



(12) 发明专利申请



(10) 申请公布号 CN 114258391 A

(43) 申请公布日 2022. 03. 29

(21) 申请号 202080028131.4

(22) 申请日 2020.04.01

(30) 优先权数据

62/828,919 2019.04.03 US

62/932,686 2019.11.08 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2021.10.08

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/US2020/026116 2020.04.01

(87) PCT国际申请的公布数据

W02020/205934 EN 2020.10.08

(71) 申请人 阿里戈斯治疗公司

地址 美国加利福尼亚州

申请人 爱莫里大学

(72) 发明人 桑德琳·文德维尔

大卫·伯纳德·史密斯

莱昂尼德·贝格尔曼

弗拉迪米尔·塞勒布莱恩尼

雷蒙德·F·希纳兹

弗兰克·安布拉德 丽达·巴西特

(74) 专利代理机构 北京英赛嘉华知识产权代理有限公司 11204

代理人 王达佐 安佳宁

(51) Int.Cl.

C07D 207/34 (2006.01)

C07D 405/12 (2006.01)

C07D 417/12 (2006.01)

C07D 413/12 (2006.01)

C07D 401/12 (2006.01)

C07D 403/12 (2006.01)

C07D 405/14 (2006.01)

C07D 409/12 (2006.01)

C07D 487/04 (2006.01)

A61K 31/40 (2006.01)

A61K 31/4025 (2006.01)

A61K 31/407 (2006.01)

A61K 31/4155 (2006.01)

A61K 31/4178 (2006.01)

A61K 31/4192 (2006.01)

A61K 31/4245 (2006.01)

A61K 31/427 (2006.01)

A61K 31/4439 (2006.01)

A61K 31/506 (2006.01)

A61P 31/20 (2006.01)

权利要求书32页 说明书84页

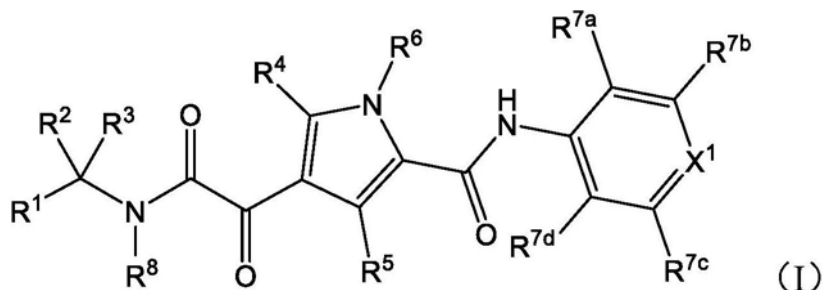
(54) 发明名称

吡咯化合物

(57) 摘要

本文提供了式(I)的化合物或其药学上可接受的盐、包含本文所述的化合物(包括本文所述的化合物的药学上可接受的盐)的药物组合物及其合成方法。本文还提供了用式(I)的化合物或其药学上可接受的盐治疗疾病和/或病症的方法。

1. 一种式 (I) 的化合物或其药学上可接受的盐, 其具有以下结构:



其中:

R^1 为未取代或取代的 C_2 烯基、未取代或取代的 C_2 炔基、未取代或取代的单环杂芳基、未取代或取代的双环杂芳基、或未取代或取代的单环杂环基, 其中当所述 C_2 烯基、所述 C_2 炔基、未取代的 C_{1-4} 卤代烷基和所述单环杂芳基被取代时, 所述 C_2 烯基、所述 C_2 炔基和所述单环杂芳基独立地被一个或多个选自以下项的取代基取代: 卤素、未取代的 C_{1-4} 烷基、未取代的 C_{1-4} 卤代烷基、未取代的 C_{1-4} 羟烷基、未取代的单环 C_{3-6} 环烷基和羟基取代的单环 C_{3-6} 环烷基;

R^2 和 R^3 独立地选自氢、未取代或取代的 C_{1-4} 烷基、未取代的 C_{1-4} 卤代烷基、未取代或取代的单环 C_{3-6} 环烷基、未取代或取代的单环 3-6 元杂环基、未取代的 C_{1-4} 羟烷基和未取代的 C_{1-5} 烷氧基烷基, 其中当所述单环 C_{3-6} 环烷基和所述单环 3-6 元杂环基被取代时, 所述单环 C_{3-6} 环烷基和所述单环 3-6 元杂环基独立地被一个或多个选自卤素或羟基的取代基取代, 并且其中当所述 C_{1-4} 烷基被取代时, 所述 C_{1-4} 烷基被一个或多个选自以下项的取代基取代: 磷酸根、O-连接的 α -氨基酸和 O-羧基, 前提条件是 R^2 和 R^3 中的至少一者不是氢; 或者

R^2 和 R^3 连同 R^2 和 R^3 所附接的碳合在一起形成未取代或取代的单环 C_{3-6} 环烷基、或未取代或取代的单环 3-6 元杂环基, 其中当所述 C_{3-6} 环烷基和所述 3-6 元杂环基被取代时, 所述 C_{3-6} 环烷基和所述 3-6 元杂环基独立地被 1 或 2 个选自卤素和羟基的取代基取代;

R^4 和 R^5 独立地为氢、卤素、未取代的 C_{1-4} 烷基、氘代 C_{1-4} 烷基或未取代的 C_{2-4} 烯基;

R^6 为氢、未取代的 C_{1-4} 烷基、氘代 C_{1-4} 烷基或未取代的 C_{3-4} 烯基; 并且

前提条件是 R^4 、 R^5 和 R^6 中的至少一者不是氢; 或者

R^5 为氢、卤素、未取代的 C_{1-4} 烷基或未取代的 C_{2-4} 烯基; 并且 R^4 和 R^6 合在一起形成未取代或取代的 5-6 元杂环;

X^1 为 CR^A 或 N;

R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 和 R^{7d} 独立地为氢、卤素、未取代的 C_{1-4} 卤代烷基、氰基或未取代的 C_{1-4} 烷氧基;

R^8 为氢、 $-CH_2OC(=O)-$ (未取代的 C_{1-4} 烷基)、 $-CH_2OC(=O)-O-$ (未取代的 C_{1-4} 烷基)、 $-CH_2-$ (α -氨基酸) 或 $-CH_2-$ 磷酸根; 并且

R^A 为氢、卤素、未取代的 C_{1-4} 卤代烷基或氰基。

2. 根据权利要求 1 所述的化合物, 其中 R^2 和 R^3 独立地选自氢、未取代的 C_{1-4} 烷基、未取代的 C_{1-4} 卤代烷基、未取代或取代的单环 C_{3-6} 环烷基、未取代或取代的单环 3-6 元杂环基、未取代的 C_{1-4} 羟烷基和未取代的 C_{1-5} 烷氧基烷基, 其中当所述单环 C_{3-6} 环烷基和所述单环 3-6 元杂环基被取代时, 所述单环 C_{3-6} 环烷基和所述单环 3-6 元杂环基独立地被一个或多个选自卤素或羟基的取代基取代。

3. 根据权利要求 2 所述的化合物, 其中 R^2 和 R^3 各自为未取代的 C_{1-4} 烷基。

4. 根据权利要求1所述的化合物,其中 R^2 和 R^3 独立地选自氢、取代的 C_{1-4} 烷基、未取代的 C_{1-4} 卤代烷基、未取代或取代的单环 C_{3-6} 环烷基、未取代或取代的单环3-6元杂环基、未取代的 C_{1-4} 羟烷基和未取代的 C_{1-5} 烷氧基烷基,其中所述 C_{1-4} 烷基被一个或多个选自以下项的取代基取代:磷酸根、O-连接的 α -氨基酸和O-羧基。

5. 根据权利要求1至4中任一项所述的化合物,其中 R^2 和 R^3 中的一者为氢。

6. 根据权利要求5所述的化合物,其中 R^2 和 R^3 中的另一者为未取代的 C_{1-4} 烷基。

7. 根据权利要求5所述的化合物,其中 R^2 和 R^3 中的另一者为取代的 C_{1-4} 烷基,其中当所述 C_{1-4} 烷基被取代时,所述 C_{1-4} 烷基被一个或多个选自以下项的取代基取代:磷酸根、O-连接的 α -氨基酸和O-羧基。

8. 根据权利要求5所述的化合物,其中 R^2 和 R^3 中的另一者为未取代的 C_{1-4} 卤代烷基。

9. 根据权利要求5所述的化合物,其中 R^2 和 R^3 中的另一者为未取代的单环 C_{3-6} 环烷基。

10. 根据权利要求5所述的化合物,其中 R^2 和 R^3 中的另一者为取代的单环 C_{3-6} 环烷基。

11. 根据权利要求5所述的化合物,其中 R^2 和 R^3 中的另一者为未取代的单环3-6元杂环基。

12. 根据权利要求5所述的化合物,其中 R^2 和 R^3 中的另一者为取代的单环3-6元杂环基。

13. 根据权利要求5所述的化合物,其中 R^2 和 R^3 中的另一者为未取代的 C_{1-4} 羟烷基。

14. 根据权利要求5所述的化合物,其中 R^2 和 R^3 中的另一者为未取代的 C_{1-5} 烷氧基烷基。

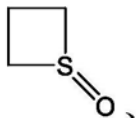
15. 根据权利要求1所述的化合物,其中 R^2 和 R^3 连同 R^2 和 R^3 所附接的碳合在一起形成未取代或取代的单环 C_{3-6} 环烷基、或未取代或取代的单环3-6元杂环基,其中当所述 C_{3-6} 环烷基和所述3-6元杂环基被取代时,所述 C_{3-6} 环烷基和所述3-6元杂环基独立地被1或2个选自卤素和羟基的取代基取代。

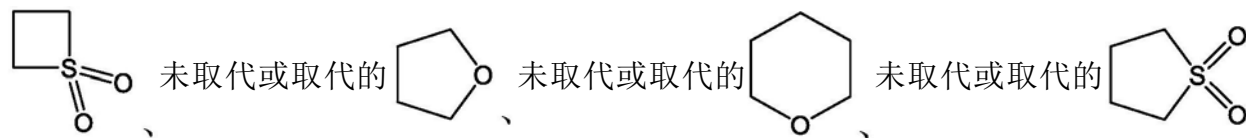
16. 根据权利要求15所述的化合物,其中 R^2 和 R^3 连同 R^2 和 R^3 所附接的碳合在一起形成未取代的单环 C_{3-6} 环烷基。

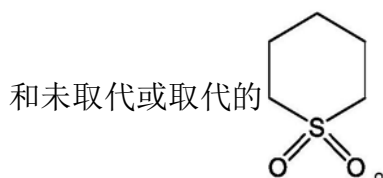
17. 根据权利要求15所述的化合物,其中 R^2 和 R^3 连同 R^2 和 R^3 所附接的碳合在一起形成取代的单环 C_{3-6} 环烷基。

18. 根据权利要求55所述的化合物,其中 R^2 和 R^3 连同 R^2 和 R^3 所附接的碳合在一起形成未取代的单环3-6元杂环基。

19. 根据权利要求15所述的化合物,其中 R^2 和 R^3 连同 R^2 和 R^3 所附接的碳合在一起形成取代的单环3-6元杂环基。

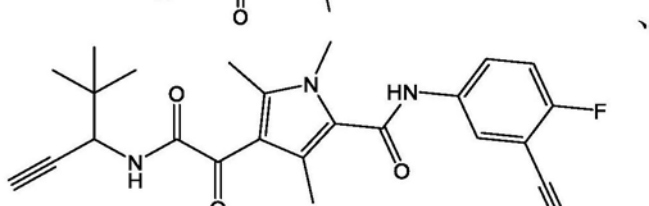
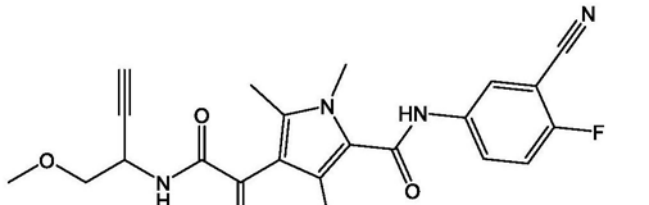
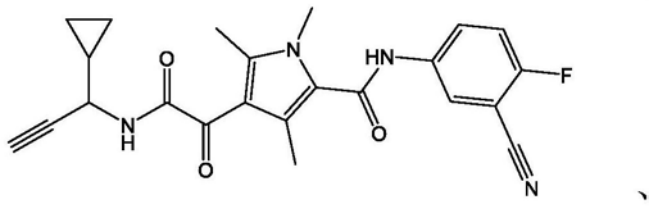
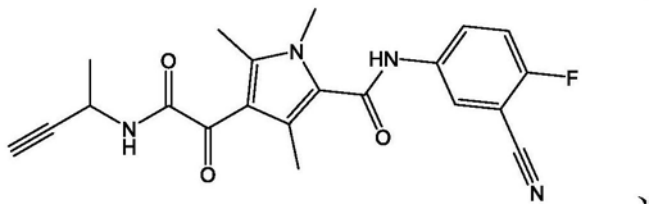
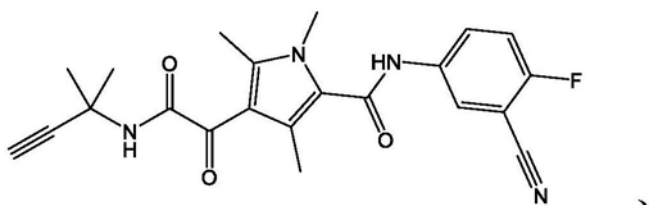
20. 根据权利要求18或19所述的化合物,其中所述单环3-6元杂环基选自:未取代或取代的氧杂环丁烷、未取代或取代的硫化环丙烷、未取代或取代的  未取代或取代的

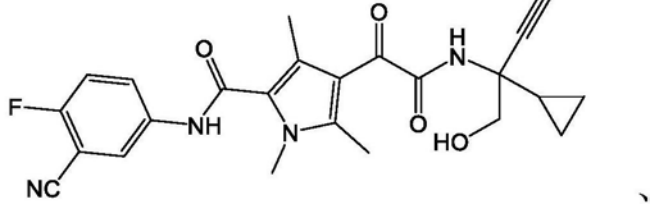
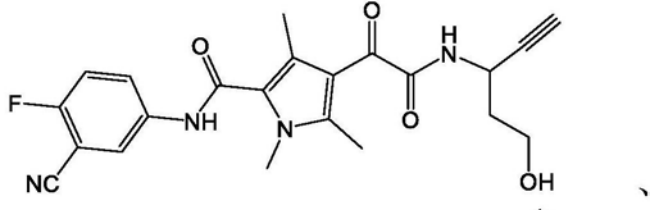
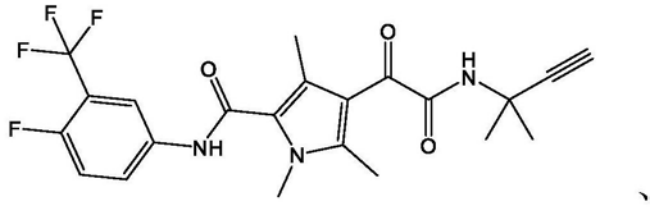
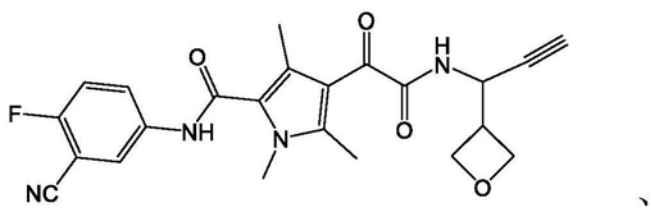
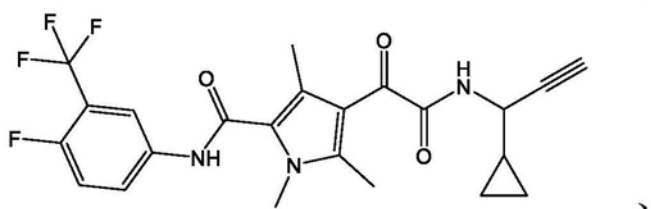
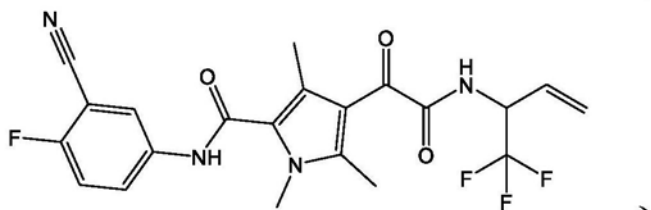
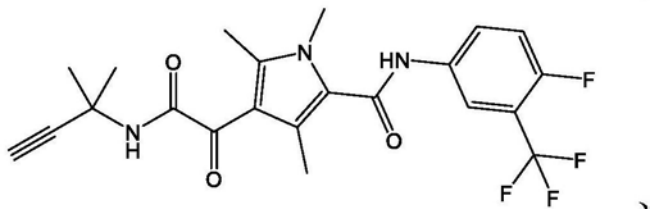
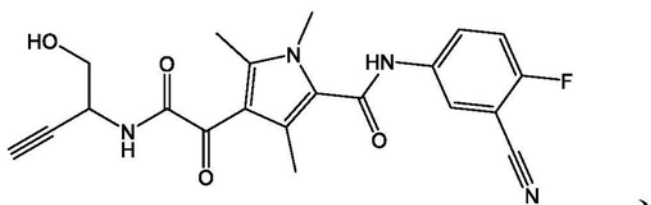


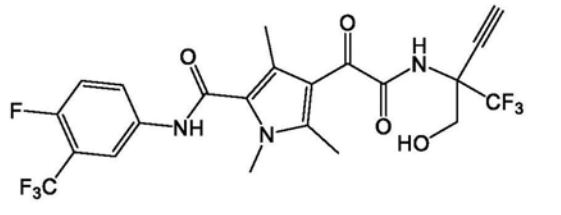
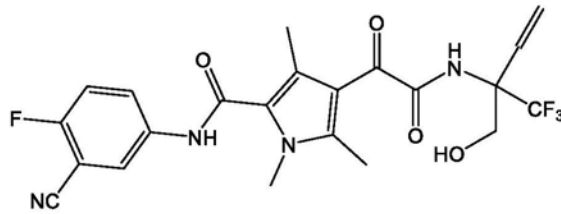
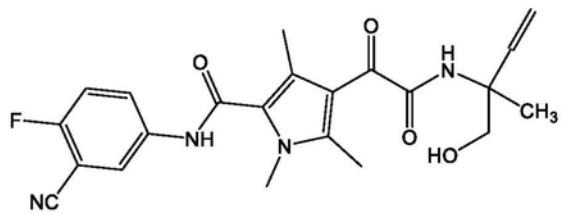
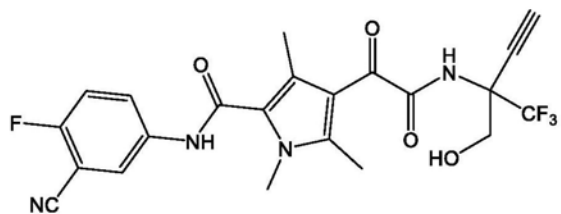
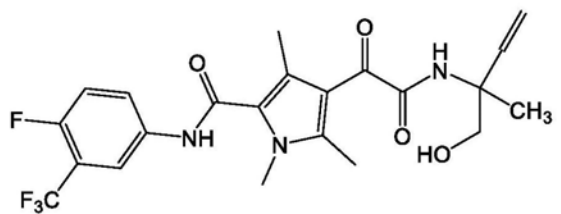
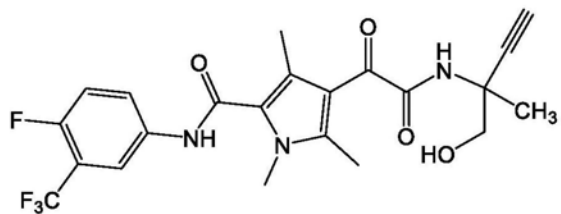
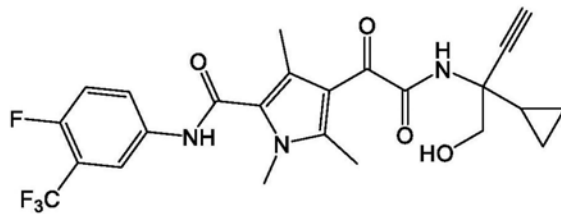
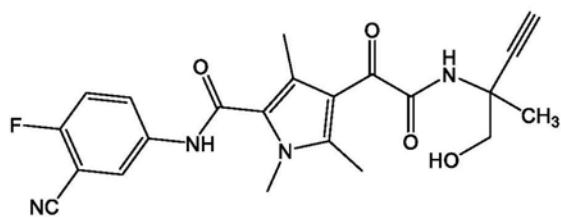


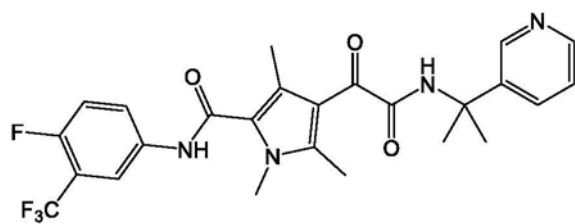
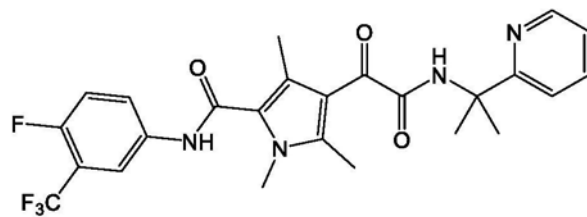
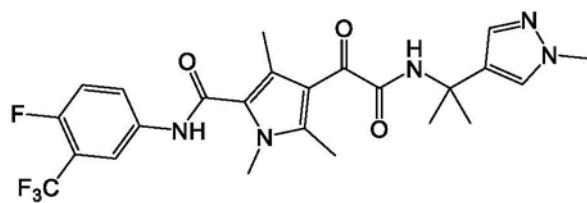
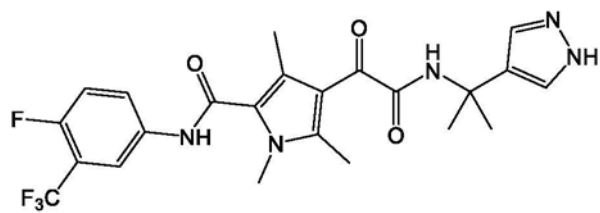
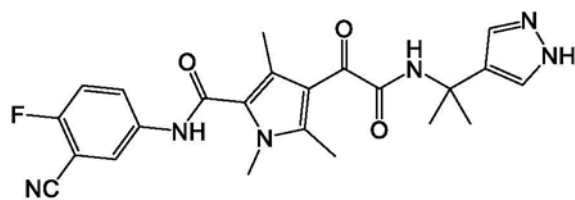
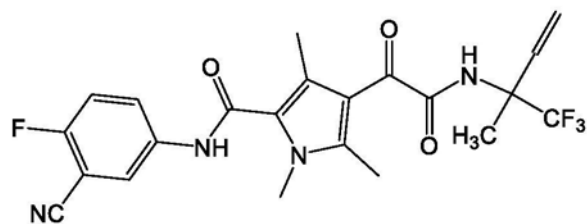
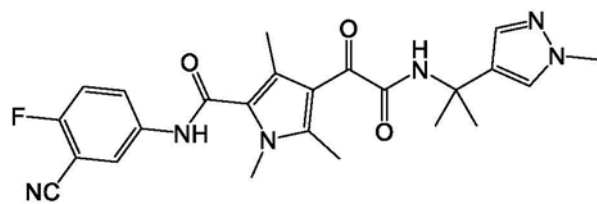
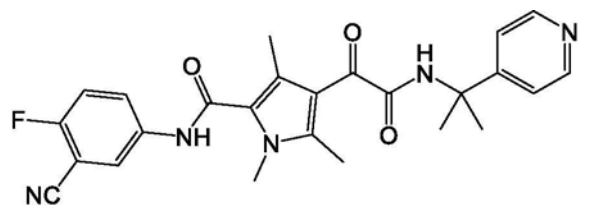
21. 根据权利要求1至20中任一项所述的化合物,其中 R^4 为氢。
22. 根据权利要求1至20中任一项所述的化合物,其中 R^4 为卤素。
23. 根据权利要求1至20中任一项所述的化合物,其中 R^4 为未取代的 C_{1-4} 烷基。
24. 根据权利要求1至20中任一项所述的化合物,其中 R^4 为氘代 C_{1-4} 烷基。
25. 根据权利要求1至24中任一项所述的化合物,其中 R^5 为氢。
26. 根据权利要求1至24中任一项所述的化合物,其中 R^5 为卤素。
27. 根据权利要求1至24中任一项所述的化合物,其中 R^5 为未取代的 C_{1-4} 烷基。
28. 根据权利要求1至27中任一项所述的化合物,其中 R^6 为未取代的 C_{1-4} 烷基。
29. 根据权利要求1至27中任一项所述的化合物,其中 R^6 为未取代的 C_{3-4} 烯基。
30. 根据权利要求1至20中任一项所述的化合物,其中 R^5 为氢;并且 R^4 和 R^6 合在一起形成未取代或取代的5-6元杂环。
31. 根据权利要求1至20中任一项所述的化合物,其中 R^5 为卤素;并且 R^4 和 R^6 合在一起形成未取代或取代的5-6元杂环。
32. 根据权利要求1至20中任一项所述的化合物,其中 R^5 为未取代的 C_{1-4} 烷基;并且 R^4 和 R^6 合在一起形成未取代或取代的5-6元杂环。
33. 根据权利要求1至20中任一项所述的化合物,其中 R^5 为未取代的 C_{2-4} 烯基;并且 R^4 和 R^6 合在一起形成未取代或取代的5-6元杂环。
34. 根据权利要求1至33中任一项所述的化合物,其中 X^1 为N。
35. 根据权利要求1至33中任一项所述的化合物,其中 X^1 为 CR^A 。
36. 根据权利要求35所述的化合物,其中 R^A 为氢。
37. 根据权利要求35所述的化合物,其中 R^A 为卤素。
38. 根据权利要求35所述的化合物,其中 R^A 为未取代的 C_{1-4} 卤代烷基。
39. 根据权利要求35所述的化合物,其中 R^A 为氰基。
40. 根据权利要求35所述的化合物,其中 R^A 为未取代的 C_{1-4} 烷氧基。
41. 根据权利要求1至40中任一项所述的化合物,其中 R^{7a} 为氢。
42. 根据权利要求1至40中任一项所述的化合物,其中 R^{7a} 为卤素。
43. 根据权利要求1至40中任一项所述的化合物,其中 R^{7a} 为未取代的 C_{1-4} 卤代烷基。
44. 根据权利要求1至40中任一项所述的化合物,其中 R^{7a} 为氰基。
45. 根据权利要求1至40中任一项所述的化合物,其中 R^{7a} 为未取代的 C_{1-4} 烷氧基。
46. 根据权利要求1至45中任一项所述的化合物,其中 R^{7b} 为氢。
47. 根据权利要求1至45中任一项所述的化合物,其中 R^{7b} 为卤素。
48. 根据权利要求1至45中任一项所述的化合物,其中 R^{7b} 为未取代的 C_{1-4} 卤代烷基。
49. 根据权利要求1至45中任一项所述的化合物,其中 R^{7b} 为氰基。
50. 根据权利要求1至45中任一项所述的化合物,其中 R^{7b} 为未取代的 C_{1-4} 烷氧基。
51. 根据权利要求1至50中任一项所述的化合物,其中 R^{7c} 为氢。

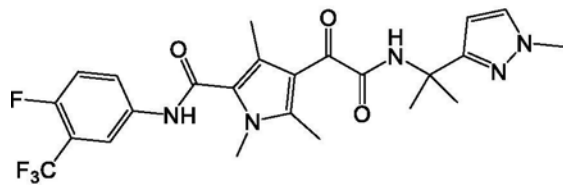
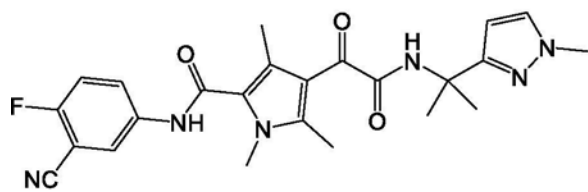
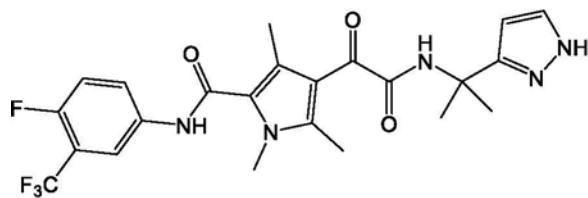
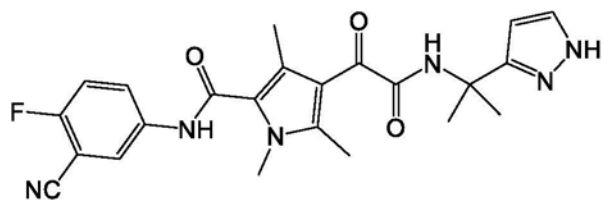
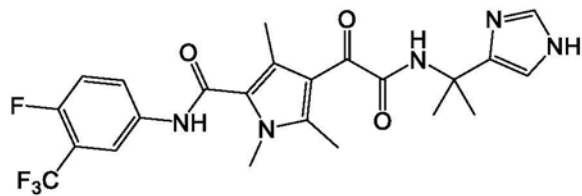
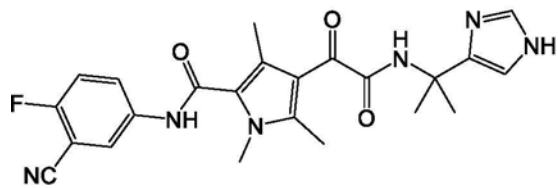
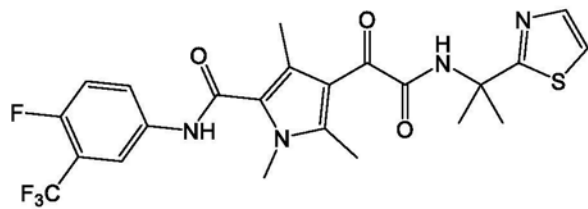
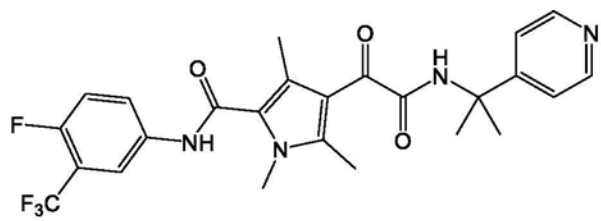
52. 根据权利要求1至50中任一项所述的化合物,其中 R^{7c} 为卤素。
53. 根据权利要求1至50中任一项所述的化合物,其中 R^{7c} 为未取代的 C_{1-4} 卤代烷基。
54. 根据权利要求1至50中任一项所述的化合物,其中 R^{7c} 为氰基。
55. 根据权利要求1至50中任一项所述的化合物,其中 R^{7c} 为未取代的 C_{1-4} 烷氧基。
56. 根据权利要求1至55中任一项所述的化合物,其中 R^{7d} 为氢。
57. 根据权利要求1至55中任一项所述的化合物,其中 R^{7d} 为卤素。
58. 根据权利要求1至55中任一项所述的化合物,其中 R^{7d} 为未取代的 C_{1-4} 卤代烷基。
59. 根据权利要求1至55中任一项所述的化合物,其中 R^{7d} 为氰基。
60. 根据权利要求1至55中任一项所述的化合物,其中 R^{7d} 为未取代的 C_{1-4} 烷氧基。
61. 根据权利要求1至60中任一项所述的化合物,其中 R^1 为未取代的 C_2 烯基。
62. 根据权利要求1至60中任一项所述的化合物,其中 R^1 为取代的 C_2 烯基。
63. 根据权利要求1至60中任一项所述的化合物,其中 R^1 为未取代的 C_2 炔基。
64. 根据权利要求1至60中任一项所述的化合物,其中 R^1 为取代的 C_2 炔基。
65. 根据权利要求1至60中任一项所述的化合物,其中 R^1 为未取代的 C_{1-4} 卤代烷基。
66. 根据权利要求1至60中任一项所述的化合物,其中 R^1 为未取代的单环杂芳基。
67. 根据权利要求1至60中任一项所述的化合物,其中 R^1 为取代的单环杂芳基。
68. 根据权利要求1至60中任一项所述的化合物,其中 R^1 为未取代的双环杂芳基。
69. 根据权利要求1至60中任一项所述的化合物,其中 R^1 为取代的双环杂芳基。
70. 根据权利要求1至60中任一项所述的化合物,其中 R^1 为未取代的单环杂环基。
71. 根据权利要求1至60中任一项所述的化合物,其中 R^1 为取代的单环杂环基。
72. 根据权利要求1至71中任一项所述的化合物,其中 R^8 为氢。
73. 根据权利要求1至71中任一项所述的化合物,其中 R^8 为 $-\text{CH}_2\text{OC}(=\text{O})-$ (未取代的 C_{1-4} 烷基)。
74. 根据权利要求1至71中任一项所述的化合物,其中 R^8 为 $-\text{CH}_2\text{OC}(=\text{O})-\text{O}$ (未取代的 C_{1-4} 烷基)。
75. 根据权利要求1至71中任一项所述的化合物,其中 R^8 为 $-\text{CH}_2-$ (α -氨基酸)。
76. 根据权利要求1至71中任一项所述的化合物,其中 R^8 为 $-\text{CH}_2-$ 磷酸根。
77. 根据权利要求1所述的化合物,其中所述化合物选自:

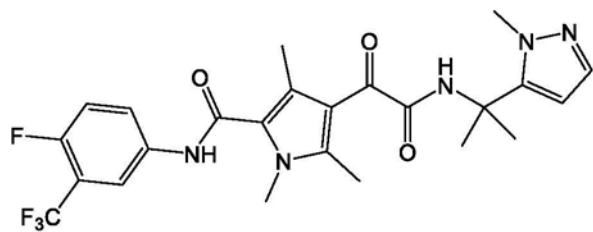
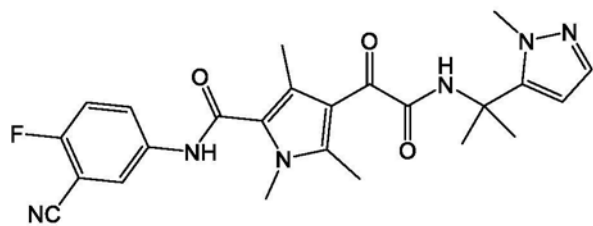
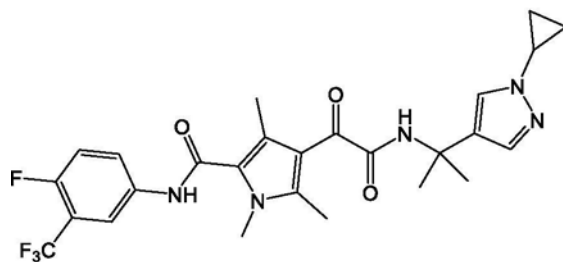
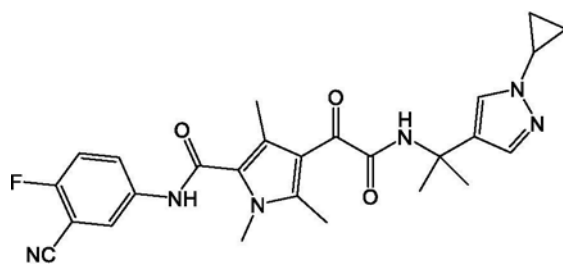
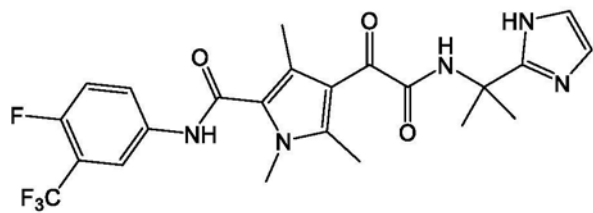
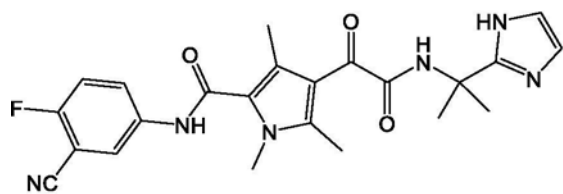
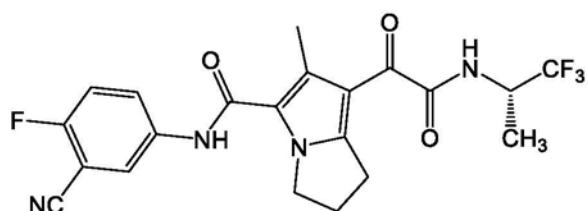


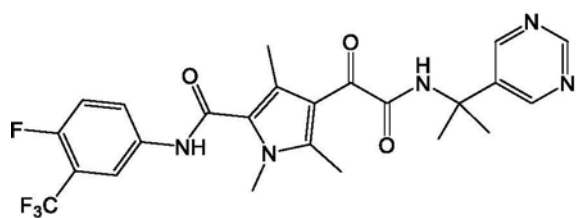
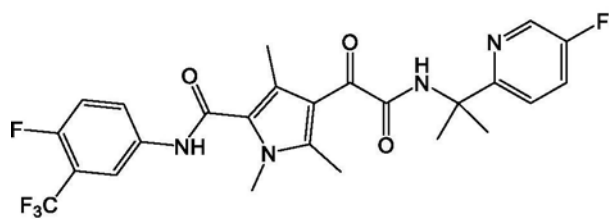
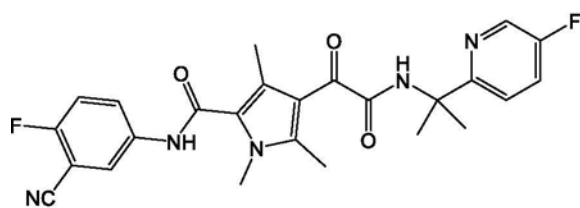
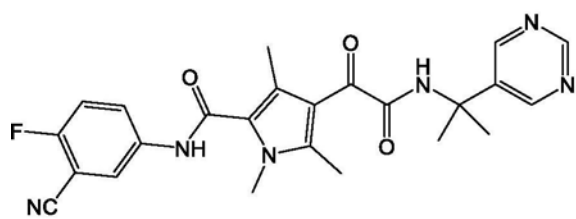
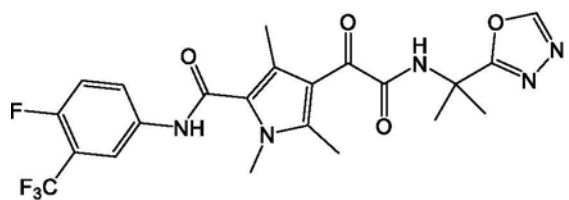
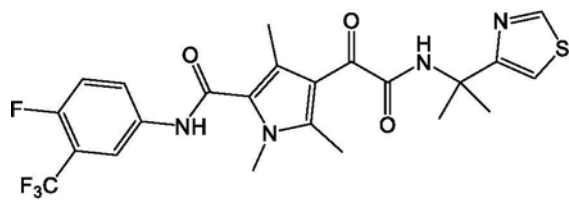
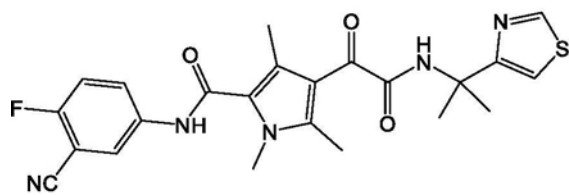
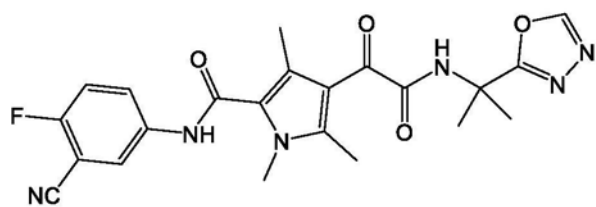


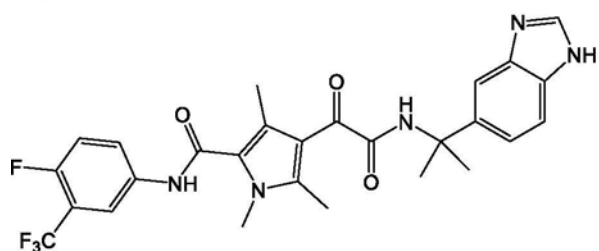
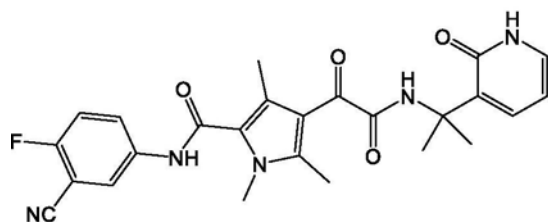
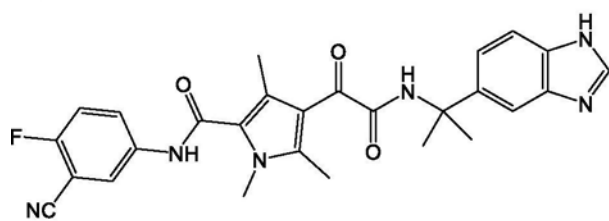
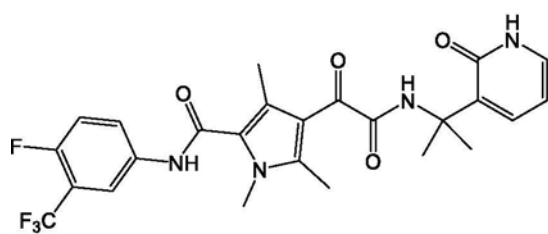
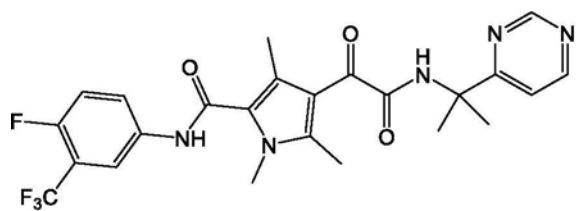
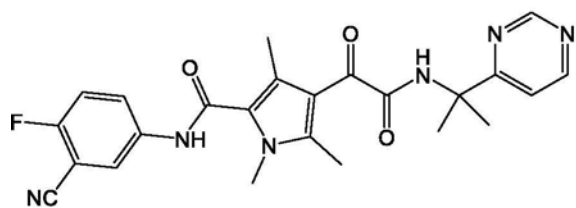
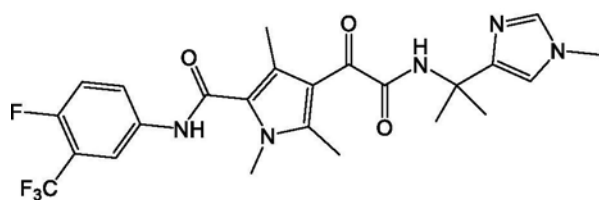


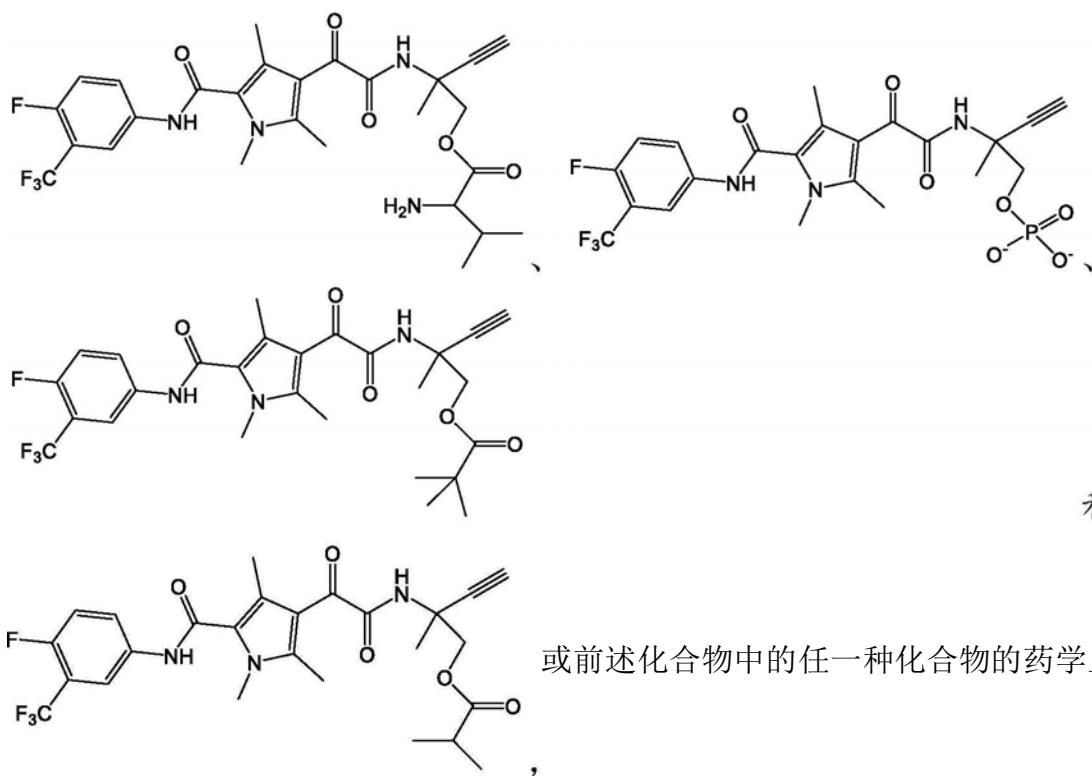




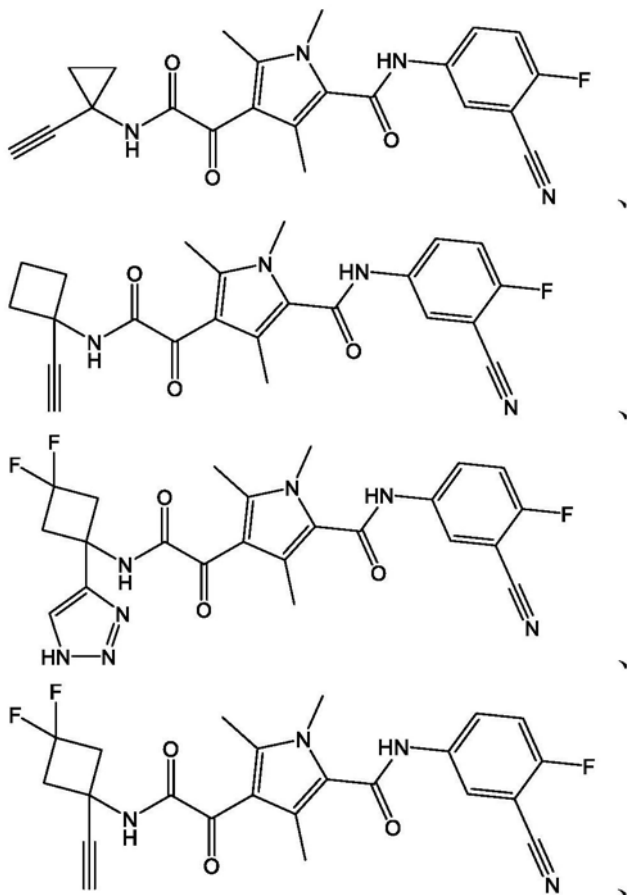


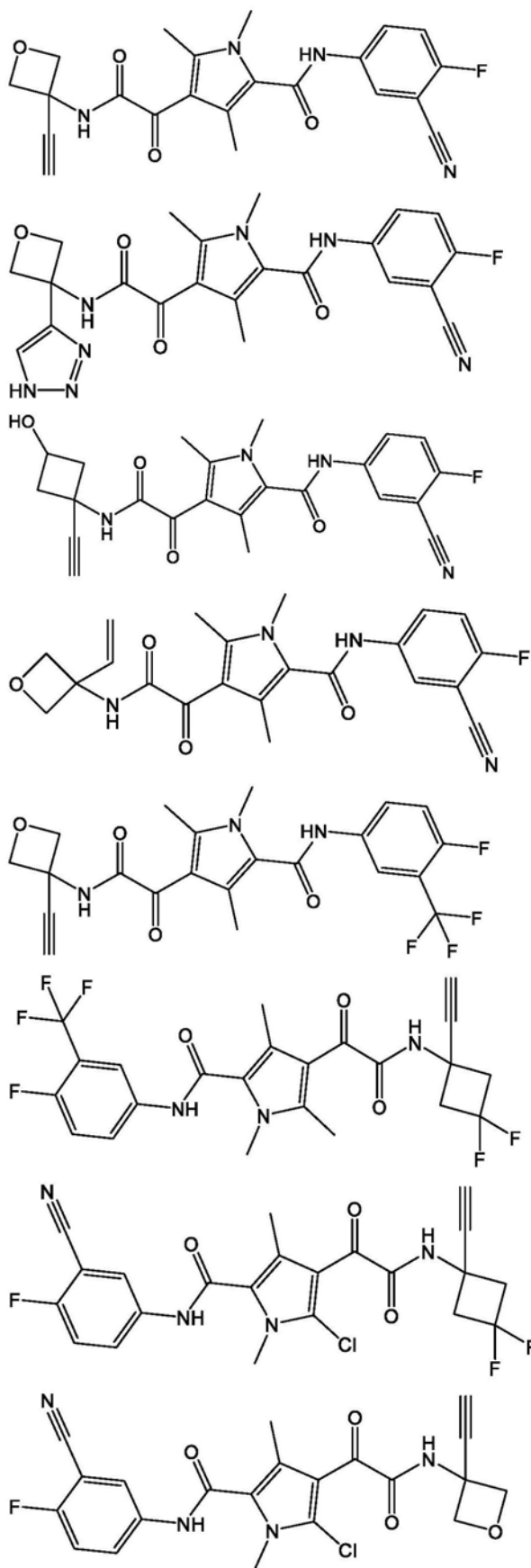


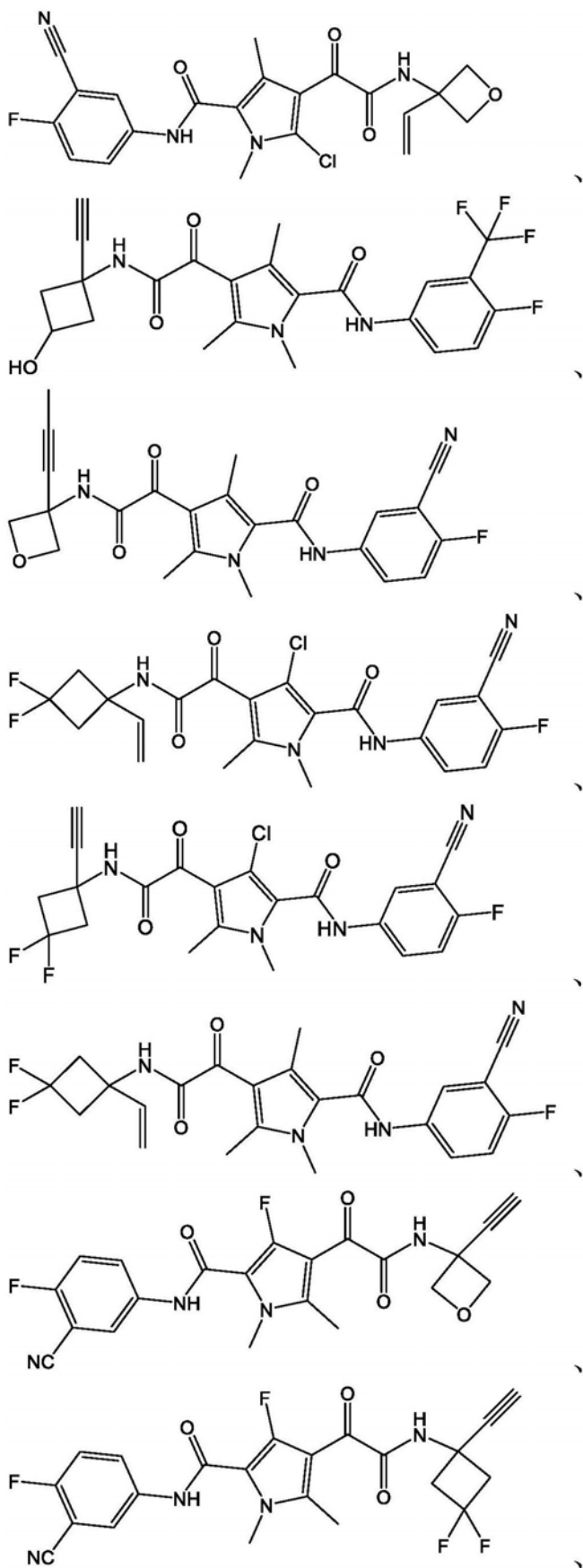


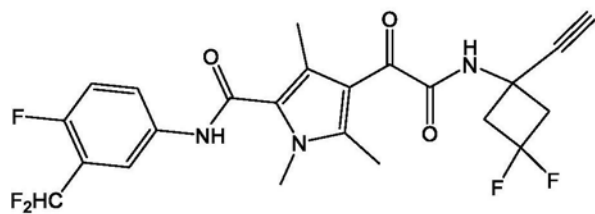
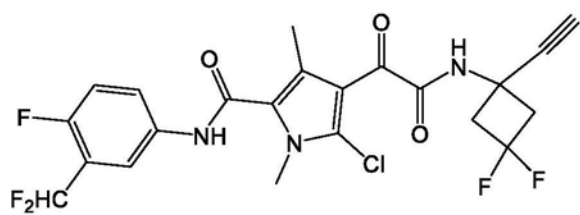
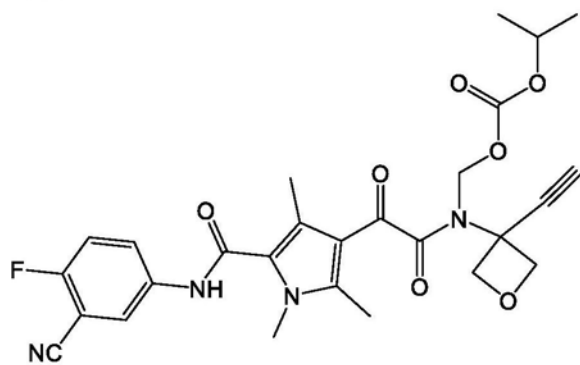
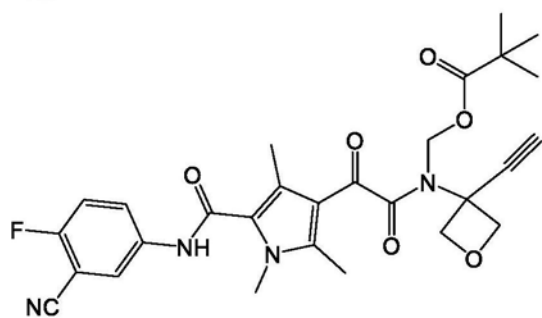
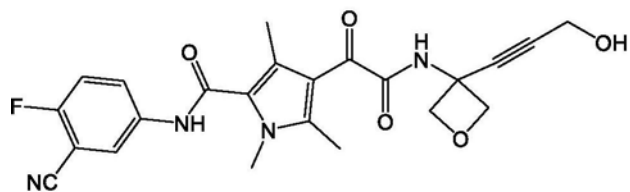
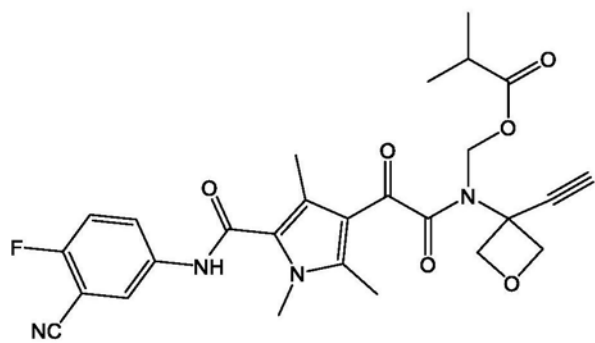


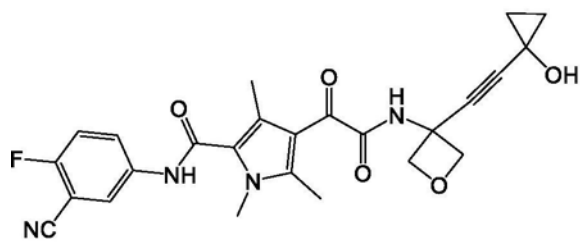
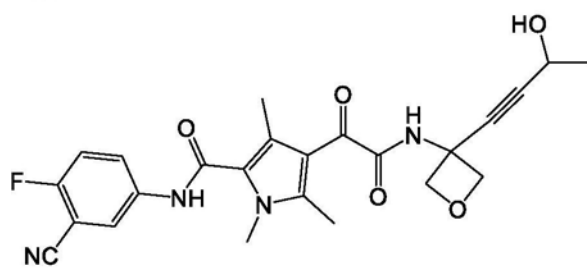
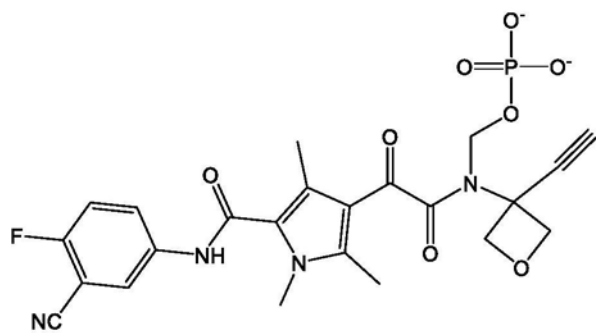
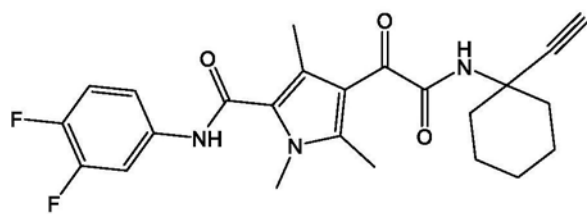
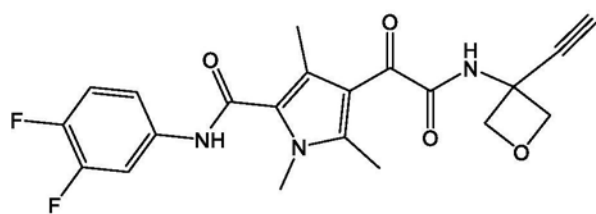
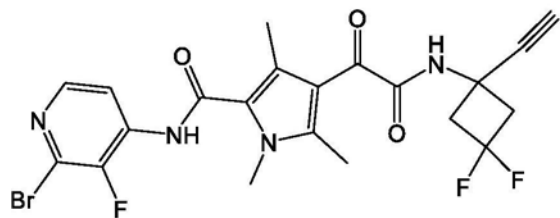
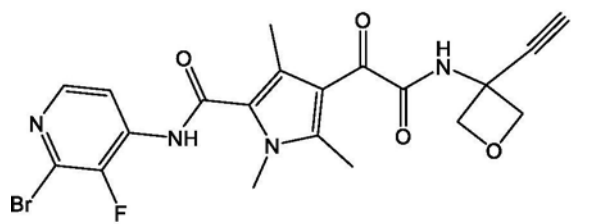
78. 根据权利要求1所述的化合物,其中所述化合物选自:

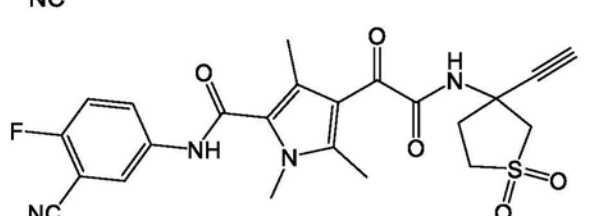
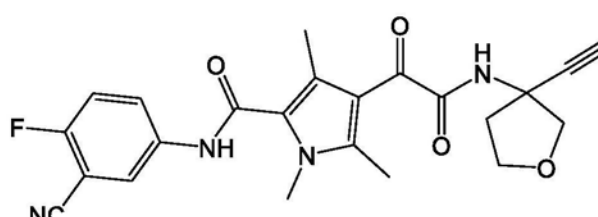
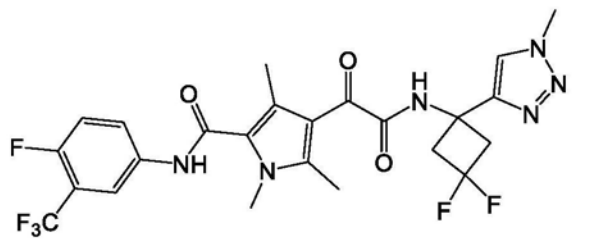
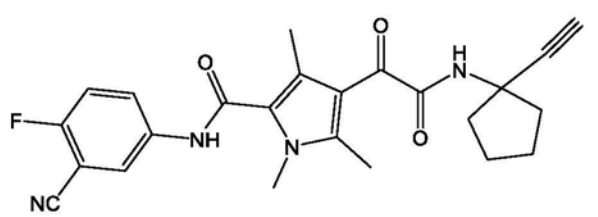
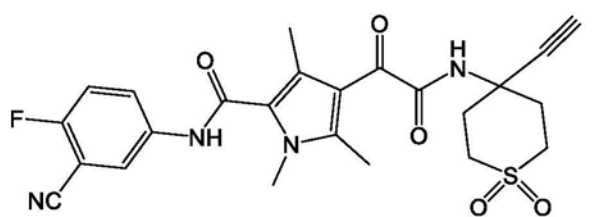
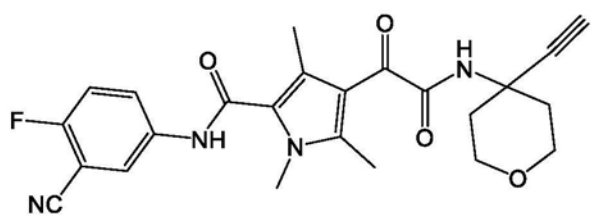
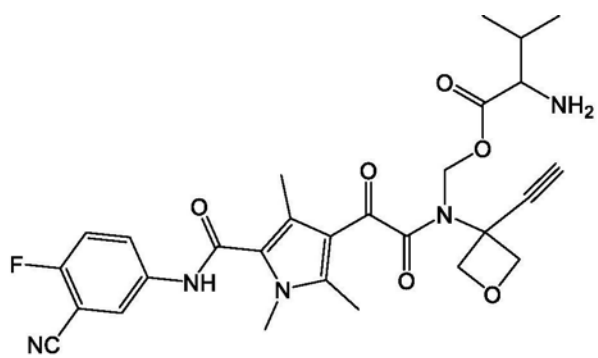


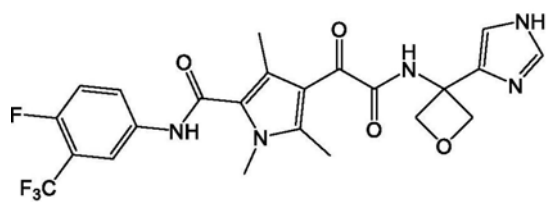
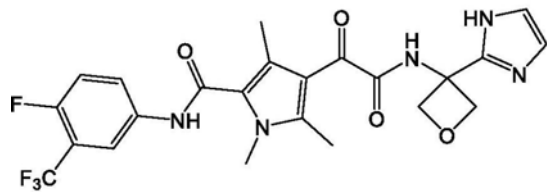
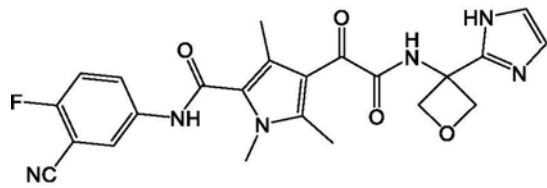
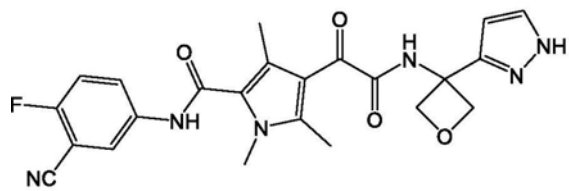
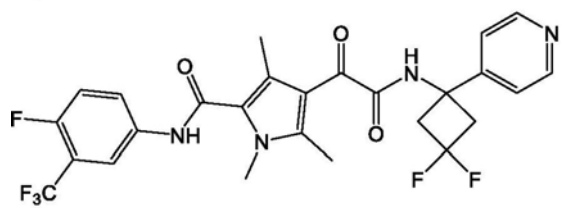
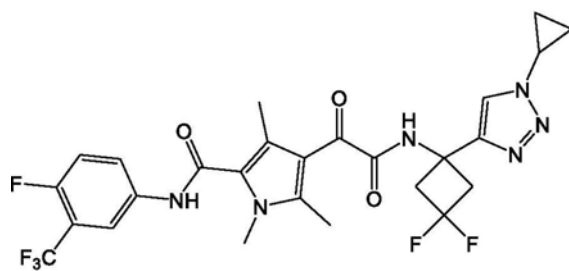
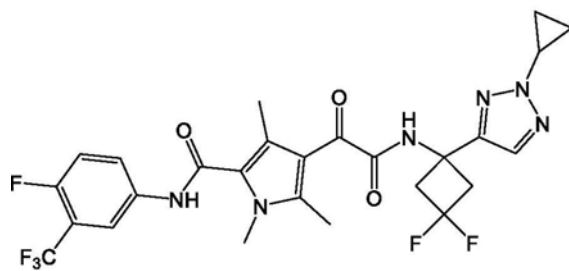
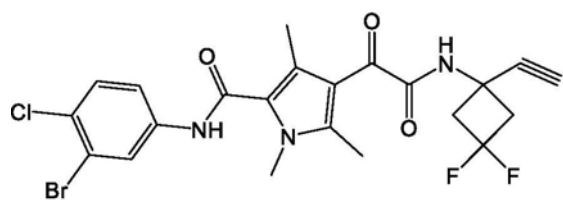


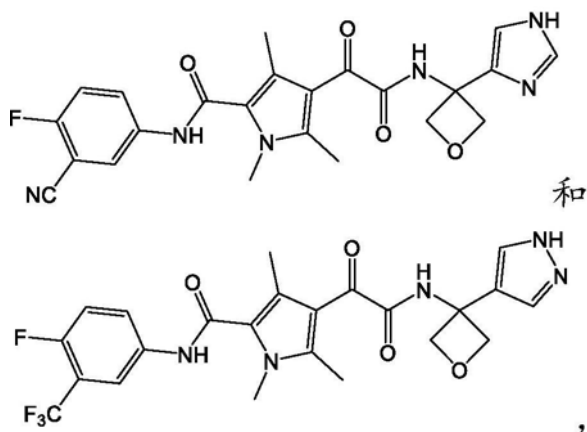




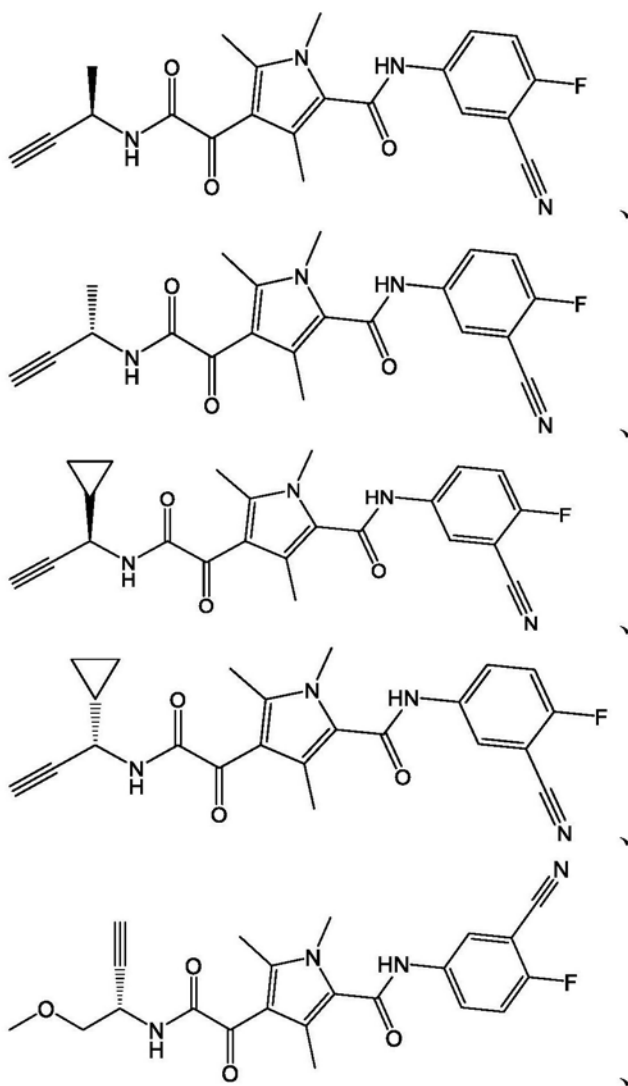


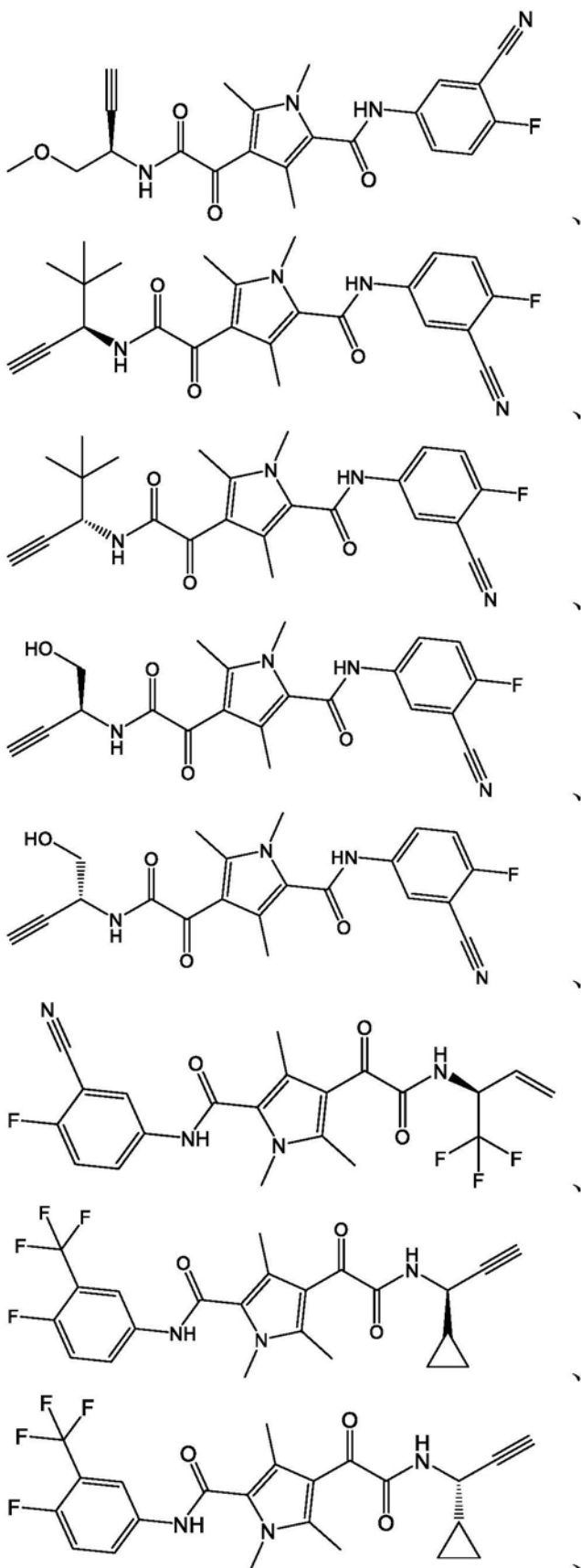


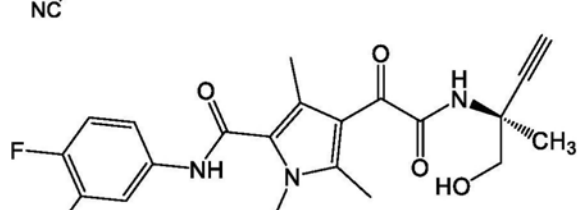
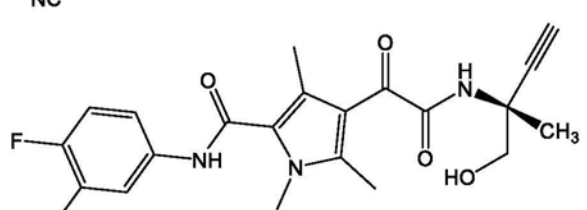
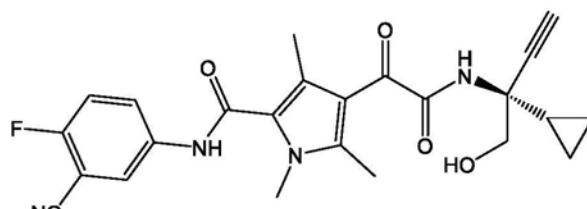
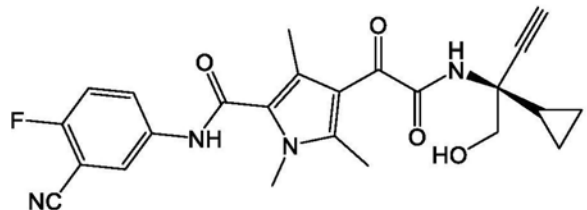
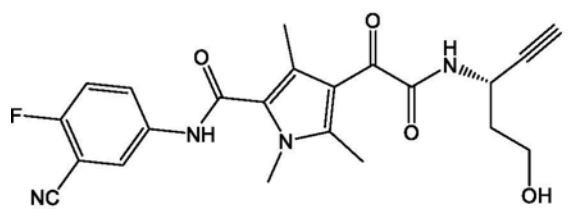
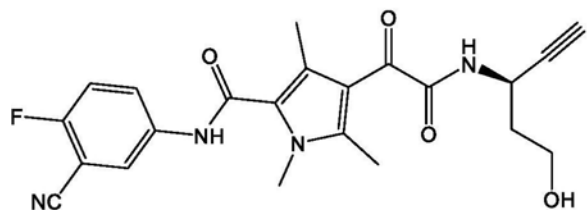
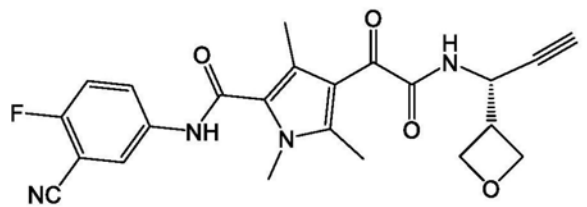
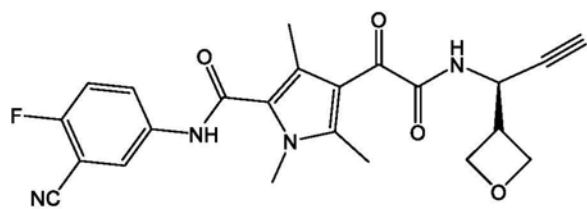


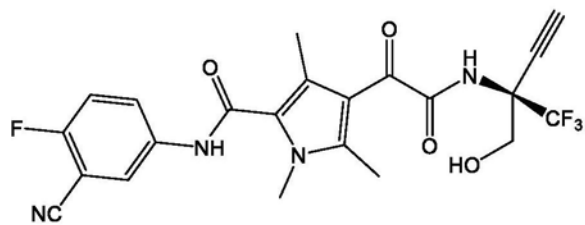
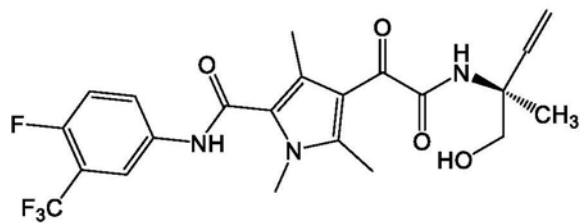
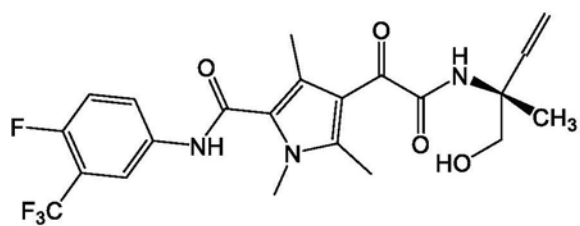
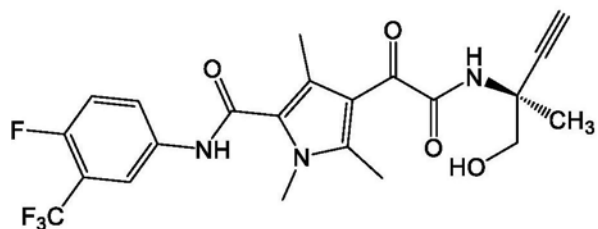
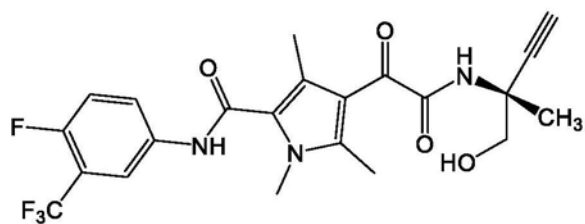
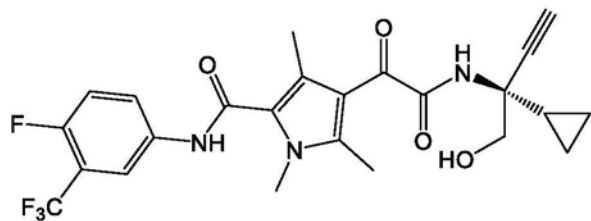
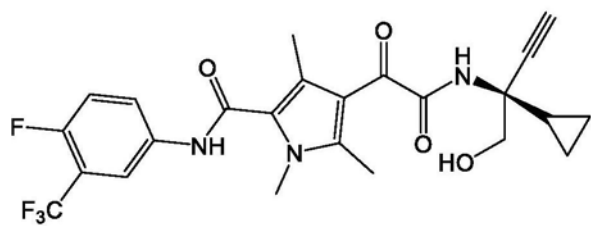


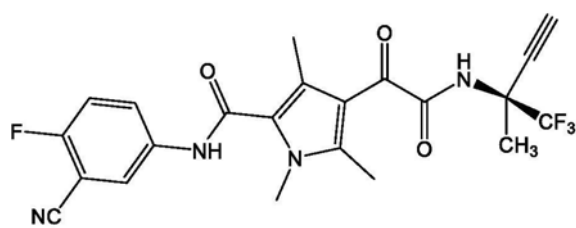
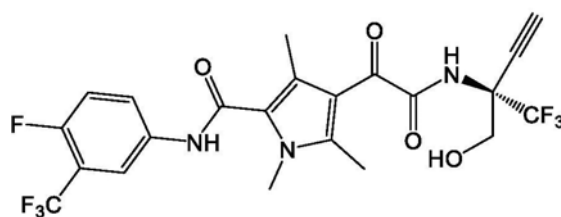
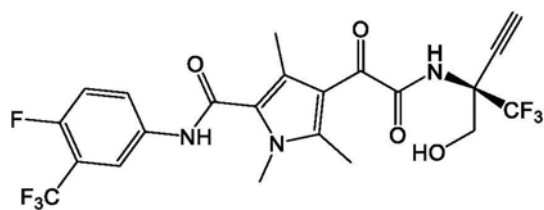
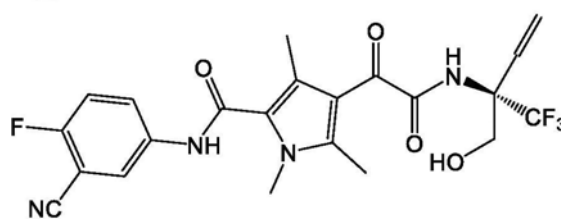
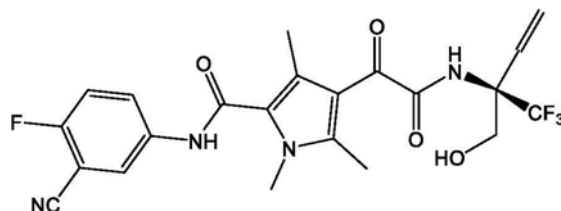
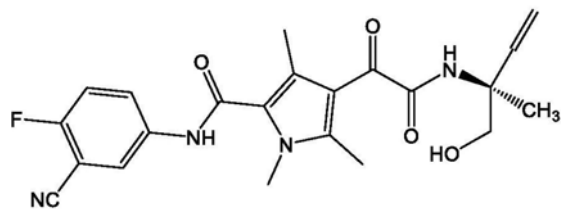
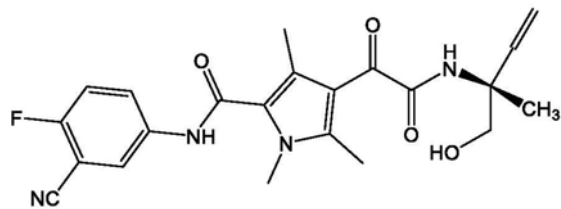
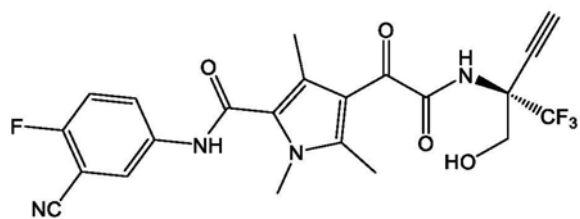
79. 根据权利要求78或79所述的化合物, 其中所述化合物选自:

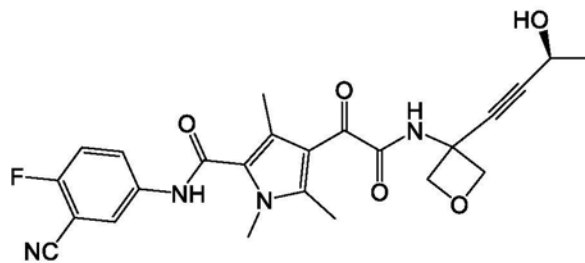
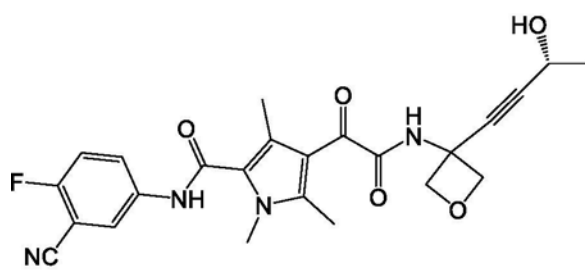
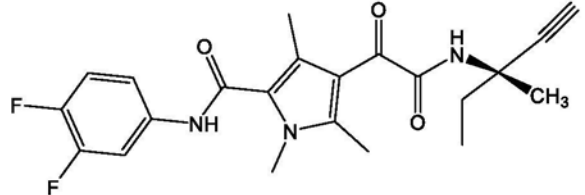
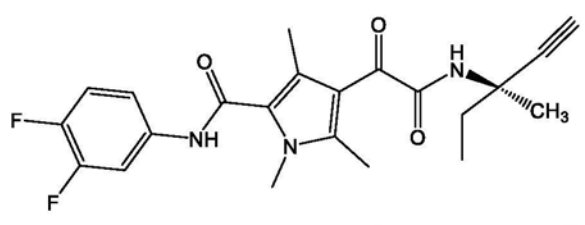
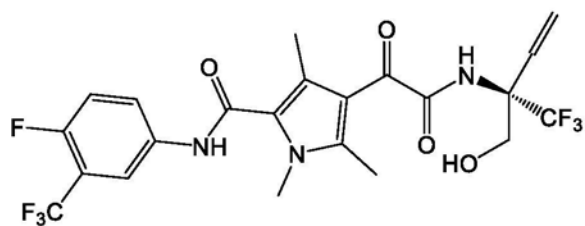
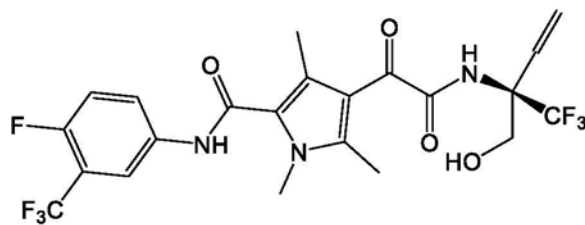
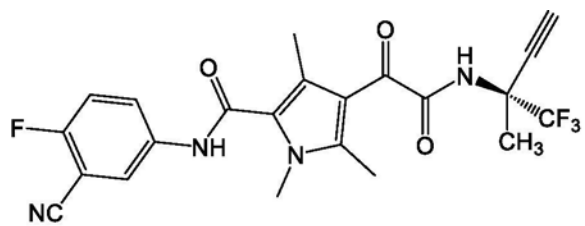


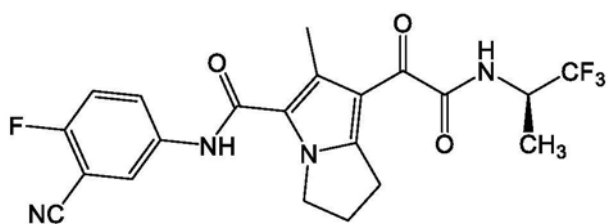
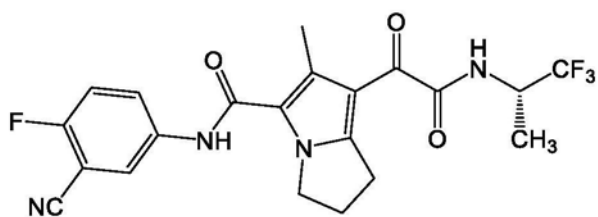
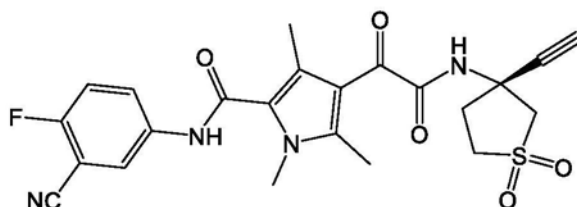
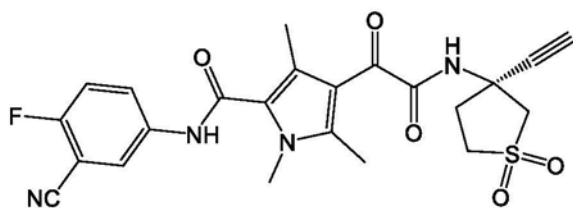
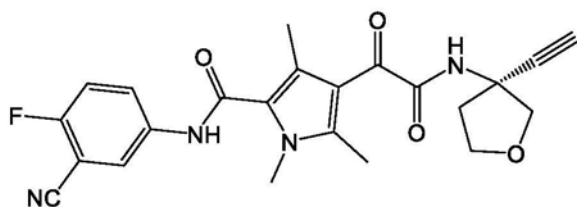
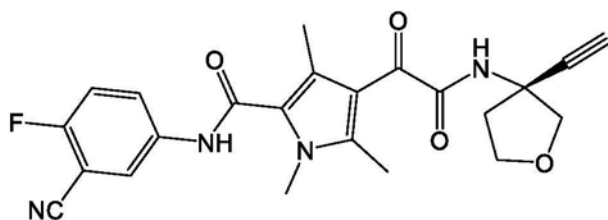
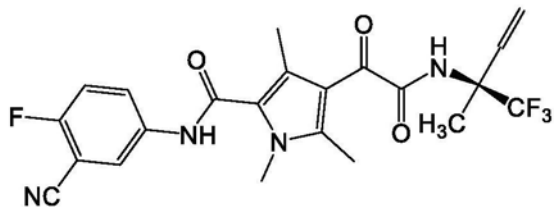
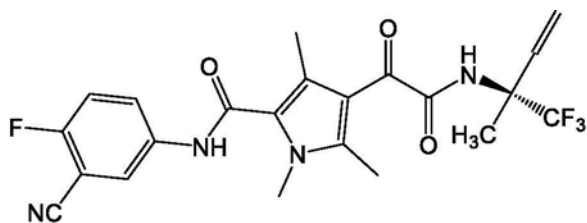










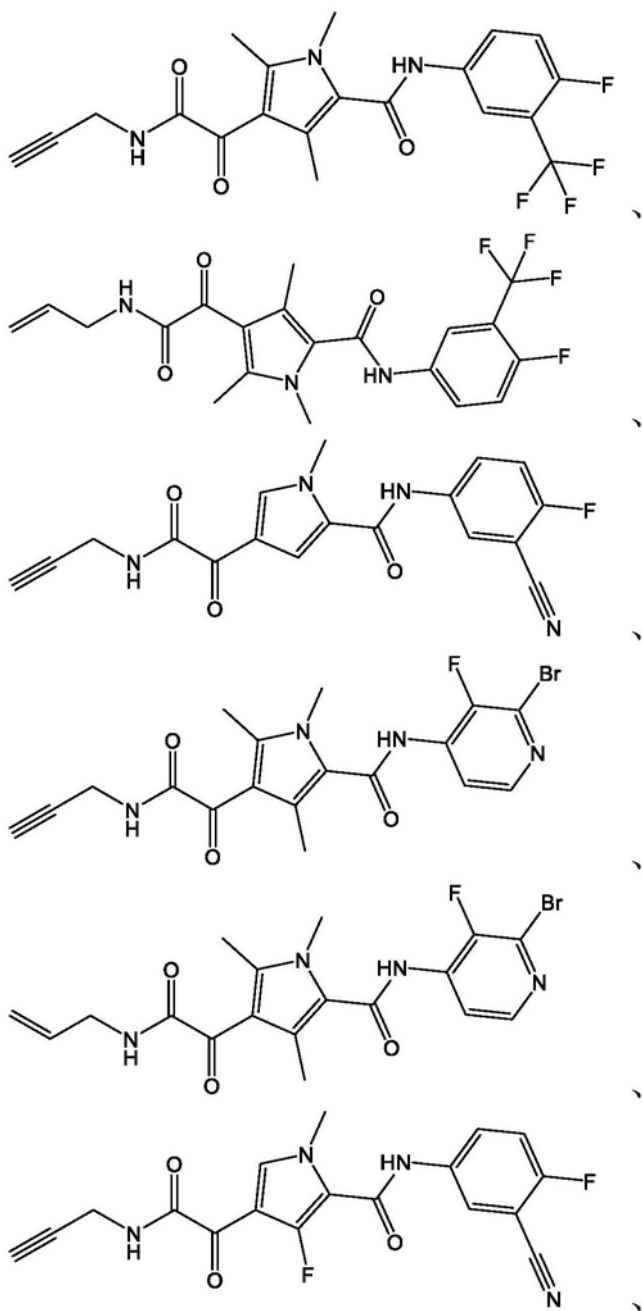


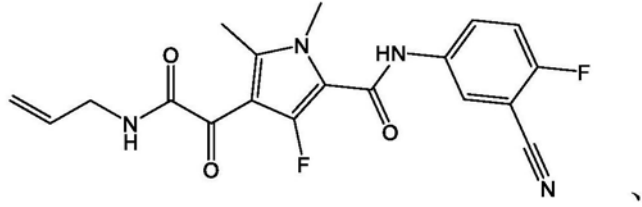
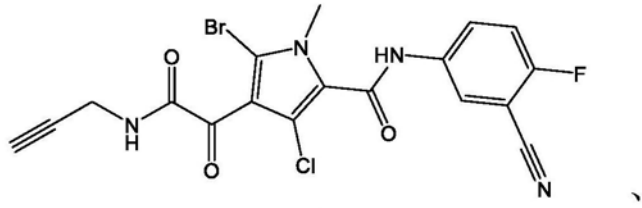
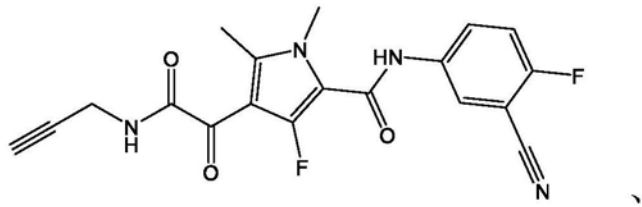
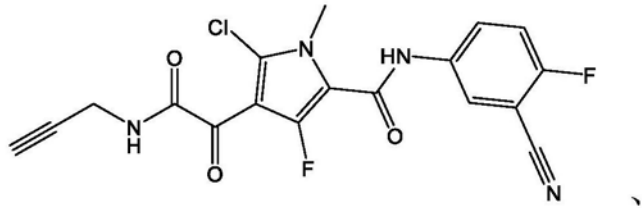
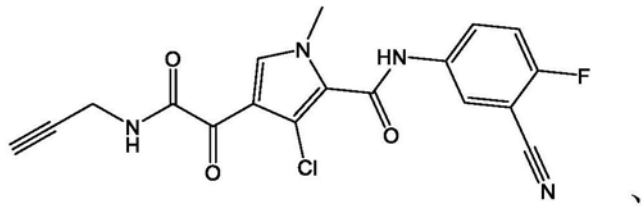
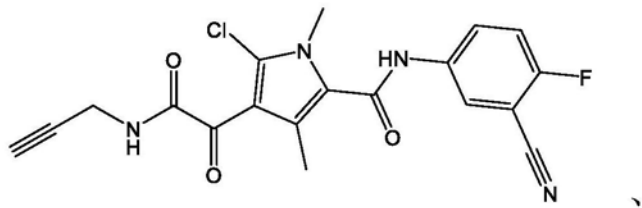
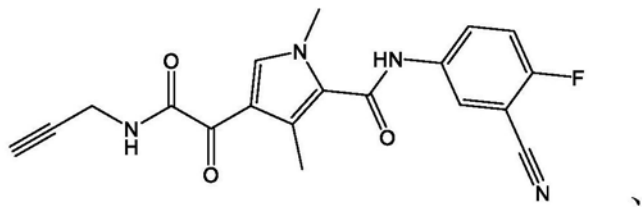
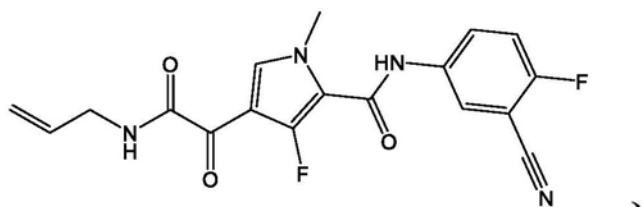
和

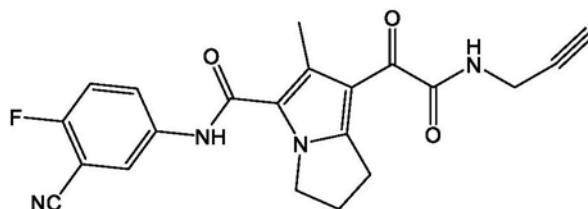
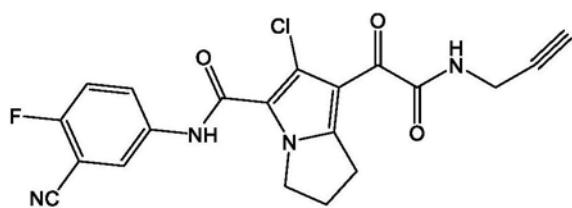
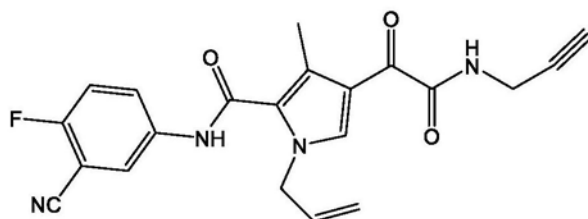
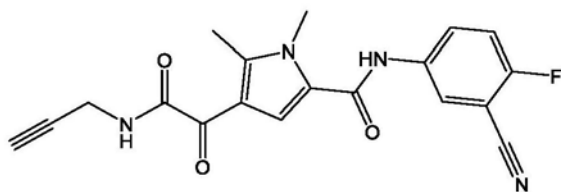
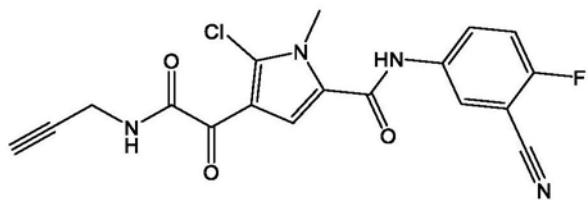
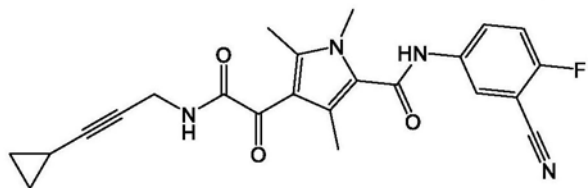
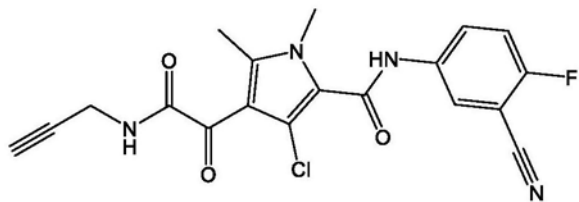
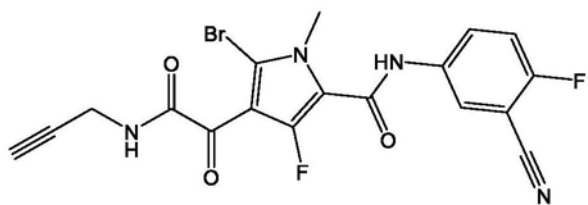
或前述化合物中的任一种化合物的药学

上可接受的盐。

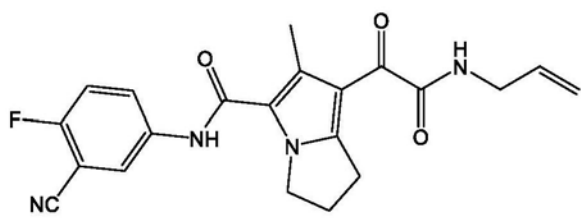
80. 一种化合物, 所述化合物选自:







和



或者前述任一者的药学上可接受的盐。

81. 一种药物组合物, 所述药物组合物包含有效量的根据权利要求1至80中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐以及赋形剂。

82. 根据权利要求1至80中任一项所述的化合物在制备用于治疗乙型肝炎的药物中的用途。

83. 根据权利要求1至80中任一项所述的化合物在制备用于治疗丁型肝炎的药物中的用途。

84. 根据权利要求82至83中任一项所述的用途, 其中所述用途还包括一种或多种附加药剂的使用, 所述附加药剂选自: 干扰素、核苷类似物、核苷酸类似物、序列特异性寡核苷酸、核酸聚合物、进入抑制剂和小分子免疫调节剂。

85. 根据权利要求84所述的用途, 其中所述一种或多种附加药剂选自: 重组干扰素 α 2b、IFN- α 、PEG-IFN- α -2a、拉米夫定、替比夫定、阿德福韦酯、克拉夫定、恩替卡韦、替诺福韦艾拉酚胺和替诺福韦二吡呋酯。

86. 根据权利要求1至80中任一项所述的化合物, 所述化合物用于治疗乙型肝炎。

87. 根据权利要求1至80中任一项所述的化合物, 所述化合物用于治疗丁型肝炎。

88. 根据权利要求86至87中任一项所述的化合物, 其中所述化合物与一种或多种附加药剂组合使用, 所述一种或多种附加药剂选自: 干扰素、核苷类似物、核苷酸类似物、序列特异性寡核苷酸、核酸聚合物、进入抑制剂和小分子免疫调节剂。

89. 根据权利要求88所述的化合物, 其中所述一种或多种附加药剂选自: 重组干扰素 α 2b、IFN- α 、PEG-IFN- α -2a、拉米夫定、替比夫定、阿德福韦酯、克拉夫定、恩替卡韦、替诺福韦艾拉酚胺和替诺福韦二吡呋酯。

90. 一种用于治疗受试者中的乙型肝炎的方法, 所述方法包括向有需要的患有乙型肝炎的所述受试者施用有效量的根据权利要求1至80中任一项所述的化合物。

91. 一种用于治疗受试者中的丁型肝炎的方法, 所述方法包括向有需要的患有丁型肝炎的所述受试者施用有效量的根据权利要求1至80中任一项所述的化合物。

92. 根据权利要求90至91中任一项所述的方法, 所述方法还包括施用附加药剂, 所述附加药剂选自: 干扰素、核苷类似物、核苷酸类似物、序列特异性寡核苷酸、核酸聚合物、进入抑制剂和小分子免疫调节剂。

93. 根据权利要求92所述的方法, 其中所述附加药剂选自: 重组干扰素 α 2b、IFN- α 、PEG-IFN- α -2a、拉米夫定、替比夫定、阿德福韦酯、克拉夫定、恩替卡韦、替诺福韦艾拉酚胺和替诺福韦二吡呋酯。

吡咯化合物

[0001] 以引用方式并入任何优先权申请

[0002] 在例如与本专利申请一起提交的专利申请数据表或请求中鉴定到对其的国外或国内优先权要求的任何或所有专利申请均据此以引用方式在37CFR 1.57以及规则4.18和20.6下并入,包括2019年4月3日提交的美国临时专利申请62/828919和2019年11月8日提交的62/932686。

背景技术

技术领域

[0003] 本申请涉及化学、生物化学和医学领域。本文公开了式(I)的化合物或其药学上可接受的盐、包含本文所述的化合物(包括本文所述的化合物的药学上可接受的盐)的药物组合物及其合成方法。本文还公开了用式(I)的化合物或其药学上可接受的盐治疗疾病和/或病症的方法。

[0004] 描述

[0005] 乙型肝炎病毒(HBV)为DNA病毒和嗜肝病毒(Hepadnaviridae)科的成员。HBV在世界范围内感染超过3亿,并且为肝癌和肝病诸如慢性肝炎、肝硬化和肝细胞癌的致病原。虽然存在通过增强免疫系统或减慢HBV病毒的复制用于治疗HBV的经批准的药物,但由于与经批准的药物中的每一种相关联的缺点,HBV仍然是一个问题。

发明内容

[0006] 本文所公开的一些实施方案涉及式(I)的化合物或其药学上可接受的盐。

[0007] 本文所公开的一些实施方案涉及药物组合物,该药物组合物可包含有效量的式(I)的化合物或其药学上可接受的盐。

[0008] 本文所述的一些实施方案涉及治疗HBV和/或HDV感染的方法,该方法可包括向鉴定为患有HBV和/或HDV感染的受试者施用有效量的如本文所述的化合物或其药学上可接受的盐、或包含有效量的如本文所述的化合物或其药学上可接受的盐的药物组合物。本文所述的其他实施方案涉及如本文所述的化合物或其药学上可接受的盐、或包含有效量的如本文所述的化合物或其药学上可接受的盐的药物组合物用于治疗HBV和/或HDV感染的用途。

[0009] 本文所公开的一些实施方案涉及抑制HBV和/或HDV的复制的方法,该方法可包括使感染HBV和/或HDV的细胞与有效量的如本文所述的化合物或其药学上可接受的盐、或包含有效量的如本文所述的化合物或其药学上可接受的盐的药物组合物接触。本文所述的其他实施方案涉及如本文所述的化合物或其药学上可接受的盐、或包含有效量的如本文所述的化合物或其药学上可接受的盐的药物组合物用于抑制HBV和/或HDV复制的用途。

[0010] 这些是下文更详细描述的其他实施方案

具体实施方式

[0011] HBV为约3.2千碱基(kb)对的部分双链环状DNA,并且被分类为八种基因型,即A至H。HBV复制途径已被更详细地研究。T.J.Liang, *Hepatology* (2009年), 第49卷(增刊5): 第S13-S21页。复制的一部分包括形成共价闭环环状(cccDNA)形式。cccDNA的存在引起病毒在宿主生物整个寿命期间再度出现的风险。HBV携带者可传播疾病多年。估计有3亿人患有乙型肝炎病毒感染,并且估计全世界每年有超过750,000人死于乙型肝炎。此外,免疫抑制的个体或经历化学疗法的个体尤其具有HBV感染再激活的风险。HBV可为急性和/或慢性的。急性HBV感染可为无症状的或存在有症状的急性肝炎。

[0012] HBV可由血液、精液和/或另一种体液传播。这可通过以下方式发生:直接的血液-血液接触、无保护的性交、共享针头以及在分娩过程期间从受感染的母亲到她的婴儿。HBV表面抗原(HBsAg)最常用于筛选这种感染的存在。目前可用的药物不能治愈HBV和/或HDV感染。相反,药物抑制病毒的复制。

[0013] 丁型肝炎病毒(HDV)也为嗜肝病毒科病毒中的DNA病毒。HDV仅在HBV存在时才能繁殖。HDV的传播途径类似于HBV的那些。HDV的传播可经由与HBV同时感染(共感染)或除了慢性乙型肝炎或乙型肝炎携带者状态之外(重叠感染)发生。与单独的HBV感染相比,HDV的重叠感染和共感染均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和肝硬化快速发展的可能性更大,其中在慢性感染中发展肝癌的风险增加。与乙型肝炎组合,丁型肝炎在所有肝炎感染中具有最高的致死率,为20%。目前还没有治疗或疫苗用于丁型肝炎。

[0014] 定义

[0015] 除非另有定义,否则本文所用的所有技术和科学术语均具有与本领域的普通技术人员通常所理解的含义相同的含义。除非另有说明,否则本文引用的所有专利、申请、公开申请和其他公开全文均以引用方式并入。在本文的术语存在多个定义的情况下,除非另有说明,否则以该部分中的术语为准。

[0016] 每当基团被描述为“任选地取代的”时,该基团可以是未取代的,或者被所指示的取代基中的一个或多个取代。同样,当基团被描述为“未取代的或取代的”时,如果是取代的,则一个或多个取代基可选自所指示的取代基中的一个或多个。如果没有指示取代基,则意指所指示的“任选地取代的”或“取代的”基团可被一个或多个基团取代,所述基团单独地且独立地选自:氘、烷基、烯基、炔基、环烷基、环烯基、芳基、杂芳基、杂环基、芳基(烷基)、杂芳基(烷基)、(杂环基)烷基、羟基、烷氧基、酰基、氰基、卤素、硫代羰基、O-氨基甲酰基、N-氨基甲酰基、O-硫代氨基甲酰基、N-硫代氨基甲酰基、C-酰氨基、N-酰氨基、S-磺酰氨基、N-磺酰氨基、C-羧基、O-羧基、异氰酸根、硫氰酸根、硝基、叠氮基、甲硅烷基、亚氧硫基、亚磺酰基、磺酰基、卤代烷基、卤代烷氧基、三卤甲磺酰基、三卤甲磺酰氨基、氨基、单取代氨基基团和二取代氨基基团。

[0017] 如本文所用,其中“a”和“b”为整数的“C_a至C_b”是指烷基、烯基或炔基基团的碳原子数,或环烷基、环烯基、芳基、杂芳基或杂环基基团中的环的碳原子数。即,烷基、烯基、炔基、环烷基的环、环烯基的环、芳基的环、杂芳基的环或杂环基的环可包含“a”至“b”(包括端点在内)个碳原子。因此,例如,“C₁至C₄烷基”基团是指具有1至4个碳的所有烷基基团,即CH₃-、CH₃CH₂-、CH₃CH₂CH₂-、(CH₃)₂CH-、CH₃CH₂CH₂CH₂-、CH₃CH₂CH(CH₃)-和(CH₃)₃C-。如果关于烷基、烯基、炔基、环烷基、环烯基、芳基、杂芳基或杂环基基团没有指定“a”和“b”,则应当假定这

些定义中所描述的最宽范围。

[0018] 如本文所用,“烷基”是指包含完全饱和(没有双键或三键)烃基基团的直链或支链烃链。烷基基团可具有1至20个碳原子(每当它在本文中出现,数值范围诸如“1至20”是指给定范围内的每个整数;例如,“1至20个碳原子”意指烷基基团可由1个碳原子、2个碳原子、3个碳原子等组成,至多并且包含20个碳原子,但本发明的定义还涵盖在未指定数值范围的情况下出现的术语“烷基”)。烷基基团也可具有1至10个碳原子的中等大小的烷基。烷基基团也可具有1至6个碳原子的低级烷基。化合物的烷基可被命名为“C₁-C₄烷基”或类似的命名。仅以举例的方式,“C₁-C₄烷基”指示在烷基链中存在一至四个碳原子,即烷基链选自甲基、乙基、丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基和叔丁基。典型的烷基基团包括但不限于甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、叔丁基、戊基和己基。烷基基团可以是取代的或未取代的。

[0019] 如本文所用,“烯基”是指在直链或支链烃链中包含一个或多个双键的烷基基团。烯基的长度可变化。例如,烯基可为C₂₋₄烯基、C₂₋₆烯基或C₂₋₈烯基。烯基基团的示例包括丙二烯基、乙烯基甲基和乙烯基。烯基基团可以是未取代的或取代的。

[0020] 如本文所用,“炔基”是指在直链或支链烃链中包含一个或多个三键的烷基基团。炔基的长度可变化。例如,炔基可为C₂₋₄炔基、C₂₋₆炔基或C₂₋₈炔基。炔基的示例包括乙炔基和丙炔基。炔基基团可以是未取代的或取代的。

[0021] 如本文所用,“环烷基”是指完全饱和(无双键或三键)单环或多环烃环体系。当由两个或更多个环构成时,这些环可以稠合形式接合在一起。环烷基基团可在环中含有3至10个原子、在环中含有3至8个原子或在环中含有3至6个原子。环烷基基团可以是未取代的或取代的。典型的环烷基基团包括但不限于环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基和环辛基。

[0022] 如本文所用,“环烯基”是指在至少一个环中含有一个或多个双键的单环或多环烃环体系;但是,如果存在不止一个双键,则该双键无法形成遍及所有环的完全离域的 π 电子体系(否则该基团将为如本文所定义的“芳基”)。当由两个或更多个环构成时,所述环可以稠合形式连接在一起。环烯基可在环中含有3至10个原子或在环中含有3至8个原子。环烯基基团可以是未取代的或取代的。

[0023] 如本文所用,“芳基”是指具有遍及所有环的完全离域 π 电子体系的碳环(所有碳)单环或多环的芳环体系(包括其中两个碳环共享化学键的稠环体系)。芳基基团中的碳原子数可变化。例如,芳基基团可为C₆至C₁₄芳基基团、C₆至C₁₀芳基基团或C₆芳基基团。芳基基团的示例包括但不限于苯、萘和蒽。芳基基团可以是取代的或未取代的。

[0024] 如本文所用,“杂芳基”是指含有一个或多个杂原子(例如,1至5个杂原子)的单环、双环和三环芳环体系(具有完全离域 π 电子体系的环体系),该杂原子是除碳之外的元素,包括但不限于氮、氧和硫。杂芳基基团的环中的原子数可变化。例如,杂芳基基团可在环中含有4至14个原子,在环中含有5至10个原子,或者在环中含有5至6个原子。此外,术语“杂芳基”包括其中两个环,诸如至少一个芳基环和至少一个杂芳基环或至少两个杂芳基环共享至少一个化学键的稠环体系。杂芳基环的示例包括但不限于呋喃、咪唑、噻吩、苯并噻吩、酞嗪、吡咯、噁唑、苯并噁唑、1,2,3-噁二唑、1,2,4-噁二唑、噻唑、1,2,3-噻二唑、1,2,4-噻二唑、苯并噻唑、咪唑、苯并咪唑、吡啶、吡唑、吡嗪、苯并吡啶、异噁唑、苯并异噁唑、异噻唑、三

唑、苯并三唑、噻二唑、四唑、吡啶、哒嗪、嘧啶、吡嗪、嘌呤、蝶啶、喹啉、异喹啉、喹唑啉、喹喔啉、噌啉和三嗪。杂芳基基团可以是取代的或未取代的。

[0025] 如本文所用,“杂环基”是指单环、双环和三环环体系,其中碳原子连同1至5个杂原子一起构成所述环体系。杂环可任选地含有一个或多个以完全离域 π 电子体系不会遍及所有环发生的这种方式定位的不饱和键。杂环基基团的环中的原子数可变化。例如,杂环基基团可在环中含有4至14个原子、在环中含有5至10个原子或在环中含有5至6个原子。杂原子是除碳之外的元素,包括但不限于氧、硫和氮。杂环还可含有一个或多个羰基或硫代羰基官能团,以便使该定义包括氧代-体系和硫代-体系,诸如内酰胺、内酯、环状酰亚胺、环状硫代酰亚胺和环状氨基甲酸酯。当由两个或更多个环构成时,这些环可以稠合形式接合在一起。另外,杂环基中的任何氮均可以是季铵化的。杂环基基团可以是未取代的或取代的。此类“杂环基”基团的示例包括但不限于1,3-二噁英、1,3-二氧杂环己烷、1,4-二氧杂环己烷、1,2-二氧戊环、1,3-二氧戊环、1,4-二氧戊环、1,3-氧硫杂环己烷、1,4-氧硫杂环己二烯、1,3-氧硫杂环戊烷、1,3-二硫杂环戊二烯、1,3-二硫戊环、1,4-氧硫杂环己烷、四氢-1,4-噻嗪、2H-1,2-噻嗪、马来酰亚胺、琥珀酰亚胺、巴比妥酸、硫代巴比妥酸、二氧代哌嗪、乙内酰脲、二氢尿嘧啶、三氧杂环己烷、六氢-1,3,5-三嗪、咪唑啉、咪唑烷、异噻唑啉、异噻唑烷、噻唑啉、噻唑烷酮、噻唑啉、噻唑烷、吗啉、环氧乙烷、哌啶N-氧化物、哌啶、哌嗪、吡咯烷、吡咯烷酮、吡咯烷二酮、4-哌啶酮、吡唑啉、吡唑啶、2-氧代吡咯烷、四氢吡喃、4H-吡喃、四氢噻喃、硫代吗啉、硫代吗啉亚砷、硫代吗啉砷以及它们的苯并稠合类似物(例如,苯并咪唑啉酮、四氢喹啉和3,4-亚甲基二氧基苯基)。

[0026] 如本文所用,“芳基(烷基)”是指经由低级亚烷基基团连接作为取代基的芳基基团。芳基(烷基)的低级亚烷基和芳基基团可以是取代的或未取代的。示例包括但不限于苄基、2-苯基(烷基)、3-苯基(烷基)和萘基(烷基)。

[0027] 如本文所用,“杂芳基(烷基)”是指经由低级亚烷基基团连接作为取代基的杂芳基基团。杂芳基(烷基)的低级亚烷基和杂芳基基团可以是取代的或未取代的。示例包括但不限于2-噻吩基(烷基)、3-噻吩基(烷基)、呋喃基(烷基)、噻吩基(烷基)、吡咯基(烷基)、吡啶基(烷基)、异噻唑基(烷基)、咪唑基(烷基)、以及它们的苯并稠合类似物。

[0028] “杂环基(烷基)”是指经由低级亚烷基基团连接作为取代基的杂环基团。杂环基(烷基)的低级亚烷基和杂环基可以是取代的或未取代的。示例包括但不限于四氢-2H-吡喃-4-基(甲基)、哌啶-4-基(乙基)、哌啶-4-基(丙基)、四氢-2H-噻喃-4-基(甲基)和1,3-噻嗪烷-4-基(甲基)。

[0029] “低级亚烷基基团”是形成键以经由其末端碳原子连接分子片段的直链- CH_2 -系链基团。示例包括但不限于亚甲基(- CH_2 -)、亚乙基(- CH_2CH_2 -)、亚丙基(- $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ -)和亚丁基(- $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ -)。低级亚烷基基团可通过用根据“取代的”的定义列出的一个或多个取代基代替低级亚烷基基团的一个或多个氢来取代。

[0030] 如本文所用,“烷氧基”是指式-OR,其中R为本文所定义的烷基、烯基、炔基、环烷基、环烯基、芳基、杂芳基、杂环基、芳基(烷基)、杂芳基(烷基)或杂环基(烷基)。烷氧基的非限制性列表为甲氧基、乙氧基、正丙氧基、1-甲基乙氧基(异丙氧基)、正丁氧基、异丁氧基、仲丁氧基、叔丁氧基、苯氧基和苯甲酰氧基。烷氧基可以是取代的或未取代的。

[0031] 如本文所用,“酰基”是指经由羰基基团连接作为取代基的氢、烷基、烯基、炔基、环

烷基、环烯基、芳基、杂芳基、杂环基、芳基(烷基)、杂芳基(烷基)或杂环基(烷基)。示例包括甲酰基、乙酰基、丙酰基、苯甲酰基和丙烯酰基。酰基可以是取代的或未取代的。

[0032] 如本文所用,“卤代烷基”是指其中氢原子中的一个或多个被羟基基团替代的烷基基团。示例性羟烷基基团包括但不限于羟甲基、1-羟乙基、2-羟乙基、3-羟丙基、2-羟丙基和2,2-二羟乙基。羟烷基可以是取代的或未取代的。

[0033] 如本文所用,“卤代烷基”是指其中氢原子中的一个或多个被卤素替代的烷基基团(例如,单卤代烷基、二卤代烷基和三卤代烷基)。此类基团包括但不限于氯甲基、氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、1-氯-2-氟甲基和2-氟异丁基。卤代烷基可以是取代的或未取代的。

[0034] 如本文所用,“卤代烷氧基”是指其中氢原子中的一个或多个氢原子被卤素替代的O-烷基基团(例如,单卤代烷氧基、二卤代烷氧基和三卤代烷氧基)。此类基团包括但不限于氯甲氧基、氟甲氧基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、1-氯-2-氟甲氧基和2-氟异丁氧基。卤代烷氧基可以是取代的或未取代的。

[0035] “亚氧硫基”基团是指其中R可为氢、烷基、烯基、炔基、环烷基、环烯基、芳基、杂芳基、杂环基、芳基(烷基)、杂芳基(烷基)或杂环基(烷基)的“-SR”基团。亚氧硫基可以是取代的或未取代的。

[0036] “亚磺酰基”基团是指其中R可与相对于亚氧硫基所定义的相同的“-S(=O)-R”基团。亚磺酰基可以是取代的或未取代的。

[0037] “磺酰基”基团是指其中R可与相对于亚氧硫基所定义的相同的“SO₂R”基团。磺酰基可以是取代的或未取代的。

[0038] “O-羧基”基团是指其中R可为如本文所定义的氢、烷基、烯基、炔基、环烷基、环烯基、芳基、杂芳基、杂环基、芳基(烷基)、杂芳基(烷基)或杂环基(烷基)的“RC(=O)O-”基团。O-羧基可以是取代的或未取代的。

[0039] 术语“酯”和“C-羧基”是指其中R可与相对于O-羧基所定义的相同的“-C(=O)OR”基团。酯和C-羧基可以是取代的或未取代的。

[0040] “硫代羧基”基团是指其中R可与相对于O-羧基所定义的相同的“-C(=S)R”基团。硫代羧基可以是取代的或未取代的。

[0041] “三卤甲磺酰基”基团是指其中每个X为卤素的“X₃CSO₂-”基团。

[0042] “三卤甲磺酰氨基”基团是指其中每个X为卤素并且R_A为氢、烷基、烯基、炔基、环烷基、环烯基、芳基、杂芳基、杂环基、芳基(烷基)、杂芳基(烷基)或杂环基(烷基)的“X₃CS(O)₂N(R_A)-”基团。

[0043] 如本文所用,术语“氨基”是指-NH₂基团。

[0044] 如本文所用,术语“羟基”是指-OH基团。

[0045] “氰基”基团是指“-CN”基团。

[0046] 如本文所用,术语“叠氮基”是指-N₃基团。

[0047] “异氰酸根”基团是指“-NCO”基团。

[0048] “硫代氰酸根”基团是指“-CNS”基团。

[0049] “异硫代氰酸根”基团是指“-NCS”基团。

[0050] “巯基”基团是指“-SH”基团。

[0051] “羰基”基团是指C=O基团。

[0052] “S-磺酰氨基”基团是指其中 R_A 和 R_B 可独立地为氢、烷基、烯基、炔基、环烷基、环烯基、芳基、杂芳基、杂环基、芳基(烷基)、杂芳基(烷基)或杂环基(烷基)的“-SO₂N(R_AR_B)”基团。S-磺酰氨基可以是取代的或未取代的。

[0053] “N-磺酰氨基”基团是指其中R和 R_A 可独立地为氢、烷基、烯基、炔基、环烷基、环烯基、芳基、杂芳基、杂环基、芳基(烷基)、杂芳基(烷基)或杂环基(烷基)的“RSO₂N(R_A)-”基团。N-磺酰氨基可以是取代的或未取代的。

[0054] “O-氨甲酰基”基团是指其中 R_A 和 R_B 可独立地为氢、烷基、烯基、炔基、环烷基、环烯基、芳基、杂芳基、杂环基、芳基(烷基)、杂芳基(烷基)或杂环基(烷基)的“-OC(=O)N(R_AR_B)”基团。O-氨甲酰基可以是取代的或未取代的。

[0055] “N-氨甲酰基”基团是指其中R和 R_A 可独立地为氢、烷基、烯基、炔基、环烷基、环烯基、芳基、杂芳基、杂环基、芳基(烷基)、杂芳基(烷基)或杂环基(烷基)的“ROC(=O)N(R_A)-”基团。N-氨甲酰基可以是取代的或未取代的。

[0056] “O-硫代氨甲酰基”基团是指其中 R_A 和 R_B 可独立地为氢、烷基、烯基、炔基、环烷基、环烯基、芳基、杂芳基、杂环基、芳基(烷基)、杂芳基(烷基)或杂环基(烷基)的“-OC(=S)N(R_AR_B)”基团。O-硫代氨甲酰基可以是取代的或未取代的。

[0057] “N-硫代氨甲酰基”基团是指其中R和 R_A 可独立地为氢、烷基、烯基、炔基、环烷基、环烯基、芳基、杂芳基、杂环基、芳基(烷基)、杂芳基(烷基)或杂环基(烷基)的“ROC(=S)N(R_A)-”基团。N-硫代氨甲酰基可以是取代的或未取代的。

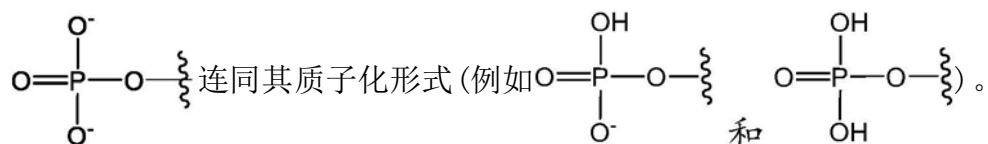
[0058] “C-酰氨基”基团是指其中 R_A 和 R_B 可独立地为氢、烷基、烯基、炔基、环烷基、环烯基、芳基、杂芳基、杂环基、芳基(烷基)、杂芳基(烷基)或杂环基(烷基)的“-C(=O)N(R_AR_B)”基团。C-酰氨基可以是取代的或未取代的。

[0059] “N-酰氨基”基团是指其中R和 R_A 可独立地为氢、烷基、烯基、炔基、环烷基、环烯基、芳基、杂芳基、杂环基、芳基(烷基)、杂芳基(烷基)或杂环基(烷基)的“RC(=O)N(R_A)-”基团。N-酰氨基可以是取代的或未取代的。

[0060] 如本文所用,术语“卤素原子”或“卤素”意指元素周期表第7列中放射性稳定的原子中的任一者,诸如氟、氯、溴和碘。

[0061] 如本文所用,术语“α-氨基酸”是指任何氨基酸(标准氨基酸和非标准氨基酸两者)。合适的α-氨基酸的示例包括但不限于丙氨酸、天冬酰胺、天冬氨酸、半胱氨酸、谷氨酸、谷氨酰胺、甘氨酸、脯氨酸、丝氨酸、酪氨酸、精氨酸、组氨酸、异亮氨酸、亮氨酸、赖氨酸、甲硫氨酸、苯丙氨酸、苏氨酸、色氨酸和缬氨酸。

[0062] 如本文所用,术语“磷酸盐”以本领域技术人员所理解的普通含义使用,并且包括



[0063] 当未指定取代基的数量(例如,卤代烷基)时,可存在一个或多个取代基。例如,“卤代烷基”可包括一个或多个相同或不同的卤素。又如,“C₁至C₃烷氧基苯基”可包括相同或不同的含有一个、两个或三个原子的烷氧基基团中的一个或多个。

[0064] 如本文所用,除非另外指明,否则任何保护基团、氨基酸和其他化合物的缩写符合它们的常见用法、公认的缩写、或IUPAC-IUB生物化学命名委员会(参见,Biochem.11:942-

944(1972))。

[0065] 术语“药学上可接受的盐”是指不会对其施用到的生物体引起显著刺激并且不会消除化合物的生物活性和特性的化合物的盐。在一些实施方案中,该盐为化合物的酸加成盐。药物盐可通过使化合物与无机酸(诸如,氢卤酸(例如,盐酸或氢溴酸)、硫酸、硝酸和磷酸)反应来获得。药物盐还可通过使化合物与有机酸诸如脂族或芳族羧酸或磺酸(例如,甲酸、乙酸、琥珀酸、乳酸、苹果酸、酒石酸、柠檬酸、抗坏血酸、烟碱酸、甲磺酸、乙磺酸、对甲苯磺酸、水杨酸或萘磺酸)反应来获得。药物盐还可通过使化合物与碱反应以形成盐来获得,诸如铵盐、碱金属盐(诸如,钠或钾盐)、碱土金属盐(诸如,钙或镁盐)、有机碱(诸如,二环己基胺、N-甲基-D-葡萄糖胺、三(羟甲基)甲胺、C₁-C₇烷基胺、环己胺、三乙醇胺、乙二胺)的盐以及与氨基酸(诸如,精氨酸和赖氨酸)反应形成的盐。

[0066] 对于本申请中尤其是所附权利要求书中所用的术语和短语及其变型,除非另有明确说明,否则应理解为开放式的而非限制性的。对于前述示例,术语“包括”应被理解为“包括但不限于”、“包括但不限于”等;如本文所用,术语“包括”与“包含”、“含有”或“被表征为”同义且是包容性的或开放式的,并且不排除另外的未列出的元素或方法步骤;术语“具有”应解释为“至少具有”;术语“包括”应解释为“包括但不限于”;术语“示例”用于提供所讨论的项目的示例性实例,而不是其详尽的或限制性的列表。此外,术语“包括”应被解释为与短语“至少具有”或“至少包括”同义。当用于化合物或组合物的上下文中时,术语“包括”意指化合物或组合物至少包括所述的特征或组分,但也可包括另外的特征或组分。

[0067] 对于本文中使用的基本上任何复数和/或单数术语,本领域技术人员可从复数转换成单数和/或从单数转换成复数,只要适合于上下文和/或应用即可。为清楚起见,可在本文中明确地表述各种单数/复数置换。不定冠词“一个”或“一种”不排除多个。

[0068] 应当理解,在本文所述的具有一个或多个手性中心的任何化合物中,如果未明确地指出绝对立体化学,则每个中心可独立地为(R)构型或(S)构型或它们的混合物。因此,本文所提供的化合物可为对映体纯的对映体富集的外消旋混合物或非对映体纯的非对映体富集的立体异构混合物。此外,应当理解,在本文所述的具有生成可被定义为E或Z的几何异构体的一个或多个双键的任何化合物中,每个双键可独立地为E或Z或它们的混合物。同样,应当理解,在所述的任何化合物中,也旨在包括所有互变异构形式。

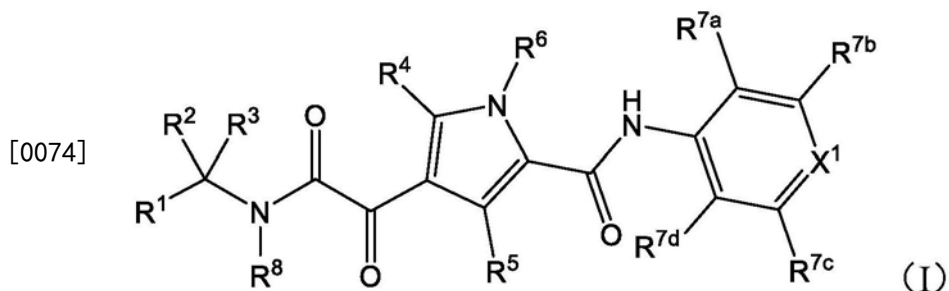
[0069] 应当理解,在本文所公开的化合物具有未满足化合价的情况下,用氢或其同位素(例如,氢-1(氕)和氢-2(氘))来补满。

[0070] 应当理解,本文所述的化合物可同位素标记。用同位素诸如氘取代可得到因代谢稳定性提高而得到的某些治疗优势,诸如例如,体内半衰期增大或者剂量需求降低。如在化合物结构中表示的每种化学元素可包括所述元素的任何同位素。例如,在化合物结构中,可明确地公开或理解氢原子存在于化合物中。在化合物的可能存在氢原子的任何位置处,氢原子可为氢的任何同位素,包括但不限于氢-1(氕)和氢-2(氘)。因此,除非上下文中另有明确规定,否则本文提及的化合物涵盖所有可能的同位素形式。

[0071] 对于所提供的范围值,应当理解,上限和下限以及范围的上限和下限之间的每个居间值均涵盖在实施方案内。

[0072] 化合物

[0073] 本文所公开的一些实施方案涉及式(I)的化合物或其药学上可接受的盐:



[0075] 其中： R^1 可为未取代或取代的 C_2 烯基、未取代或取代的 C_2 炔基、未取代的 C_{1-4} 卤代烷基、未取代或取代的单环杂芳基、未取代或取代的双环杂芳基、或未取代或取代的单环杂环基，其中当 C_2 烯基、 C_2 炔基和单环杂芳基被取代时， C_2 烯基、 C_2 炔基和单环杂芳基可独立地被一个或多个选自以下项的取代基取代：卤素、未取代的 C_{1-4} 烷基、未取代的 C_{1-4} 卤代烷基、未取代的 C_{1-4} 羟烷基、未取代的单环 C_{3-6} 环烷基和羟基取代的单环 C_{3-6} 环烷基； R^2 和 R^3 可独立地选自氢、未取代或取代的 C_{1-4} 烷基、未取代的 C_{1-4} 卤代烷基、未取代或取代的单环 C_{3-6} 环烷基、未取代或取代的单环3-6元杂环基、未取代的 C_{1-4} 羟烷基和未取代的 C_{1-5} 烷氧基烷基，其中当单环 C_{3-6} 环烷基和单环3-6杂环基被取代时，单环 C_{3-6} 环烷基和单环3-6杂环基可独立地被一个或多个选自卤素或羟基的取代基取代，并且其中当 C_{1-4} 烷基被取代时， C_{1-4} 烷基被一个或多个选自以下项的取代基取代：磷酸根、O-连接的 α -氨基酸和O-羧基；或者 R^2 和 R^3 可连同 R^2 和 R^3 所附接的碳合在一起形成未取代或取代的单环 C_{3-6} 环烷基、或未取代或取代的单环3-6元杂环基，其中当 C_{3-6} 环烷基和3-6元杂环基被取代时， C_{3-6} 环烷基和3-6元杂环基可独立地被1或2个选自卤素和羟基的取代基取代； R^4 和 R^5 可独立地为氢、卤素、未取代的 C_{1-4} 烷基、氘代 C_{1-4} 烷基或未取代的 C_{2-4} 烯基； R^6 可为氢、未取代的 C_{1-4} 烷基、氘代 C_{1-4} 烷基或未取代的 C_{3-4} 烯基；并且前提条件是 R^4 、 R^5 和 R^6 中的至少一者不是氢；或者 R^5 可为氢、卤素、未取代的 C_{1-4} 烷基或未取代的 C_{2-4} 烯基；并且 R^4 和 R^6 可合在一起形成未取代或取代的5-6元杂环； Y^1 可为 CR^A 或N(氮)； R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 和 R^{7d} 可独立地为氢、卤素、未取代的 C_{1-4} 卤代烷基、氰基或未取代的 C_{1-4} 烷氧基； R^8 可为氢、 $-CH_2OC(=O)-$ （未取代的 C_{1-4} 烷基）、 $-CH_2OC(=O)-O-$ （未取代的 C_{1-4} 烷基）、 $-CH_2-$ （ α -氨基酸）或 $-CH_2-$ 磷酸根；并且 R^A 可为氢、卤素、未取代的 C_{1-4} 卤代烷基或氰基。

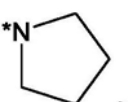
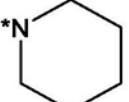
[0076] 各种基团可附接至式(I)的吡咯环。如本文所提供的，吡咯环可附接有氢、卤素、未取代的 C_{1-4} 烷基、氘代 C_{1-4} 烷基和/或未取代的 C_{2-4} 烯基，前提条件是 R^4 、 R^5 和 R^6 中的至少一者不为氢。 C_{1-4} 烷基的示例包括甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基和叔丁基。在一些实施方案中， R^4 和 R^5 中的一者可为卤素或未取代的 C_{1-4} 烷基，并且/或者 R^6 可为未取代的 C_{1-4} 烷基。在其他实施方案中， R^4 和/或 R^5 可各自独立地为卤素或未取代的 C_{1-4} 烷基，并且/或者 R^6 可为未取代的 C_{1-4} 烷基。在其他实施方案中， R^4 和 R^5 可各自独立地为卤素或未取代的 C_{1-4} 烷基，并且 R^6 可为未取代的 C_{1-4} 烷基。在另外的实施方案中， R^4 、 R^5 和 R^6 中的一者可为未取代的 C_{1-4} 烷基，并且 R^4 、 R^5 和 R^6 中的一者可为未取代的 C_{3-4} 烯基。当 R^4 、 R^5 和 R^6 中的一者为氘代 C_{1-4} 烷基时， C_{1-4} 烷基的一个或多个氢可被氘替代。例如， R^4 、 R^5 和 R^6 中的一者可为 CH_2D 、 CHD_2 、 CD_3 、 CH_2CD_3 、 CD_2CD_3 、 $CH_2CH_2CD_3$ 、 $CH(CD_3)_2$ 。在一些实施方案中， R^4 、 R^5 和 R^6 中的一者可为氘代 C_{1-4} 烷基，并且 R^4 、 R^5 和 R^6 中的其他两者可为未取代的 C_{1-4} 烷基。

[0077] 在一些实施方案中， R^4 可为氢； R^5 可为氢；并且 R^6 可为未取代的 C_{1-4} 烷基。在其他实施方案中， R^4 可为卤素； R^5 可为氢；并且 R^6 可为未取代的 C_{1-4} 烷基。在其他实施方案中， R^4 可为氢； R^5 可为卤素；并且 R^6 可为未取代的 C_{1-4} 烷基。在其他实施方案中， R^4 可为氢； R^5 可为未取代

的C₁₋₄烷基；并且R⁶可为未取代的C₃₋₄烯基。

[0078] 在一些实施方案中，R⁴可为氢；R⁵可为卤素；并且R⁶可为氢。在其他实施方案中，R⁴可为氢；R⁵可为卤素；并且R⁶可为氢。在其他实施方案中，R⁴可为卤素；R⁵可为卤素；并且R⁶可为氢。在另外的实施方案中，R⁴可为未取代的C₁₋₄烷基；R⁵可为氢；并且R⁶可为未取代的C₁₋₄烷基。在一些实施方案中，R⁴可为未取代的C₁₋₄烷基；R⁵可为卤素；并且R⁶可为未取代的C₁₋₄烷基。在其他实施方案中，R⁴可为未取代的C₁₋₄烷基；R⁵可为未取代的C₁₋₄烷基；并且R⁶可为未取代的C₁₋₄烷基。在其他实施方案中，当R⁴、R⁵和/或R⁶为未取代的C₁₋₄烷基时，未取代的C₁₋₄烷基可为甲基。例如，R⁴、R⁵和R⁶可各自为甲基。在另外的实施方案中，R⁴可为氢；并且R⁵和R⁶可各自为未取代的C₁₋₄烷基。在一些实施方案中，R⁴可为卤素；并且R⁵和R⁶可各自为未取代的C₁₋₄烷基。在其他实施方案中，R⁵可为卤素；并且R⁴和R⁶可各自为未取代的C₁₋₄烷基。在其他实施方案中，R⁴和R⁵可各自为氢；并且R⁶可为未取代的C₁₋₄烷基。在另外的实施方案中，R⁴可为氢；R⁵可为卤素；并且R⁶可为未取代的C₁₋₄烷基。在一些实施方案中，R⁴和R⁵可各自为卤素；并且R⁶可为未取代的C₁₋₄烷基。在其他实施方案中，R⁴和R⁵可各自为未取代的C₁₋₄烷基；并且R⁶可为氘代C₁₋₄烷基，诸如CD₃。

[0079] 如本文所提供的，在一些实施方案中，R⁵可为氢、卤素、未取代的C₁₋₄烷基或未取代的C₂₋₄烯基；并且R⁴和R⁶可合在一起形成未取代或取代的5-6元杂环。例如，R⁴和R⁶可合在一起

形成未取代或取代的  或未取代或取代的  其中N*表示式(I)的吡咯基

的氮。在一些实施方案中，R⁵可为氢；并且R⁴和R⁶可合在一起形成未取代或取代的5-6元杂环，诸如本文所述的那些。在其他实施方案中，R⁵可为卤素；并且R⁴和R⁶可合在一起形成未取代或取代的5-6元杂环，诸如本文所述的那些。在其他实施方案中，R⁵可为未取代的C₁₋₄烷基；并且R⁴和R⁶可合在一起形成未取代或取代的5-6元杂环，诸如本文所述的那些。在另外的实施方案中，R⁵可为未取代的C₂₋₄烯基；并且R⁴和R⁶可合在一起形成未取代或取代的5-6元杂环，诸如本文所述的那些。

[0080] 包括X¹的6元芳环可为任选地取代的苯基或任选地取代的吡啶。当X¹为CR^A时，6元环可为任选地取代的苯基。当X¹为N(氮)时，6元芳环可为任选地取代的吡啶。如本文所提供的，包括X¹的6元芳环可被取代。当被取代时，苯基和/或吡啶可被取代1次、2次或3次或更多次。取代的苯环可在对位被取代。除此之外或另选地，苯环可在间位被取代。在一些实施方案中，苯环可在邻位被取代。

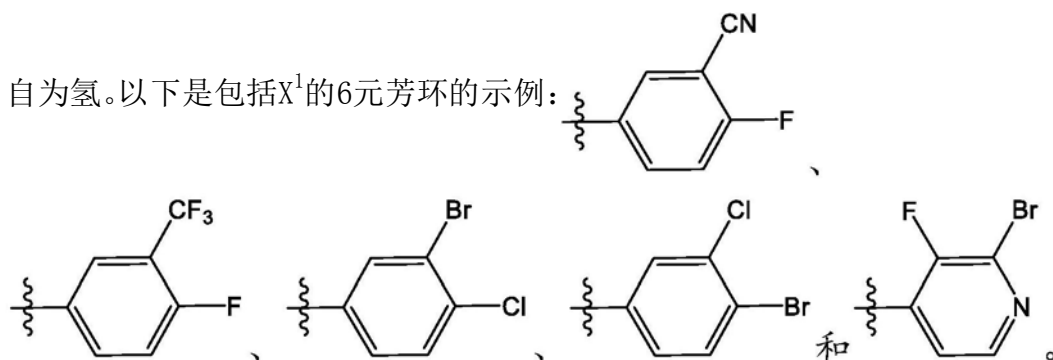
[0081] 在一些实施方案中，X¹可为CH。在其他实施方案中，X¹可为CR^A。当X¹为CR^A时，R^A可为非氢基团。例如，在一些实施方案中，R^A可为卤素（诸如F、Cl或Br）。在其他实施方案中，R^A可为未取代的C₁₋₄卤代烷基。合适的C₁₋₄卤代烷基包括但不限于-CHF₂、-CF₃、CH₂F、CHClF和CCl₃。在其他实施方案中，R^A可为氰基。在另外的实施方案中，R^A可为未取代的C₁₋₄烷氧基。示例性C₁₋₄烷氧基包括甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、异丁氧基和叔丁氧基。

[0082] 如本文所述，R^{7b}和/或R^{7c}可为氢。与R^A一样，R^{7b}和/或R^{7c}可为非氢基团，诸如卤素、未取代的C₁₋₄卤代烷基、氰基和未取代的C₁₋₄烷氧基。在一些实施方案中，R^{7b}可为氢。在其他实施方案中，R^{7b}可为卤素（例如，F、Cl或Br）。在其他实施方案中，R^{7b}可为未取代的C₁₋₄卤代烷基，诸如本文所述的并且包括-CHF₂、-CF₃和-CH₂F的那些。在另外的实施方案中，R^{7b}可为氰

基。在一些实施方案中, R^{7b} 可为未取代的 C_{1-4} 烷氧基, 诸如本文所述的那些。在一些实施方案中, R^{7c} 可为氢。在其他实施方案中, R^{7c} 可为卤素, 诸如 F、Cl 或 Br。在其他实施方案中, R^{7c} 可为未取代的 C_{1-4} 卤代烷基, 诸如 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CHClF$ 和 $-CCl_3$ 。在另外的实施方案中, R^{7c} 可为氰基。在一些实施方案中, R^{7c} 可为未取代的 C_{1-4} 烷氧基, 例如甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、异丁氧基和叔丁氧基。

[0083] 与包括 X^1 的 6 元芳环上的其他位置一样, R^{7a} 和/或 R^{7d} 可为氢或非氢基团。在一些实施方案中, R^{7a} 可为氢。在其他实施方案中, R^{7a} 可为卤素, 诸如 F、Cl 或 Br。在其他实施方案中, R^{7a} 可为未取代的 C_{1-4} 卤代烷基, 例如 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CHClF$ 和 $-CCl_3$ 。在另外的实施方案中, R^{7a} 可为氰基。在一些实施方案中, R^{7a} 可为未取代的 C_{1-4} 烷氧基, 包括但不限于本文所述的那些。在一些实施方案中, R^{7d} 可为氢。在其他实施方案中, R^{7d} 可为卤素 (例如, F、Cl 或 Br)。在其他实施方案中, R^{7d} 可为未取代的 C_{1-4} 卤代烷基, 包括但不限于 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CHClF$ 和 $-CCl_3$ 。在另外的实施方案中, R^{7d} 可为氰基。在一些实施方案中, R^{7d} 可为未取代的 C_{1-4} 烷氧基。例如, R^{7d} 可为例如甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、异丁氧基或叔丁氧基。

[0084] 在一些实施方案中, R^A 可为如本文所述的非氢基团; 并且 R^{7b} 或 R^{7c} 可为如本文所述的非氢基团。在其他实施方案中, R^A 可为如本文所述的非氢基团; R^{7b} 或 R^{7c} 可为如本文所述的非氢基团; 并且 R^{7a} 和 R^{7d} 各自为氢。在其他实施方案中, R^A 可为如本文所述的非氢基团; R^{7b} 和 R^{7c} 中的一者可为如本文所述的非氢基团, 并且 R^{7b} 和 R^{7c} 中的另一者可为氢; 并且 R^{7a} 和 R^{7d} 各自为氢。以下是包括 X^1 的 6 元芳环的示例:



[0085] 在一些实施方案中, R^2 和 R^3 可独立地选自氢、未取代或取代的 C_{1-4} 烷基、未取代的 C_{1-4} 卤代烷基、未取代或取代的单环 C_{3-6} 环烷基、未取代或取代的单环 3-6 元杂环基、未取代的 C_{1-4} 羟烷基和未取代的 C_{1-5} 烷氧基烷基, 其中当单环 C_{3-6} 环烷基和单环 3-6 元杂环基被取代时, 单环 C_{3-6} 环烷基和单环 3-6 元杂环基可独立地被一个或多个选自卤素或羟基的取代基取代, 并且其中当 C_{1-4} 烷基被取代时, C_{1-4} 烷基被一个或多个选自以下项的取代基取代: 磷酸根、O-连接的 α -氨基酸和 O-羧基。在其他实施方案中, R^2 和 R^3 连同 R^2 和 R^3 所附接的碳合在一起形成未取代或取代的单环 C_{3-6} 环烷基、或未取代或取代的单环 3-6 元杂环基, 其中当 C_{3-6} 环烷基和 3-6 元杂环基被取代时, C_{3-6} 环烷基和 3-6 元杂环基独立地被 1 或 2 个选自卤素和羟基的取代基取代。

[0086] R^2 和 R^3 的取代基可相同或不同, 或者 R^2 和 R^3 可连同 R^2 和 R^3 所附接的碳合在一起形成未取代或取代的单环 C_{3-6} 环烷基、或未取代或取代的单环 3-6 元杂环基。在一些实施方案中, R^2 和 R^3 可各自为氢。在其他实施方案中, R^2 和 R^3 可各自为未取代的 C_{1-4} 烷基。合适的未取代的 C_{1-4} 烷基的示例在本文中有所描述。例如, R^2 和 R^3 可各自为甲基。

[0087] 如本文所述, R^2 和 R^3 可为不同的。例如, R^2 和 R^3 中的一者可为氢;并且 R^2 和 R^3 中的另一者可为未取代的 C_{1-4} 烷基、未取代的 C_{1-4} 卤代烷基、未取代或取代的单环 C_{3-6} 环烷基、未取代或取代的单环3-6元杂环基、未取代的 C_{1-4} 羟烷基和未取代的 C_{1-5} 烷氧基烷基。在一些实施方案中, R^2 和 R^3 中的一者可为氢;并且 R^2 和 R^3 中的另一者可为未取代的 C_{1-4} 烷基, 诸如甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基和叔丁基。在其他实施方案中, R^2 和 R^3 中的一者可为氢;并且 R^2 和 R^3 中的另一者可为未取代的 C_{1-4} 卤代烷基。示例性 C_{1-4} 卤代烷基在本文中有所描述, 并且包括但不限于 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CHClF$ 和 $-CCl_3$ 。在其他实施方案中, R^2 和 R^3 中的一者可为氢;并且 R^2 和 R^3 中的另一者可为未取代或取代的单环 C_{3-6} 环烷基。例如, R^2 和 R^3 中的一者可为氢;并且 R^2 和 R^3 中的另一者可为未取代的环丙基、未取代的环丁基、未取代的环戊基和未取代的环己基;或者, R^2 和 R^3 中的一者可为氢;并且 R^2 和 R^3 中的另一者可为取代的环丙基、取代的环丁基、取代的环戊基和取代的环己基。当被取代时, 取代的单环 C_{3-6} 环烷基可被独立地选自卤素(F、Cl或Br)和羟基的取代基取代1次、2次或3次。在一些实施方案中, 取代的单环 C_{3-6} 环烷基可被1或2个卤素取代。例如, R^2 和 R^3 中的一者可为氢;并且 R^2 和 R^3 中的另一



者可为 在另外的实施方案中, R^2 和 R^3 中的一者可为氢;并且 R^2 和 R^3 中的另一者可为未

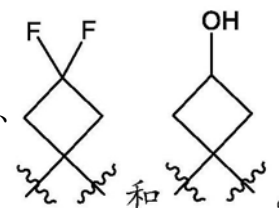
取代或取代的单环3-6元杂环基。各种单环3-6元杂环基适用于 R^2/R^3 。在一些实施方案中, R^2 和 R^3 中的一者可为氢;并且 R^2 和 R^3 中的另一者可为未取代的 C_{1-4} 羟烷基。例如, R^2 和 R^3 中的一者可为氢;并且 R^2 和 R^3 中的另一者可为 $-CH_2OH$ 。在其他实施方案中, R^2 和 R^3 中的一者可为氢;并且 R^2 和 R^3 中的另一者可为未取代的 C_{1-5} 烷氧基烷基。未取代的 C_{1-5} 烷氧基烷基的示例包括 $-CH_2OCH_3$ 、 $-CH_2CH_2OCH_3$ 、 $-CH_2OCH_2CH_3$ 、 $-CH_2CH_2OCH_2CH_3$ 、 $-CH_2OCH(CH_3)_2$ 、 $-CH_2OCH_2CH(CH_3)_2$ 和 $-CH_2CH_2OCH(CH_3)_2$ 。

[0088] 前药部分可存在于 R^2 和 R^3 中的一者处。在一些实施方案中, R^2 和 R^3 中的一者可为未取代的 C_{1-4} 烷基(例如, 甲基);并且 R^2 和 R^3 中的另一者可为取代的 C_{1-4} 烷基, 其中 C_{1-4} 烷基被一个或多个选自磷酸根、O-连接的 α 氨基酸和O-羧基的取代基取代。合适的 α -氨基酸在本文中有所描述并且包括但不限于丙氨酸、天冬酰胺、天冬氨酸、半胱氨酸、谷氨酸、谷氨酰胺、甘氨酸、脯氨酸、丝氨酸、酪氨酸、精氨酸、组氨酸、异亮氨酸、亮氨酸、赖氨酸、甲硫氨酸、苯丙氨酸、苏氨酸、色氨酸和缬氨酸。如本文所用, “O-连接的 α -氨基酸”是指经由羟基从其主链羧酸基团附接至所指示部分的 α -氨基酸。当 α -氨基酸以O-连接的 α -氨基酸形式附接时, 不存在作为来自其主链羧酸基团的羟基的一部分的氢, 并且 α -氨基酸经由氧附接。在一些实施方案中, 在 R^2 或 R^3 的 C_{1-4} 烷基上取代的O-连接的 α -氨基酸可为O-连接的-L- α -氨基酸。在其他实施方案中, 在 R^2 或 R^3 的 C_{1-4} 烷基上取代的O-连接的 α -氨基酸可为O-连接的-D- α -氨基酸。O-连接的 α -氨基酸的示例在此处相对于 R^8 示出。可存在于 R^2 或 R^3 的取代的 C_{1-4} 烷基上的前药部分的另一个示例是O-羧基。在一些实施方案中, R^2 和 R^3 中的一者可为未取代的 C_{1-4} 烷基(诸如, 甲基);并且 R^2 和 R^3 中的另一者可为O-羧基取代的 C_{1-4} 烷基。例如, O-羧基取代的 C_{1-4} 烷基可具有结构 $-(CH_2)_4-OC(=O)$ (未取代的 C_{1-4} 烷基)。如本文所述, R^2 或 R^3 的 C_{1-4} 烷基可被磷酸根取代。例如, 当 R^2 或 R^3 是被磷酸根取代的 C_{1-4} 烷基时, R^2 或 R^3 可为 $-CH_2-O-P(=O)(O^-)_2$ 或 $-CH_2-O-P(=O)(OH)_2$ 。

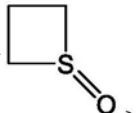
[0089] 如本文所提供的, R^2 和 R^3 可连同 R^2 和 R^3 所附接的碳合在一起形成未取代或取代的

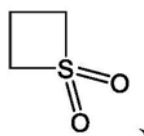
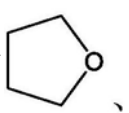
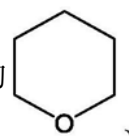
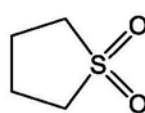
单环 C_{3-6} 环烷基、或未取代或取代的单环3-6元杂环基,当 C_{3-6} 环烷基和3-6元杂环基被取代时,它们独立地被1或2个选自卤素和羟基的取代基取代。在一些实施方案中, R^2 和 R^3 可连同 R^2 和 R^3 所附接的碳合在一起形成未取代的单环 C_{3-6} 环烷基。在其他实施方案中, R^2 和 R^3 可连同 R^2 和 R^3 所附接的碳合在一起形成取代的单环 C_{3-6} 环烷基。 C_{3-6} 环烷基可为未取代或取代的环丙基、未取代或取代的环丁基、未取代或取代的环戊基、或未取代或取代的环己基。当 C_{3-6} 环烷基被取代时, C_{3-6} 环烷基可被取代1次、2次或3次或更多次。当存在2个或更多个取代基时,这些取代基可全部相同或者可存在至少不同的取代基。例如,在一些实施方案中, C_{3-6} 环烷基可被1或2个卤素(诸如1或2个氟取代基)取代。在其他实施方案中, C_{3-6} 环烷基可被羟基取代。示例性 C_{3-6} 环烷基包括未取代的环丙基、未取代的环丁基、未取代的环戊基、未取代的环己基、氟取代的环丙基、氟取代的环丁基、氟取代的环戊基、氟取代的环己基、羟基取代的

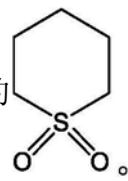
环丙基、羟基取代的环丁基、羟基取代的环戊基、羟基取代的环己基、



[0090] 在一些实施方案中, R^2 和 R^3 可连同 R^2 和 R^3 所附接的碳合在一起形成未取代的单环3-6元杂环基。在一些实施方案中, R^2 和 R^3 可连同 R^2 和 R^3 所附接的碳合在一起形成取代的单环3-6元杂环基。例如, R^2 和 R^3 可连同 R^2 和 R^3 所附接的碳合在一起形成未取代或取代的单环3元杂环基、未取代或取代的单环4元杂环基、未取代或取代的单环5元杂环基、或未取代或取代的单环6元杂环基。在一些实施方案中, R^2 和 R^3 可连同 R^2 和 R^3 所附接的碳合在一起形成未取代的含氧单环3-6元杂环基。在其他实施方案中, R^2 和 R^3 可连同 R^2 和 R^3 所附接的碳合在一起形成未取代的含氮单环3-6元杂环基。合适的单环3-6元杂环基包括但不限于未取代或取

代的氧杂环丁烷、未取代或取代的硫化环丙烷、未取代或取代的  未取代或取代的

 未取代或取代的  未取代或取代的  未取代或取代的 

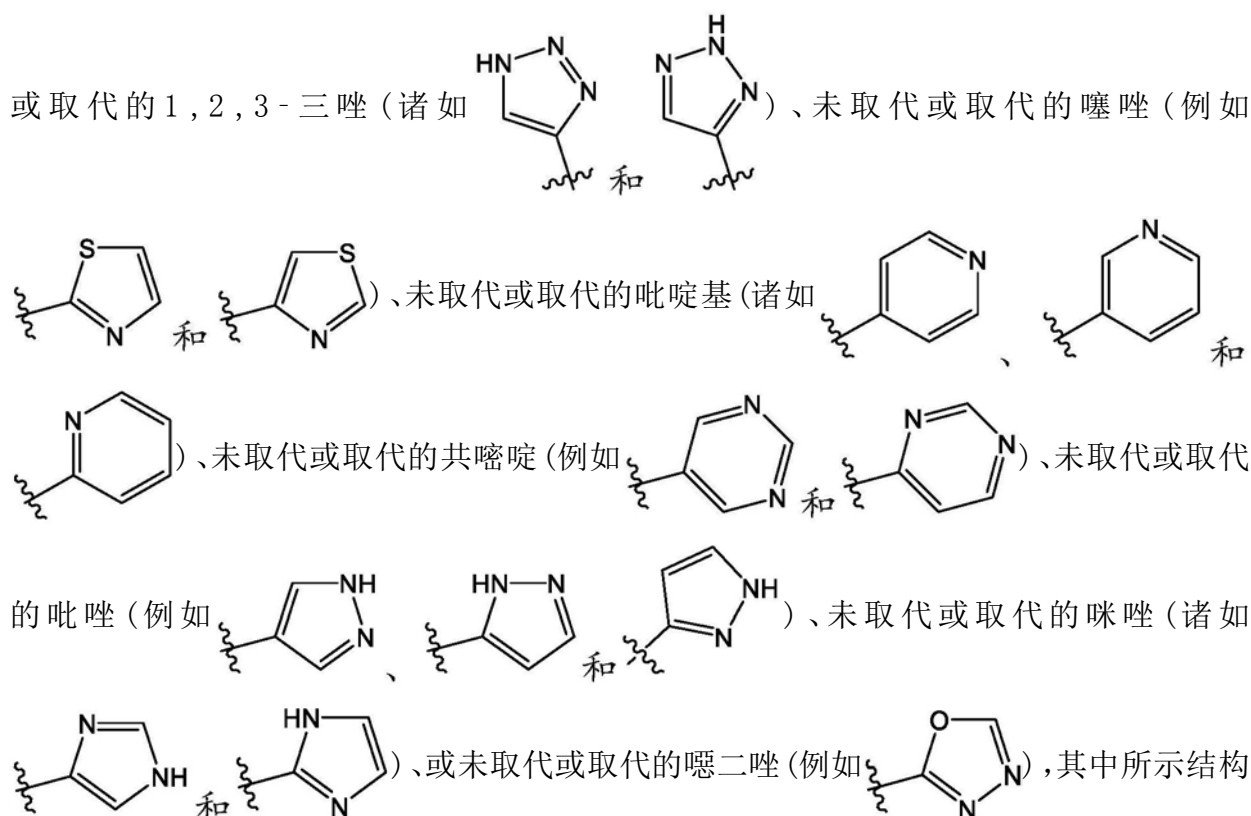
和未取代或取代的  在一些实施方案中, R^2 和 R^3 可连同 R^2 和 R^3 所附接的碳合在一起形



[0091] 各种不饱和取代基可存在于 R^1 处。如本文所述, R^1 可为取代或未取代的。在一些实施方案中, R^1 可为未取代的 C_2 烯基。在其他实施方案中, R^1 可为取代的 C_2 烯基,该烯基可被一个或多个独立地选自以下的取代基取代:卤素、未取代的 C_{1-4} 卤代烷基、未取代的 C_{1-4} 羟烷基、未取代的单环 C_{3-6} 环烷基和羟基取代的单环 C_{3-6} 环烷基。在一些实施方案中, R^1 可为未取

代的 C_2 炔基。在其他实施方案中, R^1 可为取代的 C_2 炔基。 C_2 炔基可被独立地选自以下的取代基取代一次或多次:卤素、未取代的 C_{1-4} 卤代烷基、未取代的 C_{1-4} 羟烷基、未取代的单环 C_{3-6} 环烷基和羟基取代的单环 C_{3-6} 环烷基。例如, C_2 炔基可被未取代的单环 C_{3-6} 环烷基取代一次,或者 C_2 炔基可被未取代的 C_{1-4} 卤代烷基取代一次。在一些实施方案中, R^1 可为未取代的 C_{1-4} 卤代烷基,例如 CF_3 。

[0092] 如本文所述,若干环状部分可存在于 R^1 处。在一些实施方案中, R^1 可为未取代的单环杂芳基。在其他实施方案中, R^1 可为取代的单环杂芳基。若干合适的单环杂芳基在本文中有所描述。在一些实施方案中, R^1 可为未取代或取代的含氮单环杂芳基,例如 R^1 可为未取代

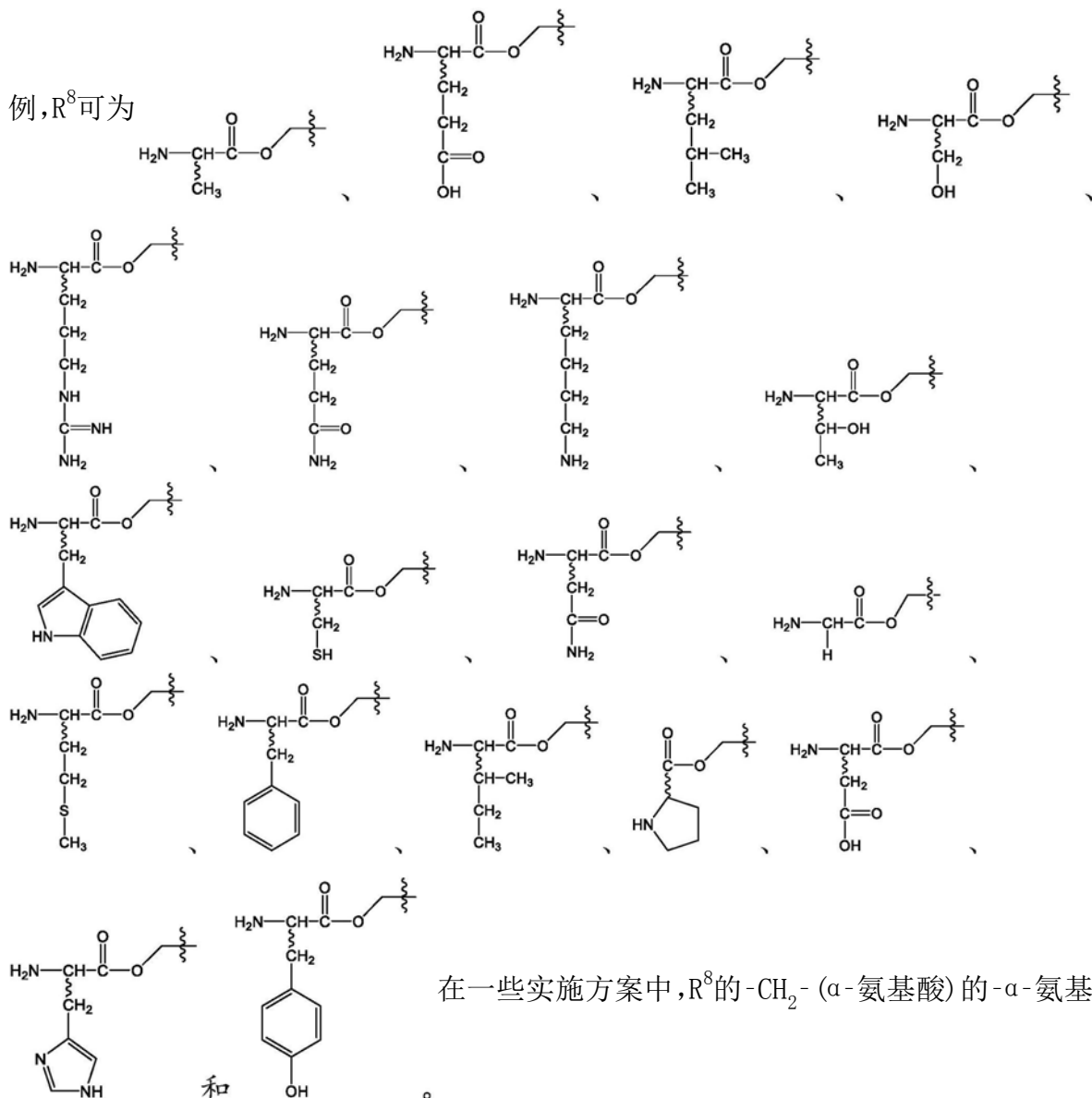


中的每一个结构可为未取代或取代的(包括氮上的氢可被非氢取代基替代的情况)。在一些实施方案中, R^1 可为未取代的双环杂芳基。在其他实施方案中, R^1 可为取代的双环杂芳基。本文提供了示例性二环杂芳基,并且包括苯并咪唑。在一些实施方案中, R^1 可为未取代的单环杂环基。在其他实施方案中, R^1 可为取代的单环杂环基。合适的单环杂环基的若干示例在本文中有所描述。在一些实施方案中, R^1 可为未取代或取代的2-氧代-1H-吡啶基。当 R^1 的环状部分被取代时,可存在各种取代基。可存在于 R^1 的单环杂芳基上的取代基的示例包括以下取代基:未取代的 C_{1-4} 烷基、未取代的环丙基和未取代的环丁基。

[0093] 若干取代基可存在于 R^8 处。在一些实施方案中, R^8 可为氢。在其他实施方案中, R^8 可为 $-CH_2OC(=O)-$ (未取代的 C_{1-4} 烷基)。例如, R^8 可为新戊酰氧基甲基(POM)。在其他实施方案中, R^8 可为 $-CH_2OC(=O)-O-$ (未取代的 C_{1-4} 烷基),诸如异丙氧基羰氧基甲基(POC)。在另外的实施方案中, R^8 可为 $-CH_2-$ (α -氨基酸)。合适的 α -氨基酸包括但不限于丙氨酸、天冬酰胺、天冬氨酸、半胱氨酸、谷氨酸、谷氨酰胺、甘氨酸、脯氨酸、丝氨酸、酪氨酸、精氨酸、组氨酸、异亮氨酸、亮氨酸、赖氨酸、甲硫氨酸、苯丙氨酸、苏氨酸、色氨酸和缬氨酸。当 R^8 包含 α -氨基酸

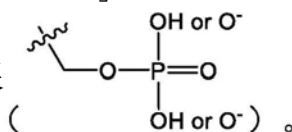
时,羧酸部分为连接至-CH₂-(α-氨基酸)的-CH₂的部分,并且羧酸的氢不存在。作为一些示

例, R^8 可为



为L- α -氨基酸。在其他实施方案中，R⁸的-CH₂- (α -氨基酸)的- α -氨基酸可为D- α -氨基酸。在

一些实施方案中, R⁸可为-CH₂-磷酸根



[0094] 式(I)的化合物连同其药学上可接受的盐可具有多种结构。在一些实施方案中, R^1 可为未取代或取代的 C_2 烯基、未取代或取代的 C_2 炔基、未取代或取代的单环杂芳基、未取代或取代的双环杂芳基、或未取代或取代的单环杂环基, 其中当 C_2 烯基、 C_2 炔基、未取代的 C_{1-4} 卤代烷基和单环杂芳基被取代时, C_2 烯基、 C_2 炔基和单环杂芳基独立地被一个或多个选自以下项的取代基取代: 卤素、未取代的 C_{1-4} 烷基、未取代的 C_{1-4} 卤代烷基、未取代的 C_{1-4} 羟烷基、未取代的单环 C_{3-6} 环烷基和羟基取代的单环 C_{3-6} 环烷基; R^2 和 R^3 可独立地选自氢、未取代或取代的 C_{1-4} 烷基、未取代的 C_{1-4} 卤代烷基、未取代或取代的单环 C_{3-6} 环烷基、未取代或取代的单环 3-6 元杂环基、未取代的 C_{1-4} 羟烷基和未取代的 C_{1-5} 烷氧基烷基, 其中当单环 C_{3-6} 环烷基和单环 3-6 杂环基被取代时, 单环 C_{3-6} 环烷基和单环 3-6 杂环基独立地被一个或多个选自卤素

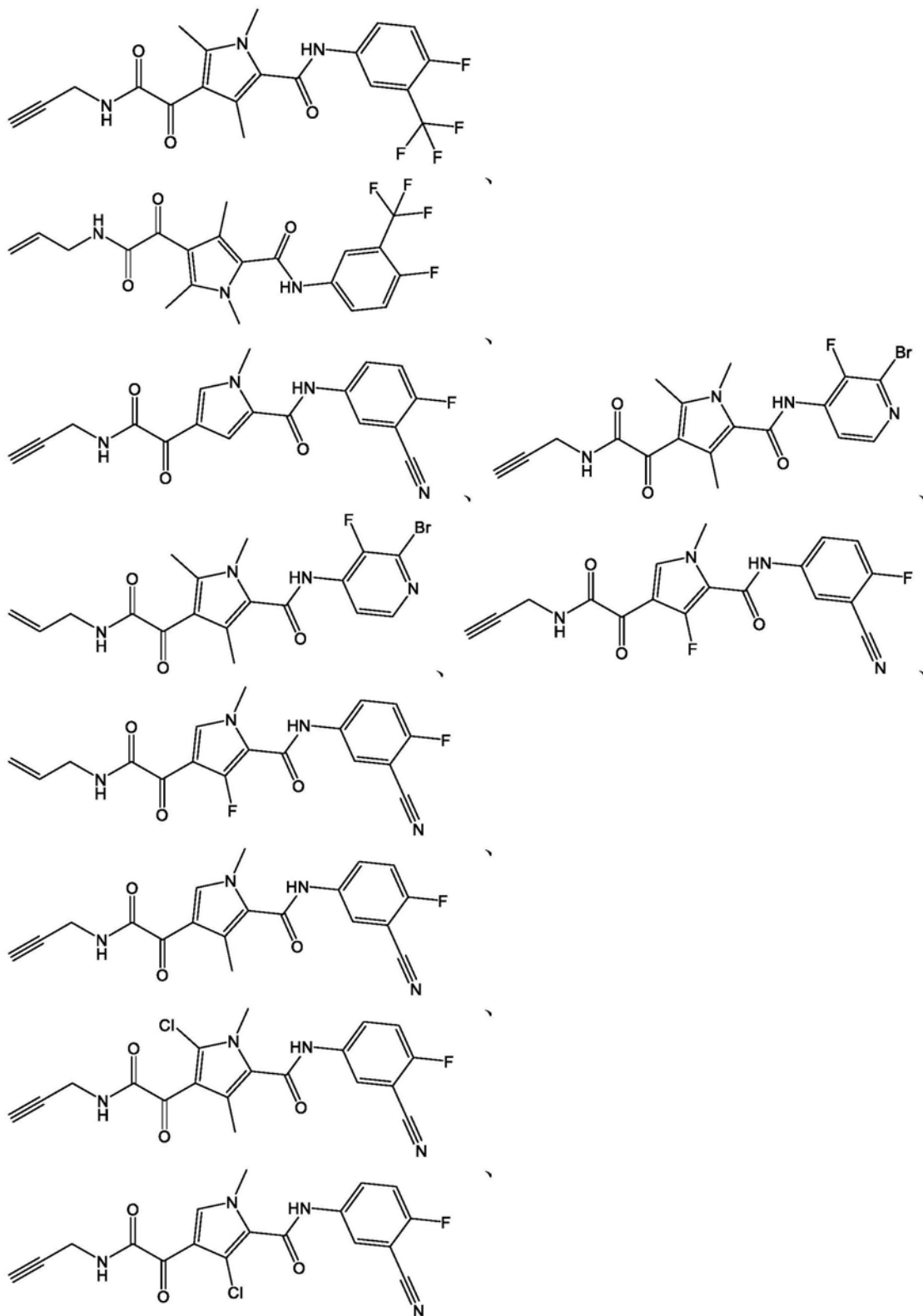
或羟基的取代基取代,并且其中当 C_{1-4} 烷基被取代时, C_{1-4} 烷基被一个或多个选自以下项的取代基取代:磷酸根、0-连接的 α -氨基酸和0-羧基,前提条件是 R^2 和 R^3 中的至少一者不是氢; R^4 和 R^5 可独立地为氢、卤素、未取代的 C_{1-4} 烷基、氘代 C_{1-4} 烷基或未取代的 C_{2-4} 烯基; R^6 可为氢、未取代的 C_{1-4} 烷基、氘代 C_{1-4} 烷基或未取代的 C_{3-4} 烯基;并且前提条件是 R^4 、 R^5 和 R^6 中的至少一者不是氢; Y^1 可为 CR^A 或N; R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 和 R^{7d} 可独立地为氢、卤素、未取代的 C_{1-4} 卤代烷基、氰基或未取代的 C_{1-4} 烷氧基; R^8 可为氢、 $-CH_2OC(=O)-$ (未取代的 C_{1-4} 烷基)、 $-CH_2OC(=O)-O-$ (未取代的 C_{1-4} 烷基)、 $-CH_2-$ (α -氨基酸)或 $-CH_2-$ 磷酸根;并且 R^A 可为氢、卤素、未取代的 C_{1-4} 卤代烷基或氰基。就该段落而言,当 R^2 和 R^3 中的至少一者不为氢时,假设 R^2 和 R^3 的以下情况: R^2 和 R^3 可各自为(1)未取代的 C_{1-4} 烷基,诸如甲基;(2)被磷酸根、0-连接的 α -氨基酸或0-羧基取代的 C_{1-4} 烷基,例如, $-O(C=O)$ (未取代的 C_{1-4} 烷基);(3)未取代的 C_{1-4} 卤代烷基(例如, CF_3);(4)未取代的环丙基和(5)未取代的 C_{1-4} 羟烷基(诸如 $-CH_2OH$)。

[0095] 在其他实施方案中, R^1 可为未取代或取代的 C_2 烯基、未取代或取代的 C_2 炔基、未取代或取代的单环杂芳基、未取代或取代的双环杂芳基、或未取代或取代的单环杂环基,其中当 C_2 烯基、 C_2 炔基、未取代的 C_{1-4} 卤代烷基和单环杂芳基被取代时, C_2 烯基、 C_2 炔基和单环杂芳基独立地被一个或多个选自以下项的取代基取代:卤素、未取代的 C_{1-4} 烷基、未取代的 C_{1-4} 卤代烷基、未取代的 C_{1-4} 羟烷基、未取代的单环 C_{3-6} 环烷基和羟基取代的单环 C_{3-6} 环烷基; R^2 和 R^3 可连同 R^2 和 R^3 所附接的碳合在一起形成未取代或取代的单环 C_{3-6} 环烷基、或未取代或取代的单环3-6元杂环基,其中当 C_{3-6} 环烷基和3-6元杂环基被取代时, C_{3-6} 环烷基和3-6元杂环基独立地被1或2个选自卤素和羟基的取代基取代; R^4 和 R^5 可独立地为氢、卤素、未取代的 C_{1-4} 烷基、氘代 C_{1-4} 烷基或未取代的 C_{2-4} 烯基; R^6 可为氢、未取代的 C_{1-4} 烷基、氘代 C_{1-4} 烷基或未取代的 C_{3-4} 烯基;并且前提条件是 R^4 、 R^5 和 R^6 中的至少一者不是氢; Y^1 可为 CR^A 或N; R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 和 R^{7d} 可独立地为氢、卤素、未取代的 C_{1-4} 卤代烷基、氰基或未取代的 C_{1-4} 烷氧基; R^8 可为氢、 $-CH_2OC(=O)-$ (未取代的 C_{1-4} 烷基)、 $-CH_2OC(=O)-O-$ (未取代的 C_{1-4} 烷基)、 $-CH_2-$ (α -氨基酸)或 $-CH_2-$ 磷酸根;并且 R^A 可为氢、卤素、未取代的 C_{1-4} 卤代烷基或氰基。如本文所提供的, R^2 和 R^3 可连同 R^2 和 R^3 所附接的碳合在一起形成未取代的环丁基、氟取代的环丁基、羟基取代的环丁基、或未取代的氧杂环丁烷。

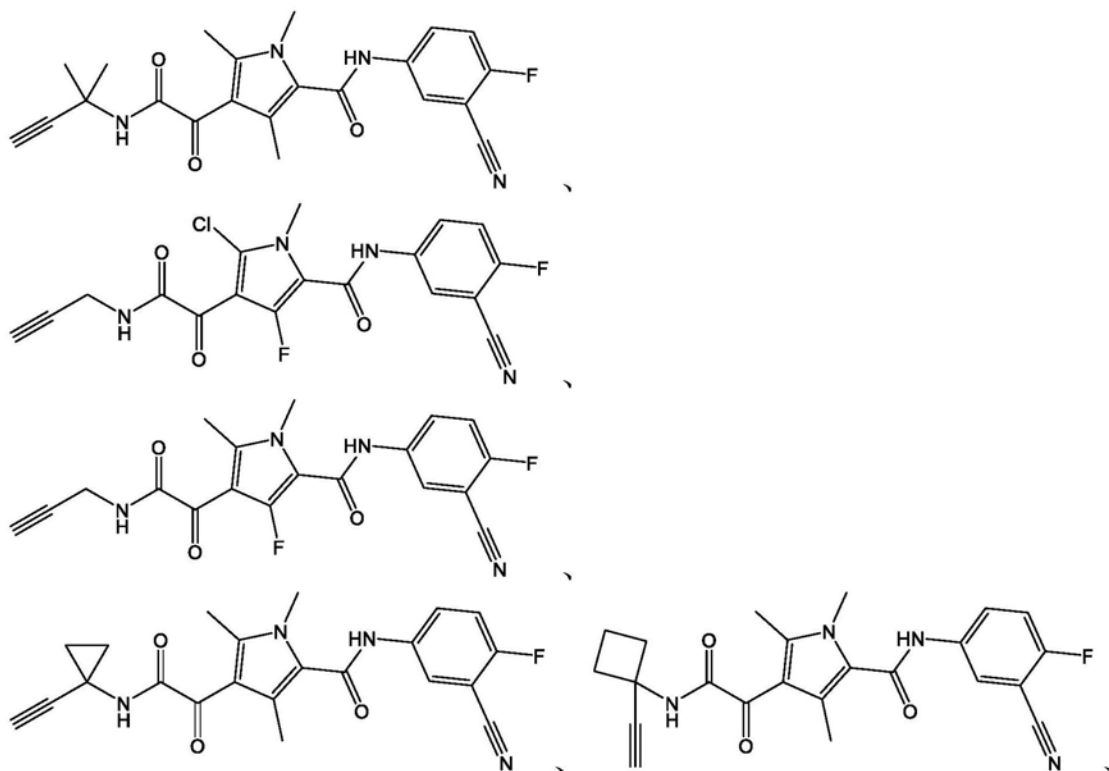
[0096] 在其他实施方案中, R^1 可为未取代或取代的 C_2 烯基、未取代或取代的 C_2 炔基、未取代的 C_{1-4} 卤代烷基、未取代或取代的单环杂芳基、未取代或取代的双环杂芳基、或未取代或取代的单环杂环基,其中当 C_2 烯基、 C_2 炔基和单环杂芳基被取代时, C_2 烯基、 C_2 炔基和单环杂芳基可独立地被一个或多个选自以下项的取代基取代:卤素、未取代的 C_{1-4} 烷基、未取代的 C_{1-4} 卤代烷基、未取代的 C_{1-4} 羟烷基、未取代的单环 C_{3-6} 环烷基和羟基取代的单环 C_{3-6} 环烷基; R^2 和 R^3 可独立地选自氢、未取代或取代的 C_{1-4} 烷基、未取代的 C_{1-4} 卤代烷基、未取代或取代的单环 C_{3-6} 环烷基、未取代或取代的单环3-6元杂环基、未取代的 C_{1-4} 羟烷基和未取代的 C_{1-5} 烷氧基烷基,其中当单环 C_{3-6} 环烷基和单环3-6元杂环基被取代时,单环 C_{3-6} 环烷基和单环3-6元杂环基可独立地被一个或多个选自卤素或羟基的取代基取代,并且其中当 C_{1-4} 烷基被取代时, C_{1-4} 烷基被一个或多个选自以下项的取代基取代:磷酸根、0-连接的 α -氨基酸和0-羧基;或者 R^2 和 R^3 可连同 R^2 和 R^3 所附接的碳合在一起形成未取代或取代的单环 C_{3-6} 环烷基、或未取代或取代的单环3-6元杂环基,其中当 C_{3-6} 环烷基和3-6元杂环基被取代时, C_{3-6} 环烷基和3-6元杂环基可独立地被1或2个选自卤素和羟基的取代基取代; R^5 可为氢、卤素、未取代的 C_{1-4} 烷

基或未取代的 C_{2-4} 烯基；并且 R^4 和 R^6 可合在一起形成未取代或取代的5-6元杂环； Y^1 可为 CR^A 或N(氮)； R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 和 R^{7d} 可独立地为氢、卤素、未取代的 C_{1-4} 卤代烷基、氰基或未取代的 C_{1-4} 烷氧基； R^8 可为氢、 $-CH_2OC(=O)-$ （未取代的 C_{1-4} 烷基）、 $-CH_2OC(=O)-O-$ （未取代的 C_{1-4} 烷基）、 $-CH_2-$ （ α -氨基酸）或 $-CH_2-$ 磷酸根；并且 R^A 可为氢、卤素、未取代的 C_{1-4} 卤代烷基或氰基。

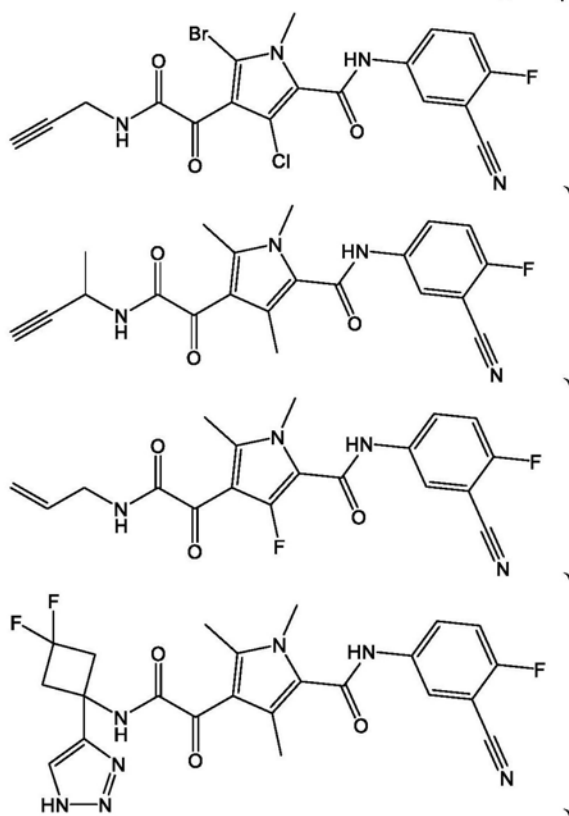
[0097] 式(I)的化合物或其药学上可接受的盐的示例包括下列化合物：

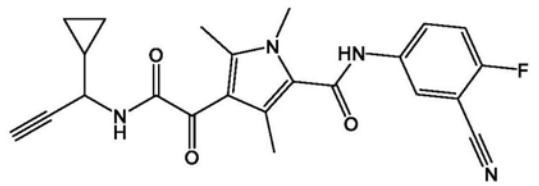
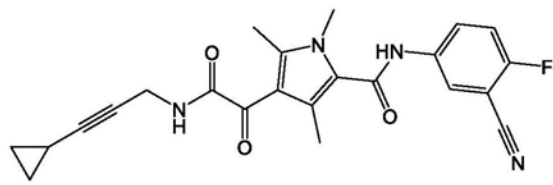
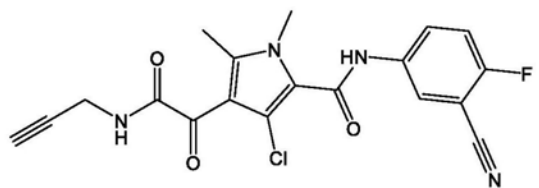
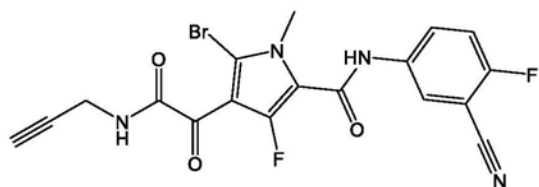


[0098]

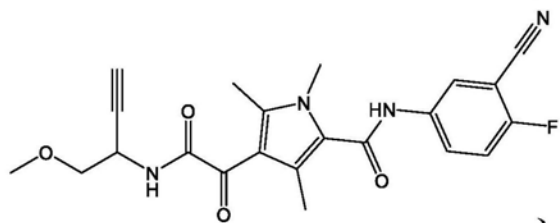
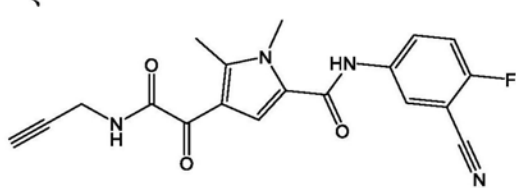
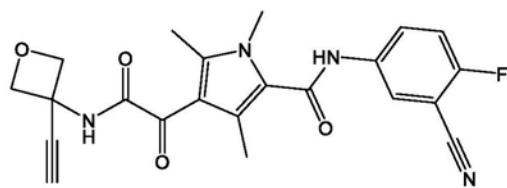
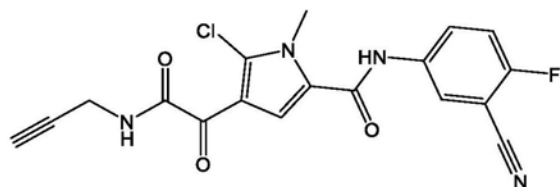
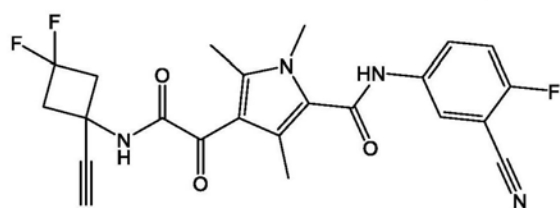


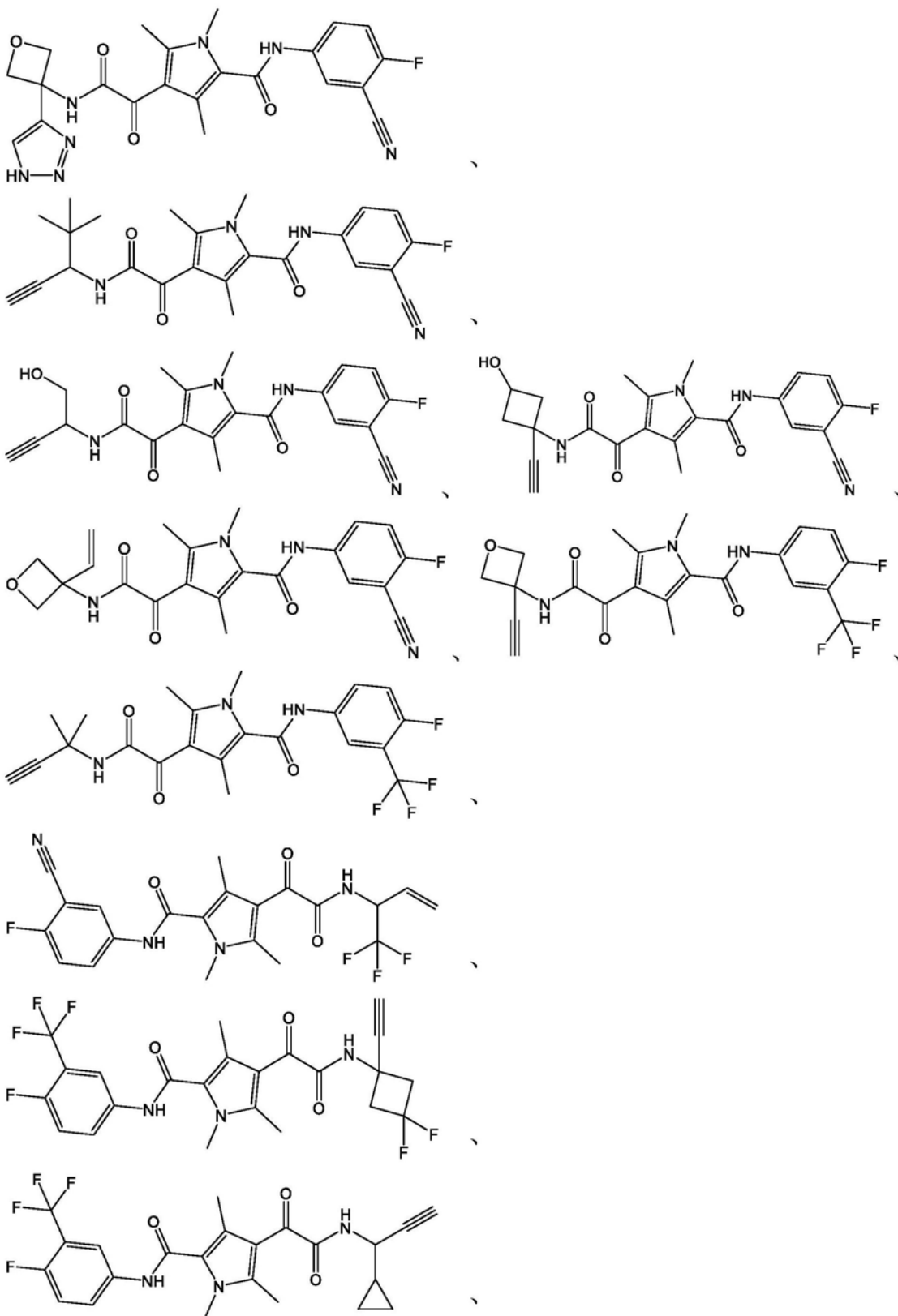
[0099]



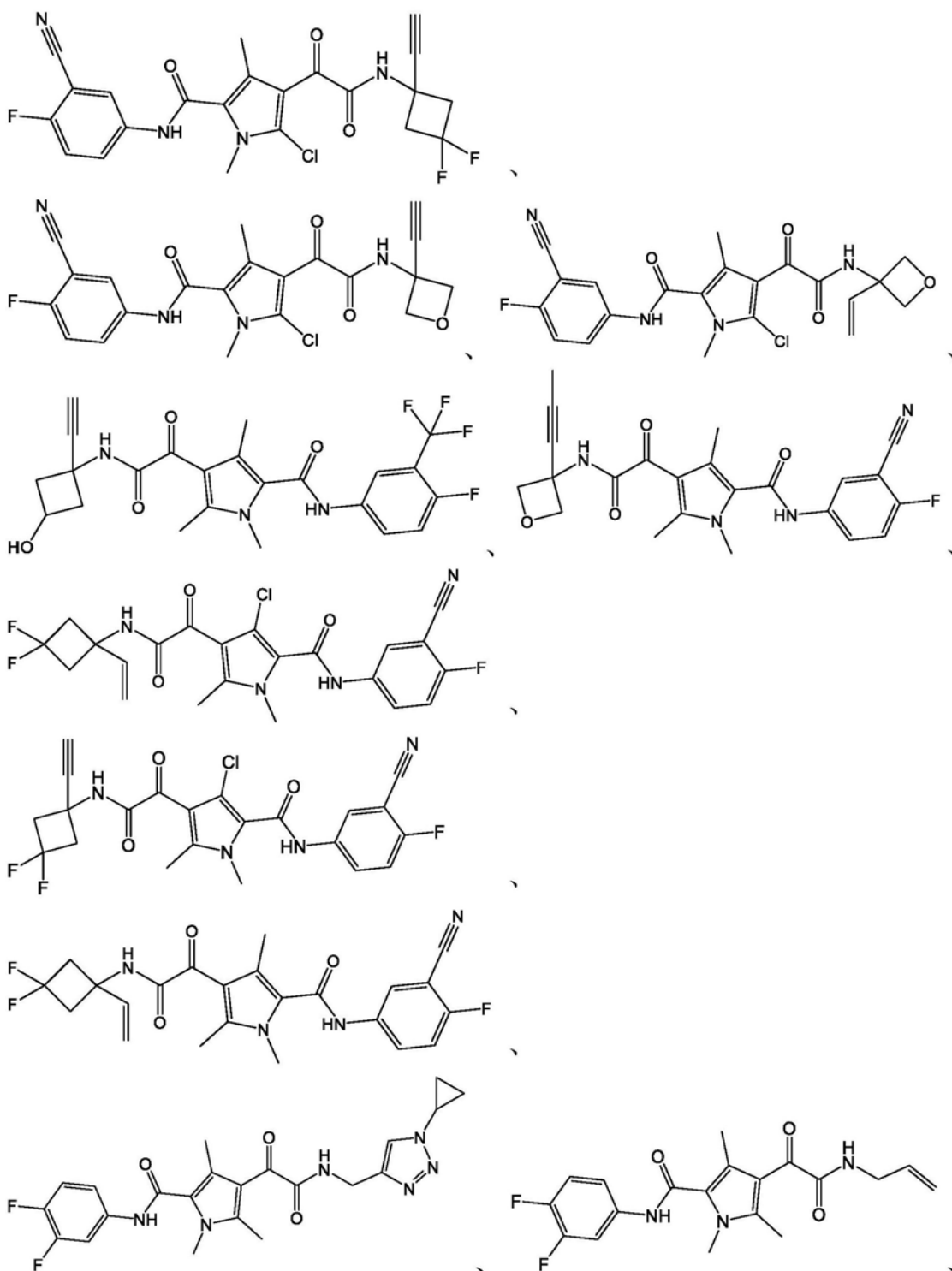


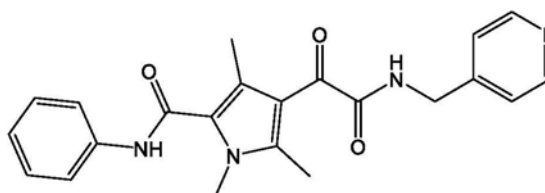
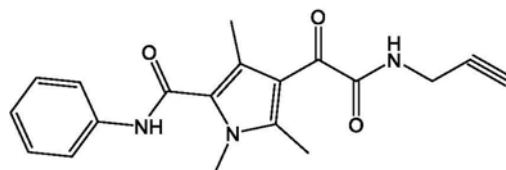
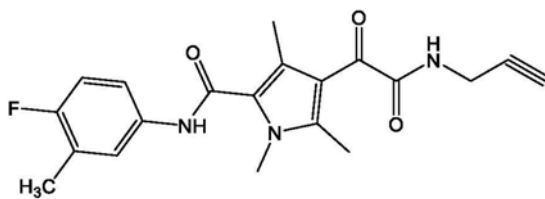
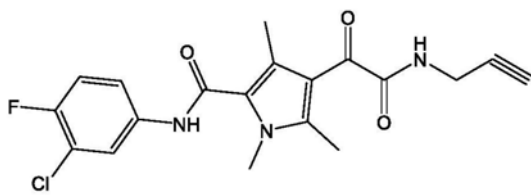
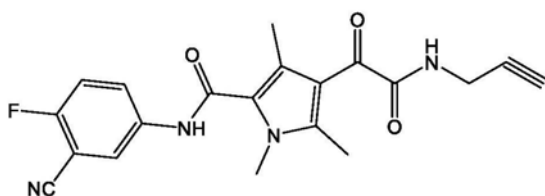
[0100]



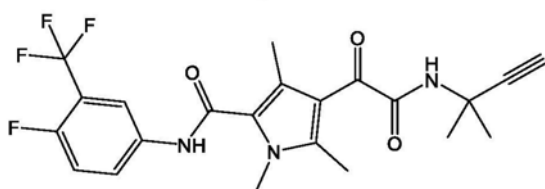
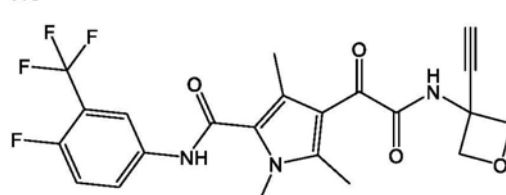
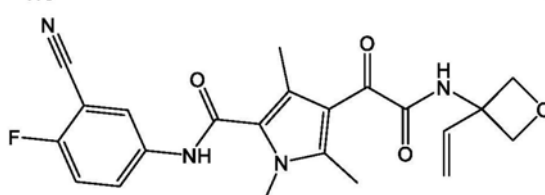
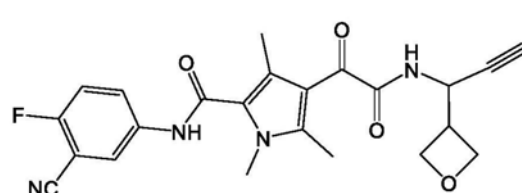
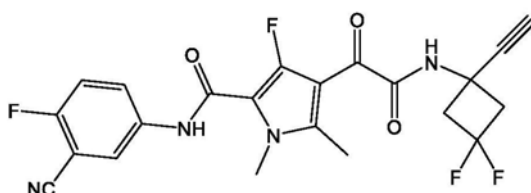
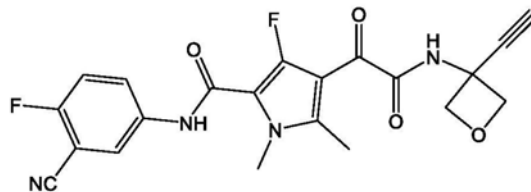
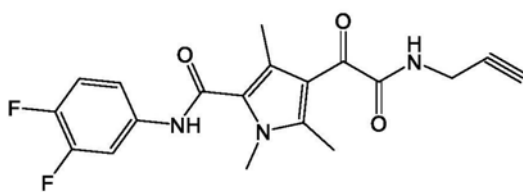


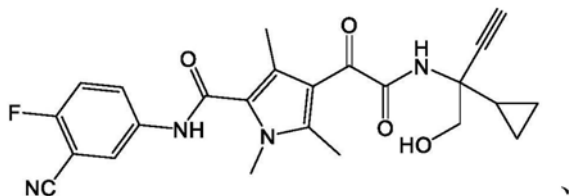
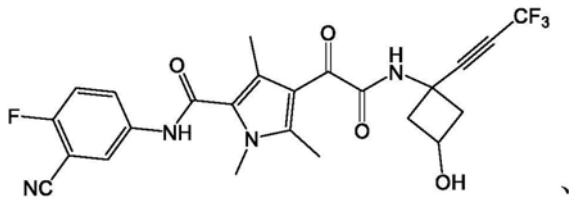
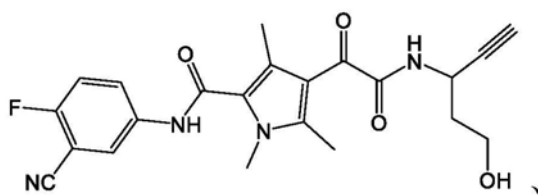
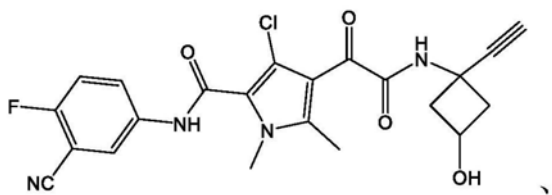
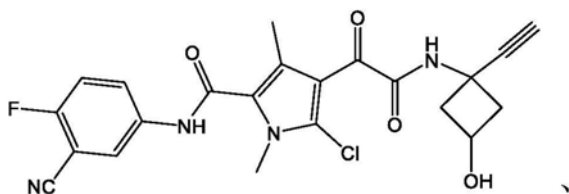
[0102]



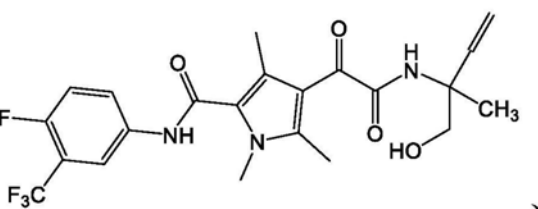
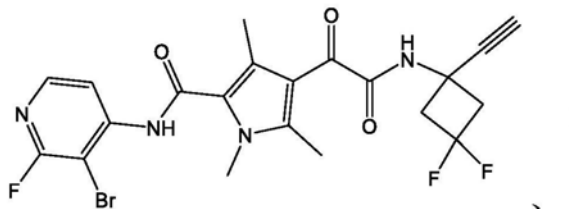
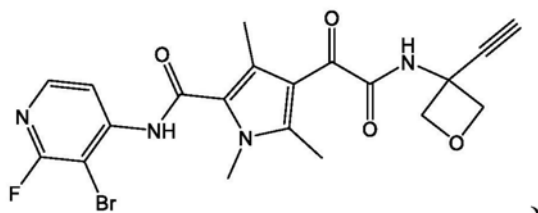
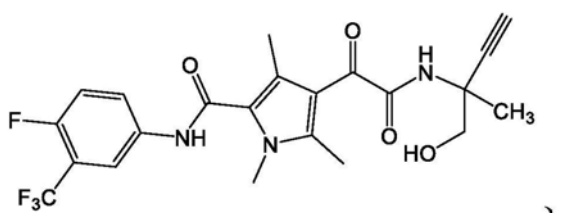
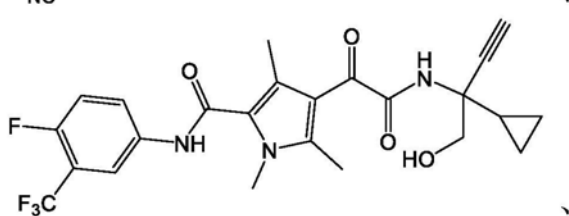
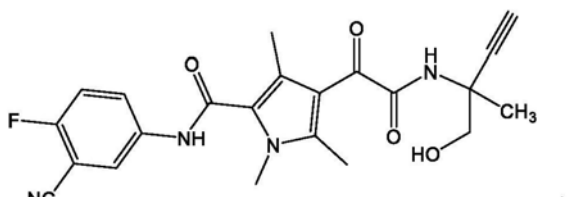


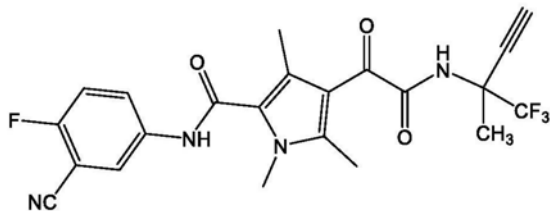
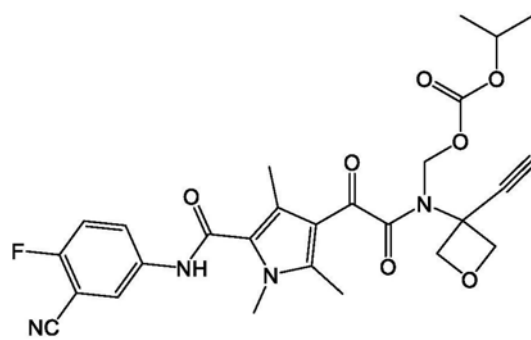
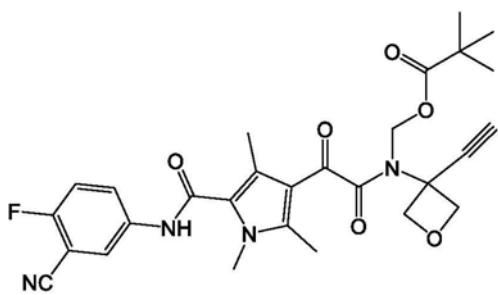
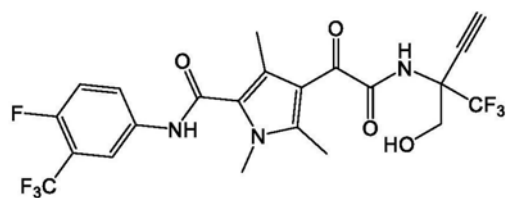
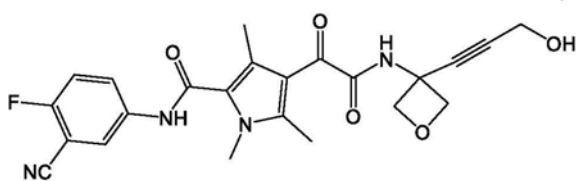
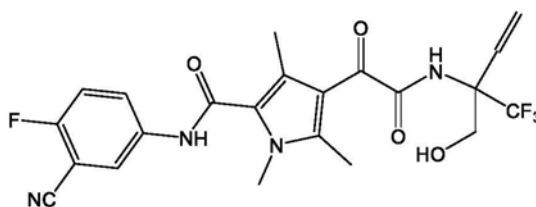
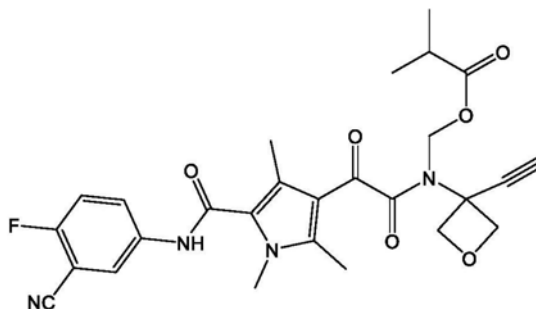
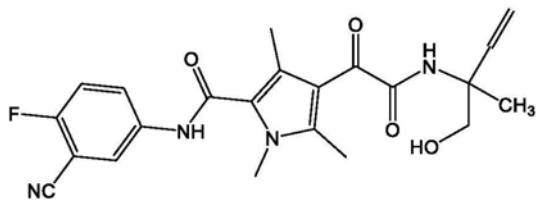
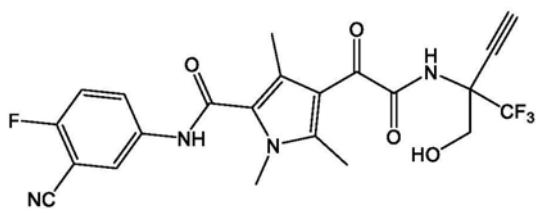
[0103]



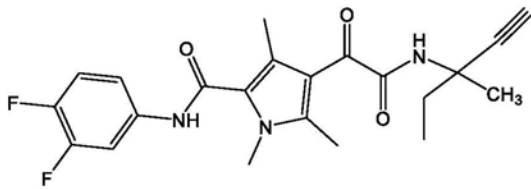
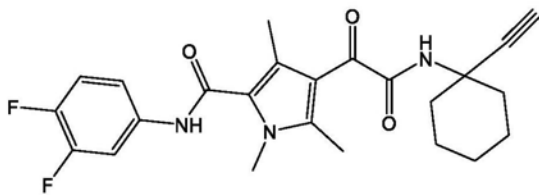
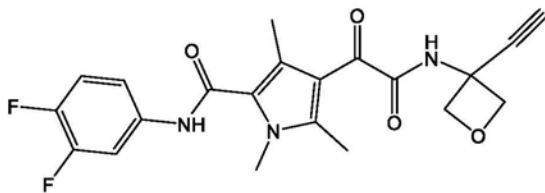
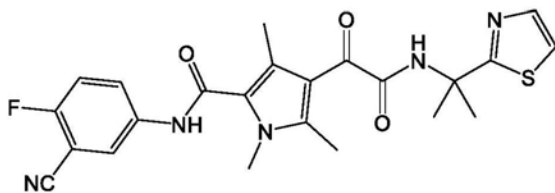
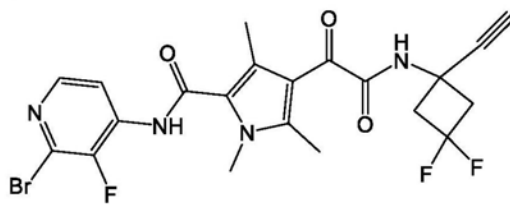
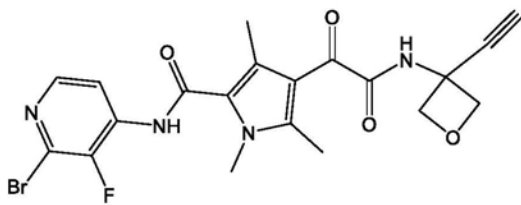
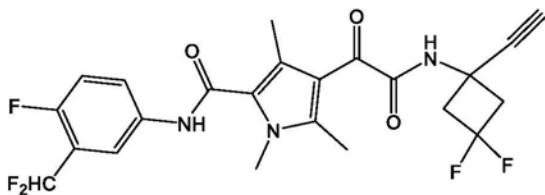
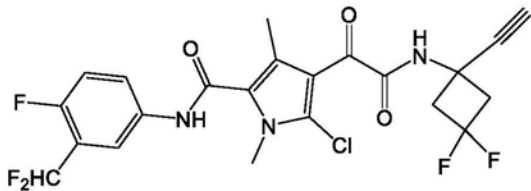
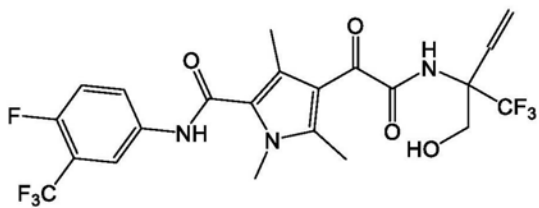


[0104]

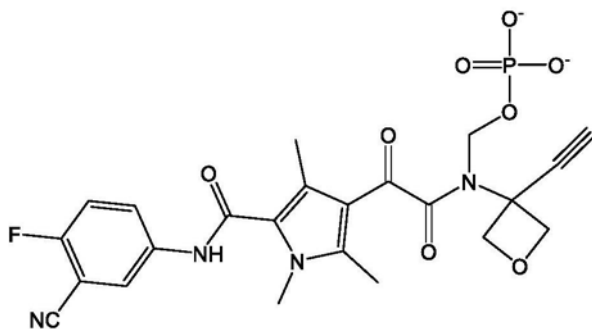
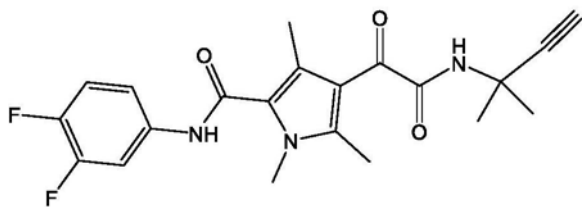
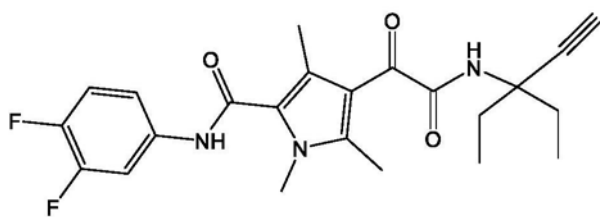




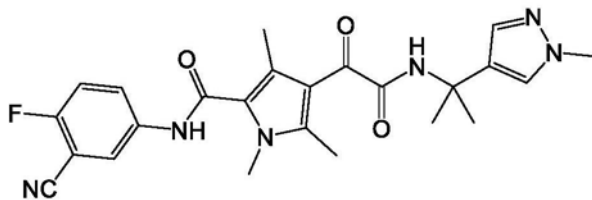
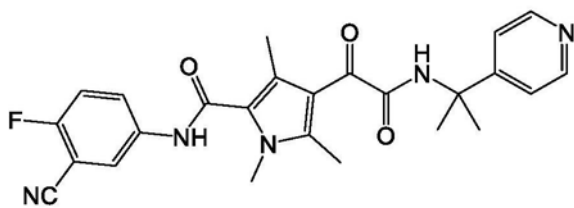
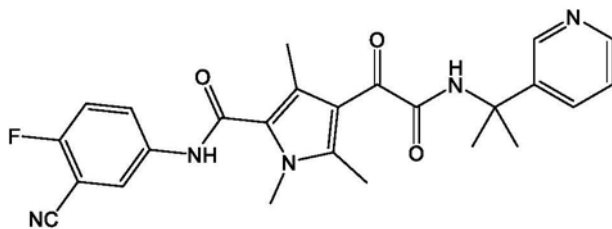
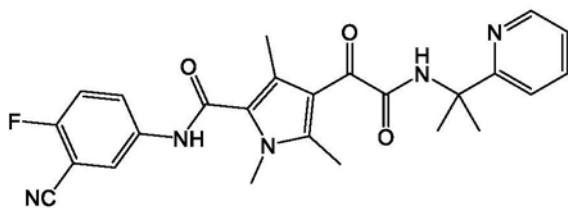
[0105]

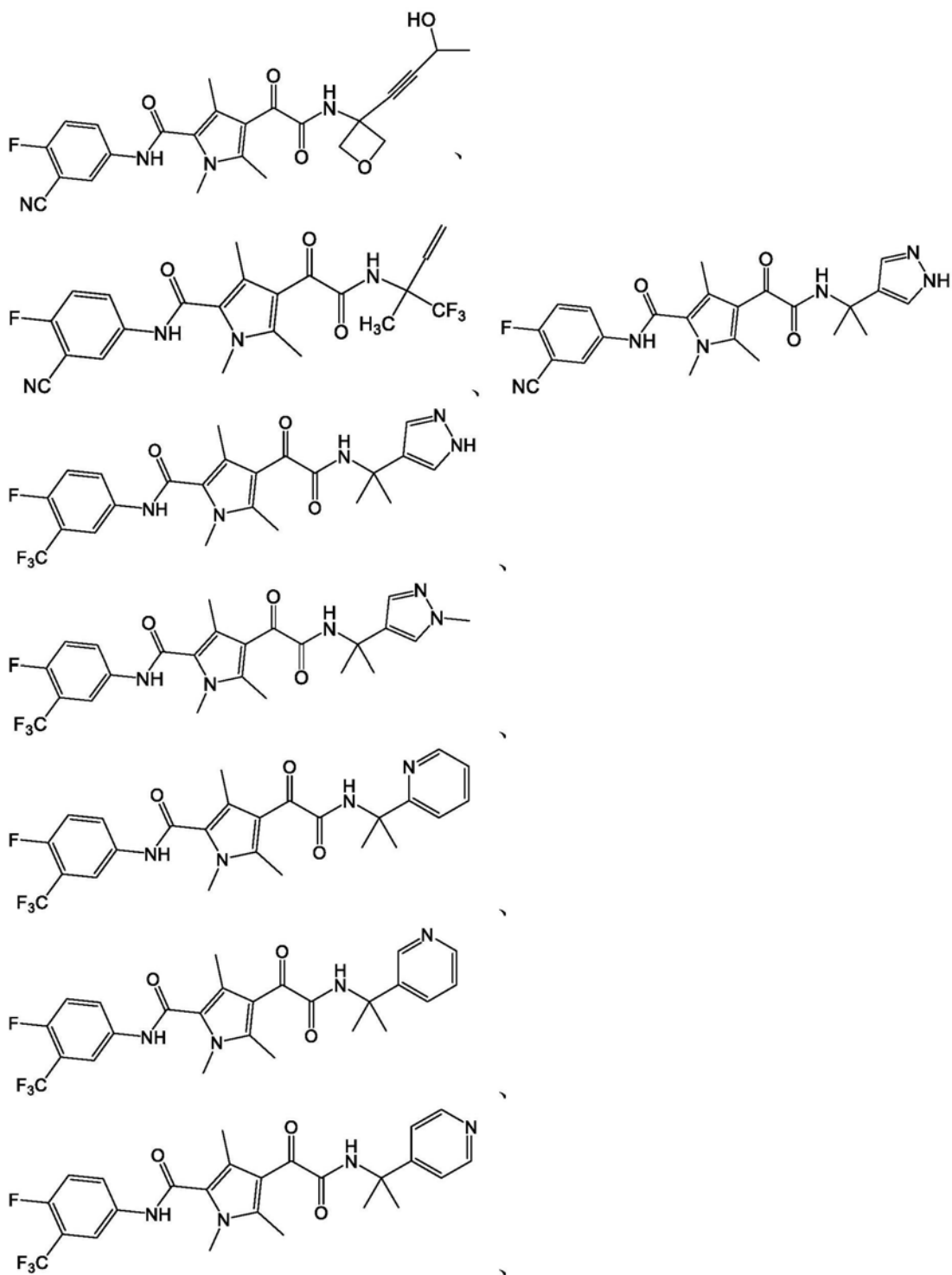


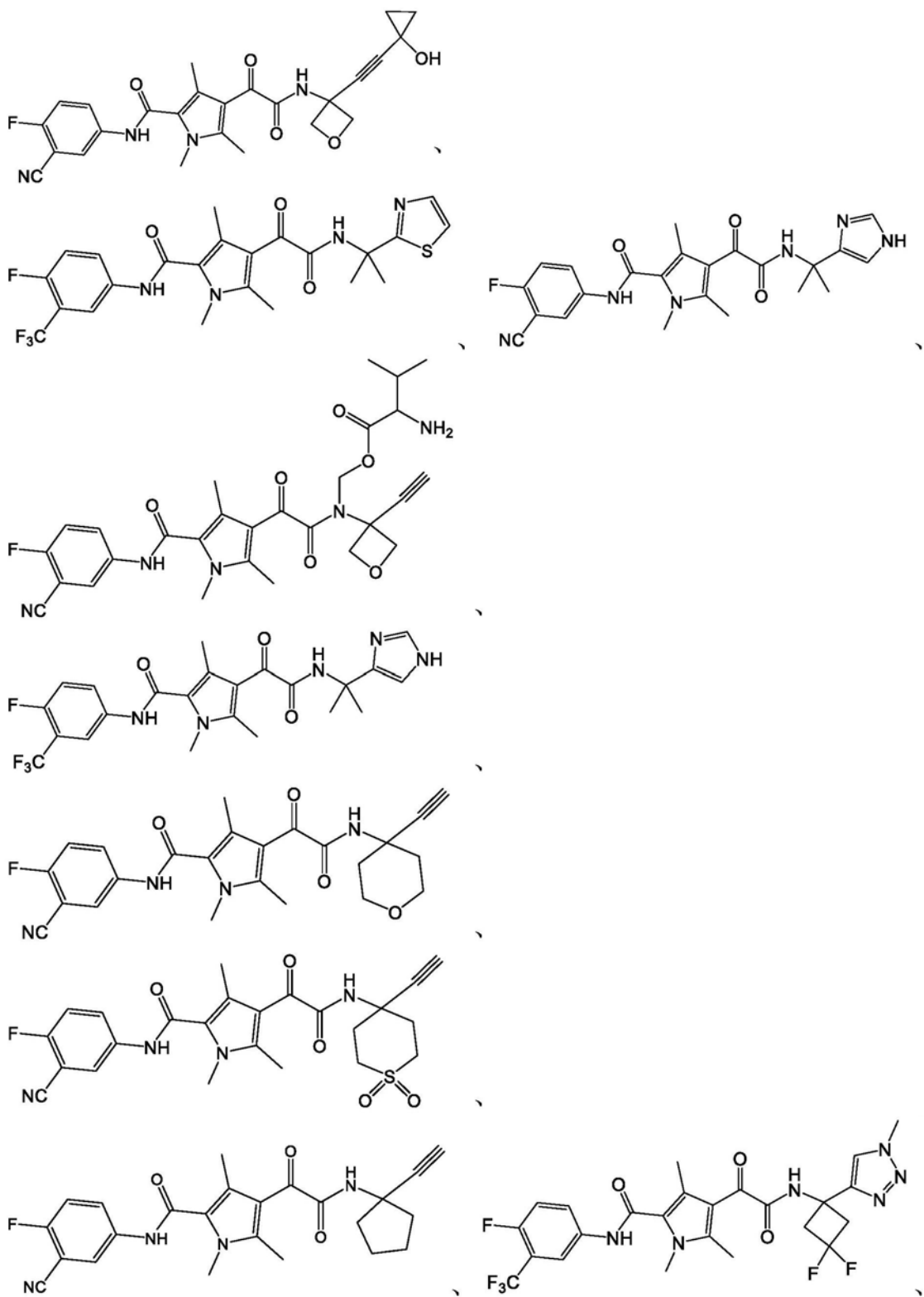
[0106]

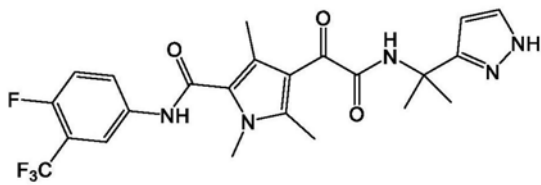
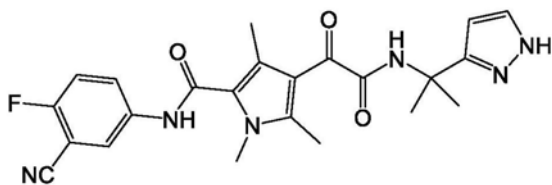
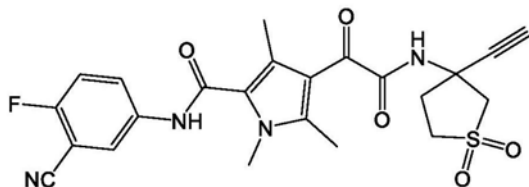
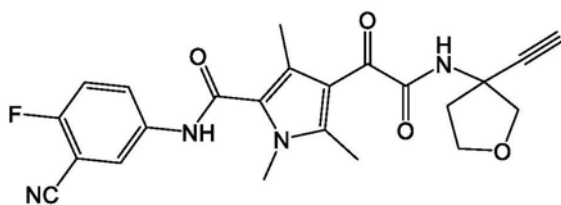


[0107]

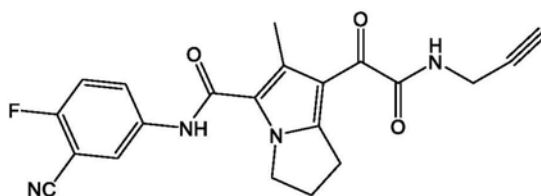
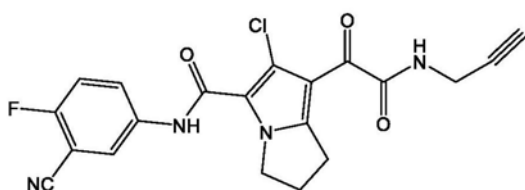
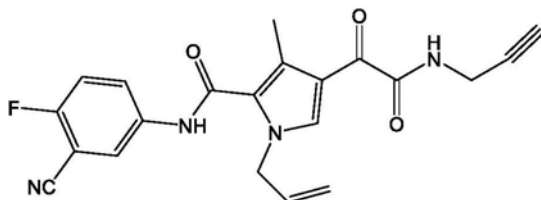
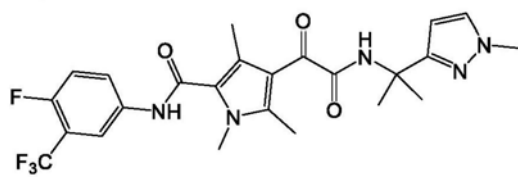
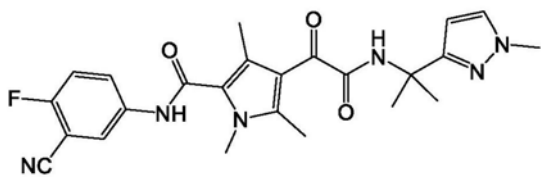


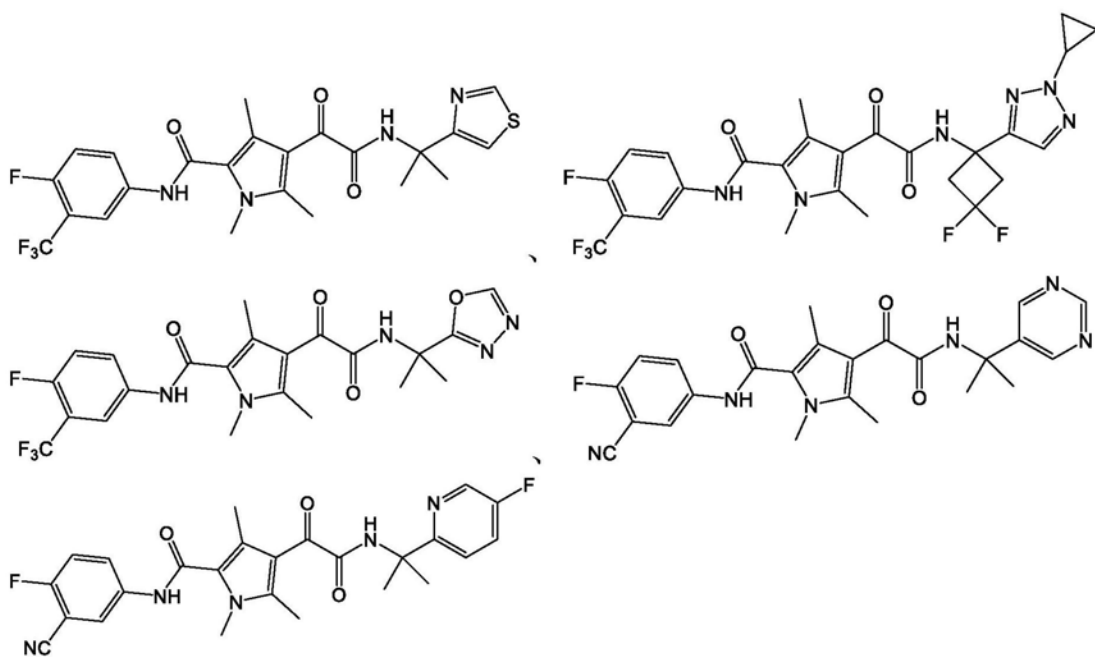




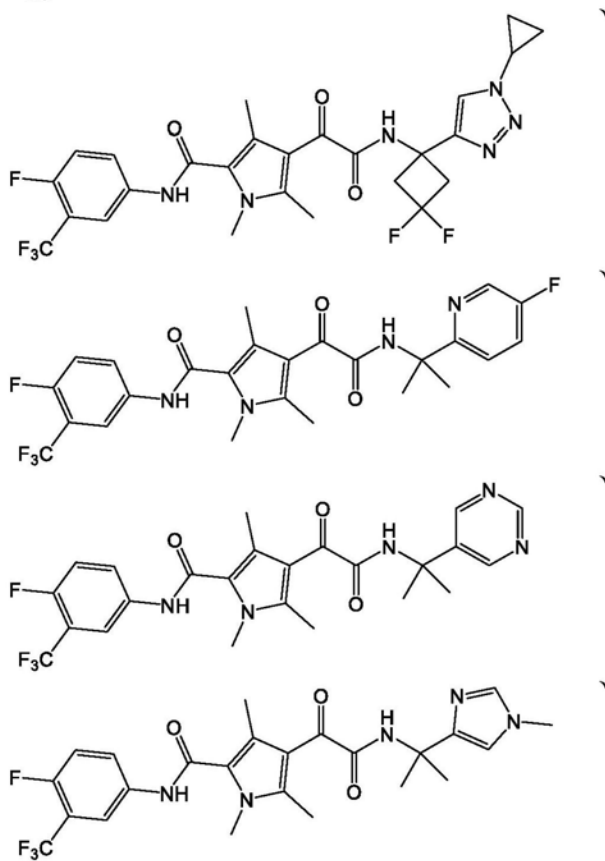


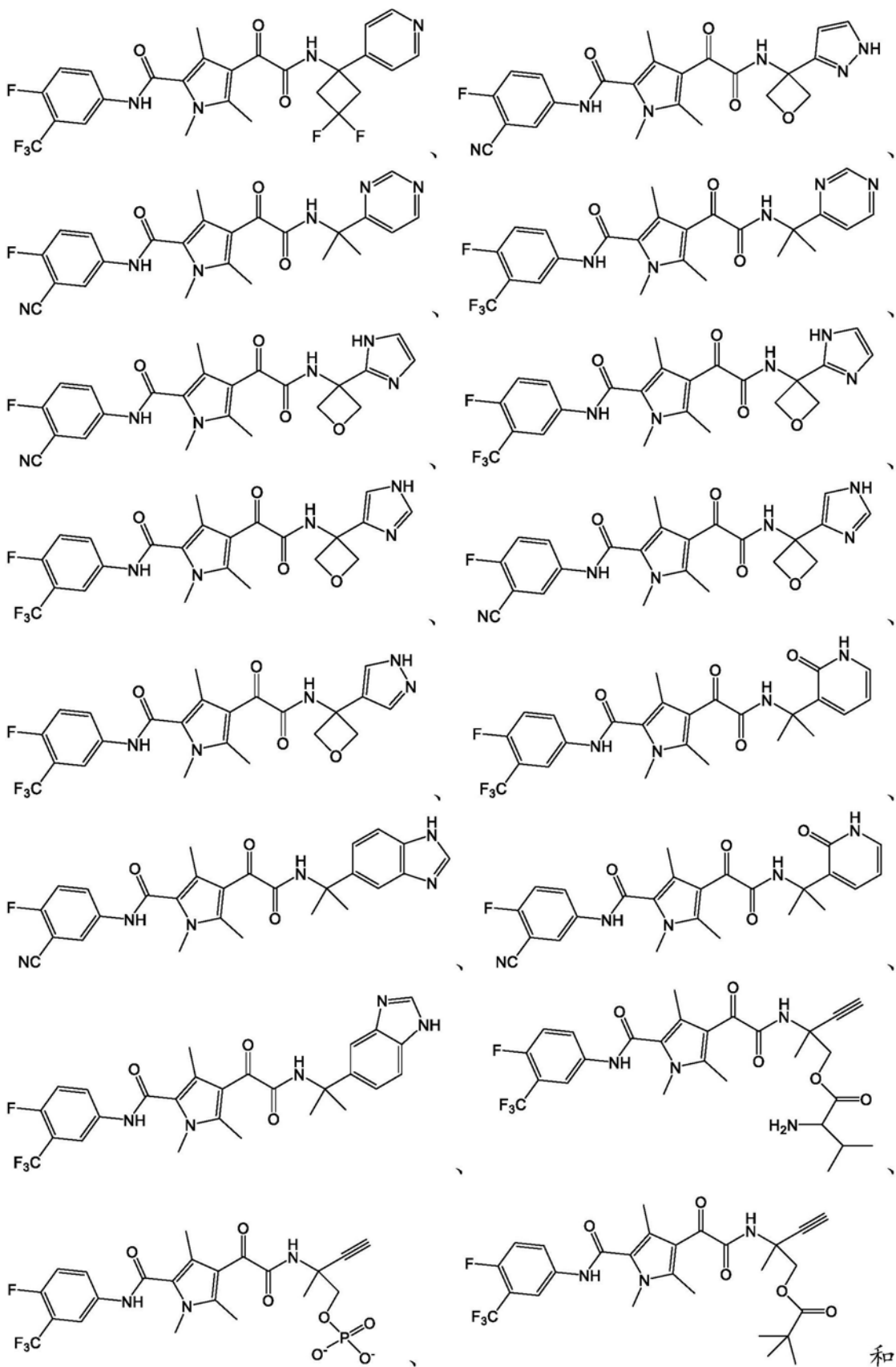
[0110]

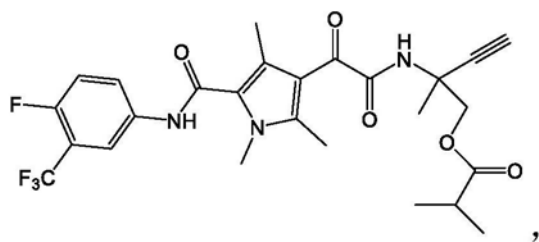




[0112]



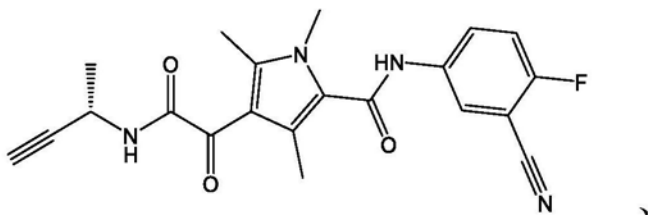
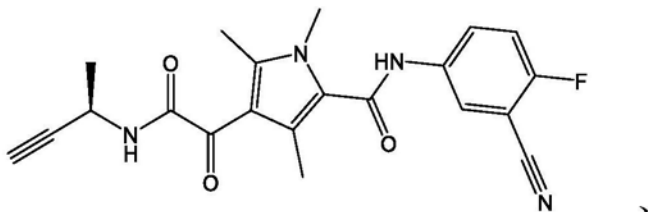




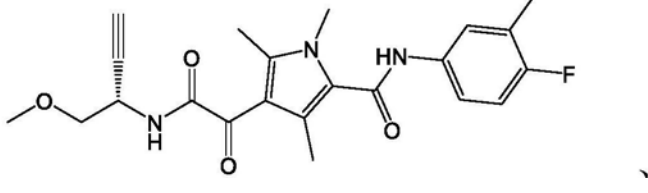
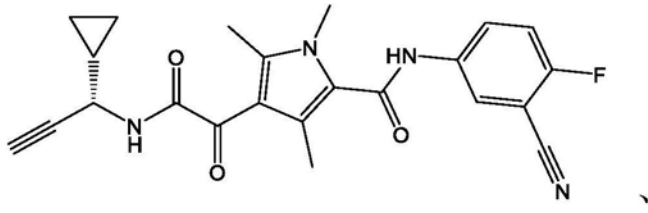
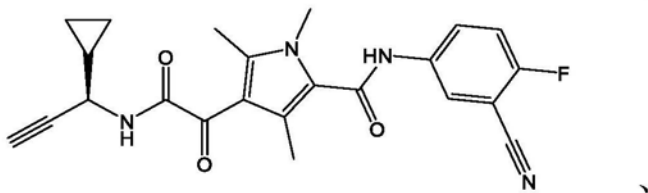
或前述化合物中的任一种化合物的药学上可接受

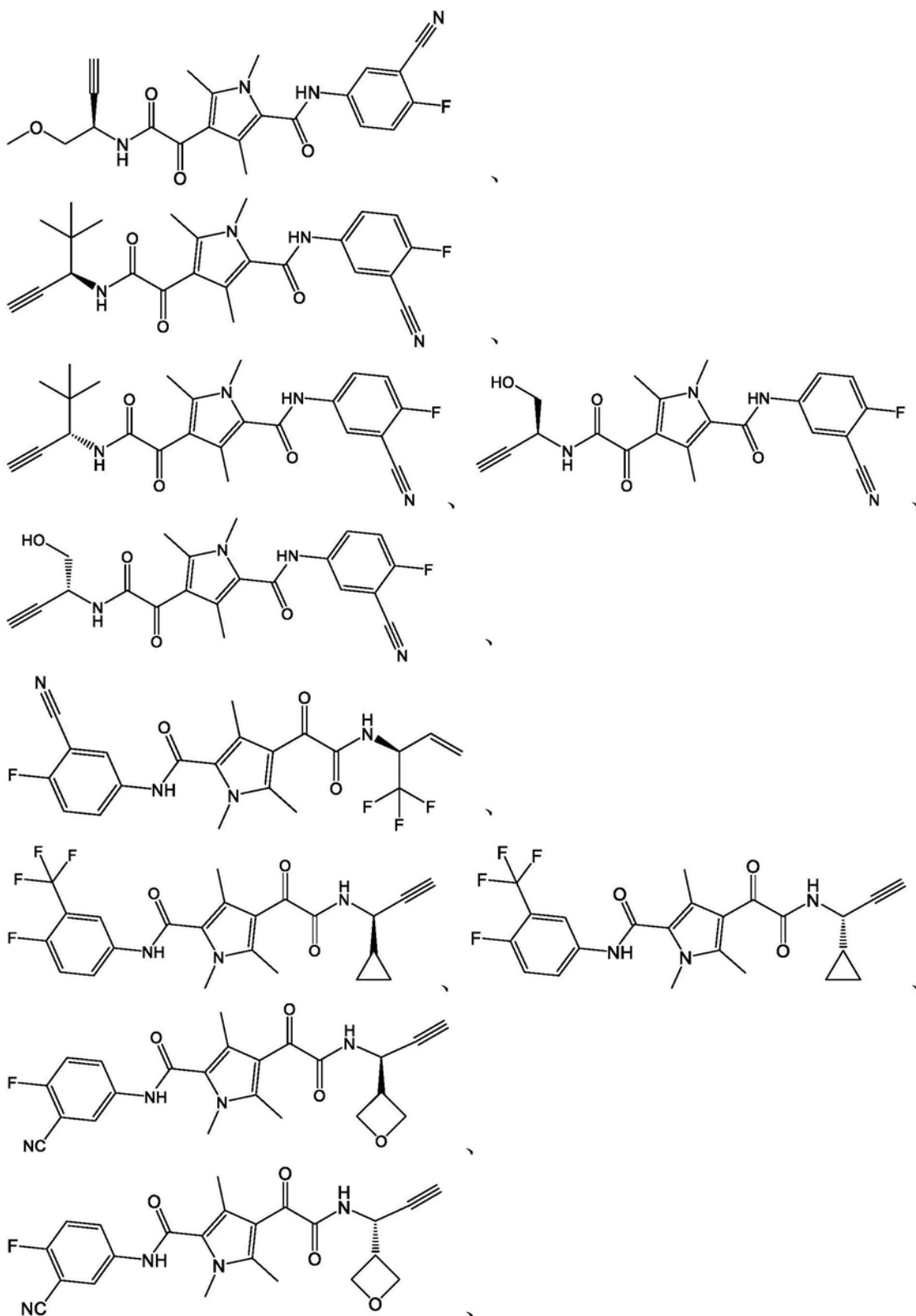
的盐。

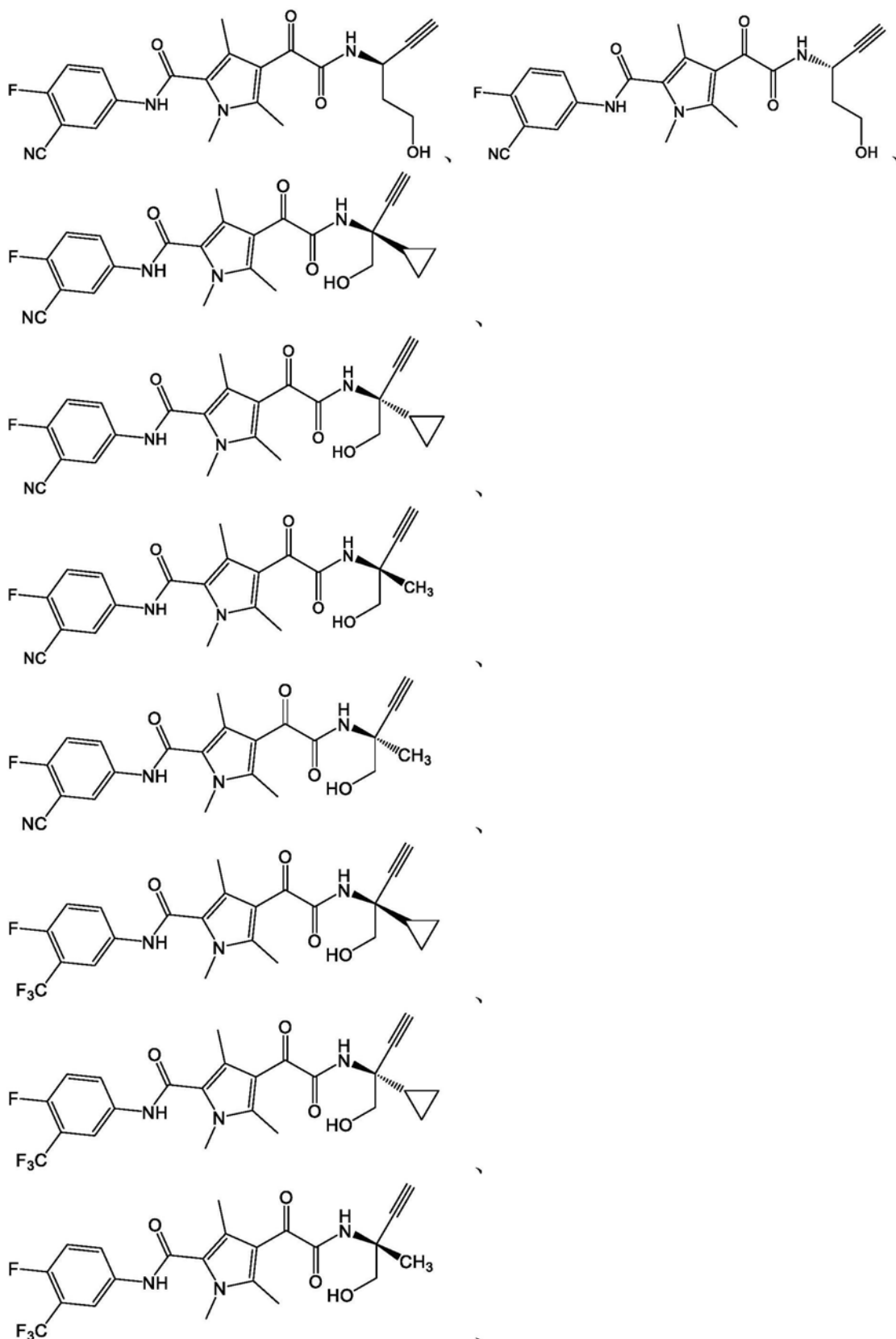
[0114] 式(I)的化合物或其药学上可接受的盐的其他示例包括下列化合物：

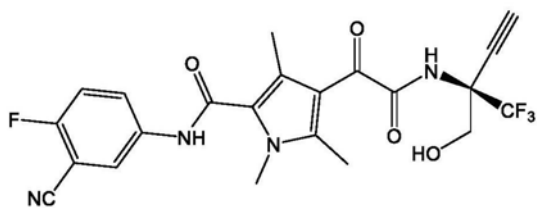
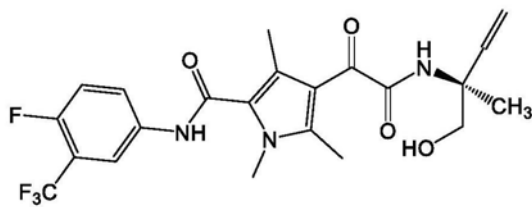
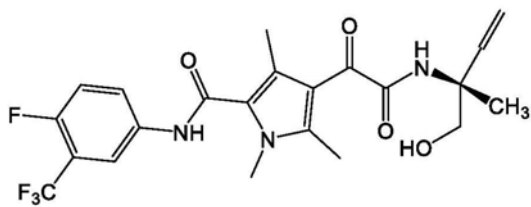
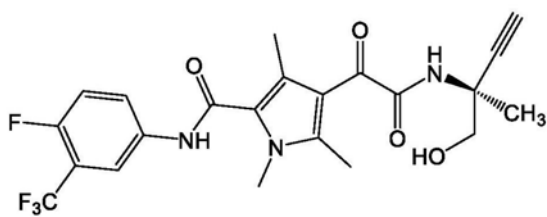


[0115]

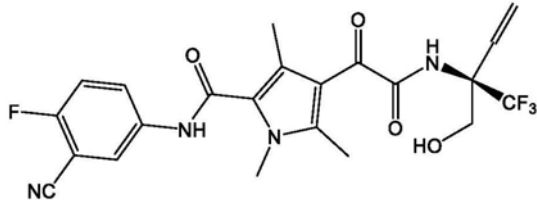
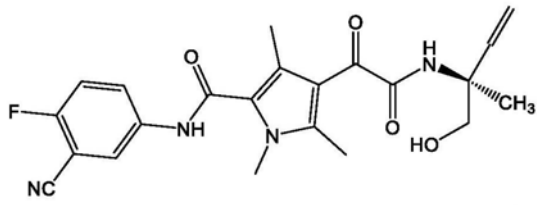
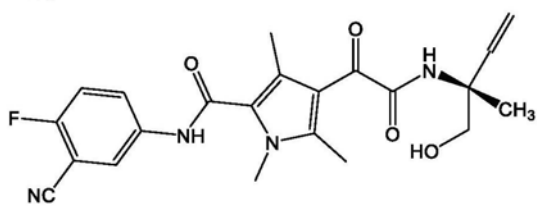
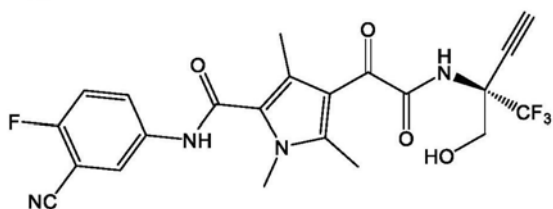




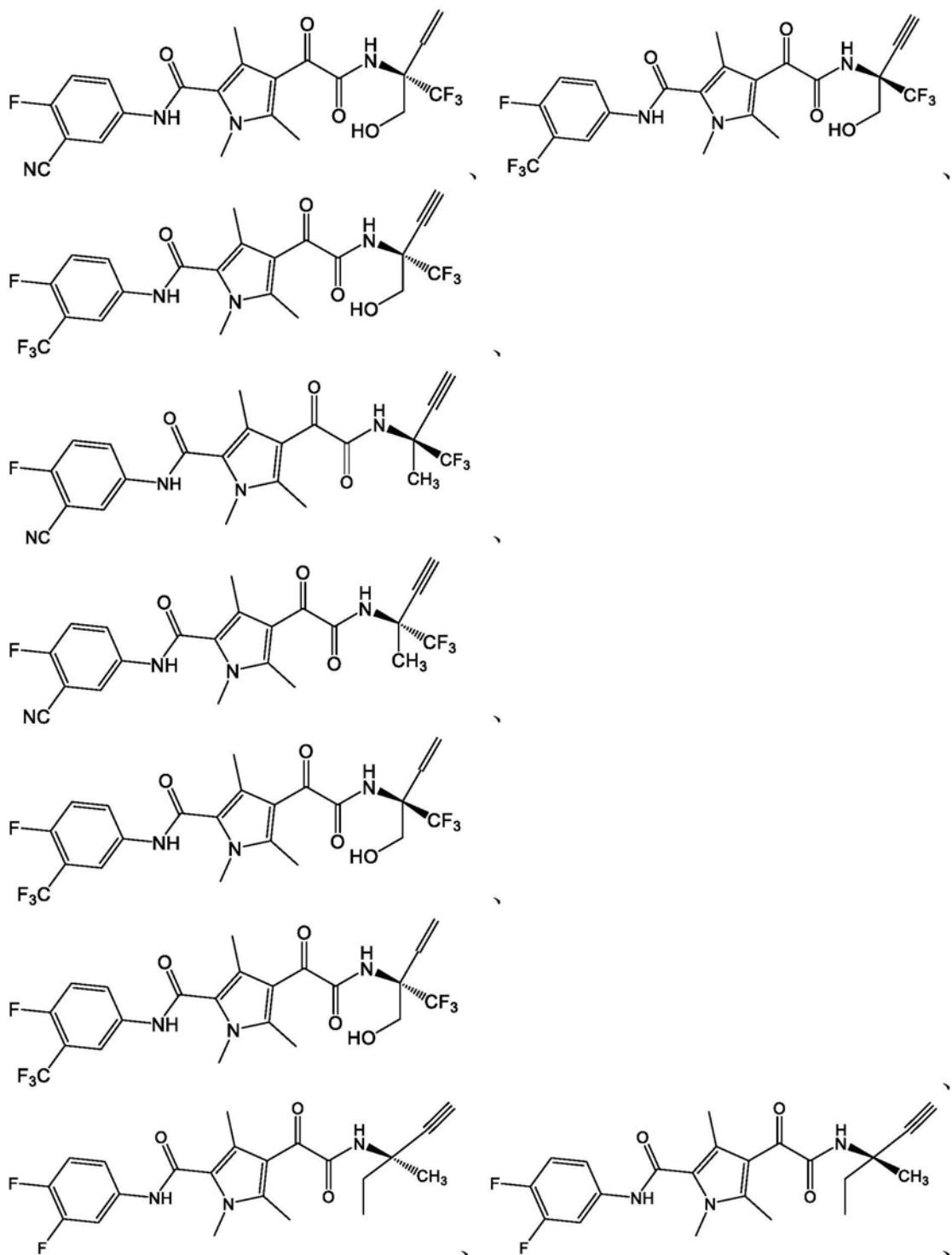




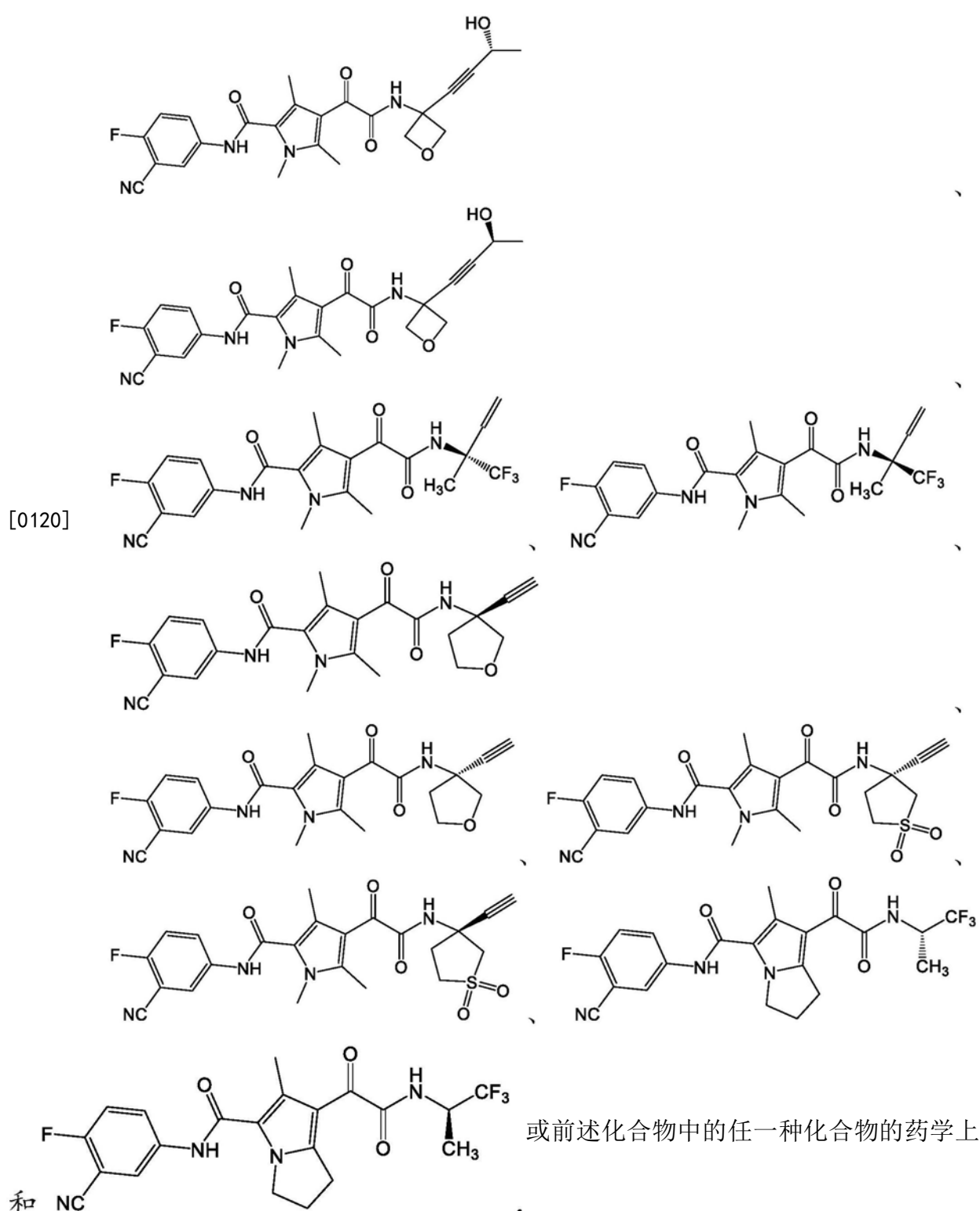
[0118]



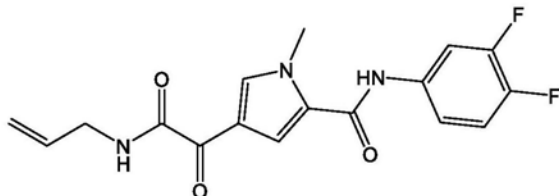
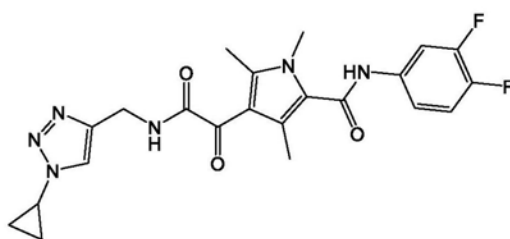
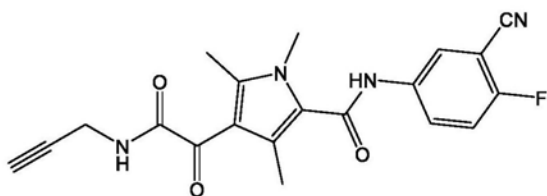
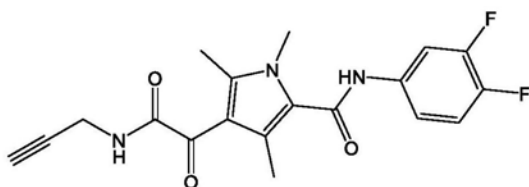
[0119]



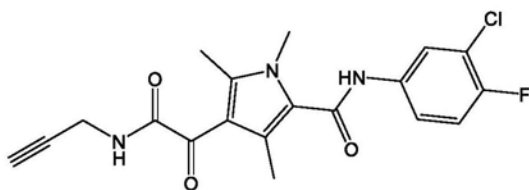
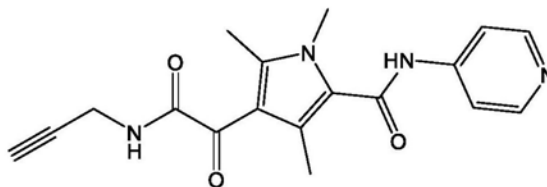
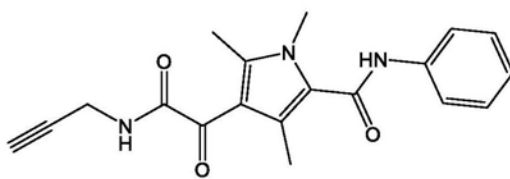
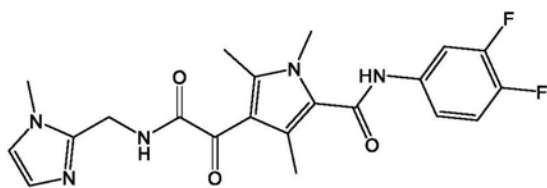
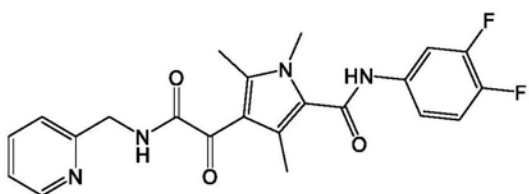
[0120]

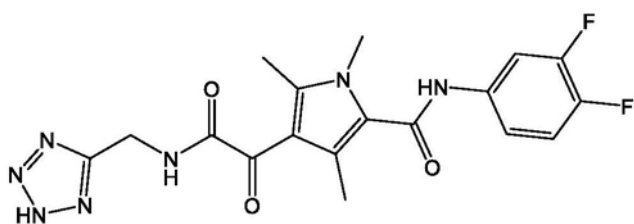
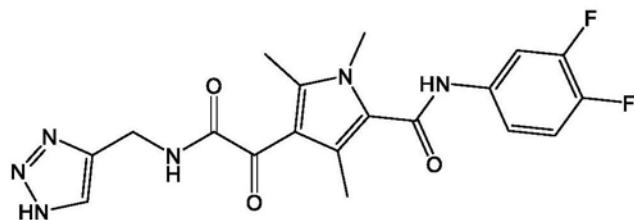
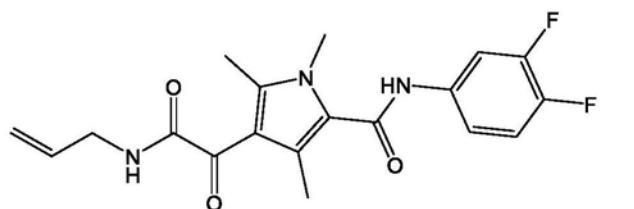


[0121] 在一些实施方案中,式(I)的化合物或药学上可接受的盐不能是以下化合物中的一种或多种化合物:



[0122]





和

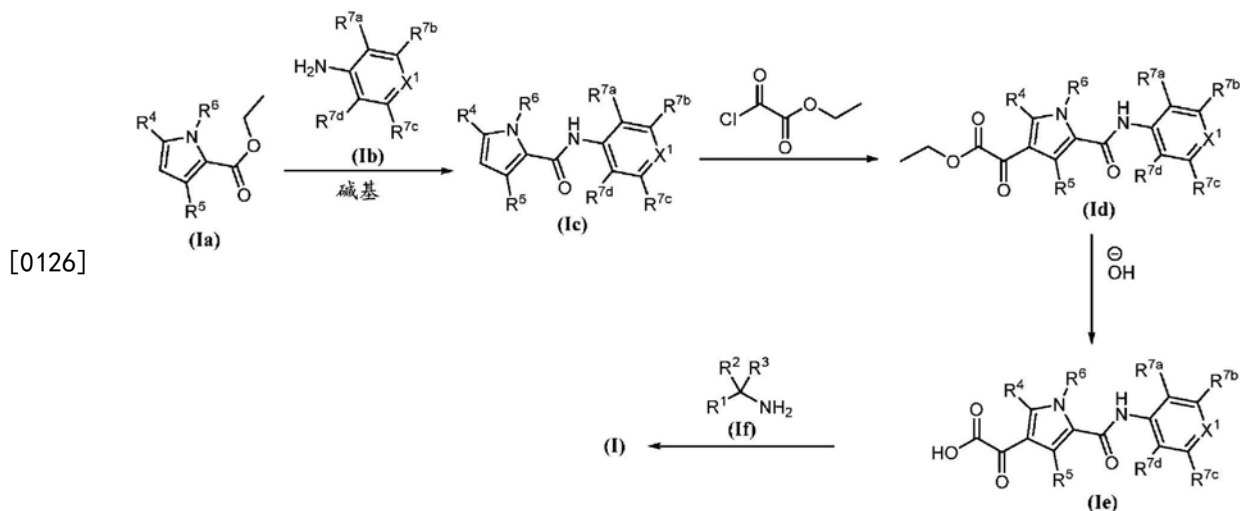
或前述化合物中的任一种化合物的药学上

可接受的盐。在一些实施方案中,式(I)的化合物或药学上可接受的盐不能是W0 2017/156255中提供的化合物。在其他实施方案中, R^1 不能是二氟取代的苯基。在一些实施方案中, R^1 不能是未取代或取代的四唑、未取代或取代的1,2,3-三唑、和/或未取代或取代的咪唑。在一些实施方案中, X^1 不能是 CR^A ,其中 R^A 为卤素(诸如F);并且 R^{7B} 不能是卤素(诸如F或Cl)。在一些实施方案中, R^A 、 R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 和 R^{7d} 中的至少一者为未取代的 C_{1-4} 卤代烷基,例如 CF_3 。在一些实施方案中, R^4 和 R^5 中的至少一者为卤素。在一些实施方案中, R^4 、 R^5 和 R^6 中的至少一者为氢。

[0123] 合成

[0124] 可以各种方式制备式(I)的化合物以及本文所述的那些。本文示出并描述了用于制备式(I)的化合物的一般合成路线,以及用于合成本文所述的化合物的原料的一些示例。本文所示和所述的路线仅仅是例示性的,并且不旨在或者不应被理解为以任何方式限制权利要求的范围。本领域技术人员将能够识别对所公开的合成的修改并且能够基于本文的公开内容来设计替代路线;所有此类修改和替代路线均在权利要求的范围内。

[0125] 方案1



[0127] 式(I)的化合物的合成可如方案1中所概述来进行。可在碱例如LiHMDS的存在下,在合适的溶剂(诸如THF)中,使通式(Ia)的酯与通式(Ib)的胺偶联,以得到通式(Ic)的酰胺。通式(Ic)与2-氯-2-氧代乙酸乙酯在氯化铝的存在下在合适的溶剂(例如DCM)中的反应可得到通式(Id)的酮酯。随后可使用例如氢氧化锂在甲醇和水的混合物中在碱性条件下使通式(Id)皂化,以得到通式(Ie)的酮酸衍生物。通式(If)的取代的胺与通式(Ie)的偶联可在肽偶联剂例如HATU或EDCI/HOAT的存在下,在有机胺碱(诸如Et₃N或DIPEA)的存在下,在合适的溶剂(例如DCM)中进行,以得到式(I)的化合物及其药学上可接受的盐。

[0128] 药物组合物

[0129] 本文所述的一些实施方案涉及药物组合物,该药物组合物可包含有效量的本文所述的化合物(例如,如本文所述的化合物或其药学上可接受的盐)和药学上可接受的载体、赋形剂、或它们的组合。本文所述的药物组合物适用于人类和/或兽医应用。

[0130] 如本文所用,“载体”是指有利于将化合物结合到细胞或组织中的化合物。例如但不限于,二甲基亚砜(DMSO)是有利于将许多有机化合物摄取到受试者的细胞或组织中的常用载体。

[0131] 如本文所用,“稀释剂”是指药物组合物中不具有药物活性但在药学上可能是必须的或期望的成分。例如,稀释剂可用于增大其质量太小而无法制造和/或施用的强效药品的体积。它也可用于待通过注射、摄取或吸入施用的药品的溶解的液体。本领域中稀释剂的常见形式为缓冲水溶液,诸如但不限于模仿人类血液的组成的磷酸盐缓冲盐水。

[0132] 如本文所用,“赋形剂”是指添加到药物组合物中以向组合物提供但不限于体积、稠度、稳定性、结合能力、润滑、崩解能力等的惰性物质。“稀释剂”是一种类型的赋形剂。

[0133] 正确的制剂取决于所选的施用途径。用于制剂和施用本文所述的化合物的技术是本领域技术人员已知的。本领域中存在施用化合物的多种技术,包括但不限于口服、直肠、局部、气溶胶、注射和肠胃外递送(包括肌内、皮下、静脉内注射、髓内注射、鞘内、直接心室内给药、腹腔内注射、鼻内给药和眼内注射)。药物组合物通常将根据特定的预期施用途径进行调制。

[0134] 也可以局部方式而非系统方式施用化合物,例如,经由以贮库或缓释制剂的形式将该化合物直接注射到感染区域中。此外,可将化合物施用于靶向药品递送体系中,例如,施用于涂覆有组织特异性抗体的脂质体中。脂质体可靶向到器官并且由器官选择性地摄

取。

[0135] 本文所公开的药物组合物可以本身已知的方式制造,例如,通过常规混合、溶解、制粒、糖衣丸制备、研磨、乳化、封装、包埋或制片工艺的方式。如本文所述,用于药物组合物中的化合物可作为具有药学上相容的抗衡离子的盐来提供。

[0136] 使用方法

[0137] 本文所述的一些实施方案涉及治疗HBV和/或HDV感染的方法,该方法可包括向鉴定为患有HBV和/或HDV感染的受试者施用有效量的如本文所述的化合物或其药学上可接受的盐、或包含有效量的如本文所述的化合物或其药学上可接受的盐的药物组合物。本文所述的其他实施方案涉及使用如本文所述的化合物或其药学上可接受的盐来制造用于治疗HBV和/或HDV感染的药物。本文所述的其他实施方案涉及如本文所述的化合物或其药学上可接受的盐、或包含如本文所述的化合物或其药学上可接受的盐的药物组合物用于治疗HBV和/或HDV感染的用途。

[0138] 本文所公开的一些实施方案涉及治疗HBV和/或HDV感染的方法,该方法可包括使感染HBV和/或HDV的细胞与有效量的如本文所述的化合物或其药学上可接受的盐、或包含有效量的如本文所述的化合物或其药学上可接受的盐的药物组合物接触。本文所述的其他实施方案涉及使用如本文所述的化合物或其药学上可接受的盐来制造用于治疗HBV和/或HDV感染的药物。本文所述的其他实施方案涉及如本文所述的化合物或其药学上可接受的盐或包含有效量的如本文所述的化合物或其药学上可接受的盐的药物组合物用于治疗HBV和/或HDV感染的用途。

[0139] 本文所公开的一些实施方案涉及抑制HBV和/或HDV的复制的方法,该方法可包括使感染HBV和/或HDV的细胞与有效量的如本文所述的化合物或其药学上可接受的盐、或包含有效量的如本文所述的化合物或其药学上可接受的盐的药物组合物接触。本文所述的其他实施方案涉及使用如本文所述的化合物或其药学上可接受的盐来制造用于抑制HBV和/或HDV的复制的药物。本文所述的其他实施方案涉及如本文所述的化合物或其药学上可接受的盐、或包含有效量的如本文所述的化合物或其药学上可接受的盐的药物组合物用于抑制HBV和/或HDV的复制的用途。

[0140] 在一些实施方案中,HBV感染可为急性HBV感染。在一些实施方案中,HBV感染可为慢性HBV感染。

[0141] 本文所公开的一些实施方案涉及治疗因HBV和/或HDV感染而发展的肝硬化的方法,该方法可包括向患有肝硬化的受试者施用有效量的如本文所述的化合物或其药学上可接受的盐、或包含有效量的如本文所述的化合物或其药学上可接受的盐的药物组合物,以及/或者使患有肝硬化的受试者中感染HBV和/或HDV的细胞与其接触。本文所述的其他实施方案涉及使用如本文所述的化合物或其药学上可接受的盐来制造用有效量的化合物或其药学上可接受的盐治疗肝硬化的药物。本文所述的其他实施方案涉及如本文所述的化合物或其药学上可接受的盐、或包含有效量的如本文所述的化合物或其药学上可接受的盐的药物组合物用于治疗肝硬化的用途。

[0142] 本文所公开的一些实施方案涉及治疗因HBV和/或HDV感染而发展的肝癌(诸如肝细胞癌)的方法,该方法可包括向患有肝癌的受试者施用有效量的如本文所述的化合物或其药学上可接受的盐、或包含有效量的如本文所述的化合物或其药学上可接受的盐的药物

组合物,以及/或者使患有肝癌的受试者中感染HBV和/或HDV的细胞与其接触。本文所述的其他实施方案涉及使用如本文所述的化合物或其药学上可接受的盐来制造用于治疗肝癌(诸如肝细胞癌)的药物。本文所述的其他实施方案涉及如本文所述的化合物或其药学上可接受的盐、或包含有效量的如本文所述的化合物或其药学上可接受的盐的药物组合物用于治疗肝癌(诸如肝细胞癌)的用途。

[0143] 本文所公开的一些实施方案涉及治疗因HBV和/或HDV感染而发展的肝衰竭的方法,该方法可包括向患有肝衰竭的受试者施用有效量的如本文所述的化合物或其药学上可接受的盐、或包含有效量的如本文所述的化合物或其药学上可接受的盐的药物组合物,以及/或者使患有肝衰竭的受试者中感染HBV和/或HDV的细胞与其接触。本文所述的其他实施方案涉及使用如本文所述的化合物或其药学上可接受的盐来制造用于治疗肝衰竭的药物。本文所述的其他实施方案涉及如本文所述的化合物或其药学上可接受的盐、或包含有效量的如本文所述的化合物或其药学上可接受的盐的药物组合物用于治疗肝衰竭的用途。

[0144] 用于确定治疗HBV和/或HDV感染的方法的有效性的各种指标也是本领域技术人员已知的。合适的指标的示例包括但不限于由HBV DNA(或载量)(例如,血清中减少 $<10^5$ 个拷贝/mL)、HBV表面抗原(HBsAg)和HBV e-抗原(HBeAg)的减少指示的病毒载量的减少、血浆病毒载量的减少、病毒复制的减少、血清转变时间的缩短(患者血清中检测不到病毒)、对疗法的持续病毒响应速率的增加、肝功能的改善和/或临床结果中发病率或死亡率的降低。

[0145] 如本文所用,术语“治疗”(“treat,”“treating,”“treatment,”“therapeutic,”)和“疗法”不一定意指完全治愈或消除疾病或病症。对疾病或病症的任何非期望迹象或症状的任何程度的减轻均可被认为是治疗和/或疗法。此外,治疗可包括可使受试者的总体健康感觉或外观恶化的行为。

[0146] 如本文所用,“受试者”是指动物,其为治疗、观察或实验的对象。“动物”包括冷血和温血脊椎动物和无脊椎动物,诸如鱼、贝类、爬行动物以及特别是哺乳动物。“哺乳动物”包括但不限于小鼠、大鼠、兔子、豚鼠、狗、猫、绵羊、山羊、牛、马、灵长类(例如,猴子、黑猩猩和猿类)以及特别是人。在一些实施方案中,受试者为人。

[0147] 术语“有效量”用于指示引起所指示的生物或药物响应的活性化合物或药剂的量。例如,化合物的有效量可为减轻或改善疾病的症状,或延长被治疗的受试者的存活期所需的量。该响应可在组织、系统、动物或人类中发生,并且包括减轻被治疗的疾病的迹象或症状。根据本文所提供的公开内容,有效量的确定完全在本领域技术人员的能力范围内。本文所公开的化合物作为剂量所需的有效量将取决于施用途径、被治疗的动物(包括人)类型以及所考虑的特定动物的身体特征。可调制该剂量以实现期望作用,但该剂量将取决于以下因素:如体重、饮食、并存的药物治疗以及医学领域技术人员将认识到的其他因素。

[0148] 在一些实施方案中,如本文所述的化合物或其药学上可接受的盐的有效量为有效实现持续病毒学响应(例如,治疗完成后12个月的持续病毒响应)的量。

[0149] 经临床诊断患有HBV和/或HDV感染的受试者包括“幼稚”受试者(例如,先前未治疗HBV和/或HDV的受试者)和先前HBV和/或HDV治疗失败的受试者(“治疗失败”受试者)。治疗失败受试者包括“无响应者”(未实现ALT(丙氨酸转氨酶)水平充分降低的受试者,例如,在开始抗HBV和/或抗HDV治疗的6个月内未能实现从基线下降超过 $1\log_{10}$ 的受试者)和“复发者”(先前已对HBV和/或HDV进行治疗但ALT水平已增加的受试者,例如ALT $>$ 正常上限的两

倍,并且通过杂交测定法可检测到血清HBV DNA)。受试者的另外示例包括患有HBV和/或HDV感染的无症状受试者。

[0150] 在一些实施方案中,可将如本文所述的化合物或其药学上可接受的盐提供给患有HBV和/或HDV的治疗失败受试者。在一些实施方案中,可将如本文所述的化合物或其药学上可接受的盐提供给患有HBV和/或HDV的无响应受试者。在一些实施方案中,可将如本文所述的化合物或其药学上可接受的盐提供给患有HBV和/或HDV的复发受试者。在一些实施方案中,受试者可患有HBeAg阳性慢性乙型肝炎。在一些实施方案中,受试者可患有HBeAg阴性慢性乙型肝炎。在一些实施方案中,受试者可患有肝硬化。在一些实施方案中,受试者可为无症状的,例如,受试者可感染HBV和/或HDV,但不表现出病毒感染的任何症状。在一些实施方案中,受试者可为免疫失能的。在一些实施方案中,受试者可正在经历化学疗法。

[0151] 已用于治疗HBV和/或HDV的药剂的示例包括免疫调节剂和核苷/核苷酸。免疫调节剂的示例包括干扰素(诸如IFN- α 和包括PEG-IFN- α -2a的聚乙二醇化干扰素);并且核苷/核苷酸的示例包括拉米夫定、替比夫定(telbivudine)、阿德福韦酯(adeфовir dipivoxil)、克拉夫定(clevudine)、恩替卡韦(entecavir)、替诺福韦艾拉酚胺(tenofoviralafenamide)和替诺福韦二吡呋酯(tenofovirdisoproxil)。然而,与干扰素治疗相关的一些缺点是不利的副作用、需要皮下施用和高成本。式(I)的化合物、或前述化合物中的任一种化合物的药学上可接受的盐的潜在优点可为较少的不利副作用、不利副作用的发作延迟和/或不利副作用的严重程度降低。核苷/核苷酸治疗的缺点可为发展出抗性,包括交叉抗性。

[0152] 抗性可能是治疗失败的原因。如本文所用,术语“抗性”是指病毒株对抗病毒剂显示出延迟、减弱和/或无效的响应。在一些实施方案中,可将如本文所述的化合物或其药学上可接受的盐提供给感染了对一种或多种抗HBV剂和/或抗HDV剂具有抗性的HBV和/或HDV菌株的受试者。其中可发展抗性的抗病毒剂的示例包括拉米夫定、替比夫定、阿德福韦酯、克拉夫定、恩替卡韦、替诺福韦艾拉酚胺和替诺福韦二吡呋酯。在一些实施方案中,相比于对其他HBV和/或HDV抗病毒剂(诸如所述的那些)具有抗性的HBV和/或HDV菌株的发展,当用如本文所述的化合物或其药学上可接受的盐治疗受试者时,抗性HBV和/或HDV菌株的发展延迟。

[0153] 先前已知的化合物(诸如W0 2017/156255中提供的那些)显示在体外测定中与谷胱甘肽形成加合物。谷胱甘肽加合物的形成可为化合物具有诱导肝脏损伤潜力的信号。因此,谷胱甘肽加合物的形成可用作预测安全性的信号。出乎意料的是,本文所述的化合物诸如式(I)的许多化合物及其药学上可接受的盐已显示在体外测定中不与谷胱甘肽形成加合物。此外,已知化合物(例如,W0 2017/156255中描述的那些)在基于HepG2.2.15细胞的测定中已证明有效力,其中 $EC_{50} > 1000 \text{ pM}$ 。本文所述的许多化合物诸如式(I)的化合物及其药学上可接受的盐在基于HepG2.2.15细胞的测定中出乎意料地显示提高的效力,其中 $EC_{50} < 1000 \text{ pM}$ 范围。因此,本文所述的化合物(包括式(I)的化合物及其药学上可接受的盐)可比先前已知的化合物效力高至少16倍。在一些实施方案中,效力提高可导致剂量需求显著降低,并且因此改善日剂量负担以及导致改善的安全裕度。

[0154] 组合疗法

[0155] 在一些实施方案中,如本文所述的化合物或其药学上可接受的盐可与一种或多种

用于治疗/或抑制HBV和/或HDV复制的附加药剂组合使用。附加药剂包括但不限于干扰素、核苷/核苷酸类似物、序列特异性寡核苷酸(诸如反义寡核苷酸和siRNA)、核酸聚合物(NAP, 诸如降低HBsAg水平的核酸聚合物)、进入抑制剂和/或小分子免疫调节剂。附加药剂的示例包括重组干扰素 α 2b、IFN- α 、PEG-IFN- α -2a、拉米夫定、替比夫定、阿德福韦酯、克拉夫定、恩替卡韦、替诺福韦艾拉酚胺和替诺福韦二吡呋酯。NAP的示例包括但不限于REP 2139、REP 2165和2018年11月8日提交的美国申请62/757632中所述的那些, 该申请据此以引用方式并入以用于本文所述的NAP的目的。

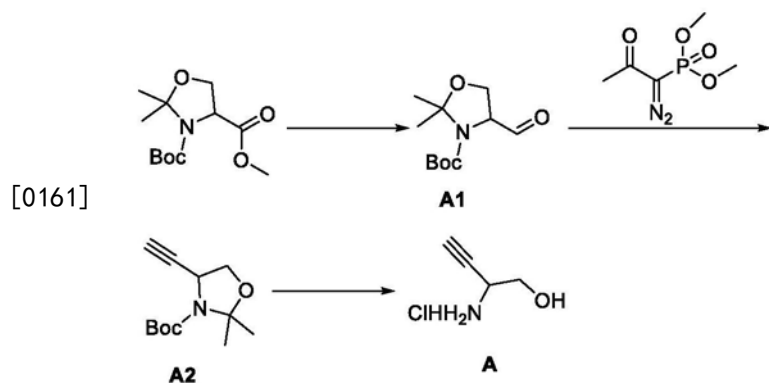
[0156] 在一些实施方案中, 如本文所述的化合物或其药学上可接受的盐可与一种或多种附加药剂一起在单一药物组合物中施用。在一些实施方案中, 化合物或其药学上可接受的盐可与一种或多种附加药剂一起作为两种或更多种单独的药物组合物施用。此外, 如本文所述的化合物或其药学上可接受的盐与一种或多种附加药剂的施用顺序可变化。

[0157] 实施例

[0158] 在以下实施例中更详细地公开了另外的实施方案, 其不旨在以任何方式限制权利要求的范围。

[0159] 实施例1

[0160] 化合物A



[0162] 向用 N_2 惰性气氛吹扫并保持该惰性气氛的250mL三颈圆底烧瓶中装入4-甲基-2,2-二甲基-1,3-噁唑烷-3-甲酸叔丁酯(5.00g, 19.3mmol, 1.00当量)、甲苯(50mL)。在-78℃下缓慢加入二异丁基氢化铝(38.6mL, 38.6mmol, 2.00当量, 1M的甲苯溶液)。调节加入速率以便保持内部温度低于-65℃。将所得溶液在-78℃下搅拌2h, 并且通过缓慢加入冷 CH_3OH (10mL)来淬灭反应体系。将混合物缓慢倒入冰冷的1M HCl(100mL)中, 并且用乙酸乙酯($3 \times 100mL$)萃取混合物。将合并的有机层用盐水洗涤, 经无水硫酸钠干燥并真空浓缩, 以得到呈无色油状物的4-乙酰基-2,2-二甲基-1,3-噁唑烷-3-甲酸叔丁酯(4.20g, 粗品)。

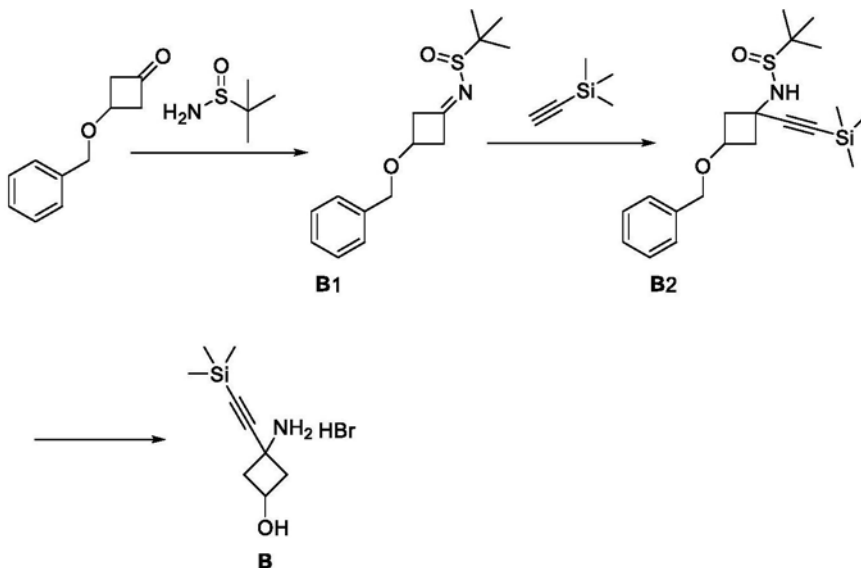
[0163] 向40mL小瓶中装入4-乙酰基-2,2-二甲基-1,3-噁唑烷-3-甲酸叔丁酯(4.20g, 18.3mmol, 1.00当量)、(1-重氮-2-氧代丙基)膦酸二甲酯(4.22g, 22.0mmol, 1.20当量)、 K_2CO_3 (5.06g, 36.6mmol, 2.00当量)和甲醇(20mL)。将所得溶液在室温(rt)下搅拌过夜。将反应体系用水(20mL)淬灭并用乙酸乙酯($3 \times 20mL$)稀释。将混合物用盐水(20mL)和水(20mL)洗涤, 经无水硫酸钠干燥, 过滤并减压浓缩。在硅胶柱上使用乙酸乙酯(EA):石油醚(PE)(1:10)对残余物进行色谱分离, 以提供3.20g(70%收率)的呈黄色油状物的4-乙炔基-2,2-二甲基-1,3-噁唑烷-3-甲酸叔丁酯。

[0164] 将4-乙炔基-2,2-二甲基-1,3-噁唑烷-3-甲酸叔丁酯(1.00g, 4.44mmol)、4M盐酸

的1,4-二氧戊环(5mL)和乙醇(10mL)溶液在60℃下搅拌过夜。将混合物减压浓缩,以提供呈黄色固体的2-氨基丁-3-炔-1-醇盐酸盐(538mg,粗品)。¹H NMR (300MHz, 甲醇-d₄) δ4.14 (br, 1H), 3.89 (dd, J=11.6, 4.2Hz, 1H), 3.75-3.68 (m, 1H), 3.25 (d, J=2.4Hz, 1H)。LCMS (ES) m/z = 86 (M+H-HCl)⁺。

[0165] 实施例2

[0166] 化合物B



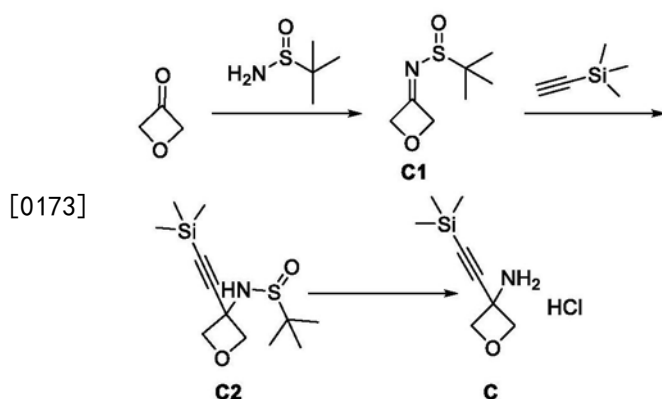
[0168] 将3-(苄氧基)环丁-1-酮(5.00g, 28.4mmol, 1.00当量)、异丙醇钛(8.80g, 30.9mmol, 1.09当量)、叔丁基亚磺酰胺(3.70g, 30.5mmol, 1.08当量)和二氯甲烷(50mL)的混合物在45℃下搅拌过夜。将混合物冷却至室温。加入饱和碳酸氢钠溶液(5mL)。将混合物搅拌30分钟,并且过滤掉固体。滤液在减压下浓缩。将残余物通过硅胶柱层析纯化,用EA:PE (1:10)洗脱,以得到呈浅黄色油状物的N-[3-(苄氧基)亚环丁基]-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(4.50g, 57%收率)。

[0169] 在-78℃和N₂气氛下,一边搅拌,一边向三甲基甲硅烷基乙炔(4.70g, 47.8mmol, 2.97当量)在二乙醚(100mL)中的混合物中滴加n-BuLi (13.0mL, 32.5mmol, 2.02当量, 2.5M己烷溶液)。将混合物在-78℃下搅拌1小时。在-78℃下,滴加N-[3-(苄氧基)亚环丁基]-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(4.50g, 16.1mmol, 1.00当量)的Et₂O (10mL)溶液。将混合物在-78℃下搅拌2小时。用水(100mL)猝灭反应体系。混合物用EA (3×100mL)萃取。将有机层合并,经无水硫酸钠干燥,过滤并减压浓缩。将残余物通过制备型TLC (EA:PE=1:3)纯化,以得到呈无色油状物的N-[3-(苄氧基)-1-[2-(三甲基甲硅烷基)乙炔基]环丁基]-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(950mg, 16%收率)。

[0170] 在室温下,一边搅拌,一边向N-[3-(苄氧基)-1-[2-(三甲基甲硅烷基)乙炔基]环丁基]-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(300mg, 0.800mmol, 1.00当量)在氯甲烷(5mL)中的混合物中加入BBr₃ (3.00mL, 3.00mmol, 3.70当量, 1M的DCM溶液)。将混合物在室温下搅拌2小时。向混合物中加入水(0.1mL)并搅拌0.5小时。过滤掉固体。将滤液减压浓缩,以得到呈浅黄色固体的3-氨基-3-((三甲基甲硅烷基)乙炔基)环丁-1-醇氢溴酸盐(130mg, 62%收率)。¹H NMR (400Mhz, 甲醇-d₄) δ4.42-4.31 (m, 1H), 2.83 (ddt, J=9.1, 7.0, 2.5Hz, 2H), 2.37 (ddt, J=11.6, 7.6, 2.2Hz, 2H), 0.22 (s, 9H)。LCMS (ESI, m/z): 184 [M+H-HBr]⁺。

[0171] 实施例3

[0172] 化合物C



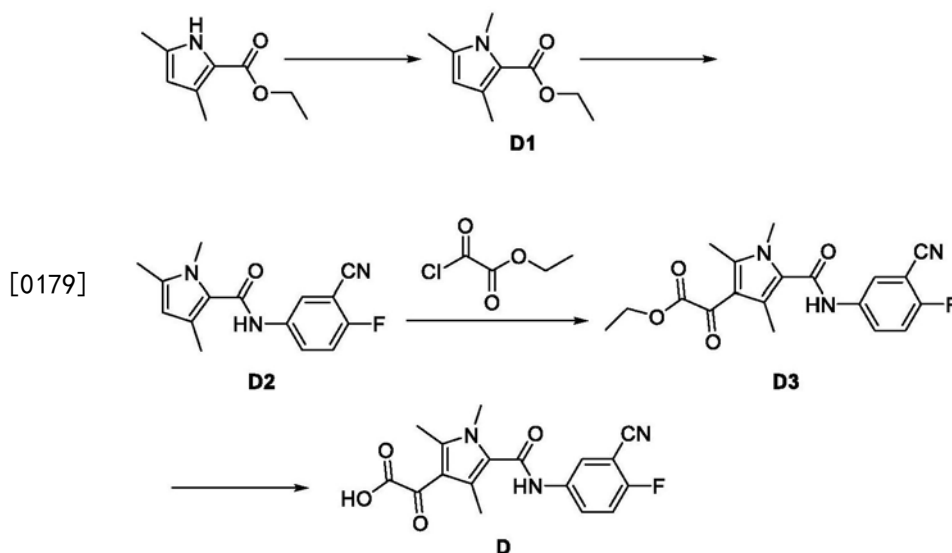
[0174] 将3-氧杂环丁酮(5.00g, 69.4mmol, 1.00当量)、叔丁基亚磺酰胺(9.20g, 75.9mmol, 1.10当量)、异丙醇钛(21.6g, 76.0mmol, 1.10当量)和二氯甲烷(50.00mL)在45℃下搅拌过夜。将反应体系冷却至室温,并且用饱和碳酸氢钠溶液(5.0mL)淬灭。将混合物搅拌30分钟,并且过滤掉固体。滤液在减压下浓缩。将残余物通过硅胶柱层析纯化,用EA:PE(1:10)洗脱,以得到呈浅黄色油状物的2-甲基-N-(氧杂环丁烷-3-亚基)丙烷-2-亚磺酰胺(5.00g, 39%收率)。LCMS (ESI, m/z): 176 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0175] 在-78℃和气氛下,一边搅拌,一边向三甲基甲硅烷基乙炔(8.40g, 85.5mmol, 3.00当量)在THF(50.00mL)中的混合物中滴加n-BuLi(30.0mL, 2.5M的己烷溶液, 75.0mmol, 2.63当量)。将混合物在-78℃下搅拌1小时。在-78℃下,滴加2-甲基-N-(氧杂环丁烷-3-亚基)丙烷-2-亚磺酰胺(5.00g, 28.5mmol, 1.00当量)在THF(10mL)中的混合物。将反应体系在-78℃下搅拌2h,然后用水(100mL)淬灭。混合物用EA(3×100mL)萃取。用水洗涤有机相,经无水硫酸钠干燥,过滤并减压浓缩。将残余物通过硅胶柱层析纯化,用EA:PE(1:10)洗脱,以得到呈黄色固体的2-甲基-N-[3-[2-(三甲基甲硅烷基)乙炔基]氧杂环丁烷-3-基]丙烷-2-亚磺酰胺(7.00g, 88%收率)。LCMS (ESI, m/z): 274 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0176] 将盐酸(7.5mL, 30.0mmol, 2.05当量, 4M的1,4-二氧杂环己烷溶液)加入2-甲基-N-[3-[2-(三甲基甲硅烷基)乙炔基]氧杂环丁烷-3-基]丙烷-2-亚磺酰胺(4.00g, 14.6mmol, 1.00当量)和1,4-二氧杂环己烷(50mL)的混合物中。将混合物在室温下搅拌2小时。通过过滤收集固体,用PE洗涤并干燥,以得到呈浅黄色固体的3-[2-(三甲基甲硅烷基)乙炔基]氧杂环丁烷-3-胺盐酸盐(2.70g, 89%收率)。LCMS (ESI, m/z): 170 $[\text{M}+\text{H}-\text{HCl}]^+$ 。

[0177] 实施例4

[0178] 化合物D



[0180] 向250mL圆底烧瓶中装入3,5-二甲基-1H-吡咯-2-甲酸乙酯(10.0g,59.8mmol,1.00当量)和二甲基亚砜(100mL)。在0℃下分批加入KOH(5.03g,89.7mmol,1.50当量)。将混合物在室温下搅拌30分钟。在室温下滴加碘甲烷(10.2g,71.8mmol,1.20当量)。将所得溶液在室温下搅拌4小时。将反应体系用水(100mL)淬灭并用EA(500mL)稀释。将混合物用盐水(200mL)和水(5×100mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并减压浓缩以提供呈白色固体的1,3,5-三甲基-1H-吡咯-2-甲酸乙酯(10.1g,92%收率)。LCMS(ESI,m/z):182[M+H]⁺。

[0181] 在N₂下,向100-mL三颈圆底烧瓶中放置1,3,5-三甲基吡咯-2-甲酸乙酯(2.00g,11.0mmol,1.00当量)、5-氨基-2-氟苯甲腈(3.00g,22.1mmol,2.00当量)和四氢呋喃(20mL)。在0℃下,向上述混合物中滴加六甲基二硅基氨基锂(33.0mL,33.0mmol,3.00当量,1M的THF溶液)。将所得溶液在室温下搅拌过夜,并且用饱和氯化铵溶液(50mL)淬灭反应体系。用EA(3×50mL)萃取混合物。将有机层合并,经无水硫酸钠干燥并真空浓缩。通过用EA:己烷(1:1)研磨将残余物纯化,通过过滤收集固体并将其干燥,以得到呈白色固体的N-(3-氰基-4-氟苯基)-1,3,5-三甲基吡咯-2-甲酰胺(2.50g,75%收率)。LCMS(ESI,m/z):272[M+H]⁺。

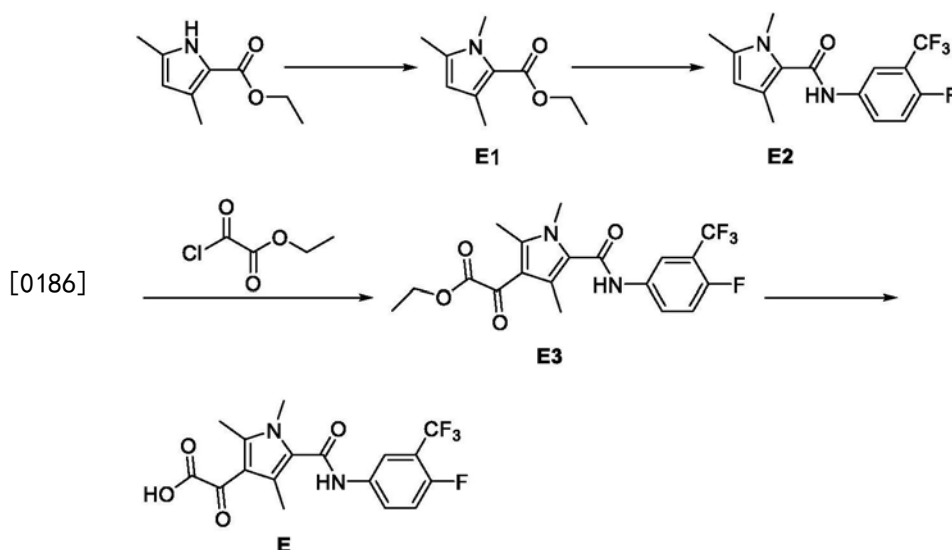
[0182] 向50-mL三颈圆底烧瓶中放置1,3,5-三甲基-1H-吡咯-2-甲酸乙酯(2.50g,13.8mmol,1.00当量)和二氯甲烷(100mL)。在0℃下向混合物中滴加氯草酸乙酯(2.82g,20.0mmol,1.50当量)的二氯甲烷(20mL)溶液。在0℃下分批加入氯化铝(4.23g,31.7mmol,2.50当量)。将溶液在室温下搅拌过夜,并且用水/冰淬灭反应体系。用二氯甲烷(3×100mL)萃取溶液。将有机层合并,用饱和碳酸氢钠溶液(100mL)和水(100mL)洗涤。将混合物经无水硫酸钠干燥并真空浓缩。通过用EA:己烷(1:1)研磨将残余物纯化,通过过滤收集固体并将其干燥,以得到呈白色固体的4-(2-乙氧基-2-氧代乙酰基)-1,3,5-三甲基-1H-吡咯-2-甲酸乙酯(2.00g,56%收率)。LCMS(ESI,m/z):372[M+H]⁺。

[0183] 向50mL圆底烧瓶中装入4-(2-乙氧基-2-氧代乙酰基)-1,3,5-三甲基-1H-吡咯-2-甲酸乙酯(2.00g,5.39mmol,1.00当量)、氢氧化锂(21.6mg,10.8mmol,2.00当量)、甲醇(50mL)和水(10mL)。将所得溶液在室温下搅拌过夜。减压除去甲醇。将残余物用水(50mL)溶解并通过EA(3×20mL)萃取。用盐酸(1mol/L)将水层的pH值调节至3。用EA(3×50mL)萃取混合物。将有机层合并,经无水硫酸盐干燥,过滤并减压浓缩以提供呈白色固体的期望产物2-

(5-(3-氰基-4-氟苯基)氨基甲酰基)-1,2,4-三甲基-1H-吡咯-3-基)-2-氧代乙酸(1.50g, 81%收率)。LCMS (ESI, m/z): 344 $[M+H]^+$ 。

[0184] 实施例5

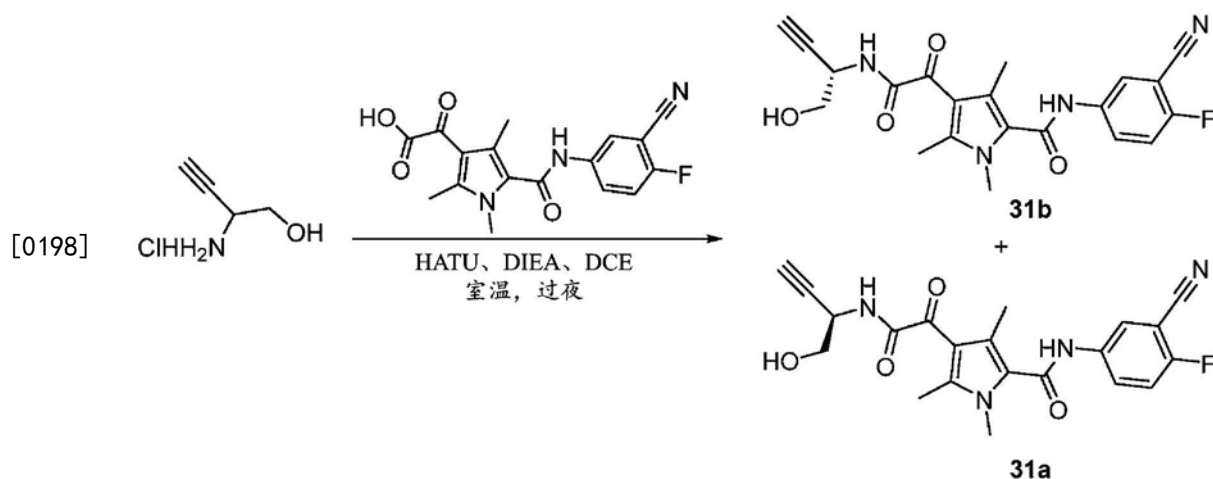
[0185] 化合物E



[0187] 向250mL圆底烧瓶中加入3,5-二甲基-1H-吡咯-2-甲酸乙酯(10.0g, 59.8mmol, 1.00当量)和二甲基亚砜(100mL)。在0℃下分批加入KOH(5.03g, 89.7mmol, 1.50当量)。将混合物在室温下搅拌30分钟。在室温下向上述混合物中滴加碘甲烷(10.2g, 71.8mmol, 1.20当量)。将所得溶液在室温下搅拌4小时。将反应体系用水(100mL)淬灭并用EA(500mL)稀释。将混合物用盐水(200mL)和水(5×100mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并减压浓缩以提供呈白色固体的1,3,5-三甲基-1H-吡咯-2-甲酸乙酯(10.1g, 92%收率)。LCMS (ESI, m/z): 182 $[M+H]^+$ 。

[0188] 向用N₂惰性气氛吹扫并保持该惰性气氛的250-mL圆底烧瓶中放置1,3,5-三甲基吡咯-2-甲酸乙酯(5.00g, 27.6mmol, 1.00当量)、4-氟-3-(三氟甲基)苯胺(7.40g, 41.3mmol, 1.50当量)和四氢呋喃(50.00mL)。在0℃下,向混合物中滴加LiHMDS(80.0mL, 80.0mmol, 2.90当量, 1mol/L的THF溶液)。将所得溶液在室温下搅拌过夜,并且用饱和氯化铵溶液(100mL)淬灭反应体系。将溶液用EA(3×100mL)萃取。将有机层合并,经无水硫酸钠干燥,过滤并真空浓缩。通过用EA:己烷(1:1)研磨将残余物纯化。通过过滤收集固体并将其干燥以提供呈白色固体的N-[4-氟-3-(三氟甲基)苯基]-1,3,5-三甲基吡咯-2-甲酰胺(9.00g, 93%收率)。LCMS (ESI, m/z): 315 $[M+H]^+$ 。

[0189] 向用N₂惰性气氛吹扫并保持该惰性气氛的250-mL三颈圆底烧瓶中放置N-[4-氟-3-(三氟甲基)苯基]-1,3,5-三甲基吡咯-2-甲酰胺(3.00g, 9.55mmol, 1.00当量)和二氯甲烷(100mL)。在0℃下,向混合物中滴加草酰氯乙酯(1.56g, 11.5mmol, 1.20当量)的二氯甲烷(20mL)溶液。在0℃下,向上述混合物中分批加入氯化铝(1.90g, 14.3mmol, 1.50当量)。将所得溶液在室温下搅拌过夜,并且用冰/水(100mL)淬灭反应体系。将混合物用二氯甲烷(3×100mL)萃取。将有机层合并,用饱和碳酸氢钠溶液(100mL)和水(100mL)洗涤,经无水钠干燥,过滤并减压浓缩。将残余物通过硅胶柱层析纯化,用EA:PE(1:2)洗脱,以得到呈白色固体的2-(5-[[4-氟-3-(三氟甲基)苯基]氨基甲酰基]-1,2,4-三甲基吡咯-3-基)-2-氧代乙

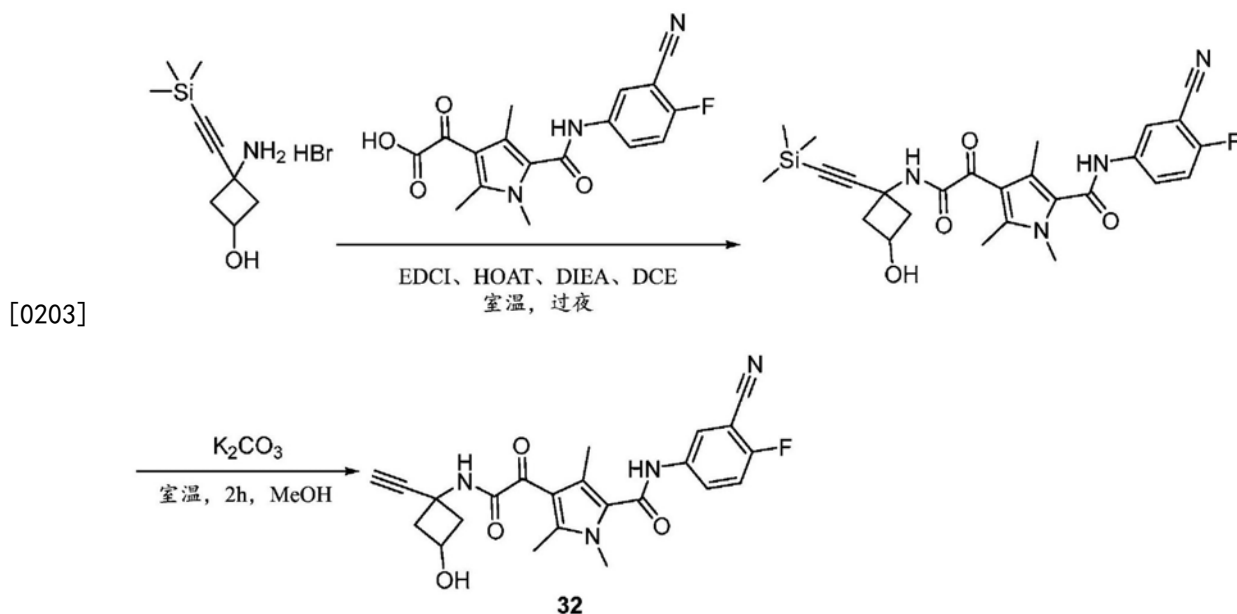


[0199] 向40mL小瓶中装入化合物A (240mg, 1.97mmol, 1.00当量)、1,2-二氯乙烷 (10mL)、化合物D (678mg, 1.97mmol, 1.00当量)、1-[双(二甲基氨基)亚甲基]-1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶鎓3-氧化物六氟磷酸盐 (751mg, 1.97mmol, 1.00当量) 和N,N-二异丙基乙胺 (766mg, 5.92mmol, 3.00当量)。将所得溶液在室温下搅拌过夜,并且用水 (10mL) 淬灭反应体系。用EA (3×10mL) 萃取混合物。将有机层合并,用盐水 (3×10mL) 洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并减压浓缩。通过制备型手性HPLC将产物混合物 (360mg) 分离 (柱: CHIRALPAK IG, 20mm×250mm, 5μm; 流动相A: Hex (8mmol/L NH₃·MeOH) -HPLC, 流动相B: EtOH-HPLC; 流速: 18mL/min; 梯度: 22min内50B至50B; 254/220nm; RT1: 12.491; RT2: 17.162)。通过UV吸光度 (254nm) 鉴定适当的级分以获得呈白色固体的纯的第一洗脱异构体N-(3-氰基-4-氟苯基)-4-([[(2S)-1-羟基丁-3-炔-2-基]氨基甲酰基]羰基)-1,3,5-三甲基吡咯-2-甲酰胺 (125.6mg, 0.306mmol)。LCMS (ES) m/z=411 (M+H)⁺。¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ 10.52 (s, 1H), 9.05 (d, J=8.2Hz, 1H), 8.19 (dd, J=5.8, 2.7Hz, 1H), 7.92-7.98 (m, 1H), 7.53 (t, J=9.2Hz, 1H), 5.13 (t, J=5.9Hz, 1H), 4.58-4.65 (m, 1H), 3.66-3.46 (m, 5H), 3.22 (d, J=2.3Hz, 1H), 2.39 (s, 3H), 2.24 (s, 3H)。

[0200] 第二洗脱异构体N-(3-氰基-4-氟苯基)-4-([[(2R)-1-羟基丁-3-炔-2-基]氨基甲酰基]羰基)-1,3,5-三甲基吡咯-2-甲酰胺 (133.5mg, 0.326mmol) 为白色固体。LCMS (ES) m/z=411 (M+H)⁺。¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ 10.52 (d, J=3.5Hz, 1H), 9.07 (d, J=8.2Hz, 1H), 8.28-8.11 (m, 1H), 7.92-7.98 (m, 1H), 7.60-7.45 (m, 1H), 5.14 (s, 1H), 4.61 (s, 1H), 3.57 (s, 5H), 3.21-3.23 (m, 1H), 2.39 (d, J=4.0Hz, 3H), 2.24 (d, J=4.1Hz, 3H)。

[0201] 实施例8

[0202] 化合物32

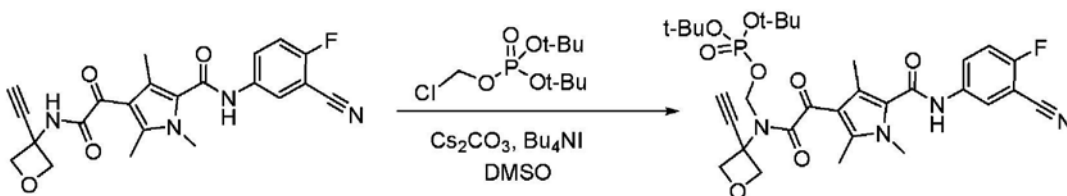


[0204] 将化合物B (200mg, 1.10mmol, 1.00当量)、化合物D (250mg, 0.700mmol, 0.67当量)、乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳二亚胺盐酸盐 (320mg, 1.70mmol, 1.50当量)、1-羟基-7-氮杂苯并三唑 (220mg, 1.60mmol, 1.50当量)、N,N-二异丙基乙胺 (220mg, 1.70mmol, 1.56当量) 和1,2-二氯乙烷 (10mL) 的混合物在室温下搅拌过夜并减压浓缩。将残余物溶解于EA (50mL) 中并用水 (3×20mL) 洗涤。有机相经无水硫酸钠干燥并减压浓缩。将残余物通过制备型TLC (EA:PE=2:1) 纯化, 以得到呈黄色固体的N-(3-氰基-4-氟苯基)-4-[(3-羟基-1-[2-(三甲基甲硅烷基)乙炔基]环丁基)氨基甲酰基]羰基]-1,3,5-三甲基吡咯-2-甲酰胺 (170mg, 46%收率)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ10.55 (s, 1H), 9.29 (s, 1H), 8.22 (dd, J=5.8, 2.7Hz, 1H), 7.98 (ddd, J=9.3, 4.9, 2.7Hz, 1H), 7.56 (t, J=9.1Hz, 1H), 5.33 (d, J=6.7Hz, 1H), 4.14 (q, J=7.2Hz, 1H), 3.60 (s, 3H), 2.77 (ddd, J=9.5, 6.9, 3.0Hz, 2H), 2.43 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 2.22-2.10 (m, 2H), 0.14 (s, 9H)。LCMS (ESI, m/z): 509 [M+H]⁺。

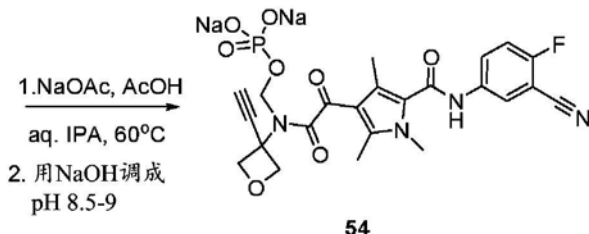
[0205] 将N-(3-氰基-4-氟苯基)-4-[(3-羟基-1-[2-(三甲基甲硅烷基)乙炔基]环丁基)氨基甲酰基]羰基]-1,3,5-三甲基吡咯-2-甲酰胺 (170mg, 0.30mmol, 1.00当量)、甲醇 (5mL) 和碳酸钾 (150mg, 1.10mmol, 3.22当量) 的混合物在室温下搅拌2小时。滤除固体。滤液在减压下浓缩。使用以下梯度条件, 将残余物通过制备型HPLC纯化: 柱: XBridge C₁₈ OBD制备型柱, 19mm×250mm; 流动相A: 水 (0.05% TFA), 流动相B: THF-HPLC; 流速: 25mL/min; 梯度: 7分钟内25%至55%; 220nm。纯化得到呈黄色固体的N-(3-氰基-4-氟苯基)-4-[(1-乙炔基-3-羟基环丁基)氨基甲酰基]羰基]-1,3,5-三甲基吡咯-2-甲酰胺 (26.1mg, 18%收率)。¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ10.50 (s, 1H), 9.26 (s, 1H), 8.20 (dd, J=5.8, 2.7Hz, 1H), 8.03-7.91 (m, 1H), 7.53 (t, J=9.2Hz, 1H), 5.30 (d, J=6.7Hz, 1H), 4.15 (q, J=7.3Hz, 1H), 3.60 (s, 3H), 3.22 (s, 1H), 2.83-2.71 (m, 2H), 2.42 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 2.17 (t, J=10.1Hz, 2H)。LCMS (ESI, m/z): 437 [M+H]⁺。

[0206] 实施例9

[0207] 化合物54



[0208]



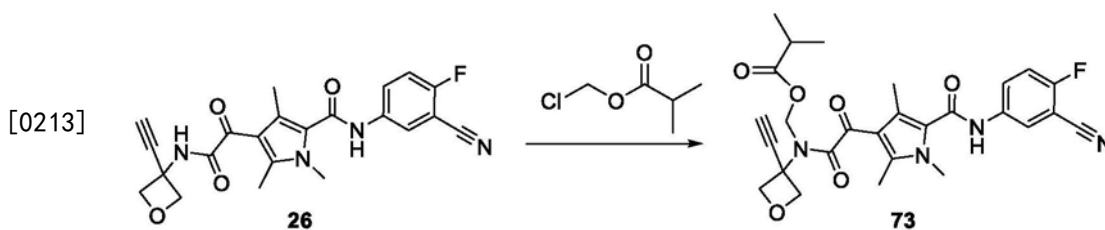
54

[0209] 一边搅拌,一边将碳酸铯(9.78g,30mmol,3当量)加入化合物26(4.22g,10mmol)、二叔丁基氯甲基磷酸酯(3.89g,15mmol,1.5当量)和碘化四丁基铵(738mg,2mmol,0.2当量)的无水DMSO(40mL)溶液中。将混合物在室温下搅拌过夜,然后在水和乙酸乙酯之间分配。将有机相分离并用淡水洗涤(2次)。用乙酸乙酯反萃取水相。合并的有机溶液经硫酸钠干燥,并减压浓缩,以得到米黄色泡沫(9g)。将残余物通过柱层析在40%至100%乙酸乙酯-己烷中纯化,以得到磷酸二叔丁酯中间体(1.72g,27%)。

[0210] 向上一步的磷酸二叔丁酯中间体(1.7g,2.6mmol)的IPA(10mL)溶液中加入0.2M乙酸钠水溶液(6mL,1.2mmol,0.46当量)和0.2M乙酸水溶液(2mL,0.4mmol,0.15当量)。将混合物在55-60°C下加热3小时。冷却至室温后,用2N NaOH水溶液(3.1mL,6.2mmol)将混合物调成碱性(pH 8.5)。将所得溶液减压浓缩至约8mL。过滤掉一些沉淀并弃去。用丙酮(40mL)稀释滤液,并将所得混合物在4°C下保持过夜。形成细小结晶固体并通过过滤收集,用丙酮冲洗并在真空下干燥,以提供(2-(5-((3-氰基-4-氟苯基)氨基甲酰基)-1,2,4-三甲基-1H-吡咯-3-基)-N-(3-乙炔基氧杂环丁烷-3-基)-2-氧代乙酰氨基)甲基磷酸钠(1.15g,76%)。LC-MS: (ES, m/z): 531 [M-H]⁻。 ¹H NMR (400MHz, D₂O), δ7.94 (m, 1H), 7.74 (m, 1H), 7.31 (dd, 1H), 5.16 (d, 2H), 5.0 (d, 2H), 4.82 (d, 2H), 3.56 (s, 3H), 2.45 (s, 3H), 2.28 (s, 3H)。

[0211] 实施例10

[0212] 化合物73

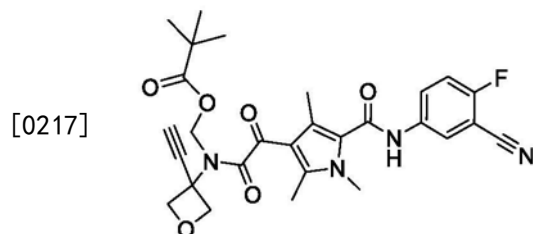


[0214] 在0°C下,一边搅拌,一边向化合物26(844mg,2mmol)和氯甲基异丁酸酯(0.379mL,3mmol,1.5当量)的DMF(15mL)溶液中加入氢化钠(176mg,作为矿物油中的60%分散体,4.4mmol,2.2当量)。将混合物在室温下搅拌2小时,然后在氯化铵和乙酸乙酯的半饱和水溶液之间分配。将有机相分离,经硫酸钠干燥,并减压浓缩。通过柱层析(5%至25%乙酸乙酯的二氯甲烷溶液)将2-甲基丙酸[[2-[5-[(3-氰基-4-氟-苯基)氨基甲酰基]-1,2,4-三甲基-吡咯-3-基]-2-氧代-乙酰基]-(3-乙炔基氧杂环丁烷-3-基)氨基]甲酯(化合物73,530mg,50.8%)分离,然后从乙酸异丙酯结晶。LC-MS: (ES, m/z): 523 [M+H]⁺。 ¹H NMR

(400MHz, DMSO- d_6), δ 10.6 (bs, 1H), 8.22 (dd, 1H), 7.98 (m, 1H), 7.55 (dd, 1H), 5.47 (s, 2H), 4.93 (d, 2H), 4.65 (d, 2H), 3.71 (s, 1H), 3.62 (s, 3H), 2.48 (m, 1H), 2.45 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 1.05 (d, 6H)。

[0215] 实施例11

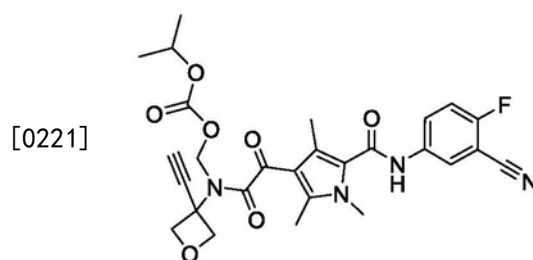
[0216] 化合物77



[0218] 如实施例10中所述,使用特戊酰氯代替氯甲基异丁酸酯来合成2,2-二甲基丙酸[[2-[5-[(3-氰基-4-氟-苯基)氨基甲酰基]-1,2,4-三甲基-吡咯-3-基]-2-氧代-乙酰基]-(3-乙炔基氧杂环丁烷-3-基)氨基]甲酯。通过柱层析(5%-25%乙酸乙酯的二氯甲烷溶液)分离化合物77(800mg, 74.6%),然后从乙酸乙酯:己烷中结晶。LC-MS: (ES, m/z): 537 [M+H]⁺。¹H NMR (400MHz, DMSO- d_6), δ 10.6 (bs, 1H), 8.21 (dd, 1H), 7.97 (m, 1H), 7.55 (dd, 1H), 5.46 (s, 2H), 4.93 (d, 2H), 4.66 (d, 2H), 3.73 (s, 1H), 3.62 (s, 3H), 2.45 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 1.07 (s, 9H)。

[0219] 实施例12

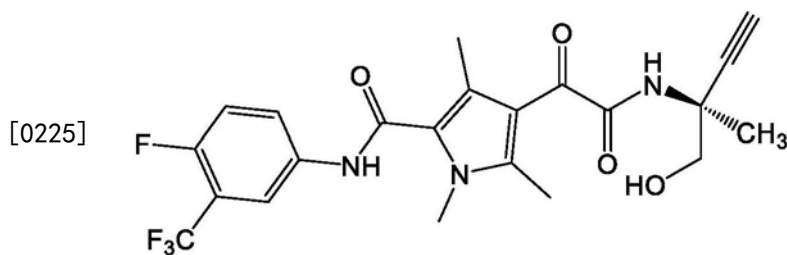
[0220] 化合物78



[0222] 如实施例10中所述,使用异丙基氯甲基碳酸酯代替氯甲基异丁酸酯来合成[[2-[5-[(3-氰基-4-氟-苯基)氨基甲酰基]-1,2,4-三甲基-吡咯-3-基]-2-氧代-乙酰基]-(3-乙炔基氧杂环丁烷-3-基)氨基]甲基异丙基碳酸酯。通过柱层析(5%-30%乙酸乙酯的二氯甲烷溶液)分离化合物78(770mg, 71.6%),然后从乙酸乙酯:己烷中结晶。LC-MS: (ES, m/z): 539 [M+H]⁺。¹H NMR (400MHz, DMSO- d_6), δ 10.6 (bs, 1H), 8.22 (dd, 1H), 7.98 (m, 1H), 7.56 (dd, 1H), 5.49 (s, 2H), 4.92 (d, 2H), 4.71 (m, 1H), 4.65 (d, 2H), 3.71 (s, 1H), 3.62 (s, 3H), 2.44 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 1.20 (d, 6H)。

[0223] 实施例13

[0224] 化合物66b



[0226] 将90%羟丙酮(16.59g)和4-二甲基氨基吡啶(1.37g,0.05当量)在反应器中合并,并且用二氯甲烷(100mL)稀释。加入叔丁基二苯基甲硅烷基氯(63.40g,1.03当量),然后用二氯甲烷(230mL)冲洗。将溶液用室温水浴冷却并加以搅拌,同时在1分钟内加入三乙胺(36mL,1.15当量)。3分钟后,固体开始沉淀。18小时后,将混合物浓缩,并且加入己烷(350mL)和水(200mL)。经由分液漏斗除去水相。将有机相用水(2×150mL)洗涤,经硫酸钠干燥并浓缩,以提供1-((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)丙-2-酮(72.62g)。¹H NMR(CDCl₃, 400MHz): δ7.70(4H,d), 7.47(6H,m), 4.20(2H,s), 2.22(3H,s), 1.13(9H,s)。

[0227] 在Ar下将(R)-(+)-2-甲基-2-丙烷亚磺酰胺(18.47g,1.0当量)、1-((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)丙-2-酮(47.62g,1.0当量)和甲苯(500mL)在反应器中合并。加入四异丙醇钛(75.8g,1.75当量),然后用甲苯(400mL)冲洗混合物。将溶液在100℃下加热23小时。冷却至室温后,加入饱和碳酸氢钠(50mL),并将混合物搅拌2分钟。将所得浆液过滤通过硅藻土,并且用硫酸钠将有机相干燥。将溶液浓缩为棕色液体,使用乙酸乙酯-己烷梯度将该棕色液体通过正相硅胶色谱法纯化以得到呈红色油状物的产物亚磺酰亚胺(13.8g)。将产物溶解于甲苯(90mL)中,然后装载到反应烧瓶上方的加料漏斗中。向反应烧瓶中装载三甲基甲硅烷基乙炔(9.78g,3.0当量)和甲苯(230mL)。建立Ar气氛,将混合物加以搅拌并用干冰-丙酮浴冷却。在低于-61℃的内部温度下加入2.5M正丁基锂的己烷溶液(33.1mL,2.5当量)。搅拌1小时10分钟后,在1小时内加入亚磺酰亚胺溶液,并且在此期间内部温度保持低于-67℃。将混合物搅拌1.5小时,然后移除冷却浴。混合物由于周围空气作用缓慢升温至-20℃,此时通过浸入室温水浴中将反应体系温热至0℃。加入水(20mL),并将混合物搅拌2分钟。然后将混合物过滤通过硅藻土。将有机相用硫酸钠干燥并浓缩以得到棕色油状物(16.8g),使用二氯甲烷-乙酸乙酯梯度将该棕色油状物通过正相硅胶色谱法纯化以得到橙色油状物(R)-N-((S)-1-((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)-2-甲基-4-(三甲基甲硅烷基)丁-3-炔-2-基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(6.00g)。¹H NMR(CDCl₃, 400MHz): δ7.75(4H,m), 7.45(6H,m), 3.90(1H,s), 3.80(1H,d), 3.60(1H,d), 1.50(3H,s), 1.25(9H,s), 1.10(9H,s), 0.20(9H,s)。

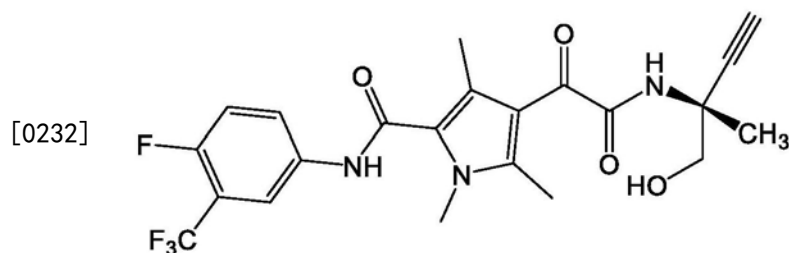
[0228] 将(R)-N-((S)-1-((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)-2-甲基-4-(三甲基甲硅烷基)丁-3-炔-2-基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺(6.00g,1.0当量)用1,4-二氧杂环己烷(70mL)溶解,然后用4M HCl(12mL)的1,4-二氧杂环己烷(4.1当量)溶液溶解。将溶液搅拌1小时,然后浓缩。加入甲苯(75mL),并将溶液浓缩。向浓缩物中加入2-(5-(4-氟-3-(三氟甲基)苯基)氨基甲酰基)-1,2,4-三甲基-1H-吡咯-3-基)-2-氧代乙酸(4.50g,1.0当量)、HATU(6.47g,1.46当量)、N,N-二甲基甲酰胺(250mL)和N,N-二异丙基乙胺(17.8mL,9.0当量)。将溶液搅拌21小时,然后浓缩。加入乙酸乙酯(250mL)。将所得的溶液用水(100mL)和盐水(50mL)洗涤,用硫酸钠干燥,浓缩并与二氯甲烷(60mL)混合。过滤浆液。将滤液浓缩,并使用乙酸乙酯-己烷梯度,通过正相硅胶色谱法纯化以提供呈黄色泡沫的产物(7.58g)。¹H NMR(CDCl₃,

400MHz): δ 7.90 (1H, m), 7.77 (5H, m), 7.63 (1H, s), 7.43 (6H, m), 7.25 (2H, m), 3.91 (1H, d), 3.85 (1H, d), 3.71 (3H, s), 2.41 (6H, s), 1.71 (3H, s), 1.12 (9H, s), 0.20 (9H, s)。LC-MS: (ES, m/z): 778 [M+1]。

[0229] 将原料 (7.58g) 溶解于 THF (75mL) 中, 并加入 1.0M 四丁基氟化铵 (24mL, 2.5 当量) 的 THF 溶液。将溶液搅拌 2 小时, 然后浓缩。用乙酸乙酯 (100mL) 溶解浓缩物。将所得溶液用水 (3 $\times$ 50mL) 和盐水 (30mL) 洗涤, 用硫酸钠干燥并浓缩, 以得到黄色油状物 (7.3g)。使用乙酸乙酯-己烷梯度, 通过正相硅胶色谱法将该油状物纯化, 以得到黄色泡沫 (4.11g), 用 DMF (30mL) 将该黄色泡沫溶解。搅拌混合物, 同时缓慢加入水 (30mL)。白色固体在 3 分钟后开始结晶。将形成的浆液继续搅拌 1 小时, 然后在冰浴中冷却 0.5 小时。将浆液过滤, 用 2:1 的水: DMF (10mL) 洗涤, 然后用水 (20mL) 洗涤。将滤饼在 65°C 下真空干燥, 以得到呈白色粉末的 (S)-N-(4-氟-3-(三氟甲基)苯基)-4-(2-((1-羟基-2-甲基丁-3-炔-2-基)氨基)-2-氧代乙酰基)-1,3,5-三甲基-1H-吡咯-2-甲酰胺 (3.46g)。¹H NMR (CDCl₃, 400MHz): δ 10.50 (1H, s), 8.47 (1H, s), 8.22 (1H, m), 7.99 (1H, m), 7.51 (1H, t), 5.20 (1H, t), 3.70 (1H, m), 3.60 (3H, s), 3.58 (1H, m), 3.21 (1H, s), 2.42 (3H, s), 2.30 (3H, s), 1.51 (3H, s)。LC-MS: (ES, m/z): 468 [M+1]。 α_D^{20} 20.6°C (c=1.03, 甲醇)。

[0230] 实施例 14

[0231] 化合物 66a



[0233] 在 Ar 下将 (S)-(+)-2-甲基-2-丙烷亚磺酰胺 (4.82g, 1.0 当量)、1-((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)丙-2-酮 (12.43g, 1.0 当量) 和甲苯 (310mL) 在反应器中合并。加入四异丙醇钛 (13.57g, 1.20 当量), 然后用甲苯 (400mL) 冲洗残余物。将所得溶液在 100°C 下加热 18 小时。冷却至室温后, 加入饱和碳酸氢钠 (13mL), 并将混合物搅拌 5 分钟。将所得浆液过滤通过硅藻土, 并且用硫酸钠将有机相干燥。将溶液浓缩以得到棕色液体 (16.5g), 使用乙酸乙酯-己烷梯度将该棕色液体通过正相硅胶色谱法纯化以得到呈橙色油状物的产物亚磺酰亚胺 (6.07g)。将油状物溶解于甲苯 (50mL) 中, 然后装载到反应烧瓶上方的加料漏斗中。向反应烧瓶中装载三甲基甲硅烷基乙炔 (4.30g, 3.0 当量) 和甲苯 (195mL), 并建立氩气氛。搅拌混合物并用干冰-丙酮浴将其冷却。在低于 -63°C 的内部温度下加入 2.5M 正丁基锂的己烷溶液 (14.6mL, 2.5 当量)。搅拌 1 小时 10 分钟后, 将溶液温热至 -20°C 并保持 2 分钟。将混合物冷却至低于 -67°C, 同时在 14 分钟内加入亚磺酰亚胺溶液。将混合物从 -73°C 至 -67°C 搅拌 1 小时, 然后撤去冷却浴。内容物由于周围空气作用缓慢升温至 -40°C, 此时利用浸入室温水浴中将反应体系温热至 0°C。加入水 (10mL)。将混合物搅拌 5 分钟, 然后过滤通过硅藻土。将有机相用硫酸钠干燥, 并浓缩以得到橙色油状物 (7.55g), 使用正相硅胶色谱法和乙酸乙酯-己烷梯度将该橙色油状物部分地纯化, 以得到橙色油状物 (4.10g)。使用正相硅胶色谱法和乙酸乙酯-二氯甲烷梯度将该油状物进一步纯化, 以得到呈黄色油状物的 (S)-N-((R)-1-((叔

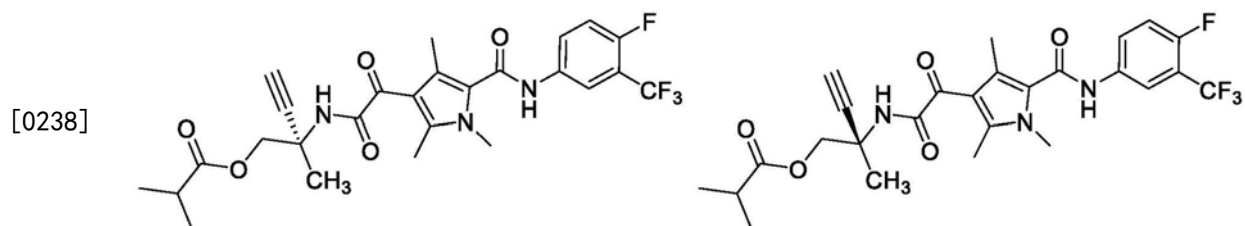
丁基二苯基甲硅烷基)氧基)-2-甲基-4-(三甲基甲硅烷基)丁-3-炔-2-基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺 (1.93g)。 ^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz): δ 7.75 (4H, m), 7.45 (6H, m), 3.90 (1H, s), 3.80 (1H, d), 3.60 (1H, d), 1.50 (3H, s), 1.25 (9H, s), 1.10 (9H, s), 0.20 (9H, s)。

[0234] 将(S)-N-((R)-1-((叔丁基二苯基甲硅烷基)氧基)-2-甲基-4-(三甲基甲硅烷基)丁-3-炔-2-基)-2-甲基丙烷-2-亚磺酰胺 (1.93g, 1.0当量) 用1,4-二氧杂环己烷 (40mL) 溶解, 然后加入4M氯化氢的1,4-二氧杂环己烷 (4mL, 4.3当量) 溶液。将溶液搅拌3小时, 然后浓缩。向浓缩物中加入2-(5-((4-氟-3-(三氟甲基)苯基)氨基甲酰基)-1,2,4-三甲基-1H-吡咯-3-基)-2-氧代乙酸 (1.21g, 0.83当量)、HATU (1.79g, 1.25当量)、N,N-二甲基甲酰胺 (75mL) 和N,N-二异丙基乙胺 (4.2mL, 6.42当量)。将溶液搅拌16小时, 然后浓缩。加入乙酸乙酯 (75mL)。将溶液用水 (30mL) 和盐水 (25mL) 洗涤, 用硫酸钠干燥并浓缩成红色固体 (5.6g), 使用乙酸乙酯-己烷梯度, 通过正相硅胶色谱法纯化该红色固体以提供呈黄色泡沫的产物酰胺 (2.57g)。 ^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz): δ 7.90 (1H, m), 7.77 (5H, m), 7.63 (1H, s), 7.43 (6H, m), 7.25 (2H, m), 3.91 (1H, d), 3.85 (1H, d), 3.71 (3H, s), 2.41 (6H, s), 1.71 (3H, s), 1.12 (9H, s), 0.20 (9H, s)。LC-MS: (ES, m/z): 778[M+1]。

[0235] 将原料 (2.57g) 溶解于THF (25mL) 中, 并加入1.0M四丁基氟化铵 (8.2mL, 2.5当量) 的THF溶液。将溶液搅拌1.5小时, 然后浓缩。用乙酸乙酯 (30mL) 溶解浓缩物。将溶液用水 ($3 \times 20\text{mL}$) 洗涤, 然后用盐水 (15mL) 洗涤。将溶液用硫酸钠干燥并浓缩成黄色油状物 (2.6g), 使用乙酸乙酯-己烷梯度, 通过正相硅胶色谱法将该黄色油状物纯化以得到黄色蜡状物 (1.4g)。用二氯甲烷 (80mL) 溶解蜡状物, 然后升温以溶解所有固体。将混合物从热源移开, 然后加以搅拌, 同时让溶液缓慢冷却。浆液在1.5小时内形成。将混合物在冰浴中冷却1小时, 然后过滤。将滤饼用冰冷的二氯甲烷洗涤, 然后在60°C下真空干燥, 以提供呈白色粉末的(R)-N-(4-氟-3-(三氟甲基)苯基)-4-(2-((1-羟基-2-甲基丁-3-炔-2-基)氨基)-2-氧代乙酰基)-1,3,5-三甲基-1H-吡咯-2-甲酰胺 (0.90g)。 ^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz): δ 10.50 (1H, s), 8.47 (1H, s), 8.22 (1H, m), 7.99 (1H, m), 7.51 (1H, t), 5.20 (1H, t), 3.70 (1H, m), 3.60 (3H, s), 3.58 (1H, m), 3.21 (1H, s), 2.42 (3H, s), 2.30 (3H, s), 1.51 (3H, s)。LC-MS: (ES, m/z): 468[M+1]。 α_D^{20} -22.4°C (c=0.98, 甲醇)。

[0236] 实施例15

[0237] 化合物165a和165b



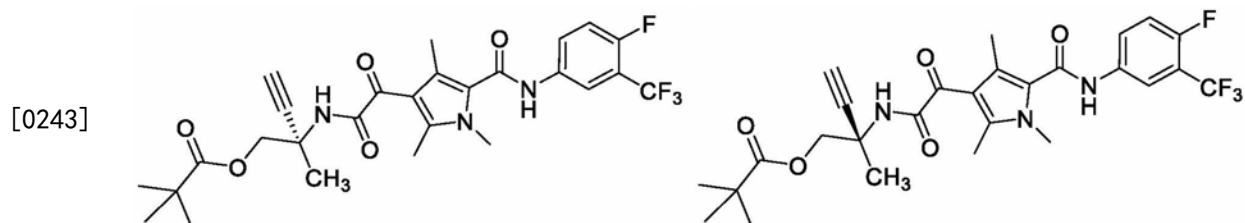
[0239] 一边搅拌, 一边向(R)-N-(4-氟-3-(三氟甲基)苯基)-4-(2-((1-羟基-2-甲基丁-3-炔-2-基)氨基)-2-氧代乙酰基)-1,3,5-三甲基-1H-吡咯-2-甲酰胺 (233.5mg, 0.5mmol) 的DCM (3mL) 溶液和吡啶 (0.2mL) 溶液中加入异丁酰氯 (0.126mL, 1.2mmol)。将混合物温热至40°C并搅拌过夜。在用甲醇淬灭反应体系之后, 将混合物在乙酸异丙酯和1M磷酸二氢钠之间分配。分离有机层, 并且减压除去溶剂。将残余物通过柱层析 (20%至50%乙酸乙酯-己烷) 纯化, 以提供呈浅黄色泡沫的165a (192mg, 71%)。LC-MS: (ES, m/z): 538.4[M+H]。 ^1H NMR

(CDCl₃, 400MHz): δ 7.91 (m, 1H), 7.77 (m, 1H), 7.65 (br. s, 1H), 7.22 (dd, 1H), 7.17 (br. s, 1H), 4.46 (dd, 2H), 3.73 (s, 3H), 2.65 (m, 1H), 2.46 (s, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 1.75 (s, 3H), 1.22 (d, 6H)。

[0240] 如针对(R)-对映体所述,使用(S)-N-(4-氟-3-(三氟甲基)苯基)-4-(2-((1-羟基-2-甲基丁-3-炔-2-基)氨基)-2-氧代乙酰基)-1,3,5-三甲基-1H-吡咯-2-甲酰胺来合成(S)-对映体。LC-MS: (ES, m/z): 538.4 [M+H]。

[0241] 实施例16

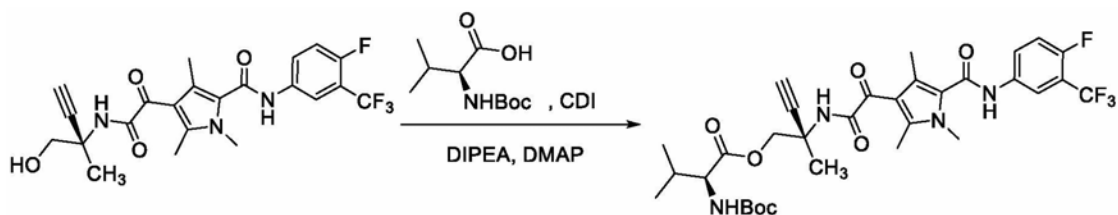
[0242] 化合物166a和166b



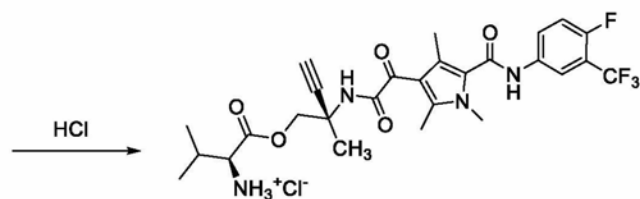
[0244] 按照实施例15中所述的程序,使用特戊酰氯代替异丁酰氯,由母体醇(233mg, 0.5mmol)合成化合物166a和166b。166a (237mg, 86%)。LC-MS: (ES, m/z): 552.5 [M+H]。¹H NMR (CDCl₃, 400MHz): δ 7.91 (m, 1H), 7.77 (m, 1H), 7.65 (br. s, 1H), 7.23 (dd, 1H), 7.16 (br. s, 1H), 7.44 (dd, 2H), 3.72 (s, 3H), 2.45 (s, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 1.75 (s, 3H), 1.26 (s, 9H)。166b LC-MS: (ES, m/z): 552.5 [M+H]。

[0245] 实施例17

[0246] 化合物167a和167b



[0247]



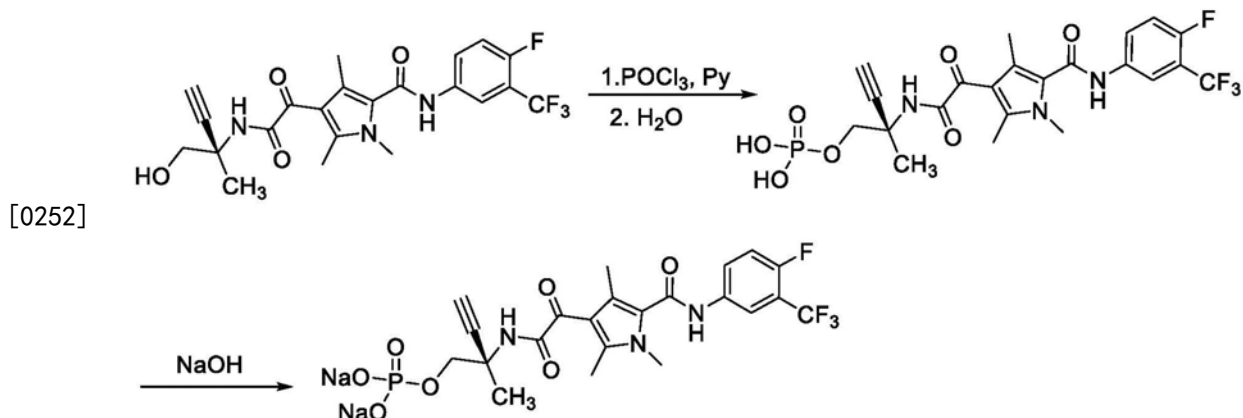
[0248] 一边搅拌,一边向Boc-L-缬氨酸(214mg, 0.99mmol)的乙腈(3mL)溶液中加入羰基二咪唑(160mg, 0.99mmol)。1小时后,将咪唑溶液加入(S)-N-(4-氟-3-(三氟甲基)苯基)-4-(2-((1-羟基-2-甲基丁-3-炔-2-基)氨基)-2-氧代乙酰基)-1,3,5-三甲基-1H-吡咯-2-甲酰胺(307mg, 0.66mmol)、DIPEA(0.343mL, 1.97mmol)和DMAP(16mg, 0.13mmol)的乙腈(2mL)溶液中。使反应在室温下进行1小时,然后用水淬灭反应体系。将溶液放入乙酸异丙酯和1M磷酸二氢钠中。将有机相分离,用碳酸氢钠洗涤,并减压浓缩。将残余物通过柱层析(20%至50%乙酸乙酯-己烷)纯化,以得到呈浅黄色泡沫的Boc-保护的中间体,然后将该中间体溶解于乙酸乙酯(4mL)中。用4M氯化氢的二氧杂环己烷溶液(1.9mL, 7.6mmol)处理该溶液。3.5小时后,将混合物减压浓缩,并将残余物用MTBE(5mL)研磨。通过过滤分离所得固体。用MTBE

冲洗滤饼并将产物 (370mg, 93%) 真空干燥。LC-MS: (ES, m/z): 567.7 [M-HCl+H]。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ: 10.58 (s, 1H), 9.00 (s, 1H), 8.45 (br. s, 3H), 8.23 (m, 1H), 7.98 (m, 1H), 7.53 (dd, 1H), 4.53 (dd, 2H), 3.53 (s, 3H), 3.48 (s, 1H), 2.43 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 1.60 (s, 3H), 1.03-0.93 (m, 7H)。

[0249] 如针对 (S)-对映体所述, 使用 (R)-N-(4-氟-3-(三氟甲基)苯基)-4-(2-((1-羟基-2-甲基丁-3-炔-2-基)氨基)-2-氧代乙酰基)-1,3,5-三甲基-1H-吡咯-2-甲酰胺来获得 (R)-对映体。LC-MS: (ES, m/z): 567.7 [M-HCl+H]。

[0250] 实施例18

[0251] 化合物168a和168b



[0253] 在0℃下, 一边搅拌, 一边向 (S)-N-(4-氟-3-(三氟甲基)苯基)-4-(2-((1-羟基-2-甲基丁-3-炔-2-基)氨基)-2-氧代乙酰基)-1,3,5-三甲基-1H-吡咯-2-甲酰胺 (4.82g, 10.4mmol) 的 THF (100mL) 溶液和吡啶 (2.44mL, 31mmol) 溶液中加入三氯氧磷 (2.88mL, 31mmol)。将混合物在0℃下搅拌1小时, 然后用水 (30mL) 淬灭反应体系。将混合物温热至室温并搅拌1小时。用乙酸乙酯稀释混合物, 并用水洗涤该溶液 (3次)。将有机相浓缩至干, 并将残余物溶解于异丙醇 (100mL) 中。缓慢加入NaOH水溶液 (2M), 直至pH为约8.5 (9.7mL)。加入NaOH后形成沉淀, 并通过过滤将沉淀分离。将滤饼用异丙醇冲洗并在真空下干燥, 以得到产物 (5.19g, 83%)。LC-MS: (ES, m/z): 548.1 [M-2Na+3H]。¹H NMR (400MHz, D₂O) δ: 7.83 (m, H), 7.66 (m, 1H), 7.31 (dd, 1H), 3.91 (split dd, 2H), 3.54 (s, 3H), 2.80 (s, 1H), 2.40 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 1.61 (s, 3H)。³¹P NMR (162MHz, D₂O) δ: 4.08 (s)。

[0254] 如针对 (S)-对映体所述, 使用 (R)-N-(4-氟-3-(三氟甲基)苯基)-4-(2-((1-羟基-2-甲基丁-3-炔-2-基)氨基)-2-氧代乙酰基)-1,3,5-三甲基-1H-吡咯-2-甲酰胺来获得 (R)-对映体。LC-MS: (ES, m/z): 548.1 [M-2Na+3H]。

[0255] 实施例19

[0256] 按照与以上实施例中所述类似的程序和原料, 制备下列化合物。

[0257]

化合物名称	化合物编号	¹ H NMR
N-(3-氟基-4-氟-苯基)-3-氟-1-甲基-4-[2-氧代-2-(丙-2-炔基氨基)乙酰基]吡咯-2-甲酰胺	6	¹ H NMR (400MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.36 (s, 1H), 9.22 (s, 1H), 8.21-8.15 (m, 1H), 8.12 (d, J = 4.2Hz, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.53 (t, J = 9.1Hz, 1H), 4.00-3.93 (s, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.14 (s, 1H)
4-[2-(烯丙基氨基)-2-氧代-乙酰基]-N-(3-氟基-4-氟-苯基)-3-氟-1-甲基-吡咯-2-甲酰胺	7	¹ H NMR (400MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.35 (s, 1H), 8.96 (t, J = 6.0Hz, 1H), 8.18 (dd, J = 5.9, 2.7Hz, 1H), 8.11 (d, J = 4.3Hz, 1H), 7.96 (m, 1H), 7.54 (t, J = 9.1Hz, 1H), 5.85 (m, 1H), 5.20-5.06 (m, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.83 (d, J = 5.6Hz, 2H)
N-(3-氟基-4-氟-苯基)-1,3-二甲基-4-[2-氧代-2-(丙-2-炔基氨基)乙酰基]吡咯-2-甲酰胺	8	¹ H NMR (300MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.56-10.50 (m, 1H), 9.09 (d, J = 5.6Hz, 1H), 8.20 (m, J = 5.8, 2.7Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.03-7.91 (m, 1H), 7.55 (t, J = 9.2Hz, 1H), 3.96 (m, J = 5.9, 2.5Hz, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.14 (t, J = 2.5Hz, 1H), 2.40 (s, 3H)
5-氟-N-(3-氟基-4-氟-苯基)-1,3-二甲基-4-[2-氧代-2-(丙-2-炔基氨基)乙酰基]吡咯-2-甲酰胺	9	¹ H NMR (300MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.67 (s, 1H), 9.21 (t, J = 5.7Hz, 1H), 8.20 (m, 1H), 8.02-7.91 (m, 1H), 7.56 (t, J = 9.1Hz, 1H), 4.01 (m, 2H), 3.68 (s, 3H), 3.19 (t, J = 2.5Hz, 1H), 2.29 (s, 3H)
3-氟-N-(3-氟基-4-氟-苯基)-1-甲基-4-[2-氧代-2-(丙-2-炔基氨基)乙酰基]吡咯-2-甲酰胺	10	¹ H NMR (300MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.76 (s, 1H), 9.24 (t, J = 5.8Hz, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.22 (m, 1H), 7.99 (m, 1H), 7.57 (t, J = 9.1Hz, 1H), 3.98 (m, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.17 (t, J = 2.5Hz, 1H)
N-(3-氟基-4-氟-苯基)-4-[2-(1,1-二	11	¹ H NMR (400MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.52 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.22 (m, 1H), 7.98 (m,

[0258]

化合物名称	化合物编号	¹ H NMR
甲基丙-2-炔基氨基)-2-氧代-乙酰基]-1,3,5-三甲基-吡咯-2-甲酰胺		¹ H NMR (400MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.57 (s, 1H), 9.30 (t, J = 5.6Hz, 1H), 8.17 (m, 1H), 7.96 (m, 1H), 7.55 (t, J = 9.1Hz, 1H), 4.02 (m, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.21 (t, J = 2.5Hz, 1H)
5-氯-N-(3-氟基-4-氟-苯基)-3-氟-1-甲基-4-[2-氧代-2-(丙-2-炔基氨基)乙酰基]吡咯-2-甲酰胺	12	¹ H NMR (300MHz, 甲醇- <i>d</i> ₄) δ 8.12 (dd, J = 5.7, 2.7Hz, 1H), 7.88 (m, 1H), 7.34 (t, J = 9.0Hz, 1H), 4.09 (d, J = 2.6Hz, 2H), 3.81 (s, 3H), 2.65 (t, J = 2.6Hz, 1H), 2.53 (s, 3H)
N-(3-氟基-4-氟-苯基)-4-[2-[(1-乙炔基环丙基)氨基]-2-氧代-乙酰基]-1,3,5-三甲基-吡咯-2-甲酰胺	13	¹ H NMR (400MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.52 (s, 1H), 9.27 (s, 1H), 8.21 (dd, J = 5.8, 2.7Hz, 1H), 7.97 (m, 1H), 7.54 (t, J = 9.2Hz, 1H), 3.59 (s, 3H), 3.06 (s, 1H), 2.40 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 1.21-1.10 (m, 2H), 1.10-1.00 (m, 2H)
N-(3-氟基-4-氟-苯基)-4-[2-[(1-乙炔基环丁基)氨基]-2-氧代-乙酰基]-1,3,5-三甲基-吡咯-2-甲酰胺	14	¹ H NMR (400MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.53 (s, 1H), 9.20 (s, 1H), 8.22 (m, 1H), 7.98 (m, 1H), 7.55 (t, J = 9.1Hz, 1H), 3.61 (s, 3H), 3.23 (s, 1H), 2.46-2.37 (m, 7H), 2.28 (s, 3H), 1.97 (m, 2H)
5-溴-3-氯-N-(3-氟基-4-氟-苯基)-1-甲基-4-[2-氧代-2-(丙-2-炔基氨基)乙酰基]吡咯-2-甲酰胺	15	¹ H NMR (400MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.93 (s, 1H), 9.31 (t, J = 4.8Hz, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.57 (t, J = 9.1Hz, 1H), 4.02 (d, J = 2.4Hz, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.20 (s, 1H)
N-(3-氟基-4-氟-苯基)-1,3,5-三甲基-4-[2-氧代-2-[(1R)-1-甲基丙-2-炔基]氨基]乙酰基]吡咯-2-甲酰胺	16	¹ H NMR (300MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.54 (s, 1H), 9.18 (d, J = 7.9Hz, 1H), 8.22 (m, 1H), 7.98 (m, 1H), 7.55 (t, J = 9.1Hz, 1H), 4.76-4.64 (m, 1H), 3.60 (s, 3H), 3.25 (d, J = 2.3Hz, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 1.38 (d, J = 7.0Hz, 3H)
N-(3-氟基-4-氟-苯基)-1,3,5-三甲基-4-[2-氧代-2-[(1S)-1-甲基丙-2-炔基]氨基]乙酰基]吡咯-2-甲酰胺	17a	¹ H NMR (300MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.54 (s, 1H), 9.18 (d, J = 7.9Hz, 1H), 8.22 (m, 1H), 7.98 (m, 1H), 7.55 (t, J = 9.1Hz, 1H), 4.70 (m, 1H), 3.60 (s, 3H), 3.25 (d, J = 2.3Hz, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 1.38 (d, J = 7.0Hz, 3H)
4-[2-(烯丙基氨基)-2-氧代-乙酰基]-N-(3-氟基-4-氟-苯基)-3-氟-1,5-二甲基-吡咯-2-甲酰胺	17b	¹ H NMR (300MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.36 (s, 1H), 8.88 (t, J = 5.9Hz, 1H), 8.18 (dd, J = 5.8, 2.8Hz, 1H), 8.00-7.87 (m, 1H), 7.54 (t, J = 9.2Hz, 1H), 5.97-5.81 (m, 1H), 5.31-5.09 (m, 2H), 3.82 (t, J = 5.6Hz, 2H), 3.72 (s, 3H), 2.55 (s, 3H)

[0259]

化合物名称	化合物编号	¹ H NMR
5-溴-N-(3-氟基-4-氟-苯基)-3-氟-1-甲基-4-[2-氧代-2-(丙-2-炔基氨基)乙酰基]吡咯-2-甲酰胺	20	¹ H NMR (400MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.27 (s, 1H), 8.16 (m, 1H), 7.99-7.90 (m, 1H), 7.54 (t, J = 9.2Hz, 1H), 4.01 (dd, J = 5.6, 2.6Hz, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.19 (t, J = 2.6Hz, 1H)
3-氯-N-(3-氟基-4-氟-苯基)-1,5-二甲基-4-[2-氧代-2-(丙-2-炔基氨基)乙酰基]吡咯-2-甲酰胺	21	¹ H NMR (300MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.76 (s, 1H), 9.20 (t, J = 5.6Hz, 1H), 8.22 (dd, J = 5.8, 2.7Hz, 1H), 7.99 (m, 1H), 7.56 (t, J = 9.1Hz, 1H), 4.01 (dd, J = 5.6, 2.5Hz, 2H), 3.66 (s, 3H), 3.18 (t, J = 2.5Hz, 1H), 2.51 (s, 3H)
N-(3-氟基-4-氟-苯基)-4-[2-(3-环丙基丙-2-炔基氨基)-2-氧代-乙酰基]-1,3,5-三甲基-吡咯-2-甲酰胺	22	¹ H NMR (300MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.55 (s, 1H), 9.05 (t, J = 5.6Hz, 1H), 8.22 (dd, J = 5.8, 2.7Hz, 1H), 7.97 (m, 1H), 7.55 (t, J = 9.1Hz, 1H), 3.94 (dd, J = 5.6, 2.0Hz, 2H), 3.61 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 1.36-1.20 (m, 1H), 0.83-0.65 (m, 2H), 0.64-0.49 (m, 2H)
N-(3-氟基-4-氟-苯基)-1,3,5-三甲基-4-[2-氧代-2-[[1(R)-1-环丙基丙-2-炔基]氨基]乙酰基]吡咯-2-甲酰胺	23a	¹ H NMR (400MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.53 (s, 1H), 9.30 (d, J = 8.2Hz, 1H), 8.21 (dd, J = 5.8, 2.7Hz, 1H), 7.97 (ddd, J = 9.2, 4.9, 2.7Hz, 1H), 7.54 (t, J = 9.1Hz, 1H), 4.35 (td, J = 7.9, 2.4Hz, 1H), 3.24 (d, J = 2.3Hz, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 1.25-1.15 (m, 1H), 0.69-0.14 (m, 4H)
5-氯-N-(3-氟基-4-氟-苯基)-1-甲基-4-[2-氧代-2-(丙-2-炔基氨基)乙酰基]吡咯-2-甲酰胺	25	¹ H NMR (300MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.58 (s, 1H), 9.28 (t, J = 5.7Hz, 1H), 8.22 (m, 1H), 8.09-7.97 (m, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.55 (t, J = 9.1Hz, 1H), 4.02 (m, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.18 (t, J = 2.5Hz, 1H)
N-(3-氟基-4-氟-苯基)-4-[2-[[1(S)-1-(甲氧基甲基)丙-2-炔基]氨基]-2-氧代-乙酰基]-1,3,5-三甲基-吡咯-2-甲酰胺	28a	¹ H NMR (300MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.54 (s, 1H), 9.21 (d, J = 8.3Hz, 1H), 8.22 (m, 1H), 7.98 (m, 1H), 7.55 (m, 1H), 4.91-4.78 (m, 1H), 3.61-3.54 (m, 5H), 3.36 (m, 3H), 2.52 (s, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.26 (s, 3H)
N-(3-氟基-4-氟-苯基)-4-[2-[[1(R)-1-(甲氧基甲基)丙-2-炔基]氨基]-2-氧代-乙酰基]-1,3,5-三甲基-吡咯-2-甲酰胺	28b	¹ H NMR (300MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.54 (s, 1H), 9.21 (d, J = 8.3Hz, 1H), 8.22 (m, 1H), 7.98 (m, 1H), 7.55 (m, 1H), 4.91-4.78 (m, 1H), 3.61 (m, 3H), 3.54 (m, 2H), 3.36 (m, 3H), 2.52 (s, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.26 (s, 3H)
N-(3-氟基-4-氟-苯基)-1,3,5-三甲基-4-[2-氧代-2-[[3-(1H-三唑-4-基)氧杂环丁烷-3-基]氨基]乙酰基]吡咯-2-甲酰胺	29	¹ H NMR (400MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 15.01 (s, 1H), 10.52 (s, 1H), 9.90 (s, 1H), 8.21 (t, J = 8.4Hz, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.55 (t, J = 9.0Hz, 1H), 4.92 (s, 4H), 3.59 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 2.20 (s, 3H)
N-(3-氟基-4-氟-苯基)-1,3,5-三甲基-4-[2-氧代-2-[[1(S)-1-叔丁基丙-	30b	¹ H NMR (300MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.54 (s, 1H), 9.03 (d, J = 9.3Hz, 1H), 8.22 (dd, J = 5.8, 2.7Hz, 1H), 7.95-8.01 (m, 1H), 7.55 (t,

[0260]

化合物名称	化合物编号	¹ H NMR
2-炔基]氨基]乙酰基]吡咯-2-甲酰胺		J = 9.1Hz, 1H), 4.53 (dd, J = 9.2, 2.5Hz, 1H), 3.61 (s, 3H), 3.26 (d, J = 2.4Hz, 1H), 2.43 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 1.00 (s, 9H)
N-(3-氟基-4-氟-苯基)-1,3,5-三甲基-4-[2-氧代-2-[(3-乙炔基氧杂环丁烷-3-基)氨基]乙酰基]吡咯-2-甲酰胺	33	¹ H NMR (400MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.52 (s, 1H), 9.42 (s, 1H), 8.20 (dd, J = 5.8, 2.7Hz, 1H), 7.96 (ddd, J = 9.2, 4.9, 2.7Hz, 1H), 7.53 (t, J = 9.1Hz, 1H), 6.28 (dd, J = 17.2, 10.5Hz, 1H), 5.31 (dd, J = 17.3, 1.1Hz, 1H), 5.20 (dd, J = 10.5, 1.0Hz, 1H), 4.71 (d, J = 6.6Hz, 2H), 4.57 (d, J = 6.6Hz, 2H), 3.59 (s, 3H), 2.42 (s, 3H), 2.27 (s, 3H)
4-[2-[(3-乙炔基氧杂环丁烷-3-基)氨基]-2-氧代-乙酰基]-N-[4-氟-3-(三氟甲基)苯基]-1,3,5-三甲基-吡咯-2-甲酰胺	34	¹ H NMR (400MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.51 (s, 1H), 9.74 (s, 1H), 8.20 (dd, J = 6.6, 2.6Hz, 1H), 7.99-7.90 (m, 1H), 7.50 (t, J = 9.8Hz, 1H), 4.72 (d, J = 6.6Hz, 4H), 3.65 (s, 1H), 3.59 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 2.25 (s, 3H)
4-[2-(1,1-二甲基丙-2-炔基氨基)-2-氧代-乙酰基]-N-[4-氟-3-(三氟甲基)苯基]-1,3,5-三甲基-吡咯-2-甲酰胺	35	¹ H NMR (300MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.52 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.22 (dd, J = 6.7, 2.6Hz, 1H), 7.98 (dd, J = 9.0, 4.3Hz, 1H), 7.53 (t, J = 9.8Hz, 1H), 3.60 (s, 3H), 3.22 (s, 1H), 2.44 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 1.57 (s, 6H)
N-(3-氟基-4-氟-苯基)-1,3,5-三甲基-4-[2-氧代-2-[(1R)-1-(三氟甲基)烯丙基]氨基]乙酰基]吡咯-2-甲酰胺	36b	¹ H NMR (300MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.57 (s, 1H), 9.66 (d, J = 9.1Hz, 1H), 8.22 (dd, J = 5.8, 2.7Hz, 1H), 7.95-8.01 (m, 1H), 7.55 (t, J = 9.1Hz, 1H), 5.86-5.98 (m, 1H), 5.65 (d, J = 17.1Hz, 1H), 5.51 (d, J = 10.4Hz, 1H), 5.30 (q, J = 8.0Hz, 1H), 2.41 (s, 3H), 2.23 (s, 3H)
N-(3-氟基-4-氟-苯基)-1,3,5-三甲基-4-[2-氧代-2-[(1S)-1-(三氟甲基)烯丙基]氨基]乙酰基]吡咯-2-甲酰胺	36a	¹ H NMR (300MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.57 (s, 1H), 9.66 (d, J = 9.1Hz, 1H), 8.22 (dd, J = 5.8, 2.7Hz, 1H), 7.95-8.01 (m, 1H), 7.55 (t, J = 9.1Hz, 1H), 5.86-5.98 (m, 1H), 5.65 (d, J = 17.1Hz, 1H), 5.51 (d, J = 10.4Hz, 1H), 5.30 (q, J = 8.0Hz, 1H), 2.41 (s, 3H), 2.23 (s, 3H)
4-[2-[(1-乙炔基-3,3-二氟-环丁基)氨基]-2-氧代-乙酰基]-N-[4-氟-3-(三氟甲基)苯基]-1,3,5-三甲基-吡咯-2-甲酰胺	37	¹ H NMR (300MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.53 (s, 1H), 9.62 (s, 1H), 8.22 (dd, J = 6.7, 2.6Hz, 1H), 7.97 (dt, J = 8.1, 3.8Hz, 1H), 7.54 (d, J = 9.9Hz, 1H), 3.61 (s, 3H), 3.53 (s, 1H), 3.13 (t, J = 12.1Hz, 4H), 2.43 (s, 3H), 2.27 (s, 3H)
N-[4-氟-3-(三氟甲基)苯基]-1,3,5-三甲基-4-[2-氧代-2-[(1R)-1-环丙基丙-2-炔基]氨基]乙酰基]吡咯-2-甲酰胺	38a	¹ H NMR (400MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.52 (s, 1H), 9.30 (d, J = 8.2Hz, 1H), 8.20 (dd, J = 6.7, 2.7Hz, 1H), 7.98-7.90 (m, 1H), 7.50 (t, J = 9.8Hz, 1H), 4.33 (td, J = 7.9, 2.4Hz, 1H), 3.58 (s, 3H), 3.24 (d, J = 2.4Hz, 1H), 2.41 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 1.18 (dt, J = 8.0, 6.5Hz, 1H), 0.51 (dddd, J = 12.7, 7.0, 4.8,

[0261]

化合物名称	化合物编号	¹ H NMR
		3.2Hz, 2H), 0.45-0.38 (m, 1H), 0.37-0.30 (m, 1H)
N-[4-氟-3-(三氟甲基)苯基]-1,3,5-三甲基-4-[2-氧代-2-[(1S)-1-环丙基丙-2-炔基]氨基]乙酰基]吡咯-2-甲酰胺	38b	¹ H NMR (400MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.52 (s, 1H), 9.30 (d, J = 8.2Hz, 1H), 8.20 (dd, J = 6.6, 2.7Hz, 1H), 7.94 (dt, J = 7.6, 3.5Hz, 1H), 7.50 (t, J = 9.8Hz, 1H), 4.33 (td, J = 7.9, 2.4Hz, 1H), 3.58 (s, 3H), 3.24 (d, J = 2.3Hz, 1H), 2.41 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 1.18 (dtd, J = 12.7, 7.9, 4.6Hz, 1H), 0.56-0.46 (m, 2H), 0.42 (ddd, J = 10.8, 5.6, 3.1Hz, 1H), 0.34 (ddd, J = 10.7, 4.9, 2.3Hz, 1H)
5-氯-N-(3-氟基-4-氟-苯基)-4-[2-[(1-乙炔基-3,3-二氟-环丁基)氨基]-2-氧代-乙酰基]-1,3-二甲基-吡咯-2-甲酰胺	39	¹ H NMR (400MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.67 (s, 1H), 9.67 (s, 1H), 8.19 (dd, J = 5.8, 2.7Hz, 1H), 7.95 (ddd, J = 9.3, 4.8, 2.7Hz, 1H), 7.55 (t, J = 9.1Hz, 1H), 3.68 (s, 3H), 3.52 (s, 1H), 3.12 (t, J = 12.0Hz, 4H), 2.29 (s, 3H)
5-氯-N-(3-氟基-4-氟-苯基)-4-[2-[(3-乙炔基氧杂环丁烷-3-基)氨基]-2-氧代-乙酰基]-1,3-二甲基-吡咯-2-甲酰胺	40	¹ H NMR (300MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.70 (s, 1H), 9.84 (s, 1H), 8.21 (dd, J = 5.8, 2.7Hz, 1H), 7.97 (ddd, J = 9.2, 4.9, 2.7Hz, 1H), 7.57 (t, J = 9.1Hz, 1H), 4.75 (d, J = 1.4Hz, 4H), 3.70 (s, 3H), 3.68 (s, 1H), 2.32 (s, 3H)
5-氯-N-(3-氟基-4-氟-苯基)-1,3-二甲基-4-[2-氧代-2-[(3-乙烯基氧杂环丁烷-3-基)氨基]乙酰基]吡咯-2-甲酰胺	41	¹ H NMR (300MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.69 (s, 1H), 9.52 (s, 1H), 8.22 (dd, J = 5.8, 2.6Hz, 1H), 7.98 (ddd, J = 9.2, 4.9, 2.7Hz, 1H), 7.57 (t, J = 9.1Hz, 1H), 6.31 (dd, J = 17.2, 10.5Hz, 1H), 5.38-5.17 (m, 2H), 4.77 (d, J = 6.6Hz, 2H), 4.60 (d, J = 6.6Hz, 2H), 3.71 (s, 3H), 2.33 (s, 3H)
N-(3-氟基-4-氟-苯基)-1,3,5-三甲基-4-[2-氧代-2-[(1R)-1-(三氟甲基)丙-2-炔基]氨基]乙酰基]吡咯-2-甲酰胺	42a	¹ H NMR (300MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.58 (s, 1H), 10.08 (d, J = 8.8Hz, 1H), 8.22 (dd, J = 5.8, 2.7Hz, 1H), 8.01-7.95 (m, 1H), 7.55 (t, J = 9.1Hz, 1H), 5.99-5.58 (m, 1H), 3.81 (d, J = 2.5Hz, 1H), 3.61 (s, 3H), 2.42 (s, 3H), 2.24 (s, 3H)
N-(3-氟基-4-氟-苯基)-1,3,5-三甲基-4-[2-氧代-2-[(1S)-1-(三氟甲基)丙-2-炔基]氨基]乙酰基]吡咯-2-甲酰胺	42b	¹ H NMR (300MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.58 (s, 1H), 10.08 (d, J = 8.8Hz, 1H), 8.22 (dd, J = 5.8, 2.7Hz, 1H), 8.01-7.95 (m, 1H), 7.55 (t, J = 9.1Hz, 1H), 5.99-5.58 (m, 1H), 3.81 (d, J = 2.5Hz, 1H), 3.61 (s, 3H), 2.42 (s, 3H), 2.24 (s, 3H)
N-(3-氟基-4-氟-苯基)-4-[2-[[3-(2-环丙基乙炔基)氧杂环丁烷-3-基]氨基]-2-氧代-乙酰基]-1,3,5-三甲基-吡咯-2-甲酰胺	43	¹ H NMR (300MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.54 (s, 1H), 9.65 (s, 1H), 8.24-8.21 (m, 1H), 8.00-7.95 (m, 1H), 7.55 (t, J=9.1Hz, 1H), 4.69 (s, 4H), 3.60 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 2.08 (s, 3H), 1.42-1.33 (m, 1H), 0.84-0.80 (m, 2H), 0.62-0.59 (m, 2H)

[0262]

化合物名称	化合物编号	¹ H NMR
5-氯-N-(3-氟基-4-氟-苯基)-4-[2-[(3,3-二氟-1-乙烯基-环丁基)氨基]-2-氧代-乙酰基]-1,3-二甲基-吡咯-2-甲酰胺	44	¹ H NMR (300MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.68 (s, 1H), 9.37 (s, 1H), 8.21 (dd, J = 5.8, 2.6Hz, 1H), 8.04-7.90 (m, 1H), 7.57 (t, J = 9.2Hz, 1H), 6.12 (dd, J = 17.2, 10.4Hz, 1H), 5.34-5.01 (m, 2H), 3.70 (s, 3H), 3.00 (dt, J = 18.0, 13.1Hz, 4H), 2.31 (s, 3H)
3-氯-N-(3-氟基-4-氟-苯基)-4-[2-[(3-乙炔基氧杂环丁烷-3-基)氨基]-2-氧代-乙酰基]-1,5-二甲基-吡咯-2-甲酰胺	45	¹ H NMR (300MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.77 (s, 1H), 9.80 (s, 1H), 8.22 (dd, J = 5.7, 2.7Hz, 1H), 8.05-7.91 (m, 1H), 7.56 (t, J = 9.2Hz, 1H), 4.74 (s, 4H), 3.67 (s, 3H), 3.66 (s, 1H), 2.48 (s, 3H)
3-氯-N-(3-氟基-4-氟-苯基)-1,5-二甲基-4-[2-氧代-2-[(3-乙炔基氧杂环丁烷-3-基)氨基]乙酰基]吡咯-2-甲酰胺	46	¹ H NMR (400MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.75 (s, 1H), 9.47 (s, 1H), 8.21 (dd, J = 5.8, 2.7Hz, 1H), 7.98 (ddd, J = 9.2, 4.8, 2.7Hz, 1H), 7.54 (t, J = 9.1Hz, 1H), 6.29 (dd, J = 17.3, 10.5Hz, 1H), 3.65 (s, 3H), 2.47 (s, 3H)
N-(3-氟基-4-氟-苯基)-1,3,5-三甲基-4-[2-氧代-2-[[3-(3,3,3-三氟丙-1-炔基)氧杂环丁烷-3-基]氨基]乙酰基]吡咯-2-甲酰胺	47	¹ H NMR (400MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.59 (s, 1H), 8.22(dd, J = 5.6, 2.8Hz, 1H), 8.00-7.96 (m, 1H), 7.56 (t, J = 8.8Hz, 1H), 6.37-6.31 (m, 1H), 4.80-4.76 (m, 4H), 3.63 (s, 3H), 2.39 (s, 3H), 2.20 (s, 3H)
N-(3-氟基-4-氟-苯基)-1,3,5-三甲基-4-[2-[[3-(3-甲基丁-1-炔基)氧杂环丁烷-3-基]氨基]-2-氧代-乙酰基]吡咯-2-甲酰胺	48	¹ H NMR (300MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.55 (s, 1H), 9.67 (s, 1H), 8.22 (dd, J=5.8, 2.7Hz, 1H), 8.00-7.94 (m, 1H), 7.55 (t, J = 9.2Hz, 1H), 4.70 (s, 4H), 3.61 (s, 3H), 2.69-2.59 (m, 1H), 2.28 (s, 3H), 2.08 (s, 3H), 1.13 (d, J=6.9Hz, 6H)
4-[2-[(1-乙炔基-3-羟基-环丁基)氨基]-2-氧代-乙酰基]-N-[4-氟-3-(三氟甲基)苯基]-1,3,5-三甲基-吡咯-2-甲酰胺	49	¹ H NMR (300MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.52 (s, 1H), 9.31 (s, 1H), 8.22 (dd, J = 6.5, 2.6Hz, 1H), 7.97 (dt, J = 7.9, 3.8Hz, 1H), 7.52 (t, J = 9.8Hz, 1H), 5.34 (s, 1H), 4.15 (s, 1H), 3.60 (s, 3H), 3.26 (s, 1H), 2.78 (ddd, J = 9.5, 6.9, 2.8Hz, 2H), 2.42 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 2.17 (t, J = 10.0Hz, 2H)
N-(3-氟基-4-氟-苯基)-1,3,5-三甲基-4-[2-氧代-2-[(3-丙-1-炔基氧杂环丁烷-3-基)氨基]乙酰基]吡咯-2-甲酰胺	50	¹ H NMR (400MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.54 (s, 1H), 9.68 (s, 1H), 8.21(dd, J = 5.6, 2.4Hz, 1H), 7.99-7.95 (m, 1H), 7.55 (t, J = 9.2Hz, 1H), 4.70 (s, 4H), 3.60(s, 3H), 2.41 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 1.86 (s, 3H)
3-氯-N-(3-氟基-4-氟-苯基)-4-[2-[(3,3-二氟-1-乙烯基-环丁基)氨基]-2-氧代-乙酰基]-1,5-二甲基-吡咯-2-甲酰胺	51	¹ H NMR (400MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.75 (s, 1H), 9.32 (s, 1H), 8.20 (dd, J = 5.8, 2.7Hz, 1H), 7.97 (ddd, J = 9.2, 4.9, 2.7Hz, 1H), 7.54 (t, J = 9.1Hz, 1H), 6.09 (dd, J = 17.2, 10.4Hz, 1H), 5.23 (dd, J = 17.1, 0.9Hz, 1H), 5.13 (dd, J = 10.5, 0.9Hz, 1H), 3.64 (s, 3H), 2.97 (dq, J = 46.6, 13.5Hz, 4H), 2.46 (s, 3H)

[0263]

化合物名称	化合物编号	¹ H NMR
3-氯-N-(3-氟基-4-氟-苯基)-4-[2-[(1-乙炔基-3,3-二氟-环丁基)氨基]-2-氧代-乙酰基]-1,5-二甲基-吡咯-2-甲酰胺	52	¹ H NMR (300MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.74 (s, 1H), 9.63 (s, 1H), 8.21 (dd, J = 5.8, 2.7Hz, 1H), 7.98 (ddd, J = 9.2, 4.9, 2.7Hz, 1H), 7.55 (t, J = 9.1Hz, 1H), 3.66 (s, 3H), 3.50 (s, 1H), 3.14 (t, J = 12.1Hz, 4H), 2.47 (s, 3H)
N-(3-氟基-4-氟-苯基)-4-[2-[(3,3-二氟-1-乙炔基-环丁基)氨基]-2-氧代-乙酰基]-1,3,5-三甲基-吡咯-2-甲酰胺	53	¹ H NMR (400MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.52 (s, 1H), 9.27 (s, 1H), 8.20 (dd, J = 5.8, 2.7Hz, 1H), 7.96 (ddd, J = 9.2, 4.9, 2.7Hz, 1H), 7.53 (t, J = 9.1Hz, 1H), 6.09 (dd, J = 17.2, 10.5Hz, 1H), 5.25 (dd, J = 17.2, 0.9Hz, 1H), 5.13 (dd, J = 10.4, 0.9Hz, 1H), 3.59 (s, 3H), 3.10-2.80 (m, 4H), 2.41 (s, 3H), 2.25 (s, 3H)
N-(3-氟基-4-氟-苯基)-4-[2-[(3-乙炔基氧杂环丁烷-3-基)氨基]-2-氧代-乙酰基]-3-氟-1,5-二甲基-吡咯-2-甲酰胺	55	¹ H NMR (400MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.44 (s, 1H), 9.82 (s, 1H), 8.17 (dd, J = 5.8, 2.7Hz, 1H), 7.97 (ddd, J = 9.3, 4.9, 2.7Hz, 1H), 7.54 (t, J = 9.1Hz, 1H), 4.78 C 4.68 (m, 4H), 3.73 (s, 3H), 3.66 (s, 1H), 2.52 (s, 3H)
N-(3-氟基-4-氟-苯基)-4-[2-[(1-乙炔基-3,3-二氟-环丁基)氨基]-2-氧代-乙酰基]-3-氟-1,5-二甲基-吡咯-2-甲酰胺	56	¹ H NMR (400MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.45 (s, 1H), 9.67 (s, 1H), 8.17 (dd, J = 5.8, 2.7Hz, 1H), 7.96 (ddd, J = 9.2, 4.9, 2.7Hz, 1H), 7.54 (t, J = 9.1Hz, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.52 (s, 1H), 3.18 C 3.04 (m, 4H), 2.50 (s, 3H)
N-(3-氟基-4-氟-苯基)-1,3,5-三甲基-4-[2-氧代-2-[(1R)-1-(氧杂环丁烷-3-基)丙-2-炔基]氨基]乙酰基]吡咯-2-甲酰胺	57	¹ H NMR (300MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.55 (s, 1H), 9.27 (d, J = 8.1Hz, 1H), 8.22 (dd, J = 5.8, 2.7Hz, 1H), 7.98 (ddd, J = 9.2, 4.9, 2.7Hz, 1H), 7.55 (t, J = 9.1Hz, 1H), 4.96 (td, J = 8.0, 2.4Hz, 1H), 4.63 (ddd, J = 9.5, 7.8, 6.3Hz, 2H), 4.47 (t, J = 6.2Hz, 1H), 4.36 (t, J = 6.2Hz, 1H), 3.61 (s, 3H), 3.37 (d, J = 2.3Hz, 1H), 3.30-3.21 (m, 1H), 2.41 (s, 3H), 2.25 (s, 3H)
N-(3-氟基-4-氟-苯基)-1,3,5-三甲基-4-[2-氧代-2-[(1S)-1-(氧杂环丁烷-3-基)丙-2-炔基]氨基]乙酰基]吡咯-2-甲酰胺	58	¹ H NMR (300MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.54 (s, 1H), 9.27 (d, J = 8.1Hz, 1H), 8.21 (dd, J = 5.8, 2.7Hz, 1H), 8.05-7.87 (m, 1H), 7.55 (t, J = 9.1Hz, 1H), 5.03-4.88 (m, 1H), 4.71-4.55 (m, 2H), 4.47 (t, J = 6.3Hz, 1H), 4.36 (t, J = 6.2Hz, 1H), 3.61 (s, 3H), 3.37 (d, J = 2.3Hz, 1H), 3.30-3.22 (m, 1H), 2.41 (s, 3H), 2.25 (s, 3H)
5-氯-N-(3-氟基-4-氟-苯基)-4-[2-[(1-乙炔基-3-羟基-环丁基)氨基]-2-氧代-乙酰基]-1,3-二甲基-吡咯-2-甲酰胺	59	¹ H NMR (300MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.68 (s, 1H), 9.37 (s, 1H), 8.21 (dd, J = 5.8, 2.7Hz, 1H), 7.98 (ddd, J = 9.2, 4.9, 2.8Hz, 1H), 7.57 (t, J = 9.1Hz, 1H), 5.34 (d, J = 6.8Hz, 1H), 4.15 (q, J = 7.3Hz, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.26 (s, 1H), 2.84 C 2.72 (m, 2H), 2.31 (s,

[0264]

化合物名称	化合物编号	¹ H NMR
		3H), 2.21 (s, 2H)
3-氯-N-(3-氯基-4-氟-苯基)-4-[2-[(1-乙炔基-3-羟基-环丁基)氨基]-2-氧代-乙酰基]-1,5-二甲基-吡咯-2-甲酰胺	60	¹ H NMR (300MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.75 (s, 1H), 9.34 (s, 1H), 8.23 (dd, J = 5.8, 2.7Hz, 1H), 8.00 (ddd, J = 9.2, 4.9, 2.7Hz, 1H), 7.56 (t, J = 9.1Hz, 1H), 5.32 (d, J = 6.8Hz, 1H), 4.14 (q, J = 7.2Hz, 1H), 3.66 (s, 3H), 3.25(s, 1H), 2.83 C 2.73 (m, 2H), 2.47 (s, 3H), 2.21 (s, 2H)
N-(3-氯基-4-氟-苯基)-1,3,5-三甲基-4-[2-氧代-2-[(1R)-1-(2-羟乙基)丙-2-炔基]氨基]乙酰基]吡咯-2-甲酰胺	61a	¹ H NMR (300MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.55 (s, 1H), 9.12 (d, J = 8.2Hz, 1H), 8.22 (dd, J = 5.8, 2.7Hz, 1H), 8.03-7.92 (m, 1H), 7.55 (t, J = 9.1Hz, 1H), 4.77 (d, J = 6.1Hz, 1H), 4.63 (t, J = 4.9Hz, 1H), 3.60 (s, 3H), 3.53 (q, J = 5.9Hz, 2H), 3.25 (d, J = 2.3Hz, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 1.82 (q, J = 6.6Hz, 2H)
N-(3-氯基-4-氟-苯基)-1,3,5-三甲基-4-[2-氧代-2-[(1S)-1-(2-羟乙基)丙-2-炔基]氨基]乙酰基]吡咯-2-甲酰胺	61b	¹ H NMR (300MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.55 (s, 1H), 9.12 (d, J = 8.2Hz, 1H), 8.22 (dd, J = 5.8, 2.7Hz, 1H), 7.98 (ddd, J = 9.3, 4.9, 2.7Hz, 1H), 7.55 (t, J = 9.1Hz, 1H), 4.77 (d, J = 7.1Hz, 1H), 4.63 (t, J = 4.9Hz, 1H), 3.60 (s, 3H), 3.53 (q, J = 5.8Hz, 2H), 3.25 (d, J = 2.3Hz, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 1.86-1.78 (m, 2H)
N-(3-氯基-4-氟-苯基)-4-[2-[[3-羟基-1-(3,3,3-三氟丙-1-炔基)环丁基]氨基]-2-氧代-乙酰基]-1,3,5-三甲基-吡咯-2-甲酰胺	62	¹ H NMR (300 Mhz, 甲醇- <i>d</i> ₄) δ 8.16 (dd, J = 5.7, 2.7Hz, 1H), 7.93 (ddd, J = 9.2, 4.7, 2.8Hz, 1H), 7.39 (t, J = 9.0Hz, 1H), 4.37 (t, J = 7.5Hz, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.05 (td, J = 6.9, 3.5Hz, 2H), 2.49 (s, 3H), 2.37 (s, 5H)
N-(3-氯基-4-氟-苯基)-1,3,5-三甲基-4-[2-氧代-2-[(1R)-1-环丙基-1-(羟甲基)丙-2-炔基]氨基]乙酰基]吡咯-2-甲酰胺	63a	¹ H NMR (300MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.52 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.21 (dd, J = 5.8, 2.7Hz, 1H), 8.03 C 7.91 (m, 1H), 7.54 (t, J = 9.1Hz, 1H), 5.17 (t, J = 6.0Hz, 1H), 3.94 (dd, J = 10.5, 6.4Hz, 1H), 3.68 C 3.58 (m, 1H), 3.59 (s, 3H), 3.20 (s, 1H), 2.43 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 1.41 C 1.31 (m, 1H), 0.70-0.60 (m, 1H), 0.50 C 0.41 (m, 3H)
N-(3-氯基-4-氟-苯基)-1,3,5-三甲基-4-[2-氧代-2-[(1S)-1-环丙基-1-(羟甲基)丙-2-炔基]氨基]乙酰基]吡咯-2-甲酰胺	63b	¹ H NMR (300MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.52 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.21 (dd, J = 5.8, 2.7Hz, 1H), 8.03 C 7.91 (m, 1H), 7.54 (t, J = 9.1Hz, 1H), 5.17 (t, J = 6.0Hz, 1H), 3.94 (dd, J = 10.5, 6.4Hz, 1H), 3.68 C 3.58 (m, 1H), 3.59 (s, 3H), 3.20 (s, 1H), 2.43 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 1.41 C 1.31 (m, 1H), 0.70-0.60 (m, 1H), 0.50 C 0.41 (m, 3H)
N-(3-氯基-4-氟-苯基)-1,3,5-三甲	64a	¹ H NMR (300MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.52 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.21 (dd, J = 5.8, 2.6Hz,

[0265]

化合物名称	化合物编号	¹ H NMR
基-4-[2-氧代-2-[[[(1R)-1-(羟甲基)-1-甲基-丙-2-炔基]氨基]乙酰基]吡咯-2-甲酰胺		¹ H, 8.02-7.91 (m, 1H), 7.54 (t, J = 9.1Hz, 1H), 5.18 (t, J = 6.1Hz, 1H), 3.69 (dd, J = 10.7, 6.3Hz, 1H), 3.59 (s, 3H), 3.57-3.50 (m, 1H), 3.21 (s, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 1.50 (s, 3H)
N-(3-氟基-4-氟-苯基)-1,3,5-三甲基-4-[2-氧代-2-[[[(1S)-1-(羟甲基)-1-甲基-丙-2-炔基]氨基]乙酰基]吡咯-2-甲酰胺	64b	¹ H NMR (300MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.52 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.21 (dd, J = 5.8, 2.7Hz, 1H), 8.05-7.90 (m, 1H), 7.54 (t, J = 9.1Hz, 1H), 5.18 (t, J = 6.1Hz, 1H), 3.69 (dd, J = 10.6, 6.3Hz, 1H), 3.59 (s, 3H), 3.57-3.52 (m, 1H), 3.21 (s, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 1.50 (s, 3H)
N-[4-氟-3-(三氟甲基)苯基]-1,3,5-三甲基-4-[2-氧代-2-[[[(1R)-1-环丙基-1-(羟甲基)丙-2-炔基]氨基]乙酰基]吡咯-2-甲酰胺	65a	¹ H NMR (400MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.51 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.23 (dd, J = 6.6, 2.7Hz, 1H), 8.01-7.93 (m, 1H), 7.53 (t, J = 9.8Hz, 1H), 5.18 (t, J = 6.1Hz, 1H), 3.95 (dd, J = 10.6, 6.4Hz, 1H), 3.65-3.55 (m, 4H), 3.21 (s, 1H), 2.44 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 1.37 (ddd, J = 13.6, 8.0, 5.4Hz, 1H), 0.64 (q, J = 4.8Hz, 1H), 0.46 (ddd, J = 9.0, 6.4, 3.2Hz, 3H)
N-[4-氟-3-(三氟甲基)苯基]-1,3,5-三甲基-4-[2-氧代-2-[[[(1S)-1-环丙基-1-(羟甲基)丙-2-炔基]氨基]乙酰基]吡咯-2-甲酰胺	65b	¹ H NMR (400MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.51 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.23 (dd, J = 6.6, 2.7Hz, 1H), 8.01-7.93 (m, 1H), 7.53 (t, J = 9.8Hz, 1H), 5.18 (t, J = 6.1Hz, 1H), 3.95 (dd, J = 10.6, 6.4Hz, 1H), 3.65-3.55 (m, 4H), 3.21 (s, 1H), 2.44 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 1.37 (ddd, J = 13.6, 8.0, 5.4Hz, 1H), 0.64 (q, J = 4.8Hz, 1H), 0.46 (ddd, J = 9.0, 6.4, 3.2Hz, 3H)
N-(3-溴-2-氟-4-吡啶基)-4-[2-[(3-乙炔基氧杂环丁烷-3-基)氨基]-2-氧代-乙酰基]-1,3,5-三甲基-吡咯-2-甲酰胺	67	¹ H NMR (400MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.97 (s, 1H), 9.79 (s, 1H), 8.19 (d, J = 5.5Hz, 1H), 7.96 (d, J = 5.5Hz, 1H), 4.79-4.69 (m, 4H), 3.67 (d, J = 2.7Hz, 4H), 2.43 (d, J = 5.9Hz, 6H)
N-(3-溴-2-氟-4-吡啶基)-4-[2-[(1-乙炔基-3,3-二氟-环丁基)氨基]-2-氧代-乙酰基]-1,3,5-三甲基-吡咯-2-甲酰胺	68	¹ H NMR (400MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.97 (s, 1H), 9.64 (s, 1H), 8.19 (dd, J = 5.6, 2.3Hz, 1H), 7.95 (dd, J = 5.5, 2.3Hz, 1H), 3.67 (d, J = 2.3Hz, 3H), 3.54 (d, J = 2.3Hz, 1H), 3.14 (t, J = 12.3Hz, 4H), 2.42 (dd, J = 7.3, 2.4Hz, 6H)
N-[4-氟-3-(三氟甲基)苯基]-1,3,5-三甲基-4-[2-氧代-2-[[[(1R)-1-(羟甲基)-1-甲基-烯丙基]氨基]乙酰基]吡咯-2-甲酰胺	69a	¹ H NMR (300MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.49 (s, 1H), 8.21 (dd, J = 6.6, 2.6Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.01-7.91 (m, 1H), 7.52 (t, J = 9.8Hz, 1H), 6.01 (dd, J = 17.5, 10.8Hz, 1H), 5.22-5.04 (m, 2H), 4.95 (t, J = 5.9Hz, 1H), 3.59 (s, 3H), 3.56-3.51 (m, 1H), 3.46 (dd, J = 10.8, 5.9Hz, 1H), 2.41 (s, 3H), 2.26 (s,

[0266]

化合物名称	化合物编号	¹ H NMR
		3H), 1.39 (s, 3H)
N-[4-氟-3-(三氟甲基)苯基]-1,3,5-三甲基-4-[2-氧代-2-[(1S)-1-(羟甲基)-1-甲基-烯丙基]氨基]乙酰基]吡咯-2-甲酰胺	69b	¹ H NMR (300MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.49 (s, 1H), 8.21 (dd, J = 6.6, 2.7Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.00-7.91 (m, 1H), 7.52 (t, J = 9.8Hz, 1H), 6.01 (dd, J = 17.6, 10.8Hz, 1H), 5.22-5.03 (m, 2H), 4.95 (t, J = 5.9Hz, 1H), 3.59 (s, 3H), 3.55-3.42 (m, 2H), 2.41 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 1.39 (s, 3H)
N-(3-氟基-4-氟-苯基)-1,3,5-三甲基-4-[2-[[1-甲基-1-(1-甲基吡唑-4-基)乙基]氨基]-2-氧代-乙酰基]吡咯-2-甲酰胺	70	¹ H NMR (400MHz, CDCl ₃) δ 8.02 (dd, J=2.7, 5.4Hz, 1H), 7.76-7.61 (m, 2H), 7.49 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.20 (t, J=8.6Hz, 1H), 7.00-6.92 (m, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.69 (s, 3H), 2.34 (d, J=8.3Hz, 6H), 1.78 (s, 6H), 1.25 (s, 1H)
N-(3-氟基-4-氟-苯基)-1,3,5-三甲基-4-[2-氧代-2-[(1R)-1-(羟甲基)-1-(三氟甲基)丙-2-炔基]氨基]乙酰基]吡咯-2-甲酰胺	71a	¹ H NMR (400MHz, CDCl ₃) δ 8.02 (dd, J = 5.2, 2.8Hz, 1H), 7.75-7.71(m, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.24-7.20 (m, 1H), 4.39-4.34(m, 1H), 4.15-4.12 (m, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.71-3.68 (m, 1H), 2.72 (s, 1H), 2.40 (d, J = 7.2Hz, 6H)
N-(3-氟基-4-氟-苯基)-1,3,5-三甲基-4-[2-氧代-2-[(1S)-1-(羟甲基)-1-(三氟甲基)丙-2-炔基]氨基]乙酰基]吡咯-2-甲酰胺	71b	¹ H NMR (400MHz, CDCl ₃) δ 8.02 (dd, J = 5.2, 2.4Hz, 1H), 7.75-7.71 (m, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.24-7.20 (m, 1H), 4.36 (d, J = 12.4Hz, 1H), 4.16 (d, J = 12.8Hz, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.37-3.68(m, 1H), 2.74 (s, 1H), 2.40 (d, J = 7.2Hz, 6H)
N-(3-氟基-4-氟-苯基)-1,3,5-三甲基-4-[2-氧代-2-[(1R)-1-(羟甲基)-1-甲基-烯丙基]氨基]乙酰基]吡咯-2-甲酰胺	72a	¹ H NMR (300MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.51 (s, 1H), 8.25-8.19 (m, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.98 (dddd, J = 9.2, 4.8, 2.7, 1.5Hz, 1H), 7.55 (t, J = 9.1Hz, 1H), 6.02 (dd, J = 17.6, 10.8Hz, 1H), 5.22-5.06 (m, 2H), 4.95 (t, J = 5.8Hz, 1H), 3.60 (s, 3H), 3.57-3.43 (m, 2H), 2.42 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 1.39 (s, 3H)
N-(3-氟基-4-氟-苯基)-1,3,5-三甲基-4-[2-氧代-2-[(1S)-1-(羟甲基)-1-甲基-烯丙基]氨基]乙酰基]吡咯-2-甲酰胺	72b	¹ H NMR (300MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.51 (s, 1H), 8.25-8.11 (m, 2H), 7.98 (ddd, J = 9.2, 4.8, 2.7Hz, 1H), 7.55 (t, J = 9.1Hz, 1H), 6.02 (dd, J = 17.6, 10.8Hz, 1H), 5.23-5.05 (m, 2H), 4.95 (t, J = 5.9Hz, 1H), 3.65-3.41 (m, 5H), 2.42 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 1.39 (s, 3H)
N-(3-氟基-4-氟-苯基)-1,3,5-三甲基-4-[2-氧代-2-[(1R)-1-(羟甲基)-1-(三氟甲基)烯丙基]氨基]乙酰基]吡咯-2-甲酰胺	74a	¹ H NMR (300MHz, CDCl ₃) δ 8.04 (dd, J = 5.4, 2.7Hz, 1H), 7.79-7.73 (m, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.25 (dd, J = 12.0, 3.6Hz, 1H), 6.03 (dd, J = 17.4, 10.8Hz, 1H), 5.62 C 5.55 (m, 2H), 4.47 (s, 1H), 4.23 (d, J = 12.6Hz, 1H), 3.96 (d, J =

[0267]

化合物名称	化合物编号	¹ H NMR
		13.2Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), 2.43 (d, J = 6.6Hz, 6H)
N-(3-氟基-4-氟-苯基)-1,3,5-三甲基-4-[2-氧代-2-[[[(1S)-1-(羟甲基)-1-(三氟甲基)烯丙基]氨基]乙酰基]吡咯-2-甲酰胺	74b	¹ H NMR (400MHz, CDCl ₃) δ 8.02 (dd, J = 5.2, 2.8Hz, 1H), 7.76-7.72 (m, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.23 (dd, J = 15.6, 7.2Hz, 1H), 6.00 (dd, J = 17.6, 10.8Hz, 1H), 5.59 C 5.53 (m, 2H), 4.46 (t, J = 7.6Hz, 1H), 4.21 (dd, J = 12.8, 8.4Hz, 1H), 3.94 (dd, J = 12.8, 6.4Hz, 1H), 3.73 (s, 3H), 2.41 (d, J = 8.8Hz, 6H)
N-[4-氟-3-(三氟甲基)苯基]-1,3,5-三甲基-4-[2-氧代-2-[[[(1R)-1-(羟甲基)-1-(三氟甲基)丙-2-炔基]氨基]乙酰基]吡咯-2-甲酰胺	75a	¹ H NMR (400MHz, CDCl ₃) δ 7.88 (dd, J = 6.0, 2.4Hz, 1H), 7.76-7.72 (m, 1H), 7.51 (d, J = 6.4Hz, 2H), 7.24 (t, J = 9.2Hz, 1H), 4.38 (d, J = 12.4Hz, 1H), 4.15 (d, J = 11.6Hz, 1H), 3.73 (s, 3H), 2.71 (s, 1H), 2.41 (d, J = 3.6Hz, 6H)
N-[4-氟-3-(三氟甲基)苯基]-1,3,5-三甲基-4-[2-氧代-2-[[[(1S)-1-(羟甲基)-1-(三氟甲基)丙-2-炔基]氨基]乙酰基]吡咯-2-甲酰胺	75b	¹ H NMR (400MHz, CDCl ₃) δ 7.88 (dd, J = 6.4, 2.8Hz, 1H), 7.76-7.72 (m, 1H), 7.50 (d, J = 5.2Hz, 2H), 7.21 (t, J = 9.6Hz, 1H), 4.37 (d, J = 12.4Hz, 1H), 4.15 (d, J = 12.4Hz, 1H), 3.73 (s, 3H), 2.71 (s, 1H), 2.40 (d, J = 4.8Hz, 6H)
N-(3-氟基-4-氟-苯基)-4-[2-[[3-(3-羟基丙-1-炔基)氧杂环丁烷-3-基]氨基]-2-氧代-乙酰基]-1,3,5-三甲基-吡咯-2-甲酰胺	76	¹ H NMR (400MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.55 (s, 1H), 9.74 (s, 1H), 8.22 (dd, J = 5.8, 2.7Hz, 1H), 7.98 (ddd, J = 9.2, 4.8, 2.7Hz, 1H), 7.55 (t, J = 9.1Hz, 1H), 5.26 (t, J = 5.9Hz, 1H), 4.74 (s, 4H), 4.14 (d, J = 5.9Hz, 2H), 3.61 (s, 3H), 2.43 (s, 3H), 2.28 (s, 3H)
N-(3-氟基-4-氟-苯基)-1,3,5-三甲基-4-[2-氧代-2-[[[(1R)-1-甲基-1-(三氟甲基)丙-2-炔基]氨基]乙酰基]吡咯-2-甲酰胺	79a	¹ H NMR (300MHz, 甲醇- <i>d</i> ₄) δ 8.16 (dd, J = 5.6, 2.7Hz, 1H), 7.94 (ddd, J = 9.2, 4.8, 2.8Hz, 1H), 7.39 (t, J = 9.0Hz, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.24 (s, 1H), 2.51 (s, 3H), 2.39 (s, 3H), 1.90 (s, 3H)
N-(3-氟基-4-氟-苯基)-1,3,5-三甲基-4-[2-氧代-2-[[[(1S)-1-甲基-1-(三氟甲基)丙-2-炔基]氨基]乙酰基]吡咯-2-甲酰胺	79b	¹ H NMR (300MHz, 甲醇- <i>d</i> ₄) δ 8.16 (dd, J = 5.7, 2.7Hz, 1H), 7.94 (ddd, J = 9.2, 4.7, 2.7Hz, 1H), 7.39 (t, J = 9.0Hz, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.24 (s, 1H), 2.51 (s, 3H), 2.39 (s, 3H), 1.90 (s, 3H)
N-[4-氟-3-(三氟甲基)苯基]-1,3,5-三甲基-4-[2-氧代-2-[[[(1R)-1-(羟甲基)-1-(三氟甲基)烯丙基]氨基]乙酰基]吡咯-2-甲酰胺	80a	¹ H NMR (400MHz, CDCl ₃) δ 7.88 (dd, J = 6.0, 2.4Hz, 1H), 7.76-7.72 (m, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.22 (t, J = 9.2Hz, 1H), 6.01 (dd, J = 17.6, 10.8Hz, 1H), 5.60 C 5.54 (m, 2H), 4.23 (d, J = 12.8Hz, 1H), 3.96 (d, J = 12.8Hz, 1H), 3.74 (s, 3H), 2.43 (d, J = 3.6Hz, 6H)
N-[4-氟-3-(三氟甲基)苯基]-1,3,5-三甲基-4-[2-氧代-2-[[[(1S)-1-(羟甲	80b	¹ H NMR (400MHz, CDCl ₃) δ 7.98 (dd, J = 6.0, 2.8Hz, 1H), 7.76-7.73 (m, 1H), 7.51

[0268]

化合物名称	化合物编号	¹ H NMR
基)-1-(三氟甲基)烯丙基]氨基]乙酰基]吡咯-2-甲酰胺		(s, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.22 (t, J = 9.2Hz, 1H), 6.01 (dd, J = 17.2, 10.8Hz, 1H), 5.60 (s, 1H), 5.54 (m, 2H), 4.23 (d, J = 12.8Hz, 1H), 3.95 (d, J = 13.2Hz, 1H), 3.73 (s, 3H), 2.42 (d, J = 4.8Hz, 6H)
5-氟-N-[3-(二氟甲基)-4-氟-苯基]-4-[2-[(1-乙炔基-3,3-二氟-环丁基)氨基]-2-氧代-乙酰基]-1,3-二甲基-吡咯-2-甲酰胺	81	¹ H NMR (400MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.59 (s, 1H), 9.69 (s, 1H), 8.20-8.01 (m, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.48-7.07 (m, 2H), 3.70 (s, 3H), 3.54 (s, 1H), 3.15 (t, J = 11.9Hz, 4H), 2.31 (s, 3H)
N-[3-(二氟甲基)-4-氟-苯基]-4-[2-[(1-乙炔基-3,3-二氟-环丁基)氨基]-2-氧代-乙酰基]-1,3,5-三甲基-吡咯-2-甲酰胺	82	¹ H NMR (400MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.45 (s, 1H), 9.62 (s, 1H), 8.08 (dd, J = 6.4, 2.6Hz, 1H), 7.88-7.79 (m, 1H), 7.41-7.09 (m, 2H), 3.61 (s, 3H), 3.53 (s, 1H), 3.20-3.05 (m, 4H), 2.43 (s, 3H), 2.26 (s, 3H)
N-(2-溴-3-氟-4-吡啶基)-4-[2-[(3-乙炔基氧杂环丁烷-3-基)氨基]-2-氧代-乙酰基]-1,3,5-三甲基-吡咯-2-甲酰胺	83	¹ H NMR (300MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.56 (s, 1H), 9.77 (s, 1H), 8.19 (d, J = 5.3Hz, 1H), 8.05 (t, J = 5.4Hz, 1H), 4.73 (q, J = 6.6Hz, 4H), 3.66 (s, 1H), 3.63 (s, 3H), 2.42 (s, 3H), 2.30 (s, 3H)
N-(2-溴-3-氟-4-吡啶基)-4-[2-[(1-乙炔基-3,3-二氟-环丁基)氨基]-2-氧代-乙酰基]-1,3,5-三甲基-吡咯-2-甲酰胺	84	¹ H NMR (300MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.54 (s, 1H), 9.62 (s, 1H), 8.19 (d, J = 5.3Hz, 1H), 8.05 (t, J = 5.4Hz, 1H), 3.63 (s, 3H), 3.52 (s, 1H), 3.12 (t, J = 12.2Hz, 4H), 2.42 (s, 3H), 2.30 (s, 3H)
N-(3-氟基-4-氟-苯基)-1,3,5-三甲基-4-[2-[(1-甲基-1-噻唑-2-基-乙基)氨基]-2-氧代-乙酰基]吡咯-2-甲酰胺	85	¹ H NMR (400MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.53 (s, 1H), 9.21 (s, 1H), 8.22 (dd, J = 5.8, 2.7Hz, 1H), 7.98 (ddd, J = 9.2, 4.8, 2.7Hz, 1H), 7.69 (d, J = 3.3Hz, 1H), 7.62 (d, J = 3.3Hz, 1H), 7.55 (t, J = 9.2Hz, 1H), 3.59 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 1.74 (s, 6H)
N-(3-氟基-4-氟-苯基)-1,3,5-三甲基-4-[2-[[1-甲基-1-(2-吡啶基)乙基]氨基]-2-氧代-乙酰基]吡咯-2-甲酰胺	91	¹ H NMR (400MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.49 (s, 1H), 8.98 (s, 1H), 8.51 (d, J=4.0Hz, 1H), 8.20 (dd, J=2.7, 5.8Hz, 1H), 7.97 (ddd, J=2.6, 4.9, 9.2Hz, 1H), 7.78 (dt, J=1.8, 7.8Hz, 1H), 7.57-7.48 (m, 2H), 7.25 (dd, J=5.3, 7.0Hz, 1H), 3.58 (s, 3H), 2.39 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 1.71-1.59 (m, 6H)
N-(3-氟基-4-氟-苯基)-1,3,5-三甲基-4-[2-[[1-甲基-1-(3-吡啶基)乙基]氨基]-2-氧代-乙酰基]吡咯-2-甲酰胺	92	¹ H NMR (400MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.49 (s, 1H), 9.00 (s, 1H), 8.66 (d, J=2.3Hz, 1H), 8.42 (dd, J=1.4, 4.7Hz, 1H), 8.19 (dd, J=2.6, 5.8Hz, 1H), 7.96 (ddd, J=2.8, 4.8, 9.2Hz, 1H), 7.86-7.71 (m, 1H), 7.53 (t, J=9.1Hz, 1H), 7.35 (dd, J=4.8, 8.0Hz, 1H), 3.58 (s, 3H), 2.37 (s, 3H), 2.22 (s, 3H), 1.67 (s, 6H)
N-(3-氟基-4-氟-苯基)-1,3,5-三甲	93	¹ H NMR (400MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.50 (s, 1H), 9.03 (s, 1H), 8.58-8.42 (m, 2H), 8.20

[0269]

化合物名称	化合物编号	¹ H NMR
基-4-[2-[[1-甲基-1-(4-吡啶基)乙基]氨基]-2-氧代-乙酰基]吡咯-2-甲酰胺		(dd, J=2.6, 5.8Hz, 1H), 8.02-7.89 (m, 1H), 7.53 (t, J=9.1Hz, 1H), 7.44-7.30 (m, 2H), 3.58 (s, 3H), 2.39 (s, 2H), 2.24 (s, 3H), 1.63 (s, 6H)
N-(3-氟基-4-氟-苯基)-1,3,5-三甲基-4-[2-氧代-2-[[3-[(3R)-3-羟基丁-1-炔基]氧杂环丁烷-3-基]氨基]乙酰基]吡咯-2-甲酰胺	94a	¹ H NMR (400MHz, 甲醇- <i>d</i> ₄) δ 8.14 (t, J = 2.8Hz, 1H), 7.93-7.89 (m, 1H), 7.36 (t, J=8.8Hz, 1H), 4.85-4.84 (m, 4H), 4.54 (q, J= 6.8Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 2.48 (s, 3H), 2.37(s, 3H), 1.40 (d, J=6.8Hz, 3H)
N-(3-氟基-4-氟-苯基)-1,3,5-三甲基-4-[2-氧代-2-[[3-[(3S)-3-羟基丁-1-炔基]氧杂环丁烷-3-基]氨基]乙酰基]吡咯-2-甲酰胺	94b	¹ H NMR (400MHz, 甲醇- <i>d</i> ₄) δ 8.14 (t, J = 2.8Hz, 1H), 7.93-7.89 (m, 1H), 7.36 (t, J=8.8Hz, 1H), 4.85-4.84 (m, 4H), 4.54 (q, J= 6.8Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 2.48 (s, 3H), 2.37(s, 3H), 1.40 (d, J=6.8Hz, 3H)
N-(3-氟基-4-氟-苯基)-1,3,5-三甲基-4-[2-氧代-2-[[1(R)-1-甲基-1-(三氟甲基)烯丙基]氨基]乙酰基]吡咯-2-甲酰胺	95a	¹ H NMR (300MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.54 (s, 1H), 9.03 (s, 1H), 8.22 (dd, J = 5.8, 2.7Hz, 1H), 7.98 (ddd, J = 9.2, 4.9, 2.7Hz, 1H), 7.55 (t, J = 9.1Hz, 1H), 6.32 (dd, J = 17.5, 10.9Hz, 1H), 5.80 C 5.28 (m, 2H), 3.61 (s, 3H), 2.43 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 1.70 (s, 3H)
N-(3-氟基-4-氟-苯基)-1,3,5-三甲基-4-[2-氧代-2-[[1(S)-1-甲基-1-(三氟甲基)烯丙基]氨基]乙酰基]吡咯-2-甲酰胺	95b	¹ H NMR (300MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.54 (s, 1H), 9.03 (s, 1H), 8.22 (dd, J = 5.8, 2.7Hz, 1H), 7.98 (ddd, J = 9.2, 4.9, 2.7Hz, 1H), 7.55 (t, J = 9.1Hz, 1H), 6.32 (dd, J = 17.5, 10.9Hz, 1H), 5.80 C 5.28 (m, 2H), 3.61 (s, 3H), 2.43 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 1.70 (s, 3H)
N-(3-氟基-4-氟-苯基)-1,3,5-三甲基-4-[2-[[1-甲基-1-(1H-吡唑-4-基)乙基]氨基]-2-氧代-乙酰基]吡咯-2-甲酰胺	96	¹ H NMR (400MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.57 (br s, 1H), 10.48 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.20 (dd, J=2.6, 5.8Hz, 1H), 7.96 (ddd, J=2.8, 4.9, 9.1Hz, 1H), 7.53 (br t, J=9.1Hz, 3H), 3.57 (s, 3H), 2.35-2.32 (m, 2H), 2.32-2.32 (m, 1H), 2.20 (s, 3H), 1.65 (s, 6H)
N-[4-氟-3-(三氟甲基)苯基]-1,3,5-三甲基-4-[2-[[1-甲基-1-(1H-吡唑-4-基)乙基]氨基]-2-氧代-乙酰基]吡咯-2-甲酰胺	97	¹ H NMR (400MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.57 (br s, 1H), 10.46 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.20 (dd, J=2.4, 6.4Hz, 1H), 8.01-7.90 (m, 1H), 7.63-7.41 (m, 3H), 3.57 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 1.66 (s, 6H)
N-[4-氟-3-(三氟甲基)苯基]-1,3,5-三甲基-4-[2-[[1-甲基-1-(1-甲基吡唑-4-基)乙基]氨基]-2-氧代-乙酰基]吡咯-2-甲酰胺	98	¹ H NMR (400MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.47 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.20 (dd, J=2.6, 6.6Hz, 1H), 7.98-7.92 (m, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.51 (t, J=9.8Hz, 1H), 7.38 (d, J=0.6Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.57 (s, 3H), 2.36-2.33 (m, 3H), 2.21 (s, 3H), 1.63 (s, 6H)
N-[4-氟-3-(三氟甲基)苯基]-1,3,5-三甲基-4-[2-[[1-甲基-1-(2-吡啶	99	¹ H NMR (400MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.48 (s, 1H), 8.98 (s, 1H), 8.51 (d, J=3.9Hz, 1H),

[0270]

化合物名称	化合物编号	¹ H NMR
基)乙基]氨基]-2-氧代-乙酰基]吡咯-2-甲酰胺		8.21 (br d, J=3.9Hz, 1H), 7.99-7.92 (m, 1H), 7.79 (br d, J=1.6Hz, 1H), 7.52 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.25 (br d, J=1.9Hz, 1H), 3.59 (s, 3H), 2.39 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 1.67 (s, 6H)
N-[4-氟-3-(三氟甲基)苯基]-1,3,5-三甲基-4-[2-[[1-甲基-1-(3-吡啶基)乙基]氨基]-2-氧代-乙酰基]吡咯-2-甲酰胺	100	¹ H NMR (400MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.48 (s, 1H), 9.01 (s, 1H), 8.66 (d, J=2.4Hz, 1H), 8.43 (dd, J=1.4, 4.7Hz, 1H), 8.20 (dd, J=2.6, 6.6Hz, 1H), 7.95 (br dd, J=4.1, 7.6Hz, 1H), 7.80 (td, J=1.9, 8.0Hz, 1H), 7.51 (t, J=9.8Hz, 1H), 7.35 (dd, J=4.8, 8.0Hz, 1H), 3.58 (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 1.68 (s, 6H)
N-[4-氟-3-(三氟甲基)苯基]-1,3,5-三甲基-4-[2-[[1-甲基-1-(4-吡啶基)乙基]氨基]-2-氧代-乙酰基]吡咯-2-甲酰胺	101	¹ H NMR (400MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.49 (s, 1H), 9.04 (s, 1H), 8.57-8.45 (m, 2H), 8.21 (dd, J=2.5, 6.6Hz, 1H), 7.96 (td, J=3.7, 8.5Hz, 1H), 7.52 (t, J=9.8Hz, 1H), 7.45-7.34 (m, 2H), 3.59 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 1.64 (s, 6H)
N-(3-氟基-4-氟-苯基)-4-[2-[[3-[2-(1-羟基环丙基)乙炔基]氧杂环丁烷-3-基]氨基]-2-氧代-乙酰基]-1,3,5-三甲基-吡咯-2-甲酰胺	102	¹ H NMR (300MHz, 甲醇- <i>d</i> ₄) δ 8.16 (dd, J = 5.6, 2.7Hz, 1H), 7.94 (ddd, J = 9.2, 4.7, 2.7Hz, 1H), 7.39 (t, J = 9.0Hz, 1H), 4.86 (s, 4H), 3.69 (s, 3H), 2.51 (s, 3H), 2.39 (s, 3H), 1.01 (t, J = 2.8Hz, 2H), 0.97 (t, J = 2.8Hz, 2H)
N-[4-氟-3-(三氟甲基)苯基]-1,3,5-三甲基-4-[2-[[1-甲基-1-噻唑-2-基-乙基]氨基]-2-氧代-乙酰基]吡咯-2-甲酰胺	103	¹ H NMR (400MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.49 (s, 1H), 9.17 (s, 1H), 8.21 (dd, J=2.2, 6.4Hz, 1H), 8.02-7.89 (m, 1H), 7.68 (d, J=3.3Hz, 1H), 7.61 (d, J=3.3Hz, 1H), 7.51 (t, J=9.8Hz, 1H), 3.59 (s, 3H), 2.39 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 1.74 (s, 6H)
[[2-[5-[(3-氟基-4-氟-苯基)氨基甲酰基]-1,2,4-三甲基-吡咯-3-基]-2-氧代-乙酰基]-(3-乙炔基氧杂环丁烷-3-基)氨基]甲基-(2S)-2-氨基-3-甲基-丁酸酯	105	¹ H NMR (400MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.60 (s, 1H), 8.19 (dd, J = 5.7, 2.6Hz, 1H), 7.99 C 7.91 (m, 1H), 7.54 (t, J = 9.2Hz, 1H), 5.51 C 5.38 (m, 2H), 4.91 (dd, J = 6.9, 5.2Hz, 2H), 4.64 (dd, J = 6.3, 2.7Hz, 2H), 3.65 (d, J = 50.3Hz, 4H), 3.09 (s, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 1.80 (dd, J = 12.4, 6.1Hz, 1H), 0.83 (d, J = 6.8Hz, 3H), 0.74 (d, J = 6.8Hz, 2H)
N-(3-氟基-4-氟-苯基)-4-[2-[(4-乙炔基四氢吡喃-4-基)氨基]-2-氧代-乙酰基]-1,3,5-三甲基-吡咯-2-甲酰胺	107	¹ H NMR (400MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.54 (s, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.22 (dd, J=2.7, 5.8Hz, 1H), 7.98 (ddd, J=2.8, 4.9, 9.1Hz, 1H), 7.55 (t, J=9.1Hz, 1H), 3.81-3.71 (m, 2H), 3.64 (br s, 1H), 3.60 (s, 4H), 3.43 (s, 1H), 2.45 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 2.10 (br d, J=14.4Hz, 2H), 1.96-1.83 (m, 2H)

[0271]

化合物名称	化合物编号	¹ H NMR
N-(3-氟基-4-氟-苯基)-4-[2-[(1-乙炔基环戊基)氨基]-2-氧代-乙酰基]-1,3,5-三甲基-吡咯-2-甲酰胺	109	¹ H NMR (400MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.54 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.21 (dd, J=2.7, 5.8Hz, 1H), 7.97 (ddd, J=2.8, 4.8, 9.2Hz, 1H), 7.54 (t, J=9.2Hz, 1H), 3.59 (s, 3H), 3.20 (s, 1H), 2.43 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 2.22-2.12 (m, 2H), 2.06-1.94 (m, 2H), 1.77-1.63 (m, 4H)
4-[2-[[3,3-二氟-1-(1-甲基三唑-4-基)环丁基]氨基]-2-氧代-乙酰基]-N-[4-氟-3-(三氟甲基)苯基]-1,3,5-三甲基-吡咯-2-甲酰胺	110	¹ H NMR (400MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.52 (s, 1H), 9.74 (s, 1H), 8.21 (dd, J=2.5, 6.5Hz, 1H), 8.04-7.86 (m, 2H), 7.53 (t, J=9.8Hz, 1H), 4.04 (s, 3H), 3.59 (s, 3H), 3.30-3.19 (m, 4H), 2.34 (s, 3H), 2.20 (s, 3H)
N-(3-氟基-4-氟-苯基)-4-[2-[[1-(1H-咪唑-2-基)-1-甲基-乙基]氨基]-2-氧代-乙酰基]-1,3,5-三甲基-吡咯-2-甲酰胺	131	¹ H NMR (400MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.45 (s, 1H), 9.61 (s, 1H), 8.22 (d, J=2.4Hz, 1H), 7.72-7.65 (m, 1H), 7.63-7.57 (m, 1H), 3.60 (s, 3H), 3.52 (s, 1H), 3.13 (br t, J=11.9Hz, 4H), 2.42 (s, 3H), 2.28 - 2.22 (m, 3H)
N-[4-氟-3-(三氟甲基)苯基]-4-[2-[[1-(1H-咪唑-2-基)-1-甲基-乙基]氨基]-2-氧代-乙酰基]-1,3,5-三甲基-吡咯-2-甲酰胺	132	¹ H NMR (400MHz, CDCl ₃) δ 10.64 - 10.35 (m, 1H), 7.88 (dd, J=2.7, 6.1Hz, 1H), 7.76 (td, J=3.5, 8.7Hz, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.22 (t, J=9.3Hz, 1H), 6.98 (s, 2H), 3.72 (s, 3H), 2.36 (d, J=8.1Hz, 6H), 1.89 (s, 6H)
N-(3-溴-4-氟-苯基)-4-[2-[(1-乙炔基-3,3-二氟-环丁基)氨基]-2-氧代-乙酰基]-1,3,5-三甲基-吡咯-2-甲酰胺	133	¹ H NMR (400MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.45 (s, 1H), 9.61 (s, 1H), 8.22 (d, J=2.4Hz, 1H), 7.72-7.65 (m, 1H), 7.63-7.57 (m, 1H), 3.60 (s, 3H), 3.52 (s, 1H), 3.13 (br t, J=11.9Hz, 4H), 2.42 (s, 3H), 2.28 - 2.22 (m, 3H)
N-(4-溴-3-氟-苯基)-4-[2-[(1-乙炔基-3,3-二氟-环丁基)氨基]-2-氧代-乙酰基]-1,3,5-三甲基-吡咯-2-甲酰胺	134	¹ H NMR (400MHz, CDCl ₃) δ 7.87 (d, J=2.5Hz, 1H), 7.58 (d, J=8.6Hz, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.35 - 7.29 (m, 2H), 3.72 (s, 3H), 3.22 (br t, J=11.4Hz, 4H), 2.53 (s, 1H), 2.40 (d, J=11.9Hz, 6H)
N-(3-氟基-4-氟-苯基)-4-[2-[[1-(1-环丙基吡唑-4-基)-1-甲基-乙基]氨基]-2-氧代-乙酰基]-1,3,5-三甲基-吡咯-2-甲酰胺	135	¹ H NMR (400MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.49 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.20 (dd, J=2.8, 5.8Hz, 1H), 7.97 (ddd, J=2.7, 4.9, 9.2Hz, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.54 (t, J=9.1Hz, 1H), 7.38 (s, 1H), 3.69-3.62 (m, 1H), 3.57 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 2.19 (s, 3H), 1.63 (s, 6H), 1.01-0.95 (m, 2H), 0.95-0.88 (m, 2H)
4-[2-[[1-(1-环丙基吡唑-4-基)-1-甲基-乙基]氨基]-2-氧代-乙酰基]-N-[4-氟-3-(三氟甲基)苯基]-1,3,5-三甲基-吡咯-2-甲酰胺	136	¹ H NMR (400MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.47 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.20 (dd, J=2.5, 6.5Hz, 1H), 7.99-7.93 (m, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.51 (t, J=9.8Hz, 1H), 7.38 (s, 1H), 3.68-3.61 (m, 1H), 3.57 (s, 3H), 3.44-3.20 (m, 58H), 2.34 (s, 3H), 2.19 (s, 3H), 1.63 (s, 6H), 1.00-0.95 (m, 2H), 0.94-0.88 (m, 2H)

[0272]

化合物名称	化合物编号	¹ H NMR
N-(3-氟基-4-氟-苯基)-1,3,5-三甲基-4-[2-[[1-甲基-1-(2-甲基吡唑-3-基)乙基]氨基]-2-氧代-乙酰基]吡咯-2-甲酰胺	137	¹ H NMR (400MHz, CDCl ₃) δ 8.04 (dd, J=2.6, 5.4Hz, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.71 (ddd, J=2.9, 4.3, 9.0Hz, 1H), 7.38 (d, J=1.6Hz, 1H), 7.20 (t, J=8.7Hz, 1H), 7.14-7.14 (m, 1H), 7.12 (s, 1H), 6.22 (d, J=1.8Hz, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.69 (s, 3H), 2.39 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 1.82 (s, 6H), 1.59 (s, 10H)
N-[4-氟-3-(三氟甲基)苯基]-1,3,5-三甲基-4-[2-[[1-甲基-1-(2-甲基吡唑-3-基)乙基]氨基]-2-氧代-乙酰基]吡咯-2-甲酰胺	138	¹ H NMR (400MHz, CDCl ₃) δ 7.88 (dd, J=2.6, 6.0Hz, 1H), 7.78 - 7.67 (m, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.38 (d, J=1.9Hz, 1H), 7.20 (t, J=9.4Hz, 1H), 7.12 (s, 1H), 6.23 (d, J=1.9Hz, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.70 (s, 3H), 2.40-2.29 (m, 6H), 1.83 (s, 6H)
N-(3-氟基-4-氟-苯基)-1,3,5-三甲基-4-[2-[[1-甲基-1-(1,3,4-噁二唑-2-基)乙基]氨基]-2-氧代-乙酰基]吡咯-2-甲酰胺	139	¹ H NMR (400MHz, CDCl ₃) δ 8.37 (s, 1H), 8.05 (dd, J=2.8, 5.5Hz, 1H), 7.76-7.70 (m, 2H), 7.40 (s, 1H), 7.21 (t, J=8.7Hz, 1H), 3.70 (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 1.88 (s, 6H)
N-(3-氟基-4-氟-苯基)-1,3,5-三甲基-4-[2-[[1-甲基-1-噻唑-4-基-乙基]氨基]-2-氧代-乙酰基]吡咯-2-甲酰胺	140	¹ H NMR (400MHz, CDCl ₃) δ 10.50 (s, 1H), 9.01 (d, J=1.9Hz, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.20 (dd, J=2.7, 5.8Hz, 1H), 7.96 (ddd, J=2.8, 4.9, 9.2Hz, 1H), 7.54 (t, J=9.1Hz, 1H), 7.47 (d, J=1.9Hz, 1H), 3.57 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 2.07 (s, 1H), 1.71 (s, 6H)
N-[4-氟-3-(三氟甲基)苯基]-1,3,5-三甲基-4-[2-[[1-甲基-1-噻唑-4-基-乙基]氨基]-2-氧代-乙酰基]吡咯-2-甲酰胺	141	¹ H NMR (400MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.48 (s, 1H), 9.01 (d, J=1.9Hz, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.21 (dd, J=2.5, 6.5Hz, 1H), 7.95 (td, J=3.6, 8.8Hz, 1H), 7.57-7.42 (m, 2H), 3.57 (s, 3H), 2.36-2.33 (m, 3H), 2.21 (s, 3H), 1.71 (s, 6H)
4-[2-[[1-(2-环丙基三唑-4-基)-3,3-二氟-环丁基]氨基]-2-氧代-乙酰基]-N-[4-氟-3-(三氟甲基)苯基]-1,3,5-三甲基-吡咯-2-甲酰胺	142	¹ H NMR (400MHz, CDCl ₃) δ 7.88 (dd, J=2.6, 6.0Hz, 1H), 7.77-7.69 (m, 1H), 7.63-7.54 (m, 2H), 7.49 (s, 1H), 7.22 (t, J=9.3Hz, 1H), 3.97 (tt, J=3.8, 7.5Hz, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.44-3.23 (m, 4H), 2.38 (d, J=8.9Hz, 6H), 1.38-1.29 (m, 2H), 1.16-1.06 (m, 2H)
N-[4-氟-3-(三氟甲基)苯基]-1,3,5-三甲基-4-[2-[[1-甲基-1-(1,3,4-噁二唑-2-基)乙基]氨基]-2-氧代-乙酰基]吡咯-2-甲酰胺	143	¹ H NMR (400MHz, CDCl ₃) δ 8.29 (s, 1H), 7.82 (dd, J=2.6, 6.1Hz, 1H), 7.66 (td, J=3.5, 8.9Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.13 (t, J=9.3Hz, 1H), 3.63 (s, 3H), 2.29 (d, J=13.4Hz, 6H), 1.81 (s, 6H)
N-(3-氟基-4-氟-苯基)-1,3,5-三甲基-4-[2-[[1-甲基-1-嘧啶-5-基-乙基]氨基]-2-氧代-乙酰基]吡咯-2-甲酰胺	144	¹ H NMR (400MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.53 (s, 1H), 9.17 (s, 1H), 9.08 (s, 1H), 8.85 (s, 2H), 8.21 (dd, J=2.8, 5.7Hz, 1H), 7.97 (br dd, J=3.4, 8.8Hz, 1H), 7.55 (t, J=9.1Hz, 1H), 3.59 (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 2.22 (s,

[0273]

化合物名称	化合物编号	¹ H NMR
		3H), 1.71 (s, 6H)
N-(3-氟基-4-氟-苯基)-4-[2-[[1-(5-氟-2-吡啶基)-1-甲基-乙基]氨基]-2-氧代-乙酰基]-1,3,5-三甲基-吡咯-2-甲酰胺	145	¹ H NMR (400MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.51 (br s, 1H), 9.01 (s, 1H), 8.49 (d, J=2.9Hz, 1H), 8.21 (dd, J=2.6, 5.8Hz, 1H), 7.97 (ddd, J=2.7, 4.9, 9.1Hz, 1H), 7.72 (dt, J=3.0, 8.8Hz, 1H), 7.61-7.48 (m, 2H), 3.59 (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 1.66 (s, 6H)
4-[2-[[1-(1-环丙基三唑-4-基)-3,3-二氟-环丁基]氨基]-2-氧代-乙酰基]-N-[4-氟-3-(三氟甲基)苯基]-1,3,5-三甲基-吡咯-2-甲酰胺	146	¹ H NMR (400MHz, CDCl ₃) δ 7.90 (dd, J=2.5, 5.9Hz, 1H), 7.80 (br dd, J=3.6, 9.0Hz, 1H), 7.73-7.62 (m, 3H), 7.22 (t, J=9.4Hz, 1H), 3.80 - 3.67 (m, 4H), 3.44-3.21 (m, 4H), 2.36 (d, J=15.4Hz, 6H), 1.31-1.12 (m, 4H)
4-[2-[[1-(5-氟-2-吡啶基)-1-甲基-乙基]氨基]-2-氧代-乙酰基]-N-[4-氟-3-(三氟甲基)苯基]-1,3,5-三甲基-吡咯-2-甲酰胺	147	¹ H NMR (400MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.49 (s, 1H), 9.01 (s, 1H), 8.49 (d, J=2.9Hz, 1H), 8.21 (dd, J=2.3, 6.4Hz, 1H), 8.02-7.88 (m, 1H), 7.72 (dt, J=3.0, 8.8Hz, 1H), 7.61-7.45 (m, 2H), 3.58 (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 2.07 (s, 1H), 1.65 (s, 6H)
N-[4-氟-3-(三氟甲基)苯基]-1,3,5-三甲基-4-[2-[[1-(1-甲基-1-咪唑-5-基-乙基)氨基]-2-氧代-乙酰基]吡咯-2-甲酰胺	148	¹ H NMR (400MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.50 (s, 1H), 9.16 (s, 1H), 9.07 (s, 1H), 8.85 (s, 2H), 8.21 (dd, J=2.4, 6.5Hz, 1H), 8.02-7.89 (m, 1H), 7.52 (t, J=9.8Hz, 1H), 3.58 (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 1.70 (s, 6H)
N-[4-氟-3-(三氟甲基)苯基]-1,3,5-三甲基-4-[2-[[1-(1-甲基咪唑-4-基)乙基]氨基]-2-氧代-乙酰基]吡咯-2-甲酰胺	149	¹ H NMR (400MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.64-10.26 (m, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.21 (br d, J=3.8Hz, 1H), 7.95 (br d, J=3.4Hz, 1H), 7.50 (br t, J=9.6Hz, 1H), 7.30-6.82 (m, 1H), 3.88 (br s, 2H), 3.57-3.46 (m, 3H), 2.35-2.27 (m, 3H), 1.82-1.71 (m, 2H), 1.29-1.13 (m, 5H)
4-[2-[[3,3-二氟-1-(4-吡啶基)环丁基]氨基]-2-氧代-乙酰基]-N-[4-氟-3-(三氟甲基)苯基]-1,3,5-三甲基-吡咯-2-甲酰胺	150	¹ H NMR (400MHz, CDCl ₃) δ 8.69-8.62 (m, 2H), 7.87 (dd, J=2.6, 6.1Hz, 1H), 7.75-7.68 (m, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.40-7.36 (m, 2H), 7.22 (t, J=9.4Hz, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.28 (dd, J=10.3, 12.8Hz, 4H), 2.34 (d, J=12.6Hz, 6H)
N-(3-氟基-4-氟-苯基)-1,3,5-三甲基-4-[2-氧代-2-[[3-(1H-吡唑-4-基)氧杂环丁烷-3-基]氨基]乙酰基]吡咯-2-甲酰胺	151	¹ H NMR (400MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.79 (br s, 1H), 10.54 (s, 1H), 9.67 (s, 1H), 8.21 (dd, J=2.6, 5.8Hz, 1H), 7.96 (dt, J=2.7, 4.5Hz, 1H), 7.67 (br s, 2H), 7.54 (t, J=9.1Hz, 1H), 4.90 (d, J=6.5Hz, 2H), 4.75 (d, J=6.5Hz, 2H), 3.59 (s, 3H), 2.37 (s, 3H), 2.22 (s, 3H)
N-(3-氟基-4-氟-苯基)-1,3,5-三甲	152	¹ H NMR (400MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.53 (s, 1H), 9.23-9.08 (m, 2H), 8.77 (d, J=5.4Hz,

[0274]

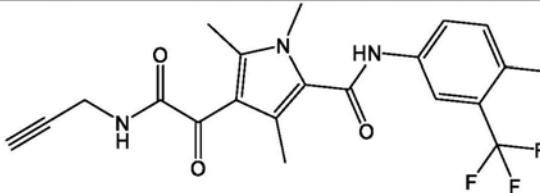
化合物名称	化合物编号	¹ H NMR
基-4-[2-[(1-甲基-1-嘧啶-4-基-乙基)氨基]-2-氧代-乙酰基]吡咯-2-甲酰胺		¹ H, 8.21 (dd, J=2.6, 5.8Hz, 1H), 7.96 (ddd, J=2.7, 4.9, 9.1Hz, 1H), 7.63-7.48 (m, 2H), 3.59 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 1.63 (s, 6H)
N-[4-氟-3-(三氟甲基)苯基]-1,3,5-三甲基-4-[2-[(1-甲基-1-嘧啶-4-基-乙基)氨基]-2-氧代-乙酰基]吡咯-2-甲酰胺	153	¹ H NMR (400MHz, CDCl ₃) δ 9.19 (d, J=0.9Hz, 1H), 8.74 (d, J=5.5Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.87 (dd, J=2.6, 6.1Hz, 1H), 7.72 (td, J=3.5, 8.6Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.44 (dd, J=1.2, 5.4Hz, 1H), 7.20 (t, J=9.3Hz, 1H), 3.70 (s, 3H), 2.38 (d, J=5.9Hz, 6H), 1.81 (s, 6H)
N-(3-氟基-4-氟-苯基)-4-[2-[[3-(1H-咪唑-2-基)氧杂环丁烷-3-基]氨基]-2-氧代-乙酰基]-1,3,5-三甲基-吡咯-2-甲酰胺	154	¹ H NMR (400MHz, CDCl ₃) δ 8.09-7.96 (m, 2H), 7.81-7.68 (m, 1H), 7.54 (d, J=12.4Hz, 1H), 7.23 (d, J=8.9Hz, 1H), 7.06 (s, 2H), 5.28 (d, J=6.8Hz, 2H), 5.06 (d, J=6.9Hz, 2H), 3.74 (s, 3H), 2.40 (d, J=9.6Hz, 6H), 1.26 (s, 1H)
N-[4-氟-3-(三氟甲基)苯基]-4-[2-[[3-(1H-咪唑-2-基)氧杂环丁烷-3-基]氨基]-2-氧代-乙酰基]-1,3,5-三甲基-吡咯-2-甲酰胺	155	¹ H NMR (400MHz, CDCl ₃) δ 7.99 (s, 1H), 7.88 (dd, J=2.3, 6.1Hz, 1H), 7.76 (br d, J=8.5Hz, 1H), 7.55-7.41 (m, 1H), 7.25-7.17 (m, 2H), 7.06 (s, 2H), 5.29 (d, J=6.8Hz, 2H), 5.05 (d, J=6.6Hz, 2H), 3.74 (s, 3H), 2.40 (d, J=5.1Hz, 6H)
N-[4-氟-3-(三氟甲基)苯基]-4-[2-[[3-(1H-咪唑-4-基)氧杂环丁烷-3-基]氨基]-2-氧代-乙酰基]-1,3,5-三甲基-吡咯-2-甲酰胺	156	¹ H NMR (400MHz, 甲醇- <i>d</i> ₄) δ 8.09 (dd, J=2.6, 6.3Hz, 1H), 7.93-7.84 (m, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.33 (t, J=9.6Hz, 1H), 7.17 (s, 1H), 5.11 - 5.00 (m, 4H), 3.65 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 2.34-2.21 (m, 3H)
N-(3-氟基-4-氟-苯基)-4-[2-[[3-(1H-咪唑-4-基)氧杂环丁烷-3-基]氨基]-2-氧代-乙酰基]-1,3,5-三甲基-吡咯-2-甲酰胺	157	¹ H NMR (300MHz, 甲醇- <i>d</i> ₄) δ 8.09 (dd, J=2.6, 6.3Hz, 1H), 7.93-7.84 (m, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.33 (t, J=9.6Hz, 1H), 7.17 (s, 1H), 5.11-5.00 (m, 4H), 3.65 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 2.34-2.21 (m, 3H)
N-[4-氟-3-(三氟甲基)苯基]-1,3,5-三甲基-4-[2-氧代-2-[[3-(1H-吡唑-4-基)氧杂环丁烷-3-基]氨基]乙酰基]吡咯-2-甲酰胺	158	¹ H NMR (300 Mhz, 甲醇- <i>d</i> ₄) δ 8.40 (s, 1H), 8.13 (dd, J=2.8, 5.6Hz, 1H), 7.92 (ddd, J=2.8, 4.7, 9.2Hz, 1H), 7.46 (d, J=0.9Hz, 1H), 7.37 (t, J=8.9Hz, 1H), 5.11-4.96 (m, 4H), 3.66 (s, 3H), 2.44 (s, 3H), 2.32 (s, 3H)
N-[4-氟-3-(三氟甲基)苯基]-1,3,5-三甲基-4-[2-[[1-甲基-1-(2-氧代-1H-吡啶-3-基)乙基]氨基]-2-氧代-乙酰基]吡咯-2-甲酰胺	159	¹ H NMR (400MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.79 (br s, 1H), 10.50 (s, 1H), 9.65 (s, 1H), 8.21 (dd, J=2.5, 6.5Hz, 1H), 8.02-7.89 (m, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.63-7.43 (m, 2H), 4.91 (d, J=6.5Hz, 2H), 4.75 (d, J=6.5Hz, 2H), 3.59 (s, 3H), 3.37-3.28 (m, 47H), 2.37 (s, 3H), 2.23 (s, 3H)
4-[2-[[1-(1H-苯并咪唑-5-基)-1-甲	160	¹ H NMR (400MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.55 (br

	化合物名称	化合物编号	¹ H NMR
	基-乙基]氨基]-2-氧代-乙酰基]-N-(3-氟基-4-氟-苯基)-1,3,5-三甲基-吡咯-2-甲酰胺		d, J=1.6Hz, 1H), 10.49 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.21 (dd, J=2.4, 6.5Hz, 1H), 7.99-7.91 (m, 1H), 7.52 (t, J=9.8Hz, 1H), 7.42 (dd, J=2.0, 7.0Hz, 1H), 7.30 (br d, J=5.0Hz, 1H), 6.19 (t, J=6.8Hz, 1H), 3.58 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 1.71 (s, 6H)
[0275]	N-(3-氟基-4-氟-苯基)-1,3,5-三甲基-4-[2-[[1-甲基-1-(2-氧代-1H-吡啶-3-基)乙基]氨基]-2-氧代-乙酰基]吡咯-2-甲酰胺	161	¹ H NMR (400MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.57-12.27 (m, 1H), 10.52 (br s, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.21 (dd, J=2.4, 5.6Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.03-7.90 (m, 1H), 7.67-7.46 (m, 3H), 7.30 (br d, J=8.8Hz, 1H), 3.61-3.53 (m, 3H), 2.38 (s, 3H), 2.29-2.23 (m, 3H), 1.71 (s, 6H)
	4-[2-[[1-(1H-苯并咪唑-5-基)-1-甲基-乙基]氨基]-2-氧代-乙酰基]-N-(4-氟-3-甲基-苯基)-1,3,5-三甲基-吡咯-2-甲酰胺	162	¹ H NMR (400MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.68-11.42 (m, 1H), 10.51 (br s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.21 (dd, J=2.7, 5.8Hz, 1H), 7.97 (ddd, J=2.8, 4.8, 9.2Hz, 1H), 7.54 (t, J=9.1Hz, 1H), 7.42 (dd, J=2.0, 7.0Hz, 1H), 7.30 (dd, J=1.8, 6.3Hz, 1H), 6.19 (t, J=6.7Hz, 1H), 3.58 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 1.71 (s, 6H)

[0276] 实施例20

[0277] 附加化合物

[0278] 前述合成是示例性的,并且可用作制备大量附加化合物的起始点。下文提供了可以各种方式(包括本文所示和所述的那些合成方案)制备的式(I)的化合物的示例。本领域技术人员将能够识别对所公开的合成的修改并且能够基于本文的公开内容来设计路线;所有此类修改和替代路线均在权利要求的范围内。

	结构	名称	化合物编号
[0279]		N-[4-氟-3-(三氟甲基)苯基]-1,3,5-三甲基-4-[2-氧代-2-(丙-2-炔基氨基)乙酰基]吡咯-2-甲酰胺	1

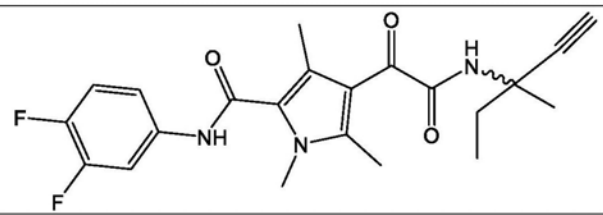
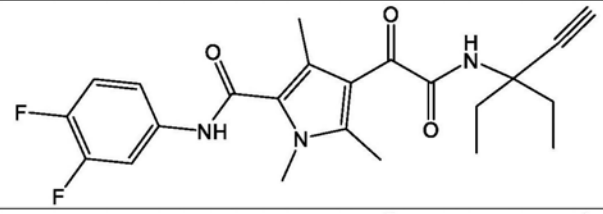
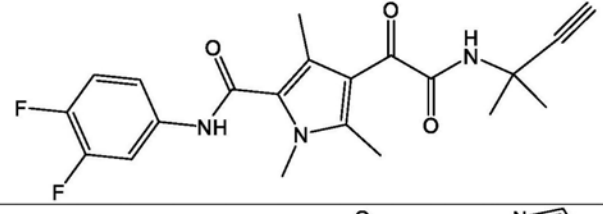
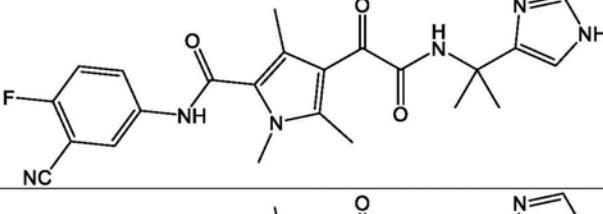
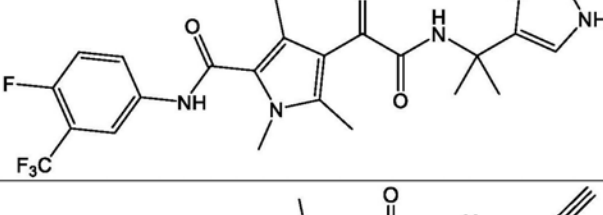
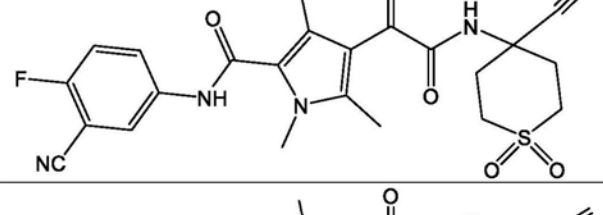
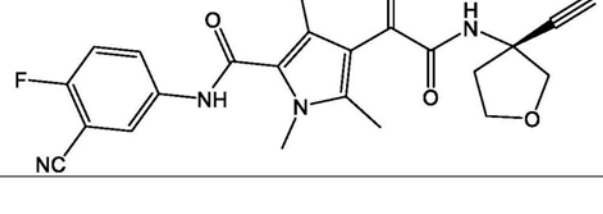
[0280]

结构	名称	化合物 编号
	4-[2-(烯丙基氨基)-2-氧代-乙酰基]-N-[4-氟-3-(三氟甲基)苯基]-1,3,5-三甲基-吡咯-2-甲酰胺	2
	N-(3-氟基-4-氟-苯基)-1-甲基-4-[2-氧代-2-(丙-2-炔基氨基)乙酰基]吡咯-2-甲酰胺	3
	N-(2-溴-3-氟-4-吡啶基)-1,3,5-三甲基-4-[2-氧代-2-(丙-2-炔基氨基)乙酰基]吡咯-2-甲酰胺	4
	4-[2-(烯丙基氨基)-2-氧代-乙酰基]-N-(2-溴-3-氟-4-吡啶基)-1,3,5-三甲基-吡咯-2-甲酰胺	5
	N-(3-氟基-4-氟-苯基)-4-[2-[[3,3-二氟-1-(1H-三唑-4-基)环丁基]氨基]-2-氧代-乙酰基]-1,3,5-三甲基-吡咯-2-甲酰胺	19
	N-(3-氟基-4-氟-苯基)-1,3,5-三甲基-4-[2-氧代-2-[[[(1S)-1-环丙基丙-2-炔基]氨基]乙酰基]吡咯-2-甲酰胺	23b
	N-(3-氟基-4-氟-苯基)-4-[2-[(1-乙炔基-3,3-二氟-环丁基)氨基]-2-氧代-乙酰基]-1,3,5-三甲基-吡咯-2-甲酰胺	24
	N-(3-氟基-4-氟-苯基)-1,5-二甲基-4-[2-氧代-2-(丙-2-炔基氨基)乙酰基]吡咯-2-甲酰胺	27

[0281]

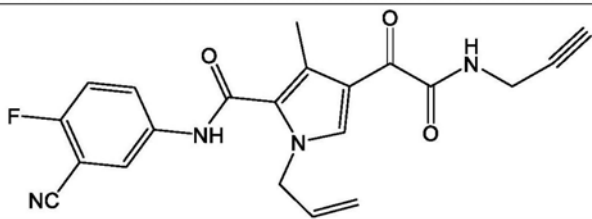
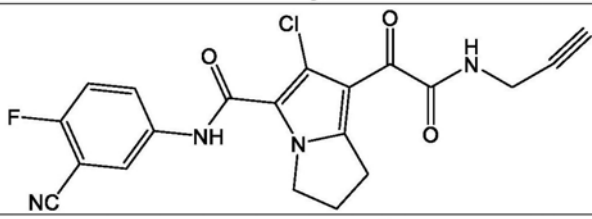
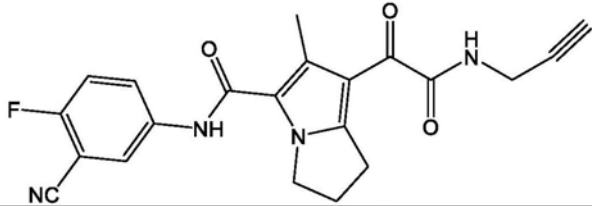
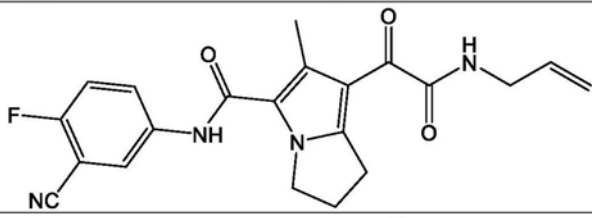
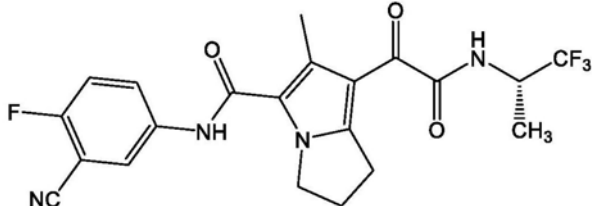
结构	名称	化合物 编号
	N-(3-氟基-4-氰-苯基)-1,3,5-三甲基-4-[2-氧代-2-[[[(1R)-1-叔丁基丙-2-炔基]氨基]乙酰基]吡咯-2-甲酰胺	30a
	4-[2-[(1-乙炔基-3-羟基-环丁基)氨基]-2-氧代-乙酰基]-N-[4-氟-3-(三氟甲基)苯基]-1,3,5-三甲基-吡咯-2-甲酰胺	49
	3-氯-N-(3-氟基-4-氰-苯基)-4-[2-[(3,3-二氟-1-乙烯基-环丁基)氨基]-2-氧代-乙酰基]-1,5-二甲基-吡咯-2-甲酰胺	51
	3-氯-N-(3-氟基-4-氰-苯基)-4-[2-[(1-乙炔基-3,3-二氟-环丁基)氨基]-2-氧代-乙酰基]-1,5-二甲基-吡咯-2-甲酰胺	52
	N-(3-氟基-4-氰-苯基)-4-[2-[(3,3-二氟-1-乙烯基-环丁基)氨基]-2-氧代-乙酰基]-1,3,5-三甲基-吡咯-2-甲酰胺	53
	N-(3,4-二氟苯基)-4-[2-[(3-乙炔基氧杂环丁烷-3-基)氨基]-2-氧代-乙酰基]-1,3,5-三甲基-吡咯-2-甲酰胺	86
	N-(3,4-二氟苯基)-4-[2-[(1-乙炔基环己基)氨基]-2-氧代-乙酰基]-1,3,5-三甲基-吡咯-2-甲酰胺	87

[0282]

结构	名称	化合物编号
	N-(3,4-二氟苯基)-4-[2-[(1-乙基-1-甲基-丙-2-炔基)氨基]-2-氧代-乙酰基]-1,3,5-三甲基-吡咯-2-甲酰胺	88
	4-[2-(1,1-二乙基丙-2-炔基氨基)-2-氧代-乙酰基]-N-(3,4-二氟苯基)-1,3,5-三甲基-吡咯-2-甲酰胺	89
	N-(3,4-二氟苯基)-4-[2-(1,1-二甲基丙-2-炔基氨基)-2-氧代-乙酰基]-1,3,5-三甲基-吡咯-2-甲酰胺	90
	N-(3-氟基-4-氟-苯基)-4-[2-[[1-(1H-咪唑-4-基)-1-甲基-乙基]氨基]-2-氧代-乙酰基]-1,3,5-三甲基-吡咯-2-甲酰胺	104
	N-[4-氟-3-(三氟甲基)苯基]-4-[2-[[1-(1H-咪唑-4-基)-1-甲基-乙基]氨基]-2-氧代-乙酰基]-1,3,5-三甲基-吡咯-2-甲酰胺	106
	N-(3-氟基-4-氟-苯基)-4-[2-[(4-乙炔基-1,1-二氧代-硫杂环己烷-4-基)氨基]-2-氧代-乙酰基]-1,3,5-三甲基-吡咯-2-甲酰胺	108
	N-(3-氟基-4-氟-苯基)-1,3,5-三甲基-4-[2-氧代-2-[[[(3R)-3-乙炔基四氢呋喃-3-基)氨基]乙基]吡咯-2-甲酰胺	111

[0283]

结构	名称	化合物 编号
	N-(3-氟基-4-氟-苯基)-1,3,5-三甲基-4-[2-氧代-2-[(3S)-3-乙炔基四氢吡喃-3-基]氨基]乙酰基吡咯-2-甲酰胺	112
	N-(3-氟基-4-氟-苯基)-1,3,5-三甲基-4-[2-氧代-2-[(3S)-3-乙炔基-1,1-二氧化-硫杂环戊烷-3-基]氨基]乙酰基吡咯-2-甲酰胺	113a
	N-(3-氟基-4-氟-苯基)-1,3,5-三甲基-4-[2-氧代-2-[(3R)-3-乙炔基-1,1-二氧化-硫杂环戊烷-3-基]氨基]乙酰基吡咯-2-甲酰胺	113b
	N-(3-氟基-4-氟-苯基)-1,3,5-三甲基-4-[2-[[1-甲基-1-(1H-吡唑-3-基)乙基]氨基]-2-氧代-乙酰基]吡咯-2-甲酰胺	114
	N-[4-氟-3-(三氟甲基)苯基]-1,3,5-三甲基-4-[2-[[1-甲基-1-(1H-吡唑-3-基)乙基]氨基]-2-氧代-乙酰基]吡咯-2-甲酰胺	115
	N-(3-氟基-4-氟-苯基)-1,3,5-三甲基-4-[2-[[1-甲基-1-(1-甲基吡唑-3-基)乙基]氨基]-2-氧代-乙酰基]吡咯-2-甲酰胺	116
	N-[4-氟-3-(三氟甲基)苯基]-1,3,5-三甲基-4-[2-[[1-甲基-1-(1-甲基吡唑-3-基)乙基]氨基]-2-氧代-乙酰基]吡咯-2-甲酰胺	117

	结构	名称	化合物编号
		1-烯丙基-N-(3-氟基-4-氟-苯基)-3-甲基-4-[2-氧代-2-(丙-2-炔基氨基)乙酰基]吡咯-2-甲酰胺	118
		2-氯-N-(3-氟基-4-氟-苯基)-1-[2-氧代-2-(丙-2-炔基氨基)乙酰基]-6,7-二氢-5H-吡咯并吡咯烷-3-甲酰胺	119
[0284]		N-(3-氟基-4-氟-苯基)-2-甲基-1-[2-氧代-2-(丙-2-炔基氨基)乙酰基]-6,7-二氢-5H-吡咯并吡咯烷-3-甲酰胺	120
		1-[2-(烯丙基氨基)-2-氧代-乙酰基]-N-(3-氟基-4-氟-苯基)-2-甲基-6,7-二氢-5H-吡咯并吡咯烷-3-甲酰胺	121
		N-(3-氟基-4-氟-苯基)-2-甲基-1-[2-氧代-2-[(1S)-2,2,2-三氟-1-甲基-乙基]氨基]乙酰基]-6,7-二氢-5H-吡咯并吡咯烷-3-甲酰胺	122

[0285] (包括前述化合物中的任一种化合物的药学上可接受的盐)。

[0286] 实施例A

[0287] 使用HepG2.2.15细胞的HBV-DNA抗病毒测定

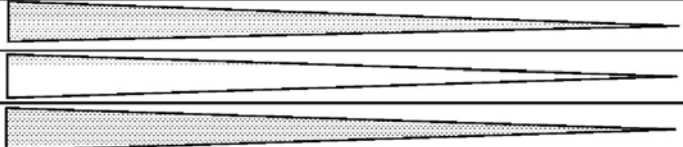
[0288] 以下测定程序描述了HBV抗病毒测定。该测定使用已经用HBV基因组转染的HepG2.2.15细胞,并且以细胞外HBV DNA定量作为终点。通过使用得自Promega的CellTiter-Glo[®]试剂测量细胞内ATP含量来并行评估细胞活力。

[0289] 在第0天,将HepG2.2.15细胞以 6.0×10^4 个细胞/孔(0.1mL/孔)的密度接种在96孔板中。将细胞在37℃和5%CO₂下温育。

[0290] 在第1天,将测试制品稀释并加入细胞培养孔中(8个浓度,4倍稀释,一式两份)。GLS4、替诺福韦和索拉非尼(Sorafenib)用作参考化合物。将100μL含有化合物的培养基加入板中,并且每孔的最终总体积为200μL。DMSO在培养基中的最终浓度为0.5%。化合物处理的板图谱如下所示。将细胞在37℃和5%CO₂处培养3天。

[0291] 化合物处理的板图谱

[0292]

		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
A		高剂量			4倍稀释, 8个稀释点, 一式两份						低剂量		
B	化合物										ETV(1μM)	0.5% DMSO 对照	空白
C	1												
D	化合物												
E	2												
F	化合物												
G	3												
H		高剂量			4倍稀释, 8个稀释点, 一式两份						低剂量		

[0293] 在第4天,用含有化合物的培养基更新板。

[0294] 在第7天,使用CellTiter-Glo®评估细胞活力,并且收集细胞培养上清液以用于通过qPCR测定HBV DNA。

[0295] 通过qPCR进行HBV DNA定量

[0296] 根据制造商的手册,用QIAamp 96DNA血液试剂盒分离细胞外DNA。然后在ABI-7900HT上使用得自Roche的FastStart Universal MasterMix,通过用如表1中指定的HBV特异性引物和探针进行qPCR,对HBV DNA进行定量。PCR循环程序包括95℃持续10分钟,然后是95℃持续15秒和60℃持续1分钟的40个循环。

[0297] 表1:HBV DNA引物和探针

	项目	名称	序列 (5'→3')
[0298]	HBV 引物	HBV-正向	GTGTCTGCGGCGTTTATCA
		HBV-反向	GACAAACGGGCAACATACCTT
	HBV 探针	HBV 探针	FAM-CCTCTKCATCCTGCTGCTATGCCTCATC-TAMRA

[0299] DNA标准品通过以10至1×10⁷个拷贝/μL范围内的浓度稀释pAAV2 HBV1.3质粒来制备,并且用于通过绘制Ct值与HBV质粒DNA标准品的浓度来生成标准曲线。通过从标准曲线内插来确定每个样品中HBV DNA的量。

[0300] 细胞活力

[0301] 在收获上清液后,根据制造商的手册通过CellTiter-Glo®检测细胞活力。简而言之,将50μL新鲜细胞培养基添加至培养板,然后向每个孔中添加50μL CellTiter-Glo。将板在室温处温育10分钟。在BioTek Synergy 2读板机上收集发光信号。

[0302] 数据分析

[0303] 细胞活力如下计算: %细胞活力 = (测试样品的发光值 - 空白的平均发光值) / (0.5% DMSO对照的平均发光值 - 空白的平均发光值) × 100%。HBV DNA抑制率如下计算: 100 - (测试样品的HBV DNA拷贝数 - ETV的HBV DNA拷贝数) / (0.5% DMSO对照的HBV DNA拷贝数 - ETV的HBV DNA拷贝数) × 100%。CC₅₀、EC₅₀和EC₉₀值通过由GraphPad Prism使用“log(激动剂)与响应-可变斜率”拟合的剂量-响应曲线确定。

[0304] 如表2所示,式(I)的化合物对HBV具有活性,其中‘A’指示EC₅₀ < 1nM, ‘B’指示EC₅₀ ≥ 1nM且 < 10nM, ‘C’指示EC₅₀ ≥ 10nM且 < 100nM, ‘D’指示EC₅₀ ≥ 100nM且 < 1000nM,并且‘E’指示EC₅₀ > 1000nM。

[0305] 表2-化合物的活性

[0306]

编号	EC ₅₀
1	B
2	B
3	E
4	B
5	C
6	D
7	D
8	C
9	B
10	C
11	A
12	D

编号	EC ₅₀
13	B
14	A
15	A
16	C
17a	B
17b	B
18	B
19	A
20	C
21	B
22	B
23a	A

编号	EC ₅₀
23b	A
24	A
25	D
26	A
27	C
28a	B
28b	B
29	B
30a	A
30b	A
31a	B
31b	B

编号	EC ₅₀
32	B
33	B
34	A
35	A
36a	A
36b	A
37	A
38a	A
38b	A
39	A
40	A
41	B

[0307]

编号	EC ₅₀
49	A
50	A
51	A
52	A
53	B
55	A
56	A
57	A
58	B
61a	B
61b	B
62	D
63a	B
63b	B
64a	B
64b	B
65a	A
65b	B
66a	A
66b	B
67	C
68	A
69a	B
69b	B
70	B

编号	EC ₅₀
71a	B
71b	B
72a	B
72b	B
74a	B
75b	C
76a	B
76b	B
76	C
79a	B
79b	B
80a	B
80b	B
81	B
82	B
83	B
84	B
85	B
86	B
87	B
88	B
89	B
90	B
91	B
92	B

编号	EC ₅₀
93	B
94a	C
94b	B
95a	B
95b	B
96	B
97	A
98	A
99	B
100	A
101	B
102	B
103	B
104	B
105	B
106	B
107	B
108	B
109	B
131	B
132	B
133	B
134	B
135	B
136	B

编号	EC ₅₀
137	B
138	B
139	B
140	B
141	B
142	B
143	B
144	B
145	B
146	B
147	B
148	B
149	D
150	A
151	B
152	B
153	A
155	B
156	A
157	B
158	A
159	B
160	B
161	B
162	B

[0308] 此外,尽管前述已出于清楚和理解的目的通过举例说明和示例的方式进行了一些详细描述,但本领域技术人员将会理解,在不脱离本公开的实质的情况下,可进行许多和各种修改。因此,应当清楚地理解,本文所公开的形式仅是例示性的,并且不旨在限制本公开的范围,而是还涵盖与本发明的真实范围和实质一致的所有修改和替代方案。