆盘形式通过植入施用。

[0268] 在本发明的某些实施方式中,使用缓释制剂将本发明中有用的化合物单独或与另一种药物制剂组合施用至受试者。

[0269] 术语延迟释放在本文中在其常规意义上是指在药物施用后的一定延迟之后提供药物的初始释放的药物制剂,并且尽管不是必须的,但是可以包括从约10分钟直至大约12个小时。

[0270] 术语脉冲释放在本文中在其常规意义上是指以药物施用后产生脉冲血浆分布的方式提供药物释放的药物制剂。

[0271] 术语立即释放在其常规意义上是指在药物施用后立即提供释放药物的药物制剂。

[0272] 如本文所使用的,短期指在药物施用之后的任何时间段,至多并且包括在药物施

用之后约8小时、约7小时、约6小时、约5小时、约4小时、约3小时、约2小时、约1小时、约40分钟、约20分钟或约10分钟和其任何或所有完整增量或部分增量。

[0273] 如本文所使用的,快速补偿指在药物施用之后的任何时间段,至多并且包括约8小时、约7小时、约6小时、约5小时、约4小时、约3小时、约2小时、约1小时、约40分钟、约20分钟或约10分钟,以及其任何完整增量和部分增量。

[0274] 仅使用常规实验,本领域技术人员将认识到或能够确定本文所述的具体程序、实施方式、权利要求和实施例的许多等同方案。这样的等同方案被认为在本发明的范围内,并由所附权利要求书涵盖。例如,应当理解,利用本领域公认的替代方案并且仅使用常规实验,包括但不限于反应时间、反应规格(size)/规模(volume)和实验试剂比如溶剂、催化剂、压力、大气条件例如氮气气氛、以及还原剂/氧化剂的反应条件的改进均在本申请的范围

内。

[0275] 应当理解,无论在本文何处提供数值和范围,范围格式的描述仅是为了方便和简洁,而不应被解释为对本发明范围的僵化限制。因此,这些值和范围所涵盖的所有值和范围意在被涵盖在本发明的范围内。此外,本申请还考虑了落入这些范围内的所有值以及该值的范围的上限或下限。范围的描述应被认为已明确公开了所有可能的子范围以及该范围内的单个数值,以及在合适时该范围内的数值的部分整数。例如,对范围从1到6的描述应被视为已明确公开了从1到3、从1到4、从1到5、从2到4、从2到6、从3到6等的子范围,以及该范围内的单个数值,例如1、2、2.7、3、4、5、5.3和6。无论该范围的广度如何,这都适用。

[0276] 以下实施例进一步阐释了本发明的方面。然而,它们决不是对本文所述的本发明的教导或公开内容的限制。

[0277] 实施例

[0278] 现在参考以下实施例描述本发明。提供这些实施例仅出于说明的目的,并且本发明不限于这些实施例,而是涵盖由于本文提供的教导而显而易见的所有变型。

[0279] 材料&方法

[0280] 以下程序可用于评估和选择可抑制乙型肝炎病毒感染的化合物。

[0281] 利用HBV rcDNA的bDNA定量的HepDE19测定:

[0282] HepDE19细胞培养系统是一种HepG2(人类肝癌)衍生的细胞系,它以四环素(Tet)调控方式支持HBV DNA复制和cccDNA形成,并产生HBV rcDNA和依赖于cccDNA产生和维持的可检测报告分子(Guo等人,2007,J.Virol.81:12472-12484)。

[0283] 将HepDE19(50,000个细胞/孔)铺在DMEM/F12培养基中的96孔胶原蛋白包被的组织培养处理的微量滴定板中,该培养基补充有10%的胎牛血清、1%的青霉素-链霉素和1 μ g/mL的四环素,并在加湿培养箱中在37°C和5%CO₂下过夜。第二天,将细胞转移至不含四环素的新鲜培养基中,并在37°C和5%CO₂下温育4小时。用新鲜的不含Tet的培养基处理细胞,该化合物的浓度从25 μ M开始,并且连续的1/2log₂点滴定系列,一式两份。测定中的最终DMSO浓度为0.5%。将板在37°C和5%CO₂下在加湿培养箱中温育7天。在温育7天后,使用Quantigene 2.0bDNA测定试剂盒(Affymetrix,Santa Clara,CA),结合HBV特有的定制探针组和制造商的说明书,测量抑制剂处理过的孔中存在的rcDNA的水平。同时,使用复制板评估化合物对细胞活力的影响,将板以5,000个细胞/孔的密度铺板并温育4天,以按照制造商的说明书使用细胞滴度glo试剂(CTG;Promega Corporation,Madison,WI)确定作为细胞活

力的量度的ATP含量。使用Victor发光板读数器(PerkinElmer Model 1420Multilabel计数器)读取板,并将每个孔生成的相对发光单位(RLU)数据计算为未处理的对照孔的抑制百分比,并使用Microsoft Excel中的XL-Fit模块进行分析以使用4参数曲线拟合算法确定 EC_{50} 和 EC_{90} (bDNA)和 CC_{50} (CTG)的值。

[0284] LCMS方法:

[0285] LCMS方法A:Waters Acquity UPLC系统,采用Waters Acquity UPLC BEH C18、1.7 μ m, 50 $\times$ 2.1mm柱,其中水性组分为0.05%三氟乙酸的水溶液,和有机组分为0.05%三氟乙酸的乙腈溶液。溶剂事件:0-9.5min,线性梯度为0-98% (0.05%三氟乙酸的乙腈溶液); 9.5-10.5min,线性梯度为98-0% (0.05%三氟乙酸的乙腈溶液)。流速=0.8mL/min。柱温度为25 $^{\circ}$ C。

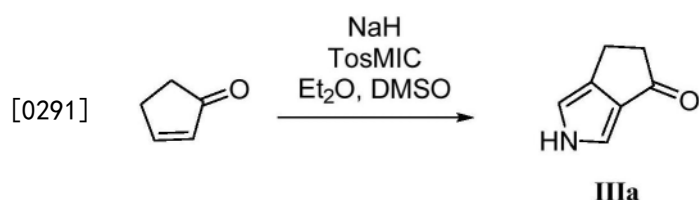
[0286] HPLC方法:

[0287] HPLC方法B:水2695/2998系统,采用Xbridge C18, 5 μ m, 150 $\times$ 4.6mm柱,其中水性组分为水中0.05%的三氟乙酸,和有机组分为0.05%三氟乙酸的乙腈溶液。溶剂事件:0-1min,等度5% (0.05%三氟乙酸的乙腈溶液); 1-8min,线性梯度为5-95% (0.05%三氟乙酸的乙腈溶液); 8-9min,等度95% (0.05%三氟乙酸的乙腈溶液); 9-10min,线性梯度为95-5% (0.05%三氟乙酸的乙腈溶液)。流速=1.2mL/min。柱温度为25 $^{\circ}$ C。

[0288] “对映异构体I”或“非对映异构体I”是指在针对本文其他地方提供的实例详述的特定手性分析条件下从手性柱上逸出的第一对映异构体或非对映异构体;“对映异构体II”或“非对映异构体II”是指在针对本文其他地方提供的实例详述的特定手性分析条件下从手性柱上逸出的第二对映异构体或非对映异构体。对于这些化合物,这种命名法并不暗示或赋予任何具体的相对和/或绝对的构型。

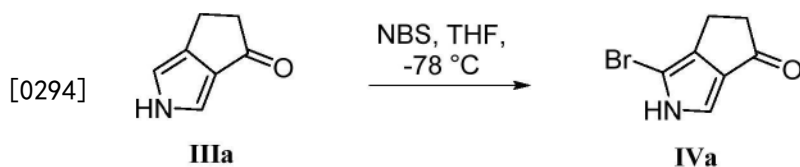
[0289] 实施例1:N-(3-氯-4-氟苯基)-2-甲基-4-氧代-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡咯-1-甲酰胺(44, VIIIIa)

[0290] 5,6-二氢环戊二烯并[c]吡咯-4(2H)-酮(IIIa):



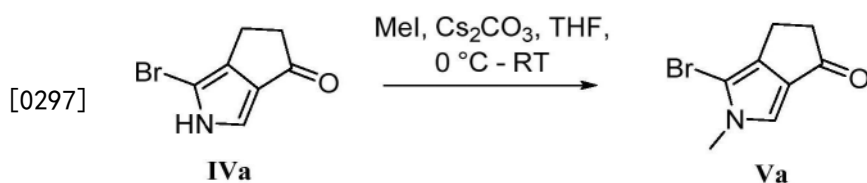
[0292] 在0 $^{\circ}$ C下,向3.9g (97.5mmol, 1.6eq.) 60%氰化钠的矿物油分散液在80ml 1:1 (v/v) 二乙醚:二甲基亚砜中的溶液逐滴加入5.0g (60.9mmol, 1.0eq.) 环戊-2-烯-1-酮和13.0g (67.1mmol, 1.1eq.) 甲苯磺酰基甲基异氰化物(TosMIC)在80ml 1:1 (v/v) 二乙醚:二甲基亚砜中的溶液。将反应混合物在室温下搅拌16小时,并且然后通过加入100ml饱和氯化铵溶液淬灭。用3 $\times$ 100ml乙酸乙酯萃取该混合物,并将合并的有机萃取物用100mL水、100mL盐水洗涤,干燥(Na_2SO_4),并在真空下除去溶剂。通过快速色谱法(SiO_2 , 用30-50%乙酸乙酯/石油醚的线性梯度洗脱)纯化残余物以提供2.5g (20.6mmol, 34%)的5,6-二氢环戊二烯并[c]吡咯-4(2H)-酮(IIIa)。LCMS:m/z实测值122.2, $[M+H]^+$; ^1H NMR (500MHz, $DMSO-d_6$): δ 11.67 (bs, 1H), 7.14-7.16 (m, 1H), 6.63-6.64 (m, 1H), 2.76-2.81 (m, 2H), 2.70-2.73 (m, 2H)。上述反应分多个批次进行,结果一致,以提供40g的5,6-二氢环戊二烯并[c]吡咯-4(2H)-酮(IIIa)。

[0293] 1-溴-5,6-二氢环戊二烯并[c]吡咯-4(2H)-酮(IVa):



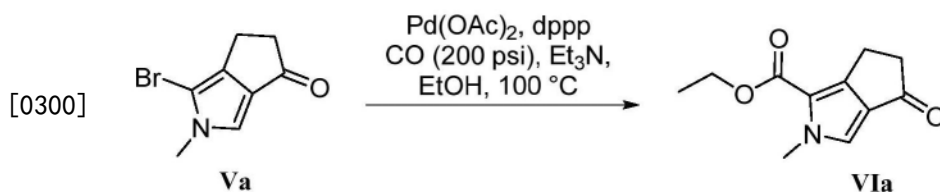
[0295] 在-78℃下在氮气气氛中,向2.0g (16.4mmol, 1.0eq.) 5,6-二氢环戊二烯并[c]吡咯-4(2H)-酮(IIIa)在70ml THF中的溶液逐滴加入2.9g (16.4mmol, 1.0eq.) N-溴代琥珀酰亚胺在10ml THF中的溶液,并将该混合物在-78℃下搅拌2小时。使该混合物升温至室温,并用70ml水稀释。然后用3×50ml乙酸乙酯萃取该混合物,并将合并的有机萃取物用50ml水、50ml盐水洗涤,干燥(Na_2SO_4),并在真空下除去溶剂。通过快速色谱法(SiO_2 ,用5-20%乙酸乙酯/石油醚的线性梯度洗脱)纯化残余物,以提供1.5g (7.5mmol, 45%) 1-溴-5,6-二氢环戊二烯并[c]吡咯-4(2H)-酮(IVa),呈灰白色固体。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 9.00 (br s, 1H), 7.14-7.15 (m, 1H), 2.88-2.92 (m, 2H), 2.80-2.84 (m, 2H)。上述反应分多个批次进行,结果一致,以提供30g的1-溴-5,6-二氢环戊二烯并[c]吡咯-4(2H)-酮(IVa)。

[0296] 1-溴-2-甲基-5,6-二氢环戊二烯并[c]吡咯-4(2H)-酮(Va):



[0298] 在0℃下,向10.0g (50.3mmol, 1.0eq.) 1-溴-5,6-二氢环戊二烯并[c]吡咯-4(2H)-酮(IVa)在150ml THF中的溶液加入32.7g (100.5mmol, 2.0eq.) 碳酸铯和10.6g (75.4mmol, 1.5eq.) 甲基碘。然后使该混合物升温至室温,并搅拌16小时。将该混合物用200ml水稀释,并用3×300ml乙酸乙酯萃取。将合并的有机萃取物用200ml水、200ml盐水洗涤,干燥(Na_2SO_4),并在真空下除去溶剂。通过与100ml 1:1 (v/v) 二乙醚:正戊烷混合物一起研制来纯化该残余物,并在高真空下干燥,以提供8.1g (37.9mmol, 75%) 1-溴-2-甲基-5,6-二氢环戊二烯并[c]吡咯-4(2H)-酮(Va)。LCMS: m/z 实测值214.3/216.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$; ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 7.09 (s, 1H), 3.67 (s, 3H), 2.76-2.85 (m, 4H)。上述反应分多个批次进行,结果一致,以提供24g的1-溴-2-甲基-5,6-二氢环戊二烯并[c]吡咯-4(2H)-酮(Va)。

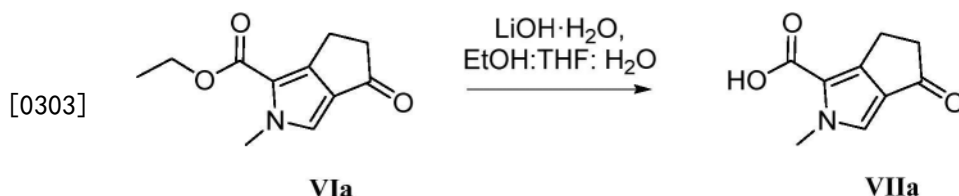
[0299] 2-甲基-4-氧代-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡咯-1-羧酸乙酯(VIa):



[0301] 向3.0g (13.2mmol, 1.0eq.) 1-溴-2-甲基-5,6-二氢环戊二烯并[c]吡咯-4(2H)-酮(Va)在30ml乙醇中的溶液加入9.2mL (65.8mmol, 5.0eq.) 三乙胺。将该混合物用氩气脱气15min,并且随后加入0.3g (1.32mmol, 0.1eq.) 乙酸钯(II)和0.81g (1.97mmol, 0.15eq.) 1,3-双(二苯基膦基)丙烷(dppp)。然后将该混合物在100℃, 200psi的一氧化碳气体下搅拌16小时。使该混合物冷却至室温,通过Celite®过滤,并将垫用20ml乙醇洗涤。在真空下除去溶剂,并将残余物重悬在100ml水中。用3×80ml乙酸乙酯萃取该混合物,并将合并的有机萃取物用50ml水、50ml盐水洗涤,干燥(Na_2SO_4),过滤,并在真空下除去溶剂。通过快速色谱法

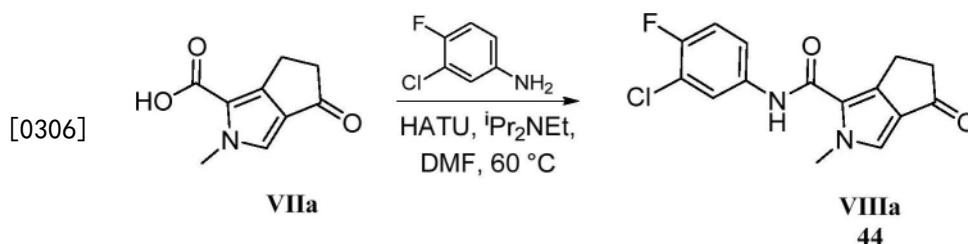
(SiO₂, 用10-25%乙酸乙酯/石油醚的线性梯度洗脱)纯化残余物, 以提供2.1g (10.1mmol, 77%) 2-甲基-4-氧代-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡咯-1-羧酸乙酯(VIa)。¹H NMR (300MHz, CDCl₃): δ7.10(s, 1H), 4.31(q, 2H), 4.00(s, 3H), 3.06-3.10(m, 2H), 2.82-2.85(m, 2H), 1.37(t, 3H)。上述反应分多个批次进行, 结果一致, 以提供15g的2-甲基-4-氧代-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡咯-1-羧酸乙酯(VIa)。

[0302] 2-甲基-4-氧代-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡咯-1-羧酸(VIIa):



[0304] 向5.5g (26.6mmol, 1.0eq.) 2-甲基-4-氧代-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡咯-1-羧酸乙酯(VIa)在100ml 2:2:1(v/v/v)乙醇:THF:水中的溶液加入2.5g (59.5mmol, 2.3eq.) 氢氧化锂一水合物, 并将该混合物在室温下搅拌16小时。在真空下除去有机物, 并使用5M HCl水溶液将残余物酸化至pH ~ 3。通过真空过滤分离出沉淀的固体, 用30ml正戊烷洗涤并且然后在高真空下干燥, 以提供4.5g (25.1mmol, 89%) 2-甲基-4-氧代-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡咯-1-羧酸(VIIa)。LCMS: m/z实测值180.39[M+H]⁺。上述反应分多个批次进行, 结果一致, 以提供9g的2-甲基-4-氧代-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡咯-1-羧酸(VIIa)。

[0305] N-(3-氯-4-氟苯基)-2-甲基-4-氧代-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡咯-1-甲酰胺(44, VIIIa):

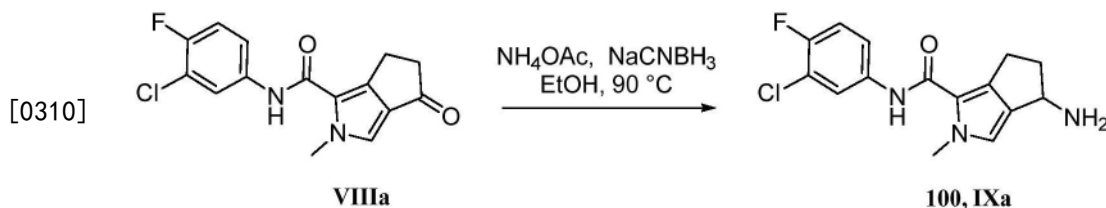


[0307] 在0°C下, 向4.5g (25.1mmol, 1.0eq.) 2-甲基-4-氧代-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡咯-1-羧酸(VIIa)在35ml DMF中的溶液加入9.7g (75.4mmol, 3.0eq.) N,N-二异丙基乙胺, 随后加入14.3g (37.6mmol, 1.5eq.) 氮杂苯并三唑四甲基脒六氟磷酸盐(HATU)和5.4g (37.2mmol, 1.5eq.) 3-氯-4-氟苯胺, 并将该混合物在60°C下加热16小时。使该混合物冷却至室温, 并用100ml冰冷的水稀释。通过真空过滤分离所得沉淀物, 在真空下干燥, 并通过与戊烷和二乙醚一起研制来纯化, 以提供5.6g (18.3mmol, 72%) N-(3-氯-4-氟苯基)-2-甲基-4-氧代-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡咯-1-甲酰胺(VIIIa, 44)。LCMS: m/z实测值307.2/309.2[M+H]⁺, RT=5.85min(方法A); HPLC: 7.50min(方法B); ¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ7.76-7.73(m, 1H), 7.36-7.32(m, 1H), 7.22(br s, 1H), 7.16(s, 1H), 7.13(t, 1H), 4.06(s, 3H), 3.17(t, 2H), 2.98-2.95(m, 2H)。上述反应分多个批次进行, 结果一致, 以提供N-(3-氯-4-氟苯基)-2-甲基-4-氧代-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡咯-1-甲酰胺(VIIIa)。

[0308] 实施例2: 1-(3-氯-4-氟苯基氨基甲酰基)-2-甲基-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡咯-4-基氨基甲酸甲酯(1, 4, 5)

[0309] 4-氨基-N-(3-氯-4-氟苯基)-2-甲基-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡咯-1-甲酰胺

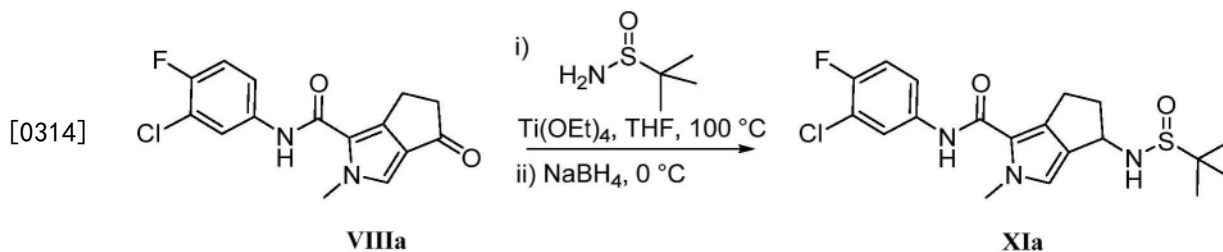
胺 (IXa, 100) - 程序A:



[0311] 向0.25g (0.82mmol, 1.0eq.) N-(3-氯-4-氟苯基)-2-甲基-4-氧代-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡咯-1-甲酰胺 (VIIIa) 在10ml乙醇中的溶液加入1.03g (16.33mmol, 20.0eq.) 乙酸铵和0.13g (1.63mmol, 2.0eq.) 氰基硼氢化钠,并使该混合物经历微波照射,维持反应温度为90°C,持续2小时。在真空下除去溶剂,并将残余物重悬在30ml乙酸乙酯中。将该混合物用20ml水、20ml盐水洗涤,干燥(Na_2SO_4),过滤,并在真空下除去溶剂。通过快速色谱法(SiO_2 ,用15-20%乙酸乙酯/己烷的线性梯度洗脱)纯化残余物,以提供0.20g (0.65mmol, 79%) 4-氨基-N-(3-氯-4-氟苯基)-2-甲基-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡咯-1-甲酰胺 (IXa)。LCMS (ES⁻): m/z 实测值306.2/308.2 [M-H]⁻。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ 9.30 (bs, 1H), 7.91-7.94 (m, 1H), 7.55-7.60 (m, 1H), 7.36 (t, 1H), 6.75 (s, 1H), 4.14-4.19 (m, 1H), 3.77 (s, 3H), 2.90-2.98 (m, 1H), 2.71-2.79 (m, 1H), 2.49-2.56 (m, 1H), 1.85-1.91 (m, 1H)。上述反应分多个批次进行,结果一致。

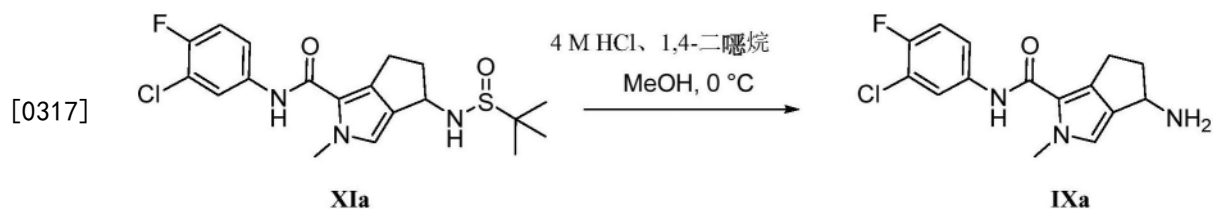
[0312] 4-氨基-N-(3-氯-4-氟苯基)-2-甲基-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡咯-1-甲酰胺 (IXa) - 程序B:

[0313] 4-((叔丁基亚磺酰基)氨基)-N-(3-氯-4-氟苯基)-2-甲基-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡咯-1-甲酰胺 (XIa)



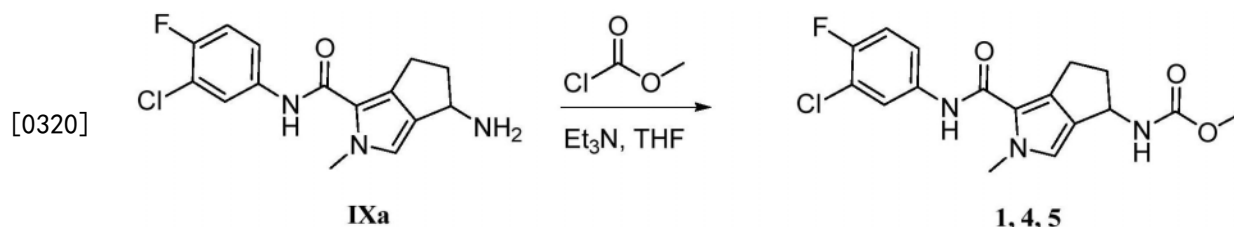
[0315] 向5.0g (15.6mmol, 1.0eq.) N-(3-氯-4-氟苯基)-2-甲基-4-氧代-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡咯-1-甲酰胺 (VIIIa) 在50ml THF中的溶液加入3.7g (30.7mmol, 2.0eq.) 外消旋2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺和24.9g (109mmol, 7.0eq.) 四乙氧基钛,并将该混合物在100 °C下在密闭管中搅拌16小时。然后将该混合物冷却至0°C,并加入1.39g (36.7mmol, 2.3eq.) 硼氢化钠,并继续搅拌另外6小时。用250ml冰冷的水淬灭该反应并过滤所得的不均匀混合物。然后用3×100ml乙酸乙酯萃取该滤液并将合并的有机萃取物用200ml盐水洗涤,干燥(Na_2SO_4),过滤,并在真空下除去溶剂。通过快速色谱法(SiO_2 ,用20-60%乙酸乙酯/石油醚的线性梯度洗脱)纯化残余物,以提供4.9g (11.9mmol, 76%) 4-((叔丁基亚磺酰基)氨基)-N-(3-氯-4-氟苯基)-2-甲基-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡咯-1-甲酰胺 (XIa),为非对映异构体的混合物,其无需分离即可进一步使用。LCMS: m/z 实测值412.4/414.4 [M+H]⁺, 2.47, 2.52min。

[0316] 4-氨基-N-(3-氯-4-氟苯基)-2-甲基-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡咯-1-甲酰胺 (IXa):



[0318] 在0℃下,向1.0g (2.4mmol, 1.0eq.) 4-((叔丁基亚磺酰基)氨基)-N-(3-氯-4-氟苯基)-2-甲基-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡咯-1-甲酰胺 (XIa) 在10ml甲醇中的溶液加入1ml 4M HCl的1,4-二噁烷溶液,并将该混合物在0℃下搅拌1小时。在真空下除去溶剂,并将该残余物与8ml的1:4(v/v)乙酸乙酯:二乙醚一起研制。将所得固体溶解在50ml的1:4(v/v)甲醇:二氯甲烷中,并用2×50ml饱和碳酸氢钠溶液洗涤,干燥(Na_2SO_4),过滤,并在真空下除去溶剂,以提供0.7g (2.27mmol, 93%) 外消旋4-氨基-N-(3-氯-4-氟苯基)-2-甲基-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡咯-1-甲酰胺 (IXa)。LCMS (ES⁻): m/z实测值306.4/308.4[M-H], RT=1.85min。上述反应分多个批次进行,结果一致。

[0319] 实施例3: 1-(3-氯-4-氟苯基氨基甲酰基)-2-甲基-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡咯-4-基氨基甲酸甲酯 (1,4,5)



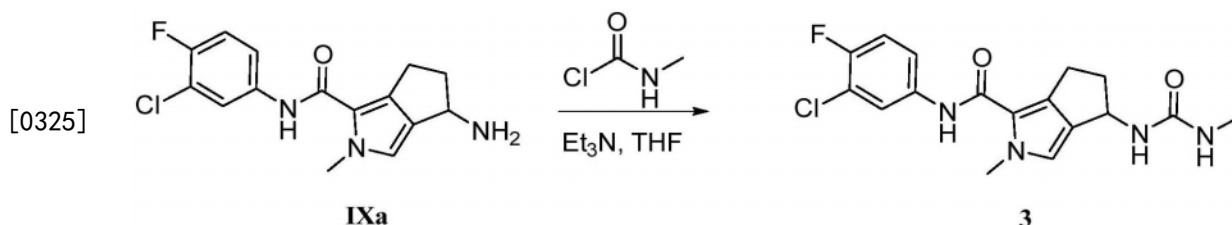
[0321] 向0.20g (0.65mmol, 1.0eq.) 4-氨基-N-(3-氯-4-氟苯基)-2-甲基-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡咯-1-甲酰胺 (IXa) 在10ml THF中的溶液加入0.25mL (1.95mmol, 3.0eq.) 三乙胺,随后加入0.09g (0.98mmol, 1.5eq.) 氯甲酸甲酯并将该混合物在室温下搅拌30min。在真空下除去溶剂,并将残余物重新溶解在25ml乙酸乙酯中。将有机溶液用15ml水、15ml盐水洗涤,干燥(Na_2SO_4),过滤,并在真空下除去溶剂。将残余物通过半制备型HPLC纯化以提供0.080g (0.22mmol, 34%) 外消旋1-(3-氯-4-氟苯基氨基甲酰基)-2-甲基-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡咯-4-基氨基甲酸甲酯 (1); LCMS: m/z实测值366.2/366.4[M+H]⁺, RT=6.65min(方法A); ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ9.35(s, 1H), 7.93(dd, 1H), 7.56-7.58(m, 1H), 7.34-7.43(m, 2H), 6.80(s, 1H), 4.79-4.80(m, 1H), 3.77(s, 3H), 3.53(s, 3H), 2.91-2.96(m, 1H), 2.78-2.83(m, 1H), 2.56-2.62(m, 1H), 2.06-2.13(m, 1H)。随后通过SFC(沃特世SFC研究人员。分离对映异构体。等度法,流动相MeOH:CO₂-50:50。柱:Chiralpak AD-H(30×250mm), 5μm,流速:60g/min)。

[0322] 1-(3-氯-4-氟苯基氨基甲酰基)-2-甲基-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡咯-4-基氨基甲酸甲酯一对映异构体I (4) LCMS: m/z实测值366.2/366.4[M+H]⁺, RT=6.64min(方法A); HPLC: 8.13min(方法B); 手性HPLC: RT=2.36min; ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ9.33(s, 1H), 7.93(dd, 1H), 7.55-7.59(m, 1H), 7.34-7.41(m, 2H), 6.79(s, 1H), 4.79-4.80(m, 1H), 3.76(s, 3H), 3.53(s, 3H), 2.90-2.96(m, 1H), 2.77-2.83(m, 1H), 2.56-2.62(m, 1H), 2.06-2.33(m, 1H)。

[0323] 1-(3-氯-4-氟苯基氨基甲酰基)-2-甲基-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡咯-4-基

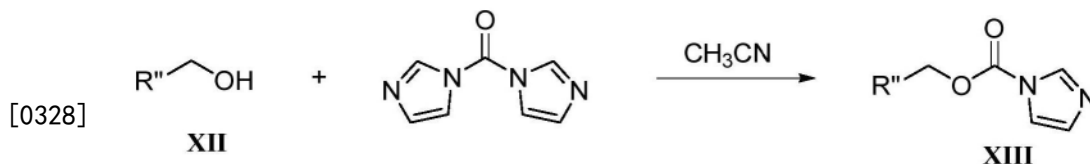
氨基甲酸甲酯一对映异构体II (5) LCMS: m/z 实测值366.2/366.4 $[M+H]^+$, $RT=6.63\text{min}$ (方法A); HPLC: 8.11min (方法B); 手性HPLC: $RT=3.08\text{min}$; $^1\text{H NMR}$ (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 9.34 (s, 1H), 7.93 (dd, 1H), 7.55-7.59 (m, 1H), 7.34-7.41 (m, 2H), 6.79 (s, 1H), 4.79-4.80 (m, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.53 (s, 3H), 2.91-2.96 (m, 1H), 2.78-2.83 (m, 1H), 2.56-2.62 (m, 1H), 2.06-2.33 (m, 1H)。

[0324] 实施例4: N-(3-氯-4-氟苯基)-2-甲基-4-(3-甲基脲基)-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡咯-1-甲酰胺(3)



[0326] 向0.20g (0.65mmol, 1.0eq.) 4-氨基-N-(3-氯-4-氟苯基)-2-甲基-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡咯-1-甲酰胺(IXa)在5ml THF中的溶液加入0.18mL (1.30mmol, 1.5eq.) 三乙胺, 随后加入0.09g (0.98mmol, 1.5eq.) N-甲基氨基甲酰氯, 并将该混合物在室温下搅拌4小时。在真空下除去溶剂, 并用乙醇使残余物结晶, 并在真空下干燥, 以提供0.015g (0.041mmol, 6.0%) 外消旋N-(3-氯-4-氟苯基)-2-甲基-4-(3-甲基脲基)-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡咯-1-甲酰胺(3)。 $^1\text{H NMR}$ (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 9.34 (s, 1H), 7.93 (dd, 1H), 7.55-7.59 (m, 1H), 7.36 (dd, 1H), 6.79 (s, 1H), 6.02 (d, 1H), 5.57-5.59 (m, 1H), 4.83-4.88 (m, 1H), 3.77 (s, 3H), 2.93-2.97 (m, 2H), 2.56 (d, 1H), 2.51 (s, 3H), 1.94-2.04 (m, 1H)。

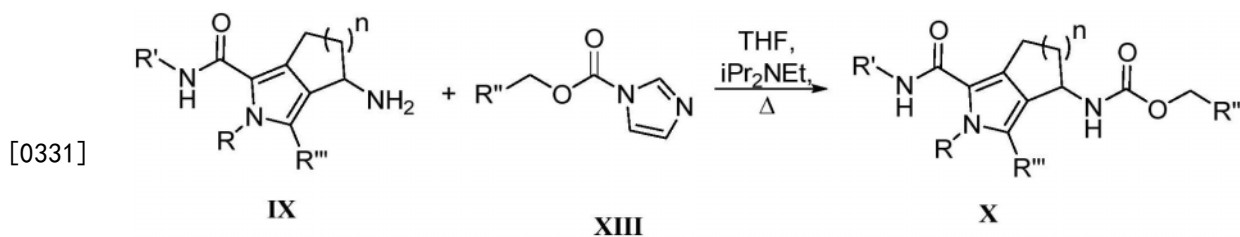
[0327] 形成咪唑羧酸盐的非限制性说明性程序:



方案2

[0329] 将1.25mmol (1.0eq.) 醇(XII)在0.5ml无水乙腈中的溶液加入1.87mmol (1.5eq.) 1,1'-羰基-二咪唑在1.5ml无水乙腈中的快速搅拌混合物中。将反应混合物搅拌40分钟, 并且然后在真空下除去挥发物。将所得残余物重悬在15ml水中并用3体积的有机溶剂萃取。将合并的有机萃取物用饱和碳酸钠溶液, 随后用盐水洗涤, 干燥(Na_2SO_4), 过滤并蒸发至干。将残余物在高真空下干燥, 以提供产物(XIII), 其无需进一步纯化即可使用。

[0330] 使用咪唑羧酸盐形成氨基甲酸酯的非限制性说明性程序:



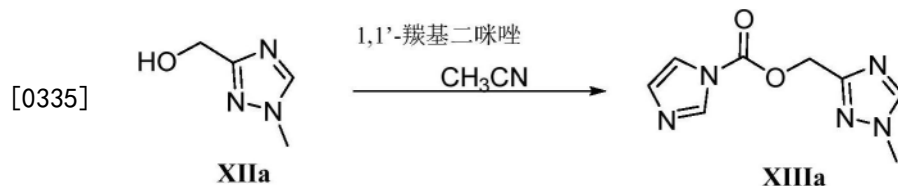
方案3

[0332] 向1.0eq的IX、1.3eq的XIII和0.2eq的N,N-二甲基氨基吡啶的THF溶液加入1.3eq

的N,N-二异丙基乙胺,并搅拌该混合物直到形成溶液。然后将该混合物在65℃下加热16小时并用乙酸乙酯稀释。将该混合物用水,随后用两体积的饱和NaHCO₃并且然后用盐水洗涤。将有机相干燥(Na₂SO₄),过滤,并在真空下除去溶剂。通过快速色谱法纯化残余物,以提供X。

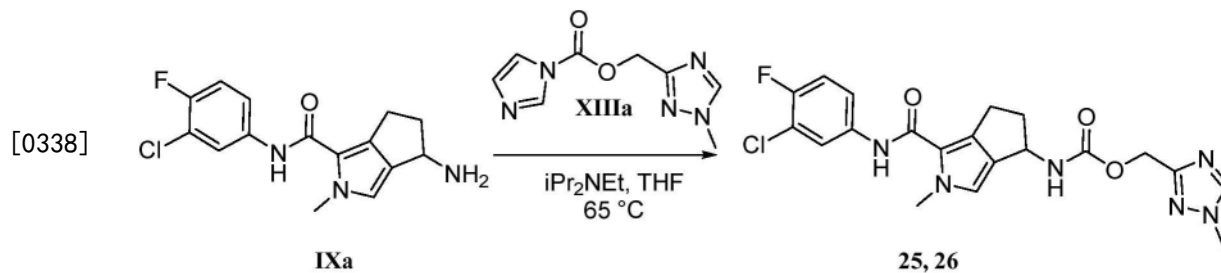
[0333] 实施例5: (1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)甲基(1-((3-氯-4-氟苯基)氨基甲酰基)-2-甲基-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡咯-4-基)氨基甲酸酯(25,26)

[0334] (1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)甲基1H-咪唑-1-羧酸酯(XIIa):



[0336] 向0.5g (4.42mmol, 1.0eq.) (1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)甲醇(XIIa)在20ml乙腈中的溶液加入1.07g (6.63mmol, 1.5eq.) 1,1'-羰基,并将该混合物在室温下搅拌2小时。在真空下除去挥发物,并将残余物重悬在20ml水中。用3×50ml 5%甲醇的二氯甲烷溶液萃取该混合物。将合并的有机萃取物用50ml饱和碳酸钠溶液,随后用50ml盐水洗涤,干燥(Na₂SO₄),过滤,并在真空下除去溶剂,以提供0.77g的(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)甲基1H-咪唑-1-羧酸酯(XIIIa)。

[0337] (1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)甲基(1-((3-氯-4-氟苯基)氨基甲酰基)-2-甲基-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡咯-4-基)氨基甲酸酯(25,26):



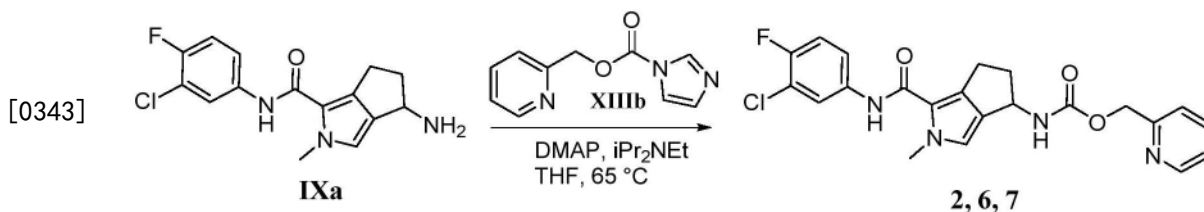
[0339] 在0℃下在氮气气氛中,向0.55g (1.79mmol, 1.0eq.) 4-氨基-N-(3-氯-4-氟苯基)-2-甲基-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡咯-1-甲酰胺(IXa)在6ml THF中的溶液加入0.67g (5.37mmol, 3.0eq.) N,N-二异丙基乙胺,随后加入0.56g (2.68mmol, 1.5eq.) (1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)甲基1H-咪唑-1-羧酸酯(XIIIa)。然后将反应混合物在65℃下搅拌16小时。使该混合物冷却至室温,并用100ml水稀释。用3×100ml乙酸乙酯萃取该混合物,并将合并的有机萃取物用80ml水、80ml盐水洗涤,干燥(Na₂SO₄),过滤,并在真空下除去溶剂。通过快速色谱法(SiO₂,用0-4%甲醇的二氯甲烷溶液的线性梯度洗脱)纯化残余物,以提供0.55g (1.23mmol, 68%) 外消旋(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)甲基(1-((3-氯-4-氟苯基)氨基甲酰基)-2-甲基-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡咯-4-基)氨基甲酸酯。随后通过SFC(沃特世SFC研究人员)分离对映异构体。等度法,流动相MeOH:CO₂-40:60。柱:Chiralcel OJ-H (30x250mm), 5μm, 流速:70g/min。

[0340] (1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)甲基(1-((3-氯-4-氟苯基)氨基甲酰基)-2-甲基-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡咯-4-基)氨基甲酸酯一对映异构体I (25) LCMS:m/z实测值447.3/449.2[M+H]⁺, RT=3.94min, (方法A); ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ9.36(s, 1H), 8.43(s, 1H), 7.93(dd, 1H), 7.56-7.59(m, 2H), 7.36(dd, 1H), 6.81(s, 1H), 4.99(s, 2H), 4.79-

4.83(m, 1H), 3.84(s, 3H), 3.77(s, 3H), 2.78-2.98(m, 2H), 2.55-2.59(m, 1H), 2.07-2.12(m, 1H); 手性SFC: RT=2.13min(柱: Chiralcel OJ-H(250mm×4.6mm, 5μm))。

[0341] (1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)甲基(1-((3-氯-4-氟苯基)氨基甲酰基)-2-甲基-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡咯-4-基)氨基甲酸酯一对映异构体II(26) LCMS: m/z实测值447.3/449.2[M+H]⁺, RT=3.93min, (方法A); ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆): δ9.36(s, 1H), 8.43(s, 1H), 7.93(dd, 1H), 7.56-7.59(m, 2H), 7.36(dd, 1H), 6.81(s, 1H), 4.99(s, 2H), 4.79-4.83(m, 1H), 3.84(s, 3H), 3.77(s, 3H), 2.78-2.98(m, 2H), 2.55-2.59(m, 1H), 2.07-2.12(m, 1H); 手性SFC: RT=5.23min(柱: Chiralcel OJ-H(250mm×4.6mm, 5μm))。

[0342] 实施例6: 1-(3-氯-4-氟苯基氨基甲酰基)-2-甲基-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡咯-4-基氨基甲酸酯(2,6,7)

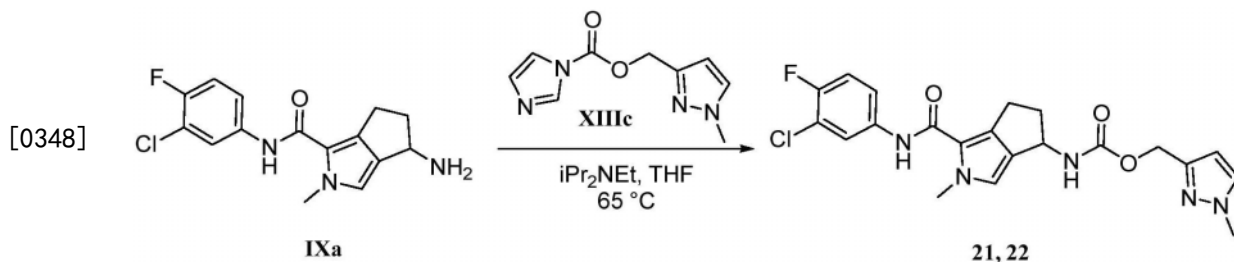


[0344] 由4-氨基-N-(3-氯-4-氟苯基)-2-甲基-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡咯-1-甲酰胺(IXa)和吡啶-2-基甲基-1H-咪唑-1-羧酸酯(XIIIb)以与上述类似的方式合成1-(3-氯-4-氟苯基氨基甲酰基)-2-甲基-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡咯-4-基氨基甲酸酯(2)。LCMS: m/z实测值443.25[M+H]⁺; ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆): δ9.36(s, 1H), 8.54(d, 1H), 7.93(dd, 1H), 7.82(m, 1H), 7.69(d, 1H), 7.56-7.59(m, 1H), 7.31-7.39(m, 3H), 6.81(s, 1H), 5.09(s, 2H), 4.81-4.84(m, 1H), 3.79(s, 3H), 2.92-2.99(m, 1H), 2.79-2.86(m, 1H), 2.61-2.67(m, 1H), 2.09-2.15(m, 1H)。随后通过SFC(沃特世SFC研究人员)分离对映异构体。方法: 等度, 流动相甲醇: CO₂-40:60。柱: Chiralpak AD-H(30x250 mm, 5μm), 流速: 70g/min。

[0345] 1-(3-氯-4-氟苯基氨基甲酰基)-2-甲基-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡咯-4-基氨基甲酸酯一对映异构体I(6) LCMS: m/z实测值443.3/445.3[M+H]⁺, RT=6.09min(方法A); HPLC: RT=7.07min(方法B); 手性HPLC: RT: 2.13min; ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆): δ9.35(s, 1H), 8.54(d, 1H), 7.93(dd, 1H), 7.82(m, 1H), 7.69(d, 1H), 7.56-7.59(m, 1H), 7.32-7.38(m, 3H), 6.81(s, 1H), 5.09(s, 2H), 4.81-4.84(m, 1H), 3.78(s, 3H), 2.94-2.99(m, 1H), 2.79-2.86(m, 1H), 2.61-2.67(m, 1H), 2.07-2.15(m, 1H)。

[0346] 1-(3-氯-4-氟苯基氨基甲酰基)-2-甲基-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡咯-4-基氨基甲酸酯一对映异构体II(7) LCMS: m/z实测值443.3/445.3[M+H]⁺, RT=6.09min(方法A); HPLC: RT=7.07min(方法B); 手性HPLC: RT: 5.77min; ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆): δ9.35(s, 1H), 8.54(d, 1H), 7.93(dd, 1H), 7.82(m, 1H), 7.69(d, 1H), 7.56-7.59(m, 1H), 7.32-7.38(m, 3H), 6.81(s, 1H), 5.09(s, 2H), 4.81-4.84(m, 1H), 3.78(s, 3H), 2.94-2.99(m, 1H), 2.79-2.86(m, 1H), 2.61-2.67(m, 1H), 2.07-2.15(m, 1H)。

[0347] 实施例7: (1-甲基-1H-吡唑-3-基)甲基(1-((3-氯-4-氟苯基)氨基甲酰基)-2-甲基-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡咯-4-基)氨基甲酸酯(21, 22)

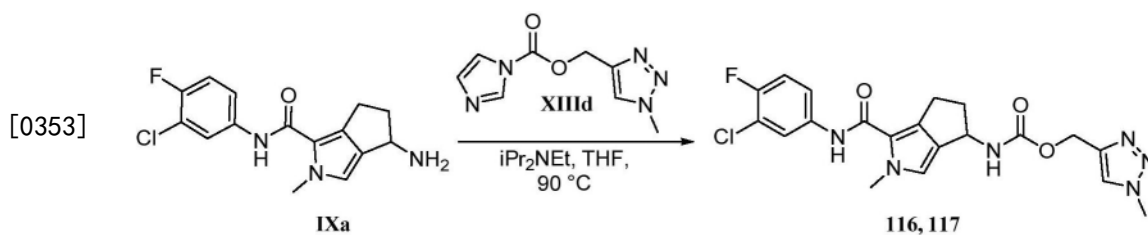


[0349] 由4-氨基-N-(3-氯-4-氟苯基)-2-甲基-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡咯-1-甲酰胺(IXa)和(1-甲基-1H-吡唑-3-基)甲基1H-咪唑-1-羧酸酯(XIIIc)以与上述类似的方式合成(1-甲基-1H-吡唑-3-基)甲基(1-((3-氯-4-氟苯基)氨基甲酰基)-2-甲基-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡咯-4-基)氨基甲酸酯。随后通过SFC(沃特世SFC研究人员)分离对映异构体。等度法,流动相MeOH:CO₂-30:70。柱:Chiralcel OJ-H(30x250 mm, 5μm),流速:60g/min。

[0350] (1-甲基-1H-吡唑-3-基)甲基(1-((3-氯-4-氟苯基)氨基甲酰基)-2-甲基-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡咯-4-基)氨基甲酸酯一对映异构体I(21)LCMS:m/z实测值446.2/448.2[M+H]⁺, RT=4.43min(方法A);手性-SFC:RT=2.96min(Chiralpak AD-H(150mm×4.6mm, 3μm));¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆):δ9.36(s, 1H), 7.93(dd, 1H), 7.63(s, 1H), 7.55-7.60(m, 1H), 7.48(d, 1H), 7.37(t, 1H), 6.80(s, 1H), 6.22(s, 1H), 4.93(s, 2H), 4.78-4.83(m, 1H), 3.80(s, 3H), 3.77(s, 3H), 2.78-2.93(m, 2H), 2.55-2.61(m, 1H), 2.06-2.13(m, 1H)。

[0351] (1-甲基-1H-吡唑-3-基)甲基(1-((3-氯-4-氟苯基)氨基甲酰基)-2-甲基-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡咯-4-基)氨基甲酸酯一对映异构体II(22)LCMS:m/z实测值446.2/448.2[M+H]⁺, RT=4.43min(方法A);手性-SFC:RT=4.16min(Chiralpak AD-H(150mm×4.6mm, 3μm));¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆):δ9.36(s, 1H), 7.93(dd, 1H), 7.63(s, 1H), 7.55-7.60(m, 1H), 7.48(d, 1H), 7.37(dd, 1H), 6.80(s, 1H), 6.22(s, 1H), 4.93(s, 2H), 4.78-4.83(m, 1H), 3.80(s, 3H), 3.77(s, 3H), 2.78-2.93(m, 2H), 2.55-2.61(m, 1H), 2.06-2.13(m, 1H)。

[0352] 实施例8:(1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基(1-((3-氯-4-氟苯基)氨基甲酰基)-2-甲基-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡咯-4-基)氨基甲酸酯(116, 117)



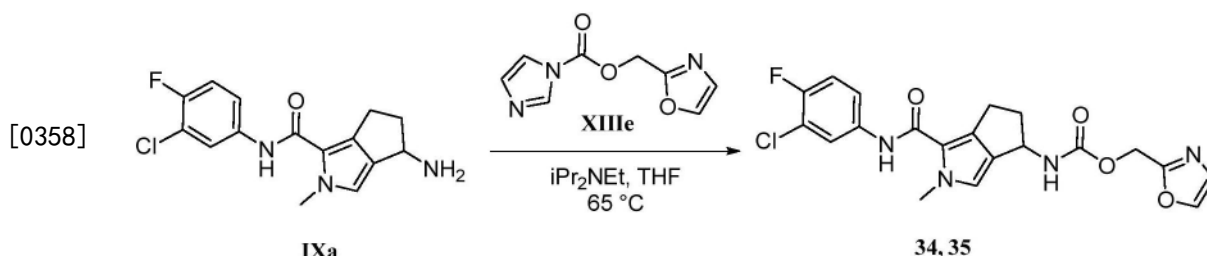
[0354] 由4-氨基-N-(3-氯-4-氟苯基)-2-甲基-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡咯-1-甲酰胺(IXa)和(1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基1H-咪唑-1-羧酸酯(XIIIId)以与上述类似的方式合成(1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基(1-((3-氯-4-氟苯基)氨基甲酰基)-2-甲基-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡咯-4-基)氨基甲酸酯。随后通过SFC(沃特世SFC研究人员)分离对映异构体。方法:等度,流动相MeOH:CO₂-45:55。柱:Chiralpak IA(30×250mm), 5μm,流速:100g/min。

[0355] (1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基(1-((3-氯-4-氟苯基)氨基甲酰基)-2-甲基-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡咯-4-基)氨基甲酸酯一对映异构体I(116)LCMS:m/z实测值

447.3/449.2[M+H]⁺, RT=7.50min; (方法A); 手性SFC: RT: 3.83min, 柱: Chiralpak IA (4.6 × 250mm, 5μm)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ 9.38 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.91-7.94 (m, 1H), 7.55-7.60 (m, 1H), 7.53 (bd, 1H), 7.36 (t, 1H), 6.80 (s, 1H), 5.05 (s, 2H), 4.79-4.83 (m, 1H), 4.04 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 2.89-2.98 (m, 1H), 2.77-2.85 (m, 1H), 2.53-2.61 (m, 1H), 2.16-2.23 (m, 1H)。

[0356] (1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基(1-((3-氯-4-氟苯基)氨基甲酰基)-2-甲基-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡咯-4-基)氨基甲酸酯一对映异构体II (117) LCMS: m/z 实测值 447.3/449.2[M+H]⁺, RT=7.50min; (方法A); 手性SFC: RT: 5.57min, 柱: Chiralpak IA (4.6 × 250mm, 5μm)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ 9.38 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.91-7.94 (m, 1H), 7.55-7.60 (m, 1H), 7.53 (bd, 1H), 7.36 (t, 1H), 6.80 (s, 1H), 5.05 (s, 2H), 4.79-4.83 (m, 1H), 4.04 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 2.89-2.98 (m, 1H), 2.77-2.85 (m, 1H), 2.53-2.61 (m, 1H), 2.16-2.23 (m, 1H)。

[0357] 实施例9: 噁唑-2-基甲基(1-((3-氯-4-氟苯基)氨基甲酰基)-2-甲基-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡咯-4-基)氨基甲酸酯 (34, 35)

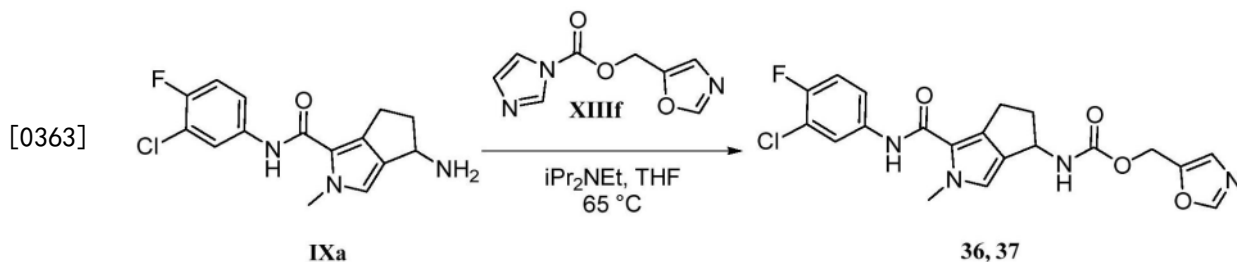


[0359] 由4-氨基-N-(3-氯-4-氟苯基)-2-甲基-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡咯-1-甲酰胺 (IXa) 和噁唑-2-基甲基1H-咪唑-1-羧酸酯 (XIIIe) 以与上述类似的方式合成噁唑-2-基甲基(1-((3-氯-4-氟苯基)氨基甲酰基)-2-甲基-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡咯-4-基)氨基甲酸酯。随后通过SFC (沃特世SFC研究人员) 分离对映异构体。等度法, 流动相MeOH: CO₂-40:60。柱: Chiralpak IA (30x250 mm), 5μm, 流速: 90g/min。

[0360] 噁唑-2-基甲基(1-((3-氯-4-氟苯基)氨基甲酰基)-2-甲基-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡咯-4-基)氨基甲酸酯一对映异构体I (34) LCMS: m/z 实测值 433.3/435.3[M+H]⁺, RT=6.13min (方法A); ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ 9.39 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.91-7.94 (m, 1H), 7.75-7.77 (m, 1H), 7.55-7.59 (m, 1H), 7.37 (dd, 1H), 7.24 (s, 1H), 6.81 (s, 1H), 5.11 (s, 2H), 4.79-4.83 (m, 1H), 3.77 (s, 3H), 2.91-2.97 (m, 1H), 2.80-2.85 (m, 1H), 2.55-2.61 (m, 1H), 2.08-2.14 (m, 1H); 手性SFC: RT: 3.09min (Chiralpak IA 4.6 × 150mm, 5μm)。

[0361] 噁唑-2-基甲基(1-((3-氯-4-氟苯基)氨基甲酰基)-2-甲基-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡咯-4-基)氨基甲酸酯一对映异构体II (35) LCMS: m/z 实测值 433.3/435.3[M+H]⁺, RT=6.13min (方法A); ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ 9.39 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.91-7.94 (m, 1H), 7.75-7.77 (m, 1H), 7.55-7.59 (m, 1H), 7.37 (dd, 1H), 7.24 (s, 1H), 6.81 (s, 1H), 5.11 (s, 2H), 4.79-4.83 (m, 1H), 3.77 (s, 3H), 2.91-2.97 (m, 1H), 2.80-2.85 (m, 1H), 2.55-2.61 (m, 1H), 2.08-2.14 (m, 1H); 手性SFC: RT: 5.61min (Chiralpak IA 4.6 × 150mm, 5μm)。

[0362] 实施例10: 噁唑-5-基甲基(1-((3-氯-4-氟苯基)氨基甲酰基)-2-甲基-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡咯-4-基)氨基甲酸酯 (36, 37)

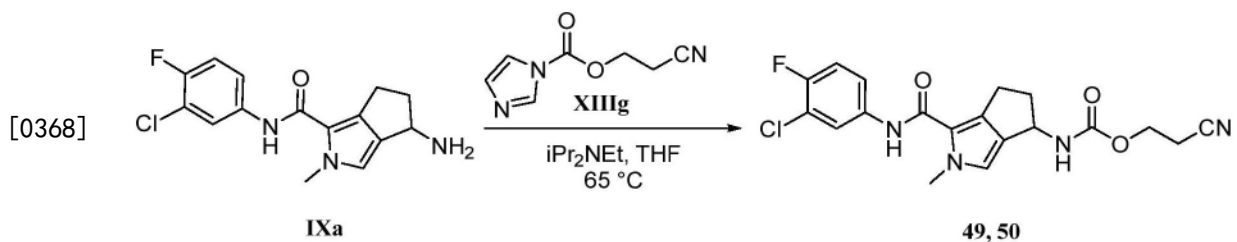


[0364] 由4-氨基-N-(3-氯-4-氟苯基)-2-甲基-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡咯-1-甲酰胺 (IXa) 和噁唑-5-基甲基1H-咪唑-1-羧酸酯 (XIII f) 以与上述类似的方式合成噁唑-5-基甲基 (1-((3-氯-4-氟苯基)氨基甲酰基)-2-甲基-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡咯-4-基)氨基甲酸酯。随后通过SFC (沃特世SFC研究人员) 分离对映异构体。等度法, 流动相MeOH: CO₂-50:50。柱: Chiralpak ID-H (30x250 mm), 5 μ m, 流速: 90g/min。

[0365] 噁唑-5-基甲基 (1-((3-氯-4-氟苯基)氨基甲酰基)-2-甲基-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡咯-4-基)氨基甲酸酯一对映异构体I (36) LCMS: m/z实测值433.3/435.3 [M+H]⁺, RT=5.84 (方法A); 手性SFC: RT=3.38min; (Chiralpak AD-3 4.6 $\times$ 150mm, 3 μ m; ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ 9.37 (br s, 1H), 8.39 (s, 1H), 7.91-7.94 (m, 1H), 7.63-7.66 (m, 1H), 7.55-7.59 (m, 1H), 7.37 (dd, 1H), 7.24 (s, 1H), 6.80 (s, 1H), 5.09 (s, 2H), 4.78-4.83 (m, 1H), 3.76 (s, 3H), 2.89-2.97 (m, 1H), 2.79-2.85 (m, 1H), 2.56-2.61 (m, 1H), 2.06-2.12 (m, 1H)。

[0366] 噁唑-5-基甲基 (1-((3-氯-4-氟苯基)氨基甲酰基)-2-甲基-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡咯-4-基)氨基甲酸酯一对映异构体II (37) LCMS: m/z实测值433.3/435.3 [M+H]⁺, RT=5.84min (方法A); 手性SFC: RT=5.91min; (Chiralpak AD-3 4.6 $\times$ 150mm, 3 μ m; ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ 9.37 (br s, 1H), 8.39 (s, 1H), 7.91-7.94 (m, 1H), 7.63-7.66 (m, 1H), 7.55-7.59 (m, 1H), 7.37 (dd, 1H), 7.24 (s, 1H), 6.80 (s, 1H), 5.09 (s, 2H), 4.78-4.83 (m, 1H), 3.76 (s, 3H), 2.89-2.97 (m, 1H), 2.79-2.85 (m, 1H), 2.56-2.61 (m, 1H), 2.06-2.12 (m, 1H)。

[0367] 实施例11: 2-氰基乙基 (1-((3-氯-4-氟苯基)氨基甲酰基)-2-甲基-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡咯-4-基)氨基甲酸酯 (49, 50)



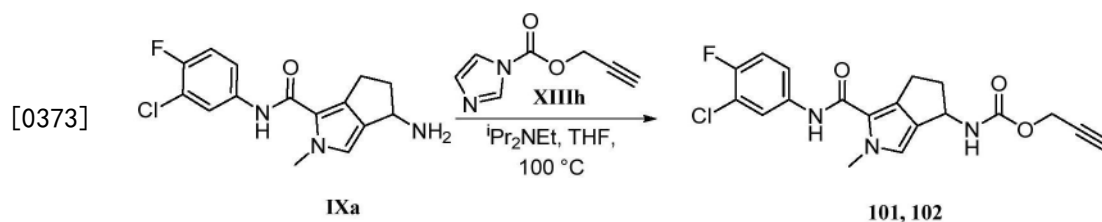
[0369] 由4-氨基-N-(3-氯-4-氟苯基)-2-甲基-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡咯-1-甲酰胺 (IXa) 和2-氰基乙基1H-咪唑-1-羧酸酯 (XIII g) 以与上述类似的方式合成2-氰基乙基 (1-((3-氯-4-氟苯基)氨基甲酰基)-2-甲基-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡咯-4-基)氨基甲酸酯。随后通过SFC (沃特世SFC研究人员) 分离对映异构体。等度法, 流动相MeOH: CO₂-30:70。柱: Chiralpak AD-H (30x250 mm), 5 μ m, 流速: 70g/min。

[0370] 2-氰基乙基 (1-((3-氯-4-氟苯基)氨基甲酰基)-2-甲基-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡咯-4-基)氨基甲酸酯一对映异构体I (49) LCMS: m/z实测值405.2/407.2 [M+H]⁺, RT=6.38min (方法A); 手性SFC: RT: 2.44min (Chiralpak AD-3 4.6 $\times$ 150mm, 3 μ m); ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ 9.37 (s, 1H), 7.92-7.94 (m, 1H), 7.68 (d, 1H), 7.55-7.60 (m, 1H), 7.37

(dd, 1H), 6.81 (s, 1H), 4.77-4.83 (m, 1H), 4.14 (t, 2H), 3.77 (s, 3H), 2.91-2.99 (m, 1H), 2.79-2.87 (m, 3H), 2.55-2.61 (m, 1H), 2.09-2.16 (m, 1H)。

[0371] 2-氰基乙基(1-((3-氯-4-氟苯基)氨基甲酰基)-2-甲基-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡咯-4-基)氨基甲酸酯一对映异构体II(50) LCMS: m/z 实测值405.2/407.2[M+H]⁺, RT=6.38min(方法A);手性SFC:RT:3.37min(Chiralpak AD-3 4.6×150mm, 3μm);¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆):δ9.37 (s, 1H), 7.92-7.94 (m, 1H), 7.68 (d, 1H), 7.55-7.60 (m, 1H), 7.37 (dd, 1H), 6.81 (s, 1H), 4.77-4.83 (m, 1H), 4.14 (t, 2H), 3.77 (s, 3H), 2.91-2.99 (m, 1H), 2.79-2.87 (m, 3H), 2.55-2.61 (m, 1H), 2.09-2.16 (m, 1H)。

[0372] 实施例12:丙-2-炔-1-基(1-((3-氯-4-氟苯基)氨基甲酰基)-2-甲基-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡咯-4-基)氨基甲酸酯(101, 102)

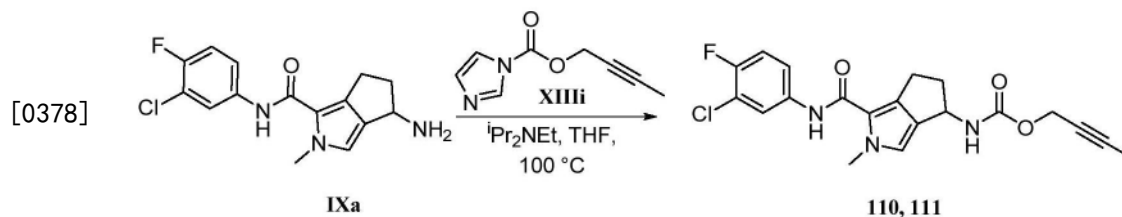


[0374] 由4-氨基-N-(3-氯-4-氟苯基)-2-甲基-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡咯-1-甲酰胺(IXa)和丙-2-炔-1-基1H-咪唑-1-羧酸酯(XIIIh)以与上述类似的方式合成(丙-2-炔-1-基(1-((3-氯-4-氟苯基)氨基甲酰基)-2-甲基-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡咯-4-基)氨基甲酸酯。随后通过SFC(沃特世SFC研究人员)分离对映异构体。等度法,流动相MeOH:CO₂-40:60。柱:Chiralcel OJ-H(30×250mm, 5μm),流速:90g/min。

[0375] (丙-2-炔-1-基(1-((3-氯-4-氟苯基)氨基甲酰基)-2-甲基-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡咯-4-基)氨基甲酸酯一对映异构体I(101) LCMS: m/z 实测值390.3/392.3[M+H]⁺, RT=7.81min(方法A);手性-SFC:RT=2.57min(Chiralpak OJ-H(150mm×4.6mm, 3μm));¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆):δ9.36 (s, 1H), 7.91-7.95 (m, 1H), 7.66 (bd, 1H), 7.55-7.61 (m, 1H), 7.37 (t, 1H), 6.81 (s, 1H), 4.77-4.82 (m, 1H), 4.64 (s, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.48 (s, 1H), 2.90-2.99 (m, 1H), 2.78-2.87 (m, 1H), 2.54-2.63 (m, 1H), 2.04-2.13 (m, 1H)。

[0376] (丙-2-炔-1-基(1-((3-氯-4-氟苯基)氨基甲酰基)-2-甲基-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡咯-4-基)氨基甲酸酯一对映异构体II(102) LCMS: m/z 实测值390.3/392.3[M+H]⁺, RT=7.81min(方法A);手性-SFC:RT=4.55min(Chiralpak OJ-H(150mm×4.6mm, 3μm));¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆):δ9.36 (s, 1H), 7.91-7.95 (m, 1H), 7.66 (bd, 1H), 7.55-7.61 (m, 1H), 7.37 (t, 1H), 6.81 (s, 1H), 4.77-4.82 (m, 1H), 4.64 (s, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.48 (s, 1H), 2.90-2.99 (m, 1H), 2.78-2.87 (m, 1H), 2.54-2.63 (m, 1H), 2.04-2.13 (m, 1H)。

[0377] 实施例13:丁-2-炔-1-基(1-((3-氯-4-氟苯基)氨基甲酰基)-2-甲基-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡咯-4-基)氨基甲酸酯(110, 111)

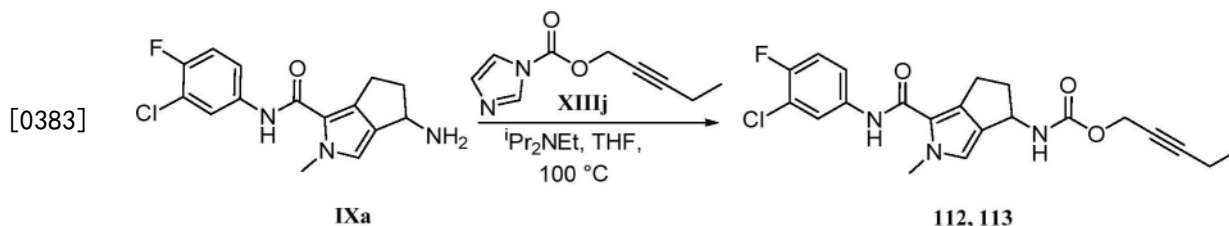


[0379] 由4-氨基-N-(3-氯-4-氟苯基)-2-甲基-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡咯-1-甲酰胺(IXa)和丁-2-炔-1-基1H-咪唑-1-羧酸酯(XIIIi)以与上述类似的方式合成丁-2-炔-1-基(1-((3-氯-4-氟苯基)氨基甲酰基)-2-甲基-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡咯-4-基)氨基甲酸酯。随后通过SFC(沃特世SFC研究人员)分离对映异构体。等度法,流动相MeOH:CO₂-30:70。柱:Chiralcel OJ-H(30×250mm),5μm,流速:90g/min。

[0380] 丁-2-炔-1-基(1-((3-氯-4-氟苯基)氨基甲酰基)-2-甲基-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡咯-4-基)氨基甲酸酯一对映异构体I(110)LCMS:m/z实测值404.2/406.2[M+H]⁺, RT=8.26min(方法A);手性-SFC:RT=1.83min(Chiralpak OJ-H(150mm×4.6mm,3μm));¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆):δ9.36(s,1H),7.91-7.95(m,1H),7.55-7.60(m,2H),7.37(t,1H),6.80(s,1H),4.77-4.82(m,1H),4.59(s,2H),3.77(s,3H),2.90-2.99(m,1H),2.78-2.87(m,1H),2.54-2.64(m,1H),2.05-2.13(m,1H),1.82(s,3H)。

[0381] 丁-2-炔-1-基(1-((3-氯-4-氟苯基)氨基甲酰基)-2-甲基-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡咯-4-基)氨基甲酸酯一对映异构体II(111)LCMS:m/z实测值404.2/406.2[M+H]⁺, RT=8.26min(方法A);手性-SFC:RT=3.88min(Chiralpak OJ-H(150mm×4.6mm,3μm));¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆):δ9.36(s,1H),7.91-7.95(m,1H),7.55-7.60(m,2H),7.37(t,1H),6.80(s,1H),4.77-4.82(m,1H),4.59(s,2H),3.77(s,3H),2.90-2.99(m,1H),2.78-2.87(m,1H),2.54-2.64(m,1H),2.05-2.13(m,1H),1.82(s,3H)。

[0382] 实施例14:戊-2-炔-1-基(1-((3-氯-4-氟苯基)氨基甲酰基)-2-甲基-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡咯-4-基)氨基甲酸酯(112,113)



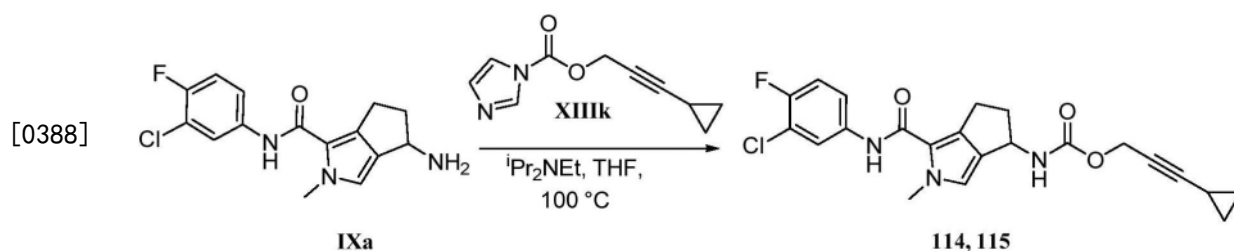
[0384] 由4-氨基-N-(3-氯-4-氟苯基)-2-甲基-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡咯-1-甲酰胺(IXa)和戊-2-炔-1-基1H-咪唑-1-羧酸酯(XIIIj)以与上述类似的方式合成戊-2-炔-1-基(1-((3-氯-4-氟苯基)氨基甲酰基)-2-甲基-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡咯-4-基)氨基甲酸酯。随后通过SFC(沃特世SFC研究人员)分离对映异构体。等度法,流动相MeOH:CO₂-30:70。柱:Chiralcel OJ-H(30×250mm,5μm),流速:70g/min。

[0385] 戊-2-炔-1-基(1-((3-氯-4-氟苯基)氨基甲酰基)-2-甲基-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡咯-4-基)氨基甲酸酯一对映异构体I(112)LCMS:m/z实测值418.2/420.2[M+H]⁺, RT=8.31min(方法A);手性SFC:RT=1.77min(Chiralpak OJ-H(150mm×4.6mm,3μm));¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆):δ9.38(s,1H),7.91-7.95(m,1H),7.55-7.63(m,2H),7.37(t,1H),6.80(s,1H),4.77-4.83(m,1H),4.61(s,2H),3.77(s,3H),2.90-2.98(m,1H),2.77-2.86(m,1H),2.53-2.63(m,1H),2.19-2.24(m,2H),2.07-2.13(m,1H),1.06(t,3H)。

[0386] 戊-2-炔-1-基(1-((3-氯-4-氟苯基)氨基甲酰基)-2-甲基-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡咯-4-基)氨基甲酸酯一对映异构体II(113)LCMS:m/z实测值418.2/420.2[M+H]⁺, RT=8.31min(方法A);手性SFC:RT=4.11min(Chiralpak OJ-H(150mm×4.6mm,3μm));¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆):δ9.38(s,1H),7.91-7.95(m,1H),7.55-7.63(m,2H),7.37(t,1H),

6.80 (s, 1H), 4.77-4.83 (m, 1H), 4.61 (s, 2H), 3.77 (s, 3H), 2.90-2.98 (m, 1H), 2.77-2.86 (m, 1H), 2.53-2.63 (m, 1H), 2.19-2.24 (m, 2H), 2.07-2.13 (m, 1H), 1.06 (t, 3H)。

[0387] 实施例15:3-环丙基丙-2-炔-1-基(1-((3-氯-4-氟苯基)氨基甲酰基)-2-甲基-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡咯-4-基)氨基甲酸酯(114,115)



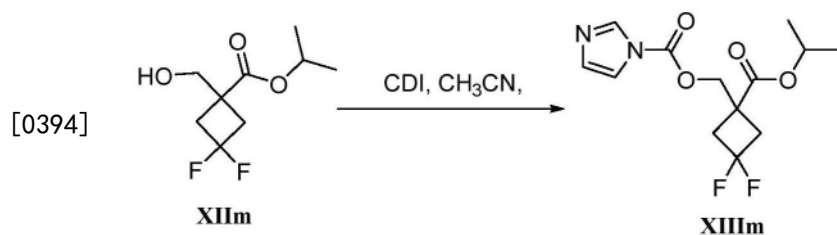
[0389] 由4-氨基-N-(3-氯-4-氟苯基)-2-甲基-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡咯-1-甲酰胺(IXa)和3-环丙基丙-2-炔-1-基1H-咪唑-1-羧酸酯(XIIIk)以与上述类似的方式合成3-环丙基丙-2-炔-1-基(1-((3-氯-4-氟苯基)氨基甲酰基)-2-甲基-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡咯-4-基)氨基甲酸酯。随后通过SFC(沃特世SFC研究人员)分离对映异构体。等度法,流动相MeOH:CO₂-40:60。柱:Chiralpak AD-H(30×250mm),5μm,流速:60g/min。

[0390] 3-环丙基丙-2-炔-1-基(1-((3-氯-4-氟苯基)氨基甲酰基)-2-甲基-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡咯-4-基)氨基甲酸酯一对映异构体I(114) LCMS:m/z实测值430.3/432.3[M+H]⁺, RT=8.31min(方法A);手性-SFC:RT=2.81min, Chiralpak AD-3(150mm×4.6mm, 3μm);¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆):δ9.38(s, 1H), 7.92-7.95(m, 1H), 7.55-7.63(m, 2H), 7.37(t, 1H), 6.80(s, 1H), 4.76-4.82(m, 1H), 4.58(s, 2H), 3.77(s, 3H), 2.90-2.98(m, 1H), 2.77-2.86(m, 1H), 2.53-2.62(m, 1H), 2.06-2.13(m, 1H), 1.31-1.37(m, 1H), 0.76-0.81(m, 2H), 0.58-0.62(m, 2H)。

[0391] 3-环丙基丙-2-炔-1-基(1-((3-氯-4-氟苯基)氨基甲酰基)-2-甲基-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡咯-4-基)氨基甲酸酯一对映异构体II(115) LCMS:m/z实测值430.3/432.3[M+H]⁺, RT=8.34min(方法A);手性-SFC:RT=4.70min, Chiralpak AD-3(150mm×4.6mm, 3μm);¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆):δ9.38(s, 1H), 7.92-7.95(m, 1H), 7.55-7.63(m, 2H), 7.37(t, 1H), 6.80(s, 1H), 4.76-4.82(m, 1H), 4.58(s, 2H), 3.77(s, 3H), 2.90-2.98(m, 1H), 2.77-2.86(m, 1H), 2.53-2.62(m, 1H), 2.06-2.13(m, 1H), 1.31-1.37(m, 1H), 0.76-0.81(m, 2H), 0.58-0.62(m, 2H)。

[0392] 实施例16:1-(((1-((3-氯-4-氟苯基)氨基甲酰基)-2-甲基-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡咯-4-基)氨基甲酰基)氧基)甲基)-3,3-二氟环丁烷-1-羧酸异丙酯(46)

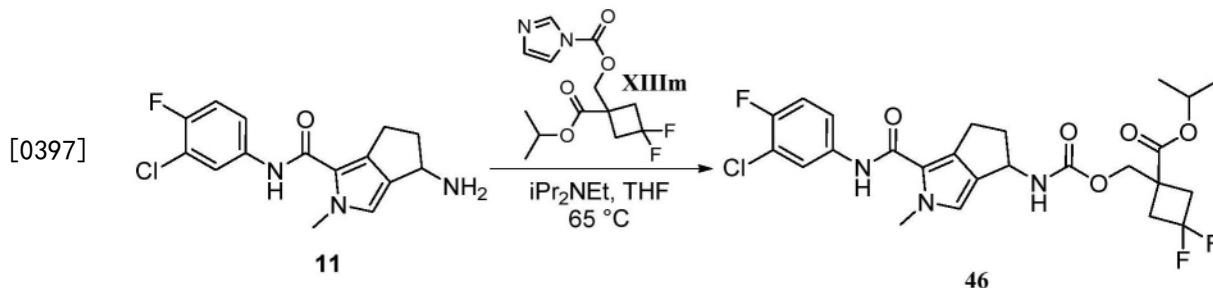
[0393] 3,3-二氟-1-(异丙氧基羰基)环丁基)甲基1H-咪唑-1-羧酸酯:



[0395] 向0.9g(4.33mmol, 1.0eq.) 3,3-二氟-1-(羟甲基)环丁烷-1-羧酸异丙酯(XIIIm, 根据国际专利公开号W0201505901合成)在15ml乙腈中的溶液加入1.05g(6.49mmol, 1.5eq.)

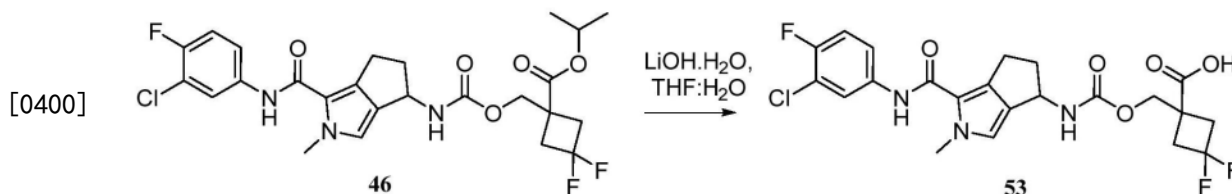
1,1'-羰基二咪唑,并将该混合物在室温下搅拌2小时。在真空下除去挥发物,并将残余物溶解在50ml乙酸乙酯中。将有机溶液用40ml盐水洗涤,干燥(Na_2SO_4),过滤,并在真空下除去溶剂,以提供0.95g的(3,3-二氟-1-(异丙氧基羰基)环丁基)甲基1H-咪唑-1-羧酸酯(XIIIIm)。 ^1H NMR(400MHz, CDCl_3): δ 8.10(s,1H),7.38(s,1H),7.08(s,1H),5.06-5.11(m,1H),4.71(s,2H),3.10-3.14(m,2H),2.70-2.73(m,2H),1.25(d,6H)。

[0396] 1-((((1-((3-氯-4-氟苯基)氨基甲酰基)-2-甲基-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡咯-4-基)氨基甲酰基)氧基)甲基)-3,3-二氟环丁烷-1-羧酸异丙酯(46):



[0398] 由4-氨基-N-(3-氯-4-氟苯基)-2-甲基-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡咯-1-甲酰胺(IXa)和(3,3-二氟-1-(异丙氧基羰基)环丁基)甲基1H-咪唑-1-羧酸酯(XIIIIm)以与上述类似的方式合成外消旋1-((((1-((3-氯-4-氟苯基)氨基甲酰基)-2-甲基-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡咯-4-基)氨基甲酰基)氧基)甲基)-3,3-二氟环丁烷-1-羧酸异丙酯(46)。LCMS: m/z 实测值542.4/544.4 $[\text{M}+\text{H}]^+$, $\text{RT}=7.75\text{min}$ (方法A);手性SFC: RT 分别=1.67和2.01min(柱:Chiralcel OZ-34.6 $\times$ 150mm,3 μm); ^1H NMR(400MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 9.36(br s,1H),7.91-7.94(m,1H),7.55-7.59(m,2H),7.37(dd,1H),6.77(s,1H),4.91-4.96(m,1H),4.75-4.79(m,1H),4.26-4.31(m,2H),3.76(s,3H),2.88-2.98(m,3H),2.72-2.83(m,3H),2.51-2.57(m,1H),2.07-2.13(m,1H),1.18-1.21(m,6H);

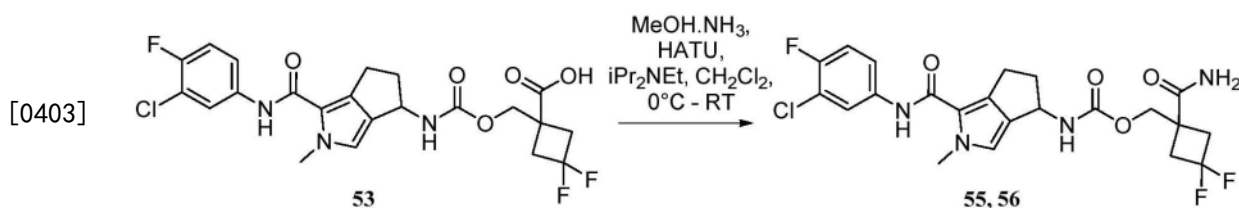
[0399] 实施例17:1-((((1-((3-氯-4-氟苯基)氨基甲酰基)-2-甲基-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡咯-4-基)氨基甲酰基)氧基)甲基)-3,3-二氟环丁烷-1-羧酸(53)



[0401] 向0.3g(0.55mmol,1.0eq)1-((((1-((3-氯-4-氟苯基)氨基甲酰基)-2-甲基-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡咯-4-基)氨基甲酰基)氧基)甲基)-3,3-二氟环丁烷-1-羧酸异丙酯(46)在6ml 1:1(v/v)THF: H_2O 中的溶液加入0.2g(4.7mmol,8.6eq)氢氧化锂一水合物,并将该混合物在室温下搅拌16小时。在真空下除去有机物,并使用1M HCl水溶液将残余物酸化至pH~3。用3 $\times$ 40ml乙酸乙酯萃取所得混合物,并将合并的有机萃取物用50ml盐水洗涤,干燥(Na_2SO_4),过滤,并在真空下除去溶剂,以提供0.25g(0.50mmol,91%)外消旋1-((((1-((3-氯-4-氟苯基)氨基甲酰基)-2-甲基-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡咯-4-基)氨基甲酰基)氧基)甲基)-3,3-二氟环丁烷-1-羧酸(53)。LCMS: m/z 实测值500.1/502.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$;手性SFC: $\text{RT}=3.54$ 和4.02min(柱:Chiralcel OX-3 4.6 $\times$ 150mm,3 μm); ^1H NMR(400MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 13.02(bs,1H),9.35(bs,1H),7.91-7.94(m,1H),7.55-7.59(m,2H),

7.36 (dd, 1H), 6.79 (s, 1H), 4.75-4.80 (m, 1H), 4.26 (s, 2H), 3.76 (s, 3H), 2.87-2.97 (m, 3H), 2.63-2.84 (m, 3H), 2.51-2.57 (m, 1H), 2.07-2.14 (m, 1H)。

[0402] 实施例18: (1-氨基甲酰基-3,3-二氟环丁基) 甲基 (1-((3-氯-4-氟苯基) 氨基甲酰基) -2-甲基-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡咯-4-基) 氨基甲酸酯 (55, 56)



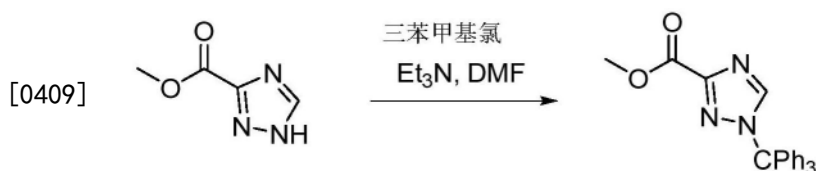
[0404] 在氮气气氛中在00°C下,向250mg (0.50mmol, 1.0eq.) 外消旋1-(((1-((3-氯-4-氟苯基) 氨基甲酰基) -2-甲基-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡咯-4-基) 氨基甲酰基) 氧基) 甲基) -3,3-二氟环丁烷-1-羧酸 (53) 在10ml二氯甲烷中的溶液加入0.32g (2.51mmol, 5.0eq.) N,N-二异丙基乙胺和0.38g (1.00mmol, 2.0eq.) HATU。将该混合物在0°C下搅拌20min并加入5ml饱和甲醇氨溶液。然后使该混合物升温至室温,并搅拌另外16小时。在真空下除去挥发物,并将残余物在50ml乙酸乙酯和30ml 0.5M氢氧化钠溶液之间分配。分离各层并将有机相用30ml盐水洗涤,干燥 (Na₂SO₄), 过滤,并在真空下除去溶剂。通过快速色谱法纯化残余物 (SiO₂, 用0-2% 甲醇的二氯甲烷溶液的线性梯度洗脱), 以提供160mg (0.32mmol, 64%) 外消旋 (1-氨基甲酰基-3,3-二氟环丁基) 甲基 (1-((3-氯-4-氟苯基) 氨基甲酰基) -2-甲基-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡咯-4-基) 氨基甲酸酯。随后通过SFC (沃特世SFC研究人员) 分离对映异构体。等度法, 流动相MeOH:CO₂-20:80。柱:Chiralcel OD-H (30×250mm, 5 μm), 流速:70g/min。

[0405] (1-氨基甲酰基-3,3-二氟环丁基) 甲基 (1-((3-氯-4-氟苯基) 氨基甲酰基) -2-甲基-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡咯-4-基) 氨基甲酸酯一对映异构体I (55) LCMS:m/z实测值499.3/501.3 [M+H]⁺, RT=6.29min, (方法A); 手性SFC:RT=4.17min (柱:Chiralcel OD-3 4.6×150mm, 3 μm); ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ9.37 (s, 1H), 7.91-7.94 (m, 1H), 7.55-7.59 (m, 2H), 7.42 (s, 1H), 7.36 (dd, 1H), 7.21 (s, 1H), 6.79 (s, 1H), 4.75-4.80 (m, 1H), 4.25 (s, 2H), 3.77 (s, 3H), 2.80-2.96 (m, 4H), 2.50-2.58 (m, 3H), 2.09-2.14 (m, 1H)。

[0406] (1-氨基甲酰基-3,3-二氟环丁基) 甲基 (1-((3-氯-4-氟苯基) 氨基甲酰基) -2-甲基-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡咯-4-基) 氨基甲酸酯一对映异构体II (56) LCMS:m/z实测值499.3/501.3 [M+H]⁺, RT=6.29min, (方法A); 手性SFC:RT=5.37min (柱:Chiralcel OD-3 4.6x150 mm, 3 μm); ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ9.37 (s, 1H), 7.91-7.94 (m, 1H), 7.55-7.59 (m, 2H), 7.42 (s, 1H), 7.36 (dd, 1H), 7.21 (s, 1H), 6.79 (s, 1H), 4.75-4.80 (m, 1H), 4.25 (s, 2H), 3.77 (s, 3H), 2.80-2.96 (m, 4H), 2.50-2.58 (m, 3H), 2.09-2.14 (m, 1H)。

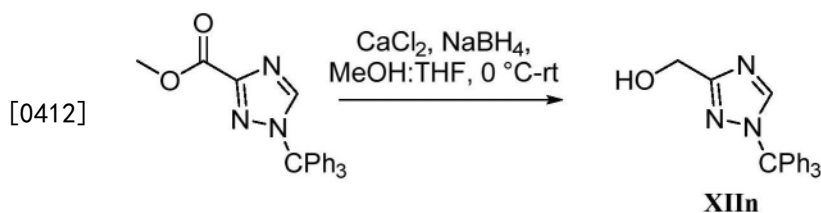
[0407] 实施例19: (1H-1,2,4-三唑-3-基) 甲基 (1-((3-氯-4-氟苯基) 氨基甲酰基) -2-甲基-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡咯-4-基) 氨基甲酸酯 (54, 57, 58)

[0408] 1-三苯甲基-1H-1,2,4-三唑-3-羧酸甲酯:



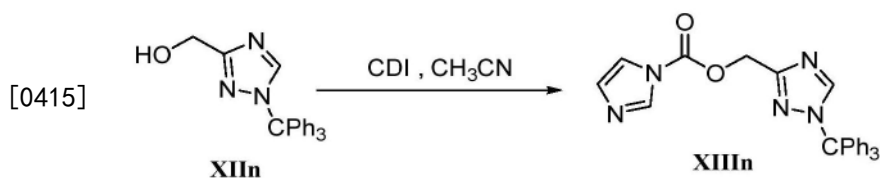
[0410] 在0℃下在惰性气氛下,向2.0g (15.7mmol, 1.0eq.) 1H-1,2,4-三唑-3-羧酸甲酯在10ml DMF中的溶液加入6.5mL (47.2mmol 3.0eq.) 三乙胺,随后加入6.58g (23.6mmol, 1.5eq.) 三苯甲基氯。使该混合物升温至室温,并搅拌16小时。然后将混合物用50ml冰冷的水稀释并再搅拌30min。通过过滤收集沉淀的固体,用50ml水、50ml二乙醚洗涤,并在真空下干燥,以提供4.0g (10.8mmol, 69%) 1-三苯甲基-1H-1,2,4-三唑-3-羧酸甲酯。¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ8.03 (s, 1H), 7.29-7.38 (m, 9H), 7.10-7.14 (m, 6H), 3.96 (s, 3H)。

[0411] (1-三苯甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基) 甲醇 (XIIn)



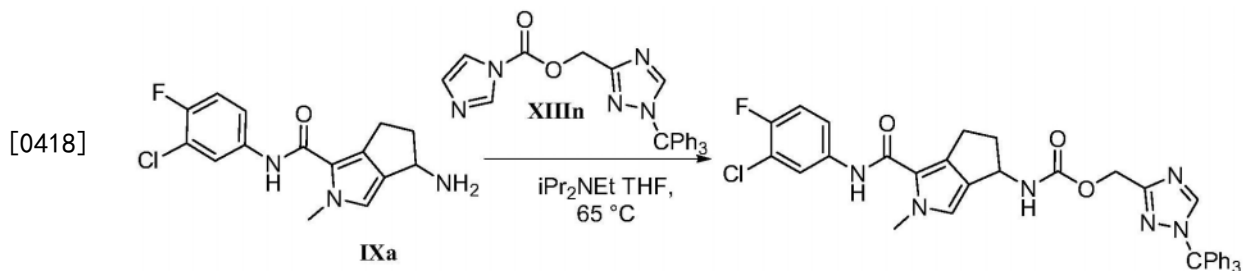
[0413] 在0℃下在氮气气氛中,向4.0g (10.8mmol, 1.0eq.) 1-三苯甲基-1H-1,2,4-三唑-3-羧酸甲酯在45ml THF中的溶液加入2.6g (23.6mmol, 2.0eq.) 氯化钙(II),随后1.8g (47.61mmol, 4.0eq.) 硼氢化钠,并逐滴加入9ml甲醇。使该混合物升温至室温,并搅拌3小时。将该混合物用50ml冰冷的水稀释,并用3×75ml乙酸乙酯萃取。将合并的有机萃取物用80ml盐水洗涤,干燥(Na₂SO₄),过滤,并在真空下除去溶剂,以提供3.6g (10.54mmol, 97%) (1-三苯甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基) 甲醇 (XIIn)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ8.03 (s, 1H), 7.38-7.43 (m, 9H), 7.03-7.09 (m, 6H), 5.31 (t, 1H), 4.44 (d, 2H)。

[0414] (1-三苯甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基) 甲基1H-咪唑-1-羧酸酯 (XIIIn)



[0416] 向1.0g (2.93mmol, 1.0eq.) (1-三苯甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基) 甲醇在10ml乙腈中的溶液加入0.71g (4.39mmol, 1.5eq.) 1,1'-羰二咪唑,并将混合物在室温下搅拌2小时。在真空下除去溶剂,并将残余物重新溶解在20ml乙酸乙酯中。将有机溶液用40ml盐水洗涤,干燥(Na₂SO₄),过滤,并在真空下除去溶剂,以提供1.1g的(1-三苯甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基) 甲基1H-咪唑-1-羧酸酯 (XIIIn)。LCMS:m/z实测值436.4/438.4[M+H]⁺。

[0417] (1-三苯甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基) 甲基(1-((3-氯-4-氟苯基)氨基甲酰基)-2-甲基-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡咯-4-基)氨基甲酸酯:



[0419] 由4-氨基-N-(3-氯-4-氟苯基)-2-甲基-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡咯-1-甲酰胺 (IXa) 和 (1-三苯甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基) 甲基 1H-咪唑-1-羧酸酯 (XIIIIn) 以与上述类似的方式合成 (1-三苯甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基) 甲基 (1-((3-氯-4-氟苯基) 氨基甲酰基)-2-甲基-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡咯-4-基) 氨基甲酸酯。LCMS: m/z 实测值 675.4/677.4 $[M+H]^+$ 。

[0420] (1H-1,2,4-三唑-3-基) 甲基 (1-((3-氯-4-氟苯基) 氨基甲酰基)-2-甲基-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡咯-4-基) 氨基甲酸酯 (54, 57, 58)



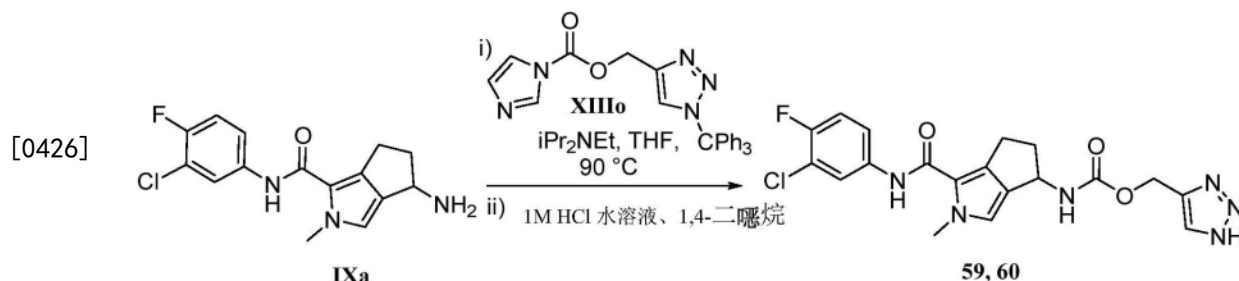
[0422] 在 0 °C 下, 向 0.6g 的 (1-三苯甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基) 甲基 (1-((3-氯-4-氟苯基) 氨基甲酰基)-2-甲基-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡咯-4-基) 氨基甲酸酯在 6ml 1,4-二噁烷中的溶液逐滴加入 1ml 1M HCl 水溶液。使该混合物升温至室温, 并搅拌 3 小时。然后将混合物用饱和碳酸氢钠溶液碱化并用 3 × 40ml 乙酸乙酯萃取。将合并的有机萃取物用 40ml 盐水洗涤, 干燥 (Na_2SO_4), 过滤, 并在真空下除去溶剂。通过快速色谱法纯化残余物 (SiO_2 , 用 0-5% 甲醇的二氯甲烷溶液的线性梯度洗脱), 以提供 0.17g (0.38mmol) 外消旋 (1H-1,2,4-三唑-3-基) 甲基 (1-((3-氯-4-氟苯基) 氨基甲酰基)-2-甲基-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡咯-4-基) 氨基甲酸酯 (54)。随后通过 SFC (沃特世 SFC 研究人员) 分离对映异构体。方法: 等度, 流动相 MeOH: CO_2 - 30: 70。柱: CHIRALPAK IA (30 × 250mm), 5 μ m, 流速: 90g/min。

[0423] (1H-1,2,4-三唑-3-基) 甲基 (1-((3-氯-4-氟苯基) 氨基甲酰基)-2-甲基-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡咯-4-基) 氨基甲酸酯一对映异构体 I (57) LCMS: m/z 实测值 433.4/435.4 $[M+H]^+$, RT = 5.82min (方法 A); HPLC: 98.09%, RT = 7.10min (方法 B); 手性 SFC: RT = 3.06min (柱: Chiralpak IA (4.6 × 250mm, 5 μ m)). ^1H NMR (400MHz, $DMSO-d_6$): δ 12.46 (bs, 1H), 9.36 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.91-7.94 (m, 1H), 7.54-7.61 (m, 2H), 7.36 (dd, 1H), 6.81 (s, 1H), 5.04 (s, 2H), 4.80-4.83 (m, 1H), 3.77 (s, 3H), 2.91-2.96 (m, 1H), 2.78-2.84 (m, 1H), 2.54-2.61 (m, 1H), 2.09-2.13 (m, 1H)。

[0424] (1H-1,2,4-三唑-3-基) 甲基 (1-((3-氯-4-氟苯基) 氨基甲酰基)-2-甲基-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡咯-4-基) 氨基甲酸酯一对映异构体 II (58) LCMS: m/z 实测值 433.4/435.4 $[M+H]^+$, RT = 5.82min (方法 A); HPLC: 98.09%, RT = 7.10min, (方法 B); 手性 SFC: RT = 3.71min, 柱: Chiralpak IA (4.6 × 250mm, 5 μ m)). ^1H NMR (400MHz, $DMSO-d_6$): δ 12.46 (bs, 1H),

9.36 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.91-7.94 (m, 1H), 7.54-7.61 (m, 2H), 7.36 (dd, 1H), 6.81 (s, 1H), 5.04 (s, 2H), 4.80-4.83 (m, 1H), 3.77 (s, 3H), 2.91-2.96 (m, 1H), 2.78-2.84 (m, 1H), 2.54-2.61 (m, 1H), 2.09-2.13 (m, 1H)。

[0425] 实施例20: (1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基(1-((3-氯-4-氟苯基)氨基甲酰基)-2-甲基-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡咯-4-基)氨基甲酸酯(59,60)



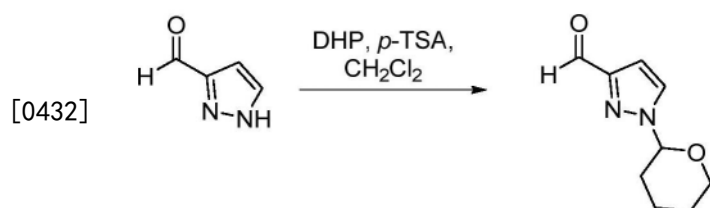
[0427] 由4-氨基-N-(3-氯-4-氟苯基)-2-甲基-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡咯-1-甲酰胺(IXa)和(1-三苯基-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基1H-咪唑-1-羧酸酯(XIIIo)以与上述类似的方式合成(1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基(1-((3-氯-4-氟苯基)氨基甲酰基)-2-甲基-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡咯-4-基)氨基甲酸酯,随后进行酸介导的脱三苯基反应。随后通过SFC(沃特世SFC研究人员)分离对映异构体。方法:等度,流动相MeOH:CO₂-30:70。柱:Chiralcel OJ-H(30×250mm,5μm),流速:70g/min。

[0428] (1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基(1-((3-氯-4-氟苯基)氨基甲酰基)-2-甲基-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡咯-4-基)氨基甲酸酯一对映异构体I(59)LCMS:m/z实测值433.4/435.4[M+H]⁺,RT=6.05min;(方法A);HPLC:98.09%,RT=7.47min(方法B);手性SFC:RT:1.59min,柱:Chiralpak OJ-3(4.6×250mm,5μm)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆):δ14.90(br s, 1H),9.35(s,1H),7.91-7.94(m,1H),7.75(bs,1H),7.54-7.59(m,2H),7.36(dd,1H),6.80(s,1H),5.09(s,2H),4.80-4.83(m,1H),3.76(s,3H),2.91-2.97(m,1H),2.78-2.83(m,1H),2.52-2.59(m,1H),2.08-2.12(m,1H)。

[0429] (1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基(1-((3-氯-4-氟苯基)氨基甲酰基)-2-甲基-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡咯-4-基)氨基甲酸酯一对映异构体II(60)LCMS:m/z实测值433.4/435.4[M+H]⁺,RT=6.05min;(方法A);HPLC:98.09%,RT=7.47min(方法B);手性SFC:RT:5.30min,柱:Chiralpak OJ-3(4.6×250mm,5μm)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆):δ14.90(br s, 1H),9.35(s,1H),7.91-7.94(m,1H),7.75(bs,1H),7.54-7.59(m,2H),7.36(dd,1H),6.80(s,1H),5.09(s,2H),4.80-4.83(m,1H),3.76(s,3H),2.91-2.97(m,1H),2.78-2.83(m,1H),2.52-2.59(m,1H),2.08-2.12(m,1H)。

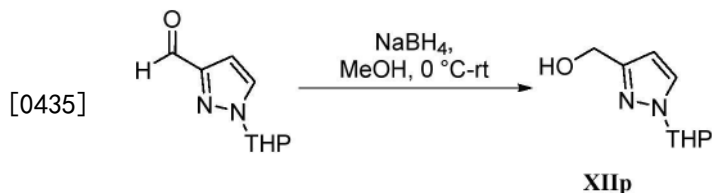
[0430] 实施例21: (1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-3-基)甲基(1-((3-氯-4-氟苯基)氨基甲酰基)-2-甲基-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡咯-4-基)氨基甲酸酯(63)

[0431] 1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-3-甲醛:



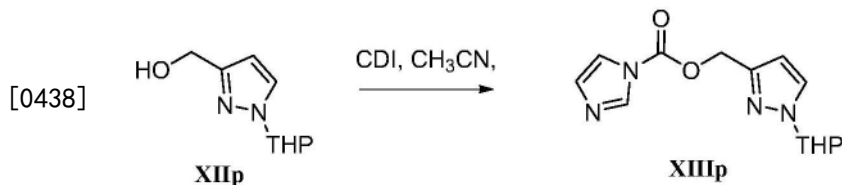
[0433] 向5.0g (52.0mmol, 1.0eq.) 1H-吡唑-3-甲醛在50ml二氯甲烷中的溶液加入5.3g (62.4mmol, 1.2eq.) 3,4-二氢-2H-吡喃 (DHP) 和0.89g (5.2mmol, 0.1eq.) 对甲苯磺酸, 并将该混合物在室温下搅拌12小时。将混合物用2ml三乙胺碱化, 并在真空下除去溶剂。通过快速色谱法 (SiO_2 , 用10% 甲醇的二氯甲烷溶液洗脱) 纯化残余物, 以提供4.0g (22.2mmol, 43%) 1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-3-甲醛。LCMS: m/z 实测值181.40 $[\text{M}+\text{H}]^+$; ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 10.0 (s, 1H), 7.67 (d, 1H), 6.84 (d, 1H), 5.48-5.45 (m, 1H), 4.04-4.10 (m, 1H), 3.70-3.77 (m, 1H), 2.02-2.17 (m, 3H), 1.64-1.79 (m, 3H)。

[0434] (1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-3-基) 甲醇: (XIIp)



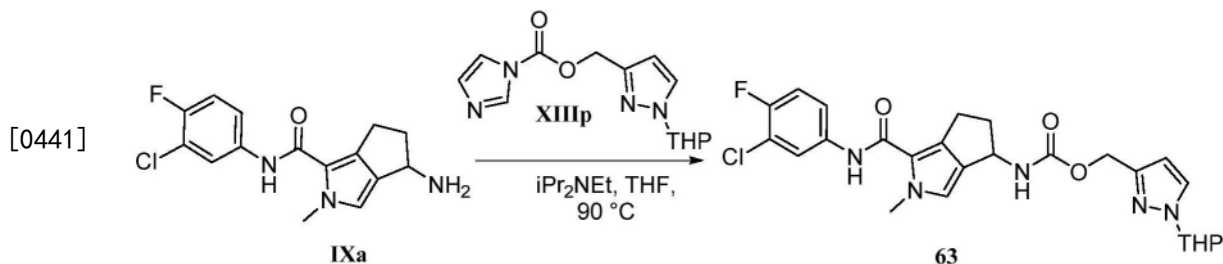
[0436] 在0°C下在氮气气氛中, 向4.0g (22.2mmol, 1.0eq.) 1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-3-甲醛在40ml甲醇中的溶液分批加入2.4g (66.7mmol, 3.0eq.) 硼氢化钠。使该混合物升温至室温, 并搅拌2小时。用50ml冰冷的水淬灭该反应, 并用3×75ml乙酸乙酯萃取。将合并的有机萃取物用80ml盐水洗涤, 干燥 (Na_2SO_4), 过滤, 并在真空下除去溶剂, 以提供3.9g (21.40mmol, 96%) (1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-3-基) 甲醇 (XIIp)。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 7.55 (d, 1H), 6.29 (d, 1H), 5.31-5.35 (m, 1H), 4.69 (s, 2H), 4.04-4.09 (m, 1H), 3.68-3.71 (m, 1H), 1.99-2.13 (m, 3H), 1.58-1.69 (m, 4H)。

[0437] (1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-3-基) 甲基 1H-咪唑-1-羧酸酯 (XIIIp)



[0439] 向1.0g (5.49mmol, 1.0eq.) (1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-3-基) 甲醇 (XIIp) 在10ml乙腈中的溶液加入1.3g (8.02mmol, 1.5eq.) 1,1'-羰基二咪唑, 并将该混合物在室温下搅拌2小时。在真空下除去挥发物, 并将残余物重新溶解在40ml乙酸乙酯中, 用30ml盐水洗涤, 干燥 (Na_2SO_4), 过滤, 并在真空下除去溶剂, 以提供1.1g的 (1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-3-基) 甲基 1H-咪唑-1-羧酸酯 (XIIIp)。LCMS: m/z 实测值277.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0440] (1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-3-基) 甲基 (1-((3-氯-4-氟苯基) 氨基甲酰基)-2-甲基-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡咯-4-基) 氨基甲酸酯 (63):

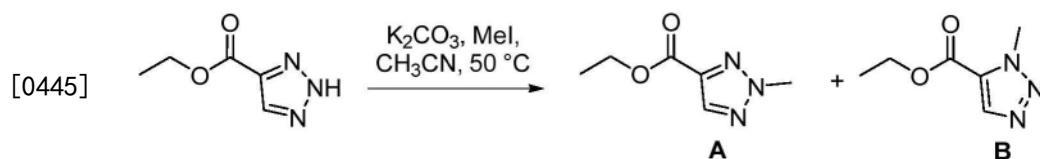


[0442] 由4-氨基-N-(3-氯-4-氟苯基)-2-甲基-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡咯-1-甲

酰胺 (IXa) 和 (1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-3-基) 甲基 1H-咪唑-1-羧酸酯以与上述类似的方式合成 (1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-3-基) 甲基 (1-((3-氯-4-氟苯基) 氨基甲酰基)-2-甲基-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡咯-4-基) 氨基甲酸酯 (63)。LCMS:m/z 实测值 516.4/518.4[M+H]⁺, RT=6.54min (方法A); ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ9.38 (s, 1H), 7.91-7.94 (m, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.55-7.59 (m, 1H), 7.52 (m, 1H), 7.36 (dd, 1H), 6.81 (s, 1H), 6.29 (s, 1H), 5.33-5.36 (m, 1H), 4.95 (s, 2H), 4.79-4.83 (m, 1H), 3.89-3.93 (m, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.57-3.64 (m, 1H), 2.89-2.96 (m, 1H), 2.77-2.84 (m, 1H), 2.52-2.58 (m, 1H), 2.02-2.12 (m, 2H), 1.83-1.93 (m, 2H), 1.61-1.67 (m, 1H), 1.50-1.55 (m, 2H)。

[0443] 实施例22: (2-甲基-2H-1,2,3-三唑-4-基) 甲基 (1-((3-氯-4-氟苯基) 氨基甲酰基)-2-甲基-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡咯-4-基) 氨基甲酸酯 (128, 129)

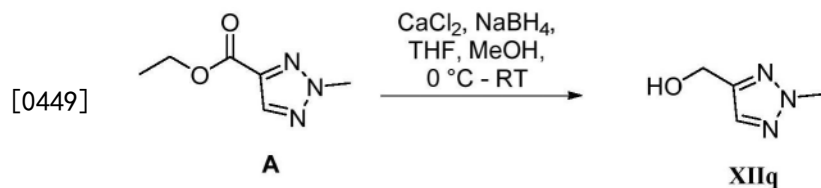
[0444] 2-甲基-2H-1,2,3-三唑-4-羧酸乙酯 (A)



[0446] 向2.0g (14.2mmol, 1.0eq.) 2H-1,2,3-三唑-4-羧酸乙酯在20ml乙腈中的溶液加入3.9g (28.4mmol, 2.0eq.) 碳酸钾, 随后加入3.6mL (56.7mmol, 4.0eq.) 碘甲烷, 并将混合物在50°C下加热16小时。使混合物冷却至室温, 并用40ml水淬灭。将所得溶液用3×40ml乙酸乙酯萃取, 并将合并的有机萃取物用40ml水、40ml盐水洗涤, 干燥 (Na₂SO₄), 过滤, 并在真空下除去溶剂。通过MPLC (REVELERIS®硅胶柱, 用4-10%乙酸乙酯的石油醚溶液的线性梯度洗脱) 纯化包括区域异构体的混合物的残余物, 以提供350mg的2-甲基-2H-1,2,3-三唑-4-羧酸乙酯 (A) 以及540mg的异构体混合物 (A和B分别为41%&55%)。

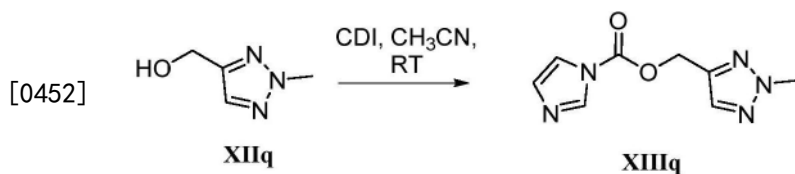
[0447] 2-甲基-2H-1,2,3-三唑-4-羧酸乙酯 (A): LCMS:m/z 实测值 156.4[M+H]⁺, RT=1.36min; ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ8.24 (s, 1H), 4.32 (d, 2H), 4.24 (s, 3H), 1.30 (t, 3H)。

[0448] (2-甲基-2H-1,2,3-三唑-4-基) 甲醇 (XIIq)



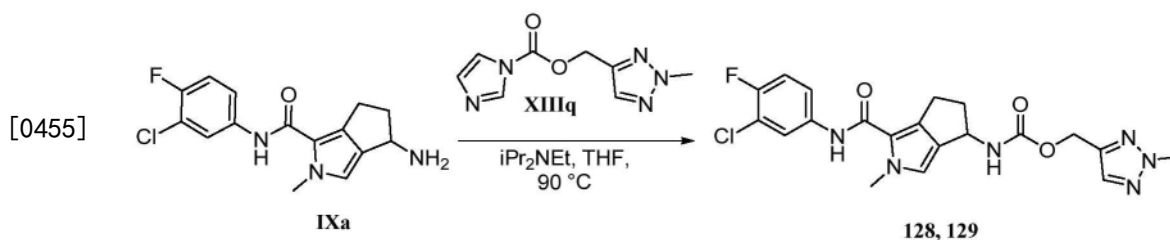
[0450] 在0°C下, 向0.35g (2.25mmol, 1.0eq.) 2-甲基-2H-1,2,3-三唑-4-羧酸乙酯 (A) 在6ml甲醇中的溶液加入0.50g (4.51mmol, 2.0eq.) 无水氯化钙, 随后加入另外3ml甲醇。将该混合物在0°C下搅拌15min, 并在约15min内分批加入0.34g (9.03mmol, 4.0eq.) 硼氢化钠。使该混合物升温至室温, 搅拌4小时并且然后倒入30ml冰冷的水中。用3×30ml 20%甲醇的二氯甲烷溶液萃取所得混合物, 并将合并的有机萃取物干燥 (Na₂SO₄), 过滤, 并在真空下除去溶剂, 以提供0.18g (1.57mmol, 70%) (2-甲基-2H-1,2,3-三唑-4-基) 甲醇 (XIIq)。LCMS:m/z 实测值 114.2[M+H]⁺, RT=1.04min; ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ7.61 (s, 1H), 5.20 (t, 1H), 4.49 (d, 2H), 4.09 (s, 3H)。

[0451] (2-甲基-2H-1,2,3-三唑-4-基) 甲基 1H-咪唑-1-羧酸酯 (XIIIq)



[0453] 向0.18g (1.57mmol, 1.0eq.) (2-甲基-2H-1,2,3-三唑-4-基) 甲醇(XIIq) 在10ml乙腈中的溶液加入0.38g (2.36mmol, 1.5eq.) 1,1'-羰基, 并将该混合物在室温下搅拌2小时。在真空下除去溶剂, 并将残余物重悬在10ml水中, 并用3×40ml乙酸乙酯萃取。将合并的有机萃取物用30ml盐水洗涤, 干燥(Na_2SO_4), 过滤, 并在真空下除去溶剂, 以提供250mg的(2-甲基-2H-1,2,3-三唑-4-基) 甲基1H-咪唑-1-羧酸酯(XIIIq)。

[0454] (2-甲基-2H-1,2,3-三唑-4-基) 甲基(1-((3-氯-4-氟苯基) 氨基甲酰基)-2-甲基-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡咯-4-基) 氨基甲酸酯(128, 129)



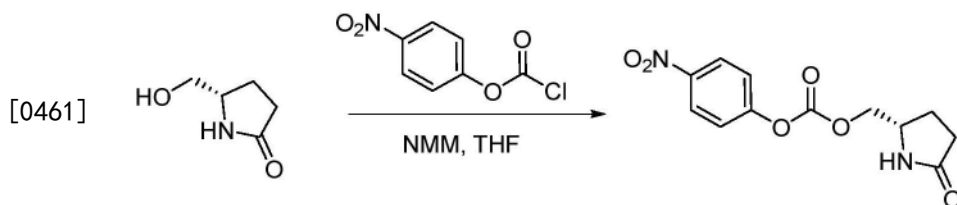
[0456] 由4-氨基-N-(3-氯-4-氟苯基)-2-甲基-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡咯-1-甲酰胺(IXa) 和(2-甲基-2H-1,2,3-三唑-4-基) 甲基1H-咪唑-1-羧酸酯(XIIIq) 以与上述类似的方式合成(2-甲基-2H-1,2,3-三唑-4-基) 甲基(1-((3-氯-4-氟苯基) 氨基甲酰基)-2-甲基-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡咯-4-基) 氨基甲酸酯。随后通过SFC分离对映异构体。方法: 等度, 流动相 $\text{MeOH}:\text{CO}_2$ -40:60。柱: Chiralpak IA (30×250mm), 5 μm , 流速: 70g/min。

[0457] (2-甲基-2H-1,2,3-三唑-4-基) 甲基(1-((3-氯-4-氟苯基) 氨基甲酰基)-2-甲基-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡咯-4-基) 氨基甲酸酯一对映异构体I (128) LCMS: m/z 实测值447.0/449.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$, $\text{RT}=8.66\text{min}$ (方法A); 手性SFC: $\text{RT}:1.24\text{min}$, 柱: Chiralcel OJ-3 (4.6×250mm, 5 μm); ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 9.35 (s, 1H), 7.91-7.94 (m, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.55-7.60 (m, 2H), 7.36 (t, 1H), 6.80 (s, 1H), 5.05 (s, 2H), 4.79-4.83 (m, 1H), 4.09 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 2.90-2.97 (m, 1H), 2.79-2.85 (m, 1H), 2.53-2.61 (m, 1H), 2.06-2.12 (m, 1H)。

[0458] (2-甲基-2H-1,2,3-三唑-4-基) 甲基(1-((3-氯-4-氟苯基) 氨基甲酰基)-2-甲基-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡咯-4-基) 氨基甲酸酯一对映异构体II (128) LCMS: m/z 实测值447.2/449.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$, $\text{RT}=8.60\text{min}$ (方法A); 手性SFC: $\text{RT}:3.65\text{min}$, 柱: Chiralcel OJ-3 (4.6×250mm, 5 μm); ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 9.35 (s, 1H), 7.91-7.94 (m, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.55-7.60 (m, 2H), 7.36 (t, 1H), 6.80 (s, 1H), 5.05 (s, 2H), 4.79-4.83 (m, 1H), 4.09 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 2.90-2.97 (m, 1H), 2.79-2.85 (m, 1H), 2.53-2.61 (m, 1H), 2.06-2.12 (m, 1H)。

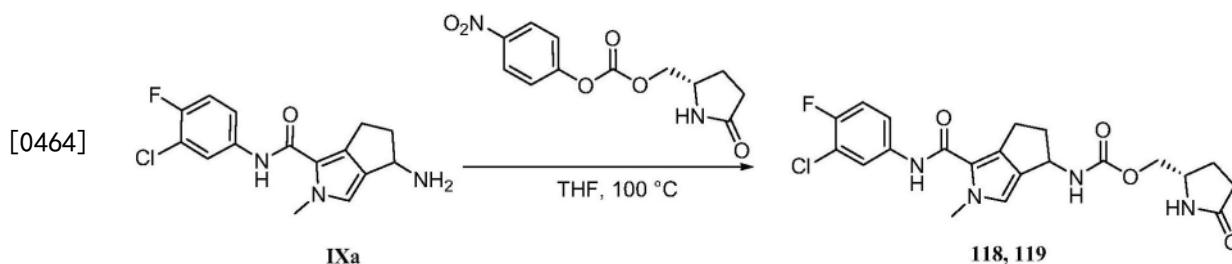
[0459] 实施例23: ((S)-5-氧代吡咯烷-2-基) 甲基(1-((3-氯-4-氟苯基) 氨基甲酰基)-2-甲基-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡咯-4-基) 氨基甲酸酯(118, 119)

[0460] (S)-4-硝基苯基((5-氧代吡咯烷-2-基) 甲基) 碳酸酯



[0462] 在氮气气氛中在0℃下,向0.2g (1.74mmol, 1.0eq.) (S)-5-(羟甲基)吡咯烷-2-酮在2ml无水THF中的溶液加入0.4mL (3.48mmol, 2.0eq.) N-甲基吗啉(NMM),随后加入0.42g (2.09mmol, 1.2eq.) 4-硝基苯基氯甲酸酯,并将该混合物在室温下搅拌8小时。然后将混合物用20ml水稀释,并用3×30ml乙酸乙酯萃取。将合并的有机萃取物用30ml水、30ml盐水洗涤,干燥(Na_2SO_4),过滤,并在真空下除去溶剂。将残余物与3ml甲基叔丁醚一起研制,过滤并将固体在高真空下干燥,以提供0.27g (0.96mmol, 55%) (S)-4-硝基苯基((5-氧代吡咯烷-2-基)甲基)碳酸酯LCMS: m/z 实测值281.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$; ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 8.27-8.31 (m, 2H), 7.37-7.41 (m, 2H), 5.88 (bs, 1H), 4.39-4.42 (m, 1H), 4.10-4.15 (m, 1H), 4.03-4.07 (m, 1H), 2.31-2.48 (m, 3H), 1.90-1.97 (m, 1H)。

[0463] ((S)-5-氧代吡咯烷-2-基)甲基(1-((3-氯-4-氟苯基)氨基甲酰基)-2-甲基-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡咯-4-基)氨基甲酸酯(118, 119)



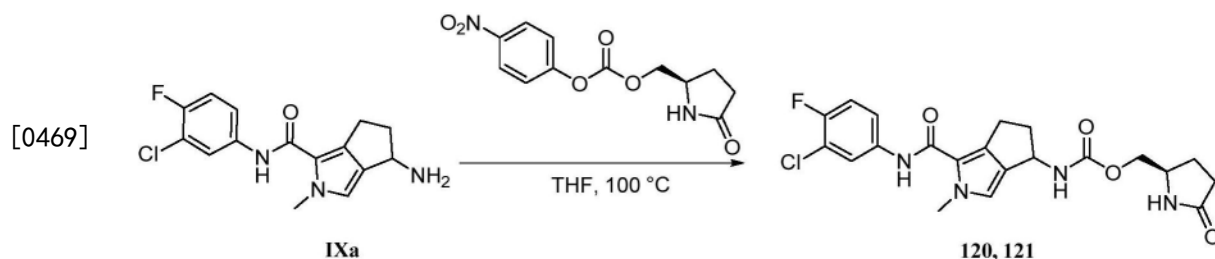
[0465] 将含有2ml THF中0.2g (0.65mmol, 1.0eq.) 4-氨基-N-(3-氯-4-氟苯基)-2-甲基-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡咯-1-甲酰胺(IXa)和0.22g (0.78mmol, 1.2eq.) (S)-4-硝基苯基((5-氧代吡咯烷-2-基)甲基)的密闭管加热至100℃,持续16小时。然后使混合物冷却至室温,并用10ml冰冷的水稀释。将所得溶液用3×30ml乙酸乙酯萃取,并将合并的有机萃取物用40ml水、40ml盐水洗涤,干燥(Na_2SO_4),过滤,并在真空下除去溶剂。纯化残余物通过MPLC(SiO_2 ,用0-3%甲醇的二氯甲烷溶液的线性梯度洗脱),以提供120mg (0.26mmol, 41%) ((S)-5-氧代吡咯烷-2-基)甲基(1-((3-氯-4-氟苯基)氨基甲酰基)-2-甲基-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡咯-4-基)氨基甲酸酯。随后通过手性SFC(沃特世SFC研究人员)分离非对映异构体。等度法,流动相 $\text{MeOH}:\text{CO}_2$ -30:70。柱:Chiralpak AD-H (30×250mm), 5 μm ,流速:100g/min。

[0466] ((S)-5-氧代吡咯烷-2-基)甲基(1-((3-氯-4-氟苯基)氨基甲酰基)-2-甲基-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡咯-4-基)氨基甲酸酯-非对映异构体I (118) LCMS: m/z 实测值449.2/451.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$, RT=7.33min (方法A); 手性-SFC: RT=4.92min, Chiralpak AD-3 (150mm×4.6mm, 3 μm); ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 9.39 (bs, 1H), 7.91-7.94 (m, 1H), 7.64 (bs, 1H), 7.55-7.60 (m, 1H), 7.46 (d, 1H), 7.37 (t, 1H), 6.80 (s, 1H), 4.77-4.80 (m, 1H), 3.84-3.97 (m, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.68-3.72 (m, 1H), 2.90-2.97 (m, 1H), 2.78-2.86 (m, 1H), 2.54-2.60 (m, 1H), 2.20-2.26 (m, 1H), 2.00-2.15 (m, 3H), 1.75-1.80 (m, 1H)。

[0467] ((S)-5-氧代吡咯烷-2-基)甲基(1-((3-氯-4-氟苯基)氨基甲酰基)-2-甲基-2,4,

5,6-四氢环戊二烯并[c]吡咯-4-基)氨基甲酸酯-非对映异构体II (119) LCMS:m/z实测值 449.2/451.2 $[M+H]^+$, RT=7.33min (方法A); 手性-SFC: RT=7.55min, Chiralpak AD-3 (150mm×4.6mm, 3 μ m); ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ 9.39 (bs, 1H), 7.91-7.94 (m, 1H), 7.64 (bs, 1H), 7.55-7.60 (m, 1H), 7.46 (d, 1H), 7.37 (t, 1H), 6.80 (s, 1H), 4.77-4.80 (m, 1H), 3.84-3.97 (m, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.68-3.72 (m, 1H), 2.90-2.97 (m, 1H), 2.78-2.86 (m, 1H), 2.54-2.60 (m, 1H), 2.20-2.26 (m, 1H), 2.00-2.15 (m, 3H), 1.75-1.80 (m, 1H)。

[0468] 实施例24: ((R)-5-氧代吡咯烷-2-基)甲基(1-((3-氯-4-氟苯基)氨基甲酰基)-2-甲基-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡咯-4-基)氨基甲酸酯(120, 121)



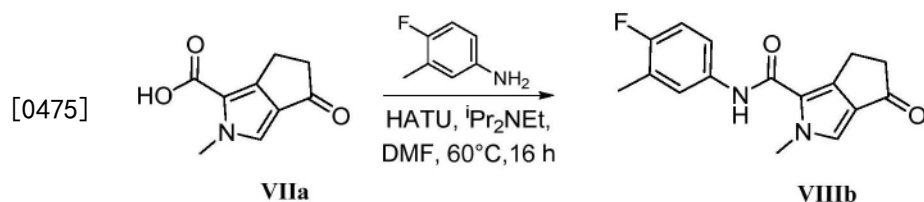
[0470] 由4-氨基-N-(3-氯-4-氟苯基)-2-甲基-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡咯-1-甲酰胺(IXa)和(R)-4-硝基苯基((5-氧代吡咯烷-2-基)甲基)以与上述类似的方式合成((R)-5-氧代吡咯烷-2-基)甲基(1-((3-氯-4-氟苯基)氨基甲酰基)-2-甲基-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡咯-4-基)氨基甲酸酯。随后通过SFC(沃特世SFC研究人员)分离非对映异构体。等度法,流动相MeOH:CO₂-40:60。柱:Chiralpak IC(30×250mm, 5 μ m),流速:90g/min。

[0471] ((R)-5-氧代吡咯烷-2-基)甲基(1-((3-氯-4-氟苯基)氨基甲酰基)-2-甲基-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡咯-4-基)氨基甲酸酯-非对映异构体I (120) LCMS:m/z实测值 449.2/451.2 $[M+H]^+$, RT=7.29min (方法A); 手性-SFC: RT=6.49min, Chiralpak IC-3 (150mm×4.6mm, 3 μ m); ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ 9.35 (bs, 1H), 7.92-7.94 (m, 1H), 7.64 (bs, 1H), 7.55-7.60 (m, 1H), 7.46 (bd, 1H), 7.37 (t, 1H), 6.80 (s, 1H), 4.78-4.82 (m, 1H), 3.89-3.97 (m, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.69-3.72 (m, 1H), 2.90-2.98 (m, 1H), 2.78-2.86 (m, 1H), 2.54-2.61 (m, 1H), 2.19-2.26 (m, 1H), 2.00-2.16 (m, 3H), 1.73-1.81 (m, 1H)。

[0472] ((R)-5-氧代吡咯烷-2-基)甲基(1-((3-氯-4-氟苯基)氨基甲酰基)-2-甲基-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡咯-4-基)氨基甲酸酯-非对映异构体II (121) LCMS:m/z实测值 449.2/451.2 $[M+H]^+$, RT=7.34min (方法A); 手性-SFC: RT=7.85min, Chiralpak IC-3 (150mm×4.6mm, 3 μ m); ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ 9.35 (bs, 1H), 7.92-7.94 (m, 1H), 7.64 (bs, 1H), 7.55-7.60 (m, 1H), 7.46 (bd, 1H), 7.37 (t, 1H), 6.80 (s, 1H), 4.78-4.82 (m, 1H), 3.89-3.97 (m, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.69-3.72 (m, 1H), 2.90-2.98 (m, 1H), 2.78-2.86 (m, 1H), 2.54-2.61 (m, 1H), 2.19-2.26 (m, 1H), 2.00-2.16 (m, 3H), 1.73-1.81 (m, 1H)。

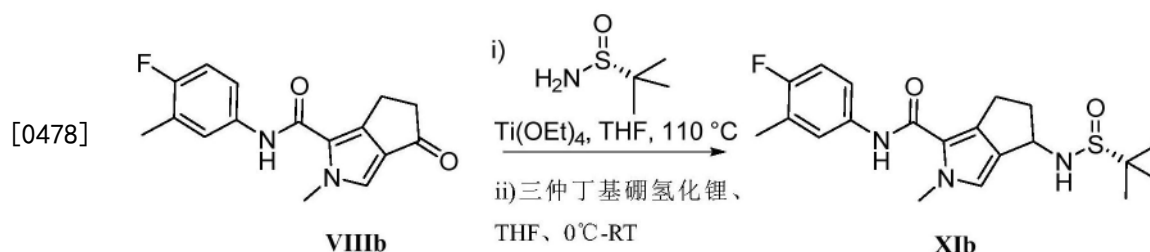
[0473] 实施例25: (1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)甲基(1-((4-氟-3-甲基苯基)氨基甲酰基)-2-甲基-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡咯-4-基)氨基甲酸酯(62)

[0474] N-(4-氟-3-甲基苯基)-2-甲基-4-氧代-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡咯-1-甲酰胺(VIIIb):



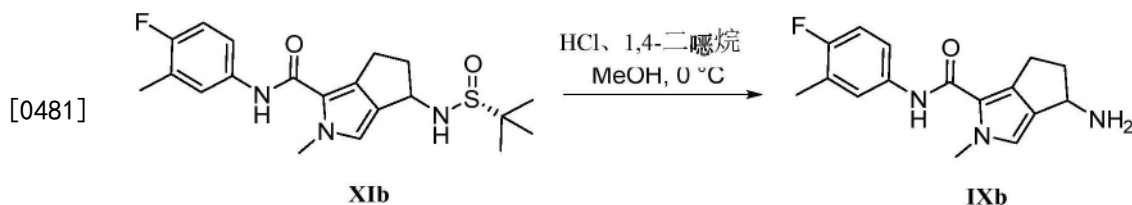
[0476] 在0℃下,向0.8g (3.9mmol, 1.0eq.) 2-甲基-4-氧代-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡咯-1-羧酸(VIIa)在9ml DMF中的溶液加入1.5g (11.8mmol, 3.0eq.) N,N-二异丙基乙胺,随后加入2.2g (7.5mmol, 1.5eq.) 氮杂苯并三唑四甲基脒六氟磷酸盐(HATU)和0.89g (5.9mmol, 1.2eq.) 3-氯-4-氟苯胺。然后将混合物在90℃下加热16小时。使该混合物冷却至室温,用100ml的冰冷的水稀释,并用3×50ml乙酸乙酯萃取。将合并的有机萃取物用50ml盐水洗涤,干燥(Na_2SO_4),并在真空下除去溶剂。通过快速色谱法纯化残余物(SiO_2 ,用20-30%乙酸乙酯的石油醚溶液的线性梯度洗脱),以提供1.0g (3.5mmol, 72%) N-(4-氟-3-甲基苯基)-2-甲基-4-氧代-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡咯-1-甲酰胺(VIIIb)。LCMS: m/z 实测值287.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$; ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 8.51 (bs, 1H), 7.56-7.59 (m, 1H), 7.44-7.49 (m, 2H), 7.10 (dd, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.12-3.16 (m, 2H), 2.72-2.76 (m, 2H), 2.22 (s, 3H)。

[0477] 4-(((R)-叔丁基亚磺酰基)氨基)-N-(4-氟-3-甲基苯基)-2-甲基-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡咯-1-甲酰胺(XIb):



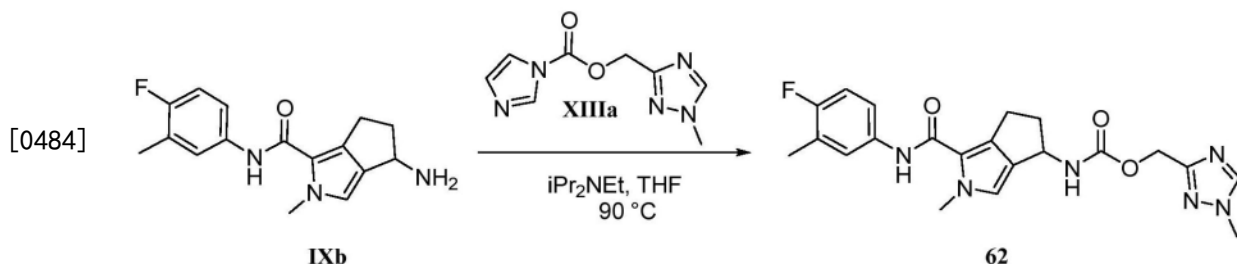
[0479] 在室温下向1.0g (3.49mmol, 1.0eq.) N-(4-氟-3-甲基苯基)-2-甲基-4-氧代-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡咯-1-甲酰胺(VIIIb)在10ml THF中的溶液加入0.63g (5.2mmol, 1.5eq.) (R)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺,随后加入4.1ml (18.1mmol, 5.0eq.) 四乙氧基钛。密封容器并在110℃下搅拌该混合物,持续16小时。然后将该混合物冷却至0℃,并用50ml冰冷的水稀释。通过Celite®过滤不均匀混合物,并将该垫用40ml乙酸乙酯洗涤。从滤液中分离出有机相,并将水性层用3×30ml乙酸乙酯萃取。将合并的有机萃取物用80ml盐水洗涤,干燥(Na_2SO_4),过滤,并在真空下除去溶剂。将残余物在0℃下在氮气气氛中重新溶解在10ml THF中,并在10min内逐滴加入18ml (18.0mmol, ~5eq.) 1M三叔丁基硼氢化锂的THF溶液。使该混合物升温至室温,并搅拌24小时。用50ml冰冷的水淬灭该反应并通过Celite®过滤所得的不均匀混合物。用3×50-ml乙酸乙酯萃取滤液并将合并的有机萃取物用50ml盐水洗涤,干燥(Na_2SO_4),过滤,并在真空下除去溶剂。通过快速色谱法(SiO_2 ,用60-90%乙酸乙酯的石油醚溶液的线性梯度洗脱)纯化残余物,以提供0.8g (2.04mmol, 58%) 4-(((R)-叔丁基亚磺酰基)氨基)-N-(4-氟-3-甲基苯基)-2-甲基-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡咯-1-甲酰胺(XIb),为非对映异构体的~7:1混合物。LCMS: m/z 实测值414.47 $[\text{M}+\text{H}]^+$, $\text{RT}=2.06, 2.12\text{min}$ 。

[0480] 4-氨基-N-(4-氟-3-甲基苯基)-2-甲基-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡咯-1-甲酰胺(IXb):



[0482] 在0℃下向0.6g (1.5mmol, 1.0eq.) 4-(((R)-叔丁基亚磺酰基)氨基)-N-(4-氟-3-甲基苯基)-2-甲基-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡咯-1-甲酰胺 (XIb) 在6ml甲醇中的溶液加入0.6ml的4M HCl的1,4-二噁烷溶液。使混合物升温至室温,并搅拌2小时。在真空下除去溶剂,并将残余物与10ml的1:4(v/v)乙酸乙酯:二乙醚一起研制。将所得残余物溶解在50ml的1:4(v/v)甲醇:二氯甲烷中,用2×30ml饱和碳酸氢钠溶液(2×30mL)洗涤,干燥(Na_2SO_4),过滤,并在真空下除去溶剂,以提供0.3g (1.04mmol, 67%) 4-氨基-N-(4-氟-3-甲基苯基)-2-甲基-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡咯-1-甲酰胺 (IXb), 为对映异构体的~7:1的混合物。

[0483] (1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)甲基(1-((4-氟-3-甲基苯基)氨基甲酰基)-2-甲基-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡咯-4-基)氨基甲酸酯 (62):

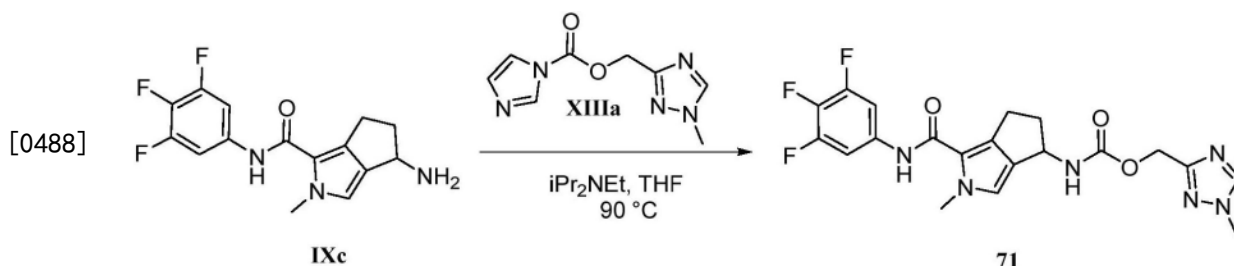


[0485] 在氮气气氛中,向0.3g (1.04mmol, 1.0eq.) 非外消旋(scalemic) 4-氨基-N-(4-氟-3-甲基苯基)-2-甲基-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡咯-1-甲酰胺 (IXb, 对映异构体的~7:1混合物) 和0.32g (1.56mmol, 1.5eq.) (1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)甲基1H-咪唑-1-羧酸酯 (XIIIa) 在5ml THF中的溶液加入0.4g (3.1mmol, 3.0eq.) N,N-二异丙基乙胺,并将混合物在90℃下加热16小时。用30ml冰冷的水淬灭该反应,并用3×50ml乙酸乙酯萃取。将合并的有机萃取物用40ml盐水洗涤,干燥(Na_2SO_4),过滤,在真空下除去溶剂。通过快速色谱法(SiO_2 , 用0-5%甲醇的二氯甲烷溶液的线性梯度洗脱)纯化残余物,以提供0.23g (0.54mmol, 51%) 非外消旋(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)甲基(1-((4-氟-3-甲基苯基)氨基甲酰基)-2-甲基-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡咯-4-基)氨基甲酸酯。LCMS: m/z 实测值427.44 $[\text{M}+\text{H}]^+$;手性SFC:12%+78%,RT分别=2.08和6.97min,柱:Chiralcel OJ-H(4.6×250mm, 5 μm)。

[0486] 随后通过制备型SCF(沃特世SFC研究人员)分离出主要对映异构体。方法:等度,流动相MeOH: CO_2 -35:65。柱:Chiralcel OJ-H(30×250mm, 5 μm),流速:70g/min,以提供92mg的(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)甲基(1-((4-氟-3-甲基苯基)氨基甲酰基)-2-甲基-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡咯-4-基)氨基甲酸酯一对映异构体II (62)。LCMS: m/z 实测值427.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$,RT=6.01min(方法A);HPLC:RT=7.12min(方法B);手性SFC:RT=6.93min,(柱:Chiralcel OJ-H(4.6×250mm, 5 μm)); ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.12(s, 1H), 8.43(s, 1H), 7.53-7.58(m, 2H), 7.43-7.47(m, 1H), 7.06(dd, 1H), 6.77(s, 1H), 4.97-5.02(m, 2H), 4.79-

4.82 (m, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 2.89-2.94 (m, 1H), 2.76-2.84 (m, 1H), 2.51-2.58 (m, 1H), 2.21 (s, 3H), 2.07-2.13 (m, 1H)。

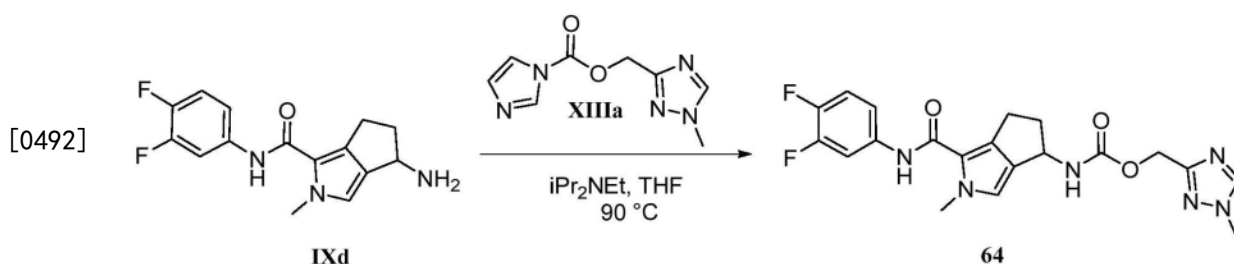
[0487] 实施例26: (1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)甲基(2-甲基-1-((3,4,5-三氟苯基)氨基甲酰基)-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡咯-4-基)氨基甲酸酯(71)



[0489] 由非外消旋4-氨基-2-甲基-N-(3,4,5-三氟苯基)-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡咯-1-甲酰胺(IXc,对映异构体的~3:1混合物)和(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)甲基1H-咪唑-1-羧酸酯(XIIIa)以与上述类似的方式合成(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)甲基(2-甲基-1-((3,4,5-三氟苯基)氨基甲酰基)-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡咯-4-基)氨基甲酸酯(71)。LCMS:m/z实测值449.1[M+H]⁺;手性SFC:25%+75%,RT分别=2.27和4.41min(柱:Chiralcel OJ-H(4.6×250mm,5μm))。

[0490] 随后通过制备型SCF(沃特世SFC研究人员)分离出主要对映异构体。方法:等度,流动相MeOH:CO₂-15:85。柱:Chiralcel OJ-H(30×250mm),5μm,流速:60g/min,以提供(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)甲基(2-甲基-1-((3,4,5-三氟苯基)氨基甲酰基)-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡咯-4-基)氨基甲酸酯一对映异构体II(71)。LCMS:m/z实测值449.1[M+H]⁺,RT=6.91min, (方法A);HPLC:RT=7.52min(方法B);手性SFC:RT=4.41min,柱:Chiralcel OJ-H(4.6×250mm,5μm);¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ9.49(s,1H),8.42(s,1H),7.55-7.60(m,3H),6.83(s,1H),4.98-5.02(m,2H),4.79-4.83(m,1H),3.84(s,3H),3.76(s,3H),2.90-2.97(m,1H),2.78-2.84(m,1H),2.52-2.61(m,1H),2.07-2.13(m,1H)。

[0491] 实施例27: (1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)甲基(1-((3,4-二氟苯基)氨基甲酰基)-2-甲基-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡咯-4-基)氨基甲酸酯(64)

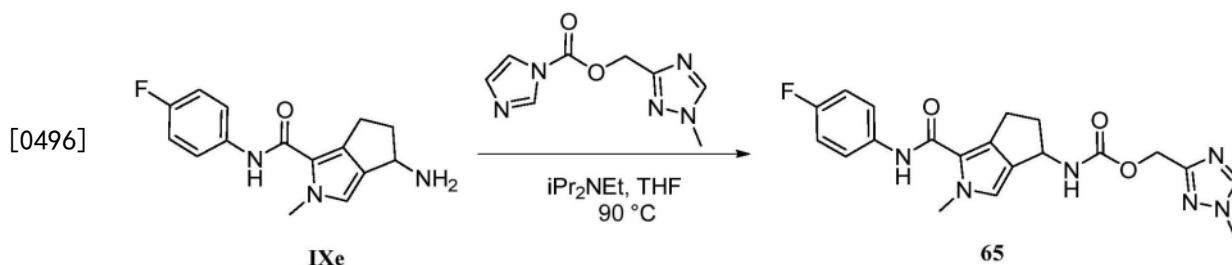


[0493] 由非外消旋4-氨基-N-(3,4-二氟苯基)-2-甲基-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡咯-1-甲酰胺(IXd,对映异构体的~10:1混合物)和(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)甲基-1H-咪唑-1-羧酸酯(XIIIa)以与上述类似的方式合成(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)甲基(1-((3,4-二氟苯基)氨基甲酰基)-2-甲基-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡咯-4-基)氨基甲酸酯。LCMS:m/z实测值431.4[M+H]⁺;手性SFC:90%+10%,RT分别=3.68和5.56min,柱:Chiralpak AD-H(4.6×250mm,5μm)。

[0494] 随后通过制备型SCF(沃特世SFC研究人员)分离出主要对映异构体。方法:等度,流

动相MeOH:CO₂-50:50。柱:Chiralpak AD-H(30×250mm), 5μm, 流速:90g/min, 以提供(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)甲基(1-((3,4-二氟苯基)氨基甲酰基)-2-甲基-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡咯-4-基)氨基甲酸酯一对映异构体I(64)。LCMS:m/z实测值431.50[M+H]⁺, RT=5.54min(方法A); HPLC:RT=7.07min(方法B); 手性SFC:RT=3.86min(柱:Chiralcel OJ-H(4.6×250mm, 5μm)); ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆): δ9.39(s, 1H), 8.43(s, 1H), 7.77-7.82(m, 1H), 7.59(m, 1H), 7.35-7.39(m, 2H), 6.81(s, 1H), 4.98-5.02(m, 2H), 4.79-4.82(m, 1H), 3.84(s, 3H), 3.76(s, 3H), 2.89-2.96(m, 1H), 2.77-2.84(m, 1H), 2.51-2.59(m, 1H), 2.07-2.12(m, 1H)。

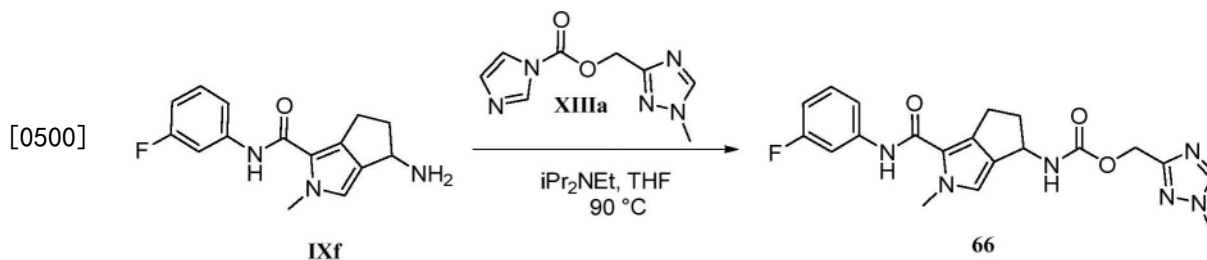
[0495] 实施例28: (1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)甲基(1-((4-氟苯基)氨基甲酰基)-2-甲基-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡咯-4-基)氨基甲酸酯(65)



[0497] 由非外消旋4-氨基-N-(4-氟苯基)-2-甲基-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡咯-1-甲酰胺(IXe, 对映异构体的~1:7混合物)和(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)甲基1H-咪唑-1-羧酸酯(XIIIa)以与上述类似的方式合成(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)甲基(1-((4-氟苯基)氨基甲酰基)-2-甲基-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡咯-4-基)氨基甲酸酯。LCMS:m/z实测值413.4[M+H]⁺; 手性SFC:12%+88%, RT分别=2.07和6.19min, 柱:Chiralcel OJ-H(4.6×250mm, 5μm)。

[0498] 随后通过制备型SCF(沃特世SFC研究人员)分离出主要对映异构体。方法:等度, 流动相MeOH:CO₂-40:60。柱:Chiralcel OJ-H(21×250mm), 5μm, 流速:90g/min, 以提供(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)甲基(1-((4-氟苯基)氨基甲酰基)-2-甲基-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡咯-4-基)氨基甲酸酯一对映异构体II(65)。LCMS:m/z实测值413.3[M+H]⁺, RT=5.70min(方法A); HPLC:RT=6.77min(方法B); 手性SFC:RT=6.19min, 柱:Chiralcel OJ-H(4.6×250mm, 5μm); ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆): δ9.24(s, 1H), 8.43(s, 1H), 7.62-7.66(m, 2H), 7.58(bd, 1H), 7.11-7.16(m, 2H), 6.78(s, 1H), 4.98-5.02(m, 2H), 4.79-4.83(m, 1H), 3.84(s, 3H), 3.76(s, 3H), 2.89-2.96(m, 1H), 2.78-2.84(m, 1H), 2.52-2.60(m, 1H), 2.07-2.13(m, 1H)。

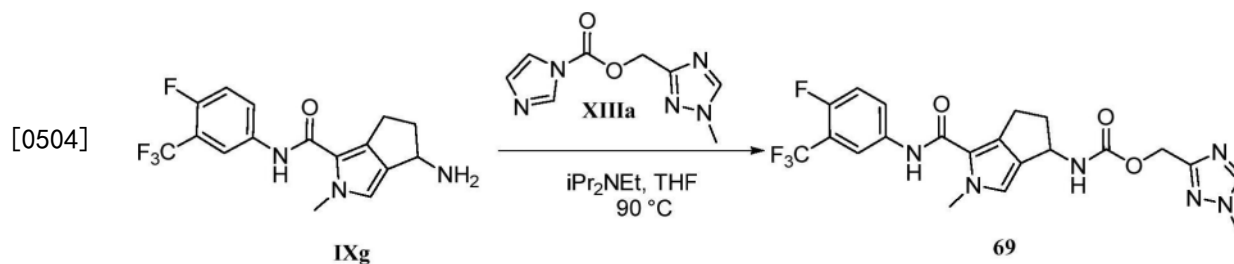
[0499] 实施例29: (1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)甲基(1-((3-氟苯基)氨基甲酰基)-2-甲基-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡咯-4-基)氨基甲酸酯(66)



[0501] 由非外消旋4-氨基-N-(3-氟苯基)-2-甲基-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡咯-1-甲酰胺(IXf,对映异构体的~1:7混合物)和(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)甲基1H-咪唑-1-羧酸酯(XIIIa)以与上述类似的方式合成(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)甲基(1-((3-氟苯基)氨基甲酰基)-2-甲基-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡咯-4-基)氨基甲酸酯。LCMS:m/z实测值413.4[M+H]⁺;手性SFC:13%+87%,RT分别=2.10和6.80min,柱:Chiralcel OJ-H(4.6×250mm,5μm)。

[0502] 随后通过制备型SCF(沃特世SFC研究人员)分离出主要对映异构体。方法:等度,流动相MeOH:CO₂-40:60。柱:Chiralcel OJ-H(21×250mm),5μm,流速:90g/min,以提供(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)甲基(1-((3-氟苯基)氨基甲酰基)-2-甲基-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡咯-4-基)氨基甲酸酯一对映异构体II(66)。LCMS:m/z实测值413.3[M+H]⁺,RT=5.39min(方法A);HPLC:RT=6.77min(方法B);手性SFC:RT=6.91min,柱:Chiralcel OJ-H(4.6×250mm,5μm);¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆):δ9.39(s,1H),8.43(s,1H),7.58-7.62(m,2H),7.38-7.41(m,1H),7.29-7.35(m,1H),6.82-6.87(m,1H),6.81(s,1H),4.98-5.02(m,2H),4.79-4.83(m,1H),3.84(s,3H),3.77(s,3H),2.90-2.97(m,1H),2.78-2.48(m,1H),2.52-2.61(m,1H),2.07-2.13(m,1H)。

[0503] 实施例30:(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)甲基(1-((4-氟-3-(三氟甲基)苯基)氨基甲酰基)-2-甲基-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡咯-4-基)氨基甲酸酯(69)

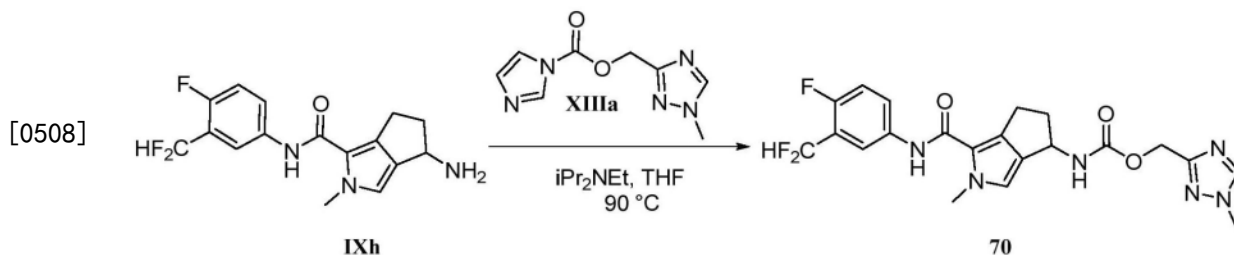


[0505] 由非外消旋4-氨基-N-(4-氟-3-(三氟甲基)苯基)-2-甲基-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡咯-1-甲酰胺(IXg,对映异构体的~1:10混合物)和(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)甲基1H-咪唑-1-羧酸酯(XIIIa)以与上述类似的方式合成(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)甲基(1-((4-氟-3-(三氟甲基)苯基)氨基甲酰基)-2-甲基-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡咯-4-基)氨基甲酸酯。LCMS:m/z实测值413.4[M+H]⁺;手性SFC:8%+92%,RT分别=2.34和3.37min,柱:Chiralcel OJ-H(4.6×250mm,5μm)。

[0506] 随后通过制备型SCF(沃特世SFC研究人员)分离出主要对映异构体。方法:等度,流动相MeOH:CO₂-15:85。柱:Chiralcel OJ-H(30×250mm),5μm,流速:90g/min,以提供(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)甲基(1-((4-氟-3-(三氟甲基)苯基)氨基甲酰基)-2-甲基-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡咯-4-基)氨基甲酸酯一对映异构体II(69)。LCMS:m/z实测值481.3[M+H]⁺,RT=7.65min(方法A);HPLC:RT=6.77min(方法B);手性SFC:RT=3.21min,柱:Chiralcel OJ-H(4.6×250mm,5μm);¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆):δ9.48(s,1H),8.42(s,1H),8.11-8.14(m,1H),7.90-7.93(m,1H),7.58(bd,1H),7.44-7.49(m,1H),6.82(s,1H),4.96-5.03(m,2H),4.79-4.83(m,1H),3.84(s,3H),3.77(s,3H),2.92-2.98(m,1H),2.80-2.86(m,1H),2.52-2.61(m,1H),2.07-2.14(m,1H)。

[0507] 实施例31:(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)甲基(1-((3-(二氟甲基)-4-氟苯基)氨基

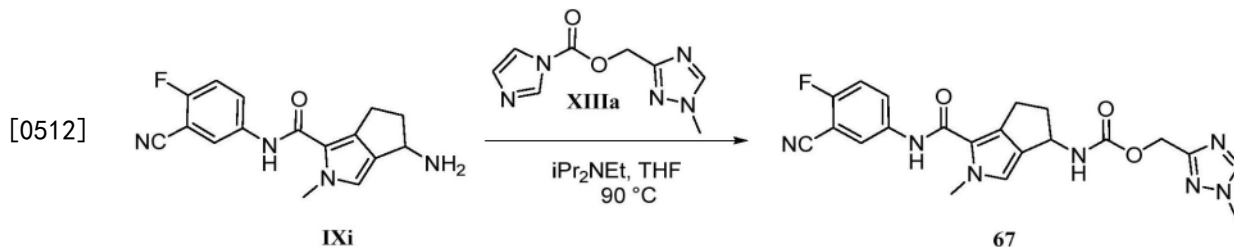
基甲酰基)-2-甲基-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡咯-4-基)氨基甲酸酯(70)



[0509] 由非外消旋4-氨基-N-(4-氟-3-(二氟甲基)苯基)-2-甲基-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡咯-1-甲酰胺(IXh,对映异构体的~1:10混合物)和(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)甲基1H-咪唑-1-羧酸酯(XIIIa)以与上述类似的方式合成(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)甲基(1-((3-(二氟甲基)-4-氟苯基)氨基甲酰基)-2-甲基-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡咯-4-基)氨基甲酸酯。

[0510] 随后通过制备型SCF(沃特世SFC研究人员)分离出主要对映异构体。方法:等度,流动相MeOH:CO₂-15:85。柱:Chiralcel OD-3(30×250mm),5μm,流速:90g/min,以提供(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)甲基(1-((4-氟-3-(二氟甲基)氨基甲酰基)-2-甲基-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡咯-4-基)氨基甲酸酯一对映异构体II(70)。LCMS:m/z实测值463.3[M+H]⁺,RT=6.12min(方法A);HPLC:RT=7.15min(方法B);手性SFC:RT=1.25min(柱:Chiralcel OD-3(4.6×250mm,5μm));¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆):δ9.39(s,1H),8.42(s,1H),7.97-7.99(m,1H),7.75-7.79(m,1H),7.58(bd,1H),7.29-7.35(m,1H),7.20(dd,1H),6.80(s,1H),4.98-5.02(m,2H),4.79-4.83(m,1H),3.84(s,3H),3.77(s,3H),2.91-2.98(m,1H),2.79-2.85(m,1H),2.52-2.61(m,1H),2.08-2.13(m,1H)。

[0511] 实施例32:(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)甲基(1-((3-氰基-4-氟苯基)氨基甲酰基)-2-甲基-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡咯-4-基)氨基甲酸酯(67)

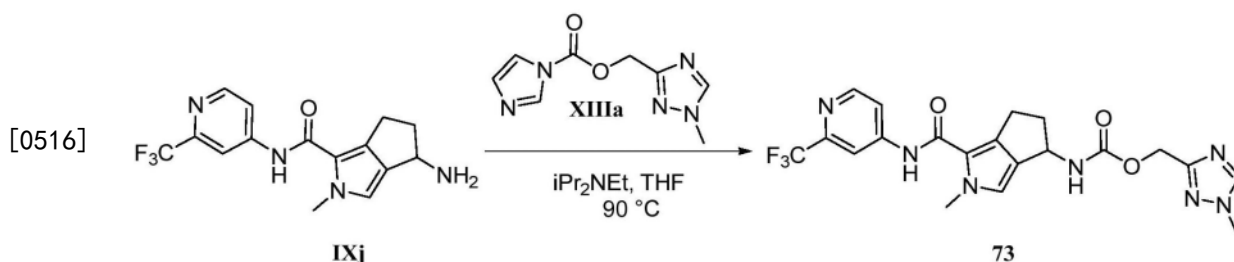


[0513] 由非外消旋4-氨基-N-(3-氰基-4-氟苯基)-2-甲基-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡咯-1-甲酰胺(IXi)和(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)甲基1H-咪唑-1-羧酸酯(XIIIa)以与上述类似的方式合成(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)甲基(1-((3-氰基-4-氟苯基)氨基甲酰基)-2-甲基-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡咯-4-基)氨基甲酸酯。

[0514] 随后通过制备型SCF(沃特世SFC研究人员)分离出主要对映异构体。方法:等度,流动相MeOH:CO₂-15:85。柱:Chiralcel OD-3(30×250mm),5μm,流速:90g/min,以提供(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)甲基(1-((3-氰基-4-氟苯基)氨基甲酰基)-2-甲基-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡咯-4-基)氨基甲酸酯一对映异构体II(67)。LCMS:m/z实测值438.3[M+H]⁺,RT=5.43min(方法A);HPLC:RT=6.82min(方法B);手性SFC:RT=6.27min,柱:Chiralpak IC-3(4.6×250mm,5μm);¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆):δ9.49(s,1H),8.43(s,1H),8.12-8.14(m,1H),7.91-7.95(m,1H),7.60(d,1H),7.50(t,1H),6.83(s,1H),4.97-5.02(m,

2H), 4.79-4.83 (m, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 2.91-2.98 (m, 1H), 2.77-2.85 (m, 1H), 2.52-2.61 (m, 1H), 2.07-2.14 (m, 1H)。

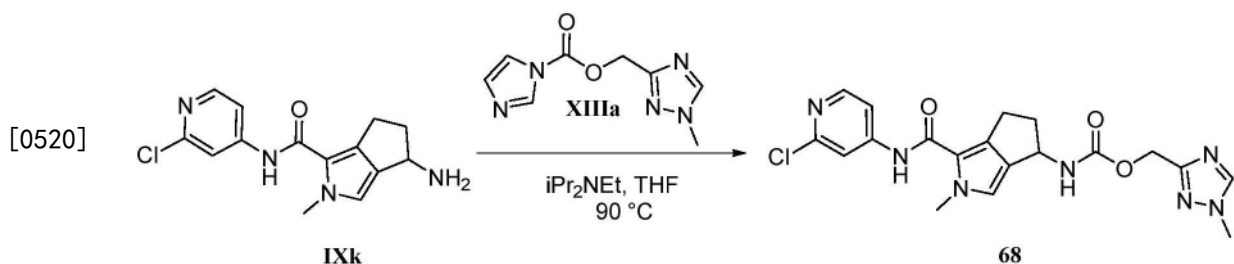
[0515] 实施例33: (1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基) 甲基 (2-甲基-1-((2-(三氟甲基)吡啶-4-基)氨基甲酰基)-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡咯-4-基) 氨基甲酸酯 (73)



[0517] 由非外消旋4-氨基-2-甲基-N-(2-(三氟甲基)吡啶-4-基)-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡咯-1-甲酰胺 (IXj, 对映异构体的~9:1混合物) 和 (1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基) 甲基 1H-咪唑-1-羧酸酯 (XIIIa) 以与上述类似的方式合成 (1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基) 甲基 (2-甲基-1-((2-(三氟甲基)吡啶-4-基)氨基甲酰基)-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡咯-4-基) 氨基甲酸酯。LCMS:m/z实测值464.08[M+H]⁺; 手性SFC:92%+8%, RT分别=4.23和5.67min, 柱:Chiralcel OD-H(4.6×250mm, 5μm)。

[0518] 随后通过制备型SCF(沃特世SFC研究人员) 分离出主要对映异构体。方法:等度, 流动相MeOH:CO₂-10:90。柱:Chiralcel OD-H(21×250mm, 5μm), 流速:70g/min, 以提供((1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基) 甲基 (2-甲基-1-((2-(三氟甲基)吡啶-4-基)氨基甲酰基)-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡咯-4-基) 氨基甲酸酯一对映异构体I (73)。LCMS:m/z实测值464.3[M+H]⁺, RT=6.44min(方法A); HPLC:RT=6.76min(方法B); 手性SFC:RT=4.52min, 柱:Chiralcel OD-H(4.6×250mm, 5μm); ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆):δ9.86(s, 1H), 8.58(d, 1H), 8.43(d, 1H), 8.15(s, 1H), 7.86(d, 1H), 7.61(bs, 1H), 6.89(s, 1H), 4.95-5.02(m, 2H), 4.79-4.83(m, 1H), 3.84(s, 3H), 3.79(s, 3H), 2.94-3.01(m, 1H), 2.82-2.88(m, 1H), 2.54-2.61(m, 1H), 2.08-2.15(m, 1H)。

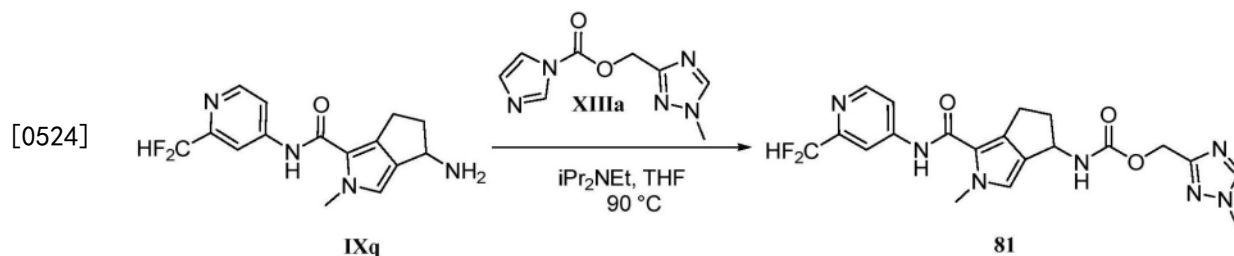
[0519] 实施例34: (1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基) 甲基 (1-((2-氯吡啶-4-基)氨基甲酰基)-2-甲基-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡咯-4-基) 氨基甲酸酯 (68)



[0521] 由非外消旋4-氨基-2-甲基-N-(2-氯吡啶-4-基)-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡咯-1-甲酰胺 (IXk, 对映异构体的~1:3混合物) 和 (1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基) 甲基 1H-咪唑-1-羧酸酯 (XIIIa) 以与上述类似的方式合成 (1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基) 甲基 (1-((2-氯吡啶-4-基)氨基甲酰基)-2-甲基-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡咯-4-基) 氨基甲酸酯。LCMS:m/z实测值430.3/432.3[M+H]⁺; 手性SFC:25%+75%, RT分别=2.95和5.91min, 柱:Chiralcel OJ-H(4.6×250mm, 5μm)。

[0522] 随后通过制备型SCF(沃特世SFC研究人员)分离出主要对映异构体。方法:等度,流动相MeOH:CO₂-25:75。柱:Chiralcel OD-H(21×250mm,5μm),流速:60g/min(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)甲基(1-((2-氯吡啶-4-基)氨基甲酰基)-2-甲基-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡咯-4-基)氨基甲酸酯一对映异构体II(68)。LCMS:m/z实测值430.3/432.3[M+H]⁺, RT=6.08min(方法A);HPLC:RT=6.31min(方法B);手性SFC:RT=5.86min(柱:Chiralcel OJ-H(4.6×250mm,5μm));¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆):δ9.76(s,1H),8.43(s,1H),8.23(d,1H),7.76(d,1H),7.56-7.61(m,2H),6.88(s,1H),4.99(s,2H),4.79-4.82(m,1H),3.84(s,3H),3.78(s,3H),2.89-2.96(m,1H),2.77-2.84(m,1H),2.51-2.59(m,1H),2.13-2.07(m,1H)。

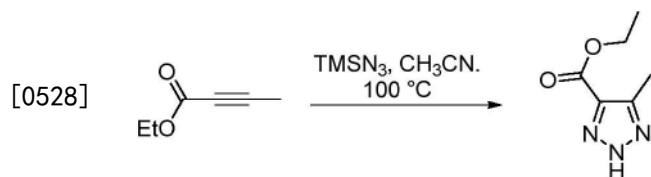
[0523] 实施例35:(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)甲基(1-((2-(二氟甲基)吡啶-4-基)氨基甲酰基)-2-甲基-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡咯-4-基)氨基甲酸酯(81)



[0525] 由非外消旋4-氨基-N-(2-(二氟甲基)吡啶-4-基)-2-甲基-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡咯-1-甲酰胺(IXq,对映异构体的~1:15混合物)和(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)甲基1H-咪唑-1-羧酸酯(XIIIa)以与上述类似的方式合成(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)甲基(1-((2-(二氟甲基)吡啶-4-基)氨基甲酰基)-2-甲基-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡咯-4-基)氨基甲酸酯。随后通过制备型SCF(沃特世SFC研究人员)分离出主要对映异构体。方法:等度,流动相MeOH:CO₂-25:75。柱:Chiralcel OX-H(21×250mm),5μm,流速:60g/min,以提供(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)甲基(1-((2-(二氟甲基)吡啶-4-基)氨基甲酰基)-2-甲基-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡咯-4-基)氨基甲酸酯一对映异构体II(81)。LCMS:m/z实测值446.4[M+H]⁺,RT=5.91min(方法A);HPLC:RT=6.31min(方法B);手性SFC:RT=14.79min,柱:Chiralcel OX-H(4.6×250mm,5μm);¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆):δ9.77(s,1H),8.50(d,1H),8.42(s,1H),7.98(s,1H),7.74(d,1H),7.61(d,1H),6.75-7.03(m,2H),4.99(q,2H),4.79-4.83(m,1H),3.84(s,3H),3.79(s,3H),2.93-2.99(m,1H),2.83-2.91(m,1H),2.50-2.61(m,1H),2.07-2.13(m,1H)。

[0526] 实施例36:(5-甲基-2H-1,2,3-三唑-4-基)甲基(1-((3-氯-4-氟苯基)氨基甲酰基)-2-甲基-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡咯-4-基)氨基甲酸酯(138,139)

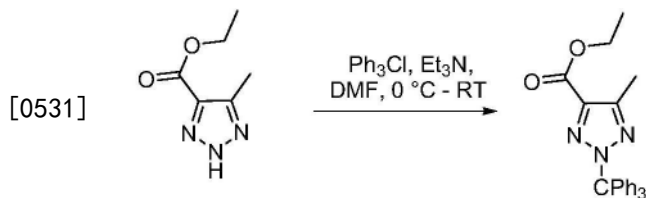
[0527] 5-甲基-2H-1,2,3-三唑-4-羧酸乙酯



[0529] 将含有16ml THF中的1.6g(14.28mmol,1.0eq.)丁-2-炔酸乙酯和5.8g(35.74mmol,7.0eq.)叠氮基三甲基硅烷的密闭管加热至100℃,持续30小时。使该混合物冷

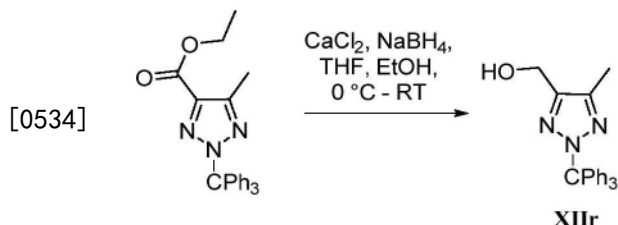
却至室温,并在真空下除去溶剂。将残余物悬浮在40ml水中,并用3×40ml乙酸乙酯萃取。将合并的有机萃取物用30ml水、40ml盐水洗涤,干燥(Na_2SO_4),并在真空下除去溶剂。纯化残余物通过MPLC (REVELERIS®硅胶柱,用0-30%乙酸乙酯的石油醚溶液的的线性梯度洗脱),以提供0.5g 5-甲基-2H-1,2,3-三唑-4-羧酸乙酯。LCMS: m/z 实测值155.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$; ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 4.44 (q, 2H), 2.64 (s, 3H), 1.40 (t, 3H)。上述详细反应分多个批次进行,结果一致。

[0530] 5-甲基-2-三苯甲基-2H-1,2,3-三唑-4-羧酸乙酯



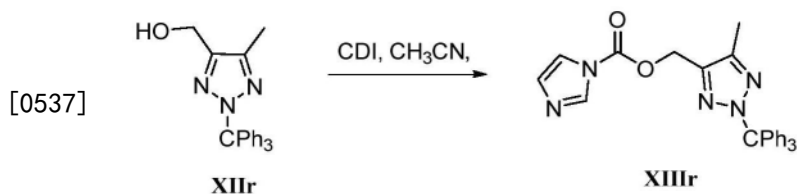
[0532] 在 0°C 下,向1.9g (12.3mmol, 1.0eq.) 5-甲基-2H-1,2,3-三唑-4-羧酸乙酯在19ml DMF中的溶液加入5.2mL (36.77mmol, 3.0eq.) 三乙胺,随后加入3.4g (12.3mmol, 1.0eq.) 三苯甲基氯。然后使该混合物升温至室温,并搅拌20小时。用50ml冰冷的水稀释该反应,并用3×80mL乙酸乙酯萃取。干燥(Na_2SO_4)合并的有机萃取物,过滤,并在真空下除去溶剂。将残余物与20mL 5:1v/v正戊烷:二乙醚混合物一起研制,以提供1.1g 5-甲基-2-三苯甲基-2H-1,2,3-三唑-4-羧酸乙酯。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 7.25-7.33 (m, 9H), 7.09-7.13 (m, 6H), 4.32-4.42 (m, 2H), 2.50 (s, 3H), 1.34-1.38 (t, 3H)。上述详细反应分多个批次进行,结果一致。

[0533] (5-甲基-2-三苯甲基-2H-1,2,3-三唑-4-基)甲醇 (XIIr)



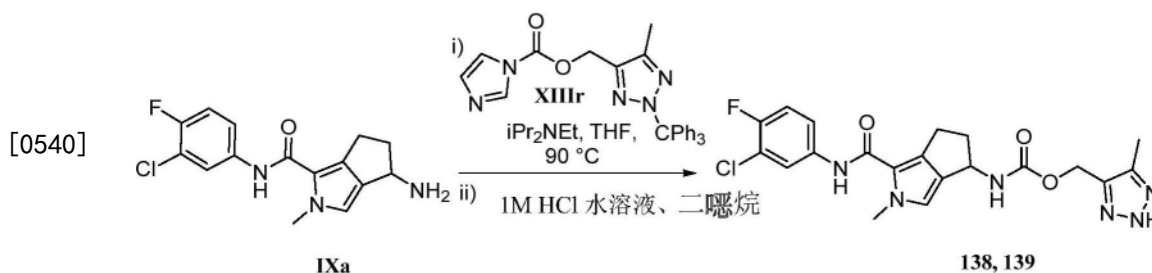
[0535] 在 0°C 下在氮气气氛中,向1.1g (2.76mmol, 1.0eq.) 5-甲基-2-三苯甲基-2H-1,2,3-三唑-4-羧酸乙酯在10mL 1:1v/v THF:乙醇中的溶液加入0.62g (5.54mmol, 2.0eq.) 氯化钙,随后在约5min内分批加入0.53g (13.9mmol, 4.0eq.) 硼氢化钠。然后使该混合物升温至室温,并搅拌3小时。通过加入40ml冰冷的水淬灭该反应,并用3×75mL乙酸乙酯萃取。将合并的有机萃取物用80mL盐水洗涤,干燥(Na_2SO_4),过滤,并在真空下除去溶剂。通过MPLC (REVELERIS®硅胶柱,用10-40%乙酸乙酯/石油醚的线性梯度洗脱)纯化残余物,以提供0.4g (1.13mmol, 41%) (5-甲基-2-三苯甲基-2H-1,2,3-三唑-4-基)甲醇 (XIIr)。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 7.25-7.31 (m, 9H), 7.10-7.15 (m, 6H), 4.69 (d, 2H), 2.32 (s, 3H), 1.73 (t, 1H)。

[0536] (5-甲基-2-三苯甲基-2H-1,2,3-三唑-4-基)甲基1H-咪唑-1-羧酸酯 (XIIIr)



[0538] 向0.4g (1.126mmol, 1.0eq.) (5-甲基-2-三苯甲基-2H-1,2,3-三唑-4-基) 甲醇 (XIIr) 在4ml乙腈中的溶液加入0.28g (1.69mmol, 1.5eq.) 1,1'-羰基二咪唑,并将该混合物在室温下搅拌3小时。在真空下除去溶剂,并将残余物悬浮在30ml冰冷的水中,并用2×30ml乙酸乙酯萃取。将合并的有机萃取物用30ml盐水洗涤,干燥(Na_2SO_4),过滤,并在真空下除去溶剂,以提供(5-甲基-2-三苯甲基-2H-1,2,3-三唑-4-基) 甲基1H-咪唑-1-羧酸酯(XIIIr)。

[0539] (5-甲基-2H-1,2,3-三唑-4-基) 甲基(1-((3-氯-4-氟苯基) 氨基甲酰基)-2-甲基-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡咯-4-基) 氨基甲酸酯(138, 139)

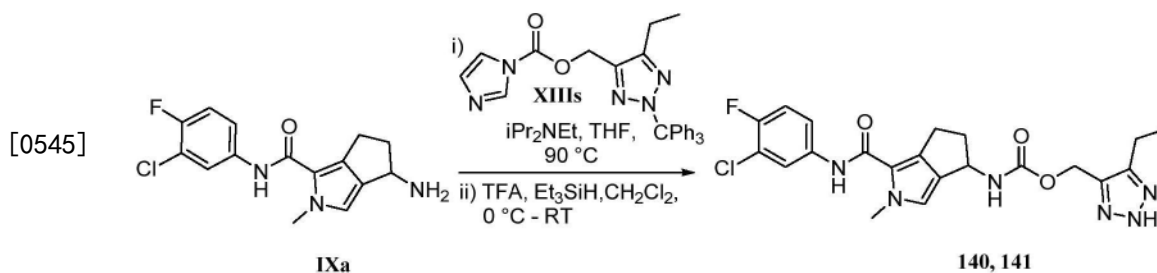


[0541] 由4-氨基-N-(3-氯-4-氟苯基)-2-甲基-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡咯-1-甲酰胺 (IXa) 和(5-甲基-2-三苯甲基-2H-1,2,3-三唑-4-基) 甲基1H-咪唑-1-羧酸酯(XIIIr) 以与上述类似的方式合成(5-甲基-2H-1,2,3-三唑-4-基) 甲基(1-((3-氯-4-氟苯基) 氨基甲酰基)-2-甲基-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡咯-4-基) 氨基甲酸酯,随后进行酸介导的脱三苯甲基反应。随后通过SFC分离对映异构体。方法:等度,流动相 $\text{MeOH}:\text{CO}_2$ -30:70。柱:Chiralpak AD-H(30×250mm, 5 μm),流速:70g/min。

[0542] (5-甲基-2H-1,2,3-三唑-4-基) 甲基(1-((3-氯-4-氟苯基) 氨基甲酰基)-2-甲基-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡咯-4-基) 氨基甲酸酯一对映异构体I (138)。LCMS: m/z 实测值447.1/449.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$, RT=4.19min(方法A);HPLC:RT=7.69min(方法B);手性SFC:RT=2.16min,柱:Chiralpak AD-H(4.6×250mm, 5 μm); ^1H NMR(400MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 14.74(bs, 1H), 9.35(s, 1H), 7.91-7.94(m, 1H), 7.55-7.59(m, 1H), 7.54(d, 1H), 7.36(t, 1H), 6.79(s, 1H), 5.04-5.08(m, 2H), 4.78-4.82(m, 1H), 3.76(s, 3H), 2.91-2.97(m, 1H), 2.77-2.84(m, 1H), 2.54-2.61(m, 1H), 2.27(s, 3H), 2.05-2.11(m, 1H)。

[0543] (5-甲基-2H-1,2,3-三唑-4-基) 甲基(1-((3-氯-4-氟苯基) 氨基甲酰基)-2-甲基-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡咯-4-基) 氨基甲酸酯一对映异构体II (139) LCMS: m/z 实测值447.1/449.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$, RT=4.19min(方法A);HPLC:RT=7.68min(方法B);手性SFC:RT=5.67min,柱:Chiralpak AD-H(4.6×250mm, 5 μm); ^1H NMR(400MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 14.74(bs, 1H), 9.35(s, 1H), 7.91-7.94(m, 1H), 7.55-7.59(m, 1H), 7.54(d, 1H), 7.36(t, 1H), 6.79(s, 1H), 5.04-5.08(m, 2H), 4.78-4.82(m, 1H), 3.76(s, 3H), 2.91-2.97(m, 1H), 2.77-2.84(m, 1H), 2.54-2.61(m, 1H), 2.27(s, 3H), 2.05-2.11(m, 1H)。

[0544] 实施例37:(5-乙基-2H-1,2,3-三唑-4-基) 甲基(1-((3-氯-4-氟苯基) 氨基甲酰基)-2-甲基-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡咯-4-基) 氨基甲酸酯(140, 141)

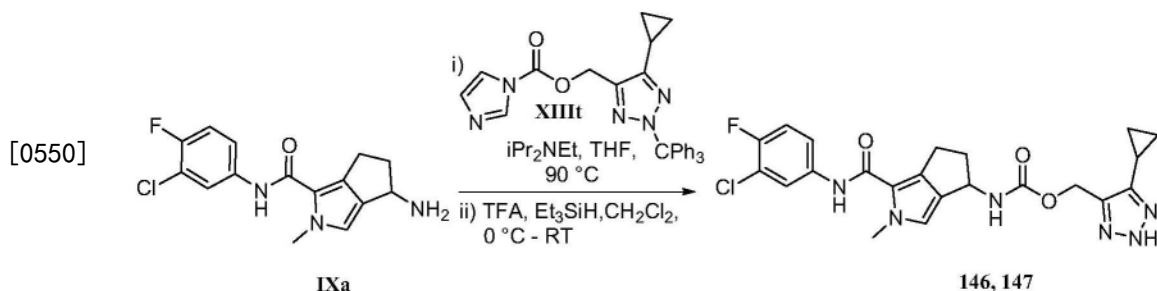


[0546] 由4-氨基-N-(3-氯-4-氟苯基)-2-甲基-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡咯-1-甲酰胺 (IXa) 和 (5-乙基-2-三苯甲基-2H-1,2,3-三唑-4-基) 甲基 1H-咪唑-1-羧酸酯 (XIIIIs) 以与上述类似的方式合成 (5-乙基-2H-1,2,3-三唑-4-基) 甲基 (1-((3-氯-4-氟苯基) 氨基甲酰基)-2-甲基-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡咯-4-基) 氨基甲酸酯, 随后进行酸介导的脱三苯甲基反应。随后通过SFC分离对映异构体。方法: 等度, 流动相MeOH:CO₂-25:75。柱: Chiralcel OJ-H(30×250mm, 5μm), 流速=90g/min。

[0547] (5-乙基-2H-1,2,3-三唑-4-基) 甲基 (1-((3-氯-4-氟苯基) 氨基甲酰基)-2-甲基-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡咯-4-基) 氨基甲酸酯一对映异构体I (140) LCMS:m/z实测值461.1/463.2[M+H]⁺, RT=4.44min (方法A); HPLC:RT=7.94min (方法B); 手性SFC:RT=1.36min, 柱:Chiralcel OJ-3(4.6×250mm, 5μm); ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ9.34(s, 1H), 7.91-7.94(m, 1H), 7.55-7.59(m, 1H), 7.51(d, 1H), 7.36(t, 1H), 6.79(s, 1H), 5.06-5.09(m, 2H), 4.78-4.82(m, 1H), 3.76(s, 3H), 2.91-2.97(m, 1H), 2.77-2.84(m, 1H), 2.69(q, 2H), 2.54-2.61(m, 1H), 2.05-2.11(m, 1H), 1.17(t, 3H)。

[0548] (5-乙基-2H-1,2,3-三唑-4-基) 甲基 (1-((3-氯-4-氟苯基) 氨基甲酰基)-2-甲基-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡咯-4-基) 氨基甲酸酯一对映异构体II (141) LCMS:m/z实测值461.1/463.2[M+H]⁺, RT=4.44min (方法A); HPLC:RT=7.94min (方法B); 手性SFC:RT=2.97min, 柱:Chiralcel OJ-3(4.6×250mm, 5μm); ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ9.34(s, 1H), 7.91-7.94(m, 1H), 7.55-7.59(m, 1H), 7.51(d, 1H), 7.36(t, 1H), 6.79(s, 1H), 5.06-5.09(m, 2H), 4.78-4.82(m, 1H), 3.76(s, 3H), 2.91-2.97(m, 1H), 2.77-2.84(m, 1H), 2.69(q, 2H), 2.54-2.61(m, 1H), 2.05-2.11(m, 1H), 1.17(t, 3H)。

[0549] 实施例38: (5-环丙基-2H-1,2,3-三唑-4-基) 甲基 (1-((3-氯-4-氟苯基) 氨基甲酰基)-2-甲基-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡咯-4-基) 氨基甲酸酯 (146, 147)



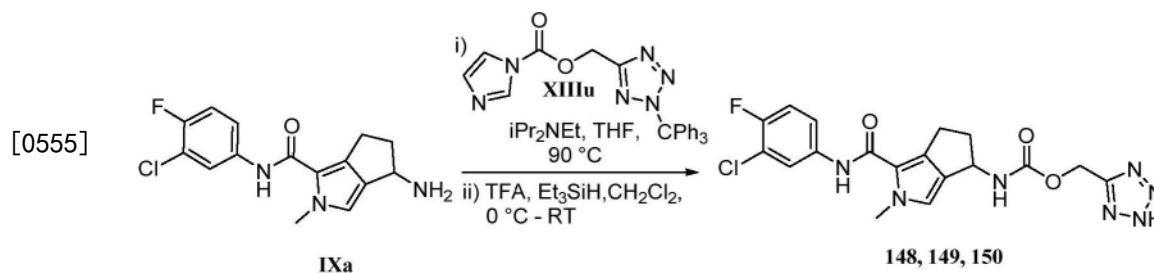
[0551] 由4-氨基-N-(3-氯-4-氟苯基)-2-甲基-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡咯-1-甲酰胺 (IXa) 和 (5-环丙基-2-三苯甲基-2H-1,2,3-三唑-4-基) 甲基 1H-咪唑-1-羧酸酯 (XIIIIt) 以与上述类似的方式合成 (5-环丙基-2H-1,2,3-三唑-4-基) 甲基 (1-((3-氯-4-氟苯基) 氨基甲酰基)-2-甲基-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡咯-4-基) 氨基甲酸酯, 随后进行酸介导的脱三苯甲基反应。随后通过SFC分离对映异构体。方法: 等度, 流动相MeOH:CO₂-

25:75。柱:Chiralcel OJ-H(30×250mm,5 μ m),流速:60g/min。

[0552] (5-乙基-2H-1,2,3-三唑-4-基)甲基(1-((3-氯-4-氟苯基)氨基甲酰基)-2-甲基-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡咯-4-基)氨基甲酸酯一对映异构体I(146)LCMS:m/z实测值473.1/475.2[M+H]⁺,RT=4.62min(方法A);HPLC:RT=8.07min(方法B);手性SFC:RT=1.83min,柱:Chiralcel OJ-3(4.6×250mm,5 μ m);¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆): δ 9.35(s,1H),7.91-7.94(m,1H),7.53-7.59(m,2H),7.36(t,1H),6.79(s,1H),5.12(s,2H),4.78-4.82(m,1H),3.76(s,3H),2.91-2.97(m,1H),2.77-2.84(m,1H),2.54-2.61(m,1H),2.05-2.12(m,1H),1.98-2.04(m,1H),0.92-0.96(m,2H),0.75-0.79(m,2H)。

[0553] (5-乙基-2H-1,2,3-三唑-4-基)甲基(1-((3-氯-4-氟苯基)氨基甲酰基)-2-甲基-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡咯-4-基)氨基甲酸酯一对映异构体II(147)LCMS:m/z实测值473.1/475.2[M+H]⁺,RT=4.63min(方法A);HPLC:RT=8.07min(方法B);手性SFC:RT=3.86min,柱:Chiralcel OJ-3(4.6×250mm,5 μ m);¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆): δ 9.35(s,1H),7.91-7.94(m,1H),7.53-7.59(m,2H),7.36(t,1H),6.79(s,1H),5.12(s,2H),4.78-4.82(m,1H),3.76(s,3H),2.91-2.97(m,1H),2.77-2.84(m,1H),2.54-2.61(m,1H),2.05-2.12(m,1H),1.98-2.04(m,1H),0.92-0.96(m,2H),0.75-0.79(m,2H)。

[0554] 实施例39:(2H-四唑-5-基)甲基(1-((3-氯-4-氟苯基)氨基甲酰基)-2-甲基-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡咯-4-基)氨基甲酸酯(148,149,150)



[0556] 由4-氨基-N-(3-氯-4-氟苯基)-2-甲基-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡咯-1-甲酰胺(IXa)和(2-三苯甲基-2H-四唑-5-基)甲基1H-咪唑-1-羧酸酯(XIIIu)以与上述类似的方式合成外消旋(2H-四唑-5-基)甲基(1-((3-氯-4-氟苯基)氨基甲酰基)-2-甲基-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡咯-4-基)氨基甲酸酯(148),随后进行酸介导的脱三苯甲基反应。随后通过SFC分离对映异构体。方法:等度,流动相MeOH:CO₂-15:85。柱:Chiralpak IG(30×250mm),5 μ m,流速:60g/min。

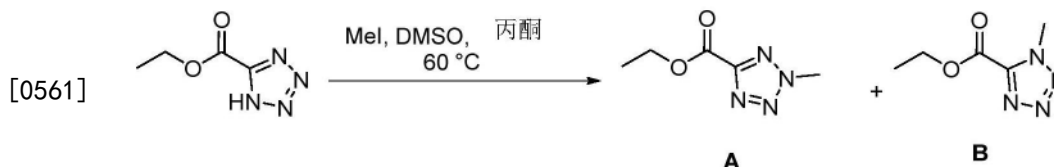
[0557] (2H-四唑-5-基)甲基(1-((3-氯-4-氟苯基)氨基甲酰基)-2-甲基-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡咯-4-基)氨基甲酸酯一对映异构体I(149)LCMS:m/z实测值434.1/436.1[M+H]⁺;手性SFC:RT=2.04min,柱:Chiralpak IG-3(4.6×250mm,5 μ m);¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆): δ 9.35(s,1H),7.91-7.94(m,1H),7.55-7.59(m,1H),7.33-7.43(m,2H),6.81(s,1H),5.06(s,2H),4.79-4.82(m,1H),3.76(s,3H),2.91-2.96(m,1H),2.78-2.83(m,1H),2.45-2.58(m,1H),2.07-2.13(m,1H)。

[0558] (2H-四唑-5-基)甲基(1-((3-氯-4-氟苯基)氨基甲酰基)-2-甲基-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡咯-4-基)氨基甲酸酯一对映异构体II(150)LCMS:m/z实测值434.1/436.1[M+H]⁺;手性SFC:RT=2.65min,柱:Chiralpak IG-3(4.6×250mm,5 μ m);¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆): δ 9.35(s,1H),7.91-7.94(m,1H),7.55-7.59(m,1H),7.33-7.43(m,2H),6.81(s,

1H), 5.06 (s, 2H), 4.79-4.82 (m, 1H), 3.76 (s, 3H), 2.91-2.96 (m, 1H), 2.78-2.83 (m, 1H), 2.45-2.58 (m, 1H), 2.07-2.13 (m, 1H)。

[0559] 实施例40: (1-甲基-1H-四唑-5-基) 甲基 (1-((3-氯-4-氟苯基) 氨基甲酰基)-2-甲基-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡咯-4-基) 氨基甲酸酯 (144, 145)

[0560] 2-甲基-2H-四唑-5-羧酸乙酯 (A) 和1-甲基-1H-四唑-5-羧酸乙酯 (B)

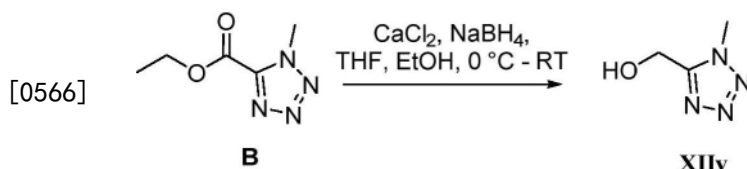


[0562] 向4.0g (31.3mmol, 1.0eq.) 1H-四唑-5-羧酸乙酯在20ml 1:1v/v丙酮:DMSO中的溶液加入7mL (62.5mmol, 2.0eq.) 碘甲烷, 并将混合物加热至60°C, 持续16小时。然后使混合物冷却至室温, 用40ml冰冷的水淬灭, 并用3×50ml乙酸乙酯萃取。将合并的有机萃取物用40ml水、40ml盐水洗涤, 干燥 (Na_2SO_4), 过滤, 并在真空下除去溶剂, 以提供2.5g的约1:1比例的异构体A和B。LCMS: m/z实测值157.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$, RT=1.47, 1.55min。随后通过SCF分离异构体, 方法: 等度, 流动相MeOH: CO_2 -10:90。柱: Lux Amylose-02 (30×250mm), 5 μm , 流速: 90g/min, 以提供0.7g的2-甲基-2H-四唑-5-羧酸乙酯 (A) 和1.0g的1-甲基-1H-四唑-5-羧酸乙酯 (B)。

[0563] 2-甲基-2H-四唑-5-羧酸乙酯 (A): LCMS: m/z实测值157.10 $[\text{M}+\text{H}]^+$, RT=1.54min; ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 4.55 (q, 2H), 4.46 (s, 3H), 1.46 (t, 3H)。

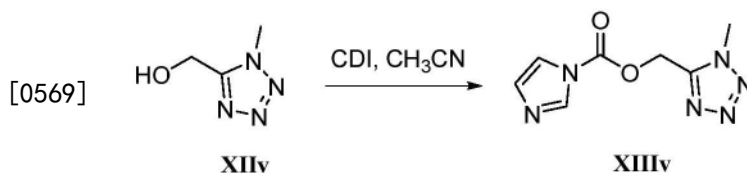
[0564] 1-甲基-1H-四唑-5-羧酸乙酯 (B): LCMS: m/z实测值157.03 $[\text{M}+\text{H}]^+$, RT=1.46min; ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 4.54 (q, 2H), 4.38 (s, 3H), 1.48 (t, 3H)。

[0565] (1-甲基-1H-四唑-5-基) 甲醇 (XIIv)



[0567] 在0°C下, 向0.5g (3.2mmol, 1.0eq.) 1-甲基-1H-四唑-5-羧酸乙酯 (B) 在10ml 1:1v/v乙醇:THF溶液中的搅拌溶液中加入0.71g (6.4mmol, 2.0eq.) 无水氯化钙, 随后加入0.52g (13.6mmol, 4.0eq.) 硼氢化钠。使该混合物升温至室温, 并搅拌4小时。通过加入30ml冰冷的水淬灭该反应, 并用3×30ml乙酸乙酯萃取。干燥 (Na_2SO_4) 合并的有机萃取物, 过滤, 并在真空下除去溶剂, 以提供20.2g (2.1mmol, 65%) (1-甲基-1H-四唑-5-基) 甲醇 (XIIv)。 ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 5.83 (t, 1H), 4.78 (d, 2H), 4.06 (s, 3H)。

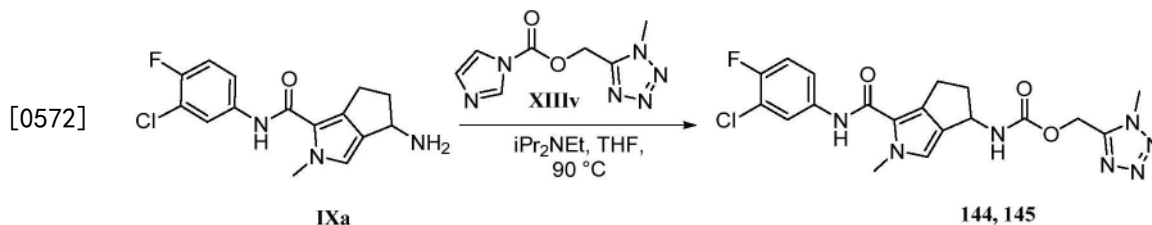
[0568] (1-甲基-1H-四唑-5-基) 甲基1H-咪唑-1-羧酸酯 (XIIIv)



[0570] 向0.24g (2.10mmol, 1.0eq.) (1-甲基-1H-四唑-5-基) 甲醇 (XIIv) 在5ml乙腈中的溶液加入0.51g (3.15mmol, 1.5eq.) 1,1'-羰二咪唑, 并将该混合物在室温下搅拌2小时。然

后将混合物用10ml水稀释,并用3×40ml乙酸乙酯萃取。将合并的有机萃取物用30ml盐水洗涤,干燥(Na_2SO_4),过滤,并在真空下除去溶剂,以提供0.38g的(1-甲基-1H-四唑-5-基)甲基1H-咪唑-1-羧酸酯。

[0571] (1-甲基-1H-四唑-5-基)甲基(1-((3-氯-4-氟苯基)氨基甲酰基)-2-甲基-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡咯-4-基)氨基甲酸酯(144,145)



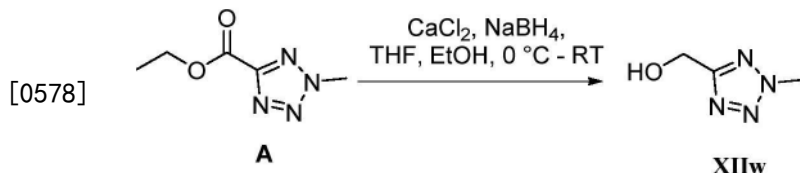
[0573] 由4-氨基-N-(3-氯-4-氟苯基)-2-甲基-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡咯-1-甲酰胺(IXa)(1-甲基-1H-四唑-5-基)甲基1H-咪唑-1-羧酸酯(XIIIv)以与上述类似的方式合成(1-甲基-1H-四唑-5-基)甲基(1-((3-氯-4-氟苯基)氨基甲酰基)-2-甲基-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡咯-4-基)氨基甲酸酯。随后通过SFC分离对映异构体。方法:等度,流动相 $\text{MeOH}:\text{CO}_2$ -40:60。柱:Chiralpak AD-H(30×250mm,5 μm),流速:70g/min。

[0574] (1-甲基-1H-四唑-5-基)甲基(1-((3-氯-4-氟苯基)氨基甲酰基)-2-甲基-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡咯-4-基)氨基甲酸酯一对映异构体I(144)LCMS: m/z 实测值448.1/450.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$,RT=4.30min(方法A);HPLC RT=7.97min(方法B);手性SFC:RT=3.04min,柱:Chiralpak IG-3(4.6×250mm,5 μm); ^1H NMR(400MHz,DMSO- d_6): δ 9.36(s,1H),7.91-7.94(m,1H),7.83(d,1H),7.55-7.60(m,1H),7.36(t,1H),6.80(s,1H),5.34-5.36(m,2H),4.77-4.82(m,1H),4.11(s,3H),3.77(s,3H),2.90-2.97(m,1H),2.80-2.86(m,1H),2.52-2.61(m,1H),2.08-2.13(m,1H)。

[0575] (1-甲基-1H-四唑-5-基)甲基(1-((3-氯-4-氟苯基)氨基甲酰基)-2-甲基-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡咯-4-基)氨基甲酸酯一对映异构体II(145)LCMS: m/z 实测值448.1/450.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$,RT=4.30min(方法A);HPLC RT=7.94min(方法B);手性SFC:RT=5.67min,柱:Chiralpak IG-3(4.6×250mm,5 μm); ^1H NMR(400MHz,DMSO- d_6): δ 9.36(s,1H),7.91-7.94(m,1H),7.83(d,1H),7.55-7.60(m,1H),7.36(t,1H),6.80(s,1H),5.34-5.36(m,2H),4.77-4.82(m,1H),4.11(s,3H),3.77(s,3H),2.90-2.97(m,1H),2.80-2.86(m,1H),2.52-2.61(m,1H),2.08-2.13(m,1H)。

[0576] 实施例41:(2-甲基-1H-四唑-5-基)甲基(1-((3-氯-4-氟苯基)氨基甲酰基)-2-甲基-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡咯-4-基)氨基甲酸酯(142,143)

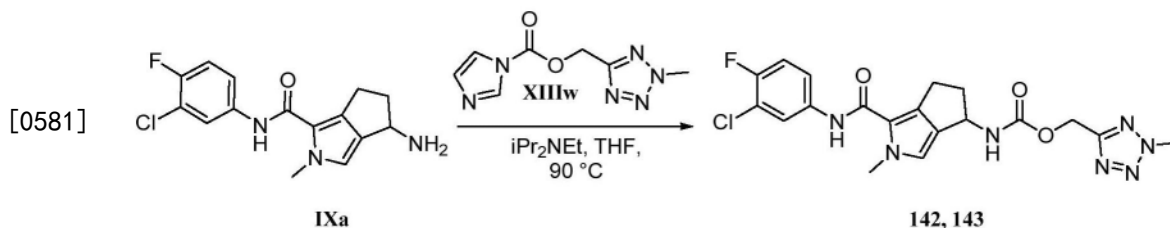
[0577] (2-甲基-2H-四唑-5-基)甲醇



[0579] 由2-甲基-2H-四唑-5-羧酸乙酯(A)以与上述类似的方式合成(2-甲基-2H-四唑-5-基)甲醇(XIIw)。 ^1H NMR(400MHz, CDCl_3): δ 4.95(s,2H),4.35(s,3H),2.54(bs,1H)。

[0580] (2-甲基-1H-四唑-5-基)甲基(1-((3-氯-4-氟苯基)氨基甲酰基)-2-甲基-2,4,5,

6-四氢环戊二烯并[c]吡咯-4-基)氨基甲酸酯(142,143)

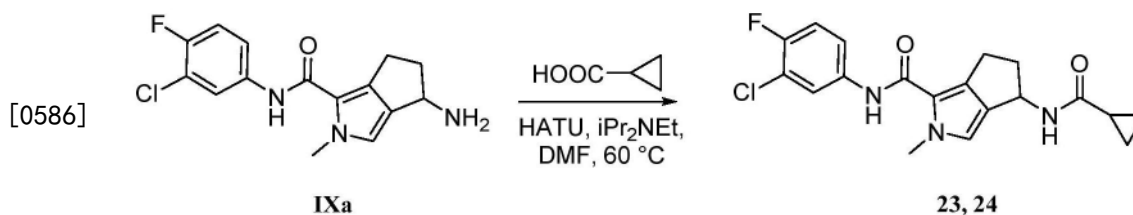


[0582] 由4-氨基-N-(3-氯-4-氟苯基)-2-甲基-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡咯-1-甲酰胺(IXa)(2-甲基-1H-四唑-5-基)甲基1H-咪唑-1-羧酸酯(XIIIw)以与上述类似的方式合成(2-甲基-1H-四唑-5-基)甲基(1-((3-氯-4-氟苯基)氨基甲酰基)-2-甲基-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡咯-4-基)氨基甲酸酯。随后通过SFC分离对映异构体。方法:等度,流动相MeOH:CO₂-35:65。柱:Chiralpak OJ-H(30×250mm,5μm),流速:70g/min。

[0583] (2-甲基-1H-四唑-5-基)甲基(1-((3-氯-4-氟苯基)氨基甲酰基)-2-甲基-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡咯-4-基)氨基甲酸酯一对映异构体I(142)LCMS:m/z实测值448.1/450.1[M+H]⁺,RT=4.48min(方法A);HPLC:RT=8.16min(方法B);手性SFC:RT=2.33min,柱:Chiralpak OJ-3(4.6×250mm,5μm);¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆):δ9.36(s,1H),7.91-7.94(m,1H),7.72(bd,1H),7.55-7.60(m,1H),7.36(t,1H),6.80(s,1H),5.27-5.30(m,2H),4.78-4.84(m,1H),4.37(s,3H),3.77(s,3H),2.90-2.97(m,1H),2.79-2.85(m,1H),2.52-2.61(m,1H),2.08-2.13(m,1H)。

[0584] (2-甲基-1H-四唑-5-基)甲基(1-((3-氯-4-氟苯基)氨基甲酰基)-2-甲基-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡咯-4-基)氨基甲酸酯一对映异构体II(143)LCMS:m/z实测值448.1/450.1[M+H]⁺,RT=4.48min(方法A);HPLC:RT=8.14min(方法B);手性SFC:RT=7.30min,柱:Chiralpak OJ-3(4.6×250mm,5μm);¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆):δ9.36(s,1H),7.91-7.94(m,1H),7.72(bd,1H),7.55-7.60(m,1H),7.36(t,1H),6.80(s,1H),5.27-5.30(m,2H),4.78-4.84(m,1H),4.37(s,3H),3.77(s,3H),2.90-2.97(m,1H),2.79-2.85(m,1H),2.52-2.61(m,1H),2.08-2.13(m,1H)。

[0585] 实施例42:N-(3-氯-4-氟苯基)-4-(环丙烷甲酰胺基)-2-甲基-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡咯-1-甲酰胺(23,24)



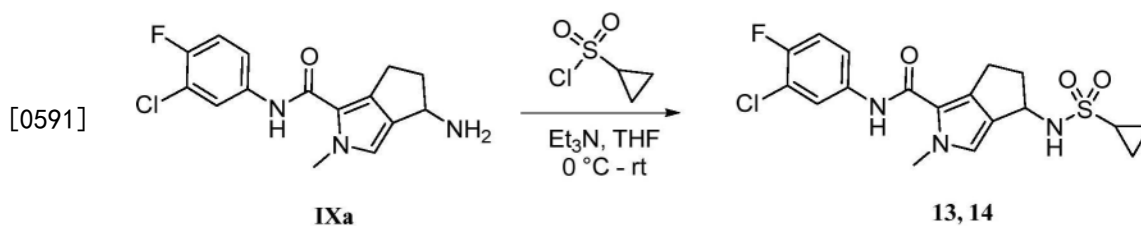
[0587] 向600mg(1.94mmol,1.0eq.)4-氨基-N-(3-氯-4-氟苯基)-2-甲基-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡咯-1-甲酰胺(IXa)在10ml DMF中的溶液加入0.98mL(5.88mmol,3.0eq.)N,N-二异丙基乙胺,随后加入1.12g(2.92mmol,1.5eq.)HATU和0.20g(2.34mmol,1.2eq.)环丙烷羧酸,并在60℃下加热混合物,持续16小时。使该混合物冷却至室温,并用70ml冰冷的水稀释。通过过滤收集所得沉淀物,并用10ml水和20ml正戊烷洗涤。随后通过快速色谱法(SiO₂,用10-30%乙酸乙酯/石油醚的线性梯度洗脱)纯化粗产物,以提供174mg(0.46mmol,24%)N-(3-氯-4-氟苯基)-4-(环丙烷甲酰胺基)-2-甲基-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡

咯-1-甲酰胺(23,24),呈白色固体。随后通过SFC(沃特世SFC研究人员)分离对映异构体。等度法,流动相MeOH:CO₂-30:70。柱:Lux-Amylose-2(30×250mm,5μm),流速:60g/min。

[0588] N-(3-氯-4-氟苯基)-4-(环丙烷甲酰胺基)-2-甲基-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡咯-1-甲酰胺一对映异构体I(23) LCMS:m/z实测值376.1/378.1[M+H]⁺, RT=6.33min(方法A);手性SFC:RT=2.49min(柱:Lux-Amylose-2,250mm×4.6mm,5μm);¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆):δ9.36(s,1H),8.29(d,1H),7.94(dd,1H),7.57-7.61(m,1H),7.37(dd,1H),6.81(s,1H),5.01(q,1H),3.78(s,3H),2.84-2.99(m,2H),2.50-2.67(m,1H),2.05-2.10(m,1H),1.52-1.58(m,1H),0.61-0.69(m,4H)。

[0589] N-(3-氯-4-氟苯基)-4-(环丙烷甲酰胺基)-2-甲基-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡咯-1-甲酰胺一对映异构体II(24) LCMS:m/z实测值376.1/378.1[M+H]⁺, RT=6.33min(方法A);手性SFC:RT=3.63min(柱:Lux-Amylose-2,250mm×4.6mm,5μm);¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆):δ9.35(s,1H),8.28(d,1H),7.94(dd,1H),7.56-7.61(m,1H),7.37(dd,1H),6.81(s,1H),5.01(q,1H),3.78(s,3H),2.84-2.99(m,2H),2.50-2.67(m,1H),2.05-2.10(m,1H),1.52-1.58(m,1H),0.61-0.69(m,4H)。

[0590] 实施例43:N-(3-氯-4-氟苯基)-4-(环丙烷磺酰胺基)-2-甲基-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡咯-1-甲酰胺(13,14)

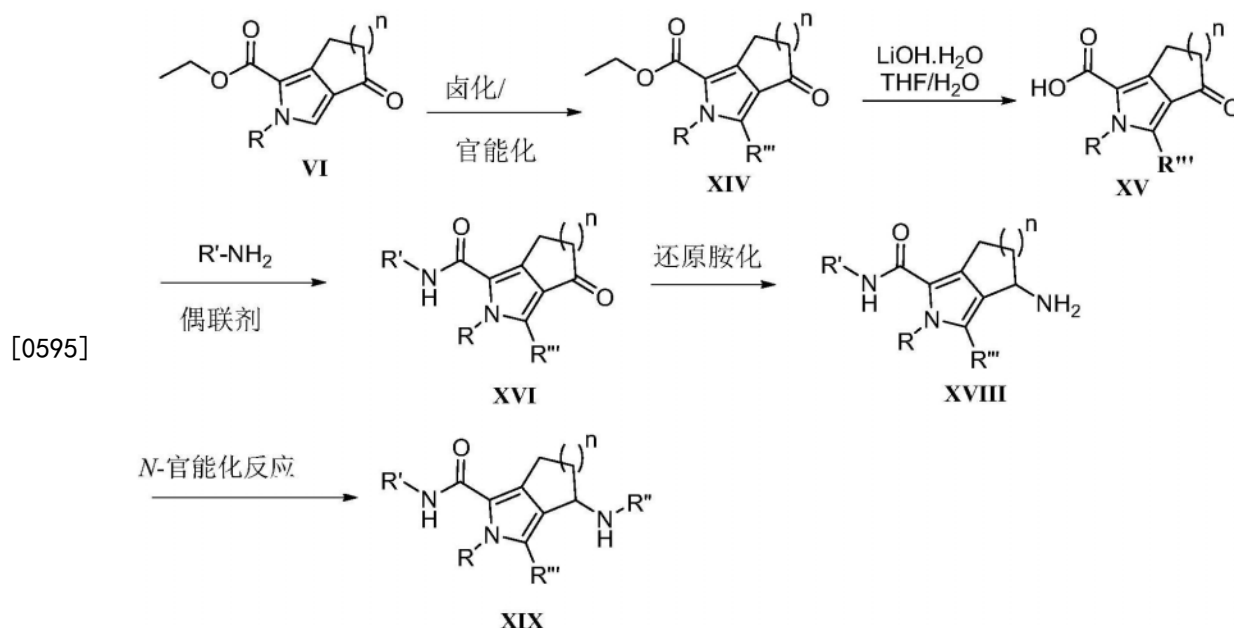


[0592] 在0℃下向0.3g(0.97mmol,1.0eq)4-氨基-N-(3-氯-4-氟苯基)-2-甲基-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡咯-1-甲酰胺(IXa)在6ml THF中的溶液加入0.4mL(2.94mmol,3.0eq.)三乙胺,随后加入0.2g(1.47mmol,1.5eq.)环丙烷磺酰氯。使该混合物升温至室温,并搅拌16小时。将该混合物用70ml水稀释,并用3×50ml乙酸乙酯萃取。将合并的有机萃取物用50ml水、50ml盐水洗涤,干燥(Na₂SO₄),过滤,并在真空下除去溶剂。通过快速色谱法纯化残余物(SiO₂,用20-35%乙酸乙酯/石油醚的线性梯度洗脱),以提供0.27g(0.66mmol,66%)N-(3-氯-4-氟苯基)-4-(环丙烷磺酰胺基)-2-甲基-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡咯-1-甲酰胺。随后通过SFC(沃特世SFC研究人员)分离对映异构体。等度法,流动相MeOH:CO₂-40:60。柱:Chiralpak AD-H(30x250 mm,5μm),流速:90g/min。

[0593] N-(3-氯-4-氟苯基)-4-(环丙烷磺酰胺基)-2-甲基-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡咯-1-甲酰胺一对映异构体I(13) LCMS:m/z实测值412.1/414.1[M+H]⁺, RT=4.45min(方法A);手性SFC:RT=3.05min,柱:Chiralpak AD-H(250mm×4.6mm,5μm);¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆):δ9.39(s,1H),7.93(dd,1H),7.57-7.60(m,1H),7.35-7.41(m,2H),6.89(s,1H),4.68(m,1H),3.79(s,3H),2.92-2.95(m,1H),2.80-2.82(m,1H),2.55-2.68(m,2H),2.18-2.21(m,1H),0.95-1.01(m,4H)。

[0594] N-(3-氯-4-氟苯基)-4-(环丙烷磺酰胺基)-2-甲基-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡咯-1-甲酰胺一对映异构体II(14) LCMS:m/z实测值412.1/414.1[M+H]⁺, RT=4.45min(方法A);手性SFC:RT=4.07min,柱:Chiralpak AD-H(250mm×4.6mm,5μm);¹H NMR(400MHz,

DMSO- d_6) : δ 9.39 (s, 1H) , 7.93 (dd, 1H) , 7.57-7.60 (m, 1H) , 7.35-7.41 (m, 2H) , 6.89 (s, 1H) , 4.68 (m, 1H) , 3.79 (s, 3H) , 2.92-2.95 (m, 1H) , 2.80-2.82 (m, 1H) , 2.55-2.68 (m, 2H) , 2.18-2.21 (m, 1H) , 0.95-1.01 (m, 4H) 。

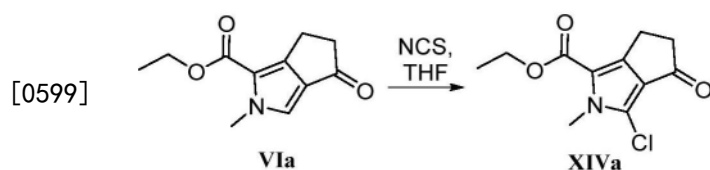


方案 4

[0596] 根据方案4中概述的途径,可以进一步详述本发明的化合物。用例如N-氯代琥珀酰亚胺或N-溴代琥珀酰亚胺卤化VI,提供XIV(R'=""=卤素)。可以通过例如过渡金属催化XIV与例如硼酸或三氟硼酸酯的偶联来实现XIV(R'=""=卤素)的任选的进一步官能化。XIV酯水解以产生XV,随后进行羧酸官能化,提供XVI(或可选地,XIV可以通过酯的直接胺化而直接转化为XVI),然后进行还原胺化以提供XVIII,从而允许N-官能化以提供XIX。

[0597] 实施例44: (1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)甲基(3-氯-1-((3-氯-4-氟苯基)氨基甲酰基)-2-甲基-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡咯-4-基)氨基甲酸酯(51,52)

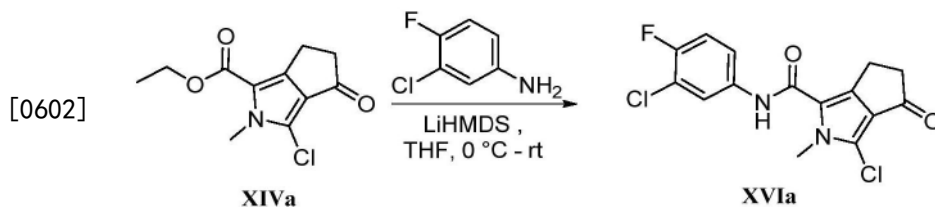
[0598] 3-氯-2-甲基-4-氧代-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡咯-1-羧酸乙酯(XIVa):



[0600] 向2.5g(12.1mmol,1.0eq.)2-甲基-4-氧代-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡咯-1-羧酸乙酯(VIa)在25ml无水THF中的溶液加入2.0g(15.7mmol,1.3eq.)N-氯代琥珀酰亚胺,并将混合物在室温下搅拌16小时。然后将混合物用100ml冰冷的水稀释,并用2×100ml乙酸乙酯萃取。将合并的有机萃取物用100ml盐水洗涤,干燥(Na_2SO_4),过滤,并在真空下除去溶剂。通过快速色谱法(SiO_2 ,用10-30%乙酸乙酯的石油醚溶液的线性梯度洗脱)纯化残余物,以提供2.5g(10.3mmol,85%)3-氯-2-甲基-4-氧代-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡咯-1-羧酸乙酯(XIVa)。LCMS: m/z 实测值242.0/244.1[M+H]⁺; ^1H NMR(400MHz, CDCl_3): δ 4.31 (q, 2H) , 3.96 (s, 3H) , 3.04-3.07 (m, 2H) , 2.83-2.86 (m, 2H) , 1.36 (t, 3H) 。

[0601] 3-氯-N-(3-氯-4-氟苯基)-2-甲基-4-氧代-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡咯-1-

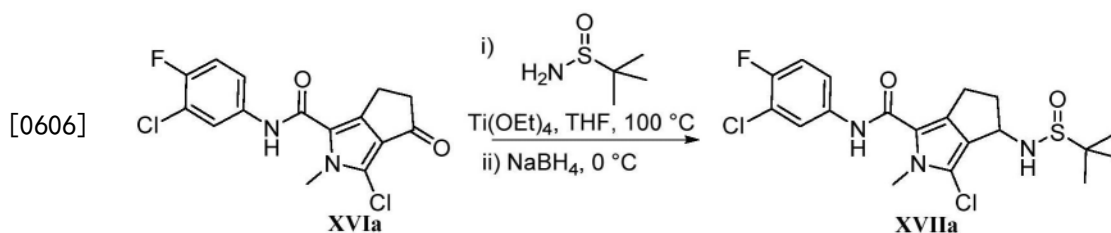
甲酰胺 (XVIa) :



[0603] 在氮气气氛中在0℃下,向1.0g (4.16mmol, 1.0eq.) 3-氯-2-甲基-4-氧代-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡咯-1-羧酸乙酯 (XIVa) 在10ml无水THF中的溶液加入0.9g (6.25mmol, 1.5eq.) 3-氯-4-氟苯胺,随后加入25mL (25.0mmol, 6eq.) 1M双(三甲基甲硅烷基)酰胺锂的THF溶液。使该混合物升温至室温,搅拌,持续2小时。用50ml饱和氯化铵溶液淬灭该反应,并用3×50ml乙酸乙酯萃取。将合并的有机萃取物用100ml盐水洗涤,干燥(Na_2SO_4),过滤,并在真空下除去溶剂。通过快速色谱法(SiO_2 ,用30-80%乙酸乙酯的石油醚溶液的线性梯度洗脱)纯化残余物,以提供0.8g (2.35mmol, 56%) 3-氯-N-(3-氯-4-氟苯基)-2-甲基-4-氧代-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡咯-1-甲酰胺 (XVIa)。LCMS:m/z实测值341.0/343.0[M+H]⁺; ¹H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 7.71-7.73 (m, 1H), 7.31-7.35 (m, 1H), 7.11-7.17 (m, 2H), 4.01 (s, 3H), 3.12-3.16 (m, 2H), 2.96-2.98 (m, 2H)。

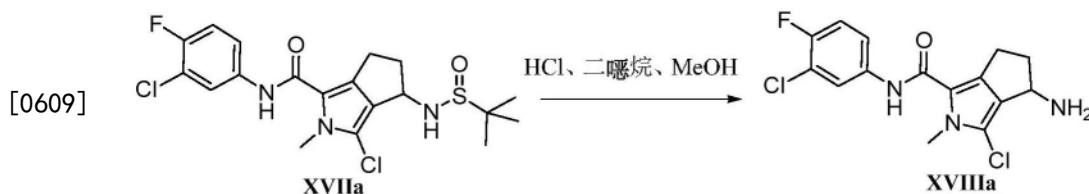
[0604] 4-氨基-3-氯-N-(3-氯-4-氟苯基)-2-甲基-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡咯-1-甲酰胺 (XVIIIa) :

[0605] 4-((叔丁基亚磺酰基)氨基)-3-氯-N-(3-氯-4-氟苯基)-2-甲基-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡咯-1-甲酰胺 (XVIIa) :



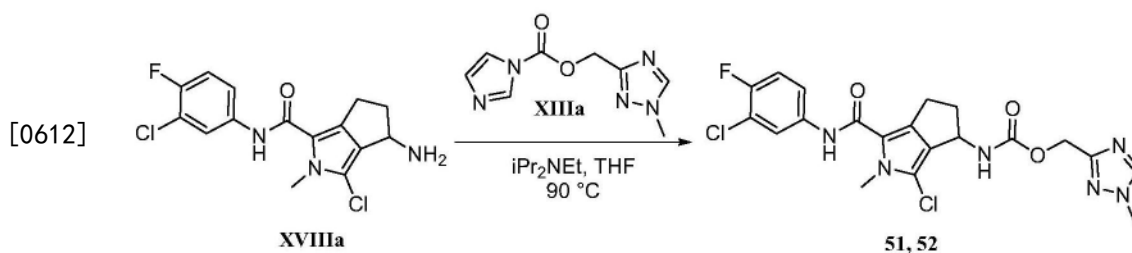
[0607] 在室温下向0.6g (1.76mmol, 1.0eq.) 3-氯-N-(3-氯-4-氟苯基)-2-甲基-4-氧代-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡咯-1-甲酰胺 (XVIa) 在8ml THF中的溶液加入0.43g (3.52mmol, 2.0eq.) (±)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺,随后加入2.4g (10.58mmol, 6.0eq.) 四乙氧基钛。密封反应容器,并将混合物在90℃下加热48小时。将混合物冷却至0℃,并加入0.27g (7.10mmol, 4.0eq.) 硼氢化钠。然后将该混合物在0℃下搅拌4小时。将该混合物用100ml冰冷的水稀释,并用3×100ml乙酸乙酯萃取。将合并的有机萃取物用100ml盐水洗涤,干燥(Na_2SO_4),过滤,并在真空下除去溶剂。通过快速色谱法(SiO_2 ,用20-70%乙酸乙酯的石油醚溶液的线性梯度洗脱)纯化残余物,以提供0.55g (1.23mmol, 70%) 4-((叔丁基亚磺酰基)氨基)-3-氯-N-(3-氯-4-氟苯基)-2-甲基-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡咯-1-甲酰胺 (XVIIa)。LCMS:m/z实测值446.3/448.3[M+H]⁺; ¹H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7.72-7.74 (m, 1H), 7.31-7.33 (m, 2H), 7.08-7.12 (m, 1H), 4.83-4.87 (m, 1H), 4.30 (m, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.14-3.20 (m, 1H), 2.72-2.90 (m, 2H), 2.49-2.54 (m, 1H), 1.21 (s, 9H)。

[0608] 4-氨基-3-氯-N-(3-氯-4-氟苯基)-2-甲基-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡咯-1-甲酰胺 (XVIIIa) :



[0610] 在0℃下,向0.55g (1.23mmol, 1.0eq.) 4-((叔丁基亚磺酰基)氨基)-3-氯-N-(3-氯-4-氟苯基)-2-甲基-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡咯-1-甲酰胺 (XVIIa) 在5ml甲醇中的溶液加入1.8ml 4M HCl的1,4-二噁烷溶液。使所得混合物升温至室温,并搅拌2小时。在真空下除去溶剂,并将残余物重新溶解在10ml水和10ml饱和碳酸氢钠溶液中,并搅拌20min。通过过滤收集所得沉淀物并在高真空下干燥,以提供0.35g (1.02mmol, 58%) 4-氨基-3-氯-N-(3-氯-4-氟苯基)-2-甲基-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡咯-1-甲酰胺 (XVIIIa)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 7.70-7.73 (m, 1H), 7.29-7.32 (m, 1H), 7.13-7.20 (m, 1H), 7.08-7.12 (m, 1H), 4.42-4.43 (m, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.04-3.08 (m, 1H), 2.81-2.86 (m, 2H), 2.08-2.14 (m, 1H), 1.50 (bs, 2H)。

[0611] (1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)甲基(3-氯-1-((3-氯-4-氟苯基)氨基甲酰基)-2-甲基-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡咯-4-基)氨基甲酸酯 (51, 52):



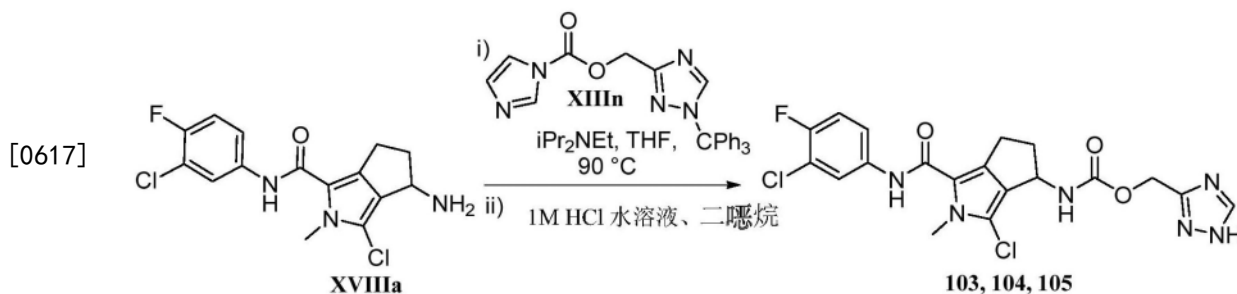
[0613] 在0℃下在惰性气氛下,向0.35g (1.02mmol, 1.0eq.) 4-氨基-3-氯-N-(3-氯-4-氟苯基)-2-甲基-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡咯-1-甲酰胺 (XVIIIa) 在6ml无水THF中的溶液加入0.39g (3.06mmol, 3.0eq.) N,N-二异丙基乙胺,随后加入0.30g (1.43mmol, 1.5eq.) (1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)甲基1H-咪唑-1-羧酸酯 (XIIIa)。密封反应容器,并将混合物在90℃下加热16小时。使该混合物冷却至室温,用100ml水稀释,并用3×100ml乙酸乙酯萃取。将合并的有机萃取物用80ml水、60ml盐水洗涤,干燥 (Na₂SO₄),并在真空下除去溶剂。通过快速色谱法 (SiO₂, 用0-5%甲醇的二氯甲烷溶液的线性梯度洗脱) 纯化残余物,以提供0.35g (0.72mmol, 71%) 外消旋(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)甲基(3-氯-1-((3-氯-4-氟苯基)氨基甲酰基)-2-甲基-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡咯-4-基)氨基甲酸酯。随后通过SFC (沃特世SFC研究人员) 分离对映异构体。方法: 等度,流动相MeOH:CO₂-35:65。柱: Chiralpak IA (30×250mm), 5μm, 流速: 100g/min。

[0614] (1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)甲基(3-氯-1-((3-氯-4-氟苯基)氨基甲酰基)-2-甲基-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡咯-4-基)氨基甲酸酯一对映异构体I (51) LCMS: m/z 实测值481.2/483.2 [M+H]⁺, RT=6.15min (方法A); HPLC: RT=7.69min (方法B); 手性SFC: RT=7.51min (Chiralpak IA 4.6×250mm); ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 9.56 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 7.91-7.93 (m, 1H), 7.56-7.64 (m, 2H), 7.37 (dd, 1H), 4.95-5.04 (m, 3H), 3.84 (s, 3H), 3.71 (s, 3H), 2.91-2.95 (m, 1H), 2.79-2.85 (m, 1H), 2.58-2.64 (m, 1H), 2.06-2.09 (m, 1H)。

[0615] (1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)甲基(3-氯-1-((3-氯-4-氟苯基)氨基甲酰基)-2-

甲基-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡咯-4-基)氨基甲酸酯一对映异构体II (52) LCMS: m/z 实测值481.2/483.2 $[M+H]^+$, RT=6.13min (方法A); HPLC: RT=7.69min (方法B); 手性SFC: RT=9.61min (Chiralpak IA 4.6×250mm); ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 9.56 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 7.91-7.93 (m, 1H), 7.56-7.64 (m, 2H), 7.37 (dd, 1H), 4.95-5.04 (m, 3H), 3.84 (s, 3H), 3.71 (s, 3H), 2.91-2.95 (m, 1H), 2.79-2.85 (m, 1H), 2.58-2.64 (m, 1H), 2.06-2.09 (m, 1H)。

[0616] 实施例45: (1H-1,2,4-三唑-3-基)甲基(3-氯-1-((3-氯-4-氟苯基)氨基甲酰基)-2-甲基-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡咯-4-基)氨基甲酸酯(103,104,105)



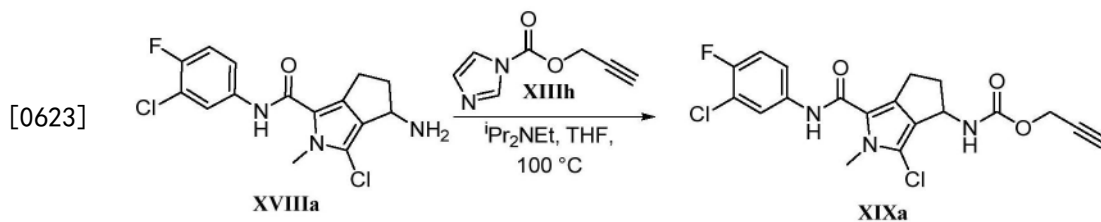
[0618] 由4-氨基-3-氯-N-(3-氯-4-氟苯基)-2-甲基-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡咯-1-甲酰胺(XVIIIa)和(1-三苯甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)甲基1H-咪唑-1-羧酸酯(XIIIIn)以与上述类似的方式合成(1H-1,2,4-三唑-3-基)甲基(3-氯-1-((3-氯-4-氟苯基)氨基甲酰基)-2-甲基-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡咯-4-基)氨基甲酸酯,随后进行酸介导的脱三苯甲基反应。随后通过SFC(沃特世SFC研究人员)分离对映异构体。方法:等度,流动相MeOH:CO₂-20:80。柱:Chiralcel OJ-H(30×250mm), 5 μ m, 流速:70g/min。

[0619] (1H-1,2,4-三唑-3-基)甲基(3-氯-1-((3-氯-4-氟苯基)氨基甲酰基)-2-甲基-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡咯-4-基)氨基甲酸酯一对映异构体I (104) LCMS: m/z 实测值467.1/469.1 $[M+H]^+$, RT=7.81min (方法A); HPLC: RT=7.64min (方法B); 手性SFC: RT: 1.82min, 柱: Chiralpak OJ-H(4.6×250mm, 5 μ m)。 ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 14.03 (bs, 1H), 9.56 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 7.91-7.94 (m, 1H), 7.64-7.67 (d, 1H), 7.56-7.61 (m, 1H), 7.38 (t, 1H), 5.02-5.10 (m, 2H), 4.93-4.98 (m, 1H), 3.71 (s, 3H), 2.91-2.99 (m, 1H), 2.80-2.87 (m, 1H), 2.56-2.67 (m, 1H), 2.07-2.12 (m, 1H)。

[0620] (1H-1,2,4-三唑-3-基)甲基(3-氯-1-((3-氯-4-氟苯基)氨基甲酰基)-2-甲基-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡咯-4-基)氨基甲酸酯一对映异构体II (105) LCMS: m/z 实测值467.1/469.1 $[M+H]^+$, RT=7.88min (方法A); HPLC: RT=7.67min (方法B); 手性SFC: RT: 4.02min, 柱: Chiralpak OJ-H(4.6×250mm, 5 μ m)。 ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 14.03 (bs, 1H), 9.56 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 7.91-7.94 (m, 1H), 7.64-7.67 (d, 1H), 7.56-7.61 (m, 1H), 7.38 (t, 1H), 5.02-5.10 (m, 2H), 4.93-4.98 (m, 1H), 3.71 (s, 3H), 2.91-2.99 (m, 1H), 2.80-2.87 (m, 1H), 2.56-2.67 (m, 1H), 2.07-2.12 (m, 1H)。

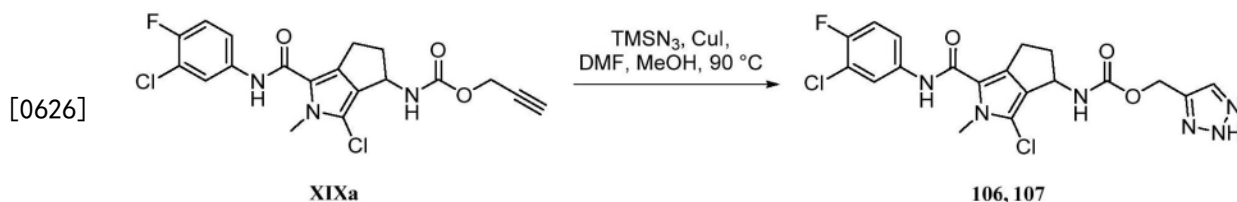
[0621] 实施例46: (2H-1,2,3-三唑-4-基)甲基(3-氯-1-((3-氯-4-氟苯基)氨基甲酰基)-2-甲基-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡咯-4-基)氨基甲酸酯(106,107)

[0622] 丙-2-炔-1-基(3-氯-1-((3-氯-4-氟苯基)氨基甲酰基)-2-甲基-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡咯-4-基)氨基甲酸酯(XIXa)



[0624] 由4-氨基-3-氯-N-(3-氯-4-氟苯基)-2-甲基-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡咯-1-甲酰胺(XVIIIa)和丙-2-炔-1-基1H-咪唑-1-羧酸酯(XIIIh)以与上述类似的方式合成丙-2-炔-1-基(3-氯-1-((3-氯-4-氟苯基)氨基甲酰基)-2-甲基-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡咯-4-基)氨基甲酸酯(XIXa)。LCMS:m/z实测值424.03[M+H]⁺; ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆): δ9.56(s, 1H), 7.91-7.94(dd, 1H), 7.71(bd, 1H), 7.56-7.61(m, 1H), 7.38(m, 1H), 4.91-4.95(m, 1H), 4.64(s, 2H), 3.71(s, 3H), 3.48(t, 1H), 2.92-2.98(m, 1H), 2.81-2.88(m, 1H), 2.56-2.67(m, 1H), 2.04-2.12(m, 1H)。

[0625] (2H-1,2,3-三唑-4-基)甲基(3-氯-1-((3-氯-4-氟苯基)氨基甲酰基)-2-甲基-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡咯-4-基)氨基甲酸酯(106,107)



[0627] 向0.5g(1.18mmol, 1.0eq.)丙-2-炔-1-基(3-氯-1-((3-氯-4-氟苯基)氨基甲酰基)-2-甲基-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡咯-4-基)氨基甲酸酯(XIXa)在10ml的4:1v/v DMF:甲醇中的溶液加入22mg(0.12mmol, 0.1eq.)碘化铜(I),随后加入1.36g(5.91mmol, 10.0eq.)三甲基甲硅烷基叠氮化物,并将混合物在90°C下加热5小时。然后使混合物冷却至室温,用15ml水稀释,并通过过滤收集所得固体,并在高真空下干燥。然后将固体与80ml 10%甲醇的二氯甲烷溶液一起研制,并过滤。通过反相制备型HPLC(柱:XBRIDGE C18(250×19)mm, 5μm)纯化粗产物,以提供75mg(0.16mmol, 14%产率)的(2H-1,2,3-三唑-4-基)甲基(3-氯-1-((3-氯-4-氟苯基)氨基甲酰基)-2-甲基-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡咯-4-基)氨基甲酸酯。LCMS:m/z实测值467.2/469.2[M+H]⁺。随后通过SFC(沃特世SFC研究人员)分离对映异构体。等度法,流动相MeOH:CO₂-30:70。柱:Chiralcel OJ-H(21×250mm), 5μm, 流速:70g/min。

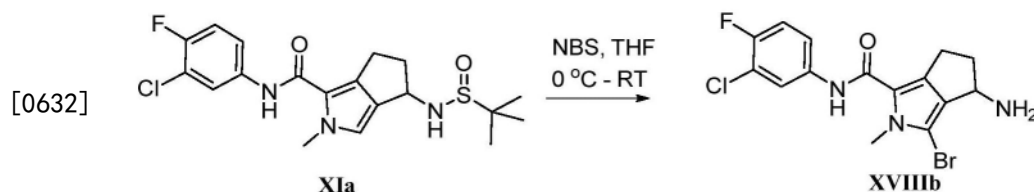
[0628] (2H-1,2,3-三唑-4-基)甲基(3-氯-1-((3-氯-4-氟苯基)氨基甲酰基)-2-甲基-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡咯-4-基)氨基甲酸酯一对映异构体I(106) LCMS:m/z实测值467.2/469.2[M+H]⁺, RT=7.64min(方法A); 手性-SFC:RT=1.57min(Chiralpak OJ-H(150mm×4.6mm, 3μm)); ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆): δ9.55(s, 1H), 7.90-7.93(m, 1H), 7.80(s, 1H), 7.55-7.60(m, 2H), 7.37(t, 1H), 5.10(s, 2H), 4.93-4.99(m, 1H), 3.71(s, 3H), 2.90-2.98(m, 1H), 2.80-2.87(m, 1H), 2.54-2.65(m, 1H), 2.03-2.10(m, 1H)。

[0629] (2H-1,2,3-三唑-4-基)甲基(3-氯-1-((3-氯-4-氟苯基)氨基甲酰基)-2-甲基-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡咯-4-基)氨基甲酸酯一对映异构体II(107) LCMS:m/z实测值467.2/469.2[M+H]⁺, RT=7.68min(方法A); 手性-SFC:RT=4.62min(Chiralpak OJ-H

(150mm×4.6mm, 3 μ m); ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ 9.55 (s, 1H), 7.90-7.93 (m, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.55-7.60 (m, 2H), 7.37 (t, 1H), 5.10 (s, 2H), 4.93-4.99 (m, 1H), 3.71 (s, 3H), 2.90-2.98 (m, 1H), 2.80-2.87 (m, 1H), 2.54-2.65 (m, 1H), 2.03-2.10 (m, 1H)。

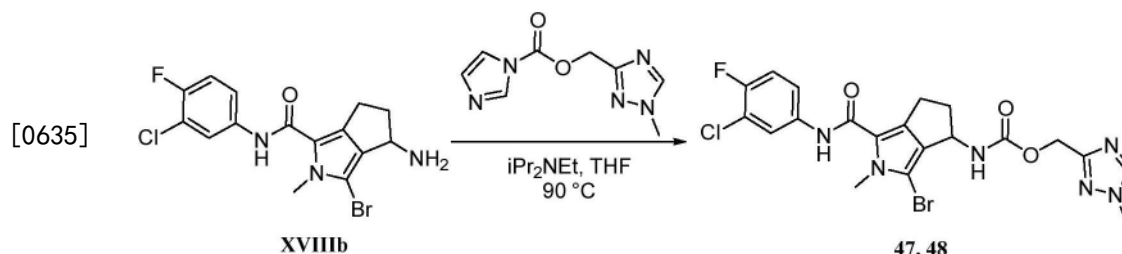
[0630] 实施例47: (1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)甲基(3-溴-1-((3-氯-4-氟苯基)氨基甲酰基)-2-甲基-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡咯-4-基)氨基甲酸酯(47, 48)

[0631] 4-氨基-3-溴-N-(3-氯-4-氟苯基)-2-甲基-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡咯-1-甲酰胺(XVIIIb):



[0633] 在0℃下在惰性气氛下,向0.5g (1.20mmol, 1.0eq.)乙基4-((叔丁基亚磺酰基)氨基)-N-(3-氯-4-氟苯基)-2-甲基-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡咯-1-甲酰胺(XIa)在15ml THF中的溶液加入0.24g (1.33mmol, 1.1eq.)N-溴代琥珀酰亚胺。使该混合物升温至室温,并搅拌2小时。在真空下除去溶剂,并将残余物溶解在10ml水和10ml饱和的NaHCO₃溶液中,并在室温下搅拌10min。通过过滤收集沉淀物,并在高真空下干燥,以提供250mg (0.63mmol, 53%)4-氨基-3-溴-N-(3-氯-4-氟苯基)-2-甲基-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡咯-1-甲酰胺(XVIIIb)。 ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6): δ 9.53 (s, 1H), 7.92 (dd, 1H), 7.55-7.60 (m, 1H), 7.34-7.40 (m, 1H), 4.14-4.18 (m, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.02-2.92 (m, 2H), 3.02-2.92 (m, 2H), 2.81-2.73 (m, 1H), 1.93-1.90 (m, 1H)。

[0634] (1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)甲基(3-溴-1-((3-氯-4-氟苯基)氨基甲酰基)-2-甲基-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡咯-4-基)氨基甲酸酯(47, 48):



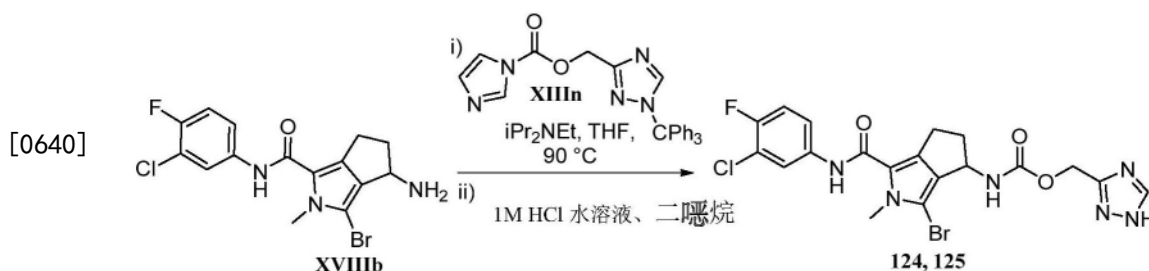
[0636] 由4-氨基-3-溴-N-(3-氯-4-氟苯基)-2-甲基-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡咯-1-甲酰胺(XVIIIb)和(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)甲基1H-咪唑-1-羧酸酯以与上述类似的方式合成(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)甲基(3-溴-1-((3-氯-4-氟苯基)氨基甲酰基)-2-甲基-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡咯-4-基)氨基甲酸酯。随后通过SFC(沃特世SFC研究人员)分离对映异构体。等度法,流动相MeOH:CO₂-20:80。柱:Chiralcel OJ-H (21×250mm), 5 μ m, 流速:60g/min。

[0637] (1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)甲基(3-溴-1-((3-氯-4-氟苯基)氨基甲酰基)-2-甲基-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡咯-4-基)氨基甲酸酯一对映异构体I (47) LCMS: m/z 实测值525.1/527.1/529.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$, RT=5.41min, (方法A); HPLC: RT=7.74min, (方法B); 手性SFC: RT=2.38min (CHIRALCEL OJ-H (4.6×250mm), 5 μ m); ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 9.58 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 7.91-7.94 (m, 1H), 7.56-7.61 (m, 2H), 7.38 (dd, 1H), 4.91-5.05 (m, 3H),

3.84 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 2.91-2.96 (m, 1H), 2.82-2.88 (m, 1H), 2.58-2.63 (m, 1H), 2.04-2.09 (m, 1H)。

[0638] (1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)甲基(3-溴-1-((3-氯-4-氟苯基)氨基甲酰基)-2-甲基-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡咯-4-基)氨基甲酸酯一对映异构体II (48) LCMS: m/z 实测值525.1/527.1/529.2 $[M+H]^+$, RT=5.42min, (方法A); HPLC: RT=7.74min, (方法A); 手性SFC: RT=5.05min (CHIRALCEL OJ-H (4.6×250mm), 5 μ m); ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 9.58 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 7.91-7.94 (m, 1H), 7.56-7.61 (m, 2H), 7.38 (dd, 1H), 4.91-5.05 (m, 3H), 3.84 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 2.91-2.96 (m, 1H), 2.82-2.88 (m, 1H), 2.58-2.63 (m, 1H), 2.04-2.09 (m, 1H)。

[0639] 实施例48: (1H-1,2,4-三唑-3-基)甲基(3-溴-1-((3-氯-4-氟苯基)氨基甲酰基)-2-甲基-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡咯-4-基)氨基甲酸酯 (124, 125)

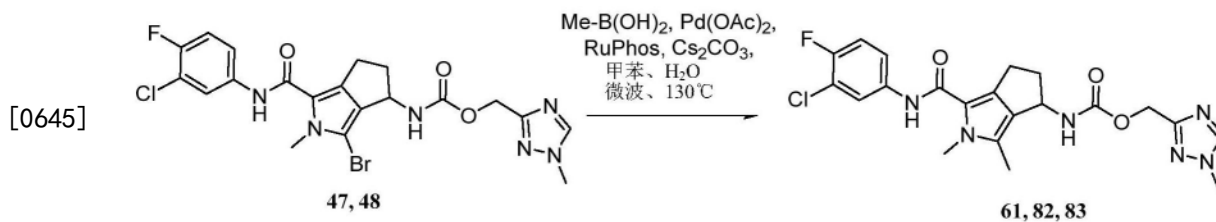


[0641] 由4-氨基-3-溴-N-(3-氯-4-氟苯基)-2-甲基-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡咯-1-甲酰胺 (XVIIIb) 和 (1-三苯甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)甲基1H-咪唑-1-羧酸酯 (XIIIIn) 以与上述类似的方式合成 ((1H-1,2,4-三唑-3-基)甲基(3-溴-1-((3-氯-4-氟苯基)氨基甲酰基)-2-甲基-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡咯-4-基)氨基甲酸酯, 随后进行酸介导的脱三苯甲基反应。随后通过SFC (沃特世SFC研究人员) 分离对映异构体。方法: 等度, 流动相 MeOH:CO₂-30:70。柱: Chiralcel OJ-H (30×250mm), 5 μ m, 流速: 70g/min。

[0642] ((1H-1,2,4-三唑-3-基)甲基(3-溴-1-((3-氯-4-氟苯基)氨基甲酰基)-2-甲基-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡咯-4-基)氨基甲酸酯一对映异构体I (124) LCMS: m/z 实测值511.1/513.2/515.2 $[M+H]^+$, (方法A); 手性SFC: RT: 1.85min, 柱: Chiralpak OJ-H (4.6×250mm, 5 μ m)。 ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ 14.68 (bs, 1H), 9.57 (bs, 1H), 7.91-7.94 (m, 1H), 7.84 (bs, 1H), 7.56-7.61 (m, 2H), 7.38 (t, 1H), 5.11 (s, 2H), 4.90-4.95 (m, 1H), 3.72 (s, 3H), 2.81-2.97 (m, 2H), 2.50-2.62 (m, 1H), 2.03-2.10 (m, 1H)。

[0643] ((1H-1,2,4-三唑-3-基)甲基(3-溴-1-((3-氯-4-氟苯基)氨基甲酰基)-2-甲基-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡咯-4-基)氨基甲酸酯一对映异构体II (125) LCMS: m/z 实测值511.1/513.2/515.2 $[M+H]^+$, (方法A); 手性SFC: RT: 6.10min, 柱: Chiralpak OJ-H (4.6×250mm, 5 μ m)。 ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ 14.68 (bs, 1H), 9.57 (bs, 1H), 7.91-7.94 (m, 1H), 7.84 (bs, 1H), 7.56-7.61 (m, 2H), 7.38 (t, 1H), 5.11 (s, 2H), 4.90-4.95 (m, 1H), 3.72 (s, 3H), 2.81-2.97 (m, 2H), 2.50-2.62 (m, 1H), 2.03-2.10 (m, 1H)。

[0644] 实施例49: (1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)甲基(1-((3-氯-4-氟苯基)氨基甲酰基)-2,3-二甲基-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡咯-4-基)氨基甲酸酯 (61, 82, 83)

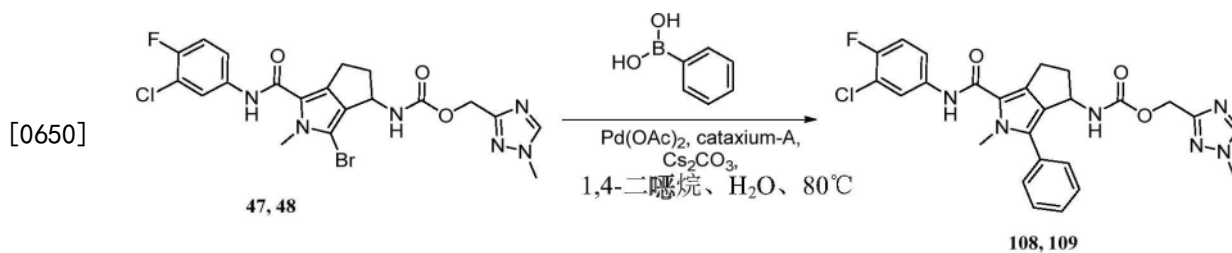


[0646] 将微波小瓶中120mg (0.22mmol, 1.0eq.) 外消旋(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)甲基(3-溴-1-((3-氯-4-氟苯基)氨基甲酰基)-2-甲基-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡咯-4-基)氨基甲酸酯在2ml甲苯中的溶液用氩气脱气10min。向脱气后的溶液加入68mg (1.14mmol, 5.0eq.) 甲基硼酸, 随后加入3mg (0.011mmol, 0.05eq.) Pd(OAc)₂、10.6mg (0.022mmol, 0.1eq.) RuPhos和220mg (0.68mmol, 3.0eq.) 碳酸铯。将混合物用氩气再脱气5min, 并且然后经历微波辐射, 维持反应温度为130°C, 持续30min。使该混合物冷却至室温, 用20ml水稀释, 并用3×50ml乙酸乙酯萃取。将合并的有机萃取物用50ml水、40ml盐水洗涤, 干燥(Na₂SO₄), 过滤, 并在真空下除去溶剂。将残余物通过半制备型HPLC纯化以提供15mg (0.032mmol, 14%) 外消旋(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)甲基(1-((3-氯-4-氟苯基)氨基甲酰基)-2,3-二甲基-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡咯-4-基)氨基甲酸酯(61)。LCMS:m/z 实测值461.1/463.1[M+H]⁺, RT=6.88min(方法A); ¹H NMR(400MHz, CDCl₃): δ8.01(s, 1H), 7.71-7.74(m, 1H), 7.28-7.32(m, 1H), 7.18(s, 1H), 7.08(dd, 1H), 5.17-5.25(m, 2H), 5.11-5.14(m, 1H), 4.94(m, 1H), 3.92(s, 3H), 3.85(s, 3H), 2.96-3.02(m, 1H), 2.83-2.89(m, 2H), 2.26-2.32(m, 1H), 2.21(s, 3H)。重复上述详细的合成步骤, 并且随后通过制备型SFC(沃特世SFC研究人员)分离对映异构体。方法: 等度, 流动相MeOH:CO₂-25:75。柱: Chiralpak AD (21×250mm, 5μm), 流速: 60g/min。

[0647] (1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)甲基(1-((3-氯-4-氟苯基)氨基甲酰基)-2,3-二甲基-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡咯-4-基)氨基甲酸酯一对映异构体I(82) LCMS:m/z 实测值461.1/463.1[M+H]⁺, RT=6.85min(方法A); 手性SFC: RT=3.05min(柱: Chiralcel AD-3(4.6×250mm, 5μm)); ¹H NMR(400MHz, CDCl₃): δ8.01(s, 1H), 7.71-7.74(m, 1H), 7.28-7.32(m, 1H), 7.18(s, 1H), 7.08(dd, 1H), 5.17-5.25(m, 2H), 5.11-5.14(m, 1H), 4.94(m, 1H), 3.92(s, 3H), 3.85(s, 3H), 2.96-3.02(m, 1H), 2.83-2.89(m, 2H), 2.26-2.32(m, 1H), 2.21(s, 3H)。

[0648] (1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)甲基(1-((3-氯-4-氟苯基)氨基甲酰基)-2,3-二甲基-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡咯-4-基)氨基甲酸酯一对映异构体II(83) LCMS:m/z 实测值461.1/463.1[M+H]⁺, RT=6.85min(方法A); 手性SFC: RT=4.86min(柱: Chiralcel AD-3(4.6×250mm, 5μm)); ¹H NMR(400MHz, CDCl₃): δ8.01(s, 1H), 7.71-7.74(m, 1H), 7.28-7.32(m, 1H), 7.18(s, 1H), 7.08(dd, 1H), 5.17-5.25(m, 2H), 5.11-5.14(m, 1H), 4.94(m, 1H), 3.92(s, 3H), 3.85(s, 3H), 2.96-3.02(m, 1H), 2.83-2.89(m, 2H), 2.26-2.32(m, 1H), 2.21(s, 3H)。

[0649] 实施例50: (1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)甲基(1-((3-氯-4-氟苯基)氨基甲酰基)-2-甲基-3-苯基-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡咯-4-基)氨基甲酸酯(108, 109)



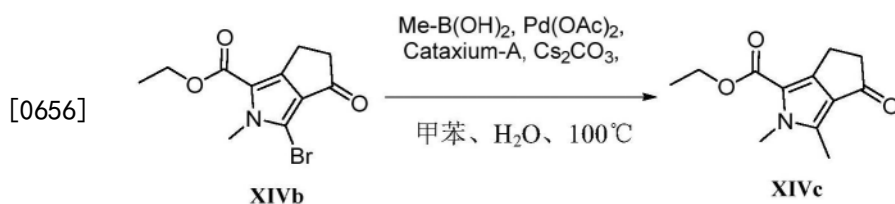
[0651] 在密闭管中加入0.25g (0.47mmol, 1.0eq.) 外消旋(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)甲基(3-溴-1-((3-氯-4-氟苯基)氨基甲酰基)-2-甲基-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡咯-4-基)氨基甲酸酯(48,49)、69mg (0.57mmol, 1.2eq.) 苯硼酸和2.5ml 1,4-二噁烷。将混合物用氩气吹扫5min,并加入0.46g (1.42mmol, 3.0eq.) 碳酸铯,随后加入0.5ml水。将混合物再用氩气吹扫5min,并加入16mg (0.023mmol, 5mol%) 乙酸钯,随后加入16mg (0.047mmol, 10mol%) Cataxium-A。然后将混合物加热至 80°C ,持续3小时。在冷却至室温后,通过CELITE®过滤混合物,用20ml乙酸乙酯洗涤,并在真空下浓缩滤液。将残余物用50ml乙酸乙酯稀释,并用30ml水、30ml盐水洗涤,干燥(Na_2SO_4),过滤,并在真空下除去溶剂。通过反相制备型HPLC(柱:KROMOSIL C18(150×25)mm, $7\mu\text{m}$)纯化残余物,以提供0.24g的外消旋(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)甲基(1-((3-氯-4-氟苯基)氨基甲酰基)-2-甲基-3-苯基-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡咯-4-基)氨基甲酸酯。随后通过SFC(沃特世SFC研究人员)分离对映异构体。等度法,流动相 $\text{MeOH}:\text{CO}_2=40:60$ 。柱:Chiralpak IG(30×250mm, $5\mu\text{m}$),流速:100g/min。

[0652] (1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)甲基(1-((3-氯-4-氟苯基)氨基甲酰基)-2-甲基-3-苯基-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡咯-4-基)氨基甲酸酯一对映异构体I(108)LCMS: m/z 实测值523.3/525.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$, $\text{RT}=8.03\text{min}$ (方法A);手性-SFC: $\text{RT}=2.38\text{min}$, Chiralpak IG-3(150mm×4.6mm, $3\mu\text{m}$); ^1H NMR(400MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 9.54(s, 1H), 8.41(s, 1H), 7.95-7.98(m, 1H), 7.58-7.64(m, 1H), 7.36-7.51(m, 7H), 4.98-5.02(m, 1H), 4.92(d, 1H), 4.81(d, 1H), 3.83(s, 3H), 3.68(s, 3H), 2.93-2.88(m, 2H), 2.56-2.65(m, 1H), 2.16-2.13(m, 1H)。

[0653] (1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)甲基(1-((3-氯-4-氟苯基)氨基甲酰基)-2-甲基-3-苯基-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡咯-4-基)氨基甲酸酯一对映异构体II(109)LCMS: m/z 实测值523.3/525.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$, $\text{RT}=8.03\text{min}$ (方法A);手性-SFC: $\text{RT}=2.87\text{min}$, Chiralpak IG-3(150mm×4.6mm, $3\mu\text{m}$); ^1H NMR(400MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 9.54(s, 1H), 8.41(s, 1H), 7.95-7.98(m, 1H), 7.58-7.64(m, 1H), 7.36-7.51(m, 7H), 4.98-5.02(m, 1H), 4.92(d, 1H), 4.81(d, 1H), 3.83(s, 3H), 3.68(s, 3H), 2.93-2.88(m, 2H), 2.56-2.65(m, 1H), 2.16-2.13(m, 1H)。

[0654] 实施例51:(1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基(1-((3-氯-4-氟苯基)氨基甲酰基)-2,3-二甲基-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡咯-4-基)氨基甲酸酯(130,131)

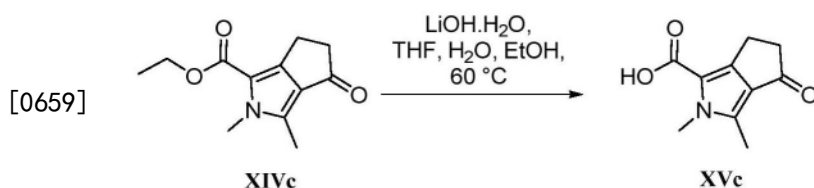
[0655] 2,3-二甲基-4-氧代-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡咯-1-羧酸乙酯(XIVc)



[0657] 通过用氩气清洗将2.8g (9.8mmol, 1.0eq.) 3-溴-2-甲基-4-氧代-2,4,5,6-四氢环

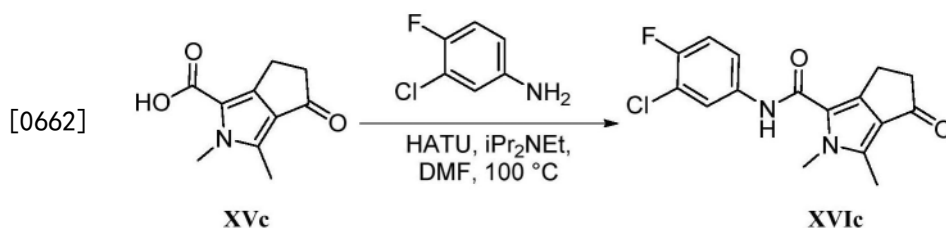
戊二烯并[c]吡咯-1-羧酸乙酯(XIVb)在10ml甲苯和3ml水中的溶液脱气10min。向脱气后的溶液加入2.9g(49.1mmol, 5.0eq.) 甲基硼酸, 随后加入0.33g(0.49mmol, 0.05eq.) Pd(OAc)₂、0.35g(0.98mmol, 0.1eq.) Catatum-A和9.5g(29.4mmol, 3.0eq.) 碳酸铯。将混合物用氩气再脱气5min, 并且然后在100℃下加热, 持续30min。使该混合物冷却至室温, 通过CELITE®过滤, 并将该垫用10ml乙酸乙酯洗涤。将滤液用30ml水稀释, 并用3×50ml乙酸乙酯萃取。干燥(Na₂SO₄) 合并的有机萃取物, 过滤, 并在真空下除去溶剂。一式两份进行上述详细反应, 并在通过MPLC(REVELERIS®硅胶柱, 用20-30%乙酸乙酯/石油醚的线性梯度洗脱) 纯化之前合并粗产物, 以提供2.5g(11.30mmol, 57%) 2,3-二甲基-4-氧代-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡咯-1-羧酸乙酯(XIVc), 呈褐色固体。LCMS:m/z实测值222.2[M+H]⁺; ¹H NMR(400MHz, CDCl₃): δ4.29(q, 2H), 3.87(s, 3H), 3.00-3.03(m, 2H), 2.78-2.82(m, 2H), 2.43(s, 3H), 1.36(t, 3H)。

[0658] 2,3-二甲基-4-氧代-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡咯-1-羧酸(XVc)



[0660] 向2.5g(11.30mmol, 57%) 2,3-二甲基-4-氧代-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡咯-1-羧酸乙酯(XIVc)在25ml的2:2:1v/v/v THF:水:乙醇中的溶液加入4.7g(113.1mmol, 10.0eq.) 氢氧化锂一水合物, 并将该混合物在60℃下加热16小时。使该混合物冷却至室温, 并用3M HCl水溶液酸化至pH~3。通过过滤收集所得沉淀物, 用30ml正戊烷洗涤, 并在高真空下干燥, 以提供2.4g 2,3-二甲基-4-氧代-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡咯-1-羧酸(XVc)。LCMS:m/z实测值194.1[M+H]⁺; ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆): δ12.28(bs, 1H), 3.81(s, 3H), 2.88-2.92(m, 2H), 2.65-2.68(m, 2H), 2.35(s, 3H)。

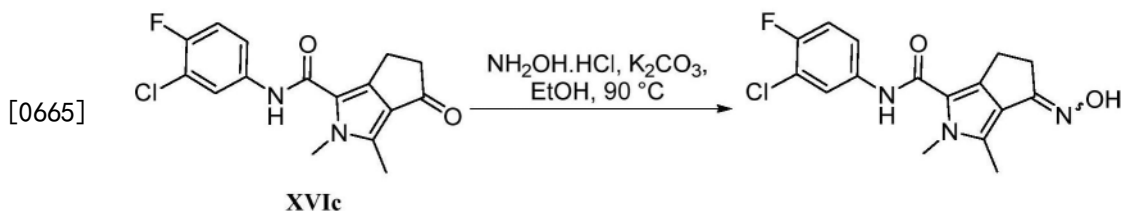
[0661] N-(3-氯-4-氟苯基)-2,3-二甲基-4-氧代-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡咯-1-甲酰胺(XVIc)



[0663] 向2.4g的2,3-二甲基-4-氧代-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡咯-1-羧酸(XVc)在12ml DMF中的溶液加入6.6mL(37.4mmol, 3.0eq.) N,N-二异丙基乙胺, 随后加入7.1g(18.6mmol, 1.5eq.) 1-[双(二甲氨基)亚甲基]-1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶-3-氧化物六氟磷酸盐(HATU)和2.24g(15.5mmol, 1.25eq.) 4-氟-3-氯苯胺, 并将混合物加热至100℃, 持续16小时。然后使混合物冷却至室温, 并用200ml冰冷的水稀释。通过过滤收集沉淀的固体, 在真空下干燥, 并用30ml 1:1v/v正戊烷:二乙醚洗涤, 以提供2.0g(6.25mmol)的N-(3-氯-4-氟苯基)-2,3-二甲基-4-氧代-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡咯-1-甲酰胺(XVIc)。LCMS:m/z实测值321.1[M+H]⁺; ¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆): δ9.64(bs, 1H), 7.92-7.97(m, 1H),

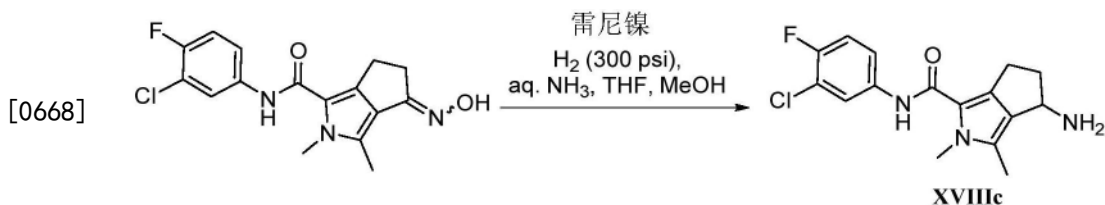
7.56-7.63(m,1H), 7.39(t,1H), 3.76(s,3H), 3.07-3.12(m,2H), 2.68-2.74(m,2H), 2.38(s,3H)。

[0664] N-(3-氯-4-氟苯基)-4-(羟基亚氨基)-2,3-二甲基-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡咯-1-甲酰胺



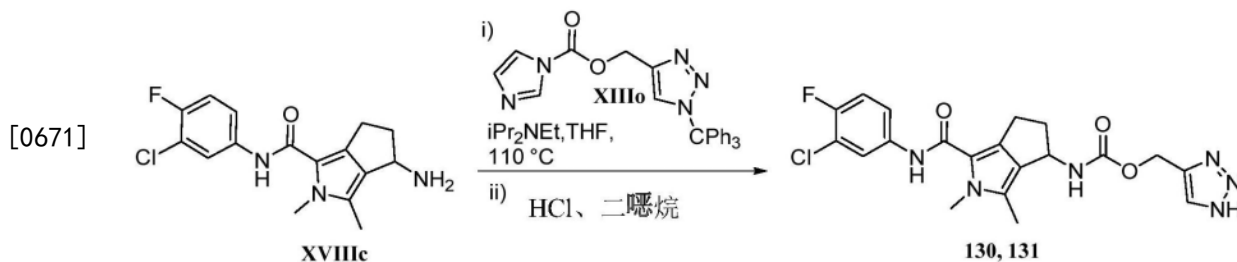
[0666] 向2.0g (6.25mmol, 1.0eq.) N-(3-氯-4-氟苯基)-2,3-二甲基-4-氧代-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡咯-1-甲酰胺 (XVIc) 在20ml乙醇中的溶液加入1.7g (25.0mmol, 4.0eq.) 盐酸羟胺, 随后加入5.2g (37.5mmol, 6.0eq.) 碳酸钾, 并将混合物在90℃下加热, 持续16小时。使该混合物冷却至室温, 并用100ml冰冷的水稀释。通过过滤收集所得沉淀物, 用20ml正戊烷洗涤, 并在高真空下干燥, 以提供1.7g (5.07mmol, 81%) N-(3-氯-4-氟苯基)-4-(羟基亚氨基)-2,3-二甲基-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡咯-1-甲酰胺。LCMS: m/z 实测值 336.1/338.1 [M+H]⁺; ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆): δ 10.26(s, 1H), 9.43(s, 1H), 7.91-7.96(m, 1H), 7.55-7.61(m, 1H), 7.37(t, 1H), 3.72(s, 3H), 2.96-3.04(m, 4H), 2.34(s, 3H)。

[0667] 4-氨基-N-(3-氯-4-氟苯基)-2,3-二甲基-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡咯-1-甲酰胺 (XVIIIc)



[0669] 向0.85g (2.53mmol, 1.0eq.) N-(3-氯-4-氟苯基)-4-(羟基亚氨基)-2,3-二甲基-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡咯-1-甲酰胺在60ml 1:1v/v THF:甲醇中的溶液加入1.7g (50%的水浆液) 雷尼镍和30ml 25%的氢氧化铵溶液。将所得混合物在室温下在300psi的氢气下搅拌16小时。然后通过CELITE®过滤混合物, 并将该垫用20ml甲醇洗涤, 并在减压下浓缩滤液。一式两份进行上述详细反应, 并且在通过快速色谱法纯化之前合并粗产物 (SiO₂, 用2-10%甲醇的二氯甲烷溶液的线性梯度洗脱), 以提供1.0g (3.10mmol, 61%) 4-氨基-N-(3-氯-4-氟苯基)-2,3-二甲基-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡咯-1-甲酰胺 (XVIIIc)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ 9.17(s, 1H), 7.91-7.94(m, 1H), 7.54-7.58(m, 1H), 7.35(t, 1H), 4.13-4.17(m, 1H), 3.66(s, 3H), 2.87-2.93(m, 1H), 2.68-2.76(m, 1H), 2.49-2.54(m, 1H), 2.21(s, 3H), 1.85-1.96(m, 3H)。

[0670] (1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基(1-((3-氯-4-氟苯基)氨基甲酰基)-2,3-二甲基-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡咯-4-基)氨基甲酸酯 (130, 131)



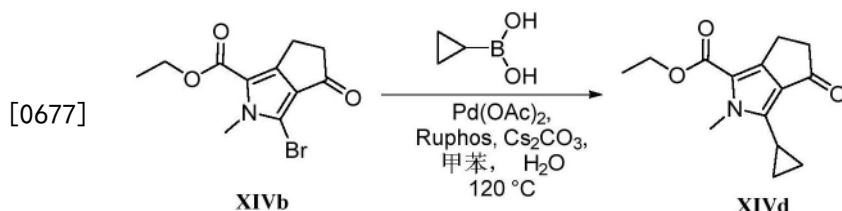
[0672] 由4-氨基-3-氯-N-(3-氯-4-氟苯基)-2-甲基-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡咯-1-甲酰胺(XVIIIc)和(1-三苯甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基1H-咪唑-1-羧酸酯(XIIIo)以与上述类似的方式合成(1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基(1-((3-氯-4-氟苯基)氨基甲酰基)-2,3-二甲基-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡咯-4-基)氨基甲酸酯,随后进行酸介导的脱三苯甲基反应。随后通过SFC(沃特世SFC研究人员)分离对映异构体。方法:等度,流动相MeOH:CO₂-35:65,柱:Chiralcel OJ-H(30×250mm,5μm),流速:70g/min。

[0673] (1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基(1-((3-氯-4-氟苯基)氨基甲酰基)-2,3-二甲基-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡咯-4-基)氨基甲酸酯一对映异构体I(130)LCMS:m/z实测值447.1/449.1[M+H]⁺,RT=6.97min(方法A);HPLC:RT=8.15min(方法B);手性SFC:RT:2.81min,柱:Chiralpak OJ-H(4.6×250mm,5μm)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆):δ9.44(s,1H),7.96-7.93(m,1H),7.69(s,1H),7.57-7.61(m,1H),7.37(t,1H),6.61(bs,2H),5.95-5.97(m,1H),4.98(s,2H),3.66(s,3H),3.20-3.26(s,1H),2.84-2.93(m,2H),2.71-2.77(m,1H),2.04(s,3H)。

[0674] (1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基(1-((3-氯-4-氟苯基)氨基甲酰基)-2,3-二甲基-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡咯-4-基)氨基甲酸酯一对映异构体II(131)LCMS:m/z实测值447.1/449.1[M+H]⁺,RT=6.97min(方法A);HPLC:RT=8.14min(方法B);手性SFC:RT=5.35min,柱:Chiralpak OJ-H(4.6×250mm,5μm)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆):δ9.44(s,1H),7.96-7.93(m,1H),7.69(s,1H),7.57-7.61(m,1H),7.37(t,1H),6.61(bs,2H),5.95-5.97(m,1H),4.98(s,2H),3.66(s,3H),3.20-3.26(s,1H),2.84-2.93(m,2H),2.71-2.77(m,1H),2.04(s,3H)。

[0675] 实施例52:(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)甲基(1-((3-氯-4-氟苯基)氨基甲酰基)-3-环丙基-2-甲基-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡咯-4-基)氨基甲酸酯(90,91)

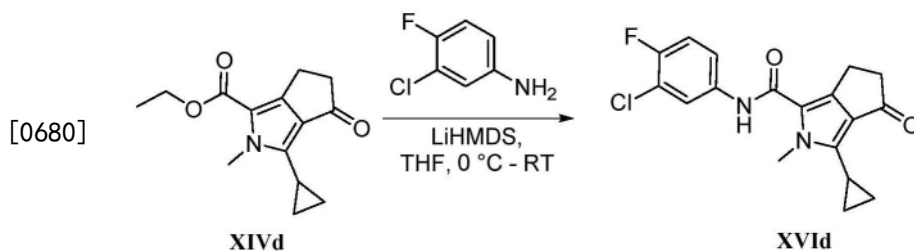
[0676] 3-环丙基-2-甲基-4-氧代-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡咯-1-羧酸乙酯(XIVd)



[0678] 在密闭管中,将1.0g(3.5mmol,1.0eq.)3-溴-2-甲基-4-氧代-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡咯-1-羧酸乙酯(XIVb)在12ml 5:1v/v的甲苯:水的溶液用氩气脱气10min。向该脱气后的溶液中加入0.91g(10.5mmol,3.0eq.)环丙基硼酸,随后加入0.12g(0.18mmol,0.05eq.)Pd(OAc)₂、0.16g(0.35mmol,0.1eq.)Ruphos和3.4g(10.5mmol,3.0eq.)碳酸铯,并继续再脱气5min。将容器密封,并在110℃下搅拌该混合物,持续16小时。使该混合物冷却至

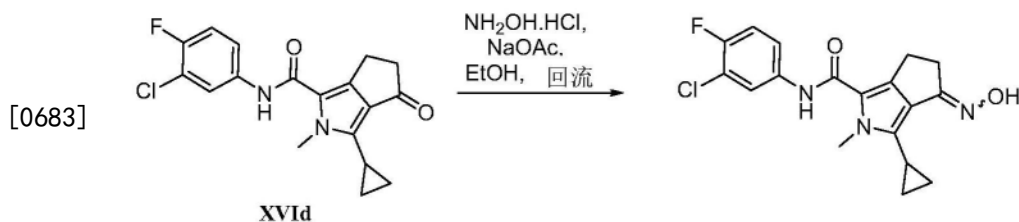
室温,用50ml水稀释,并且然后用3×50ml乙酸乙酯萃取。将合并的有机萃取物用50ml水、50ml盐水洗涤,干燥(Na_2SO_4),过滤,并在真空下除去溶剂。通过快速色谱法纯化残余物(SiO_2 ,用10-30%乙酸乙酯/己烷的线性梯度洗脱),以提供0.60g (2.42mmol, 69%) 3-环丙基-2-甲基-4-氧代-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡咯-1-羧酸乙酯(XIVd)。LCMS: m/z 实测值248.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$; ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 4.28 (q, 2H), 4.03 (s, 3H), 2.98-3.01 (m, 2H), 2.74-2.77 (m, 2H), 1.68-1.73 (m, 1H), 1.35 (t, 3H), 1.28 (q, 2H), 1.06 (q, 2H)。

[0679] N-(3-氯-4-氟苯基)-3-环丙基-2-甲基-4-氧代-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡咯-1-甲酰胺(XVIId)



[0681] 在0℃下,向0.6g (2.42mmol, 1.0eq.) 3-环丙基-2-甲基-4-氧代-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡咯-1-羧酸乙酯(XIVd)在6ml THF中的溶液加入0.53g (3.69mmol, 1.5eq.) 3-氯-4-氟苯胺,随后加入14.5mL (14.5mmol, 6eq.) 1M双(三甲基甲硅烷基)酰胺锂的THF溶液。使反应混合物升温至室温,并搅拌3小时。然后将混合物用50ml饱和氯化铵溶液淬灭并用3×50ml乙酸乙酯萃取。将合并的有机萃取物用100ml盐水(100mL)洗涤,干燥(Na_2SO_4),过滤,并在真空下除去溶剂。通过快速色谱法纯化残余物(SiO_2 ,用30-80%乙酸乙酯的石油醚溶液的线性梯度洗脱),以提供0.65g (1.87mmol, 77%) N-(3-氯-4-氟苯基)-3-环丙基-2-甲基-4-氧代-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡咯-1-甲酰胺(XVIId)。LCMS: m/z 实测值347.31 $[\text{M}+\text{H}]^+$; ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 7.72 (dd, 1H), 7.30-7.34 (m, 1H), 7.09-7.16 (m, 2H), 4.08 (s, 3H), 3.07-3.09 (m, 2H), 2.87-2.90 (m, 2H), 1.71-1.74 (m, 1H), 1.27-1.30 (m, 2H), 1.07-1.12 (m, 2H)。

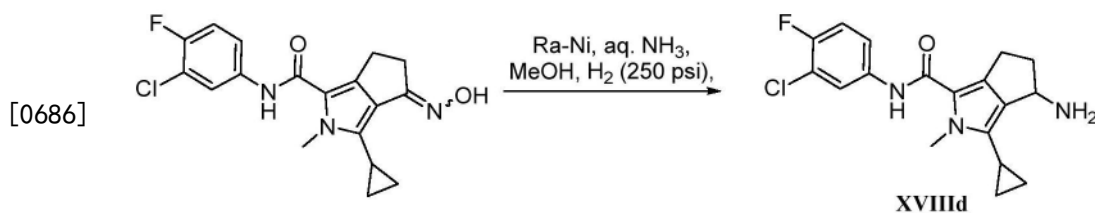
[0682] N-(3-氯-4-氟苯基)-3-环丙基-4-(羟基亚氨基)-2-甲基-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡咯-1-甲酰胺(XVIId)



[0684] 向1.1g (3.18mmol, 1.0eq.) N-(3-氯-4-氟苯基)-3-环丙基-2-甲基-4-氧代-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡咯-1-甲酰胺(XVIId)在11ml乙醇和1.1ml水中的溶液加入0.88g (12.71mmol, 4.0eq.) 盐酸羟胺,随后加入1.5g (19.1mmol, 6.0eq.) 乙酸钠,并将混合物在90℃下加热16小时。用50ml冰冷的水淬灭该反应,并用3×100ml乙酸乙酯萃取。将合并的有机萃取物用100ml盐水洗涤,干燥(Na_2SO_4),过滤,并在真空下除去溶剂。将残余物与二乙醚一起研制以提供0.75g (2.07mmol, 56%) N-(3-氯-4-氟苯基)-3-环丙基-4-(羟基亚氨基)-2-甲基-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡咯-1-甲酰胺。LCMS: m/z 实测值362.3/364.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$; ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 10.30 (s, 1H), 9.46 (s, 1H), 7.91 (dd, 1H), 7.54-7.58 (m, 1H), 7.37

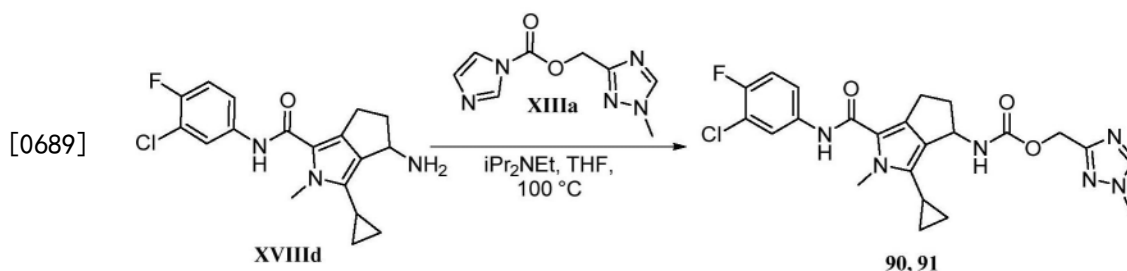
(t, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.12-3.16 (s, 2H), 2.65-2.71 (m, 2H), 1.82-1.86 (m, 1H), 1.07-1.10 (m, 2H), 0.91-0.95 (m, 2H)。

[0685] 4-氨基-N-(3-氯-4-氟苯基)-3-环丙基-2-甲基-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡咯-1-甲酰胺 (XVIIIId)



[0687] 向0.25g (0.69mmol, 1.0eq.) N-(3-氯-4-氟苯基)-3-环丙基-4-(羟基亚氨基)-2-甲基-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡咯-1-甲酰胺在6ml THF和6ml甲醇中的溶液加入250mg的雷尼镍(50%的水浆液)和3ml的氢氧化铵,并将所得混合物在250psi的氢气下在室温下搅拌16小时。通过CELITE®过滤混合物,并将该垫用10ml甲醇洗涤。然后在真空下浓缩滤液以提供170mg 4-氨基-N-(3-氯-4-氟苯基)-3-环丙基-2-甲基-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡咯-1-甲酰胺 (XVIIIId)。

[0688] (1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)甲基(1-((3-氯-4-氟苯基)氨基甲酰基)-3-环丙基-2-甲基-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡咯-4-基)氨基甲酸酯 (90, 91)



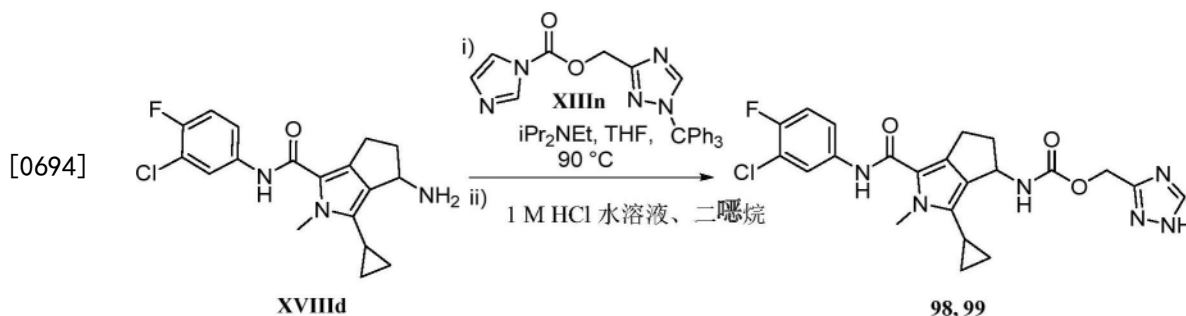
[0690] 由4-氨基-N-(3-氯-4-氟苯基)-3-环丙基-2-甲基-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡咯-1-甲酰胺 (XVIIIId) 和(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)甲基1H-咪唑-1-羧酸酯 (XIIIa) 以与上述类似的方式合成(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)甲基(1-((3-氯-4-氟苯基)氨基甲酰基)-3-环丙基-2-甲基-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡咯-4-基)氨基甲酸酯。随后通过SFC(沃特世SFC研究人员)分离对映异构体。等度法,流动相MeOH:CO₂-45:55。柱: Chiralpak IC(21×250mm), 5μm, 流速:100g/min。

[0691] (1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)甲基(1-((3-氯-4-氟苯基)氨基甲酰基)-3-环丙基-2-甲基-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡咯-4-基)氨基甲酸酯一对映异构体I (90) LCMS: m/z实测值487.3/489.4[M+H]⁺, RT=7.27min(方法A); HPLC: RT=7.92min(方法B); 手性SFC: RT=6.56min, 柱Chiralpak IC(150mm×4.6mm, 5μm); ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆): δ9.30 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 7.92 (dd, 1H), 7.53-7.59 (m, 1H), 7.46 (d, 1H), 7.35 (t, 1H), 4.99 (s, 2H), 4.86-4.90 (m, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 2.78-2.87 (m, 2H), 2.49-2.57 (m, 1H), 2.00-2.05 (m, 1H), 1.69-1.74 (m, 1H), 0.81-0.84 (m, 2H), 0.58-0.68 (m, 2H)。

[0692] (1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)甲基(1-((3-氯-4-氟苯基)氨基甲酰基)-3-环丙基-2-甲基-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡咯-4-基)氨基甲酸酯一对映异构体I (91) LCMS: m/z实测值487.3/489.3[M+H]⁺, RT=7.23min(方法A); HPLC: RT=7.93min(方法B); 手性-

SFC:RT=10.22min,柱Chiralpak IC(150mm×4.6mm,5μm);¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆):δ9.30(s,1H),8.42(s,1H),7.92(dd,1H),7.53-7.59(m,1H),7.46(d,1H),7.35(t,1H),4.99(s,2H),4.86-4.90(m,1H),3.84(s,3H),3.78(s,3H),2.78-2.87(m,2H),2.49-2.57(m,1H),2.00-2.05(m,1H),1.69-1.74(m,1H),0.81-0.84(m,2H),0.58-0.68(m,2H)。

[0693] 实施例53: (1H-1,2,4-三唑-3-基) 甲基(1-((3-氯-4-氟苯基) 氨基甲酰基)-3-环丙基-2-甲基-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡咯-4-基) 氨基甲酸酯(98,99)

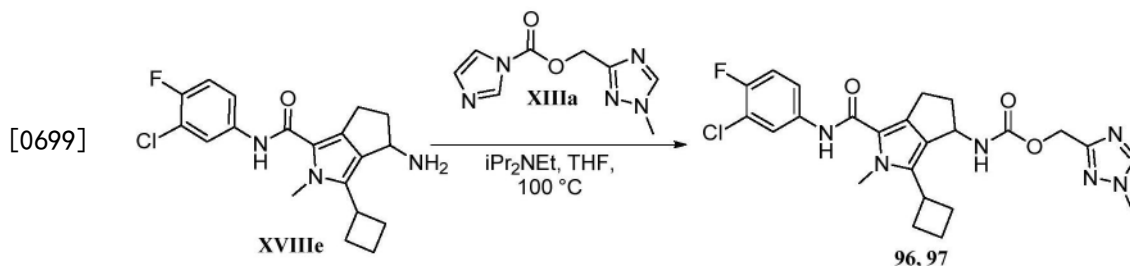


[0695] 由4-氨基-N-(3-氯-4-氟苯基)-3-环丙基-2-甲基-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡咯-1-甲酰胺(XVIIIId)和(1-三苯甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基) 甲基1H-咪唑-1-羧酸酯(XIIIIn)以与上述类似的方式合成(1H-1,2,4-三唑-3-基) 甲基(1-((3-氯-4-氟苯基) 氨基甲酰基)-3-环丙基-2-甲基-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡咯-4-基) 氨基甲酸酯,随后进行酸介导的脱三苯甲基反应。通过SFC分离对映异构体。方法:等度,流动相MeOH:CO₂-50:50。柱:Chiralpak AD(30×250mm),5μm,流速:100g/min。

[0696] (1H-1,2,4-三唑-3-基) 甲基(1-((3-氯-4-氟苯基) 氨基甲酰基)-3-环丙基-2-甲基-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡咯-4-基) 氨基甲酸酯一对映异构体I(98)LCMS:m/z实测值473.3/475.3[M+H]⁺,RT=7.42min;(方法A);HPLC:RT=7.64min(方法B);手性SFC:RT=1.60min,柱:Chiralpak AD-3(4.6×250mm,5μm)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆):δ14.01(bs,1H),9.29(s,1H),8.53(bs,1H),7.90-7.93(m,1H),7.54-7.58(m,1H),7.42-7.48(m,1H),7.35(t,1H),5.04(s,2H),4.86-4.90(m,1H),3.78(s,3H),2.73-2.86(m,2H),2.49-2.50(m,1H),2.01-2.07(m,1H),1.68-1.74(m,1H),0.79-0.84(m,2H),0.61-0.68(m,1H),0.58-0.52(m,1H)。

[0697] (1H-1,2,4-三唑-3-基) 甲基(1-((3-氯-4-氟苯基) 氨基甲酰基)-3-环丙基-2-甲基-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡咯-4-基) 氨基甲酸酯一对映异构体II(99)LCMS:m/z实测值473.5/475.5[M+H]⁺,RT=7.42min;(方法A);HPLC:RT=7.64min(方法B);手性SFC:RT=2.27min,柱:Chiralpak AD-3(4.6×250mm,5μm)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆):δ14.01(bs,1H),9.29(s,1H),8.53(bs,1H),7.90-7.93(m,1H),7.54-7.58(m,1H),7.42-7.48(m,1H),7.35(t,1H),5.04(s,2H),4.86-4.90(m,1H),3.78(s,3H),2.73-2.86(m,2H),2.49-2.50(m,1H),2.01-2.07(m,1H),1.68-1.74(m,1H),0.79-0.84(m,2H),0.61-0.68(m,1H),0.58-0.52(m,1H)。

[0698] 实施例54: (1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基) 甲基(1-((3-氯-4-氟苯基) 氨基甲酰基)-3-环丁基-2-甲基-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡咯-4-基) 氨基甲酸酯(96,97)



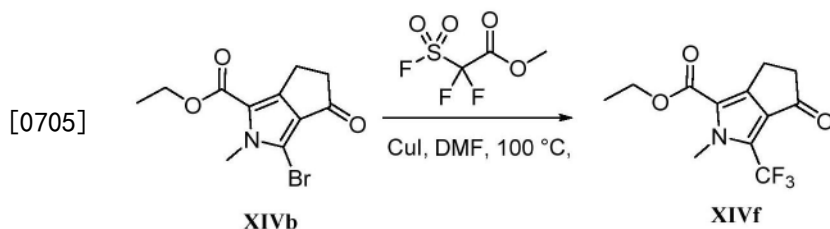
[0700] 由4-氨基-N-(3-氯-4-氟苯基)-3-环丁基-2-甲基-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡咯-1-甲酰胺(XVIIIe)和(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)甲基1H-咪唑-1-羧酸酯(XIIIa)以与上述类似的方式合成(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)甲基(1-((3-氯-4-氟苯基)氨基甲酰基)-3-环丁基-2-甲基-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡咯-4-基)氨基甲酸酯。随后通过SFC(沃特世SFC研究人员)分离对映异构体。等度法,流动相MeOH:CO₂-10:90,柱:Chiralpak IA(21×250mm),5μm,流速:100g/min。

[0701] (1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)甲基(1-((3-氯-4-氟苯基)氨基甲酰基)-3-环丁基-2-甲基-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡咯-4-基)氨基甲酸酯一对映异构体I(96)LCMS:m/z实测值501.3/503.3[M+H]⁺,RT=7.62min(方法A);HPLC:RT=8.32min(方法B);手性SFC:RT=3.67min;Chiralpak IA(150mm×4.6mm,5μm);¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆):δ9.31(s,1H),8.41(s,1H),7.92(dd,1H),7.52-7.58(m,2H),7.35(t,1H),5.02-5.05(m,1H),4.97(s,2H),3.83(s,3H),3.60(s,3H),3.51-3.55(m,1H),2.79-2.90(m,2H),2.59-2.60(m,1H),2.16-2.27(m,4H),2.04-2.08(m,1H),1.91-1.96(m,1H),1.74-1.76(m,1H)。

[0702] (1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)甲基(1-((3-氯-4-氟苯基)氨基甲酰基)-3-环丁基-2-甲基-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡咯-4-基)氨基甲酸酯一对映异构体II(97)LCMS:m/z实测值501.3/503.4[M+H]⁺,RT=7.63min(方法A);HPLC:RT=8.33min(方法B);手性SFC:RT=5.21min;Chiralpak IA(150mm×4.6mm,5μm);¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆):δ9.31(s,1H),8.41(s,1H),7.92(dd,1H),7.52-7.58(m,2H),7.35(t,1H),5.02-5.05(m,1H),4.97(s,2H),3.83(s,3H),3.60(s,3H),3.51-3.55(m,1H),2.79-2.90(m,2H),2.59-2.60(m,1H),2.16-2.27(m,4H),2.04-2.08(m,1H),1.91-1.96(m,1H),1.74-1.76(m,1H)。

[0703] 实施例55:1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)甲基(1-((3-氯-4-氟苯基)氨基甲酰基)-2-甲基-3-(三氟甲基)-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡咯-4-基)氨基甲酸酯(122,123)

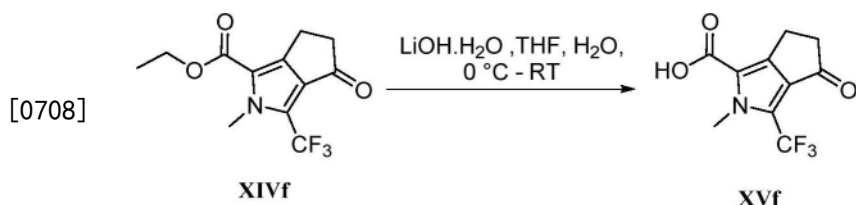
[0704] 2-甲基-4-氧代-3-(三氟甲基)-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡咯-1-羧酸乙酯(XIVf)



[0706] 向密闭管中2.0g(7.0mmol,1.0eq.)3-溴-2-甲基-4-氧代-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡咯-1-羧酸乙酯(XIVb)在25ml DMF中的溶液加入5.3mL(42.1mmol,6.0eq)的2,2-二氟-2-(氟磺酰基)乙酸甲酯,随后加入5.4g(28.1mmol,4.0eq.)碘化铜(I)。将容器密封,并

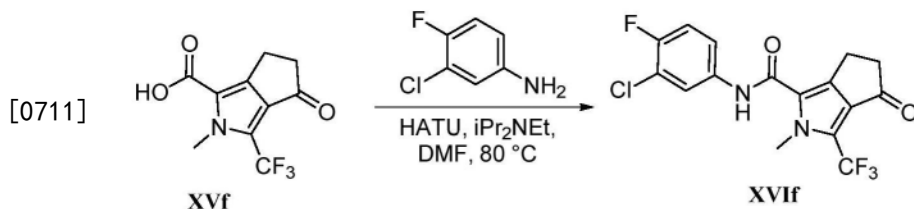
将混合物加热至100℃,持续16小时。然后使混合物冷却至室温,并用50mL冰冷的水淬灭,并用100mL乙酸乙酯稀释。过滤所得溶液,并将滤液用50mL水洗涤。将水相用2×50mL乙酸乙酯萃取并将合并的有机萃取物干燥(Na_2SO_4),过滤,并在真空下除去溶剂。通过与2×40mL正戊烷一起研制来纯化该残余物以提供1.3g (4.72mmol, 67%) 2-甲基-4-氧代-3-(三氟甲基)-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡咯-1-羧酸乙酯(XIVf)。LCMS: m/z 实测值276.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$; ^1H NMR(400MHz, CDCl_3): δ 4.35(q, 2H), 4.12(s, 3H), 3.06-3.09(m, 2H), 2.87-2.90(m, 2H), 1.38(t, 3H)。

[0707] 2-甲基-4-氧代-3-(三氟甲基)-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡咯-1-羧酸(XVf)



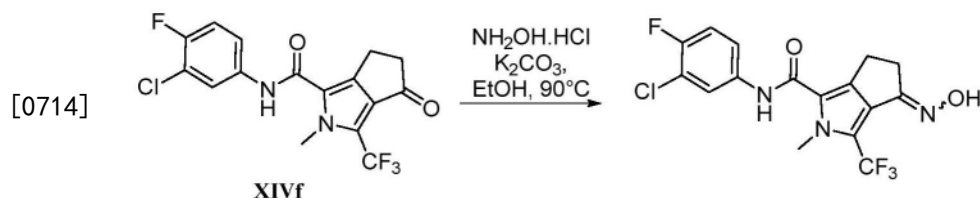
[0709] 向1.3g (4.7mmol, 1.0eq.) 2-甲基-4-氧代-3-(三氟甲基)-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡咯-1-羧酸乙酯(XIVf)在50mL 1:1v/v THF:水中的溶液加入1.8g (42.8mmol, 9.1eq.) 氢氧化锂一水合物,并将该混合物在室温下搅拌48小时。然后使用3M盐酸水溶液将混合物酸化至pH~3并用3×30mL乙酸乙酯萃取。将合并的有机萃取物干燥(Na_2SO_4),过滤,并在真空下除去溶剂。将残余物与30mL正戊烷一起研制,过滤并在高真空下干燥,以提供1.0g (4.0mmol, 85%) 2-甲基-4-氧代-3-(三氟甲基)-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡咯-1-羧酸(XVf)。LCMS: m/z 实测值248.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$; ^1H NMR(400MHz, CDCl_3): δ 4.13(s, 3H), 3.12-3.15(m, 2H), 2.90-2.93(m, 2H)。

[0710] N-(3-氯-4-氟苯基)-2-甲基-4-氧代-3-(三氟甲基)-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡咯-1-甲酰胺(XVIf)



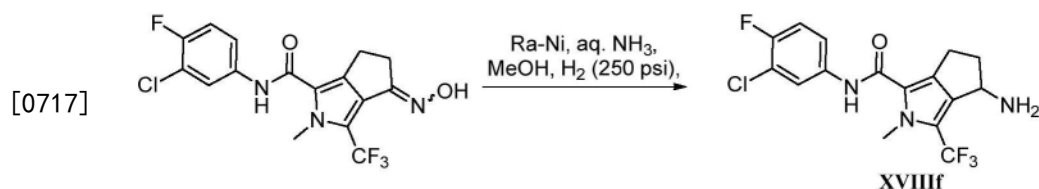
[0712] 在0℃下在氮气气氛中,向1.0g (4.0mmol, 1.0eq.) 2-甲基-4-氧代-3-(三氟甲基)-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡咯-1-羧酸(XVf)在10mL DMF中的溶液加入1.6g (12.2mmol, 3.0eq.) N,N-二异丙基乙胺,随后加入2.3g (6.1mmol, 1.5eq.) 1-[双(二甲氨基)亚甲基]-1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶-3-氧化物六氟磷酸盐和0.74g (5.06mmol, 1.25eq.) 4-氟-3-氯苯胺。使该混合物升温至室温,并且然后在80℃下加热,持续16小时。使该混合物冷却至室温,并用100mL冰冷的水稀释。通过过滤收集获得的固体,在真空下干燥,并用30mL 1:1v/v正戊烷:二乙醚洗涤以提供1.2g (3.2mmol, 79%) N-(3-氯-4-氟苯基)-2-甲基-4-氧代-3-(三氟甲基)-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡咯-1-甲酰胺(XIVf)。LCMS: m/z 实测值375.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$; ^1H NMR(400MHz, CDCl_3): δ 7.73-7.76(m, 1H), 7.31-7.38(m, 2H), 7.16(t, 1H), 4.14(s, 3H), 3.14-3.18(m, 2H), 2.99-3.02(m, 2H)。

[0713] N-(3-氯-4-氟苯基)-4-(羟基亚氨基)-2-甲基-3-(三氟甲基)-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡咯-1-甲酰胺



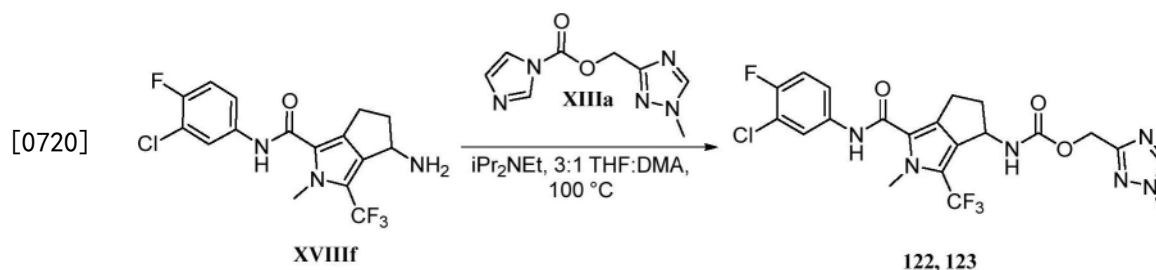
[0715] 向1.2g (3.3mmol, 1.0eq.) N-(3-氯-4-氟苯基)-2-甲基-4-氧代-3-(三氟甲基)-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡咯-1-甲酰胺 (XIVf) 在40ml乙醇中的溶液加入0.89g (12.9mmol, 4.0eq.) 盐酸羟胺, 随后加入2.6g (19.0mmol, 6eq.) 碳酸钾, 并将混合物在90°C下加热16小时。使该混合物冷却至室温, 并用80mL冰冷的水淬灭。通过过滤收集获得的固体, 用20ml正戊烷洗涤, 并在高真空下干燥, 以提供1.1g (2.87mmol, 88%) N-(3-氯-4-氟苯基)-4-(羟基亚氨基)-2-甲基-3-(三氟甲基)-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡咯-1-甲酰胺。LCMS: m/z实测值390.2/392.2 [M+H]⁺; ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ10.96 (s, 1H), 10.17 (s, 1H), 7.94-7.97 (m, 1H), 7.58-7.63 (m, 1H), 7.43 (t, 1H), 3.89 (s, 3H), 2.99-3.06 (m, 4H)。

[0716] 4-氨基-N-(3-氯-4-氟苯基)-2-甲基-3-(三氟甲基)-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡咯-1-甲酰胺 (XVIIIIf)



[0718] 向0.75g (1.92mmol, 1.0eq.) N-(3-氯-4-氟苯基)-4-(羟基亚氨基)-2-甲基-3-(三氟甲基)-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡咯-1-甲酰胺在22ml THF和22ml甲醇中的溶液加入750mg的雷尼镍 (50%的水悬浮液), 随后加入22ml 25%的氢氧化铵溶液, 并将所得混合物在250psi的氢气下在室温下搅拌48小时。通过CELITE®过滤混合物, 并将该垫用10ml甲醇洗涤。通过反相HPLC纯化残余物以提供170mg (0.45mmol, 23%) 4-氨基-N-(3-氯-4-氟苯基)-2-甲基-3-(三氟甲基)-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡咯-1-甲酰胺 (XVIIIIf)。LCMS: m/z实测值376.1/378.1 [M+H]⁺; ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ10.02 (s, 1H), 7.94-7.97 (m, 1H), 7.58-7.64 (m, 1H), 7.41 (t, 1H), 4.28-4.31 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 2.92-3.01 (m, 1H), 2.68-2.78 (m, 1H), 2.51-2.59 (m, 1H), 1.95-2.03 (m, 1H), 1.80 (bs, 2H)。

[0719] 1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基) 甲基 (1-((3-氯-4-氟苯基) 氨基甲酰基)-2-甲基-3-(三氟甲基)-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡咯-4-基) 氨基甲酸酯 (122, 123)



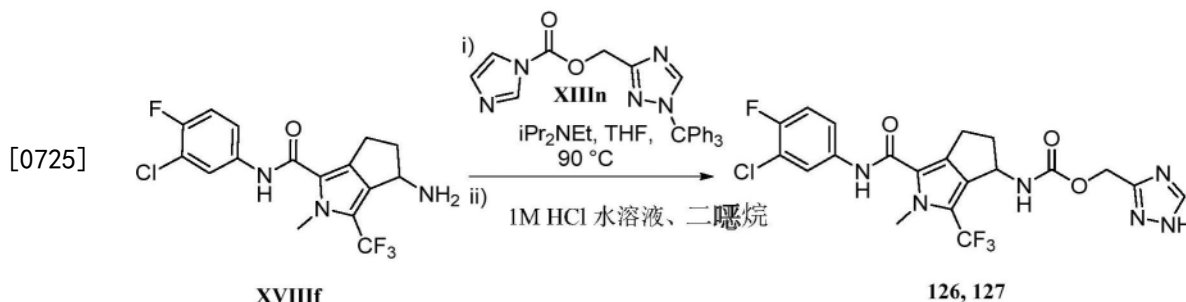
[0721] 由4-氨基-N-(3-氯-4-氟苯基)-2-甲基-3-(三氟甲基)-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡咯-1-甲酰胺 (XVIIIIf) 和 (1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基) 甲基1H-咪唑-1-羧酸酯 (XIIIa) 以与上述类似的方式合成1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基) 甲基 (1-((3-氯-4-氟苯基) 氨基甲酰基)-2-甲基-3-(三氟甲基)-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡咯-4-基) 氨基甲酸酯 (122, 123)

基)氨基甲酰基)-2-甲基-3-(三氟甲基)-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡咯-4-基)氨基甲酸酯。随后通过SFC分离对映异构体。等度法,流动相MeOH:CO₂-10:90。柱:Chiralcel OD-H (21×250mm,5μm),流速:70g/min。

[0722] 1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)甲基(1-((3-氯-4-氟苯基)氨基甲酰基)-2-甲基-3-(三氟甲基)-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡咯-4-基)氨基甲酸酯一对映异构体I(122) LCMS:m/z实测值515.3/511.3[M+H]⁺;手性SFC:RT=2.32min,Chiralcel OD-H(150mm×4.6mm,5μm);¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆):δ10.04(s,1H),8.42(s,1H),7.94-7.97(m,1H),7.71(d,1H),7.58-7.63(m,1H),7.41(t,1H),4.92-5.07(m,3H),3.84(s,3H),3.81(s,3H),2.87-2.93(m,1H),2.76-2.85(m,1H),2.59-2.68(m,1H),2.07-2.14(m,1H)。

[0723] 1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)甲基(1-((3-氯-4-氟苯基)氨基甲酰基)-2-甲基-3-(三氟甲基)-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡咯-4-基)氨基甲酸酯一对映异构体II(123) LCMS:m/z实测值515.3/511.3[M+H]⁺;手性-SFC:RT=3.27min,Chiralcel OD-H(150mm×4.6mm,5μm);¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆):δ10.04(s,1H),8.42(s,1H),7.94-7.97(m,1H),7.71(d,1H),7.58-7.63(m,1H),7.41(t,1H),4.92-5.07(m,3H),3.84(s,3H),3.81(s,3H),2.87-2.93(m,1H),2.76-2.85(m,1H),2.59-2.68(m,1H),2.07-2.14(m,1H)。

[0724] 实施例56:(1H-1,2,4-三唑-3-基)甲基(1-((3-氯-4-氟苯基)氨基甲酰基)-2-甲基-3-(三氟甲基)-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡咯-4-基)氨基甲酸酯(126,127)



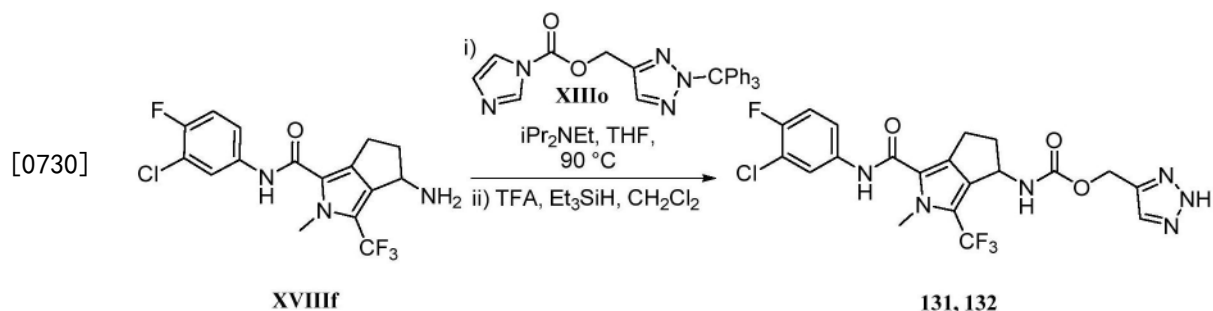
[0726] 由N-(3-氯-4-氟苯基)-4-(羟基亚氨基)-2-甲基-3-(三氟甲基)-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡咯-1-甲酰胺(XVIII f)和(1-三苯基-1H-1,2,4-三唑-3-基)甲基1H-咪唑-1-羧酸酯(XIII n)以与上述类似的方式合成(1H-1,2,4-三唑-3-基)甲基(1-((3-氯-4-氟苯基)氨基甲酰基)-2-甲基-3-(三氟甲基)-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡咯-4-基)氨基甲酸酯,随后进行酸介导的脱三苯基反应。通过SFC分离对映异构体,方法:等度,流动相MeOH:CO₂-15:85。柱:Chiralpak IG(30×250mm,5μm),流速:60g/min。

[0727] (1H-1,2,4-三唑-3-基)甲基(1-((3-氯-4-氟苯基)氨基甲酰基)-2-甲基-3-(三氟甲基)-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡咯-4-基)氨基甲酸酯一对映异构体I(126) LCMS:m/z实测值501.3/503.3[M+H]⁺,RT=7.13min(方法A);HPLC:RT=7.84min(方法B);手性SFC:RT=2.51min,柱:Chiralpak IG-3(4.6×250mm,5μm)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆):δ14.02(bs,1H),10.05(s,1H),8.42(s,1H),7.94-7.97(m,1H),7.74(d,1H),7.58-7.63(m,1H),7.41(t,1H),4.98-5.08(m,3H),3.81(s,3H),2.77-2.94(m,2H),2.60-2.67(m,1H),2.08-2.13(m,1H)。

[0728] (1H-1,2,4-三唑-3-基)甲基(1-((3-氯-4-氟苯基)氨基甲酰基)-2-甲基-3-(三氟甲基)-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡咯-4-基)氨基甲酸酯一对映异构体II(127) LCMS:m/

z实测值501.3/503.3[M+H]⁺, RT=7.13min(方法A); HPLC: RT=7.84min(方法B); 手性SFC: RT=3.45min, 柱: Chiralpak IG-3 (4.6×250mm, 5μm)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ14.02 (bs, 1H), 10.05 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 7.94-7.97 (m, 1H), 7.74 (d, 1H), 7.58-7.63 (m, 1H), 7.41 (t, 1H), 4.98-5.08 (m, 3H), 3.81 (s, 3H), 2.77-2.94 (m, 2H), 2.60-2.67 (m, 1H), 2.08-2.13 (m, 1H)。

[0729] 实施例57: (2H-1,2,3-三唑-4-基)甲基(1-((3-氯-4-氟苯基)氨基甲酰基)-2-甲基-3-(三氟甲基)-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡咯-4-基)氨基甲酸酯(132, 133)



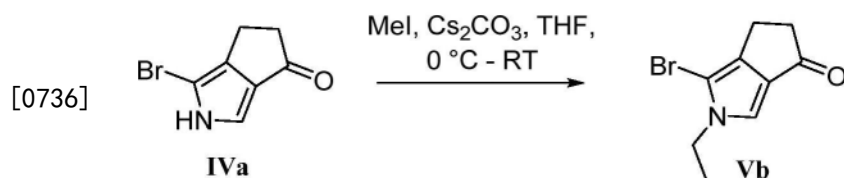
[0731] 由N-(3-氯-4-氟苯基)-4-(羟基亚氨基)-2-甲基-3-(三氟甲基)-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡咯-1-甲酰胺(XVIII f)和(2-三苯甲基-2H-1,2,3-三唑-4-基)甲基1H-咪唑-1-羧酸酯(XIII o)以与上述类似的方式合成(2H-1,2,3-三唑-4-基)甲基(1-((3-氯-4-氟苯基)氨基甲酰基)-2-甲基-3-(三氟甲基)-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡咯-4-基)氨基甲酸酯,随后进行酸介导的脱三苯甲基反应。通过SFC分离对映异构体,方法:等度,流动相MeOH:CO₂-30:70。柱:Chiralcel OJ-H(30×250mm), 5μm, 流速:90g/min。

[0732] (2H-1,2,3-三唑-4-基)甲基(1-((3-氯-4-氟苯基)氨基甲酰基)-2-甲基-3-(三氟甲基)-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡咯-4-基)氨基甲酸酯一对映异构体I(131) LCMS:m/z 实测值501.3/503.3[M+H]⁺, RT=4.71min(方法A); HPLC: RT=8.25min(方法B); 手性SFC: RT=1.79min, 柱: Chiralcel OJ-H(4.6×250mm, 5μm); ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ15.04 (bs, 1H), 10.04 (s, 1H), 7.94-7.97 (m, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.68-7.71 (m, 1H), 7.60-7.63 (m, 1H), 7.39 (t, 1H), 5.05-5.12 (m, 3H), 3.81 (s, 3H), 2.77-2.93 (m, 2H), 2.58-2.67 (m, 1H), 2.05-2.13 (m, 1H)。

[0733] (2H-1,2,3-三唑-4-基)甲基(1-((3-氯-4-氟苯基)氨基甲酰基)-2-甲基-3-(三氟甲基)-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡咯-4-基)氨基甲酸酯一对映异构体II(132) LCMS:m/z 实测值501.3/503.3[M+H]⁺, RT=4.71min(方法A); HPLC: RT=8.25min(方法B); 手性SFC: RT=4.57min, 柱: Chiralcel OJ-H(4.6×250mm, 5μm); ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ15.04 (bs, 1H), 10.04 (s, 1H), 7.94-7.97 (m, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.68-7.71 (m, 1H), 7.60-7.63 (m, 1H), 7.39 (t, 1H), 5.05-5.12 (m, 3H), 3.81 (s, 3H), 2.77-2.93 (m, 2H), 2.58-2.67 (m, 1H), 2.05-2.13 (m, 1H)。

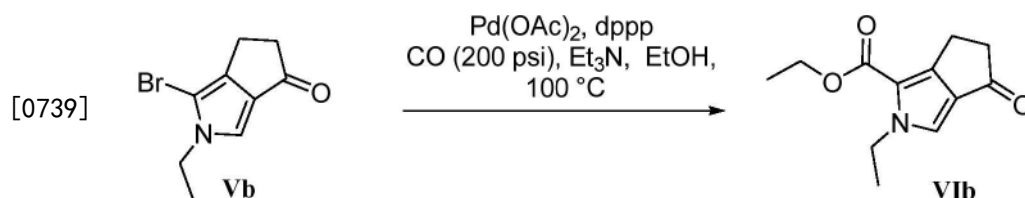
[0734] 实施例58: (1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)甲基(1-((3-氯-4-氟苯基)氨基甲酰基)-2-乙基-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡咯-4-基)氨基甲酸酯(19, 20)

[0735] 1-溴-2-乙基-5,6-二氢环戊二烯并[c]吡咯-4(2H)-酮(Vb):



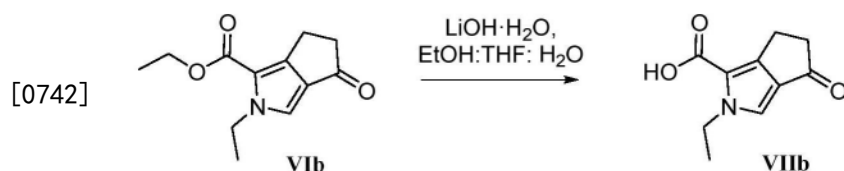
[0737] 在0℃下,向5.0g (25.1mmol, 1.0eq) 1-溴-5,6-二氢环戊二烯并[c]吡咯-4(2H)-酮 (IVa) 在50ml THF中的溶液加入24.4g (75.3mmol, 3.0eq.) 碳酸铯和7.79g (50.3mmol, 2.0eq) 乙基碘。使该混合物升温至室温,并搅拌16小时。然后将混合物用150ml水稀释,并用3×100ml乙酸乙酯萃取。将合并的有机萃取物用100ml水、100ml盐水洗涤,干燥(Na_2SO_4),并在真空下除去溶剂。如上所述,反应以2×5.0g的批次进行。通过快速色谱法(SiO_2 ,用0-20%乙酸乙酯/石油醚的线性梯度洗脱)纯化来自两个批次的合并的粗产物,以提供8.5g (37.3mmol, 74%) 1-溴-2-乙基-5,6-二氢环戊二烯并[c]吡咯-4(2H)-酮 (Vb),呈白色固体。LCMS: m/z 实测值228.3/230.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$, $\text{RT}=1.94\text{min}$; ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 7.16 (s, 1H), 4.00 (q, 2H), 2.78-2.86 (m, 4H), 1.42 (t, 3H)。

[0738] 2-乙基-4-氧代-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡咯-1-羧酸乙酯 (VIb):



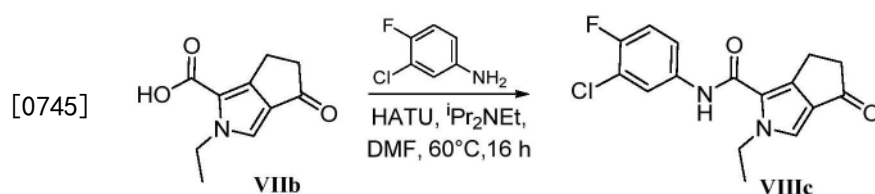
[0740] 由1-溴-2-乙基-5,6-二氢环戊二烯并[c]吡咯-4(2H)-酮 (Vb) 以与上述类似的并在方案1中详细描述的方式合成2-乙基-4-氧代-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡咯-1-羧酸乙酯 (VIb)。LCMS: m/z 实测值222.4 $[\text{M}+\text{H}]^+$, $\text{RT}=1.94\text{min}$; ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7.18 (s, 1H), 4.41 (q, 2H), 4.31 (q, 2H), 3.06-3.10 (m, 2H), 2.81-2.85 (m, 2H), 1.45 (t, 3H), 1.37 (t, 3H)。

[0741] 2-乙基-4-氧代-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡咯-1-羧酸 (VIIb):



[0743] 由2-乙基-4-氧代-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡咯-1-羧酸乙酯 (VIb) 以与上述类似的并在方案1中详细描述的方式合成2-乙基-4-氧代-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡咯-1-羧酸 (VIIb)。LCMS: m/z 实测值194.04 $[\text{M}+\text{H}]^+$, $\text{RT}=1.53\text{min}$ 。

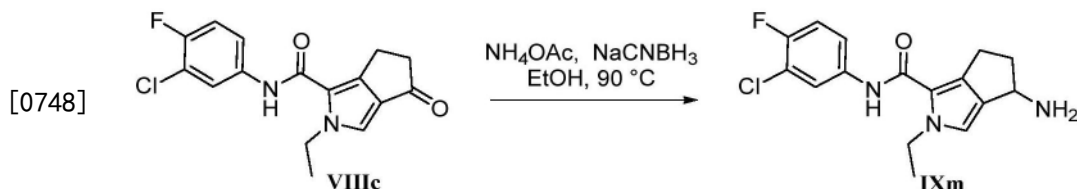
[0744] N-(3-氯-4-氟苯基)-2-乙基-4-氧代-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡咯-1-甲酰胺 (VIIIc):



[0746] 由2-乙基-4-氧代-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡咯-1-羧酸 (VIIb) 以与上述类

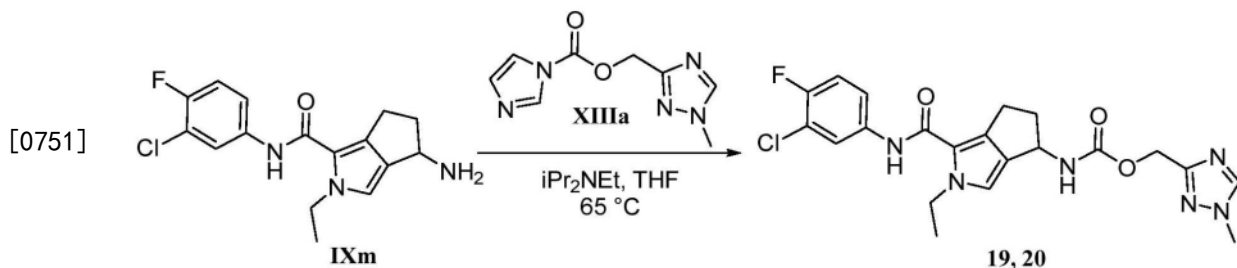
似的并在方案1中详细描述的方式合成N-(3-氯-4-氟苯基)-2-乙基-4-氧代-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡咯-1-甲酰胺(VIIIc)。LCMS:m/z实测值321.4/323.4[M+H]⁺, RT=2.13min; ¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ7.73-7.76(m, 1H), 7.32-7.36(m, 1H), 7.23-7.26(m, 2H), 7.13(dd, 1H), 4.49(q, 2H), 3.18(m, 2H), 2.96(m, 2H), 1.48(t, 3H)。

[0747] 4-氨基-N-(3-氯-4-氟苯基)-2-乙基-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡咯-1-甲酰胺(IXm):



[0749] 由N-(3-氯-4-氟苯基)-2-乙基-4-氧代-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡咯-1-甲酰胺(VIIIc)和乙酸铵以与上述类似的方式合成4-氨基-N-(3-氯-4-氟苯基)-2-乙基-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡咯-1-甲酰胺(IXm)。LCMS:m/z实测值322.1/324.1[M+H]⁺, RT=1.76min。

[0750] (1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)甲基(1-((3-氯-4-氟苯基)氨基甲酰基)-2-乙基-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡咯-4-基)氨基甲酸酯(19,20):



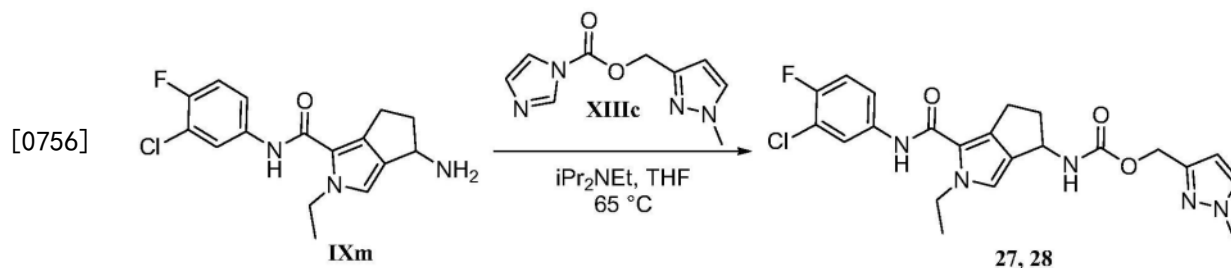
[0752] 由4-氨基-N-(3-氯-4-氟苯基)-2-乙基-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡咯-1-甲酰胺(IXm)和(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)甲基1H-咪唑-1-羧酸酯(XIIIa)以与上述类似的方式合成(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)甲基(1-((3-氯-4-氟苯基)氨基甲酰基)-2-乙基-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡咯-4-基)氨基甲酸酯。随后通过SFC(沃特世SFC研究人员)分离对映异构体。等度法,流动相MeOH:CO₂-40:60。柱:Chiralcel OJ-H(30x250 mm, 5μm),流速:60g/min。

[0753] (1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)甲基(1-((3-氯-4-氟苯基)氨基甲酰基)-2-乙基-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡咯-4-基)氨基甲酸酯一对映异构体I(19) LCMS:m/z实测值461.2/463.2[M+H]⁺, RT=4.28min(方法A);手性SFC:RT=2.71min,柱:Chiralcel OJ-H(250mm×4.6mm, 5μm); ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ9.40(s, 1H), 8.43(s, 1H), 7.92-7.94(m, 1H), 7.54-7.59(m, 2H), 7.36(dd, 1H), 6.88(s, 1H), 4.99(s, 2H), 4.82-4.84(m, 1H), 4.16-4.25(m, 2H), 3.84(s, 3H), 2.89-2.96(m, 1H), 2.78-2.85(m, 1H), 2.53-2.61(m, 1H), 2.07-2.12(m, 1H), 1.26(t, 3H)。

[0754] (1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)甲基(1-((3-氯-4-氟苯基)氨基甲酰基)-2-乙基-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡咯-4-基)氨基甲酸酯一对映异构体II(20) LCMS:m/z实测值461.2/463.2[M+H]⁺, RT=4.27min(方法A);手性SFC:RT=5.13min,柱:Chiralcel OJ-H(250mm×4.6mm, 5μm); ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ9.40(s, 1H), 8.43(s, 1H), 7.92-7.94(m,

1H), 7.54-7.59(m, 2H), 7.36(dd, 1H), 6.88(s, 1H), 4.99(s, 2H), 4.82-4.84(m, 1H), 4.16-4.25(m, 2H), 3.84(s, 3H), 2.89-2.96(m, 1H), 2.78-2.85(m, 1H), 2.53-2.61(m, 1H), 2.07-2.12(m, 1H), 1.26(t, 3H)。

[0755] 实施例59: (1-甲基-1H-吡唑-3-基) 甲基 (1-((3-氯-4-氟苯基) 氨基甲酰基) -2-乙基-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡咯-4-基) 氨基甲酸酯 (27, 28)

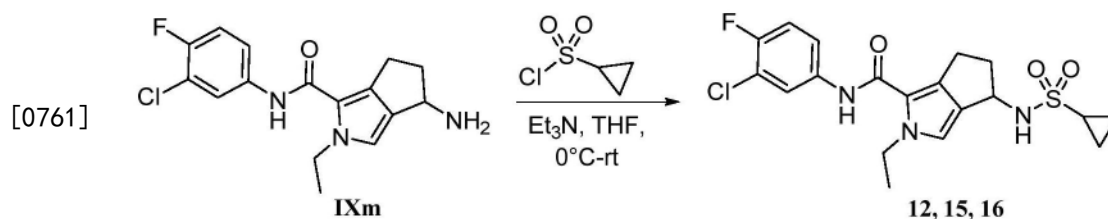


[0757] 由4-氨基-N-(3-氯-4-氟苯基)-2-乙基-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡咯-1-甲酰胺 (IXm) 和 (1-甲基-1H-吡唑-3-基) 甲基 1H-咪唑-1-羧酸酯 (XIIIc) 以与上述类似的方式合成 (1-甲基-1H-吡唑-3-基) 甲基 (1-((3-氯-4-氟苯基) 氨基甲酰基) -2-乙基-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡咯-4-基) 氨基甲酸酯。随后通过SFC (沃特世SFC研究人员) 分离对映异构体。等度法, 流动相MeOH:CO₂-40:60。柱: Chiralcel OJ-H (30x250 mm), 5μm, 流速: 60g/min。

[0758] (1-甲基-1H-吡唑-3-基) 甲基 (1-((3-氯-4-氟苯基) 氨基甲酰基) -2-乙基-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡咯-4-基) 氨基甲酸酯-对映异构体I (27) LCMS:m/z实测值460.2/462.2[M+H]⁺, RT=4.76min (方法A); 手性SFC: RT=2.70min (Chiralcel OJ-H (250mm×4.6mm, 5μm)); ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ9.40(s, 1H), 7.91-7.94(m, 1H), 7.63(s, 1H), 7.54-7.59(m, 1H), 7.45-7.48(m, 1H), 7.36(dd, 1H), 6.87(s, 1H), 6.22(s, 1H), 4.93(s, 2H), 4.82-4.84(m, 1H), 4.15-4.26(m, 2H), 3.80(s, 3H), 2.89-2.96(m, 1H), 2.76-2.83(m, 1H), 2.52-2.61(m, 1H), 2.07-2.11(m, 1H), 1.25(t, 3H)。

[0759] (1-甲基-1H-吡唑-3-基) 甲基 (1-((3-氯-4-氟苯基) 氨基甲酰基) -2-乙基-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡咯-4-基) 氨基甲酸酯-对映异构体II (28) LCMS:m/z实测值460.2/462.2[M+H]⁺, RT=4.76min (方法A); 手性SFC: RT=6.48min (Chiralcel OJ-H (250mm×4.6mm, 5μm)); ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ9.40(s, 1H), 7.91-7.94(m, 1H), 7.63(s, 1H), 7.54-7.59(m, 1H), 7.45-7.48(m, 1H), 7.36(dd, 1H), 6.87(s, 1H), 6.22(s, 1H), 4.93(s, 2H), 4.82-4.84(m, 1H), 4.15-4.26(m, 2H), 3.80(s, 3H), 2.89-2.96(m, 1H), 2.76-2.83(m, 1H), 2.52-2.61(m, 1H), 2.07-2.11(m, 1H), 1.25(t, 3H)。

[0760] 实施例60: N-(3-氯-4-氟苯基)-4-(环丙烷磺酰胺基)-2-乙基-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡咯-1-甲酰胺 (12, 15, 16)



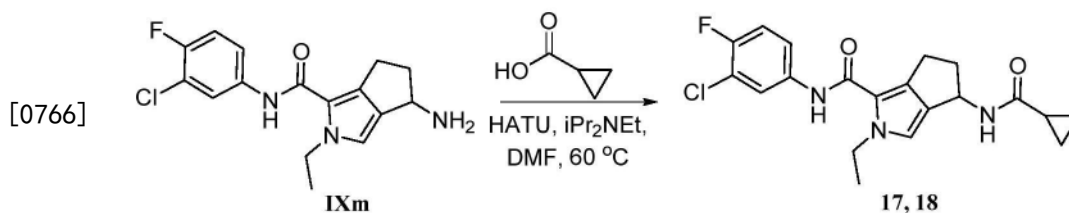
[0762] 由4-氨基-N-(3-氯-4-氟苯基)-2-乙基-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡咯-1-甲

酰胺 (IXm) 和环丙烷磺酰氯以与上述类似的方式合成N-(3-氯-4-氟苯基)-4-(环丙烷磺酰胺基)-2-乙基-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡咯-1-甲酰胺 (12)。随后通过SFC(沃特世SFC研究人员)分离对映异构体。等度法,流动相MeOH:CO₂-30:70。柱:Chiralcel OJ-H(30×250mm),5μm,流速:90g/min。

[0763] N-(3-氯-4-氟苯基)-4-(环丙烷磺酰胺基)-2-乙基-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡咯-1-甲酰胺一对映异构体I (15) LCMS:m/z实测值426.2/428.2[M+H]⁺,RT=4.85min(方法A);手性SFC:RT=3.66min(Chiralcel OJ-H(250mm×4.6mm,5μm));¹H NMR(300MHz,DMSO-d₆) δ9.41(s,1H),7.92-7.95(m,1H),7.56-7.60(m,1H),7.35-7.40(m,2H),6.96(s,1H),4.65-4.71(m,1H),4.19-4.26(m,2H),2.91-2.97(m,1H),2.78-2.86(m,1H),2.56-2.70(m,2H),2.17-2.22(m,1H),1.27(t,3H),0.94-1.02(m,4H);

[0764] N-(3-氯-4-氟苯基)-4-(环丙烷磺酰胺基)-2-乙基-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡咯-1-甲酰胺一对映异构体II (16) LCMS:m/z实测值426.2/428.2[M+H]⁺,RT=4.85min(方法A);手性SFC:RT=4.97min(Chiralcel OJ-H(250mm×4.6mm,5μm));¹H NMR(300MHz,DMSO-d₆) δ9.41(s,1H),7.92-7.95(m,1H),7.56-7.60(m,1H),7.35-7.40(m,2H),6.96(s,1H),4.65-4.71(m,1H),4.19-4.26(m,2H),2.91-2.97(m,1H),2.78-2.86(m,1H),2.56-2.70(m,2H),2.17-2.22(m,1H),1.27(t,3H),0.94-1.02(m,4H)。

[0765] 实施例61:N-(3-氯-4-氟苯基)-4-(环丙烷甲酰胺基)-2-乙基-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡咯-1-甲酰胺 (17,18)



[0767] 由4-氨基-N-(3-氯-4-氟苯基)-2-乙基-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡咯-1-甲酰胺 (IXm) 和环丙烷羧酸以与上述类似的方式合成N-(3-氯-4-氟苯基)-4-(环丙烷甲酰胺基)-2-乙基-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡咯-1-甲酰胺。随后通过SFC(沃特世SFC研究人员)分离对映异构体。等度法,流动相MeOH:CO₂-15:85。柱:Chiralcel OJ-H(30x250 mm),5μm,流速:90g/min。

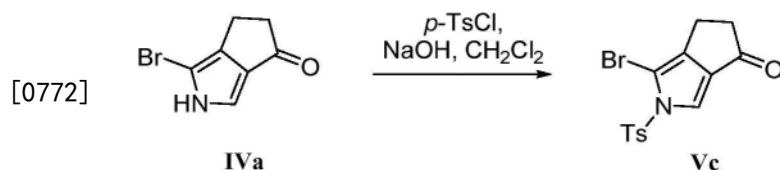
[0768] N-(3-氯-4-氟苯基)-4-(环丙烷甲酰胺基)-2-乙基-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡咯-1-甲酰胺一对映异构体I (17) LCMS:m/z实测值390.2/392.3[M+H]⁺,RT=4.62min(方法A);手性SFC:RT=2.58min(Chiralcel OJ-H(250mmX4.6mm,5μm));¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ9.41(s,1H),8.31(d,1H),7.93-7.96(m,1H),7.56-7.60(m,1H),7.37(dd,1H),6.89(s,1H),5.00-5.05(m,1H),4.15-4.28(m,2H),2.93-2.98(m,2H),2.50-2.67(m,1H),2.03-2.08(m,1H),1.53-1.58(m,1H),1.26(t,3H),0.61-0.69(m,4H)。

[0769] N-(3-氯-4-氟苯基)-4-(环丙烷甲酰胺基)-2-乙基-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡咯-1-甲酰胺一对映异构体II (18) LCMS:m/z实测值390.2/392.3[M+H]⁺,RT=4.62min(方法A);手性SFC:RT=3.79min(Chiralcel OJ-H(250mm×4.6mm,5μm));¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ9.41(s,1H),8.31(d,1H),7.93-7.96(m,1H),7.56-7.60(m,1H),7.37(dd,1H),6.89(s,1H),5.00-5.05(m,1H),4.15-4.28(m,2H),2.93-2.98(m,2H),2.50-2.67(m,1H),2.03-2.08

(m, 1H), 1.53-1.58 (m, 1H), 1.26 (t, 3H), 0.61-0.69 (m, 4H)。

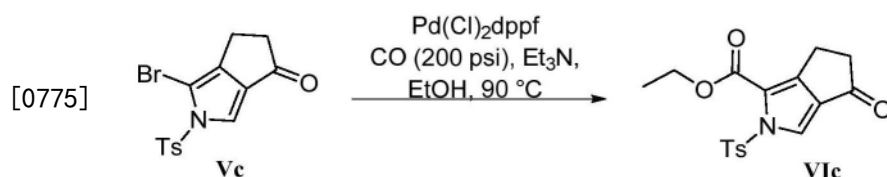
[0770] 实施例62: 1-(3-氯-4-氟苯基氨基甲酰基)-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡咯-4-基氨基甲酸甲酯(9)

[0771] 1-溴-2-甲苯磺酰基-5,6-二氢环戊二烯并[c]吡咯-4(2H)-酮(Vc):



[0773] 在0℃下,向3.0g (15.0mmol, 1.0eq.) 1-溴-5,6-二氢环戊二烯并[c]吡咯-4(2H)-酮(IVa)在30ml无水二氯甲烷中的溶液加入1.2g (30.0mmol, 2.0eq.) 氢氧化钠,随后加入3.1g (16.5mmol, 1.1eq.) 对甲苯磺酰氯。使该混合物升温至室温,并搅拌2小时。在真空下除去溶剂,并将残余物用100ml水稀释,并用2×250ml二氯甲烷萃取。将合并的有机萃取物用100ml水、100ml盐水洗涤,干燥(Na₂SO₄),过滤,并在真空下除去溶剂。通过快速色谱法(用0-30%乙酸乙酯/石油醚的线性梯度洗脱)纯化残余物,以提供3.0g (8.4mmol, 56%) 1-溴-2-甲苯磺酰基-5,6-二氢环戊二烯并[c]吡咯-4(2H)-酮(Vc)。LCMS:m/z实测值354.2/356.2[M+H]⁺; ¹H NMR (500MHz, CDCl₃) δ7.85-7.88 (m, 3H), 7.35-7.37 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.72-2.75 (m, 2H), 2.81-2.85 (m, 2H)。

[0774] 4-氧代-2-甲苯磺酰基-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡咯-1-羧酸乙酯(VIc):



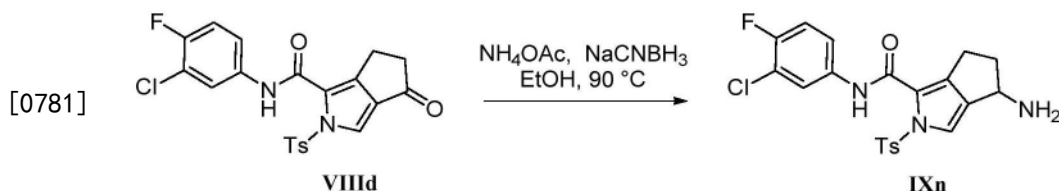
[0776] 在钢制压力容器中,向3.0g (8.4mmol, 1.0eq.) 1-溴-2-甲苯磺酰基-5,6-二氢环戊二烯并[c]吡咯-4(2H)-酮(Vc)在30mL乙醇中的溶液加入2.5g (25mmol, 3.0eq.) 三乙胺。用氩气将混合物脱气10min并加入1.2g (1.6mmol, 0.2eq.) 的Pd(Cl)₂dppf。用氩气将混合物进一步脱气10min,并且然后将该混合物在150psi的一氧化碳气体下在90℃下搅拌16小时。使该混合物冷却至室温,并在真空下除去挥发物。将残余物悬浮在50mL水中,并用2×250ml乙酸乙酯萃取。将合并的有机萃取物用100ml水、100ml盐水洗涤,干燥(Na₂SO₄),过滤,并在真空下除去溶剂。通过快速色谱法(用0-10%乙酸乙酯/石油醚的线性梯度洗脱)纯化残余物,以提供2.0g (5.7mmol, 68%) 4-氧代-2-甲苯磺酰基-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡咯-1-羧酸乙酯(VIc)。LCMS:m/z实测值348.2[M+H]⁺; ¹H NMR (500MHz, CDCl₃): δ8.05 (s, 1H), 7.92 (d, 2H), 7.33-7.35 (d, 2H), 4.22 (q, 2H), 3.05-3.08 (m, 2H), 2.84 (m, 2H), 2.44 (s, 3H), 1.29 (t, 3H)。

[0777] N-(3-氯-4-氟苯基)-4-氧代-2-甲苯磺酰基-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡咯-1-甲酰胺(VIIId):



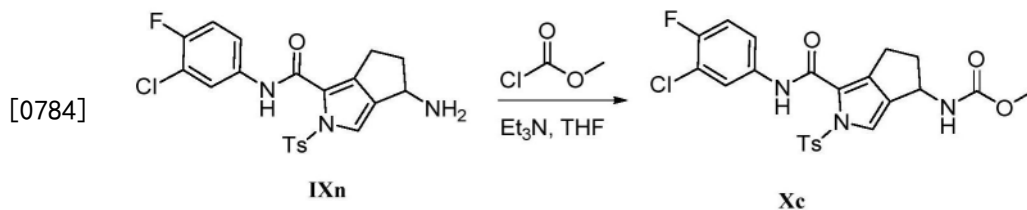
[0779] 向1.0g (2.89mmol, 1.0eq.) 4-氧代-2-甲苯磺酰基-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡咯-1-羧酸乙酯 (VIc) 在10ml甲苯中的溶液加入0.63g (4.3mmol, 1.5eq.) 3-氯-4-氟苯胺, 随后加入3.6mL (7.2mmol, 2.5eq.) 2M三甲基铝的甲苯溶液, 并在110°C下将混合物加热16小时。使该混合物冷却至室温, 用50ml冷水淬灭, 并用2×100ml乙酸乙酯萃取。将合并的有机萃取物用50ml水、50ml盐水洗涤, 干燥 (Na₂SO₄), 过滤, 并在真空下除去溶剂。通过半制备型 HPLC 纯化残余物以提供0.30g (24%, 0.66mmol) N-(3-氯-4-氟苯基)-4-氧代-2-甲苯磺酰基-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡咯-1-甲酰胺 (VIIIId)。LCMS: m/z 实测值448.1/450.1 [M+H]⁺, RT=2.29min。

[0780] 4-氨基-N-(3-氯-4-氟苯基)-2-甲苯磺酰基-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡咯-1-甲酰胺 (IXn):



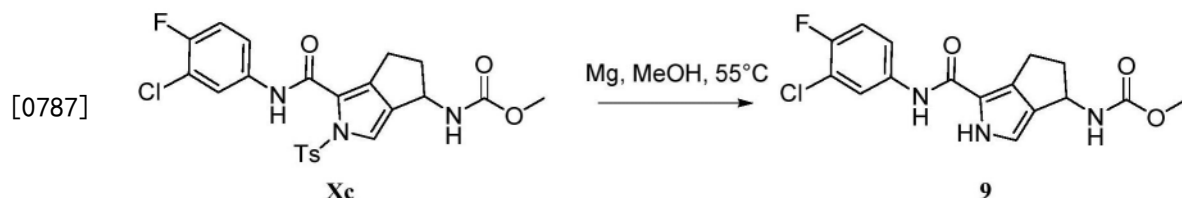
[0782] 向0.1g (0.22mmol, 1.0eq.) N-(3-氯-4-氟苯基)-4-氧代-2-甲苯磺酰基-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡咯-1-甲酰胺 (VIIIId) 在10ml乙醇中的溶液加入0.29g (4.4mmol, 20.0eq.) 乙酸铵, 随后加入0.34g (0.44mmol, 2.0eq.) 氰基硼氢化钠。然后将混合物加热至90°C, 持续16小时。在真空下除去溶剂, 并将残余物重悬在20ml水中, 并用2×50ml乙酸乙酯萃取。将合并的有机萃取物用50ml水、50ml盐水洗涤, 干燥 (Na₂SO₄), 并在真空下除去溶剂, 以提供0.1g (0.22mmol) 4-氨基-N-(3-氯-4-氟苯基)-2-甲苯磺酰基-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡咯-1-甲酰胺 (IXn)。

[0783] 1-(3-氯-4-氟苯基氨基甲酰基)-2-甲苯磺酰基-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡咯-4-基氨基甲酸甲酯 (Xc):



[0785] 由4-氨基-N-(3-氯-4-氟苯基)-2-甲苯磺酰基-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡咯-1-甲酰胺 (IXn) 和氯甲酸甲酯以与上述类似的方式合成1-(3-氯-4-氟苯基氨基甲酰基)-2-甲苯磺酰基-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡咯-4-基氨基甲酸甲酯 (Xc)。

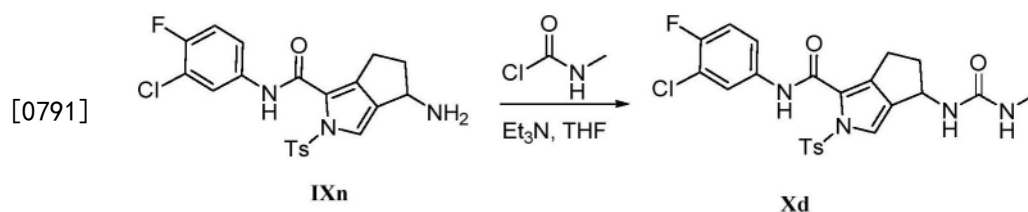
[0786] 1-(3-氯-4-氟苯基氨基甲酰基)-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡咯-4-基氨基甲酸甲酯 (9):



[0788] 向0.09g (0.17mmol, 1.0eq.) 1-(3-氯-4-氟苯基氨基甲酰基)-2-甲苯磺酰基-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡咯-4-基氨基甲酸甲酯(Xc)在10ml甲醇中的溶液加入0.04g (1.7mmol, 10.0eq.) 镁金属。用氩气将混合物脱气15min,并且然后在50°C下加热16小时。使该混合物冷却至室温,并通过**CELITE®**过滤。将该垫用20ml甲醇洗涤并在真空下除去溶剂。通过半制备型HPLC将残余物纯化为1-(3-氯-4-氟苯基氨基甲酰基)-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡咯-4-基氨基甲酸甲酯(9)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ9.31 (m, 1H), 8.53 (s, 1H), 7.87 (dd, 1H), 7.56-7.60 (m, 1H), 7.35-7.39 (m, 2H), 6.74 (d, 1H), 4.80-4.81 (m, 1H), 3.53 (s, 3H), 2.76-2.79 (m, 1H), 2.66-2.67 (m, 1H), 2.60-2.63 (m, 1H), 2.27-2.33 (m, 1H)。

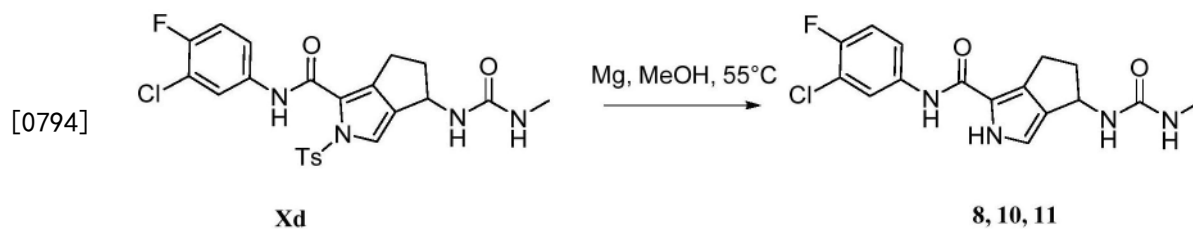
[0789] 实施例63:N-(3-氯-4-氟苯基)-4-(3-甲基脒基)-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡咯-1-甲酰胺(8,10,11)

[0790] N-(3-氯-4-氟苯基)-4-(3-甲基脒基)-2-甲苯磺酰基-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡咯-1-甲酰胺(Xd):



[0792] 由4-氨基-N-(3-氯-4-氟苯基)-2-甲苯磺酰基-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡咯-1-甲酰胺(IXn)和N-甲基氨基甲酰氯以与上述类似的方式合成N-(3-氯-4-氟苯基)-4-(3-甲基脒基)-2-甲苯磺酰基-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡咯-1-甲酰胺(Xd)。

[0793] N-(3-氯-4-氟苯基)-4-(3-甲基脒基)-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡咯-1-甲酰胺(8,10,11):



[0795] 向0.15g (0.30mmol, 1.0eq.) N-(3-氯-4-氟苯基)-4-(3-甲基脒基)-2-甲苯磺酰基-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡咯-1-甲酰胺(Xd)在10mL甲醇中的溶液加入0.07g (2.97mmol, 10eq.) 镁金属。用氩气将混合物脱气15min,并且然后加热至50°C,持续16小时。使该混合物冷却至室温,并通过**CELITE®**过滤。将该垫用20ml甲醇洗涤并在真空下除去溶剂。随后将残余物通过半制备型HPLC纯化以提供外消旋N-(3-氯-4-氟苯基)-4-(3-甲基脒基)-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡咯-1-甲酰胺(8)。LCMS:m/z实测值351.2/353.2[M+H]⁺, RT=5.84min(方法A);HPLC:RT=5.84min(方法B);¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ11.31 (s, 1H), 9.30 (s, 1H), 7.96-7.98 (m, 1H), 7.56-7.60 (m, 1H), 7.35-7.40 (m, 1H), 6.74 (d, 1H), 6.03 (d,

1H), 5.58 (d, 1H), 4.83-4.88 (m, 1H), 2.89-2.94 (m, 1H), 2.74-2.82 (m, 1H), 2.54-2.55 (m, 4H), 1.99-2.00 (m, 1H)。

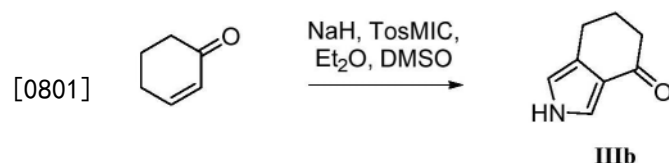
[0796] 随后通过SFC(沃特世SFC研究人员)分离对映异构体。等度法,流动相MeOH:CO₂-15:85。柱:Chiralcel OJ-H(30×250mm, 5μm), 流速:90g/min。

[0797] N-(3-氯-4-氟苯基)-4-(3-甲基脒基)-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡咯-1-甲酰胺一对映异构体I(10) LCMS:m/z实测值351.2/353.2[M+H]⁺, RT=5.84min(方法A); 手性SFC:RT=2.25min, Chiralcel OJ-H(250mm×4.6mm, 5μm); HPLC:RT=5.84min(方法B); ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆): δ11.31(s, 1H), 9.30(s, 1H), 7.96-7.98(m, 1H), 7.56-7.60(m, 1H), 7.35-7.40(m, 1H), 6.74(d, 1H), 6.03(d, 1H), 5.58(d, 1H), 4.83-4.88(m, 1H), 2.89-2.94(m, 1H), 2.74-2.82(m, 1H), 2.54-2.55(m, 4H), 1.99-2.00(m, 1H)。

[0798] N-(3-氯-4-氟苯基)-4-(3-甲基脒基)-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡咯-1-甲酰胺一对映异构体II(11) LCMS:m/z实测值351.2/353.2[M+H]⁺, RT=5.84min(方法A); 手性SFC:RT=3.30min, Chiralcel OJ-H(250mm×4.6mm, 5μm); HPLC:RT=5.84min(方法B); ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆): δ11.31(s, 1H), 9.30(s, 1H), 7.96-7.98(m, 1H), 7.56-7.60(m, 1H), 7.35-7.40(m, 1H), 6.74(d, 1H), 6.03(d, 1H), 5.58(d, 1H), 4.83-4.88(m, 1H), 2.89-2.94(m, 1H), 2.74-2.82(m, 1H), 2.54-2.55(m, 4H), 1.99-2.00(m, 1H)。

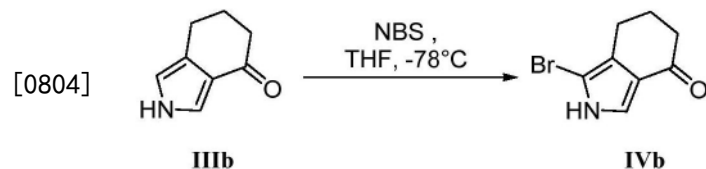
[0799] 实施例64:N-(3-氯-4-氟苯基)-2-甲基-4-氧代-4,5,6,7-四氢-2H-异吲哚-1-甲酰胺(45、VIIIId)

[0800] 2,5,6,7-四氢-4H-异吲哚-4-酮(IIIb):



[0802] 在约20min内,向3.4g(85.0mmol, 1.6eq.) 60%氰化钠在矿物油中的分散液在80ml 3:1(v/v)二乙醚:DMSO中的搅拌悬浮液中加入5.0g(52.2mmol, 1.0eq.) 环己-2-烯-1-酮和11.5g(59.0mmol, 1.1eq.) 对甲苯磺酰基) 甲基异氰在80ml 3:1(v/v)二乙醚:DMSO中的溶液。然后将该混合物在室温下搅拌16小时。在真空下除去溶剂,并通过快速色谱法(SiO₂, 用20-35%乙酸乙酯/石油醚的线性梯度洗脱)纯化残余物,以提供2.6g(19.25mmol, 23%) 2,5,6,7-四氢-4H-异吲哚-4-酮(IIIb)。¹H NMR(300MHz, CDCl₃) δ8.83(bs, 1H), 7.36-7.39(m, 1H), 6.55-6.58(m, 1H), 2.72(t, 2H), 2.49(t, 2H), 2.03-2.11(m, 2H)。

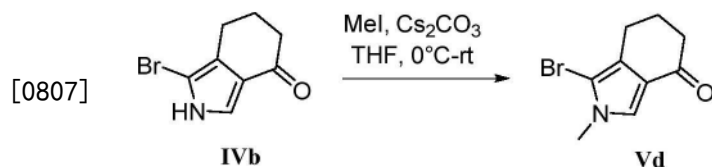
[0803] 1-溴-2,5,6,7-四氢-4H-异吲哚-4-酮(IVb):



[0805] 在-78°C下在氮气气氛中,在约30min内向2.0g(14.8mmol, 1.0eq.) 2,5,6,7-四氢-4H-异吲哚-4-酮(IIIb)在60ml无水THF中的溶液加入2.64g(14.8mmol, 1.0eq.) N-溴琥珀酰亚胺在60ml THF中的溶液。将混合物在-78°C下再搅拌2小时,并且然后用50ml冰冷的水淬灭。然后将混合物用3×50ml乙酸乙酯萃取,并将合并的有机萃取物干燥(Na₂SO₄),过滤,并

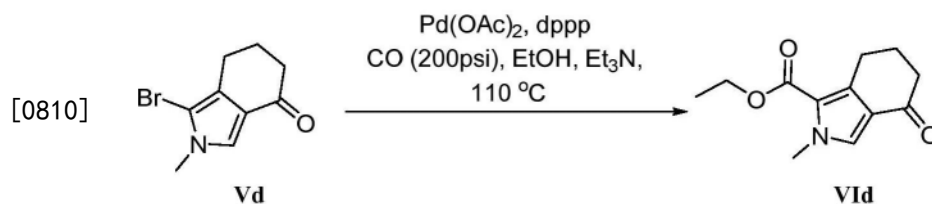
在真空下除去溶剂。通过快速色谱法(SiO_2 , 用20%乙酸乙酯的二氯甲烷溶液的线性梯度洗脱)纯化残余物, 以提供1.8g (8.4mmol, 56%) 1-溴-2,5,6,7-四氢-4H-异吲哚-4-酮(IVb)。 ^1H NMR (300MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12.17 (bs, 1H), 7.36 (s, 1H), 2.47-2.51 (m, 2H), 2.31-2.36 (m, 2H), 1.90-1.98 (m, 2H)。上述反应分多个批次进行, 结果相当。

[0806] 1-溴-2-甲基-2,5,6,7-四氢-4H-异吲哚-4-酮(Vd):



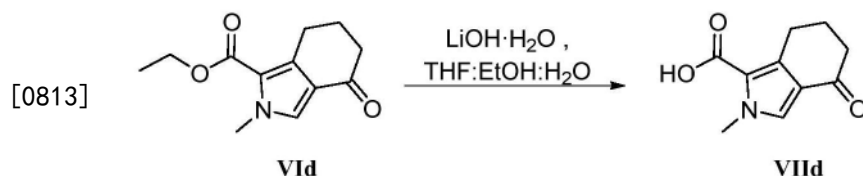
[0808] 在0°C下在氮气气氛中, 向8.0g (37.7mmol, 1.0eq.) 1-溴-2,5,6,7-四氢-4H-异吲哚-4-酮(IVb)在80ml THF中的溶液加入24.5g (75.47mmol, 2.0eq.) 碳酸铯, 随后加入8.0g (56.6mmol, 1.5eq) 碘甲烷。使该混合物升温至室温, 并搅拌16小时。将混合物倒入100ml冰冷的水中, 并用3×100ml乙酸乙酯萃取。将合并的有机萃取物干燥(Na_2SO_4), 过滤, 并在真空下除去溶剂。通过快速色谱法(SiO_2 , 用25%乙酸乙酯/石油醚洗脱)纯化残余物, 以提供7.0g (30.7mmol, 81%) 1-溴-2-甲基-2,5,6,7-四氢-4H-异吲哚-4-酮(Vd)。LCMS: m/z 实测值228.3/230.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$; ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.54 (s, 1H), 3.60 (s, 3H), 2.47-2.51 (m, 2H), 2.31-2.35 (m, 2H), 1.92-1.97 (m, 2H)。

[0809] 2-甲基-4-氧代-4,5,6,7-四氢-2H-异吲哚-1-羧酸乙酯(VId):



[0811] 在钢制压力容器中, 将1.0g (4.38mmol, 1.0eq.) 1-溴-2-甲基-2,5,6,7-四氢-4H-异吲哚-4-酮(Vd)在10ml乙醇中的溶液用氩气脱气10min, 并加入1.8mL (13.14mmol, 3.0eq.) 三乙胺。继续进一步脱气5min, 并加入0.1g (0.44mmol, 0.1eq.) 乙酸钯(II)和0.27g (0.657mmol, 0.15eq.) 1,3-双(二苯基膦基)丙烷。将混合物用氩气再脱气10min, 并且然后在200psi的一氧化碳下在110°C下搅拌, 持续16小时。使该混合物冷却至室温, 并通过CELITE®过滤。将该垫用20ml乙醇洗涤, 并在真空下浓缩滤液。通过快速色谱法(SiO_2 , 用25-30%乙酸乙酯的石油醚溶液的线性梯度洗脱)纯化残余物, 以提供0.7g (3.17mmol, 72%) 2-甲基-4-氧代-4,5,6,7-四氢-2H-异吲哚-1-羧酸乙酯(VId)。LCMS: m/z 实测值222.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$; ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7.34 (s, 1H), 4.31 (q, 2H), 3.93 (s, 3H), 2.96-2.99 (m, 2H), 2.45-2.49 (m, 2H), 2.04-2.11 (m, 2H), 1.38 (s, 3H)。上述反应分多个批次进行, 结果相当。

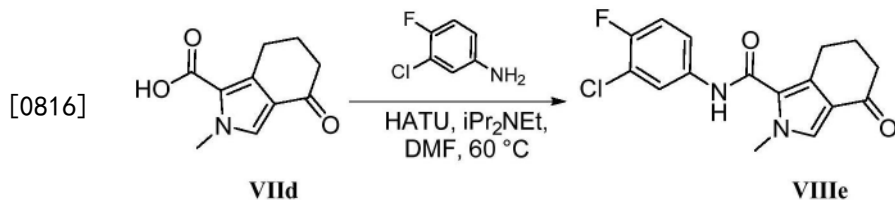
[0812] 2-甲基-4-氧代-4,5,6,7-四氢-2H-异吲哚-1-羧酸(VIIId):



[0814] 向8.0g (36.2mmol, 1.0eq.) 2-甲基-4-氧代-4,5,6,7-四氢-2H-异吲哚-1-羧酸乙

酯(VId)在50ml 2:2:1(v/v/v) THF:乙醇:水中的溶液加入15.0g (36.2mmol, 10.0eq.) 氢氧化锂一水合物,并将该混合物在室温下搅拌16小时。在真空下除去溶剂,并将残余物重悬在中50ml水,并用30ml乙酸乙酯洗涤。将水相用20ml 3M HCl水溶液酸化,并通过过滤收集所得沉淀物。将固体用30ml二乙醚洗涤并在高真空下干燥,以提供5.5g (28.5mmol, 78%) 2-甲基-4-氧代-4,5,6,7-四氢-2H-异吲哚-1-羧酸(VIIId)。LCMS:m/z实测值194.25[M+H]⁺。

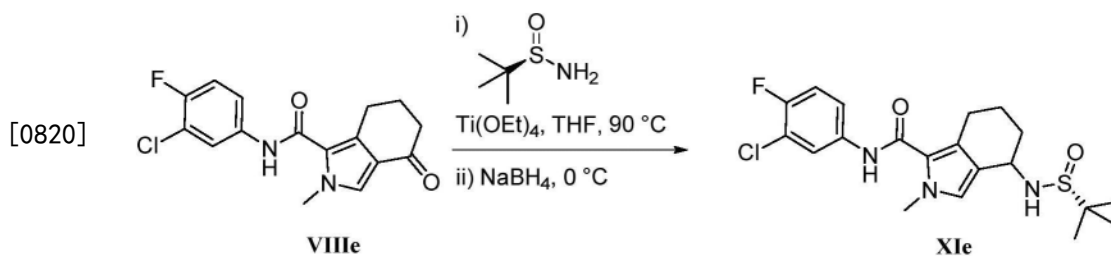
[0815] N-(3-氯-4-氟苯基)-2-甲基-4-氧代-4,5,6,7-四氢-2H-异吲哚-1-甲酰胺(45、VIIIe):



[0817] 向2.0g (10.4mmol, 1.0eq.) 2-甲基-4-氧代-4,5,6,7-四氢-2H-异吲哚-1-羧酸(VIIId)在30ml DMF中的溶液加入4.03g (31.1mmol, 3.0eq.) N,N-二异丙基乙胺,随后加入5.9g (15.5mmol, 1.5eq.) HATU。在室温下搅拌该混合物,并加入1.81g (12.4mmol, 1.2eq.) 3-氯-4-氟苯胺。然后在60 °C下加热该混合物,持续16小时。使该混合物冷却至室温,并用100ml冰冷的水稀释。通过过滤收集所得沉淀物,用30ml正戊烷洗涤,并在高真空下干燥。将固体与2×30ml二乙醚一起研制以提供1.6g (5.0mmol, 48%) N-(3-氯-4-氟苯基)-2-甲基-4-氧代-4,5,6,7-四氢-2H-异吲哚-1-甲酰胺(45、VIIIe)。LCMS:m/z实测值321.2/323.2[M+H]⁺, RT=5.97min(方法A); HPLC: RT=7.70min(方法B); ¹H NMR(300MHz, CDCl₃): δ7.73-7.77(m, 1H), 7.34-7.40(m, 2H), 7.22-7.25(m, 1H), 7.14(dd, 1H), 3.95(s, 3H), 2.94-2.98(m, 2H), 2.49-2.54(m, 2H), 2.14-2.22(m, 2H)。

[0818] 实施例65: 4-氨基-N-(3-氯-4-氟苯基)-2-甲基-4,5,6,7-四氢-2H-异吲哚-1-甲酰胺(75)

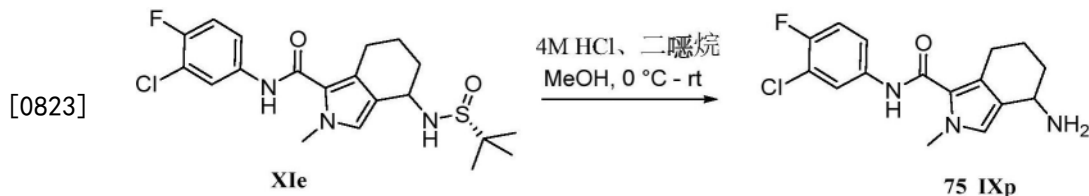
[0819] 4-(((R)-叔丁基亚磺酰基)氨基)-N-(3-氯-4-氟苯基)-2-甲基-4,5,6,7-四氢-2H-异吲哚-1-甲酰胺(XIe)



[0821] 在密闭管中,向2.5g (7.8mmol, 1.0eq.) N-(3-氯-4-氟苯基)-2-甲基-4-氧代-4,5,6,7-四氢-2H-异吲哚-1-甲酰胺(VIIIe)在12.5ml THF中的溶液加入1.9g (15.6mmol, 2.0eq.) (R)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺,随后加入12.5g (54.7mmol, 7.0eq.) 四乙氧基钛,并在90 °C下搅拌该混合物,持续48小时。使该混合物冷却至室温,进一步冷却至0 °C,并加入0.84g (23.4mmol, 3.0eq.) 硼氢化钠。在0 °C下搅拌3小时之后,将混合物倒入70ml水中,并用3×100ml乙酸乙酯萃取。将合并的有机萃取物用100ml盐水洗涤,干燥(Na₂SO₄),过滤,并在真空下除去溶剂。通过快速色谱法(SiO₂, 用40-60%乙酸乙酯的石油醚溶液的线性梯度洗脱)纯化残余物,以提供2.2g (5.16mmol, 66%) 4-(((R)-叔丁基亚磺酰基)氨基)-N-(3-氯-

4-氟苯基)-2-甲基-4,5,6,7-四氢-2H-异吲哚-1-甲酰胺 (XIe), 为比例约4:1的非对映异构体。LCMS: m/z 实测值426.0 $[M+H]^+$, RT=2.09, 2.17min; ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6): δ 9.60 (s, 1H), 7.95 (dd, 1H), 7.54-7.62 (m, 1H), 7.37 (t, 1H), 6.97 (s, 1H), 5.16 (d, 1H), 4.20-4.26 (m, 1H), 3.72 (s, 3H), 2.69-2.73 (m, 2H), 1.88-1.93 (m, 2H), 1.57-1.63 (m, 2H), 1.14 (s, 9H)。

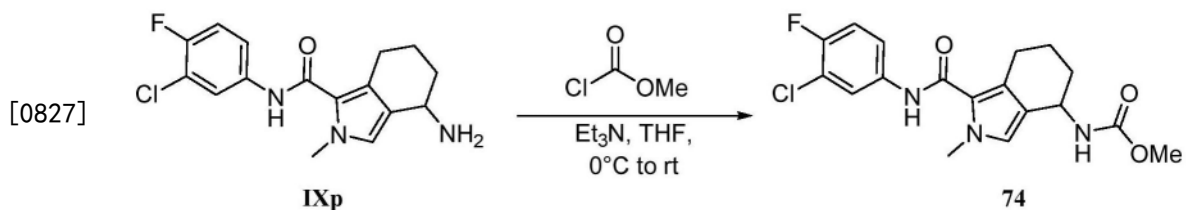
[0822] 4-氨基-N-(3-氯-4-氟苯基)-2-甲基-4,5,6,7-四氢-2H-异吲哚-1-甲酰胺 (75)



[0824] 在0°C下,向0.85g (2.0mmol, 1.0eq) 4-(((R)-叔丁基亚磺酰基)氨基)-N-(3-氯-4-氟苯基)-2-甲基-4,5,6,7-四氢-2H-异吲哚-1-甲酰胺 (XIe) 在4.25ml甲醇中的溶液加入1.7ml 4M的HCl在1,4-二噁烷中的溶液。使该混合物升温至室温,并搅拌1小时。在真空下除去溶剂,并将残余物与2ml二乙醚一起研制,并在高真空下干燥。将所得固体用20ml饱和碳酸氢钠溶液处理10min,并且然后用3×30ml 10%甲醇的二氯甲烷溶液萃取。将合并的有机萃取物干燥(Na_2SO_4),过滤,并在真空下除去溶剂,以提供0.56g (1.74mmol, 87%) 4-氨基-N-(3-氯-4-氟苯基)-2-甲基-4,5,6,7-四氢-2H-异吲哚-1-甲酰胺 (IXp)。手性SFC: 77% & 23%, RT分别=1.70、3.02min (方法: 柱: Chiralpak AD-H (250mm×4.6mm) 5 μ m); 随后通过手性SFC分离主要对映异构体, 方法: 等度, 流动相MeOH:CO₂-30:70。柱: Chiralpak AD-H (30×250mm, 5 μ m), 流速: 90g/min。

[0825] 4-氨基-N-(3-氯-4-氟苯基)-2-甲基-4,5,6,7-四氢-2H-异吲哚-1-甲酰胺 (75) — 对映异构体I, HPLC: RT=6.44min (方法B); 手性SFC: RT: 2.47min, 柱Chiralpak AD-H (250×4.6mm, 5 μ m); ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ 9.53 (s, 1H), 7.92 (m, 1H), 7.55-7.57 (m, 1H), 7.36 (t, 1H), 6.88 (s, 1H), 3.68-3.71 (m, 4H), 2.63-2.69 (m, 2H), 1.82-1.88 (m, 4H), 1.52-1.58 (m, 1H), 1.24-1.31 (m, 1H)。

[0826] 实施例66: (1-((3-氯-4-氟苯基)氨基甲酰基)-2-甲基-4,5,6,7-四氢-2H-异吲哚-4-基)氨基甲酸甲酯 (74)

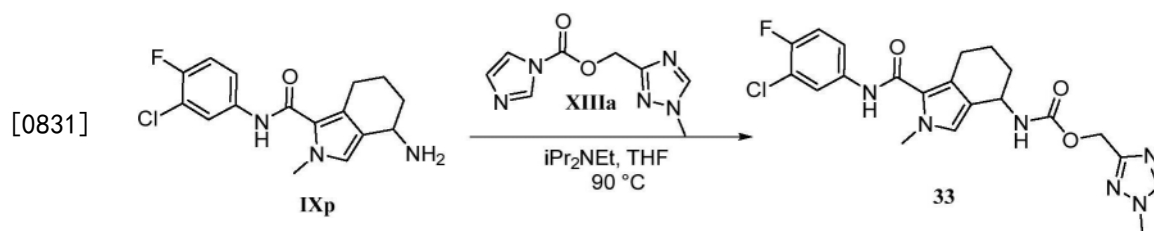


[0828] 由4-氨基-N-(3-氯-4-氟苯基)-2-甲基-4,5,6,7-四氢-2H-异吲哚-1-甲酰胺 (IXp, 源自(R)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺) 和氯甲酸甲酯以与上述类似的方式合成(1-((3-氯-4-氟苯基)氨基甲酰基)-2-甲基-4,5,6,7-四氢-2H-异吲哚-4-基)氨基甲酸甲酯。通过SFC (沃特世SFC研究人员) 分离主要对映异构体。方法: 等度, 流动相MeOH:CO₂-20:80。柱: Chiralcel OD-H (30×250mm, 5 μ m), 流速=70g/min

[0829] (1-((3-氯-4-氟苯基)氨基甲酰基)-2-甲基-4,5,6,7-四氢-2H-异吲哚-4-基)氨基甲酸甲酯一对映异构体II (74) LCMS: m/z 实测值380.2/382.2 $[M+H]^+$, RT=5.22min (方法A); HPLC: RT=8.32min (方法B); ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ 9.60 (bs, 1H), 7.93-7.95 (m,

1H), 7.55-7.59 (m, 1H), 7.33-7.39 (m, 2H), 6.82 (s, 1H), 4.51-4.55 (m, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.55 (s, 3H), 2.64-2.72 (m, 2H), 1.84-1.89 (m, 2H), 1.49-1.63 (m, 2H)。

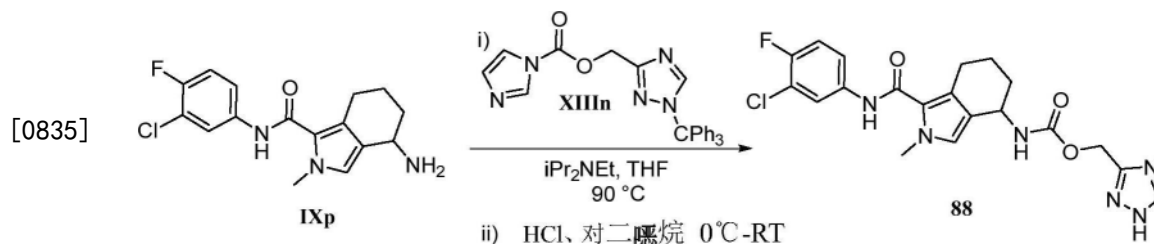
[0830] 实施例67: (1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)甲基(1-((3-氯-4-氟苯基)氨基甲酰基)-2-甲基-4,5,6,7-四氢-2H-异吲哚-4-基)氨基甲酸酯(33)



[0832] 由4-氨基-N-(3-氯-4-氟苯基)-2-甲基-4,5,6,7-四氢-2H-异吲哚-1-甲酰胺(IXp,源自(R)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺)和(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)甲基1H-咪唑-1-羧酸酯(XIIIa)以与上述类似的方式合成(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)甲基(1-((3-氯-4-氟苯基)氨基甲酰基)-2-甲基-4,5,6,7-四氢-2H-异吲哚-4-基)氨基甲酸酯。通过SFC分离主要对映异构体。方法:等度,流动相MeOH:CO₂-20:80。柱:Chiralcel AD-H(30×250mm,5μm),流速=70g/min。

[0833] (1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)甲基(1-((3-氯-4-氟苯基)氨基甲酰基)-2-甲基-4,5,6,7-四氢-2H-异吲哚-4-基)氨基甲酸酯一对映异构体II(33)LCMS:m/z实测值461.2/463.2[M+H]⁺,RT=6.83min(方法A);HPLC:RT=7.50min(方法B);手性SFC:RT=6.77min(柱:Chiralcel AD-H(250×4.6mm,5μm));¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆):δ9.60(s,1H),8.44(s,1H),7.92-7.95(m,1H),7.55-7.59(m,1H),7.50(d,1H),7.37(dd,1H),6.84(s,1H),5.01(s,2H),4.53-4.58(m,1H),3.85(s,3H),3.70(s,3H),2.66-2.71(m,2H),1.83-1.89(m,2H),1.50-1.60(m,2H)。

[0834] 实施例68: (1H-1,2,4-三唑-3-基)甲基(1-((3-氯-4-氟苯基)氨基甲酰基)-2-甲基-4,5,6,7-四氢-2H-异吲哚-4-基)氨基甲酸酯(88)

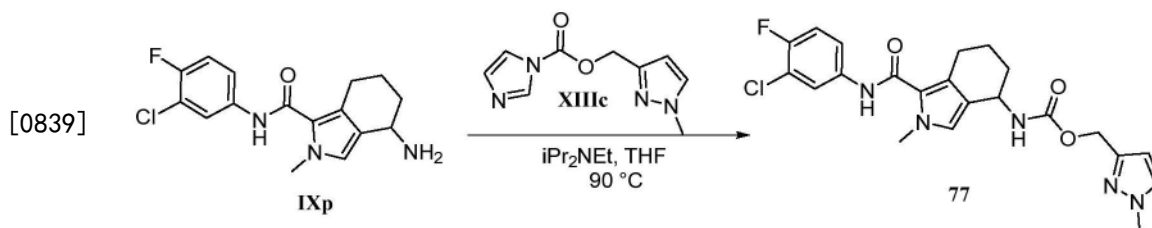


[0836] 由4-氨基-N-(3-氯-4-氟苯基)-2-甲基-4,5,6,7-四氢-2H-异吲哚-1-甲酰胺(IXp,源自(R)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺)和(1-三苯基-1H-1,2,4-三唑-3-基)甲基1H-咪唑-1-羧酸酯(XIIIIn)以与上述类似的方式合成(1H-1,2,4-三唑-3-基)甲基(1-((3-氯-4-氟苯基)氨基甲酰基)-2-甲基-4,5,6,7-四氢-2H-异吲哚-4-基)氨基甲酸酯,随后进行酸介导的脱三苯基反应。通过SFC分离主要对映异构体。方法:等度,流动相MeOH:CO₂-30:70。柱:Chiralcel OX-H(30×250mm,5μm),流速:90g/min。

[0837] (1H-1,2,4-三唑-3-基)甲基(1-((3-氯-4-氟苯基)氨基甲酰基)-2-甲基-4,5,6,7-四氢-2H-异吲哚-4-基)氨基甲酸酯一对映异构体II(88)LCMS:m/z实测值447.2/449.2[M+H]⁺,RT=6.77min(方法A);HPLC:RT=7.36min(方法B);手性SFC:RT=2.88min,柱:

Chiralcel OX-3 (250×4.6mm, 3 μ m); ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ 14.12 (bs, 1H), 9.58 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 7.91-7.95 (m, 1H), 7.52-7.59 (m, 2H), 7.36 (t, 1H), 6.83 (s, 1H), 5.07 (s, 2H), 4.53-4.58 (m, 1H), 3.69 (s, 3H), 2.62-2.69 (m, 2H), 1.82-1.87 (m, 2H), 1.47-1.59 (m, 2H)。

[0838] 实施例69: (1-甲基-1H-吡唑-3-基) 甲基 (1-((3-氯-4-氟苯基) 氨基甲酰基) -2-甲基-4,5,6,7-四氢-2H-异吲哚-4-基) (77)

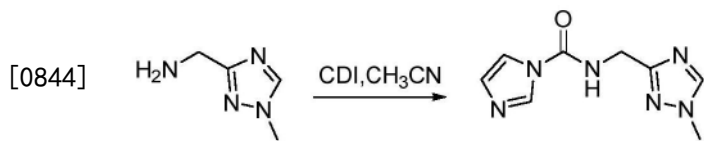


[0840] 由4-氨基-N-(3-氯-4-氟苯基)-2-甲基-4,5,6,7-四氢-2H-异吲哚-1-甲酰胺 (IXp, 源自(R)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺) 和(1-甲基-1H-吡唑-3-基) 甲基1H-咪唑-1-羧酸酯(XIIIc) 以与上述类似的方式合成(1-甲基-1H-吡唑-3-基) 甲基(1-((3-氯-4-氟苯基) 氨基甲酰基) -2-甲基-4,5,6,7-四氢-2H-异吲哚-4-基)。通过SFC分离主要对映异构体。方法: 等度, 流动相MeOH:CO₂-35:65。柱: Chiralcel AD-H(30×250mm, 5 μ m), 流速=70g/min。

[0841] (1-甲基-1H-吡唑-3-基) 甲基 (1-((3-氯-4-氟苯基) 氨基甲酰基) -2-甲基-4,5,6,7-四氢-2H-异吲哚-4-基) 氨基甲酸酯一对映异构体II (77) LCMS: m/z 实测值460.2/462.2 [M+H]⁺, RT=5.40min (方法A); HPLC: RT=8.04min (方法B); 手性SFC: RT: 8.03min, 柱: Chiralcel AD-H(250×4.6mm, 5 μ m); ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ 9.58 (bs, 1H), 7.92-7.95 (m, 1H), 7.63 (d, 1H), 7.54-7.59 (m, 1H), 7.33-7.38 (m, 2H), 6.81 (s, 1H), 6.23 (d, 1H), 4.95 (s, 2H), 4.54-4.57 (m, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.69 (s, 3H), 2.66-2.71 (m, 2H), 1.84-1.88 (m, 2H), 1.52-1.61 (m, 2H)。

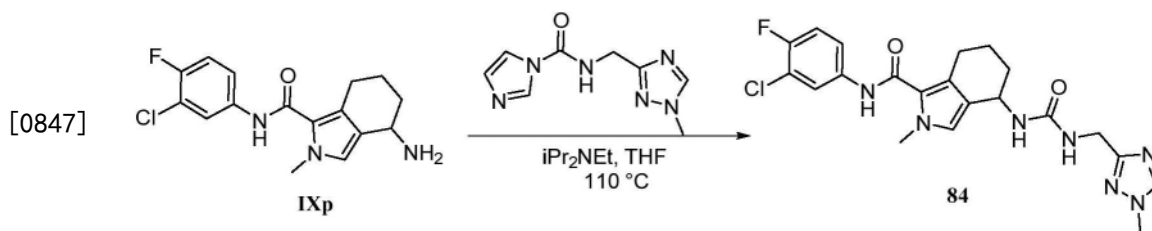
[0842] 实施例70: N-(3-氯-4-氟苯基)-2-甲基-4-(3-((1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基) 甲基) 脲基)-4,5,6,7-四氢-2H-异吲哚-1-甲酰胺 (84)

[0843] N-((1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基) 甲基)-1H-咪唑-1-甲酰胺



[0845] 向0.38g (3.38mmol, 1.0eq.) (1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基) 甲胺在5ml乙腈中的溶液加入0.29g (1.75mmol, 1.5eq.) 1,1'-羰基二咪唑, 并将混合物在室温下搅拌2小时。在真空下除去溶剂并将残余物用水稀释, 并用3×50ml 5%甲醇的二氯甲烷溶液萃取。将合并的有机萃取物用30ml盐水洗涤, 干燥(Na₂SO₄), 过滤, 并在真空下除去溶剂, 以提供0.27g N-((1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基) 甲基)-1H-咪唑-1-甲酰胺。LCMS: m/z 实测值207.2 [M+H]⁺。

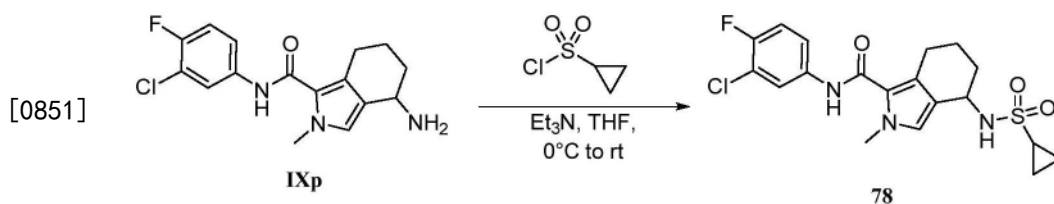
[0846] N-(3-氯-4-氟苯基)-2-甲基-4-(3-((1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基) 甲基) 脲基)-4,5,6,7-四氢-2H-异吲哚-1-甲酰胺 (84)



[0848] 在密闭管中,向0.35g (1.09mmol, 1.0eq.) 4-氨基-N-(3-氯-4-氟苯基)-2-甲基-4,5,6,7-四氢-2H-异吲哚-1-甲酰胺 (IXp, 源自(R)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺) 在3ml THF中的溶液加入0.57mL (3.27mmol, 3.0eq.) N,N-二异丙基乙胺,随后加入0.27g (1.30mmol, 1.2eq.) N-((1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)甲基)-1H-咪唑-1-甲酰胺在2ml THF中的溶液,并将混合物加热至110°C,持续16小时。使该混合物冷却至室温,用50ml水稀释,并用3×100ml乙酸乙酯萃取。将合并的有机萃取物用50ml盐水洗涤,干燥(Na_2SO_4),过滤,并在真空下除去溶剂。通过快速色谱法(Al_2O_3 ,用0-3%甲醇的二氯甲烷溶液的线性梯度洗脱)纯化残余物,以提供0.25g (0.54mmol, 49%) N-(3-氯-4-氟苯基)-2-甲基-4-(3-((1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)甲基)脒基)-4,5,6,7-四氢-2H-异吲哚-1-甲酰胺。通过SFC分离主要对映异构体。方法:等度,流动相MeOH: CO_2 -40:60。柱:Chiralpak IA (30×250mm, 5 μm),流速:60g/min。

[0849] N-(3-氯-4-氟苯基)-2-甲基-4-(3-((1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)甲基)脒基)-4,5,6,7-四氢-2H-异吲哚-1-甲酰胺一对映异构体II (84) LCMS: m/z 实测值460.3/462.3 [$\text{M}+\text{H}$]⁺, RT=7.34min (方法A); HPLC: RT=8.27min (方法B); 手性SFC: RT=5.86min, 柱: Chiralpak IA (250×4.6mm, 5 μm); ¹H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 9.56 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 7.92-7.95 (m, 1H), 7.55-7.59 (s, 1H), 7.36 (t, 1H), 6.83 (s, 1H), 6.12-6.16 (m, 2H), 4.60-4.64 (m, 1H), 4.24 (d, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.70 (s, 3H), 2.65-2.71 (m, 2H), 1.74-1.90 (m, 2H), 1.57-1.66 (m, 1H), 1.42-1.49 (m, 1H)。

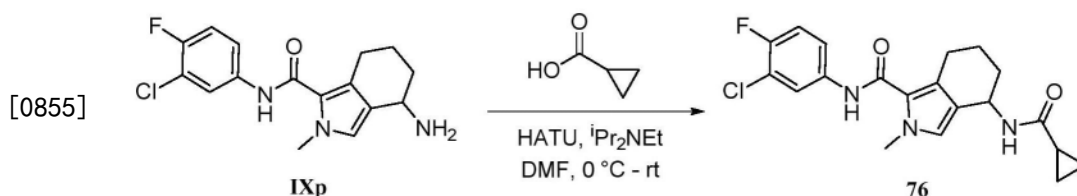
[0850] 实施例71: N-(3-氯-4-氟苯基)-4-(环丙烷磺酰胺基)-2-甲基-4,5,6,7-四氢-2H-异吲哚-1-甲酰胺 (78)



[0852] 在0°C下,向0.30g (0.93mmol 1.0eq.) 4-氨基-N-(3-氯-4-氟苯基)-2-甲基-4,5,6,7-四氢-2H-异吲哚-1-甲酰胺 (IXp, 源自(R)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺) 在3ml无水THF中的溶液加入0.28g (2.80mmol, 3.0eq.) 三乙胺,随后加入0.20g (1.40mmol, 1.5eq.) 环丙基磺酰氯。使该混合物升温至室温,并搅拌16小时。然后将混合物用5ml水稀释,并用2×25ml乙酸乙酯萃取。将合并的有机萃取物用5ml盐水洗涤,干燥(Na_2SO_4),过滤,并在真空下除去溶剂。通过快速色谱法纯化残余物(SiO_2 ,用30-40%乙酸乙酯的石油醚溶液的线性梯度洗脱),以提供0.15g的N-(3-氯-4-氟苯基)-4-(环丙烷磺酰胺基)-2-甲基-4,5,6,7-四氢-2H-异吲哚-1-甲酰胺。随后通过SFC(沃特世SFC研究人员)分离主要对映异构体。等度法,流动相MeOH: CO_2 -25:75。柱:Chiralcel OD-H (30×250mm), 5 μm ,流速:70g/min。

[0853] N-(3-氯-4-氟苯基)-4-(环丙烷磺酰胺基)-2-甲基-4,5,6,7-四氢-2H-异吲哚-1-甲酰胺一对映异构体II(78) LCMS: m/z 实测值426.3/428.3 $[M+H]^+$, $RT=7.29\text{min}$ (方法A); 手性-SFC: $RT=3.75\text{min}$ (Chiralcel OJ-H(150mm $\times$ 4.6mm, 5 μm); ^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6): δ 9.60(bs, 1H), 7.93-7.95(m, 1H), 7.55-7.59(m, 1H), 7.33-7.39(m, 2H), 6.92(s, 1H), 4.34-4.37(m, 1H), 3.73(s, 3H), 2.62-2.69(m, 3H), 1.97-2.01(m, 1H), 1.86-1.91(m, 1H), 1.64-1.59(m, 2H), 0.95-1.00(m, 4H)。

[0854] 实施例72: N-(3-氯-4-氟苯基)-4-(环丙烷甲酰胺基)-2-甲基-4,5,6,7-四氢-2H-异吲哚-1-甲酰胺(76)

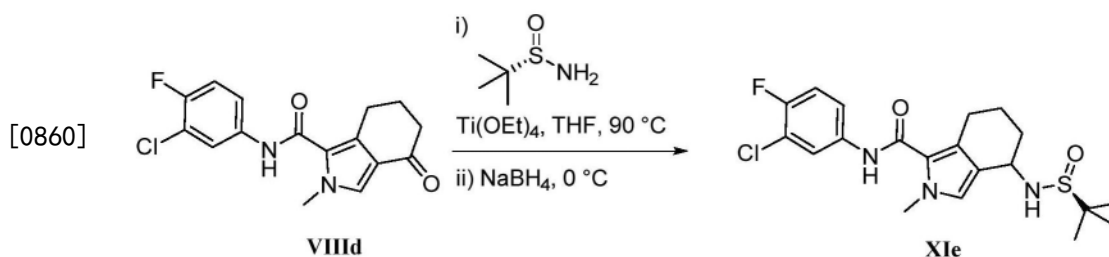


[0856] 在0 $^\circ\text{C}$ 下在氮气气氛中,向0.3g(0.93mmol, 1.0eq.) 4-氨基-N-(3-氯-4-氟苯基)-2-甲基-4,5,6,7-四氢-2H-异吲哚-1-甲酰胺(IXp, 源自(R)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺)在2ml DMF中的溶液加入96mg(1.12mmol, 1.2eq.) 环丙烷羧酸, 随后加入0.8mL(4.67mmol, 5.0eq.) N,N-二异丙基乙胺和0.53g(0.93mmol, 1.5eq.) 1-[双(二甲氨基)亚甲基]-1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶-3-氧化物六氟磷酸盐(HATU)。使反应混合物升温至室温, 并搅拌16小时。然后将混合物用50ml冰冷的水稀释, 并用2 $\times$ 100ml乙酸乙酯萃取。将合并的有机萃取物用50ml水、50ml盐水洗涤, 干燥(Na_2SO_4), 过滤, 并在真空下除去溶剂。通过与叔丁基甲醚一起研制来纯化残余物以提供0.14g(0.35mmol, 38%) N-(3-氯-4-氟苯基)-4-(环丙烷甲酰胺基)-2-甲基-4,5,6,7-四氢-2H-异吲哚-1-甲酰胺。随后通过SFC分离主要对映异构体(沃特世SFC研究人员)。等度法, 流动相MeOH: CO_2 -35:65。柱: Chiralpak IG(30 $\times$ 250mm, 5 μm), 流速: 100g/min, 分离稍后洗脱的对映异构体。

[0857] N-(3-氯-4-氟苯基)-4-(环丙烷甲酰胺基)-2-甲基-4,5,6,7-四氢-2H-异吲哚-1-甲酰胺一对映异构体II(76) LCMS: m/z 实测值390.5/392.5 $[M+H]^+$, $RT=7.14\text{min}$ (方法A); 手性-SFC: $RT=3.38\text{min}$, Chiralcel IG-3(150mm $\times$ 4.6mm, 3 μm); ^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6): δ 9.56(s, 1H), 8.21(d, 1H), 7.94-7.96(m, 1H), 7.56-7.60(m, 1H), 7.37(t, 1H), 6.82(s, 1H), 4.76-4.83(m, 1H), 3.71(s, 3H), 2.65-2.80(m, 2H), 1.79-1.85(m, 2H), 1.51-1.63(m, 3H), 0.61-0.73(m, 4H)。

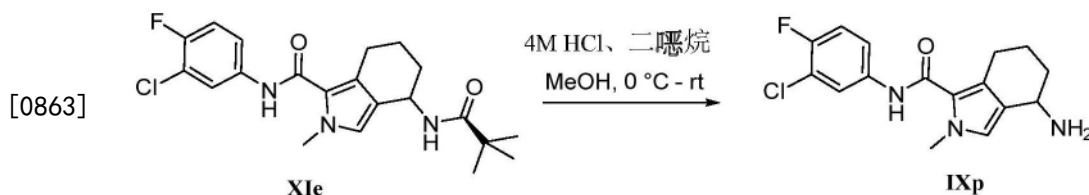
[0858] 实施例73: (1-((3-氯-4-氟苯基)氨基甲酰基)-2-甲基-4,5,6,7-四氢-2H-异吲哚-4-基)氨基甲酸甲酯(29)

[0859] 4-(((S)-叔丁基亚磺酰基)氨基)-N-(3-氯-4-氟苯基)-2-甲基-4,5,6,7-四氢-2H-异吲哚-1-甲酰胺(XIe)



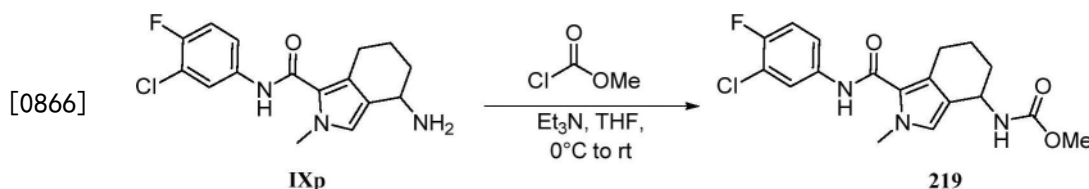
[0861] 在密闭管中,向0.3g (0.94mmol, 1.0eq.) N-(3-氯-4-氟苯基)-2-甲基-4-氧代-4,5,6,7-四氢-2H-异吲哚-1-甲酰胺(VIIIId)在3.0ml THF中的溶液加入0.23g (1.87mmol, 2.0eq.) (S)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺,随后加入1.5g (6.58mmol, 7.0eq.) 四乙氧基钛,并在90℃下搅拌该混合物,持续48小时。使该混合物冷却至室温,进一步冷却至0℃,并加入100mg (2.81mmol, 3.0eq.) 硼氢化钠。在0℃下搅拌3小时之后,将混合物倒入50ml水中,并用3×50ml乙酸乙酯萃取。将合并的有机萃取物用50ml盐水洗涤,干燥(Na_2SO_4),过滤,并在真空下除去溶剂。通过快速色谱法(SiO_2 ,用40-60%乙酸乙酯的石油醚溶液的线性梯度洗脱)纯化残余物,以提供0.26g (0.61mmol, 65%) 4-(((S)-叔丁基亚磺酰基)氨基)-N-(3-氯-4-氟苯基)-2-甲基-4,5,6,7-四氢-2H-异吲哚-1-甲酰胺(XIe),为比例约10:1的非对映异构体。LCMS:m/z实测值426.3/428.3[M+H]⁺, RT=2.13, 2.20min; ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆): δ 7.72-7.74 (m, 1H), 7.32-7.36 (m, 1H), 7.24-7.26 (m, 1H), 7.10 (t, 1H), 7.00 (s, 1H), 4.44-4.47 (m, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.20-3.22 (m, 1H), 2.78-2.80 (m, 2H), 1.96-2.01 (m, 2H), 1.76-1.87 (m, 2H), 1.21 (s, 9H)。

[0862] 4-氨基-N-(3-氯-4-氟苯基)-2-甲基-4,5,6,7-四氢-2H-异吲哚-1-甲酰胺(IXp)



[0864] 在0℃下,向0.26g (0.61mmol, 1.0eq.) 4-(((S)-叔丁基亚磺酰基)氨基)-N-(3-氯-4-氟苯基)-2-甲基-4,5,6,7-四氢-2H-异吲哚-1-甲酰胺(XIe)在5ml甲醇中的溶液加入0.5ml 4M HCl的1,4-二噁烷溶液。使该混合物升温至室温,并搅拌1小时。在真空下除去溶剂,并将残余物与2ml二乙醚一起研制,并在高真空下干燥。将所得固体用10ml饱和碳酸氢钠溶液处理10min,并且然后用3×20ml 10%甲醇的二氯甲烷溶液萃取。将合并的有机萃取物干燥(Na_2SO_4),过滤,并在真空下除去溶剂,以提供0.20g (0.55mmol, 90%) 4-氨基-N-(3-氯-4-氟苯基)-2-甲基-4,5,6,7-四氢-2H-异吲哚-1-甲酰胺。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ 9.53 (s, 1H), 7.92 (m, 1H), 7.55-7.57 (m, 1H), 7.36 (t, 1H), 6.88 (s, 1H), 3.68-3.71 (m, 4H), 2.63-2.69 (m, 2H), 1.82-1.88 (m, 4H), 1.52-1.58 (m, 1H), 1.24-1.31 (m, 1H)。

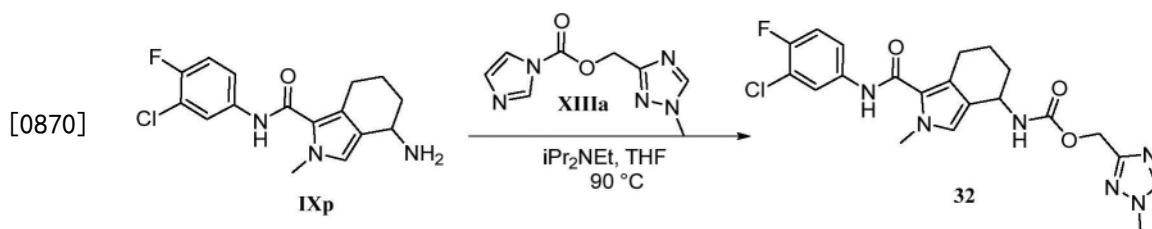
[0865] (1-((3-氯-4-氟苯基)氨基甲酰基)-2-甲基-4,5,6,7-四氢-2H-异吲哚-4-基)氨基甲酸甲酯(29)



[0867] 由4-氨基-N-(3-氯-4-氟苯基)-2-甲基-4,5,6,7-四氢-2H-异吲哚-1-甲酰胺(IXp,源自(S)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺)和氯甲酸甲酯以与上述类似的方式合成(1-((3-氯-4-氟苯基)氨基甲酰基)-2-甲基-4,5,6,7-四氢-2H-异吲哚-4-基)氨基甲酸甲酯。通过SFC(沃特世SFC研究人员)分离主要对映异构体。方法:等度,流动相MeOH:CO₂-20:80。柱:Chiralcel OD-H(30×250mm, 5μm),流速:70g/min。

[0868] (1-((3-氯-4-氟苯基)氨基甲酰基)-2-甲基-4,5,6,7-四氢-2H-异吲哚-4-基)氨基甲酸甲酯一对映异构体I (29) LCMS: m/z 实测值380.2/382.2 $[M+H]^+$, RT=5.22min(方法A); HPLC: RT=8.32min(方法B); 手性SFC: RT:2.47min, 柱: Chiralcel OD-H(250×4.6mm, 5 μ m); ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ 9.60(bs, 1H), 7.93-7.95(m, 1H), 7.55-7.59(m, 1H), 7.33-7.39(m, 2H), 6.82(s, 1H), 4.51-4.55(m, 1H), 3.70(s, 3H), 3.55(s, 3H), 2.64-2.72(m, 2H), 1.84-1.89(m, 2H), 1.49-1.63(m, 2H)。

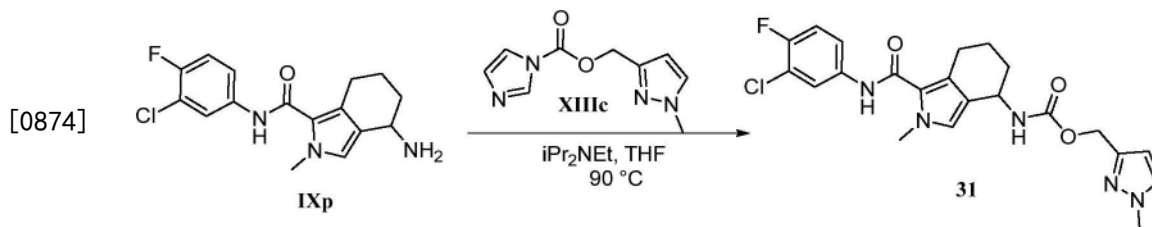
[0869] 实施例74: (1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)甲基(1-((3-氯-4-氟苯基)氨基甲酰基)-2-甲基-4,5,6,7-四氢-2H-异吲哚-4-基)氨基甲酸酯(32)



[0871] 由4-氨基-N-(3-氯-4-氟苯基)-2-甲基-4,5,6,7-四氢-2H-异吲哚-1-甲酰胺(IXp, 源自(S)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺)和(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)甲基1H-咪唑-1-羧酸酯(XIIIa)以与上述类似的方式合成(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)甲基(1-((3-氯-4-氟苯基)氨基甲酰基)-2-甲基-4,5,6,7-四氢-2H-异吲哚-4-基)氨基甲酸酯。通过SFC分离主要对映异构体。方法: 等度, 流动相MeOH:CO₂-20:80。柱: Chiralcel AD-H(30×250mm, 5 μ m), 流速=70g/min。

[0872] (1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)甲基(1-((3-氯-4-氟苯基)氨基甲酰基)-2-甲基-4,5,6,7-四氢-2H-异吲哚-4-基)氨基甲酸酯一对映异构体I (32) LCMS: m/z 实测值461.2/463.2 $[M+H]^+$, RT=5.74min(方法A); HPLC: RT=7.50min(方法B); 手性SFC: RT:5.36min(柱: Chiralcel AD-H, 250×4.6mm, 5 μ m); ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ 9.60(s, 1H), 8.44(s, 1H), 7.92-7.95(m, 1H), 7.55-7.59(m, 1H), 7.50(d, 1H), 7.37(dd, 1H), 6.84(s, 1H), 5.01(s, 2H), 4.53-4.58(m, 1H), 3.85(s, 3H), 3.70(s, 3H), 2.66-2.71(m, 2H), 1.83-1.89(m, 2H), 1.50-1.60(m, 2H)。

[0873] 实施例75: (1-甲基-1H-吡唑-3-基)甲基(1-((3-氯-4-氟苯基)氨基甲酰基)-2-甲基-4,5,6,7-四氢-2H-异吲哚-4-基)(31)

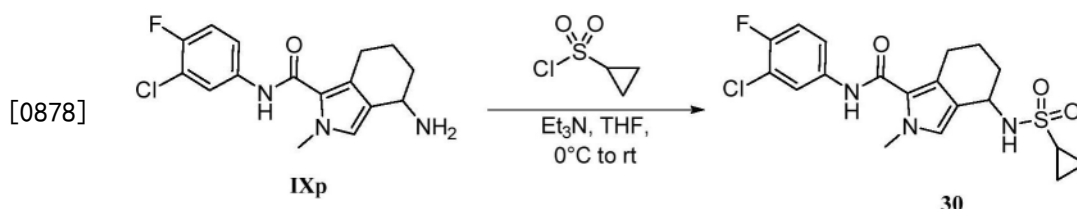


[0875] 由4-氨基-N-(3-氯-4-氟苯基)-2-甲基-4,5,6,7-四氢-2H-异吲哚-1-甲酰胺(IXp, 源自(S)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺)和(1-甲基-1H-吡唑-3-基)甲基1H-咪唑-1-羧酸酯(XIIIc)以与上述类似的方式合成(1-甲基-1H-吡唑-3-基)甲基(1-((3-氯-4-氟苯基)氨基甲酰基)-2-甲基-4,5,6,7-四氢-2H-异吲哚-4-基)。通过SFC分离主要对映异构体。方法: 等度, 流动相MeOH:CO₂-35:65。柱: Chiralcel AD-H(30×250mm), 5 μ m, 流速:70g/min。

[0876] (1-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)甲基(1-((3-氯-4-氟苯基)氨基甲酰基)-2-甲基-4,

5,6,7-四氢-2H-异吲哚-4-基)氨基甲酸酯一对映异构体I (31) LCMS: m/z 实测值460.2/462.2 $[M+H]^+$, RT=5.40min(方法A); HPLC: RT=8.04min(方法B); 手性SFC: RT:6.70min(柱: Chiralcel AD-H(250×4.6mm, 5 μ m)); ^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6): δ 9.58(br s, 1H), 7.92-7.95(m, 1H), 7.63(d, 1H), 7.54-7.59(m, 1H), 7.33-7.38(m, 2H), 6.81(s, 1H), 6.23(d, 1H), 4.95(s, 2H), 4.54-4.57(m, 1H), 3.81(s, 3H), 3.69(s, 3H), 2.66-2.71(m, 2H), 1.84-1.88(m, 2H), 1.52-1.61(m, 2H)。

[0877] 实施例76: N-(3-氯-4-氟苯基)-4-(环丙烷磺酰胺基)-2-甲基-4,5,6,7-四氢-2H-异吲哚-1-甲酰胺 (30)

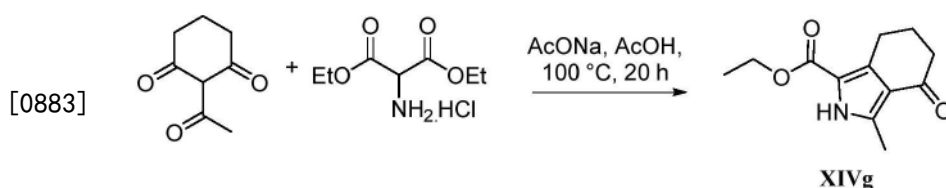


[0879] 由4-氨基-N-(3-氯-4-氟苯基)-2-甲基-4,5,6,7-四氢-2H-异吲哚-1-甲酰胺 (IXp, 源自(S)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺)和环丙烷磺酰氯以与上述类似的方式合成N-(3-氯-4-氟苯基)-4-(环丙烷磺酰胺基)-2-甲基-4,5,6,7-四氢-2H-异吲哚-1-甲酰胺。随后通过SFC分离主要对映异构体(沃特世SFC研究人员)。等度法, 流动相MeOH:CO₂-25:75。柱: Chiralcel OD-H(30×250mm), 5 μ m, 流速:70g/min。

[0880] N-(3-氯-4-氟苯基)-4-(环丙烷磺酰胺基)-2-甲基-4,5,6,7-四氢-2H-异吲哚-1-甲酰胺一对映异构体I (30) LCMS: m/z 实测值426.3/428.3 $[M+H]^+$, RT=7.29min(方法A); ^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6): δ 9.60(bs, 1H), 7.93-7.95(m, 1H), 7.55-7.59(m, 1H), 7.33-7.39(m, 2H), 6.92(s, 1H), 4.34-4.37(m, 1H), 3.73(s, 3H), 2.62-2.69(m, 3H), 1.97-2.01(m, 1H), 1.86-1.91(m, 1H), 1.64-1.59(m, 2H), 0.95-1.00(m, 4H)。

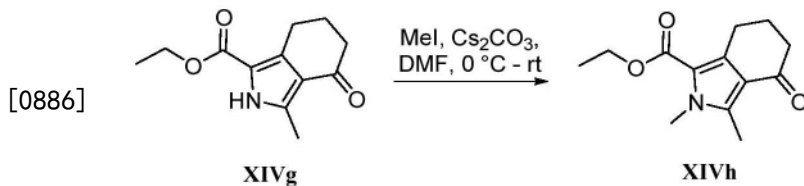
[0881] 实施例77: (1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)甲基(1-((3-氯-4-氟苯基)氨基甲酰基)-2,3-二甲基-4,5,6,7-四氢-2H-异吲哚-4-基)氨基甲酸酯 (92,93)

[0882] 3-甲基-4-氧代-4,5,6,7-四氢-2H-异吲哚-1-羧酸乙酯 (XIVg)



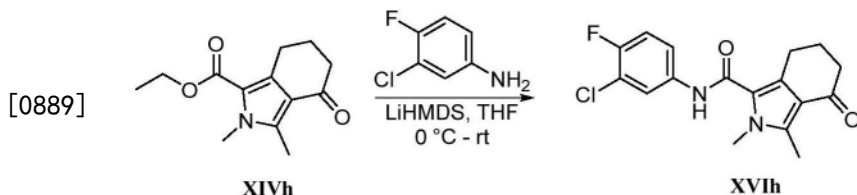
[0884] 在氮气气氛中,向3.0g (19.5mmol, 1.0eq.) 2-乙酰基环己烷-1,3-二酮在15ml冰乙酸中的溶液加入10.6g (77.9mmol, 4.0eq.) 无水乙酸钠,并将混合物加热至100°C。向该预加热的混合物缓慢加入8.2g (39.0mmol, 2.0eq.) 2-氨基丙二酸二乙酯盐酸盐在15ml冰乙酸中的溶液,并在100°C下搅拌该混合物,持续20小时。然后使混合物冷却至室温,并倒入100ml冰冷的水中。将所得溶液用3×80ml乙酸乙酯萃取,并将合并的有机萃取物用60ml 10%氢氧化钠水溶液、60ml盐水洗涤,干燥(Na₂SO₄),过滤,并在真空下除去溶剂,以提供3.0g (13.6mmol, 69%) 3-甲基-4-氧代-4,5,6,7-四氢-2H-异吲哚-1-羧酸乙酯 (XIVg)。LCMS: m/z 实测值222.3 $[M+H]^+$; ^1H NMR(300MHz, DMSO- d_6): δ 12.09(bs, 1H), 4.24(q, 2H), 2.84-2.89(m, 2H), 2.43(s, 3H), 2.30-2.35(m, 2H), 1.91-1.98(m, 2H), 1.29(t, 3H)。

[0885] 2,3-二甲基-4-氧代-4,5,6,7-四氢-2H-异吲哚-1-羧酸乙酯 (XIVh)



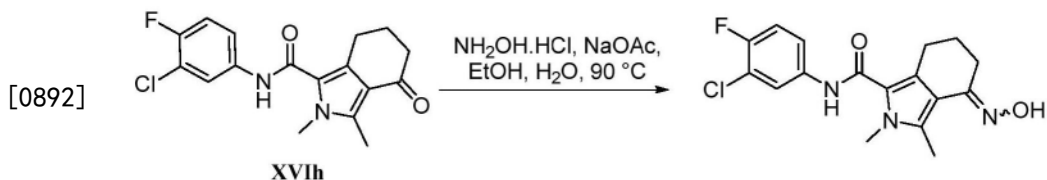
[0887] 在0℃下,向3.0g (13.6mmol, 1.0eq.) 3-甲基-4-氧代-4,5,6,7-四氢-2H-异吲哚-1-羧酸乙酯 (XIVg) 在20ml DMF中的溶液加入13.3g (40.7mmol, 3.0eq.) 碳酸铯,随后加入4.8g (33.9mmol, 2.5eq.) 碘甲烷。使所得混合物升温至室温,并搅拌8小时。将混合物用50ml冰冷的水淬灭,并再搅拌10min。通过过滤收集所得沉淀物,用20ml冰冷的水,随后用20ml正戊烷洗涤,并在高真空下干燥,以提供3.0g (12.8mmol, 94%) 2,3-二甲基-4-氧代-4,5,6,7-四氢-2H-异吲哚-1-羧酸乙酯 (XIVh)。LCMS: m/z 实测值236.1 $[M+H]^+$; ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6): δ 4.23 (q, 2H), 3.75 (s, 3H), 2.91-2.87 (m, 2H), 2.51 (s, 3H), 2.36-2.31 (m, 2H), 1.96-1.90 (m, 2H), 1.29 (t, 3H)。

[0888] N-(3-氯-4-氟苯基)-2,3-二甲基-4-氧代-4,5,6,7-四氢-2H-异吲哚-1-甲酰胺 (XVIh)



[0890] 在0℃下在氮气气氛中,向3.0g (12.8mmol, 1.0eq.) 2,3-二甲基-4-氧代-4,5,6,7-四氢-2H-异吲哚-1-羧酸乙酯 (XIVh) 和2.77g (19.14mmol, 1.5eq.) 3-氯-4-氟苯胺在30ml无水THF中的溶液加入89.4mL (89.4mmol, 7.0eq.) 1M双(三甲基甲硅烷基)酰胺锂的THF溶液。然后使该混合物升温至室温,并搅拌3小时。用150ml冰冷的水淬灭该反应,并用3×150ml乙酸乙酯萃取。将合并的有机萃取物用150ml盐水洗涤,干燥(Na_2SO_4),过滤,并在真空下除去溶剂。将残余物与40ml二乙醚一起研制,并在高真空下干燥,以提供1.6g (4.7mmol, 37%) N-(3-氯-4-氟苯基)-2,3-二甲基-4-氧代-4,5,6,7-四氢-2H-异吲哚-1-甲酰胺 (XVIh)。LCMS: m/z 实测值335.3 $[M+H]^+$; ^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6): δ 9.99 (bs, 1H), 7.95-7.98 (m, 1H), 7.57-7.63 (m, 1H), 7.40 (t, 1H), 3.64 (s, 3H), 2.81-2.85 (m, 2H), 2.53 (s, 3H), 2.31-2.36 (m, 2H), 1.90-1.98 (m, 2H)。

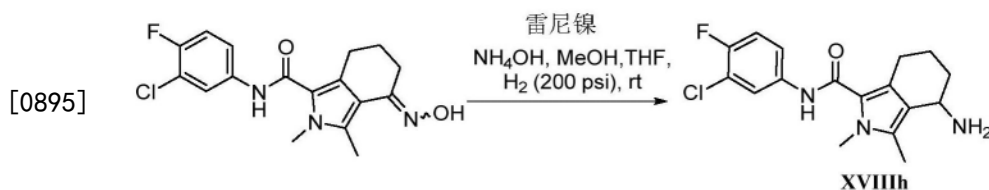
[0891] N-(3-氯-4-氟苯基)-4-(羟基亚氨基)-2,3-二甲基-4,5,6,7-四氢-2H-异吲哚-1-甲酰胺



[0893] 向0.8g (2.4mmol, 1.0eq.) N-(3-氯-4-氟苯基)-2,3-二甲基-4-氧代-4,5,6,7-四氢-2H-异吲哚-1-甲酰胺 (XVIh) 在15ml 1:1v/v乙醇:水中的溶液加入1.0g (14.4mmol, 6.0eq.) 盐酸羟胺和1.2g (14.4mmol, 6.0eq.) 乙酸钠,并将混合物在90℃下加热16小时。然

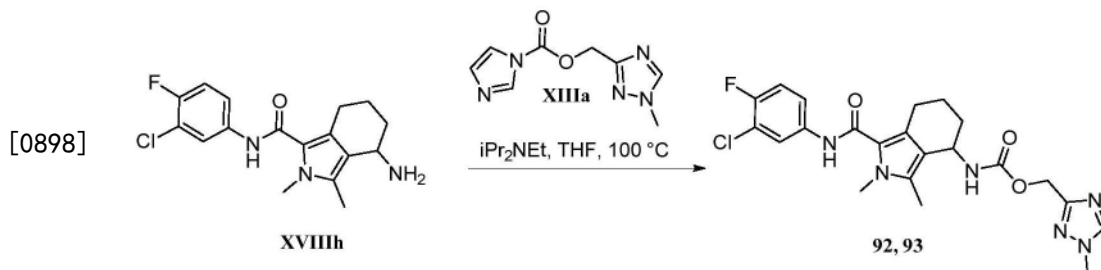
后使混合物冷却至室温,用30ml冰冷的水稀释,并用3×50ml乙酸乙酯萃取。将合并的有机萃取物用100ml盐水洗涤,干燥(Na_2SO_4),过滤,并在真空下除去溶剂,以提供0.49g (1.4mmol, 58%) N-(3-氯-4-氟苯基)-4-(羟基亚氨基)-2,3-二甲基-4,5,6,7-四氢-2H-异吲哚-1-甲酰胺。LCMS: m/z 实测值350.5/352.5 $[\text{M}+\text{H}]^+$; ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.35 (s, 1H), 9.78 (s, 1H), 7.94-7.96 (m, 1H), 7.56-7.60 (m, 1H), 7.38 (t, 1H), 3.63 (s, 3H), 2.68-2.71 (m, 2H), 2.55-2.59 (m, 2H), 2.47 (s, 3H), 1.68-1.71 (m, 2H)。

[0894] 4-氨基-N-(3-氯-4-氟苯基)-2,3-二甲基-4,5,6,7-四氢-2H-异吲哚-1-甲酰胺 (XVIIIh)



[0896] 在钢制压力容器中,向0.4g (1.1mmol, 1.0eq.) N-(3-氯-4-氟苯基)-4-(羟基亚氨基)-2,3-二甲基-4,5,6,7-四氢-2H-异吲哚-1-甲酰胺在30ml 1:1v/v THF:甲醇中的溶液加入0.4g雷尼镍(50%的水分散液),随后加入5ml氢氧化铵,并在室温下在200psi的氢气下搅拌该混合物,持续16小时。通过CELITE®过滤混合物,并将该垫用10ml甲醇洗涤。在真空下浓缩滤液以提供0.36g 4-氨基-N-(3-氯-4-氟苯基)-2,3-二甲基-4,5,6,7-四氢-2H-异吲哚-1-甲酰胺 (XVIIIh)。

[0897] (1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)甲基(1-((3-氯-4-氟苯基)氨基甲酰基)-2,3-二甲基-4,5,6,7-四氢-2H-异吲哚-4-基)氨基甲酸酯 (92,93)



[0899] 由4-氨基-N-(3-氯-4-氟苯基)-2,3-二甲基-4,5,6,7-四氢-2H-异吲哚-1-甲酰胺 (XVIIIh) 和(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)甲基1H-咪唑-1-羧酸酯(XIIIa) 以与上述类似的方式合成(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)甲基(1-((3-氯-4-氟苯基)氨基甲酰基)-2,3-二甲基-4,5,6,7-四氢-2H-异吲哚-4-基)氨基甲酸酯。随后通过手性SFC分离对映异构体。方法:等度,流动相 $\text{MeOH}:\text{CO}_2$ -45:55。柱Chiralpak IC (30×250mm, 5 μm), 流速:70g/min。

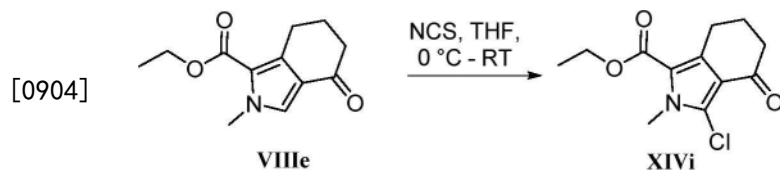
[0900] (1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)甲基(1-((3-氯-4-氟苯基)氨基甲酰基)-2,3-二甲基-4,5,6,7-四氢-2H-异吲哚-4-基)氨基甲酸酯一对映异构体I (92) LCMS: m/z 实测值475.4/477.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$, RT=7.13min (方法A); HPLC: RT=7.71min (方法B); 手性SFC: RT=4.59min, 柱:Chiralpak IC-3 (4.6×150mm, 3 μm); ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 9.46 (bs, 1H), 8.42 (s, 1H), 7.92-7.95 (m, 1H), 7.55-7.58 (m, 1H), 7.42 (d, 1H), 7.36 (t, 1H), 4.99 (s, 2H), 4.63-4.67 (m, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.59 (s, 3H), 2.63-2.67 (m, 2H), 2.11 (s, 3H), 1.48-1.79 (m, 4H)。

[0901] (1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)甲基(1-((3-氯-4-氟苯基)氨基甲酰基)-2,3-二

甲基-4,5,6,7-四氢-2H-异吲哚-4-基)氨基甲酸酯一对映异构体II (93) LCMS: m/z 实测值475.4/477.4 $[M+H]^+$, RT=7.10min (方法A); HPLC: RT=7.71min (方法B); 手性SFC: RT=7.32min, 柱: Chiralpak IC-3 (4.6×150mm, 3 μ m); ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ 9.46 (bs, 1H), 8.42 (s, 1H), 7.92-7.95 (m, 1H), 7.55-7.58 (m, 1H), 7.42 (d, 1H), 7.36 (t, 1H), 4.99 (s, 2H), 4.63-4.67 (m, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.59 (s, 3H), 2.63-2.67 (m, 2H), 2.11 (s, 3H), 1.48-1.79 (m, 4H)。

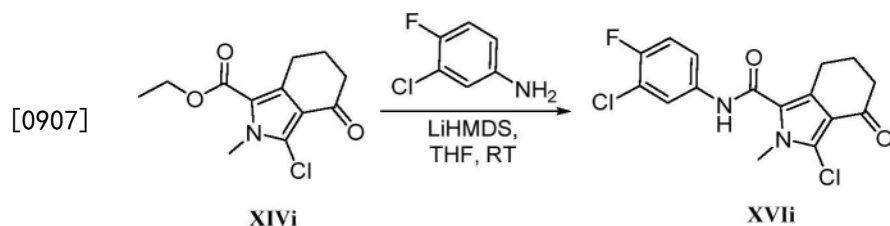
[0902] 实施例78: (1H-1,2,4-三唑-3-基)甲基(3-氯-1-((3-氯-4-氟苯基)氨基甲酰基)-2-甲基-4,5,6,7-四氢-2H-异吲哚-4-基)氨基甲酸酯(134,135)

[0903] 3-氯-2-甲基-4-氧代-4,5,6,7-四氢-2H-异吲哚-1-羧酸乙酯(XIVi)



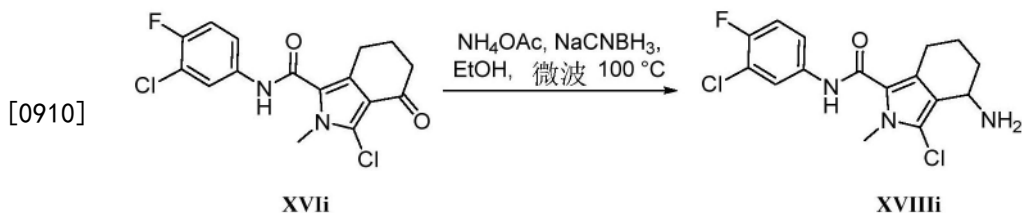
[0905] 在0℃下在氮气气氛中,在约20min内向3.0g (13.6mmol, 1.0eq.) 2-甲基-4-氧代-4,5,6,7-四氢-2H-异吲哚-1-羧酸乙酯(VIIIe)在20ml THF中的溶液逐滴加入2.2g (16.3mmol, 1.2eq.) N-氯代琥珀酰亚胺在10ml THF中的溶液。然后使该混合物升温至室温,并搅拌16小时。将该混合物用40ml水稀释,并用3×100ml乙酸乙酯萃取。将合并的有机萃取物用80ml盐水洗涤,干燥(Na_2SO_4),过滤,并在真空下除去溶剂。一式两份进行上述详细反应,并通过快速色谱法(SiO_2 , 用10-15%乙酸乙酯/石油醚的线性梯度洗脱)纯化合并的残余物,以提供5.0g (19.6mmol, 72%) 3-氯-2-甲基-4-氧代-4,5,6,7-四氢-2H-异吲哚-1-羧酸乙酯(XIVi)。LCMS: m/z 实测值256.0/258.0 $[M+H]^+$; ^1H NMR (300MHz, $CDCl_3$): δ 4.33 (q, 2H), 3.92 (s, 3H), 2.99 (t, 2H), 2.49 (t, 2H), 2.08-2.03 (m, 2H), 1.38 (t, 3H)。

[0906] 3-氯-N-(3-氯-4-氟苯基)-2-甲基-4-氧代-4,5,6,7-四氢-2H-异吲哚-1-甲酰胺(XVIIi)



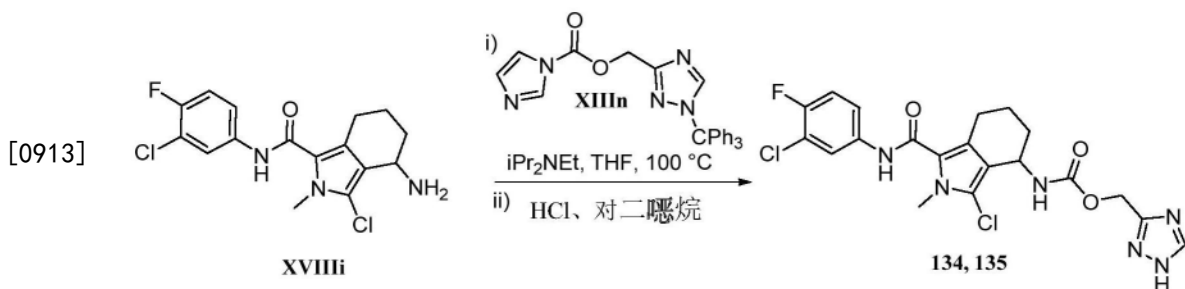
[0908] 在氮气气氛中,向6.0g (23.5mmol, 1.0eq.) 3-氯-2-甲基-4-氧代-4,5,6,7-四氢-2H-异吲哚-1-羧酸乙酯(XIVi)和4.1g (28.3mmol, 1.2eq.) 3-氯-4-氟苯胺在60ml THF中的溶液加入141mL (141mmol, 6.0eq.) 1M双(三甲基甲硅烷基)酰胺锂溶液,并将所得混合物在室温下搅拌3小时。将反应混合物倒入200ml冰冷的水中,并用3×250ml乙酸乙酯萃取。将合并的有机萃取物用350ml盐水洗涤,经(Na_2SO_4)干燥,过滤,并在真空下除去溶剂。将残余物用30ml二乙醚,随后用20ml正戊烷洗涤,并将所得固体在高真空下干燥,以提供5.9g (16.6mmol, 70%) 3-氯-N-(3-氯-4-氟苯基)-2-甲基-4-氧代-4,5,6,7-四氢-2H-异吲哚-1-甲酰胺(XVIIi)。LCMS: m/z 实测值355.1/337.1 $[M+H]^+$; ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ 10.20 (bs, 1H), 7.95-7.98 (m, 1H), 7.59-7.63 (m, 1H), 7.42 (t, 1H), 3.73 (s, 3H), 2.85-2.88 (m, 2H), 2.38-2.42 (m, 2H), 1.95-2.00 (m, 2H)。

[0909] 4-氨基-3-氯-N-(3-氯-4-氟苯基)-2-甲基-4,5,6,7-四氢-2H-异吲哚-1-甲酰胺 (XVIIIi)



[0911] 在微波管中装入0.35g (0.98mmol, 1.0eq.) 3-氯-N-(3-氯-4-氟苯基)-2-甲基-4-氧代-4,5,6,7-四氢-2H-异吲哚-1-甲酰胺 (XVIIi)、3.5ml乙醇、1.51g (19.71mmol, 20.0eq.) 乙酸铵和0.24g (3.94mmol, 4.0eq.) 氰基硼氢化钠,并使该混合物经历微波照射,维持反应温度为100℃,持续2小时。一式两份进行上述详细反应,并将混合物合并,用50ml 2%氢氧化钠水溶液稀释,并用3×30ml 10%甲醇的二氯甲烷溶液萃取。将合并的有机萃取物用50ml盐水洗涤,干燥(Na_2SO_4),过滤,并在真空下除去溶剂。通过MPLC (REVELERIS®)硅胶柱,用30-50% [20%甲醇的二氯甲烷溶液]/二氯甲烷的线性梯度洗脱)纯化残余物,以提供190mg (0.53mmol, 27%) 4-氨基-3-氯-N-(3-氯-4-氟苯基)-2-甲基-4,5,6,7-四氢-2H-异吲哚-1-甲酰胺 (XVIIIi)。 ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 9.77 (bs, 1H), 7.92-7.95 (m, 1H), 7.55-7.59 (m, 1H), 7.38 (t, 1H), 3.93-3.95 (m, 1H), 3.66 (s, 3H), 2.60-2.71 (m, 2H), 1.58-1.90 (m, 4H), 1.23 (bs, 2H)。分多个0.35g的批次重复上述详细反应,结果一致。

[0912] (1H-1,2,4-三唑-3-基)甲基(3-氯-1-((3-氯-4-氟苯基)氨基甲酰基)-2-甲基-4,5,6,7-四氢-2H-异吲哚-4-基)氨基甲酸酯 (134, 135)



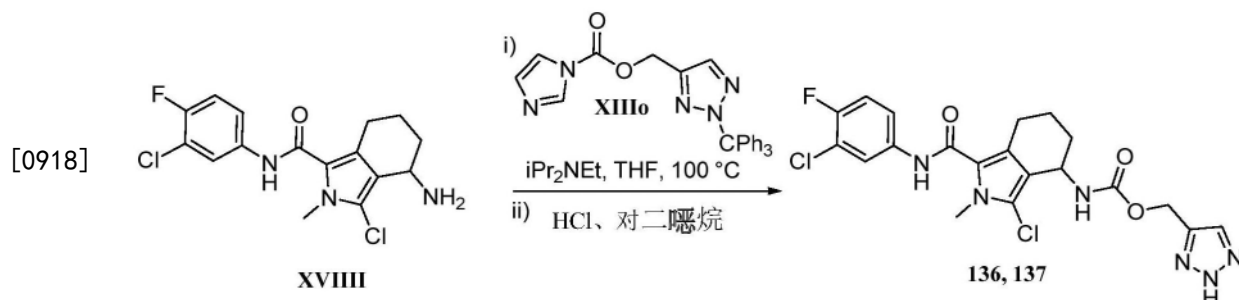
[0914] 由4-氨基-3-氯-N-(3-氯-4-氟苯基)-2-甲基-4,5,6,7-四氢-2H-异吲哚-1-甲酰胺 (XVIIIi) 和(1-三苯甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)甲基1H-咪唑-1-羧酸酯 (XIIIIn) 以与上述类似的方式合成(1H-1,2,4-三唑-3-基)甲基(3-氯-1-((3-氯-4-氟苯基)氨基甲酰基)-2-甲基-4,5,6,7-四氢-2H-异吲哚-4-基)氨基甲酸酯,随后进行酸介导的脱三苯甲基反应。随后通过SFC分离对映异构体。方法:等度,流动相 $\text{MeOH}:\text{CO}_2$ -35:65。柱:Chiralpak IG (30×250mm, 5 μm),流速:70g/min。

[0915] (1H-1,2,4-三唑-3-基)甲基(3-氯-1-((3-氯-4-氟苯基)氨基甲酰基)-2-甲基-4,5,6,7-四氢-2H-异吲哚-4-基)氨基甲酸酯一对映异构体I (134) LCMS: m/z 实测值481.1/483.2 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$, RT=4.19min (方法A); HPLC: RT=7.62min (方法B); 手性SFC: RT=2.14min, 柱:Chiralpak IG-3 (4.6×250mm, 3 μm); ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 14.01 (bs, 1H), 9.75 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.92-7.95 (m, 1H), 7.52-7.60 (m, 2H), 7.38 (t, 1H), 5.01-5.09 (m, 2H), 4.63-4.66 (m, 1H), 3.66 (s, 3H), 2.65-2.67 (m, 2H), 1.62-1.76 (m, 4H)。

[0916] (1H-1,2,4-三唑-3-基)甲基(3-氯-1-((3-氯-4-氟苯基)氨基甲酰基)-2-甲基-4,

5,6,7-四氢-2H-异吡啶-4-基)氨基甲酸酯一对映异构体II (135) LCMS:m/z实测值481.1/483.2[M+H]⁺, RT=4.19min(方法A); HPLC:RT=7.62min(方法B); 手性SFC:RT=3.33min, 柱:Chiralpak IG-3(4.6×250mm, 3μm); ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆): δ14.01(bs, 1H), 9.75(s, 1H), 8.36(s, 1H), 7.92-7.95(m, 1H), 7.52-7.60(m, 2H), 7.38(t, 1H), 5.01-5.09(m, 2H), 4.63-4.66(m, 1H), 3.66(s, 3H), 2.65-2.67(m, 2H), 1.62-1.76(m, 4H)。

[0917] 实施例79: (2H-1,2,3-三唑-4-基)甲基(3-氯-1-((3-氯-4-氟苯基)氨基甲酰基)-2-甲基-4,5,6,7-四氢-2H-异吡啶-4-基)氨基甲酸酯(136,137)



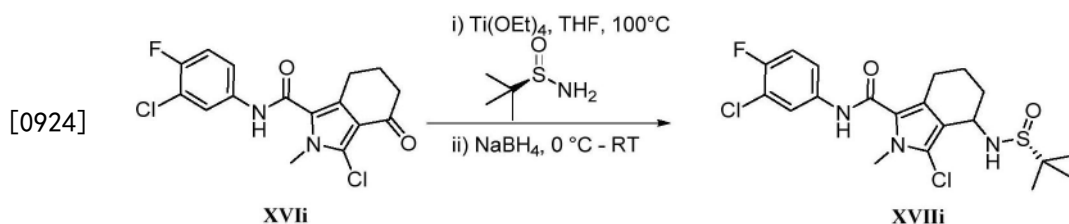
[0919] 由4-氨基-3-氯-N-(3-氯-4-氟苯基)-2-甲基-4,5,6,7-四氢-2H-异吡啶-1-甲酰胺(XVIIIi)和(2-三苯甲基-2H-1,2,3-三唑-4-基)甲基1H-咪唑-1-羧酸酯(XIIIo)以与上述类似的方式合成(2H-1,2,3-三唑-4-基)甲基(3-氯-1-((3-氯-4-氟苯基)氨基甲酰基)-2-甲基-4,5,6,7-四氢-2H-异吡啶-4-基)氨基甲酸酯,随后进行酸介导的脱三苯甲基反应。随后通过SFC分离对映异构体。方法:等度,流动相MeOH:CO₂-40:60。柱:Chiralpak IG(30×250mm, 5μm), 流速:70g/min。

[0920] (2H-1,2,3-三唑-4-基)甲基(3-氯-1-((3-氯-4-氟苯基)氨基甲酰基)-2-甲基-4,5,6,7-四氢-2H-异吡啶-4-基)氨基甲酸酯一对映异构体I(136) LCMS:m/z实测值481.1/483.2[M+H]⁺, RT=4.51min(方法A); HPLC:RT=8.03min(方法B); 手性SFC:RT=2.20min, 柱:Chiralpak IG-3(4.6×250mm, 3μm); ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆): δ13.96(bs, 1H), 9.74(s, 1H), 7.92-7.95(m, 1H), 7.80(s, 1H), 7.55-7.60(m, 1H), 7.48(d, 1H), 7.38(t, 1H), 5.10-5.13(m, 2H), 4.63-4.66(m, 1H), 3.65(s, 3H), 2.65-2.67(m, 2H), 1.62-1.76(m, 4H);

[0921] (2H-1,2,3-三唑-4-基)甲基(3-氯-1-((3-氯-4-氟苯基)氨基甲酰基)-2-甲基-4,5,6,7-四氢-2H-异吡啶-4-基)氨基甲酸酯一对映异构体II(137) LCMS:m/z实测值481.1/483.2[M+H]⁺, RT=4.50min(方法A); HPLC:RT=8.02min(方法B); 手性SFC:RT=5.20min, 柱:Chiralpak IG-3(4.6×250mm, 3μm); ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆): δ13.96(bs, 1H), 9.74(s, 1H), 7.92-7.95(m, 1H), 7.80(s, 1H), 7.55-7.60(m, 1H), 7.48(d, 1H), 7.38(t, 1H), 5.10-5.13(m, 2H), 4.63-4.66(m, 1H), 3.65(s, 3H), 2.65-2.67(m, 2H), 1.62-1.76(m, 4H)。

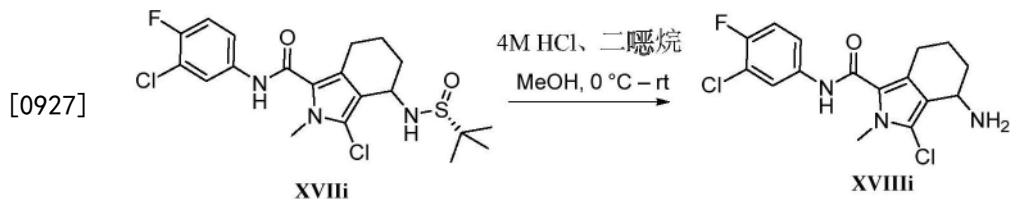
[0922] 实施例80: (1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)甲基(3-氯-1-((3-氯-4-氟苯基)氨基甲酰基)-2-甲基-4,5,6,7-四氢-2H-异吡啶-4-基)氨基甲酸酯(94)

[0923] 4-(((R)-叔丁基亚磺酰基)氨基)-3-氯-N-(3-氯-4-氟苯基)-2-甲基-4,5,6,7-四氢-2H-异吡啶-1-甲酰胺(XVIIi)



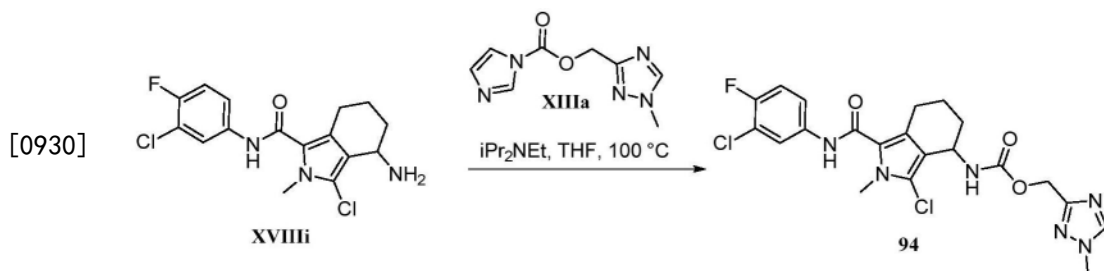
[0925] 在密闭管中,向1.7g (4.8mmol, 1.0eq.) 3-氯-N-(3-氯-4-氟苯基)-2-甲基-4-氧代-4,5,6,7-四氢-2H-异吲哚-1-甲酰胺 (XVIi) 在17ml无水THF中的溶液加入1.16g (9.6mmol, 2.0eq.) (R)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺,随后加入7.7g (33.6mmol, 7.0eq.) 四乙氧基钛。将容器密封,并将混合物在100℃下加热72小时。然后使混合物冷却至室温,进一步冷却至0℃,并加入0.36g (9.6mmol, 20eq.) 硼氢化钠,并继续进一步搅拌2小时。然后将混合物倒入100ml水中,并过滤得到的不均匀混合物。用3×80ml乙酸乙酯萃取滤液并将合并的有机萃取物用50ml盐水洗涤,干燥(Na_2SO_4),过滤,并在真空下除去溶剂。通过柱色谱法(中性氧化铝,用10-30%乙酸乙酯的石油醚溶液的线性梯度洗脱)纯化残余物,以提供0.2g(非对映异构体的约9:1混合物)4-(((R)-叔丁基亚磺酰基)氨基)-3-氯-N-(3-氯-4-氟苯基)-2-甲基-4,5,6,7-四氢-2H-异吲哚-1-甲酰胺 (XVIIi)。LCMS: m/z 实测值460.0/462.0[M+H]⁺。

[0926] 4-氨基-3-氯-N-(3-氯-4-氟苯基)-2-甲基-4,5,6,7-四氢-2H-异吲哚-1-甲酰胺
盐酸盐 (XVIIIi)



[0928] 在0℃下,向100mg (非对映异构体的约9:1混合物) 4-(((R)-叔丁基亚磺酰基)氨基)-3-氯-N-(3-氯-4-氟苯基)-2-甲基-4,5,6,7-四氢-2H-异吲哚-1-甲酰胺(XVIIi)在1ml 甲醇中的溶液加入0.2ml 4M HCl的1,4-二噁烷溶液,并在0℃下搅拌该混合物,持续2小时。在真空下除去溶剂,并将残余物与5ml正戊烷一起研制,并在高真空下干燥。然后将残余物用20ml饱和碳酸氢钠溶液处理,并在室温下搅拌10min。将所得溶液用3×30ml 10%甲醇的二氯甲烷溶液萃取,将合并的有机萃取物用30ml水、30ml盐水洗涤,干燥(Na₂SO₄),过滤,并在真空下除去溶剂,以提供50mg 4-氨基-3-氯-N-(3-氯-4-氟苯基)-2-甲基-4,5,6,7-四氢-2H-异吲哚-1-甲酰胺(XVIIIi)。

[0929] (1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)甲基(3-氯-1-((3-氯-4-氟苯基)氨基甲酰基)-2-甲基-4,5,6,7-四氢-2H-异吲哚-4-基)氨基甲酸酯(94)



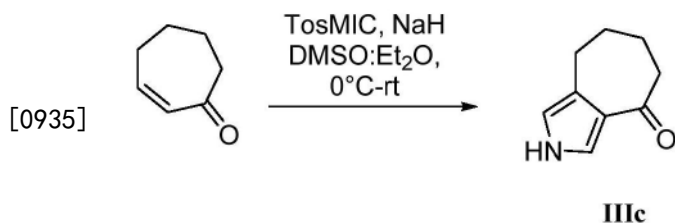
[0931] 由4-氨基-3-氯-N-(3-氯-4-氟苯基)-2-甲基-4,5,6,7-四氢-2H-异吲哚-1-甲酰

胺 (XVIIIi, 源自 (R)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺) 和 (1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基) 甲基 1H-咪唑-1-羧酸酯 (XIIIa) 以与上述类似的方式合成 (1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基) 甲基 (3-氯-1-((3-氯-4-氟苯基) 氨基甲酰基)-2-甲基-4,5,6,7-四氢-2H-异吲哚-4-基) 氨基甲酸酯。手性SFC: 在RT=5.60min和6.76min时分别为8%&92% (方法: 柱: Chiralpak AD-H (4.6 × 250mm, 5 μ m)。通过SFC分离主要对映异构体。方法: 等度, 流动相MeOH:CO₂-40:60。柱Chiralpak AD-H (30 × 250mm), 5 μ m, 流速=70g/min。

[0932] (1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基) 甲基 (3-氯-1-((3-氯-4-氟苯基) 氨基甲酰基)-2-甲基-4,5,6,7-四氢-2H-异吲哚-4-基) 氨基甲酸酯一对映异构体II (94) LCMS: m/z实测值495.3/497.3/499.3 [M+H]⁺, RT=7.06min; (方法A); HPLC: RT=7.93min (方法B); 手性SFC: RT=6.76min, 柱: Chiralpak AD-H (4.6 × 250mm, 5 μ m); ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ 9.75 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 7.92-7.95 (m, 1H), 7.54-7.60 (m, 1H), 7.50 (d, 1H), 7.38 (t, 1H), 4.94-5.03 (m, 2H), 4.62-4.66 (m, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.66 (s, 3H), 2.65-2.69 (m, 2H), 1.63-1.77 (m, 4H)。

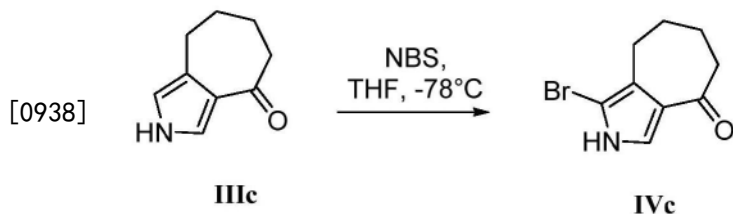
[0933] 实施例81: N-(3-氯-4-氟苯基)-2-甲基-4-氧代-2,4,5,6,7,8-六氢环庚三烯并[c]吡咯-1-甲酰胺 (72, VIIIe)

[0934] 5,6,7,8-四氢环庚三烯并[c]吡咯-4(2H)-酮 (IIIc):



[0936] 在0°C下在氮气气氛中, 在约20min内向1.58g (39.6mmol, 1.6eq.) 60%氰化钠的矿物油分散液在50ml 3:1 (v/v) 二乙醚:DMSO中的搅拌悬浮液加入2.72g (24.7mmol, 1.0eq) 环庚-2-烯-1-酮和4.85g (24.7mmol, 1.1eq) 对甲苯磺酰基) 甲基异氰在20ml 3:1 (v/v) 二乙醚:DMSO中的溶液。然后使该混合物升温至室温, 并搅拌16小时。在真空下除去溶剂, 并通过快速色谱法纯化残余物 (SiO₂, 用20-40% 乙酸乙酯/石油醚的线性梯度洗脱), 以提供1.2g (8.04mmol) 的5,6,7,8-四氢环庚三烯并[c]吡咯-4(2H)-酮 (IIIc)。LCMS: m/z实测值150.14 [M+H]⁺; ¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 8.46 (bs, 1H), 7.38-7.40 (m, 1H), 6.54-6.55 (m, 1H), 2.77-2.80 (m, 2H), 2.64-2.73 (m, 2H), 1.83-1.90 (m, 4H)。

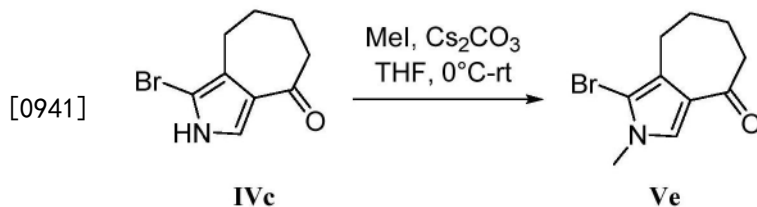
[0937] 1-溴-5,6,7,8-四氢环庚三烯并[c]吡咯-4(2H)-酮 (IVc):



[0939] 在-78°C下在氮气气氛中, 在约30min内向1.1g (7.4mmol, 1.0eq.) 5,6,7,8-四氢环庚三烯并[c]吡咯-4(2H)-酮 (IIIc) 在50ml无水THF中的溶液加入1.31g (7.4mmol, 1.0eq.) N-溴琥珀酰亚胺在10ml THF中的溶液。将混合物在-78°C下再搅拌1小时, 并且然后用50ml冰冷的水淬灭。然后将混合物用3 × 50ml 乙酸乙酯萃取, 并将合并的有机萃取物干燥

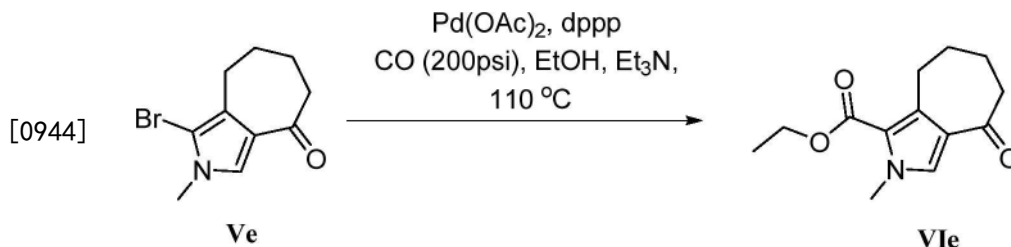
(Na_2SO_4), 过滤, 并在真空下除去溶剂。通过快速色谱法 (SiO_2 , 用20%乙酸乙酯的二氯甲烷溶液的线性梯度洗脱) 纯化残余物, 以提供0.62g (2.71mmol, 37%) 1-溴-5,6,7,8-四氢环庚三烯并[c]吡咯-4(2H)-酮(IVc), 呈灰白色固体。LCMS: m/z 实测值228.29/230.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$; ^1H NMR (300MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 12.06 (bs, 1H), 7.32 (s, 1H), 2.60-2.66 (m, 2H), 2.51-2.57 (m, 2H), 1.71-1.80 (m, 4H)。

[0940] 1-溴-2-甲基-5,6,7,8-四氢环庚三烯并[c]吡咯-4(2H)-酮(Ve):



[0942] 在氮气气氛中在0°C下, 向0.6g (2.63mmol, 1.0eq.) 1-溴-5,6,7,8-四氢环庚三烯并[c]吡咯-4(2H)-酮(IVc)在20ml THF中的溶液加入1.71g (5.26mmol, 2.0eq) 碳酸铯, 随后加入0.56g (3.94mmol, 1.5eq.) 碘甲烷。使该混合物升温至室温, 并搅拌4小时。通过CELITE®过滤混合物, 并将该垫用20ml乙酸乙酯洗涤。将滤液用200ml冰冷的水稀释, 并用3×30ml乙酸乙酯萃取。将合并的有机萃取物用30ml盐水洗涤, 干燥(Na_2SO_4), 过滤, 并在真空下除去溶剂, 以提供0.58g (2.39mmol, 91%) 1-溴-2-甲基-5,6,7,8-四氢环庚三烯并[c]吡咯-4(2H)-酮(4), 呈褐色液体。LCMS: m/z 实测值242.2/244.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$; ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 7.35 (s, 1H), 3.60 (s, 3H), 2.69-2.73 (m, 2H), 2.64-2.67 (m, 2H), 1.83-1.89 (m, 4H)。

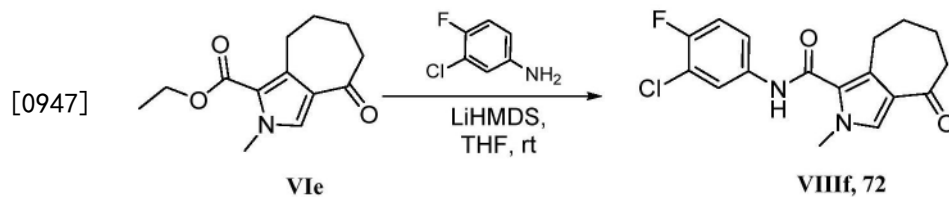
[0943] 2-甲基-4-氧代-2,4,5,6,7,8-六氢环庚三烯并[c]吡咯-1-羧酸乙酯(VIe):



[0945] 在钢制压力容器, 将0.58g (2.39mmol, 1.0eq.) 1-溴-2-甲基-5,6,7,8-四氢环庚三烯并[c]吡咯-4(2H)-酮(Ve)在8ml乙醇中的溶液用氩气脱气10min, 并加入1.2g (12.0mmol, 3.0eq.) 三乙胺。继续进一步脱气5min, 并加入0.197g (0.48mmol, 0.2eq.) 乙酸钡(II)和0.156g (0.24mmol, 0.1eq.) 1,3-双(二苯基膦基)丙烷。将混合物用氩气再脱气10min, 并且然后在200psi的一氧化碳下在110°C下搅拌, 持续16小时。使该混合物冷却至室温, 并通过CELITE®过滤。将该垫用50ml乙酸乙酯洗涤。将滤液用30ml冰冷的水和50ml乙酸乙酯稀释, 并分离各层。将有机相用50ml盐水洗涤, 干燥(Na_2SO_4), 过滤, 并在真空下除去溶剂。通过快速色谱法 (SiO_2 , 用0-15%乙酸乙酯的石油醚溶液的线性梯度洗脱) 纯化残余物, 以提供0.35g (1.5mmol, 62%) 2-甲基-4-氧代-2,4,5,6,7,8-六氢环庚三烯并[c]吡咯-1-羧酸乙酯(VIe)。LCMS: m/z 实测值236.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$; ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 7.35 (s, 1H), 4.34 (q, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.16-3.19 (m, 2H), 2.65-2.68 (m, 2H), 1.83-1.89 (m, 4H), 1.38 (s, 3H)。

[0946] N-(3-氯-4-氟苯基)-2-甲基-4-氧代-2,4,5,6,7,8-六氢环庚三烯并[c]吡咯-1-

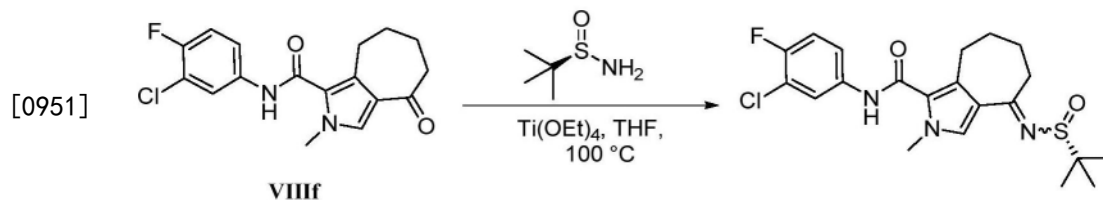
甲酰胺 (VIIIIf、72) :



[0948] 在氮气气氛中,向0.3g (1.28mmol, 1.0eq.) 2-甲基-4-氧代-2,4,5,6,7,8-六氢环庚三烯并[c]吡咯-1-羧酸乙酯 (VIe) 和0.22g (1.53mmol, 1.2eq.) 3-氯-4-氟苯胺在15ml 无水THF中的溶液加入10.2mL (10.2mmol, 8.0eq) 1M LiHMDS的THF溶液,并将该混合物在室温下搅拌2小时。将混合物用20ml冰冷的水淬灭,并用2×30ml乙酸乙酯萃取。将合并的有机萃取物用2×30ml水、50ml盐水洗涤,干燥 (Na_2SO_4), 过滤,并在真空下除去溶剂。通过快速色谱法 (SiO_2 , 用30-40%乙酸乙酯的石油醚溶液的线性梯度洗脱) 纯化残余物,以提供0.3g (0.89mmol, 70%) N-(3-氯-4-氟苯基)-2-甲基-4-氧代-2,4,5,6,7,8-六氢环庚三烯并[c]吡咯-1-甲酰胺 (72, VIIIIf)。LCMS: m/z 实测值335.3/337.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$, $\text{RT}=6.78\text{min}$ (方法A); HPLC: $\text{RT}=8.06\text{min}$ (方法B); ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 10.32 (s, 1H), 7.97-7.99 (m, 1H), 7.58-7.62 (m, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.41 (dd, 1H), 3.72 (s, 3H), 2.86-2.89 (m, 2H), 2.55-2.58 (m, 2H), 1.74-1.81 (m, 4H)。

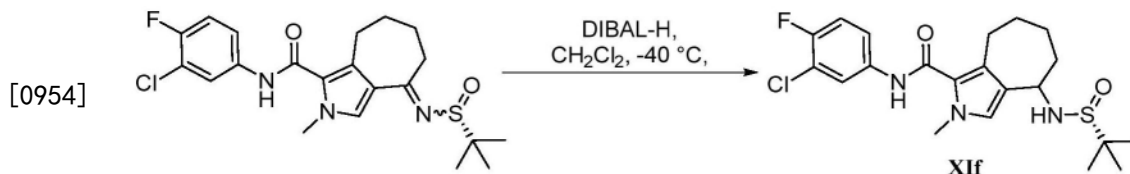
[0949] 实施例82: 4-氨基-N-(3-氯-4-氟苯基)-2-甲基-2,4,5,6,7,8-六氢环庚三烯并[c]吡咯-1-甲酰胺 (80)

[0950] (R)-4-((叔丁基亚磺酰基)氨基)-N-(3-氯-4-氟苯基)-2-甲基-2,4,5,6,7,8-六氢环庚三烯并[c]吡咯-1-甲酰胺



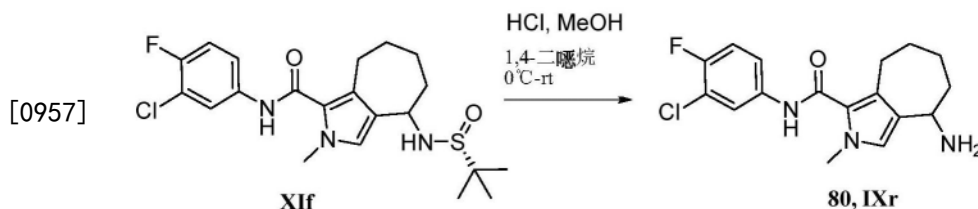
[0952] 在密闭管中,向1.0g (2.99mmol, 1.0eq.) N-(3-氯-4-氟苯基)-2-甲基-4-氧代-2,4,5,6,7,8-六氢环庚三烯并[c]吡咯-1-甲酰胺 (VIIIIf) 在25ml THF中的溶液加入0.54g (4.49mmol, 1.5eq.) (R)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺和4.7g (20.93mmol, 7.0eq.) 四乙氧基钛,并将混合物在100°C下加热32小时。使该混合物冷却至室温,并进一步冷却至-10°C,并且然后用200ml冰冷的水和300ml二氯甲烷稀释。通过CELITE®过滤不均匀混合物,并用40ml二氯甲烷洗涤。将有机相用3×300ml水洗涤,干燥 (Na_2SO_4), 过滤,并在真空下除去溶剂。通过反相色谱法 (REVELERIS®C-18柱, 用10-60%乙腈的水溶液的线性梯度洗脱) 纯化残余物,以提供0.9g (2.05mmol, 68%) (R)-4-((叔丁基亚磺酰基)氨基)-N-(3-氯-4-氟苯基)-2-甲基-2,4,5,6,7,8-六氢环庚三烯并[c]吡咯-1-甲酰胺。LCMS: m/z 实测值438.5 $[\text{M}+\text{H}]^+$, $\text{RT}=2.16\text{min}$; ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 7.80 (dd, 1H), 7.55 (bs, 1H), 7.39-7.42 (m, 1H), 7.25-7.26 (m, 1H), 7.13 (t, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.12-3.17 (m, 1H), 3.01-3.07 (m, 1H), 2.88-2.96 (m, 2H), 1.81-1.92 (m, 4H), 1.27 (s, 9H)。

[0953] 4-(((R)-叔丁基亚磺酰基)氨基)-N-(3-氯-4-氟苯基)-2-甲基-2,4,5,6,7,8-六氢环庚三烯并[c]吡咯-1-甲酰胺 (XIIf)



[0955] 在-40℃下在氮气气氛中,向0.9g (2.05mmol, 1.0eq) (R)-4-((叔丁基亚磺酰基)氨基)-N-(3-氯-4-氟苯基)-2-甲基-2,4,5,6,7,8-六氢环庚三烯并[c]吡咯-1-甲酰胺在100ml二氯甲烷中的溶液逐滴加入12.35mL (12.35mmol, 6.0eq) 1M DIBAL-H的THF溶液,并搅拌该混合,持续1小时。通过加入15ml甲醇,随后加入95ml冰冷的水,淬灭该反应。然后将混合物用300ml二氯甲烷稀释,搅拌15min,并通过CELITE®过滤。将有机相干燥(Na_2SO_4),过滤,并在真空下除去溶剂,并通过反相色谱法(REVELERIS®C-18柱,用10-60%乙腈的水溶液的线性梯度洗脱)纯化残余物,以提供0.9g (2.0mmol, 97%) 4-((R)-叔丁基亚磺酰基)氨基)-N-(3-氯-4-氟苯基)-2-甲基-2,4,5,6,7,8-六氢环庚三烯并[c]吡咯-1-甲酰胺(XIf)。LCMS: m/z 实测值440.4/442.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$, RT=2.51, 2.61min, 非对映异构体的比例为10:1。

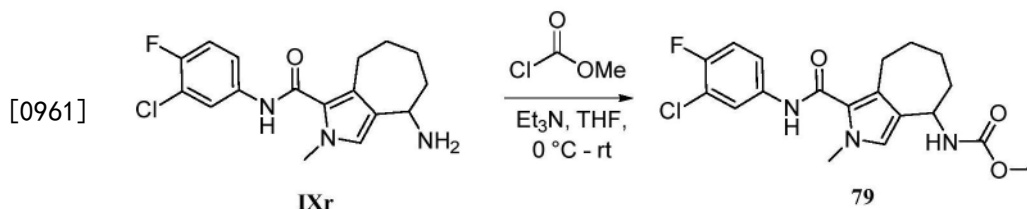
[0956] 4-氨基-N-(3-氯-4-氟苯基)-2-甲基-2,4,5,6,7,8-六氢环庚三烯并[c]吡咯-1-甲酰胺(80, IXr)



[0958] 在0℃下,向0.9g (2.0mmol, 1.0eq.) 非外消旋4-((R)-叔丁基亚磺酰基)氨基)-N-(3-氯-4-氟苯基)-2-甲基-2,4,5,6,7,8-六氢环庚三烯并[c]吡咯-1-甲酰胺(XIf)在20ml甲醇中的溶液加入1.5mL (6.0mmol, 3.0eq.) 4M HCl的1,4-二噁烷溶液。使该混合物升温至室温,并搅拌2小时。在真空下除去溶剂,并将残余物重悬在20ml饱和碳酸氢钠溶液中,并再搅拌20min。通过过滤收集沉淀的固体,并在高真空下干燥,以提供0.45g 4-氨基-N-(3-氯-4-氟苯基)-2-甲基-2,4,5,6,7,8-六氢环庚三烯并[c]吡咯-1-甲酰胺。使41mg的部分产物经历手性SFC纯化。等度法,流动相MeOH: CO_2 -30:70。柱:Chiralcel OX-H: (30×250mm), 5 μm , 流速:60g/min, 分离主要对映异构体。

[0959] (4-氨基-N-(3-氯-4-氟苯基)-2-甲基-2,4,5,6,7,8-六氢环庚三烯并[c]吡咯-1-甲酰胺一对映异构体I (80, IXr) LCMS: m/z 实测值319.3/321.3 $[\text{M}-\text{NH}_2]^+$; 手性-SFC: RT=1.98min(Chiralcel OD-3 (150mm×4.6mm, 3 μm); ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 10.06(s, 1H), 7.96-7.98(m, 1H), 7.56-7.60(m, 1H), 7.37(t, 1H), 6.70(s, 1H), 3.74-3.77(m, 1H), 3.60(s, 3H), 2.81-2.86(m, 1H), 2.43-2.50(m, 1H), 1.53-1.97(m, 6H), 1.31-1.43(m, 2H)。

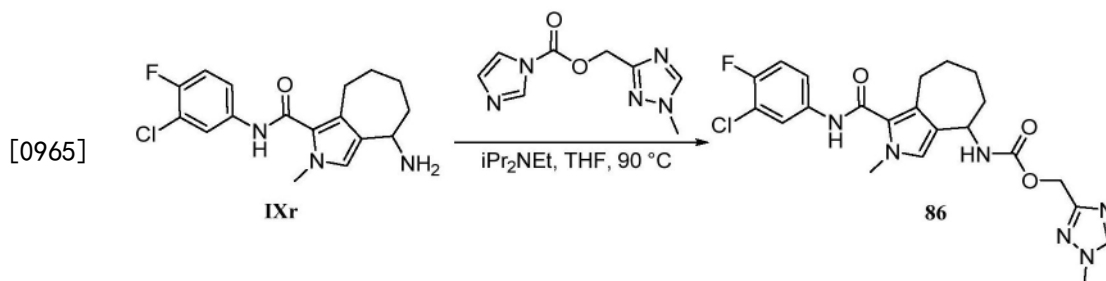
[0960] 实施例83: (1-((3-氯-4-氟苯基)氨基甲酰基)-2-甲基-2,4,5,6,7,8-六氢环庚三烯并[c]吡咯-4-基)氨基甲酸甲酯(79)



[0962] 在0℃下在氮气气氛中,向120mg非外消旋4-氨基-N-(3-氯-4-氟苯基)-2-甲基-2,4,5,6,7,8-六氢环庚三烯并[c]吡咯-1-甲酰胺 (IXr,源自(R)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺)在20ml THF中的溶液加入0.18g (1.79mmol) 三乙胺,随后加入50mg (0.54mmol) 氯甲酸甲酯。使反应升温至室温,并搅拌16小时。然后将混合物用30ml水和50ml乙酸乙酯稀释,并搅拌15min。将有机相用30ml水、30ml盐水洗涤,干燥(Na_2SO_4),过滤,并在真空下除去溶剂。通过快速色谱法(SiO_2 ,用20-35%乙酸乙酯的石油醚溶液的线性梯度洗脱)纯化残余物,以提供52mg (0.13mmol) (1-((3-氯-4-氟苯基)氨基甲酰基)-2-甲基-2,4,5,6,7,8-六氢环庚三烯并[c]吡咯-4-基)氨基甲酸甲酯。通过手性SFC纯化分离主要对映异构体。等度法,流动相 $\text{MeOH}:\text{CO}_2$ -20:80。柱:Chiralpak IG (30×250mm, 5 μm),流速=70g/min

[0963] (4-氨基-N-(3-氯-4-氟苯基)-2-甲基-2,4,5,6,7,8-六氢环庚三烯并[c]吡咯-1-甲酰胺一对映异构体I (79) LCMS: m/z 实测值394.2/396.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$;手性SFC:RT=1.79min (Chiralcel OD-3 (150mm×4.6mm, 3 μm); ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 10.12 (s, 1H), 7.96-7.98 (m, 1H), 7.56-7.60 (m, 1H), 7.35-7.45 (m, 2H), 6.59 (s, 1H), 4.49-4.53 (m, 1H), 3.59 (s, 3H), 3.54 (s, 3H), 2.80-2.87 (m, 1H), 2.49-2.53 (m, 1H), 1.9-1.98 (m, 1H), 1.56-1.75 (m, 4H), 1.29-1.36 (m, 1H)。

[0964] 实施例84: (1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)甲基(1-((3-氯-4-氟苯基)氨基甲酰基)-2-甲基-2,4,5,6,7,8-六氢环庚三烯并[c]吡咯-4-基)氨基甲酸酯 (86)

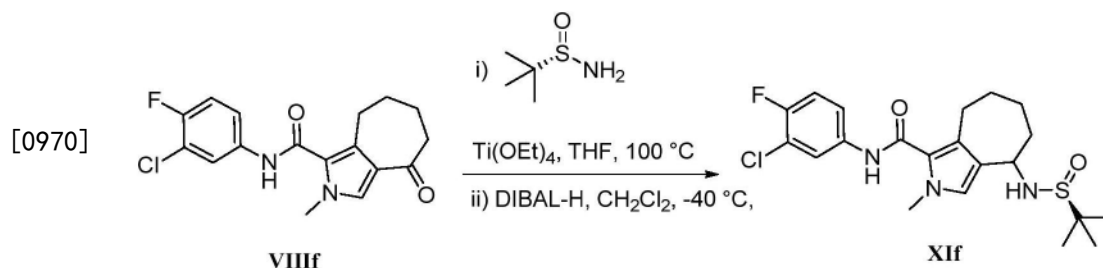


[0966] 由4-氨基-N-(3-氯-4-氟苯基)-2-甲基-2,4,5,6,7,8-六氢环庚三烯并[c]吡咯-1-甲酰胺 (IXr,源自(R)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺)和(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)甲基1H-咪唑-1-羧酸酯以与上述类似的方式合成(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)甲基(1-((3-氯-4-氟苯基)氨基甲酰基)-2-甲基-2,4,5,6,7,8-六氢环庚三烯并[c]吡咯-4-基)氨基甲酸酯。

[0967] (1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)甲基(1-((3-氯-4-氟苯基)氨基甲酰基)-2-甲基-2,4,5,6,7,8-六氢环庚三烯并[c]吡咯-4-基)氨基甲酸酯一对映异构体II (86) LCMS: m/z 实测值475.1/477.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$;手性SFC:RT=7.88min (Chiralpak IG (150mm×4.6mm, 3 μm); ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 10.08 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 7.95-7.98 (m, 1H), 7.56-7.60 (m, 2H), 7.37 (t, 1H), 6.61 (s, 1H), 4.99 (s, 2H), 4.49-4.53 (m, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.59 (s, 3H), 2.80-2.87 (m, 1H), 2.49-2.57 (m, 1H), 1.94-1.98 (m, 1H), 1.56-1.76 (m, 4H), 1.29-1.36 (m, 1H)。

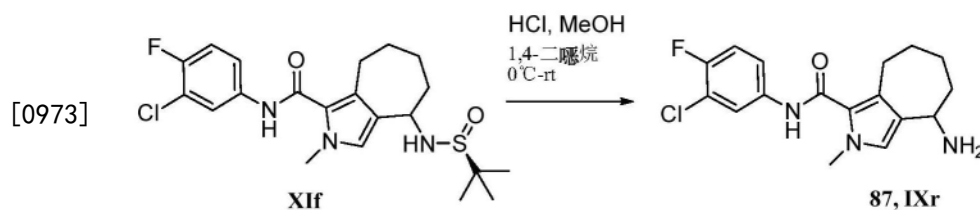
[0968] 实施例85: 4-氨基-N-(3-氯-4-氟苯基)-2-甲基-2,4,5,6,7,8-六氢环庚三烯并[c]吡咯-1-甲酰胺(87)

[0969] 4-(((S)-叔丁基亚磺酰基)氨基)-N-(3-氯-4-氟苯基)-2-甲基-2,4,5,6,7,8-六氢环庚三烯并[c]吡咯-1-甲酰胺(XIf)



[0971] 由N-(3-氯-4-氟苯基)-2-甲基-4-氧代-2,4,5,6,7,8-六氢环庚三烯并[c]吡咯-1-甲酰胺(VIII e)和(S)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺以与上述相同的方式合成4-(((S)-叔丁基亚磺酰基)氨基)-N-(3-氯-4-氟苯基)-2-甲基-2,4,5,6,7,8-六氢环庚三烯并[c]吡咯-1-甲酰胺(XIf)。LCMS:m/z实测值440.4/442.1[M+H]⁺, RT=2.51, 2.61min, 非对映异构体比例~1:6。

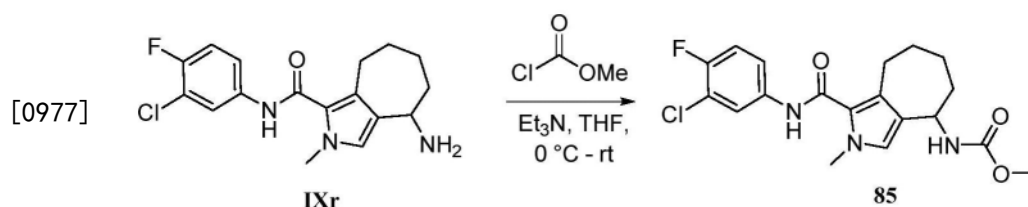
[0972] 4-氨基-N-(3-氯-4-氟苯基)-2-甲基-2,4,5,6,7,8-六氢环庚三烯并[c]吡咯-1-甲酰胺(87, IXr)



[0974] 由4-(((S)-叔丁基亚磺酰基)氨基)-N-(3-氯-4-氟苯基)-2-甲基-2,4,5,6,7,8-六氢环庚三烯并[c]吡咯-1-甲酰胺(XIf)以与上述相同的方式合成4-氨基-N-(3-氯-4-氟苯基)-2-甲基-2,4,5,6,7,8-六氢环庚三烯并[c]吡咯-1-甲酰胺。

[0975] 4-氨基-N-(3-氯-4-氟苯基)-2-甲基-2,4,5,6,7,8-六氢环庚三烯并[c]吡咯-1-甲酰胺一对映异构体II(87)。LCMS:m/z实测值319.3/321.3[M-NH₂]⁺; 手性-SFC: RT=3.98min, Chiralcel OX-H(150mm×4.6mm, 3μm); ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆): δ10.06(s, 1H), 7.96-7.98(m, 1H), 7.56-7.60(m, 1H), 7.37(t, 1H), 6.70(s, 1H), 3.74-3.77(m, 1H), 3.60(s, 3H), 2.81-2.86(m, 1H), 2.43-2.50(m, 1H), 1.53-1.97(m, 6H), 1.31-1.43(m, 2H)。

[0976] 实施例86: (1-((3-氯-4-氟苯基)氨基甲酰基)-2-甲基-2,4,5,6,7,8-六氢环庚三烯并[c]吡咯-4-基)氨基甲酸甲酯(85)

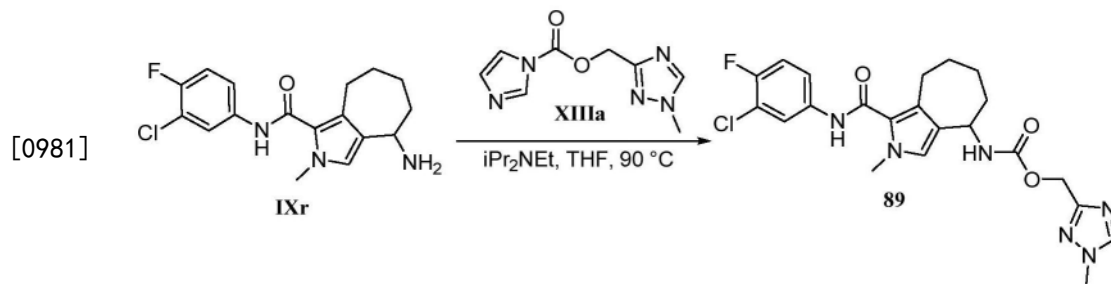


[0978] 由4-氨基-N-(3-氯-4-氟苯基)-2-甲基-2,4,5,6,7,8-六氢环庚三烯并[c]吡咯-1-甲酰胺(IXr, 源自(S)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺)和氯甲酸甲酯以与上述相同的方式合成(1-((3-氯-4-氟苯基)氨基甲酰基)-2-甲基-2,4,5,6,7,8-六氢环庚三烯并[c]吡咯-4-基)

氨基甲酸甲酯。

[0979] (4-氨基-N-(3-氯-4-氟苯基)-2-甲基-2,4,5,6,7,8-六氢环庚三烯并[c]吡咯-1-甲酰胺一对映异构体II (85) LCMS:m/z实测值394.2/396.3[M+H]⁺;手性SFC:RT=6.62min (Chiralpak IG(150mm×4.6mm,3μm);¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆):δ10.12(s,1H),7.96-7.98(m,1H),7.56-7.60(m,1H),7.35-7.45(m,2H),6.59(s,1H),4.49-4.53(m,1H),3.59(s,3H),3.54(s,3H),2.80-2.87(m,1H),2.49-2.53(m,1H),1.9-1.98(m,1H),1.56-1.75(m,4H),1.29-1.36(m,1H)。

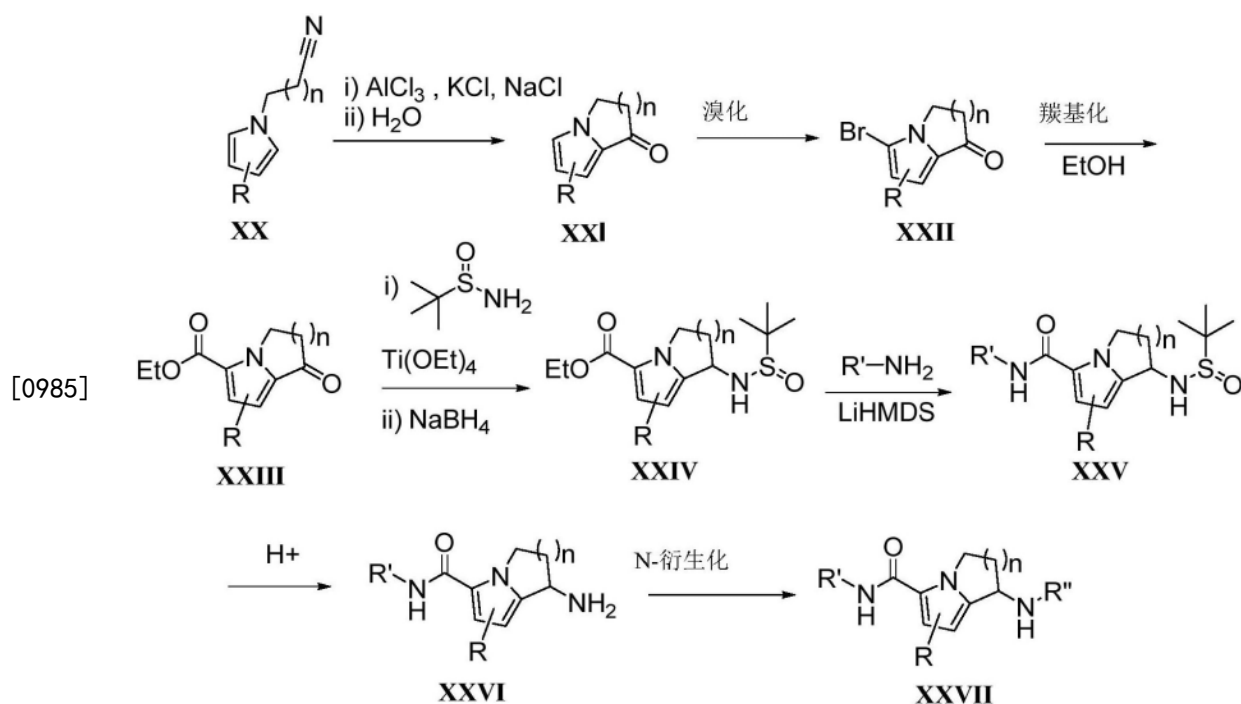
[0980] 实施例87:(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)甲基(1-((3-氯-4-氟苯基)氨基甲酰基)-2-甲基-2,4,5,6,7,8-六氢环庚三烯并[c]吡咯-4-基)氨基甲酸酯(89)



[0982] 由4-氨基-N-(3-氯-4-氟苯基)-2-甲基-2,4,5,6,7,8-六氢环庚三烯并[c]吡咯-1-甲酰胺(IXr,源自(S)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺)和(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)甲基1H-咪唑-1-羧酸酯以与上述类似的方式合成(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)甲基(1-((3-氯-4-氟苯基)氨基甲酰基)-2-甲基-2,4,5,6,7,8-六氢环庚三烯并[c]吡咯-4-基)氨基甲酸酯。

[0983] (1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)甲基(1-((3-氯-4-氟苯基)氨基甲酰基)-2-甲基-2,4,5,6,7,8-六氢环庚三烯并[c]吡咯-4-基)氨基甲酸酯一对映异构体I(89) LCMS:m/z实测值475.1/477.1[M+H]⁺;手性SFC:RT=6.89min(Chiralpak IG(150mm×4.6mm,3μm);¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆):δ10.08(s,1H),8.43(s,1H),7.95-7.98(m,1H),7.56-7.60(m,2H),7.37(t,1H),6.61(s,1H),4.99(s,2H),4.49-4.53(m,1H),3.85(s,3H),3.59(s,3H),2.80-2.87(m,1H),2.49-2.57(m,1H),1.94-1.98(m,1H),1.56-1.76(m,4H),1.29-1.36(m,1H)。

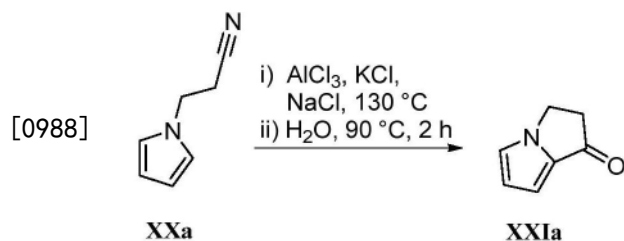
[0984] 可以根据方案5合成式XXVII的化合物。可以根据Synthesis 2012,44,2798-2804中概述的程序来生成式XXII的中间体。在一氧化碳气体和醇,例如乙醇的存在下,钌催化的XXII的羰基化反应提供酯XXIII。可以在等量氨存在下进行利用XXIII的还原胺化。另外,使用亚磺酰胺生成亚磺酰亚胺可还原为XXIV型中间体。在亚磺酰胺是富对映异构体的或纯对映异构体的情况下,可以通过立体富集产生XXIV型中间体。可以用例如伯胺或伯苯胺对XXIV进行酰胺化,以生成XXV型中间体,随后经由酸介导的脱保护作用释放伯胺,使XXVI进行N-官能化以提供式XXVII的化合物。



方案 5

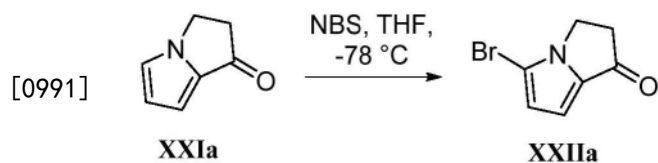
[0986] 实施例88: (5-((3-氯-4-氟苯基)氨基甲酰基)-2,3-二氢-1H-吡咯嗪-1-基)氨基甲酸甲酯 (38, 39)

[0987] 2,3-二氢-1H-吡咯嗪-1-酮 (XXIa) (Synthesis2012, 44, 2798-2804)



[0989] 在130℃下加热18.9g (141.5mmol, 3.4eq.) 三氯化铝、5.0g (66.6mmol, 1.6eq.) 无水氯化钾和4.6g (79.1mmol, 1.9eq.) 的混合物,直到形成褐色油。向该预加热的混合物加入5.0g (41.6mmol, 1.0eq.) 3-(1H-吡咯-1-基)丙腈 (XXa), 并将反应在130℃下剧烈搅拌10min。将所得热溶液倒入25ml冰冷的水中,并且然后在90℃下加热,持续2小时。使该混合物冷却至室温,并用3×30ml乙酸乙酯萃取。将合并的有机萃取物干燥 (Na_2SO_4), 过滤,并在真空下除去溶剂。一式两份进行上述详细反应,并通过快速色谱法 (SiO_2 , 用40-50%乙酸乙酯的二氯甲烷溶液的线性梯度洗脱) 纯化合并的粗产物,以提供6.3g (52.1mmol, 62%) 2,3-二氢-1H-吡咯嗪-1-酮 (XXIa)。LCMS: m/z 实测值121.8 $[\text{M}+\text{H}]^+$; ^1H NMR (400MHz, CDCl_3): δ 7.04 (d, 1H), 6.74 (d, 1H), 6.51-6.53 (m, 1H), 4.31 (t, 2H), 3.09 (t, 2H)。

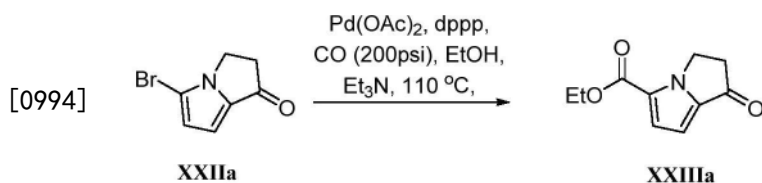
[0990] 5-溴-2,3-二氢-1H-吡咯嗪-1-酮 (XXIIa) (Synthesis2012, 44, 2798-2804)



[0992] 在-78℃下在氮气气氛中,在约15min内向3.0g (24.8mmol, 1.0eq.) 2,3-二氢-1H-

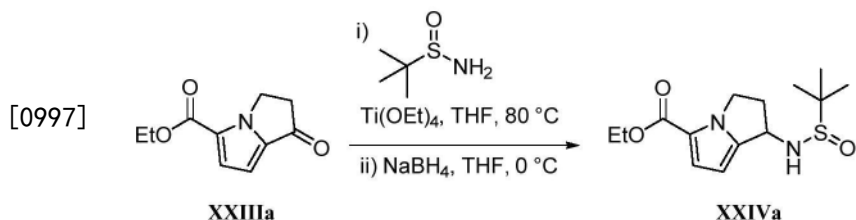
吡咯嗪-1-酮 (XXIa) 在 40ml THF 中的溶液逐滴加入 4.84g (27.3mmol, 1.0eq.) N-溴代琥珀酰亚胺在 40ml THF 中的溶液, 并将该混合物在 -78°C 下搅拌 2 小时。用 50ml 冰冷的水淬灭该反应, 并用 3×50mL 二氯甲烷萃取。将合并的有机萃取物用 50ml 盐水洗涤, 干燥 (Na₂SO₄), 过滤, 并在真空下除去溶剂。通过快速色谱法 (SiO₂, 用 15-20% 乙酸乙酯的石油醚溶液的线性梯度洗脱) 纯化残余物, 以提供 4.0g (20.0mmol, 72%) 5-溴-2,3-二氢-1H-吡咯嗪-1-酮 (XXIIa)。LCMS: m/z 实测值 200.3/202.3 [M+H]⁺; ¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 6.71 (d, 1H), 6.47 (d, 1H), 4.18 (t, 2H), 3.10 (t, 2H)。

[0993] 1-氧代-2,3-二氢-1H-吡咯嗪-5-羧酸乙酯 (XXIIa)



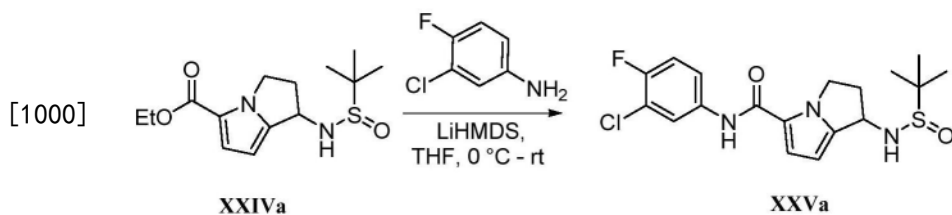
[0995] 在钢制压力容器中加入 4.0g (20.0mmol, 1.0eq.) 5-溴-2,3-二氢-1H-吡咯嗪-1-酮 (XXIIa) 和 40ml 乙醇。将溶液用氩气吹扫 10min, 并加入 8.4mL (60.4mmol, 3.0eq.) 三乙胺。继续吹扫另外 5min, 并加入 0.45g (2.0mmol, 0.1eq.) 乙酸钨和 1.23g (3.0mmol, 0.15eq.) 1,3-双(二苯基膦基)丙烷。然后将混合物在 110°C 下在 200psi 的一氧化碳下加热 16 小时。使该混合物冷却至室温, 并通过 CELITE® 过滤。将该垫用 20ml 二氯甲烷洗涤, 并在真空下浓缩滤液。通过快速色谱法 (SiO₂, 用 15-20% 乙酸乙酯的石油醚溶液的线性梯度洗脱) 纯化残余物, 以提供 2.6g (13.5mmol, 67%) 1-氧代-2,3-二氢-1H-吡咯嗪-5-羧酸乙酯 (XXIIIa)。LCMS: m/z 实测值 194.4 [M+H]⁺; ¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 7.07 (d, 1H), 6.68 (d, 1H), 4.58 (t, 2H), 4.36 (q, 2H), 3.10 (t, 2H), 1.39 (t, 3H)。

[0996] 1-((叔丁基亚磺酰基)氨基)-2,3-二氢-1H-吡咯嗪-5-羧酸乙酯 (XXIVa)



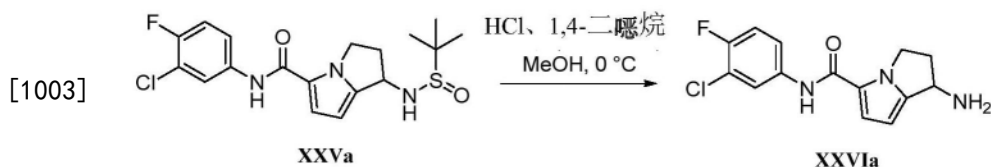
[0998] 向 1.0g (5.2mmol, 1.0eq.) 1-氧代-2,3-二氢-1H-吡咯嗪-5-羧酸乙酯 (XXIIIa) 在 20ml THF 中的溶液加入 0.75g (6.2mmol, 1.2eq.) 外消旋 2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺和 3.3mL (15.5mmol, 3.0eq.) 四乙氧基钛, 并在 80°C 下加热该混合物, 持续 16 小时。使该混合物冷却至室温, 进一步冷却至 0°C, 并加入 0.39g (10.4mmol, 2.0eq.) 硼氢化钠。在 0°C 下搅拌 4 小时之后, 用 50ml 冰冷的水稀释该反应, 并用 3×70ml 乙酸乙酯萃取。将合并的有机萃取物用 2×50ml 盐水洗涤, 干燥 (Na₂SO₄), 过滤, 并在真空下除去溶剂。通过快速色谱法 (SiO₂, 用 30-40% 乙酸乙酯的石油醚溶液的线性梯度洗脱) 纯化残余物, 以提供 1.6g 1-((叔丁基亚磺酰基)氨基)-2,3-二氢-1H-吡咯嗪-5-羧酸乙酯 (XXIVa), 为外消旋非对映异构体的 ~2:1 混合物。LCMS: m/z 实测值 299.0 [M+H]⁺。

[0999] 1-((叔丁基亚磺酰基)氨基)-N-(3-氯-4-氟苯基)-2,3-二氢-1H-吡咯嗪-5-甲酰胺 (XXVa)



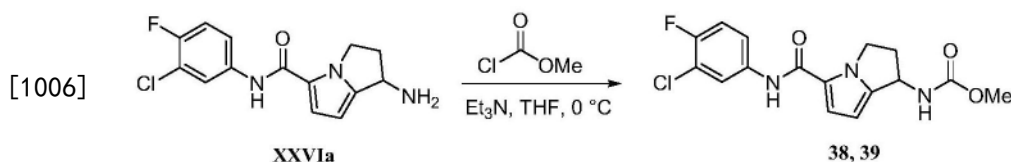
[1001] 在0℃下在氩气气氛中,向0.5g (1.6mmol, 1.0eq.) 1-((叔丁基亚磺酰基)氨基)-2,3-二氢-1H-吡咯嗪-5-羧酸乙酯(XXIVa)和0.37g (2.5mmol, 1.5eq) 3-氯-4-氟苯胺在5ml THF中的溶液加入10.0mL (10.0mmol, 6eq.) 1M双(三甲基甲硅烷基)酰胺锂的THF溶液。使该混合物升温至室温,并搅拌2小时。用20mL饱和冰冷的水淬灭该反应,并用3×30mL乙酸乙酯萃取。将合并的有机萃取物干燥(Na_2SO_4),过滤,并在真空下除去溶剂。通过快速色谱法(SiO_2 ,用40-60%乙酸乙酯的石油醚溶液的线性梯度洗脱)纯化残余物,以提供0.42g (1.055mmol, 63%) 1-((叔丁基亚磺酰基)氨基)-N-(3-氯-4-氟苯基)-2,3-二氢-1H-吡咯嗪-5-甲酰胺(XXVa),为外消旋非对映异构体的~2:1混合物。LCMS: m/z 实测值398.1/400.1 $[\text{M}+\text{H}^+]$ 。

[1002] 1-氨基-N-(3-氯-4-氟苯基)-2,3-二氢-1H-吡咯嗪-5-甲酰胺(XXVIa)



[1004] 在0℃下,向0.42g (1.06mmol, 1.0eq.) 1-((叔丁基亚磺酰基)氨基)-N-(3-氯-4-氟苯基)-2,3-二氢-1H-吡咯嗪-5-甲酰胺(XXVa)在8ml甲醇中的溶液加入4ml 4M HCl的1,4-二噁烷溶液,并将该混合物在0℃下搅拌1小时。在真空下除去溶剂,并将残余物与10ml二乙醚一起研制。将固体溶解在40ml 10%甲醇的二氯甲烷溶液中,并用3×30ml饱和碳酸氢钠溶液洗涤。将有机相干燥(Na_2SO_4),过滤,并在真空下除去溶剂,以提供0.3g (1.02mmol, 97%) 1-氨基-N-(3-氯-4-氟苯基)-2,3-二氢-1H-吡咯嗪-5-甲酰胺(XXVIa)。 ^1H NMR (300MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 9.79 (s, 1H), 8.01-8.05 (m, 1H), 7.61-7.66 (m, 1H), 7.36 (t, 1H), 7.09 (d, 1H), 5.95 (d, 1H), 4.31-4.39 (m, 1H), 4.22-4.27 (m, 1H), 4.03-4.12 (m, 1H), 2.63-2.73 (m, 1H), 2.01-2.13 (m, 3H)。

[1005] (5-((3-氯-4-氟苯基)氨基甲酰基)-2,3-二氢-1H-吡咯嗪-1-基)氨基甲酸甲酯 (38,39)



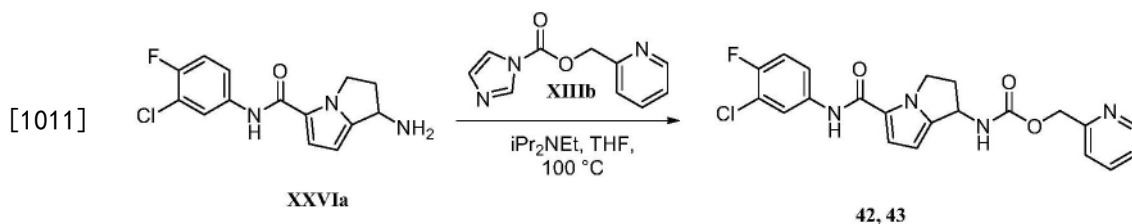
[1007] 在0℃下在氮气气氛中,向0.3g (1.0mmol, 1.0eq.) 1-氨基-N-(3-氯-4-氟苯基)-2,3-二氢-1H-吡咯嗪-5-甲酰胺(XXVIa)在6ml THF中的溶液加入0.43mL (3.07mmol, 3.0eq.) 三乙胺,随后加入0.16mL (2.0mmol, 2eq.) 氯甲酸甲酯,并将该混合物在室温下搅拌2小时。用10ml冰冷的水淬灭该反应,并用3×30mL乙酸乙酯萃取。将合并的有机萃取物用30mL盐水(30mL)洗涤,干燥(Na_2SO_4),过滤,并在真空下除去溶剂。通过快速色谱法(SiO_2 ,用30-35%乙酸乙酯的石油醚溶液的线性梯度洗脱)纯化残余物,以提供0.22g (0.63mmol, 61%) (5-

((3-氯-4-氟苯基)氨基甲酰基)-2,3-二氢-1H-吡咯嗪-1-基)氨基甲酸甲酯。随后通过制备型SFC分离对映异构体。方法:等度,流动相MeOH:CO₂-50:50。柱:Chiralpak IG (30×250mm), 5μm, 流速:100g/min。

[1008] (5-((3-氯-4-氟苯基)氨基甲酰基)-2,3-二氢-1H-吡咯嗪-1-基)氨基甲酸甲酯—对映异构体I (38) LCMS:m/z实测值352.2/354.21 [M+H]⁺, RT=5.73min (方法A); HPLC:RT=7.75min (方法B); 手性SFC:RT=4.95min, 柱:Chiralpak IG (4.6×250mm, 3μm); ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ9.82 (bs, 1H), 8.03 (dd, 1H), 7.61-7.70 (m, 2H), 7.37 (t, 1H), 7.11 (d, 1H), 5.96 (d, 1H), 4.94-5.02 (m, 1H), 4.30-4.39 (m, 1H), 4.11-4.20 (m, 1H), 3.56 (s, 3H), 2.73-2.85 (m, 1H), 2.19-2.31 (m, 1H)。

[1009] (5-((3-氯-4-氟苯基)氨基甲酰基)-2,3-二氢-1H-吡咯嗪-1-基)氨基甲酸甲酯—对映异构体II (39) LCMS:m/z实测值352.2/354.21 [M+H]⁺, RT=5.70min (方法A); HPLC:RT=7.72min (方法B); 手性SFC:RT=9.98min, 柱:Chiralpak IG (4.6×250mm, 3μm); ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ9.82 (bs, 1H), 8.03 (dd, 1H), 7.61-7.70 (m, 2H), 7.37 (t, 1H), 7.11 (d, 1H), 5.96 (d, 1H), 4.94-5.02 (m, 1H), 4.30-4.39 (m, 1H), 4.11-4.20 (m, 1H), 3.56 (s, 3H), 2.73-2.85 (m, 1H), 2.19-2.31 (m, 1H)。

[1010] 实施例89:吡啶-2-基甲基(5-((3-氯-4-氟苯基)氨基甲酰基)-2,3-二氢-1H-吡咯嗪-1-基)氨基甲酸酯(42, 43)



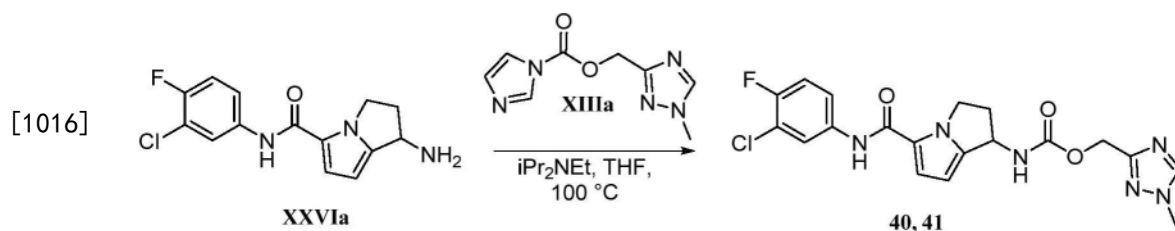
[1012] 在氮气气氛中,向0.4g (1.4mmol, 1.0eq.) 1-氨基-N-(3-氯-4-氟苯基)-2,3-二氢-1H-吡咯嗪-5-甲酰胺(XXVIa)和0.42g (2.0mmol, 1.5eq.) 吡啶-2-基甲基1H-咪唑-1-羧酸酯在5ml THF中的溶液加入0.53g (4.1mmol, 3.0eq.) N,N-二异丙基乙胺,并在100°C下加热该混合物,持续16小时。使该混合物冷却至室温,用10ml冰冷的水稀释,并用3×30ml乙酸乙酯萃取。将合并的有机萃取物干燥(Na₂SO₄),过滤,并在真空下除去溶剂。通过快速色谱法(SiO₂,用0-2%甲醇/二氯甲烷的线性梯度洗脱)纯化残余物,以提供0.35g (0.83mmol, 60%)吡啶-2-基甲基(5-((3-氯-4-氟苯基)氨基甲酰基)-2,3-二氢-1H-吡咯嗪-1-基)氨基甲酸酯,随后通过SFC(沃特世SFC研究人员)分离对映异构体。等度法,流动相MeOH:CO₂-50:50。柱:Chiralpak IG (30x 250mm), 5μm, 流速:90g/min。

[1013] 吡啶-2-基甲基(5-((3-氯-4-氟苯基)氨基甲酰基)-2,3-二氢-1H-吡咯嗪-1-基)氨基甲酸酯-对映异构体I (42) LCMS:m/z实测值429.2/431.2 [M+H]⁺, RT=5.14min (方法A); HPLC:RT=6.77min (方法B); 手性SFC:RT=10.45min, Chiralpak IG (4.6×250mm, 5μm); ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ9.86 (bs, 1H), 8.54 (d, 1H), 8.02-8.05 (m, 1H), 7.95 (d, 1H), 7.80-7.86 (m, 1H), 7.61-7.67 (m, 1H), 7.31-7.40 (m, 3H), 7.12 (d, 1H), 5.98 (d, 1H), 5.12 (s, 2H), 4.99-5.06 (m, 1H), 4.31-4.40 (m, 1H), 4.16-4.22 (m, 1H), 2.78-2.86 (m, 1H), 2.27-2.34 (m, 1H)。

[1014] 吡啶-2-基甲基(5-((3-氯-4-氟苯基)氨基甲酰基)-2,3-二氢-1H-吡咯嗪-1-基)

氨基甲酸酯-对映异构体II (43) LCMS: m/z 实测值429.2/431.2 $[M+H]^+$, RT=5.14min (方法A); HPLC: RT=6.78min (方法B); 手性SFC: RT=16.12min, Chiralpak IG (4.6×250mm, 5 μ m); ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 9.86 (bs, 1H), 8.54 (d, 1H), 8.02-8.05 (m, 1H), 7.95 (d, 1H), 7.80-7.86 (m, 1H), 7.61-7.67 (m, 1H), 7.31-7.40 (m, 3H), 7.12 (d, 1H), 5.98 (d, 1H), 5.12 (s, 2H), 4.99-5.06 (m, 1H), 4.31-4.40 (m, 1H), 4.16-4.22 (m, 1H), 2.78-2.86 (m, 1H), 2.27-2.34 (m, 1H)。

[1015] 实施例90: (1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基) 甲基 (5-((3-氯-4-氟苯基) 氨基甲酰基)-2,3-二氢-1H-吡咯嗪-1-基) 氨基甲酸酯 (40, 41)



[1017] 由1-氨基-N-(3-氯-4-氟苯基)-2,3-二氢-1H-吡咯嗪-5-甲酰胺 (XXVIa) 和 (1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基) 甲基 1H-咪唑-1-羧酸酯以与上述类似的方式合成 (1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基) 甲基 (5-((3-氯-4-氟苯基) 氨基甲酰基)-2,3-二氢-1H-吡咯嗪-1-基) 氨基甲酸酯。随后通过SFC分离对映异构体。等度法, 流动相MeOH:CO₂-25:75。柱: Chiralpak IA (21×250mm), 5 μ m, 流速: 100g/min。

[1018] (1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基) 甲基 (5-((3-氯-4-氟苯基) 氨基甲酰基)-2,3-二氢-1H-吡咯嗪-1-基) 氨基甲酸酯一对映异构体I (40) LCMS: m/z 实测值433.0/435.0 $[M+H]^+$; 手性SFC: RT=5.18min Chiralpak IA (4.6×250mm, 5 μ m); ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 9.86 (bs, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.01-8.05 (m, 1H), 7.83 (d, 1H), 7.61-7.68 (m, 1H), 7.36 (t, 1H), 7.11 (d, 1H), 5.97 (d, 1H), 4.94-5.03 (m, 3H), 4.30-4.39 (m, 1H), 4.11-4.21 (m, 1H), 3.84 (s, 3H), 2.78-2.85 (m, 1H), 2.23-2.29 (m, 1H)。

[1019] (1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基) 甲基 (5-((3-氯-4-氟苯基) 氨基甲酰基)-2,3-二氢-1H-吡咯嗪-1-基) 氨基甲酸酯一对映异构体II (41) LCMS: m/z 实测值433.0/435.0 $[M+H]^+$; 手性SFC: RT=7.86min, Chiralpak IA (4.6×250mm, 5 μ m); ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 9.86 (bs, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.01-8.05 (m, 1H), 7.83 (d, 1H), 7.61-7.68 (m, 1H), 7.36 (t, 1H), 7.11 (d, 1H), 5.97 (d, 1H), 4.94-5.03 (m, 3H), 4.30-4.39 (m, 1H), 4.11-4.21 (m, 1H), 3.84 (s, 3H), 2.78-2.85 (m, 1H), 2.23-2.29 (m, 1H)。

[1020] 实施例91: 生物学结果

[1021] 如本文其他地方所描述, 在HepDE19测定中测试了本发明的代表性化合物抑制松环DNA (rcDNA) 形成的能力。结果列于表1中。

[1022] 表1。

[1023]

编号	名称	DE-19 bDNA EC ₅₀ (μ M)
1	(1-((3-氯-4-氟苯基)氨基甲酰基)-2-甲基-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡咯-4-基)氨基甲酸甲酯	0.09
2	吡啶-2-基甲基(1-((3-氯-4-氟苯基)氨基甲酰基)-2-甲基-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡咯-4-基)氨基甲酸酯	0.26
3	N-(3-氯-4-氟苯基)-2-甲基-4-(3-甲基脲基)-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡咯-1-甲酰胺	0.94
4	(1-((3-氯-4-氟苯基)氨基甲酰基)-2-甲基-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡咯-4-基)氨基甲酸甲酯, 对映异构体 I	0.05
5	(1-((3-氯-4-氟苯基)氨基甲酰基)-2-甲基-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡咯-4-基)氨基甲酸甲酯, 对映异构体 II	0.99
6	吡啶-2-基甲基(1-((3-氯-4-氟苯基)氨基甲酰基)-2-甲基-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡咯-4-基)氨基甲酸酯, 对映异构体 I	0.14
7	吡啶-2-基甲基(1-((3-氯-4-氟苯基)氨基甲酰基)-2-甲基-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡咯-4-基)氨基甲酸酯, 对映异构体 II	1.4
8	N-(3-氯-4-氟苯基)-4-(3-甲基脲基)-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡咯-1-甲酰胺	18
9	(1-((3-氯-4-氟苯基)氨基甲酰基)-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡咯-4-基)氨基甲酸甲酯	3.0
10	N-(3-氯-4-氟苯基)-4-(3-甲基脲基)-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡咯-1-甲酰胺, 对映异构体 I	16

[1024]

11	N-(3-氯-4-氟苯基)-4-(3-甲基脲基)-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡咯-1-甲酰胺, 对映异构体 II	2.4
12	N-(3-氯-4-氟苯基)-4-(环丙烷磺酰胺基)-2-乙基-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡咯-1-甲酰胺	0.26
13	N-(3-氯-4-氟苯基)-4-(环丙烷磺酰胺基)-2-甲基-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡咯-1-甲酰胺, 对映异构体 I	6.8
14	N-(3-氯-4-氟苯基)-4-(环丙烷磺酰胺基)-2-甲基-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡咯-1-甲酰胺, 对映异构体 II	0.07
15	N-(3-氯-4-氟苯基)-4-(环丙烷磺酰胺基)-2-乙基-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡咯-1-甲酰胺, 对映异构体 I	25
16	N-(3-氯-4-氟苯基)-4-(环丙烷磺酰胺基)-2-乙基-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡咯-1-甲酰胺, 对映异构体 II	0.13
17	N-(3-氯-4-氟苯基)-4-(环丙烷甲酰胺基)-2-乙基-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡咯-1-甲酰胺, 对映异构体 I	4.9
18	N-(3-氯-4-氟苯基)-4-(环丙烷甲酰胺基)-2-乙基-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡咯-1-甲酰胺, 对映异构体 II	0.35
19	(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)甲基(1-((3-氯-4-氟苯基)氨基甲酰基)-2-乙基-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡咯-4-基)氨基甲酸酯, 对映异构体 I	2.1
20	(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)甲基(1-((3-氯-4-氟苯基)氨基甲酰基)-2-乙基-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡咯-4-基)氨基甲酸酯, 对映异构体 II	0.18
21	(1-甲基-1H-吡唑-3-基)甲基(1-((3-氯-4-氟苯基)氨基甲酰基)-2-甲基-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡咯-4-基)氨基甲酸酯, 对映异构体 I	0.04
22	(1-甲基-1H-吡唑-3-基)甲基(1-((3-氯-4-氟苯基)氨基甲酰基)-2-甲基-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡咯-4-基)氨基甲酸酯, 对映异构体 II	0.78
23	N-(3-氯-4-氟苯基)-4-(环丙烷甲酰胺基)-2-甲基-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡咯-1-甲酰胺, 对映异构体 I	0.12
24	N-(3-氯-4-氟苯基)-4-(环丙烷甲酰胺基)-2-甲基-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡咯-1-甲酰胺, 对映异构体 II	1.6
25	(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)甲基(1-((3-氯-4-氟苯基)氨基甲酰基)-2-甲基-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡咯-4-基)氨基甲酸酯, 对映异构体 I	3.5
26	(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)甲基(1-((3-氯-4-氟苯基)氨基甲酰基)-2-甲基-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡咯-4-基)氨基甲酸酯, 对映异构体 II	0.05
27	(1-甲基-1H-吡唑-3-基)甲基(1-((3-氯-4-氟苯基)氨基甲酰基)-2-乙基-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡咯-4-基)氨基甲酸酯, 对映异构体 I	1.5
28	(1-甲基-1H-吡唑-3-基)甲基(1-((3-氯-4-氟苯基)氨基甲酰基)-2-乙基-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡咯-4-基)氨基甲酸酯, 对映异构体 II	0.23

[1025]

29	(1-((3-氯-4-氟苯基)氨基甲酰基)-2-甲基-4,5,6,7-四氢-2H-异吲哚-4-基)氨基甲酸甲酯, 对映异构体 I	0.47
30	N-(3-氯-4-氟苯基)-4-(环丙烷磺酰胺基)-2-甲基-4,5,6,7-四氢-2H-异吲哚-1-甲酰胺, 对映异构体 II	2.1
31	(1-甲基-1H-吡啶-3-基)甲基(1-((3-氯-4-氟苯基)氨基甲酰基)-2-甲基-4,5,6,7-四氢-2H-异吲哚-4-基)氨基甲酸酯, 对映异构体 I	0.50
32	(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)甲基(1-((3-氯-4-氟苯基)氨基甲酰基)-2-甲基-4,5,6,7-四氢-2H-异吲哚-4-基)氨基甲酸酯, 对映异构体 I	0.78
33	(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)甲基(1-((3-氯-4-氟苯基)氨基甲酰基)-2-甲基-4,5,6,7-四氢-2H-异吲哚-4-基)氨基甲酸酯, 对映异构体 II	0.03
34	噁唑-2-基甲基(1-((3-氯-4-氟苯基)氨基甲酰基)-2-甲基-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡咯-4-基)氨基甲酸酯, 对映异构体 I	0.08
35	噁唑-2-基甲基(1-((3-氯-4-氟苯基)氨基甲酰基)-2-甲基-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡咯-4-基)氨基甲酸酯, 对映异构体 II	1.8
36	噁唑-5-基甲基(1-((3-氯-4-氟苯基)氨基甲酰基)-2-甲基-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡咯-4-基)氨基甲酸酯, 对映异构体 I	0.02
37	噁唑-5-基甲基(1-((3-氯-4-氟苯基)氨基甲酰基)-2-甲基-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡咯-4-基)氨基甲酸酯, 对映异构体 II	2.6
38	(5-((3-氯-4-氟苯基)氨基甲酰基)-2,3-二氢-1H-吡咯嗪-1-基)氨基甲酸甲酯, 对映异构体 I	4.7
39	(5-((3-氯-4-氟苯基)氨基甲酰基)-2,3-二氢-1H-吡咯嗪-1-基)氨基甲酸甲酯, 对映异构体 II	15
40	(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)甲基(5-((3-氯-4-氟苯基)氨基甲酰基)-2,3-二氢-1H-吡咯嗪-1-基)氨基甲酸酯, 对映异构体 I	6.6
41	(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)甲基(5-((3-氯-4-氟苯基)氨基甲酰基)-2,3-二氢-1H-吡咯嗪-1-基)氨基甲酸酯, 对映异构体 II	25
44	N-(3-氯-4-氟苯基)-2-甲基-4-氧代-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡咯-1-甲酰胺	19
45	N-(3-氯-4-氟苯基)-2-甲基-4-氧代-4,5,6,7-四氢-2H-异吲哚-1-甲酰胺	0.07
46	1-(((1-((3-氯-4-氟苯基)氨基甲酰基)-2-甲基-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡咯-4-基)氨基甲酰基)氧基)甲基)-3,3-二氟环丁烷-1-羧酸异丙酯	2.3
47	(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)甲基(3-溴-1-((3-氯-4-氟苯基)氨基甲酰基)-2-甲基-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡咯-4-基)氨基甲酸酯, 对映异构体 I	3.1
48	(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)甲基(3-溴-1-((3-氯-4-氟苯基)氨基甲酰基)-2-甲基-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡咯-4-基)氨基甲酸酯, 对映异构体 II	0.01

[1026]

	构体 II	
49	2-氰基乙基(1-((3-氯-4-氟苯基)氨基甲酰基)-2-甲基-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡咯-4-基)氨基甲酸酯, 对映异构体 I	0.06
50	2-氰基乙基(1-((3-氯-4-氟苯基)氨基甲酰基)-2-甲基-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡咯-4-基)氨基甲酸酯, 对映异构体 II	3.0
51	(1-甲基-1 <i>H</i> -1,2,4-三唑-3-基)甲基(3-氯-1-((3-氯-4-氟苯基)氨基甲酰基)-2-甲基-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡咯-4-基)氨基甲酸酯, 对映异构体 I	0.01
52	(1-甲基-1 <i>H</i> -1,2,4-三唑-3-基)甲基(3-氯-1-((3-氯-4-氟苯基)氨基甲酰基)-2-甲基-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡咯-4-基)氨基甲酸酯, 对映异构体 II	0.31
53	1-(((1-((3-氯-4-氟苯基)氨基甲酰基)-2-甲基-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡咯-4-基)氨基甲酰基)氧基)甲基-3,3-二氟环丁烷-1-羧酸	2.7
54	(1 <i>H</i> -1,2,4-三唑-3-基)甲基(1-((3-氯-4-氟苯基)氨基甲酰基)-2-甲基-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡咯-4-基)氨基甲酸酯	0.06
55	(1-氨基甲酰基-3,3-二氟环丁基)甲基(1-((3-氯-4-氟苯基)氨基甲酰基)-2-甲基-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡咯-4-基)氨基甲酸酯, 对映异构体 I	4.4
56	(1-氨基甲酰基-3,3-二氟环丁基)甲基(1-((3-氯-4-氟苯基)氨基甲酰基)-2-甲基-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡咯-4-基)氨基甲酸酯, 对映异构体 II	0.60
57	(1 <i>H</i> -1,2,4-三唑-3-基)甲基(1-((3-氯-4-氟苯基)氨基甲酰基)-2-甲基-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡咯-4-基)氨基甲酸酯, 对映异构体 I	0.05
58	(1 <i>H</i> -1,2,4-三唑-3-基)甲基(1-((3-氯-4-氟苯基)氨基甲酰基)-2-甲基-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡咯-4-基)氨基甲酸酯, 对映异构体 II	0.97
59	(1 <i>H</i> -1,2,3-三唑-4-基)甲基(1-((3-氯-4-氟苯基)氨基甲酰基)-2-甲基-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡咯-4-基)氨基甲酸酯, 对映异构体 I	4.2
60	(1 <i>H</i> -1,2,3-三唑-4-基)甲基(1-((3-氯-4-氟苯基)氨基甲酰基)-2-甲基-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡咯-4-基)氨基甲酸酯, 对映异构体 II	0.06
61	(1-甲基-1 <i>H</i> -1,2,4-三唑-3-基)甲基(1-((3-氯-4-氟苯基)氨基甲酰基)-2,3-二甲基-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡咯-4-基)氨基甲酸酯	0.33
62	(1-甲基-1 <i>H</i> -1,2,4-三唑-3-基)甲基(1-((4-氟-3-甲基苯基)氨基甲酰基)-2-甲基-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡咯-4-基)氨基甲酸酯, 对映异构体 II	0.09
63	(1-(四氢-2 <i>H</i> -吡喃-2-基)-1 <i>H</i> -吡唑-3-基)甲基(1-((3-氯-4-氟苯基)氨基甲酰基)-2-甲基-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡咯-4-基)氨基甲酸酯	0.14
64	(1-甲基-1 <i>H</i> -1,2,4-三唑-3-基)甲基(1-((3,4-二氟苯基)氨基甲酰基)-2-甲	0.41

[1027]

	基-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡咯-4-基)氨基甲酸酯, 对映异构体 I	
65	(1-甲基-1 <i>H</i> -1,2,4-三唑-3-基)甲基(1-((4-氟苯基)氨基甲酰基)-2-甲基-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡咯-4-基)氨基甲酸酯, 对映异构体 II	0.81
66	(1-甲基-1 <i>H</i> -1,2,4-三唑-3-基)甲基(1-((3-氟苯基)氨基甲酰基)-2-甲基-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡咯-4-基)氨基甲酸酯, 对映异构体 II	0.90
67	(1-甲基-1 <i>H</i> -1,2,4-三唑-3-基)甲基(1-((3-氰基-4-氟苯基)氨基甲酰基)-2-甲基-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡咯-4-基)氨基甲酸酯, 对映异构体 II	0.06
68	(1-甲基-1 <i>H</i> -1,2,4-三唑-3-基)甲基(1-((2-氯吡啶-4-基)氨基甲酰基)-2-甲基-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡咯-4-基)氨基甲酸酯, 对映异构体 II	0.66
69	(1-甲基-1 <i>H</i> -1,2,4-三唑-3-基)甲基(1-((3-(三氟甲基)-4-氟苯基)氨基甲酰基)-2-甲基-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡咯-4-基)氨基甲酸酯, 对映异构体 II	0.28
70	(1-甲基-1 <i>H</i> -1,2,4-三唑-3-基)甲基(1-((3-(二氟甲基)-4-氟苯基)氨基甲酰基)-2-甲基-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡咯-4-基)氨基甲酸酯, 对映异构体 II	0.07
71	(1-甲基-1 <i>H</i> -1,2,4-三唑-3-基)甲基(2-甲基-1-((3,4,5-三氟苯基)氨基甲酰基)-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡咯-4-基)氨基甲酸酯, 对映异构体 II	0.18
72	N-(3-氯-4-氟苯基)-2-甲基-4-氧代-2,4,5,6,7,8-六氢环庚三烯并[c]吡咯-1-甲酰胺	0.05
73	(1-甲基-1 <i>H</i> -1,2,4-三唑-3-基)甲基(2-甲基-1-((2-(三氟甲基)吡啶-4-基)氨基甲酰基)-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡咯-4-基)氨基甲酸酯, 对映异构体 I	0.54
74	(1-((3-氯-4-氟苯基)氨基甲酰基)-2-甲基-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡咯-4-基)氨基甲酸甲酯, 对映异构体 II	0.61
75	4-氨基-N-(3-氯-4-氟苯基)-2-甲基-4,5,6,7-四氢-2 <i>H</i> -异吲哚-1-甲酰胺, 对映异构体 I	2.1
76	N-(3-氯-4-氟苯基)-4-(环丙烷甲酰胺基)-2-甲基-4,5,6,7-四氢-2 <i>H</i> -异吲哚-1-甲酰胺, 对映异构体 II	1.0
77	(1-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-3-基)甲基(1-((3-氯-4-氟苯基)氨基甲酰基)-2-甲基-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡咯-4-基)氨基甲酸酯, 对映异构体 II	0.07
78	N-(3-氯-4-氟苯基)-4-(环丙烷磺酰胺基)-2-甲基-4,5,6,7-四氢-2 <i>H</i> -异吲哚-1-甲酰胺, 对映异构体 I	3.96
79	(1-((3-氯-4-氟苯基)氨基甲酰基)-2-甲基-2,4,5,6,7,8-六氢环庚三烯并[c]吡咯-4-基)氨基甲酸甲酯, 对映异构体 I	0.73
80	4-氨基-N-(3-氯-4-氟苯基)-2-甲基-2,4,5,6,7,8-六氢环庚三烯并[c]吡咯-1-甲酰胺, 对映异构体 I	1.85

[1028]

81	(1-甲基-1 <i>H</i> -1,2,4-三唑-3-基)甲基(1-((2-(二氟甲基)吡啶-4-基)氨基甲酰基)-2-甲基-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡咯-4-基)氨基甲酸酯, 对映异构体 II	0.60
82	(1-甲基-1 <i>H</i> -1,2,4-三唑-3-基)甲基(1-((3-氯-4-氟苯基)氨基甲酰基)-2,3-二甲基-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡咯-4-基)氨基甲酸酯, 对映异构体 I	0.11
83	(1-甲基-1 <i>H</i> -1,2,4-三唑-3-基)甲基(1-((3-氯-4-氟苯基)氨基甲酰基)-2,3-二甲基-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡咯-4-基)氨基甲酸酯, 对映异构体 II	3.3
84	N-(3-氯-4-氟苯基)-2-甲基-4-(3-((1-甲基-1 <i>H</i> -1,2,4-三唑-3-基)甲基)脲基)-4,5,6,7-四氢-2 <i>H</i> -异吲哚-1-甲酰胺, 对映异构体 II	0.34
85	(1-((3-氯-4-氟苯基)氨基甲酰基)-2-甲基-2,4,5,6,7,8-六氢环庚三烯并[c]吡咯-4-基)氨基甲酸甲酯, 对映异构体 II	1.5
86	(1-甲基-1 <i>H</i> -1,2,4-三唑-3-基)甲基(1-((3-氯-4-氟苯基)氨基甲酰基)-2-甲基-2,4,5,6,7,8-六氢环庚三烯并[c]吡咯-4-基)氨基甲酸酯, 对映异构体 II	0.16
87	4-氨基-N-(3-氯-4-氟苯基)-2-甲基-2,4,5,6,7,8-六氢环庚三烯并[c]吡咯-1-甲酰胺, 对映异构体 II	1.6
88	(1 <i>H</i> -1,2,4-三唑-3-基)甲基(1-((3-氯-4-氟苯基)氨基甲酰基)-2-甲基-4,5,6,7-四氢-2 <i>H</i> -异吲哚-4-基)氨基甲酸酯, 对映异构体 II	0.51
89	(1-甲基-1 <i>H</i> -1,2,4-三唑-3-基)甲基(1-((3-氯-4-氟苯基)氨基甲酰基)-2-甲基-2,4,5,6,7,8-六氢环庚三烯并[c]吡咯-4-基)氨基甲酸酯, 对映异构体 I	2.9
90	(1-甲基-1 <i>H</i> -1,2,4-三唑-3-基)甲基(1-((3-氯-4-氟苯基)氨基甲酰基)-3-环丙基-2-甲基-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡咯-4-基)氨基甲酸酯, 对映异构体 I	0.42
91	(1-甲基-1 <i>H</i> -1,2,4-三唑-3-基)甲基(1-((3-氯-4-氟苯基)氨基甲酰基)-3-环丙基-2-甲基-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡咯-4-基)氨基甲酸酯, 对映异构体 II	22
92	(1-甲基-1 <i>H</i> -1,2,4-三唑-3-基)甲基(1-((3-氯-4-氟苯基)氨基甲酰基)-2,3-二甲基-4,5,6,7-四氢-2 <i>H</i> -异吲哚-4-基)氨基甲酸酯, 对映异构体 I	0.53
93	(1-甲基-1 <i>H</i> -1,2,4-三唑-3-基)甲基(1-((3-氯-4-氟苯基)氨基甲酰基)-2,3-二甲基-4,5,6,7-四氢-2 <i>H</i> -异吲哚-4-基)氨基甲酸酯, 对映异构体 II	0.95
94	(1-甲基-1 <i>H</i> -1,2,4-三唑-3-基)甲基(3-氯-1-((3-氯-4-氟苯基)氨基甲酰基)-2-甲基-4,5,6,7-四氢-2 <i>H</i> -异吲哚-4-基)氨基甲酸酯, 对映异构体 II	0.44
95	(1 <i>H</i> -1,2,4-三唑-3-基)甲基(1-((3-氯-4-氟苯基)氨基甲酰基)-3-环丙基-2-	15

[1029]

	甲基-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡咯-4-基)氨基甲酸酯	
96	(1-甲基-1 <i>H</i> -1,2,4-三唑-3-基)甲基(1-((3-氯-4-氟苯基)氨基甲酰基)-3-环丁基-2-甲基-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡咯-4-基)氨基甲酸酯, 对映异构体 I	0.42
97	(1-甲基-1 <i>H</i> -1,2,4-三唑-3-基)甲基(1-((3-氯-4-氟苯基)氨基甲酰基)-3-环丁基-2-甲基-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡咯-4-基)氨基甲酸酯, 对映异构体 II	25
98	(1 <i>H</i> -1,2,4-三唑-3-基)甲基(1-((3-氯-4-氟苯基)氨基甲酰基)-3-环丙基-2-甲基-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡咯-4-基)氨基甲酸酯, 对映异构体 II	15
99	(1 <i>H</i> -1,2,4-三唑-3-基)甲基(1-((3-氯-4-氟苯基)氨基甲酰基)-3-环丙基-2-甲基-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡咯-4-基)氨基甲酸酯, 对映异构体 I	0.33
100	4-氨基-N-(3-氯-4-氟苯基)-2-甲基-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡咯-1-甲酰胺	3.8
101	丙-2-炔-1-基(1-((3-氯-4-氟苯基)氨基甲酰基)-2-甲基-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡咯-4-基)氨基甲酸酯, 对映异构体 I	1.6
102	丙-2-炔-1-基(1-((3-氯-4-氟苯基)氨基甲酰基)-2-甲基-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡咯-4-基)氨基甲酸酯, 对映异构体 II	0.02
103	(1 <i>H</i> -1,2,4-三唑-3-基)甲基(3-氯-1-((3-氯-4-氟苯基)氨基甲酰基)-2-甲基-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡咯-4-基)氨基甲酸酯	0.02
104	(1 <i>H</i> -1,2,4-三唑-3-基)甲基(3-氯-1-((3-氯-4-氟苯基)氨基甲酰基)-2-甲基-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡咯-4-基)氨基甲酸酯, 对映异构体 I	1.9
105	(1 <i>H</i> -1,2,4-三唑-3-基)甲基(3-氯-1-((3-氯-4-氟苯基)氨基甲酰基)-2-甲基-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡咯-4-基)氨基甲酸酯, 对映异构体 II	0.01
106	(2 <i>H</i> -1,2,3-三唑-4-基)甲基(3-氯-1-((3-氯-4-氟苯基)氨基甲酰基)-2-甲基-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡咯-4-基)氨基甲酸酯, 对映异构体 I	1.4
107	(2 <i>H</i> -1,2,3-三唑-4-基)甲基(3-氯-1-((3-氯-4-氟苯基)氨基甲酰基)-2-甲基-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡咯-4-基)氨基甲酸酯, 对映异构体 II	0.01
108	(2-甲基-2 <i>H</i> -1,2,3-三唑-4-基)甲基(1-((3-氯-4-氟苯基)氨基甲酰基)-2-甲基-3-苯基-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡咯-4-基)氨基甲酸酯, 对映异构体 I	5.2
109	(2-甲基-2 <i>H</i> -1,2,3-三唑-4-基)甲基(1-((3-氯-4-氟苯基)氨基甲酰基)-2-甲基-3-苯基-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡咯-4-基)氨基甲酸酯, 对映异构体 II	24
110	丁-2-炔-1-基(1-((3-氯-4-氟苯基)氨基甲酰基)-2-甲基-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡咯-4-基)氨基甲酸酯, 对映异构体 I	1.5
111	丁-2-炔-1-基(1-((3-氯-4-氟苯基)氨基甲酰基)-2-甲基-2,4,5,6-四氢环戊	0.06

[1030]

	二烯并[c]吡咯-4-基)氨基甲酸酯, 对映异构体 II	
112	戊-2-炔-1-基(1-((3-氯-4-氟苯基)氨基甲酰基)-2-甲基-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡咯-4-基)氨基甲酸酯, 对映异构体 I	5.7
113	戊-2-炔-1-基(1-((3-氯-4-氟苯基)氨基甲酰基)-2-甲基-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡咯-4-基)氨基甲酸酯, 对映异构体 II	0.12
114	3-环丙基丙-2-炔-1-基(1-((3-氯-4-氟苯基)氨基甲酰基)-2-甲基-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡咯-4-基)氨基甲酸酯, 对映异构体 I	0.47
115	3-环丙基丙-2-炔-1-基(1-((3-氯-4-氟苯基)氨基甲酰基)-2-甲基-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡咯-4-基)氨基甲酸酯, 对映异构体 II	5.4
116	(1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基(1-((3-氯-4-氟苯基)氨基甲酰基)-2-甲基-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡咯-4-基)氨基甲酸酯, 对映异构体 I	0.05
117	(1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基(1-((3-氯-4-氟苯基)氨基甲酰基)-2-甲基-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡咯-4-基)氨基甲酸酯, 对映异构体 II	6.1
118	(S)-5-氧代吡咯烷-2-基)甲基(1-((3-氯-4-氟苯基)氨基甲酰基)-2-甲基-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡咯-4-基)氨基甲酸酯, 非对映异构体 I	0.16
119	((S)-5-氧代吡咯烷-2-基)甲基(1-((3-氯-4-氟苯基)氨基甲酰基)-2-甲基-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡咯-4-基)氨基甲酸酯, 非对映异构体 II	1.9
120	((R)-5-氧代吡咯烷-2-基)甲基(1-((3-氯-4-氟苯基)氨基甲酰基)-2-甲基-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡咯-4-基)氨基甲酸酯, 非对映异构体 I	0.21
121	((S)-5-氧代吡咯烷-2-基)甲基(1-((3-氯-4-氟苯基)氨基甲酰基)-2-甲基-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡咯-4-基)氨基甲酸酯, 非对映异构体 II	4.0
122	(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)甲基(1-((3-氯-4-氟苯基)氨基甲酰基)-2-甲基-3-(三氟甲基)-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡咯-4-基)氨基甲酸酯, 对映异构体 I	0.45
123	(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)甲基(1-((3-氯-4-氟苯基)氨基甲酰基)-2-甲基-3-(三氟甲基)-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡咯-4-基)氨基甲酸酯, 对映异构体 II	8.0
124	(1H-1,2,4-三唑-3-基)甲基(3-溴-1-((3-氯-4-氟苯基)氨基甲酰基)-2-甲基-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡咯-4-基)氨基甲酸酯, 对映异构体 I	3.7
125	(1H-1,2,4-三唑-3-基)甲基(3-溴-1-((3-氯-4-氟苯基)氨基甲酰基)-2-甲基-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡咯-4-基)氨基甲酸酯, 对映异构体 II	0.04
126	(1H-1,2,4-三唑-3-基)甲基(1-((3-氯-4-氟苯基)氨基甲酰基)-2-甲基-3-(三氟甲基)-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡咯-4-基)氨基甲酸酯, 对映异构体 I	8.7
127	(1H-1,2,4-三唑-3-基)甲基(1-((3-氯-4-氟苯基)氨基甲酰基)-2-甲基-3-(三氟甲基)-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡咯-4-基)氨基甲酸酯, 对映	0.44

[1031]

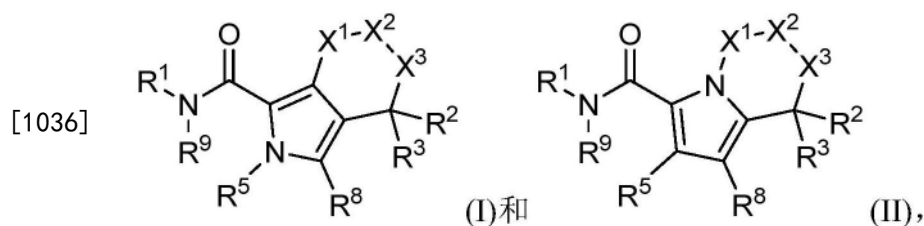
	异构体 II	
128	(2-甲基-2 <i>H</i> -1,2,3-三唑-4-基)甲基(1-((3-氯-4-氟苯基)氨基甲酰基)-2-甲基-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡咯-4-基)氨基甲酸酯, 对映异构体 I	1.7
129	(2-甲基-2 <i>H</i> -1,2,3-三唑-4-基)甲基(1-((3-氯-4-氟苯基)氨基甲酰基)-2-甲基-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡咯-4-基)氨基甲酸酯, 对映异构体 II	0.04
130	(2 <i>H</i> -1,2,3-三唑-4-基)甲基(1-((3-氯-4-氟苯基)氨基甲酰基)-2,3-二甲基-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡咯-4-基)氨基甲酸酯, 对映异构体 I	9.0
131	(2 <i>H</i> -1,2,3-三唑-4-基)甲基(1-((3-氯-4-氟苯基)氨基甲酰基)-2,3-二甲基-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡咯-4-基)氨基甲酸酯, 对映异构体 I	1.7
132	(2 <i>H</i> -1,2,3-三唑-4-基)甲基(1-((3-氯-4-氟苯基)氨基甲酰基)-2-甲基-3-(三氟甲基)-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡咯-4-基)氨基甲酸酯, 对映异构体 II	13
133	(2 <i>H</i> -1,2,3-三唑-4-基)甲基(1-((3-氯-4-氟苯基)氨基甲酰基)-2-甲基-3-(三氟甲基)-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡咯-4-基)氨基甲酸酯, 对映异构体 II	0.43
134	(1 <i>H</i> -1,2,4-三唑-3-基)甲基(3-氯-1-((3-氯-4-氟苯基)氨基甲酰基)-2-甲基-4,5,6,7-四氢-2 <i>H</i> -异吡啶-4-基)氨基甲酸酯, 对映异构体 I	1.9
135	(1 <i>H</i> -1,2,4-三唑-3-基)甲基(3-氯-1-((3-氯-4-氟苯基)氨基甲酰基)-2-甲基-4,5,6,7-四氢-2 <i>H</i> -异吡啶-4-基)氨基甲酸酯, 对映异构体 II	0.18
136	(2 <i>H</i> -1,2,3-三唑-4-基)甲基(3-氯-1-((3-氯-4-氟苯基)氨基甲酰基)-2-甲基-4,5,6,7-四氢-2 <i>H</i> -异吡啶-4-基)氨基甲酸酯, 对映异构体 I	1.2
137	(2 <i>H</i> -1,2,3-三唑-4-基)甲基(3-氯-1-((3-氯-4-氟苯基)氨基甲酰基)-2-甲基-4,5,6,7-四氢-2 <i>H</i> -异吡啶-4-基)氨基甲酸酯, 对映异构体 II	0.16
138	(5-甲基-2 <i>H</i> -1,2,3-三唑-4-基)甲基(1-((3-氯-4-氟苯基)氨基甲酰基)-2-甲基-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡咯-4-基)氨基甲酸酯, 对映异构体 I	0.86
139	(5-甲基-2 <i>H</i> -1,2,3-三唑-4-基)甲基(1-((3-氯-4-氟苯基)氨基甲酰基)-2-甲基-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡咯-4-基)氨基甲酸酯, 对映异构体 II	3.6
140	(5-乙基-2 <i>H</i> -1,2,3-三唑-4-基)甲基(1-((3-氯-4-氟苯基)氨基甲酰基)-2-甲基-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡咯-4-基)氨基甲酸酯, 对映异构体 I	12
141	(5-乙基-2 <i>H</i> -1,2,3-三唑-4-基)甲基(1-((3-氯-4-氟苯基)氨基甲酰基)-2-甲基-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡咯-4-基)氨基甲酸酯, 对映异构体 II	1.2
142	(2-甲基-2 <i>H</i> -四唑-5-基)甲基(1-((3-氯-4-氟苯基)氨基甲酰基)-2-甲基-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡咯-4-基)氨基甲酸酯, 对映异构体 I	3.2
143	(2-甲基-2 <i>H</i> -四唑-5-基)甲基(1-((3-氯-4-氟苯基)氨基甲酰基)-2-甲基-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡咯-4-基)氨基甲酸酯, 对映异构体 II	0.07
144	(1-甲基-1 <i>H</i> -四唑-5-基)甲基(1-((3-氯-4-氟苯基)氨基甲酰基)-2-甲基	0.06

[1032]		-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡咯-4-基)氨基甲酸酯, 对映异构体 I	
	145	(1-甲基-1 <i>H</i> -四唑-5-基)甲基(1-((3-氯-4-氟苯基)氨基甲酰基)-2-甲基-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡咯-4-基)氨基甲酸酯, 对映异构体 II	2.7
	146	(5-环丙基-2 <i>H</i> -1,2,3-三唑-4-基)甲基(1-((3-氯-4-氟苯基)氨基甲酰基)-2-甲基-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡咯-4-基)氨基甲酸酯, 对映异构体 I	9.3
	147	(5-环丙基-2 <i>H</i> -1,2,3-三唑-4-基)甲基(1-((3-氯-4-氟苯基)氨基甲酰基)-2-甲基-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡咯-4-基)氨基甲酸酯, 对映异构体 II	3.6
	148	(1 <i>H</i> -四唑-5-基)甲基(1-((3-氯-4-氟苯基)氨基甲酰基)-2-甲基-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡咯-4-基)氨基甲酸酯	1.9
	149	(1 <i>H</i> -四唑-5-基)甲基(1-((3-氯-4-氟苯基)氨基甲酰基)-2-甲基-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡咯-4-基)氨基甲酸酯, 对映异构体 I	1.1
	150	(1 <i>H</i> -四唑-5-基)甲基(1-((3-氯-4-氟苯基)氨基甲酰基)-2-甲基-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡咯-4-基)氨基甲酸酯, 对映异构体 II	6.8

[1033] 列举的实施方式

[1034] 提供以下示例性实施方式,其编号不应解释为指定重要程度。

[1035] 实施方式1提供了式 (I) 或 (II) 的化合物或其盐、溶剂化物、前药、立体异构体、互变异构体或同位素标记的衍生物,或其任何混合物:



其中独立地在 (I) 或 (II) 中: $-X^1-X^2$ 选自 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)-$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2-$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2-$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)-$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}(\text{CH}_3)-$ 和 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{C}(\text{CH}_3)_2-$, 其中标记为“*”的单键与 X^3 形成; $-X^3$ 选自键、 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)-$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2-$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2-$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)-$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}(\text{CH}_3)-$ 和 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{C}(\text{CH}_3)_2-$, 其中标记为“*”的单键与 X^1-X^2 形成; R^1 选自任选地取代的苯基、任选地取代的苄基、任选地取代的杂芳基和 $-(\text{CH}_2)$ (任选地取代的杂芳基); R^2 选自 H 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OR}^6$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHR}^6$ 、 $-\text{NR}^6\text{R}^{6a}$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{OR}^6$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^4)\text{R}^6$ 、 $-\text{N}(\text{R}^3)\text{C}(=\text{O})\text{OR}^6$ 、 $-\text{NR}^7\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^6)(\text{R}^7)$ 、 $-\text{N}(\text{R}^4)\text{C}(=\text{O})\text{R}^6$ 和 $-\text{NR}^4\text{S}(=\text{O})_{1-2}\text{R}^6$; R^3 是 H 或 C_1 - C_6 烷基; 或 R^2 和 R^3 结合以形成 $=\text{O}$; R^4 的每次出现独立地选自 H 和 C_1 - C_6 烷基; R^5 选自 H 和 C_1 - C_6 烷基; R^6 的每次出现独立地选自任选地取代的 C_1 - C_6 烷基、任选地取代的 C_1 - C_6 烯基、任选地取代的 C_1 - C_6 炔基、任选地取代的 C_3 - C_8 环烷基、任选地取代的苯基和任选地取代的杂芳基; R^{6a} 的每次出现独立地选自 H 、任选地取代的 C_1 - C_6 烷基、任选地取代的 C_3 - C_8 环烷基、任选地取代的苯基和任选地取代的杂芳基; R^7 的每次出现独立地选自 H 和任选地取代的 C_1 - C_6 烷基; 或者, 如果 R^6 和 R^7 键合到同一个 N 原子, 则 R^6 和 R^7 任选地与键合到二者的 N 原子结合以形成任选地取代的 3-7 元杂环; R^8 选自 H 、卤素、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基、 C_3 - C_8 环烷基和任选地取代的苯基; 和 R^9 选自 H 和 C_1 - C_6 烷基。

[1037] 实施方式2提供了实施方式1所述的化合物,其中 R^6 或 R^{6a} 的每次出现独立地选自 $-(CH_2)_{1-3}-$ (任选地取代的杂芳基)、 $-(CH_2)_{1-3}-$ (任选地取代的杂环基)和 $-(CH_2)_{1-3}-$ (任选地取代的芳基)。

[1038] 实施方式3提供了实施方式1或2所述的化合物,其中任选地取代的烷基、任选地取代的烯基、任选地取代的炔基、任选地取代的杂环基或任选地取代的环烷基的每次出现独立地被选自 C_1-C_6 烷基、 C_2-C_8 烯基、 C_2-C_8 炔基、 C_3-C_8 环烷基、卤素、氰基、 $-OR^a$ 、任选地取代的苯基、任选地取代的杂芳基、任选地取代的杂环基、 $-N(R^a)C(=O)R^a$ 、 $-C(=O)OH$ 、 $-C(=O)OR^a$ 、 $-C(=O)NR^aR^a$ 和 $-N(R^a)(R^a)$ 的至少一个取代基任选地取代,其中 R^a 的每次出现独立地为H、任选地取代的 C_1-C_6 烷基、任选地取代的 C_3-C_8 环烷基、任选地取代的芳基或任选地取代的杂芳基,或者两个 R^a 基团与它们所键合的N结合以形成杂环。

[1039] 实施方式4提供了实施方式1-3中任一项所述的化合物,其中任选地取代的芳基或任选地取代的杂芳基的每次出现独立地被选自 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 卤代烷基、 C_1-C_6 卤代烷氧基、杂环基、卤素、 $-CN$ 、 $-OR^b$ 、 $-N(R^b)(R^b)$ 、 $-NO_2$ 、 $-S(=O)_2N(R^b)(R^b)$ 、酰基和 C_1-C_6 烷氧羰基的至少一个取代基任选地取代,其中 R^b 的每次出现独立地为H、 C_1-C_6 烷基或 C_3-C_8 环烷基。

[1040] 实施方式5提供了实施方式1-4中任一项所述的化合物,其中任选地取代的芳基或任选地取代的杂芳基的每次出现独立地被选自 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 卤代烷基、 C_1-C_6 卤代烷氧基、卤素、 $-CN$ 、 $-OR^c$ 、 $-N(R^c)(R^c)$ 和 C_1-C_6 烷氧羰基的至少一个取代基任选地取代,其中 R^c 的每次出现独立地为H、 C_1-C_6 烷基或 C_3-C_8 环烷基。

[1041] 实施方式6提供了实施方式1-5中任一项所述的化合物,其中 R^1 选自任选地取代的苯基、任选地取代的苄基和 $-(CH_2)-$ (任选地取代的杂芳基),其中苯基、苄基或杂芳基被选自 C_1-C_6 烷基、卤素、 C_1-C_3 卤代烷基和 $-CN$ 的至少一个任选地取代。

[1042] 实施方式7提供了实施方式1-6中任一项所述的化合物,其中 R^1 选自苯基、3-氯苯基、4-氯苯基、3-氟苯基、4-氟苯基、3,4-二氟苯基、3,5-二氟苯基、2,4,5-三氟苯基、3,4,5-三氟苯基、3,4-二氯苯基、3-氯-4-氟苯基、4-氯-3-氟苯基、4-氯-3-甲基苯基、3-氯-4-甲基苯基、4-氟-3-甲基苯基、3-氟-4-甲基苯基、4-氯-3-甲氧基苯基、3-氯-4-甲氧基苯基、4-氟-3-甲氧基苯基、3-氟-4-甲氧基苯基、3-三氟甲基苯基、4-三氟甲基苯基、3-三氟甲基-4-氟苯基、4-三氟甲基-3-氟苯基、3-氰基苯基、4-氰基苯基、3-氰基-4-氟苯基、4-氰基-3-氟苯基、3-二氟甲基-4-氟苯基、4-二氟甲基-3-氟苯基、苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基、2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁烯-6-基、苄基、3-氟苄基、4-氟苄基、3-氯苄基、4-氯苄基、2-吡啶基、4-甲基-2-吡啶基、5-甲基-2-吡啶基、6-甲基-2-吡啶基、3-吡啶基、2-甲基-3-吡啶基、3-甲基-3-吡啶基、4-吡啶基、2-甲基-4-吡啶基、2-氯-4-吡啶基、2-氟-4-吡啶基、2-氟甲基-4-吡啶基、2-二氟甲基-4-吡啶基、2-三氟甲基-4-吡啶基和6-甲基-4-吡啶基。

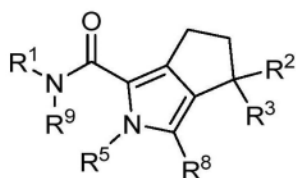
[1043] 实施方式8提供了实施方式1-7中任一项所述的化合物,其中 R^2 选自: $-NHS(=O)_2$ (C_1-C_6 烷基); $-NHS(=O)_2$ (C_3-C_8 环烷基); $-NHC(=O)(C_1-C_6$ 烷基); $-NHC(=O)(C_3-C_8$ 环烷基); $-NHC(=O)O(C_1-C_6$ 烷基); $-NHC(=O)O(C_3-C_8$ 环烷基); $-NHC(=O)O(C_1-C_6$ 卤代烷基); $-NHC(=O)O(CH_2)_{1-3}$ (吡啶基); $-NHC(=O)O(CH_2)_{1-3}$ (吡嗪基); $-NHC(=O)O(CH_2)_{1-3}$ (嘧啶基); $-NHC(=O)O(CH_2)_{1-3}$ (异噁唑基); $-NHC(=O)O(CH_2)_{1-3}$ (噁唑基); $-NHC(=O)O(CH_2)_{1-3}$ (噁二唑基); $-NHC(=O)O(CH_2)_{1-3}$ (三唑基); $-NHC(=O)O(CH_2)_{1-3}$ (噻唑基); $-NHC(=O)O(CH_2)_{1-3}$ (咪唑基); $-NHC(=O)O(CH_2)_{1-3}$ (吡唑基); $-NHC(=O)NH(C_1-C_6$ 烷基); $-NHC(=O)NH(C_3-C_8$ 环烷基);

NHC(=O)NH(C₁-C₆卤代烷基); -NHC(=O)NH(CH₂)₁₋₃(吡啶基); -NHC(=O)NH(CH₂)₁₋₃(吡嗪基); -NHC(=O)NH(CH₂)₁₋₃(嘧啶基); -NHC(=O)NH(CH₂)₁₋₃(异噁唑基); -NHC(=O)NH(CH₂)₁₋₃(噁唑基); -NHC(=O)NH(CH₂)₁₋₃(噁二唑基); -NHC(=O)NH(CH₂)₁₋₃(三唑基); -NHC(=O)NH(CH₂)₁₋₃(噻唑基); -NHC(=O)NH(CH₂)₁₋₃(咪唑基); 和 -NHC(=O)NH(CH₂)₁₋₃(吡唑基)。

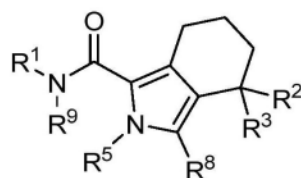
[1044] 实施方式9提供了实施方式1-8中任一项所述的化合物,其中R³是H或CH₃。

[1045] 实施方式10提供了实施方式1-9中任一项所述的化合物,其中R⁴的每次出现独立地选自H和甲基。

[1046] 实施方式11提供了实施方式1-10中任一项所述的化合物,其选自:

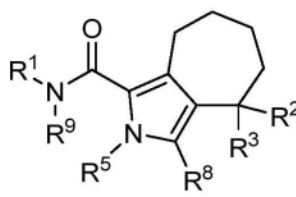


(I-1) ,



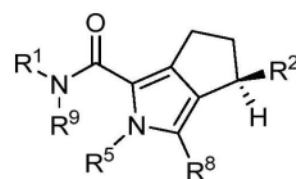
(I-2) , 和

[1047]

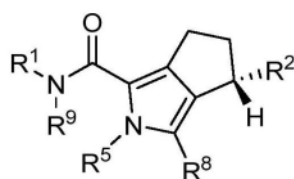


(I-3)。

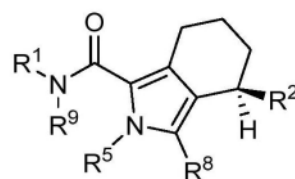
[1048] 实施方式12提供了实施方式1-11中任一项所述的化合物,其选自:



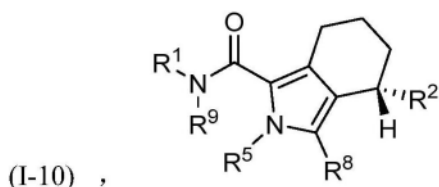
(I-22) ,



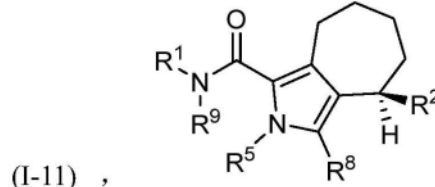
(I-23) ,



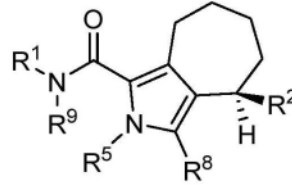
[1049]



(I-10) ,

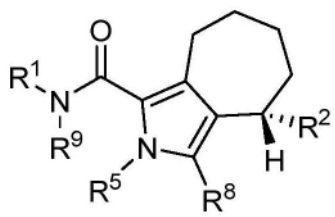


(I-11) ,



(I-14) , 和

[1050]



(I-15)。

[1051] 实施方式13提供了实施方式1-12中任一项所述的化合物,其为选自下列的至少一种或其盐、溶剂化物、前药、同位素标记的衍生物、立体异构体或互变异构体,或其任何混合物: (1-((3-氯-4-氟苯基)氨基甲酰基)-2-甲基-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡咯-4-基)氨基甲酸甲酯;吡啶-2-基甲基(1-((3,4-二氟苯基)氨基甲酰基)-2-甲基-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡咯-4-基)氨基甲酸酯;N-(3-氯-4-氟苯基)-2-甲基-4-(3-甲基脲基)-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡咯-1-甲酰胺;N-(3-氯-4-氟苯基)-4-(3-甲基脲基)-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡咯-1-甲酰胺; (1-((3-氯-4-氟苯基)氨基甲酰基)-2,4,5,6-四氢环

戊二烯并[c]吡咯-4-基)氨基甲酸甲酯;N-(3-氯-4-氟苯基)-4-(环丙烷磺酰胺基)-2-乙基-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡咯-1-甲酰胺;N-(3-氯-4-氟苯基)-4-(环丙烷磺酰胺基)-2-甲基-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡咯-1-甲酰胺;N-(3-氯-4-氟苯基)-4-(环丙烷甲酰胺基)-2-乙基-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡咯-1-甲酰胺;(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)甲基(1-((3-氯-4-氟苯基)氨基甲酰基)-2-乙基-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡咯-4-基)氨基甲酸酯;(1-甲基-1H-吡唑-3-基)甲基(1-((3-氯-4-氟苯基)氨基甲酰基)-2-甲基-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡咯-4-基)氨基甲酸酯;N-(3-氯-4-氟苯基)-4-(环丙烷甲酰胺基)-2-甲基-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡咯-1-甲酰胺;(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)甲基(1-((3-氯-4-氟苯基)氨基甲酰基)-2-甲基-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡咯-4-基)氨基甲酸酯;(1-甲基-1H-吡唑-3-基)甲基(1-((3-氯-4-氟苯基)氨基甲酰基)-2-乙基-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡咯-4-基)氨基甲酸酯;(1-((3-氯-4-氟苯基)氨基甲酰基)-2-甲基-4,5,6,7-四氢-2H-异吡啶-4-基)氨基甲酸甲酯;N-(3-氯-4-氟苯基)-4-(环丙烷磺酰胺基)-2-甲基-4,5,6,7-四氢-2H-异吡啶-1-甲酰胺;(1-甲基-1H-吡唑-3-基)甲基(1-((3-氯-4-氟苯基)氨基甲酰基)-2-甲基-4,5,6,7-四氢-2H-异吡啶-4-基)氨基甲酸酯;(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)甲基(1-((3-氯-4-氟苯基)氨基甲酰基)-2-甲基-4,5,6,7-四氢-2H-异吡啶-4-基)氨基甲酸酯;噁唑-2-基甲基(1-((3-氯-4-氟苯基)氨基甲酰基)-2-甲基-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡咯-4-基)氨基甲酸酯;噁唑-5-基甲基(1-((3-氯-4-氟苯基)氨基甲酰基)-2-甲基-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡咯-4-基)氨基甲酸酯;(5-((3-氯-4-氟苯基)氨基甲酰基)-2,3-二氢-1H-吡咯嗪-1-基)氨基甲酸甲酯;(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)甲基(5-((3-氯-4-氟苯基)氨基甲酰基)-2,3-二氢-1H-吡咯嗪-1-基)氨基甲酸酯;吡啶-2-基甲基(5-((3-氯-4-氟苯基)氨基甲酰基)-2,3-二氢-1H-吡咯嗪-1-基)氨基甲酸酯;N-(3-氯-4-氟苯基)-2-甲基-4-氧代-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡咯-1-甲酰胺;N-(3-氯-4-氟苯基)-2-甲基-4-氧代-4,5,6,7-四氢-2H-异吡啶-1-甲酰胺;1-((((1-((3-氯-4-氟苯基)氨基甲酰基)-2-甲基-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡咯-4-基)氨基甲酰基)氧基)甲基)-3,3-二氟环丁烷-1-羧酸异丙酯;(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)甲基(3-溴-1-((3-氯-4-氟苯基)氨基甲酰基)-2-甲基-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡咯-4-基)氨基甲酸酯;2-氰基乙基(1-((3-氯-4-氟苯基)氨基甲酰基)-2-甲基-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡咯-4-基)氨基甲酸酯;(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)甲基(3-氯-1-((3-氯-4-氟苯基)氨基甲酰基)-2-甲基-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡咯-4-基)氨基甲酸酯;1-((((1-((3-氯-4-氟苯基)氨基甲酰基)-2-甲基-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡咯-4-基)氨基甲酰基)氧基)甲基)-3,3-二氟环丁烷-1-羧酸;(1H-1,2,4-三唑-3-基)甲基(1-((3-氯-4-氟苯基)氨基甲酰基)-2-甲基-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡咯-4-基)氨基甲酸酯;(1-氨基甲酰基-3,3-二氟环丁基)甲基(1-((3-氯-4-氟苯基)氨基甲酰基)-2-甲基-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡咯-4-基)氨基甲酸酯;(1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基(1-((3-氯-4-氟苯基)氨基甲酰基)-2-甲基-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡咯-4-基)氨基甲酸酯;(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)甲基(1-((3-氯-4-氟苯基)氨基甲酰基)-2,3-二甲基-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡咯-4-基)氨基甲酸酯;(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)甲基(1-((4-氟-3-甲基苯基)氨基甲酰基)-2-甲基-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡咯-4-基)氨基甲酸酯;(1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-吡唑-3-基)甲基(1-((3-氯-4-氟苯基)氨基

甲酰基)-2-甲基-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡咯-4-基)氨基甲酸酯;(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)甲基(1-((3,4-二氟苯基)氨基甲酰基)-2-甲基-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡咯-4-基)氨基甲酸酯;(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)甲基(1-((4-氟苯基)氨基甲酰基)-2-甲基-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡咯-4-基)氨基甲酸酯;(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)甲基(1-((3-氟苯基)氨基甲酰基)-2-甲基-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡咯-4-基)氨基甲酸酯;(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)甲基(1-((3-氰基-4-氟苯基)氨基甲酰基)-2-甲基-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡咯-4-基)氨基甲酸酯;(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)甲基(1-((2-氯吡啶-4-基)氨基甲酰基)-2-甲基-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡咯-4-基)氨基甲酸酯;(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)甲基(1-((3-(三氟甲基)-4-氟苯基)氨基甲酰基)-2-甲基-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡咯-4-基)氨基甲酸酯;(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)甲基(1-((3-(二氟甲基)-4-氟苯基)氨基甲酰基)-2-甲基-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡咯-4-基)氨基甲酸酯;(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)甲基(2-甲基-1-((3,4,5-三氟苯基)氨基甲酰基)-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡咯-4-基)氨基甲酸酯;N-(3-氯-4-氟苯基)-2-甲基-4-氧代-2,4,5,6,7,8-六氢环庚三烯并[c]吡咯-1-甲酰胺;(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)甲基(2-甲基-1-((2-(三氟甲基)吡啶-4-基)氨基甲酰基)-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡咯-4-基)氨基甲酸酯;4-氨基-N-(3-氯-4-氟苯基)-2-甲基-4,5,6,7-四氢-2H-异吡啶-1-甲酰胺;N-(3-氯-4-氟苯基)-4-(环丙烷甲酰基)-2-甲基-4,5,6,7-四氢-2H-异吡啶-1-甲酰胺;(1-((3-氯-4-氟苯基)氨基甲酰基)-2-甲基-2,4,5,6,7,8-六氢环庚三烯并[c]吡咯-4-基)氨基甲酸酯;4-氨基-N-(3-氯-4-氟苯基)-2-甲基-2,4,5,6,7,8-六氢环庚三烯并[c]吡咯-1-甲酰胺;(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)甲基(1-((2-(二氟甲基)吡啶-4-基)氨基甲酰基)-2-甲基-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡咯-4-基)氨基甲酸酯;N-(3-氯-4-氟苯基)-2-甲基-4-(3-((1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)甲基)脒基)-4,5,6,7-四氢-2H-异吡啶-1-甲酰胺;(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)甲基(1-((3-氯-4-氟苯基)氨基甲酰基)-2-甲基-2,4,5,6,7,8-六氢环庚三烯并[c]吡咯-4-基)氨基甲酸酯;(1H-1,2,4-三唑-3-基)甲基(1-((3-氯-4-氟苯基)氨基甲酰基)-2-甲基-4,5,6,7-四氢-2H-异吡啶-4-基)氨基甲酸酯;(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)甲基(1-((3-氯-4-氟苯基)氨基甲酰基)-3-环丙基-2-甲基-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡咯-4-基)氨基甲酸酯;(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)甲基(1-((3-氯-4-氟苯基)氨基甲酰基)-2,3-二甲基-4,5,6,7-四氢-2H-异吡啶-4-基)氨基甲酸酯;(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)甲基(3-氯-1-((3-氯-4-氟苯基)氨基甲酰基)-2-甲基-4,5,6,7-四氢-2H-异吡啶-4-基)氨基甲酸酯;(1H-1,2,4-三唑-3-基)甲基(1-((3-氯-4-氟苯基)氨基甲酰基)-3-环丙基-2-甲基-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡咯-4-基)氨基甲酸酯;(1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)甲基(1-((3-氯-4-氟苯基)氨基甲酰基)-3-环丁基-2-甲基-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡咯-4-基)氨基甲酸酯;4-氨基-N-(3-氯-4-氟苯基)-2-甲基-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡咯-1-甲酰胺;丙-2-炔-1-基(1-((3-氯-4-氟苯基)氨基甲酰基)-2-甲基-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡咯-4-基)氨基甲酸酯;(1H-1,2,4-三唑-3-基)甲基(3-氯-1-((3-氯-4-氟苯基)氨基甲酰基)-2-甲基-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡咯-4-基)氨基甲酸酯;(2H-1,2,3-三唑-4-基)甲基(3-氯-1-((3-氯-4-氟苯基)氨基甲酰基)-2-甲基-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡咯-4-基)氨基甲酸酯;(2-甲基-2H-1,2,3-三唑-4-基)甲基(1-((3-氯-4-氟苯基

基)氨基甲酰基)-2-甲基-3-苯基-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡咯-4-基)氨基甲酸酯; 丁-2-炔-1-基(1-((3-氯-4-氟苯基)氨基甲酰基)-2-甲基-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡咯-4-基)氨基甲酸酯; 戊-2-炔-1-基(1-((3-氯-4-氟苯基)氨基甲酰基)-2-甲基-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡咯-4-基)氨基甲酸酯; 3-环丙基丙-2-炔-1-基(1-((3-氯-4-氟苯基)氨基甲酰基)-2-甲基-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡咯-4-基)氨基甲酸酯; (1-甲基-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基(1-((3-氯-4-氟苯基)氨基甲酰基)-2-甲基-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡咯-4-基)氨基甲酸酯; ((S)-5-氧代吡咯烷-2-基)甲基(1-((3-氯-4-氟苯基)氨基甲酰基)-2-甲基-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡咯-4-基)氨基甲酸酯; ((R)-5-氧代吡咯烷-2-基)甲基(1-((3-氯-4-氟苯基)氨基甲酰基)-2-甲基-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡咯-4-基)氨基甲酸酯; (1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)甲基(1-((3-氯-4-氟苯基)氨基甲酰基)-2-甲基-3-(三氟甲基)-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡咯-4-基)氨基甲酸酯; (1H-1,2,4-三唑-3-基)甲基(3-溴-1-((3-氯-4-氟苯基)氨基甲酰基)-2-甲基-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡咯-4-基)氨基甲酸酯; (1H-1,2,4-三唑-3-基)甲基(1-((3-氯-4-氟苯基)氨基甲酰基)-2-甲基-3-(三氟甲基)-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡咯-4-基)氨基甲酸酯; (2-甲基-2H-1,2,3-三唑-4-基)甲基(1-((3-氯-4-氟苯基)氨基甲酰基)-2-甲基-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡咯-4-基)氨基甲酸酯; (2H-1,2,3-三唑-4-基)甲基(1-((3-氯-4-氟苯基)氨基甲酰基)-2,3-二甲基-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡咯-4-基)氨基甲酸酯; (2H-1,2,3-三唑-4-基)甲基(1-((3-氯-4-氟苯基)氨基甲酰基)-2-甲基-3-(三氟甲基)-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡咯-4-基)氨基甲酸酯; (1H-1,2,4-三唑-3-基)甲基(3-氯-1-((3-氯-4-氟苯基)氨基甲酰基)-2-甲基-4,5,6,7-四氢-2H-异吡啶-4-基)氨基甲酸酯; (2H-1,2,3-三唑-4-基)甲基(3-氯-1-((3-氯-4-氟苯基)氨基甲酰基)-2-甲基-4,5,6,7-四氢-2H-异吡啶-4-基)氨基甲酸酯; (5-甲基-2H-1,2,3-三唑-4-基)甲基(1-((3-氯-4-氟苯基)氨基甲酰基)-2-甲基-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡咯-4-基)氨基甲酸酯; (5-乙基-2H-1,2,3-三唑-4-基)甲基(1-((3-氯-4-氟苯基)氨基甲酰基)-2-甲基-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡咯-4-基)氨基甲酸酯; (2-甲基-2H-四唑-5-基)甲基(1-((3-氯-4-氟苯基)氨基甲酰基)-2-甲基-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡咯-4-基)氨基甲酸酯; (1-甲基-1H-四唑-5-基)甲基(1-((3-氯-4-氟苯基)氨基甲酰基)-2-甲基-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡咯-4-基)氨基甲酸酯; (5-环丙基-2H-1,2,3-三唑-4-基)甲基(1-((3-氯-4-氟苯基)氨基甲酰基)-2-甲基-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡咯-4-基)氨基甲酸酯; (1H-四唑-5-基)甲基(1-((3-氯-4-氟苯基)氨基甲酰基)-2-甲基-2,4,5,6-四氢环戊二烯并[c]吡咯-4-基)氨基甲酸酯。

[1052] 实施方式14提供了实施方式1-13中任一项所述的化合物,其中构型为在C(R²)(R³)中心的(R)。

[1053] 实施方式15提供了实施方式1-13中任一项所述的化合物,其中构型为在C(R²)(R³)中心的(S)。

[1054] 实施方式16提供了一种药物组合物,其包括实施方式1-15中任一项所述的至少一种化合物和药学上可接受的载体。

[1055] 实施方式17提供了实施方式16所述的药物组合物,进一步包括用于治疗肝炎感染的至少一种另外的药剂。

[1056] 实施方式18提供了实施方式17所述的药物组合物,其中至少一种另外的药剂包括选自逆转录酶抑制剂、衣壳抑制剂、cccDNA形成抑制剂、RNA去稳定剂、靶向HBV基因组的寡聚核苷酸、免疫刺激剂和靶向HBV基因转录体的GalNAc-siRNA缀合物中的至少一种。

[1057] 实施方式19提供了一种在受试者中治疗或预防乙型肝炎病毒(HBV)感染的方法,该方法包括向需要其的受试者施用治疗有效量的实施方式1-15中任一项所述的至少一种化合物。

[1058] 实施方式20提供了实施方式19所述的方法,其中将至少一种化合物在药学上可接受的组合物中施用至受试者。

[1059] 实施方式21提供了实施方式19-20中任一项所述的方法,其中受试者进一步患有或可能发展为丁型肝炎。

[1060] 实施方式22提供了实施方式19-21中任一项所述的方法,其中进一步向受试者施用用于治疗乙型肝炎和/或丁型肝炎感染的至少一种另外的药剂。

[1061] 实施方式23提供了实施方式21所述的方法,其中至少一种另外的药剂包括选自逆转录酶抑制剂、衣壳抑制剂、cccDNA形成抑制剂、RNA去稳定剂、靶向HBV基因组的寡聚核苷酸、免疫刺激剂和靶向HBV基因转录体的GalNAc-siRNA缀合物中的至少一种。

[1062] 实施方式24提供了实施方式21-23中任一项所述的方法,其中向受试者共同施用至少一种化合物和至少一种另外的药剂。

[1063] 实施方式25提供了实施方式21-24中任一项所述的方法,其中至少一种化合物和至少一种另外的药剂是共同配制的。

[1064] 实施方式26提供了在HBV感染的受试者中直接或间接抑制病毒衣壳蛋白的表达和/或功能的方法,该方法包括向需要其的受试者施用治疗有效量的实施方式1-15中任一项所述的至少一种化合物。

[1065] 实施方式27提供了实施方式26所述的方法,其中将至少一种化合物在药学上可接受的组合物中施用至受试者。

[1066] 实施方式28提供了实施方式26-27中任一项所述的方法,其中受试者进一步患有或可能发展为丁型肝炎。

[1067] 实施方式29提供了实施方式26-28中任一项所述的方法,其中进一步向受试者施用用于治疗HBV和/或HDV感染的至少一种另外的药剂。

[1068] 实施方式30提供了实施方式29所述的方法,其中至少一种另外的药剂包括选自逆转录酶抑制剂、衣壳抑制剂、cccDNA形成抑制剂、RNA去稳定剂、靶向HBV基因组的寡聚核苷酸、免疫刺激剂和靶向HBV基因转录体的GalNAc-siRNA缀合物中的至少一种。

[1069] 实施方式31提供了实施方式29-30中任一项所述的方法,其中向受试者共同施用至少一种化合物和至少一种另外的药剂。

[1070] 实施方式32提供了实施方式29-31中任一项所述的方法,其中至少一种化合物和至少一种另外的药剂是共同配制的。

[1071] 实施方式33提供了实施方式19-32中任一项所述的方法,其中受试者是哺乳动物。

[1072] 实施方式34提供了实施方式33所述的方法,其中哺乳动物是人。

[1073] 本文引用的每篇专利、专利申请和出版物的公开内容通过引用以其整体并入本文。尽管已经参考特定实施方式公开了本发明,但是显而易见,本领域的其他技术人员可以

设计出本发明的其他实施方式和变型而不背离本发明的真实精神和范围。所附权利要求旨在被解释为包括所有这样的实施方式和等同变型。