



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 111201229 B

(45) 授权公告日 2024.08.23

(21) 申请号 201880066460.0

(72) 发明人 陈慧芬 G·汉密尔顿 S·帕特尔

(22) 申请日 2018.10.10

赵桂玲 B·达涅尔斯
C·斯蒂瓦拉

(65) 同一申请的已公布的文献号

申请公布号 CN 111201229 A

(74) 专利代理机构 北京市金杜律师事务所
11256

(43) 申请公布日 2020.05.26

专利代理人 邵红

(30) 优先权数据

62/570,892 2017.10.11 US

(51) Int.CI.

C07D 487/04 (2006.01)

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

A61P 25/16 (2006.01)

2020.04.10

A61K 31/4196 (2006.01)

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/EP2018/077656 2018.10.10

(56) 对比文件

W0 2017004500 A1, 2017.01.05

(87) PCT国际申请的公布数据

W02019/072942 EN 2019.04.18

W0 2017136727 A2, 2017.08.10

审查员 曾雪怡

(73) 专利权人 豪夫迈·罗氏有限公司

权利要求书11页 说明书163页

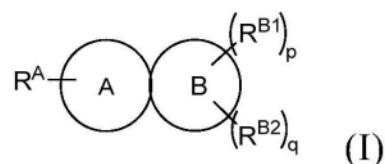
地址 瑞士巴塞尔

(54) 发明名称

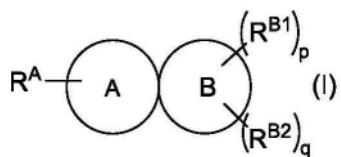
用作RIP1激酶抑制剂的二环化合物

(57) 摘要

本发明提供了具有通式(I)的新化合物或其药学上可接受的盐(其中R^A、R^{B1}、R^{B2}、A环和B环如本文所述),包括所述化合物的药物组合物,以及使用所述化合物作为RIP1激酶抑制剂的方法。

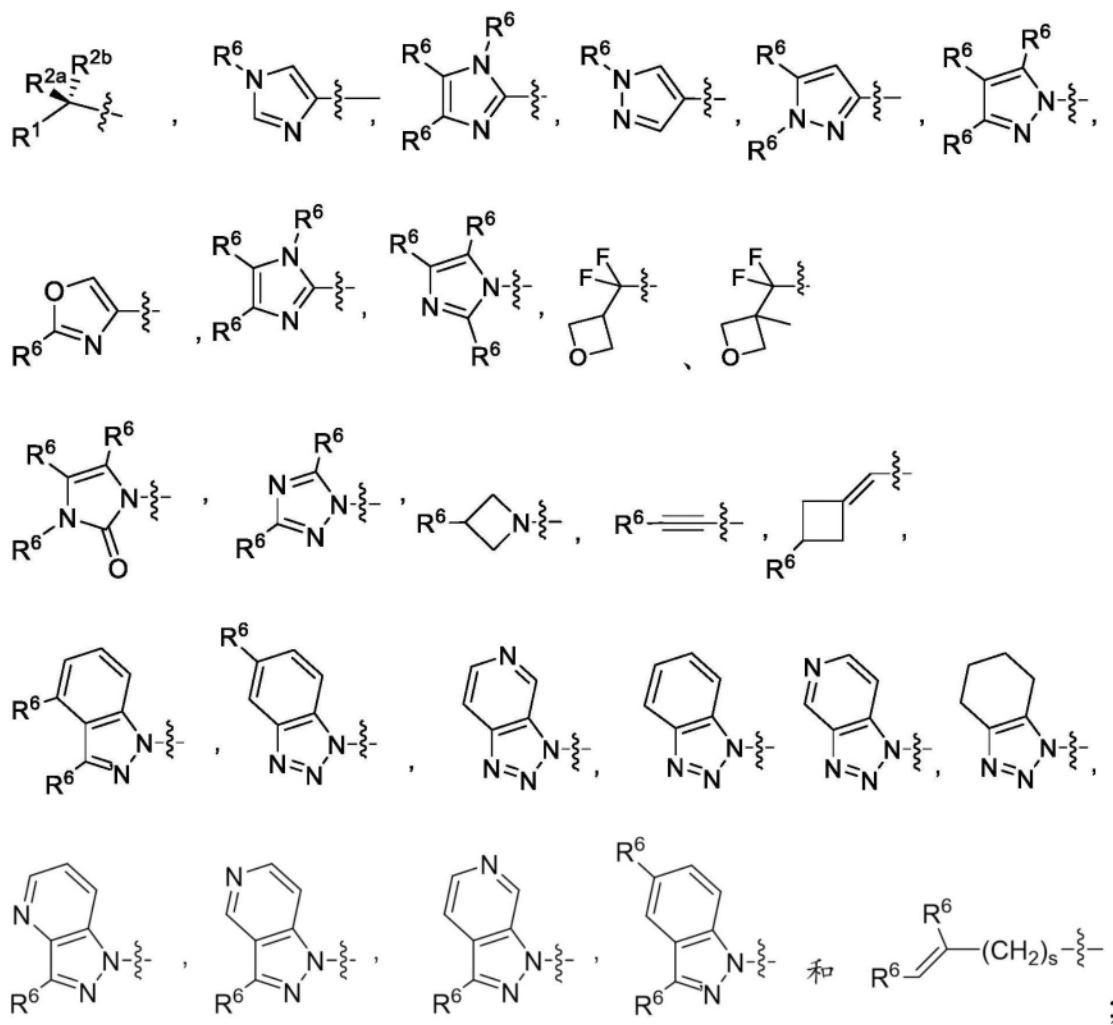


1.式I的化合物:



或其药学上可接受的盐，其中

R^A选自：



s为0或1；

R¹选自氢、氘、氟、羟基、氰基、C₁-C₆烷基、C₃-C₆环烷基、C₁-C₆烷氧基、C₁-C₆卤代烷基、C₁-C₆卤代烷氧基、经一个(R^N)₂N取代基取代的C₁-C₆烷基和C₁-C₆氰基烷基；

其中当R¹为C₁-C₆烷基、C₁-C₆烷氧基或C₃-C₆环烷基时，所述C₁-C₆烷基、C₁-C₆烷氧基或环烷基环任选地经1至2个选自以下的取代基取代：氟、氯、氰基、C₁-C₃烷基、环丙基、C₁-C₃烷氧基、C₁-C₃羟基烷基、C₁-C₃卤代烷基、C₁-C₆烷氧基羰基、C₁-C₃烷氧基-C₁-C₃烷基和C₁-C₃卤代烷氧基；

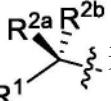
R^{2a} 和 R^{2b} 各自独立地选自氢、氘、氟、羟基、 C_1 - C_3 烷基和 C_1 - C_3 氟代烷基；条件是 R^{2a} 和 R^{2b} 二者不能都是羟基；或

R^1 选自氢、氘、氟、甲基和氰基；并且

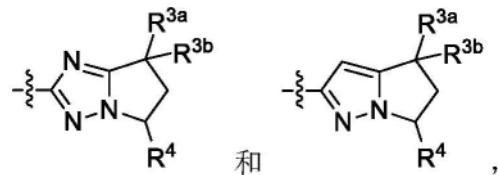
R^{2a} 和 R^{2b} 与它们均连接的碳原子一起形成3至5元碳环,其任选被1至2个选自以下的取代基取代:氟、氯、羟基、氰基、 C_1-C_3 烷基、羟基甲基、甲氧基甲基、 C_1-C_4 烷氧基羰基、三氟甲基、二氟甲氧基和三氟甲氧基;

每个 R^N 独立地选自 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 烷氧基和 C_1-C_6 卤代烷基;

每个 R^6 独立地选自氢、卤素、 C_1-C_6 烷基、 C_3-C_6 环烷基、 C_1-C_3 氰基烷基、 C_1-C_3 烷基羰基、甲磺酰基、 C_1-C_6 烷氧基、 C_1-C_6 卤代烷基、甲酰基、 C_1-C_6 卤代烷氧基、氰基、1-甲基-吡唑-4-基和嘧啶基;

条件是,当 R^A 为并且 R^{2a} 和 R^{2b} 各自为氢时, R^1 不为氢、卤素或甲基;

A环、B环、 R^{B1} 、 R^{B2} 、q和p一起选自以下:



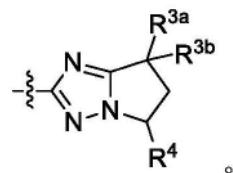
其中

R^{3a} 和 R^{3b} 中的一个为H,并且另一个选自氢、氘和氟;或

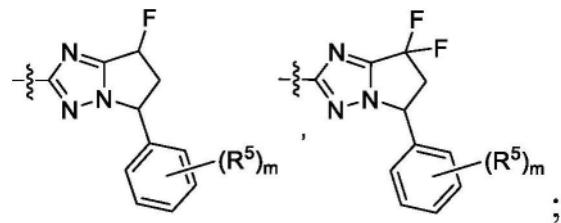
R^{3a} 和 R^{3b} 各自独立地选自氘、氟和氯;

R^4 为苯基;其中当存在苯环时,它可以被1至3个选自以下的取代基取代:卤素、 C_1-C_4 烷基、 C_1-C_4 卤代烷基、 C_1-C_4 烷氧基、 C_1-C_4 卤代烷氧基和氰基。

2. 权利要求1的化合物或其药学上可接受的盐,其中A环、B环、 R^{B1} 、 R^{B2} 、q和p一起为:



3. 权利要求1的化合物或其药学上可接受的盐,其中A环、B环、 R^{B1} 、 R^{B2} 、q和p一起选自以下:

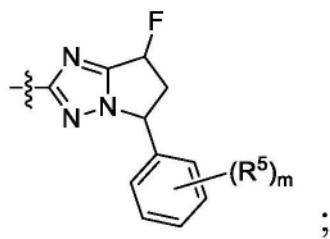


其中:

每个 R^5 独立地选自H、F、Cl、 C_1-C_4 烷基、 C_1-C_4 卤代烷基、 C_1-C_4 烷氧基和 C_1-C_4 卤代烷氧基;并且

m 为0、1、2或3。

4. 权利要求1的化合物或其药学上可接受的盐,其中A环、B环、 R^{B1} 、 R^{B2} 、q和p一起为:



其中

每个R⁵选自氢、氟、氯、C₁-C₄烷基、C₁-C₄卤代烷基、C₁-C₄烷氧基和C₁-C₄卤代烷氧基；并且m为0、1、2或3。

5. 权利要求3的化合物或其药学上可接受的盐，其中R⁵选自H、F、Cl、CH₃、CH₂CH₃、OCH₃、CF₃、OCF₃、CF₂H和OCF₂H。

6. 权利要求1的化合物或其药学上可接受的盐，其中

R¹选自氢、氟、羟基、氰基、CH₂CN、C₁-C₆烷基、C₃-C₆环烷基、C₁-C₆烷氧基、C₁-C₆卤代烷基和C₁-C₆卤代烷氧基；

并且

R^{2a}和R^{2b}各自独立地选自氢、氘、氟、羟基、C₁-C₃烷基、C₁-C₃氟代烷基；或

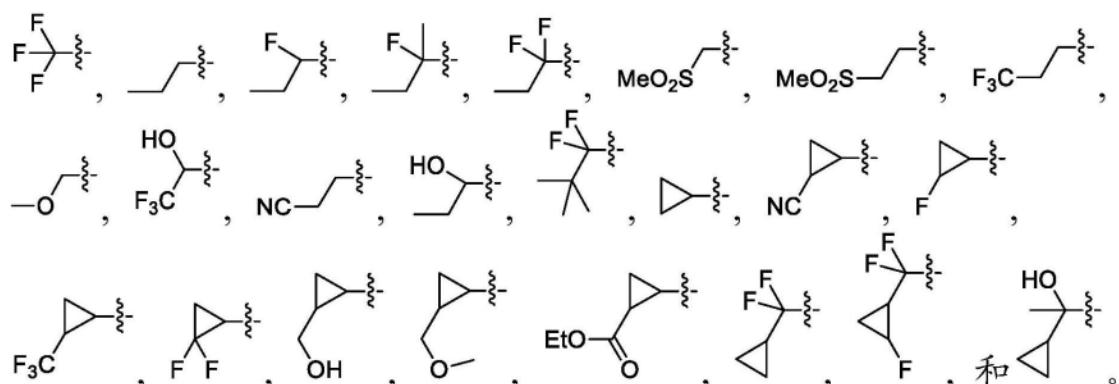
R¹为氢、氘、氟、甲基或氰基，并且R^{2a}和R^{2b}与它们均连接的碳原子一起形成任选被一个或两个选自以下的取代基取代的1,1-亚环丙基：F、C₁₋₃烷基、羟基、羟基甲基、甲氧基甲基、氰基、CO₂-C₁₋₃烷基、三氟甲基、二氟甲氧基和三氟甲氧基。



7. 权利要求1至6中任一项的化合物或其药学上可接受的盐，其中R^A为

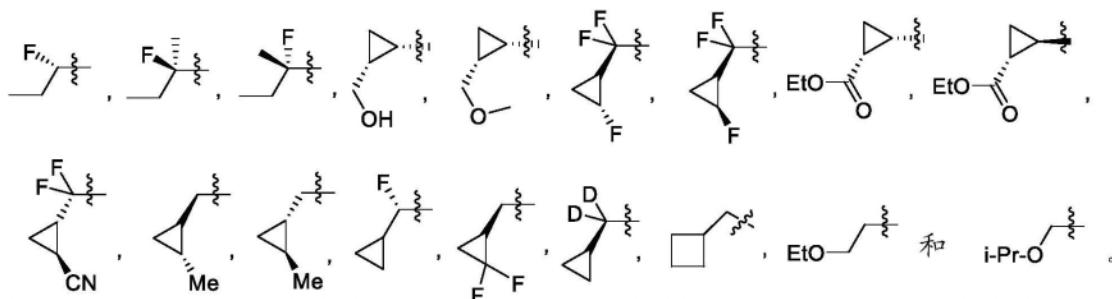
8. 权利要求7的化合物或其药学上可接受的盐，

其中 选自以下：

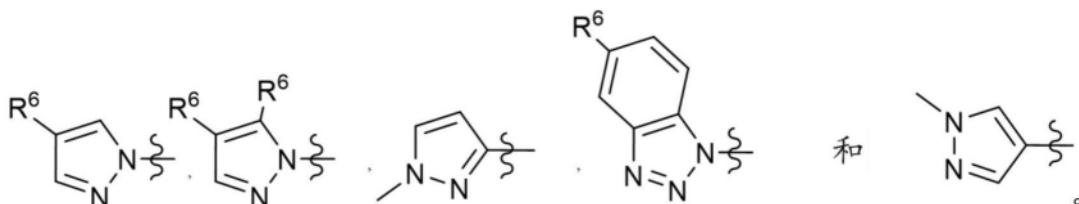


9. 权利要求7的化合物或其药学上可接受的盐，

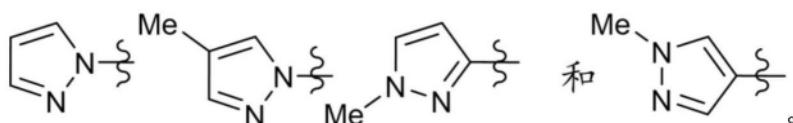
其中 选自以下：



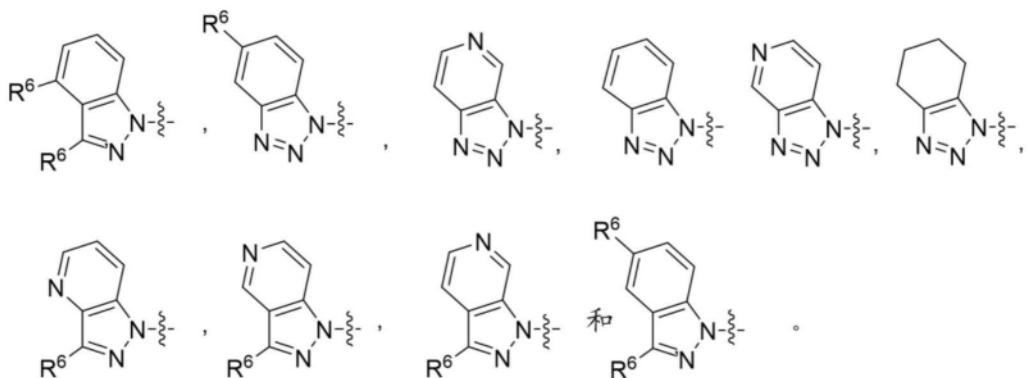
10. 权利要求1至6中任一项的化合物或其药学上可接受的盐,其中R^A选自:



11. 权利要求1至6中任一项的化合物或其药学上可接受的盐,其中R^A选自:



12. 权利要求1至6中任一项的化合物或其药学上可接受的盐,其中R^A选自:



13. 化合物或其药学上可接受的盐,其选自以下:

顺式-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]丙-1-醇;

顺式-2-(1,1-二氟丙基)-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑;

顺式-7-氟-2-(1-氟丙基)-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑;

顺式-2,2,2-三氟-1-(7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基)乙醇;

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

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

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

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

唑；

顺式-2- (1,1-二氟-2,2-二甲基-丙基) -7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b] [1,2,4]三唑；

顺式-7-氟-5-苯基-2-丙基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b] [1,2,4]三唑；

顺式-2-环丙基-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b] [1,2,4]三唑；

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

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

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

(5R,7R) -7-氟-5-苯基-2- (3,3,3-三氟丙基) -6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b] [1,2,4]三唑；

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

(5S,7S) -2- [二氟-(3-甲基氧杂环丁-3-基)甲基] -7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b] [1,2,4]三唑；

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

(5S,7S) -2- (2,2-二甲基环丙基) -7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b] [1,2,4]三唑；

(5S,7S)-7-氟-5-苯基-2-吡唑-1-基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑；
(5S,7S)-7-氟-2-((R)-2-氟丁-2-基)-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑；
(5S,7S)-7-氟-5-苯基-2-[2-(三氟甲基)环丙基]-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑；
(S)-环丙基-[(5S,7S)-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]甲醇；
(R)-环丙基-[(5S,7S)-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]甲醇；
(5S,7S)-7-氟-2-(异丙氧基甲基)-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑；
(5S,7S)-2-(2-乙氧基乙基)-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑；
(5S,7S)-7-氟-2-(4-异丙基吡唑-1-基)-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑；
1-[(5S,7S)-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]吡唑-4-甲醛；
(5S,7S)-7-氟-5-苯基-2-(4-嘧啶-4-基吡唑-1-基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑；
(5S,7S)-2-[1-双环[1.1.1]戊基(二氟)甲基]-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑；
(5S,7S)-2-(2-环丙基乙炔基)-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑；
(5S,7S)-7-氟-5-苯基-2-丙-1-炔基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑；
(5S,7S)-2-((R)-双环[1.1.1]戊-1-基氟甲基)-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑；
(5S,7S)-2-((S)-双环[1.1.1]戊-1-基氟甲基)-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑；
1-[(5S,7S)-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]甲基]环丙腈；
2-氟-2-[外消旋-(5S,7S)-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]乙腈；
(5S,7S)-7-氟-2-[(E)-2-(1-甲基吡唑-4-基)乙烯基]-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑；
(5S,7S)-7-氟-5-苯基-2-乙烯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑；
2-[(外消旋-(5S,7S)-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基)甲氧基]乙腈；
(5S,7S)-2-烯丙基-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑；
1-[(5S,7S)-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]吡唑-3-

睛；

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

3-[(5S,7S)-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]亚甲基环丁睛；

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

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

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

(5S,7S)-2-(4-乙基吡唑-1-基)-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑；

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

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

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

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

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

5-氨基-1-[(5S,7S)-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]-3-甲基-吡唑-4-睛；

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

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

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

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

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

1-[(5S,7S)-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]-3-甲基-咪唑-2-酮；

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

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

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

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

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

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

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

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

(5S,7S)-7-氟-2-(4-甲磺酰基吡唑-1-基)-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑；

1-[(5S,7S)-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]苯并三唑；

5-氯-1-[外消旋-(5S,7S)-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]苯并三唑；

3-[(5S,7S)-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]三唑并[4,5-c]吡啶；

1-[(5S,7S)-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]吡唑并[4,3-b]吡啶；

1-[(5S,7S)-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]苯并三唑-5-腈；

1-[(5S,7S)-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]-4,5,6,7-四氢苯并三唑；

1-[(5S,7S)-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]吡唑并[3,4-c]吡啶；

5-甲基-1-[(5S,7S)-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]苯并三唑；

1-[(5S,7S)-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]吡唑并[4,3-c]吡啶；

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

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

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

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

吡唑-4-腈；

(5S,7S)-2-(环丁基甲基)-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑；

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

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

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

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

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

1-[(5S,7S)-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]氮杂环丁烷-3-腈；

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

(5S,7S)-2-[环丙基(二氘代)甲基]-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑；

2,2-二氟-1-[外消旋-(5S,7S)-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]丙-1-醇；

(5R,7R)-2-(二氟甲基)-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑；和

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

14. 化合物或其药学上可接受的盐, 其选自以下:

(1S,2S)-2-[二氟-[外消旋-(5S,7S)-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]甲基]环丙腈；

(5S,7S)-2-(2-乙氧基乙基)-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑；

(5S,7S)-7-氟-2-(异丙氧基甲基)-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑；

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

(5S,7S)-2-(环丁基甲基)-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑；

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

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

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

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

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

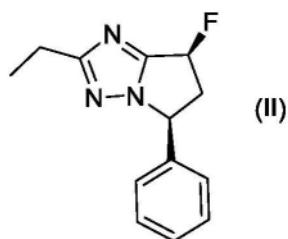
(5S,7S)-2-[环丙基(氘代)甲基]-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑；

(5S,7S)-2-[1-双环[1.1.1]戊基(二氟)甲基]-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑；

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

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

15. 式II的化合物:



或其药理学上可接受的盐。

16. 权利要求13的化合物或其药学上可接受的盐,其具有小于100nM的RIP1激酶抑制活性 K_i 。

17. 一种药物组合物,其包含权利要求1-16中任一项的化合物或其药学上可接受的盐,以及药学上可接受的载体。

18. 权利要求1至16中任一项的化合物或其药学上可接受的盐或权利要求17的药物组合物用于制备用于治疗选自以下由RIP1激酶介导的疾病或病症的药物的用途:帕金森病、路易体痴呆、多系统萎缩、帕金森叠加综合征、阿尔茨海默病、额颞叶痴呆、肌萎缩性侧索硬化、脊髓性肌萎缩、原发性侧索硬化、亨廷顿病、局部缺血、中风、颅内出血、脑出血、肌营养不良、进行性肌萎缩、假性延髓麻痹、进行性延髓麻痹、脊髓性肌萎缩、遗传性肌萎缩、周围神经病、进行性核上性麻痹、肾上腺皮质变性和脱髓鞘疾病。

19. 权利要求18的用途,其中所述疾病或病症是阿尔茨海默病。

20. 权利要求18的用途,其中所述疾病或病症是脱髓鞘疾病。

21. 权利要求20的用途,其中所述脱髓鞘疾病是多发性硬化。

22. 权利要求18的用途,其中所述疾病或病症是帕金森病。

23. 权利要求18的用途,其中所述疾病或病症是肌萎缩性侧索硬化。

24. 权利要求18的用途,其中所述疾病或病症是亨廷顿病。

25. 权利要求18的用途,其中所述疾病或病症是脊髓性肌萎缩。

26. 权利要求1至16中任一项的化合物或其药学上可接受的盐或权利要求17的药物组合物用于制备用于治疗选自以下由RIP1激酶介导的疾病或病症的药物的用途:易激性肠病(IBD)、肠易激综合征(IBS)、克罗恩病、溃疡性结肠炎、心肌梗死、卒中、创伤性脑损伤、动脉粥样硬化、肾、肝和肺的缺血-再灌注损伤、顺铂诱导的肾损伤、脓毒症、全身炎症反应综合征(SIRS)、胰腺炎、银屑病、色素性视网膜炎、视网膜变性、慢性肾病、急性呼吸窘迫综合征(ARDS)和慢性阻塞性肺病(COPD)。

用作RIP1激酶抑制剂的二环化合物

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请要求于2017年10月11日提交的美国临时申请号62/570,892的优先权，其全部内容通过引用并入本文。

技术领域

[0003] 本发明涉及可用于在哺乳动物中治疗和/或预防的有机化合物，特别涉及可用于治疗与炎症、细胞死亡等有关的疾病和病症的RIP1激酶抑制剂。

背景技术

[0004] 受体相互作用蛋白-1 (“RIP1”) 激酶是一种丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶。RIP1是尤其涉及程序性细胞死亡途径例如坏死性凋亡 (necroptosis) 的介导的细胞信号转导的调节剂。坏死性 (necroptotic) 细胞死亡的最佳研究形式由TNF α (肿瘤坏死因子) 启动，但坏死性凋亡还能够由TNF α 死亡配体家族的其他成员 (Fas 和 TRAIL/Apo2L) 、干扰素、Toll样受体 (TLR) 信号传导，以及通过DNA传感器DAI (干扰素调节因子的DNA依赖性激活因子) 的病毒感染诱导 [1-3]。TNF α 与TNFR1 (TNF受体1) 的结合促使TNFR1三聚化和细胞内复合体Complex-I 的形成。TRADD (TNF受体相关的死亡结构域蛋白) 与TNFR1的细胞内死亡结构域结合并通过两种蛋白质中存在的死亡结构域募集蛋白激酶RIP1 (受体相互作用蛋白1) [4]。在初步募集至与TNFR1相关的信号复合体中后，RIP1易位至次级细胞质复合体Complex-II [5-7]。Complex-II由含有死亡结构域的蛋白FADD (Fas相关蛋白) 、RIP1、半胱天冬酶-8和cFLIP形成。如果半胱天冬酶-8未被完全激活或其活性被阻断，则蛋白激酶RIP3被募集至复合体，形成坏死体 (necrosome)，这将导致坏死性细胞死亡启动 [8-10]。一旦形成坏死体，RIP1和RIP3就参与一系列自体和交叉磷酸化事件，这些事件对坏死性细胞死亡是必不可少的。坏死性凋亡可以被所述两种激酶中任一种的激酶失活突变完全阻断或被RIP1激酶抑制剂 (necrostatins) 或RIP3激酶抑制剂化学阻断 [11-13]。RIP3的磷酸化允许坏死性细胞死亡的关键组分--假性激酶MLKL (混合谱系激酶结构域样) 的结合和磷酸化 [14, 15]。

[0005] 坏死性凋亡在心肌梗死、中风、动脉粥样硬化、缺血再灌注损伤、炎性肠病、视网膜变性和其他多种其他常见的临床疾病中具有重要的病理生理学相关性 [16]。因此，RIP1激酶活性的选择性抑制剂被期望作为由该途径介导并与炎症和/或坏死性细胞死亡相关的疾病的潜在治疗。

[0006] 先前已经描述了RIP1激酶的抑制剂。第一个发表的RIP1激酶活性抑制剂是necrostatin 1 (Nec-1) [17]。该初始发现之后跟随着具有不同的阻断RIP1激酶活性的能力的改良版本的Nec-1 [11, 18]。最近，已经描述了另外的RIP1激酶抑制剂，其在结构上不同于necrostatin类化合物 [19, 20, 21]。

[0007] 上面引用的参考文献各自通过引用整体并入本文：

[0008] 1) Vanden Berghe, T., Linkermann, A., Jouan-Lanhouet, S., Walczak, H. 和 Vandenabeele, P. (2014) Regulated necrosis: the expanding network of non-

apoptotic cell death pathways. *Nature reviews Molecular cell biology.* 15, 135-147.

[0009] 2) Newton, K. (2015) RIPK1和RIPK3: critical regulators of inflammation and cell death. *Trends in cell biology.* 25, 347-353.

[0010] 3) de Almagro, M.C. 和 Vucic, D. (2015) Necroptosis: Pathway diversity and characteristics. *Semin Cell Dev Biol.* 39, 56-62.

[0011] 4) Chen, Z.J. (2012) Ubiquitination in signaling to and activation of IKK. *Immunological reviews.* 246, 95-106.

[0012] 5) O'Donnell, M.A., Legarda-Addison, D., Skountzos, P., Yeh, W.C. 和 Ting, A.T. (2007) Ubiquitination of RIP1 regulates an NF-kappaB-independent cell-death switch in TNF signaling. *Curr Biol.* 17, 418-424.

[0013] 6) Feoktistova, M., Geserick, P., Kellert, B., Dimitrova, D.P., Langlais, C., Hupe, M., Cain, K., MacFarlane, M., Hacker, G. 和 Leverkus, M. (2011) cIAPs block Ripoptosome formation, a RIP1/caspase-8-containing intracellular cell death complex differentially regulated by cFLIP isoforms. *Molecular cell.* 43, 449-463.

[0014] 7) Bertrand, M.J., Milutinovic, S., Dickson, K.M., Ho, W.C., Boudreault, A., Durkin, J., Gillard, J.W., Jaquith, J.B., Morris, S.J. 和 Barker, P.A. (2008) cIAP1 and cIAP2 facilitate cancer cell survival by functioning as E3 ligases that promote RIP1 ubiquitination. *Mol Cell.* 30, 689-700.

[0015] 8) Wang, L., Du, F. 和 Wang, X. (2008) TNF-alpha induces two distinct caspase-8activation pathways. *Cell.* 133, 693-703.

[0016] 9) He, S., Wang, L., Miao, L., Wang, T., Du, F., Zhao, L. 和 Wang, X. (2009) Receptor interacting protein kinase-3determines cellular necrotic response to TNF-alpha. *Cell.* 137, 1100-1111.

[0017] 10) Cho, Y.S., Challa, S., Moquin, D., Genga, R., Ray, T.D., Guildford, M. 和 Chan, F.K. (2009) Phosphorylation-driven assembly of the RIP1-RIP3 complex regulates programmed necrosis and virus-induced inflammation. *Cell.* 137, 1112-1123.

[0018] 11) Degterev, A., Hitomi, J., Germscheid, M., Ch'en, I.L., Korkina, O., Teng, X., Abbott, D., Cuny, G.D., Yuan, C., Wagner, G., Hedrick, S.M., Gerber, S.A., Lugovskoy, A. 和 Yuan, J. (2008) Identification of RIP1 kinase as a specific cellular target of necrostatins. *Nat Chem Biol.* 4, 313-321.

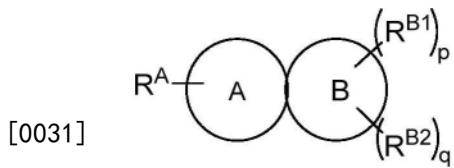
[0019] 12) Newton, K., Dugger, D.L., Wickliffe, K.E., Kapoor, N., de Almagro, M.C., Vucic, D., Komuves, L., Ferrando, R.E., French, D.M., Webster, J., Roose-Girma, M., Warming, S. 和 Dixit, V.M. (2014) Activity of protein kinase RIPK3 determines whether cells die by necroptosis or apoptosis. *Science.* 343, 1357-1360.

[0020] 13) Kaiser, W.J., Sridharan, H., Huang, C., Mandal, P., Upton, J.W., Gough, P.J., Sehon, C.A., Marquis, R.W., Bertin, J. 和 Mocarski, E.S. (2013) Toll-like receptor 3-mediated necrosis via TRIF, RIP3, and MLKL. *The Journal of biological chemistry.* 288, 31268-31279.

- [0021] 14) Zhao, J., Jitkaew, S., Cai, Z., Choksi, S., Li, Q., Luo, J. 和 Liu, Z.G. (2012) Mixed lineage kinase domain-like is a key receptor interacting protein 3downstream component of TNF-induced necrosis. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. 109, 5322-5327.
- [0022] 15) Sun, L., Wang, H., Wang, Z., He, S., Chen, S., Liao, D., Wang, L., Yan, J., Liu, W., Lei, X. 和 Wang, X. (2012) Mixed Lineage Kinase Domain-like Protein Mediates Necrosis Signaling Downstream of RIP3 Kinase. Cell. 148, 213-227.
- [0023] 16) Linkermann, A. 和 Green, D.R. (2014) Necroptosis. The New England journal of medicine. 370, 455-465.
- [0024] 17) Degterev, A., Huang, Z., Boyce, M., Li, Y., Jagtap, P., Mizushima, N., Cuny, G.D., Mitchison, T.J., Moskowitz, M.A. 和 Yuan, J. (2005) Chemical inhibitor of nonapoptotic cell death with therapeutic potential for ischemic brain injury. Nat Chem Biol. 1, 112-119.
- [0025] 18) Takahashi, N., Duprez, L., Grootjans, S., Cauwels, A., Nerinckx, W., DuHadaway, J.B., Goossens, V., Roelandt, R., Van Hauwermeiren, F., Libert, C., Declercq, W., Callewaert, N., Prendergast, G.C., Degterev, A., Yuan, J. 和 Vandenabeele, P. (2012) Necrostatin-1analogue: critical issues on the specificity, activity and in vivo use in experimental disease models. Cell Death Dis. 3, e437.
- [0026] 19) Harris, P.A., Bandyopadhyay, D., Berger, S.B., Campobasso, N., Capriotti, C.A., Cox, J.A., Dare, L., Finger, J.N., Hoffman, S.J., Kahler, K.M., Lehr, R., Lich, J.D., Nagilla, R., Nolte, R.T., Ouellette, M.T., Pao, C.S., Schaeffer, M.C., Smallwood, A., Sun, H.H., Swift, B.A., Totoritis, R.D., Ward, P., Marquis, R.W., Bertin, J. 和 Gough, P.J. (2013) Discovery of Small Molecule RIP1 Kinase Inhibitors for the Treatment of Pathologies Associated with Necroptosis. ACS medicinal chemistry letters. 4, 1238-1243.
- [0027] 20) Najjar, M., Suebsuwong, C., Ray, S.S., Thapa, R.J., Maki, J.L., Nogusa, S., Shah, S., Saleh, D., Gough, P.J., Bertin, J., Yuan, J., Balachandran, S., Cuny, G.D. 和 Degterev, A. (2015) Structure Guided Design of Potent and Selective Ponatinib-Based Hybrid Inhibitors for RIPK1. Cell Rep.
- [0028] 21) 国际专利公开号 WO 2014/125444.
- [0029] 22) 国际专利公开号 WO 2017/004500.

发明内容

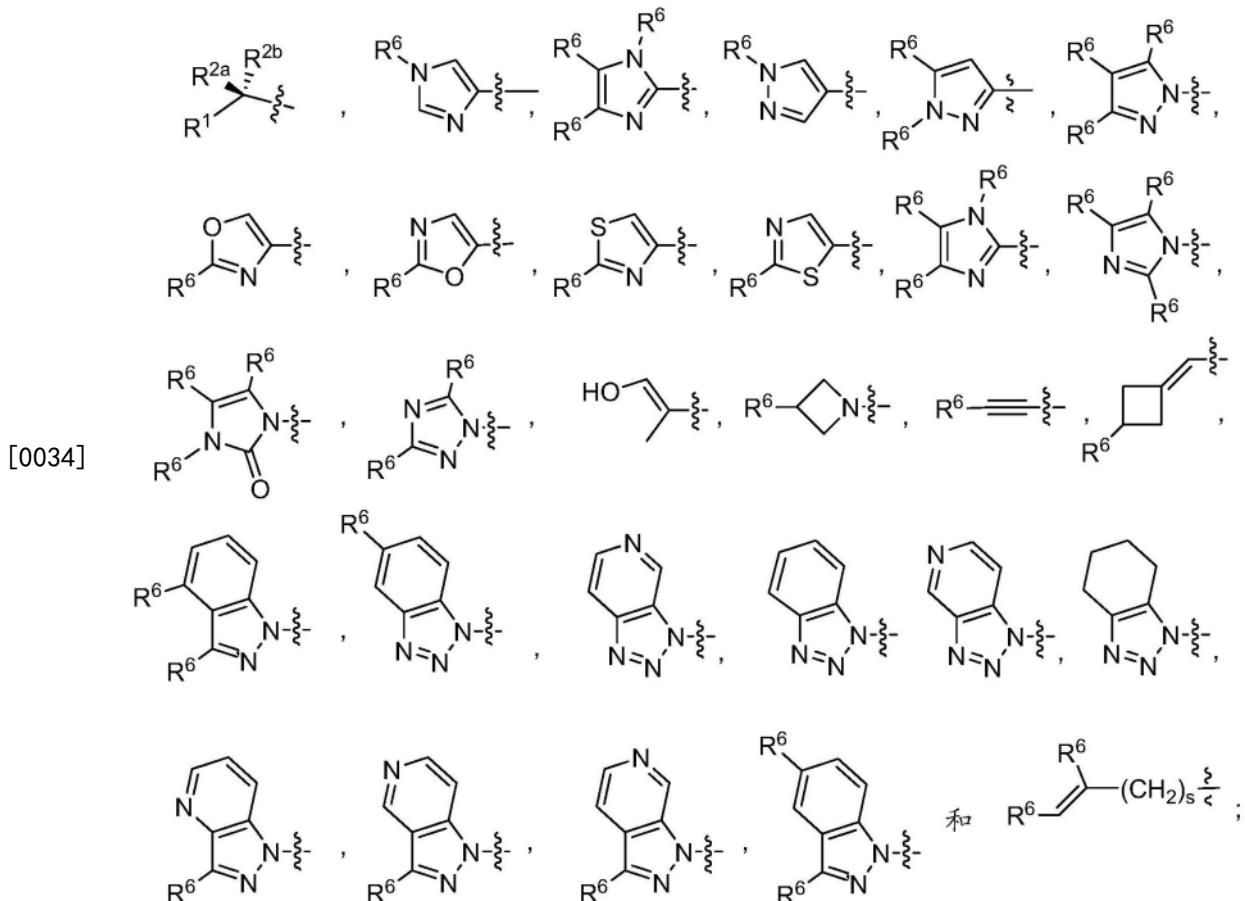
[0030] 本文提供了式I的化合物：



(I)

[0032] 或其药学上可接受的盐，其中

[0033] R^A选自：



[0035] s为0或1；

[0036] R¹选自氢、氘、氟、羟基、氰基、C₁-C₆烷基、C₃-C₆环烷基、C₁-C₆烷氧基、C₁-C₆卤代烷基、C₁-C₆卤代烷氧基、经一个(R^N)₂N取代基取代的C₁-C₆烷基、C₁-C₆氰基烷基、C₁-C₆烷基磺酰基、苯基、苄基、4至6元杂环基和5至6元杂芳基；

[0037] 其中当R¹为苯基、苄基、C₁-C₆烷基、C₁-C₆烷氧基或C₃-C₆环烷基时，所述苯基、C₁-C₆烷氧基或环烷基环任选地经1至2个选自以下的取代基取代：氟、氯、氰基、C₁-C₃烷基、环丙基、C₁-C₃烷氧基、C₁-C₃羟基烷基、C₁-C₃卤代烷基、C₁-C₆烷氧基羰基、C₁-C₃烷氧基-C₁-C₃烷基和C₁-C₃卤代烷氧基；R^{2a}和R^{2b}各自独立地选自氢、氘、氟、羟基、C₁-C₃烷基和C₁-C₃氟代烷基；条件是R^{2a}和R^{2b}二者不能都是羟基；或

[0038] R¹选自氢、氘、氟、甲基和氰基；并且

[0039] R^{2a} 和 R^{2b} 与它们均连接的碳原子一起形成4至6元杂环或3至5元碳环,各自任选被1至2个选自以下的取代基取代:氟、氯、羟基、氰基、 C_1-C_3 烷基、羟基甲基、甲氧基甲基、 C_1-C_4

烷氨基羰基、三氟甲基、二氟甲氧基和三氟甲氧基；

[0040] 每个R^N独立地选自C₁-C₆烷基、C₃-C₆环烷基、C₁-C₆烷氧基和C₁-C₆卤代烷基；或两个R^N与它们均连接的氮原子一起形成4-6元杂环；

[0041] 每个R⁶独立地选自氢、卤素、C₁-C₆烷基、C₃-C₆环烷基、C₁-C₃氨基烷基、C₁-C₃烷基羰基、C₁-C₃甲磺酰基、C₁-C₆烷氧基、C₁-C₆卤代烷基、甲酰基、C₁-C₆卤代烷氧基、氰基、1-甲基-吡唑-4-基和嘧啶基；并且

[0042] A环和B环稠合形成多环环系，其中

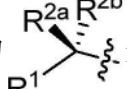
[0043] A环为具有(i)两个或三个氮原子，(ii)一个氮原子和一个氧原子或(iii)一个氮原子和一个硫原子作为其唯一杂原子的5元杂芳族环；其中A环任选地在碳原子处被一个选自氟、氯、甲基和三氟甲基的取代基取代；并且

[0044] B环为4至8元碳环，或具有1至3个选自氮、氧和硫的杂原子的4至8元杂环；

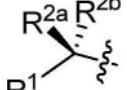
[0045] p为1或2，并且q为0或1；或p为0，并且q为1；

[0046] 每个R^{B1}独立地选自卤素、氘、羟基、C₁-C₆烷基、C₁-C₆卤代烷基、C₃-C₆环烷基、C₁-C₆烷氧基、C₁-C₆卤代烷氧基、C₁-C₆硫代烷基、C₁-C₆烷基-N(R^N)₂和氰基；其中两个C₁-C₆烷基取代基可一起形成桥环或螺环；并且其中如果B环中的氮原子被取代，则取代基不是卤素、氰基或具有直接与氮原子键合的氧或硫原子的C₁-C₆烷氧基、C₁-C₆卤代烷氧基或C₁-C₆硫代烷基；

[0047] R^{B2}选自C₁-C₆烷基、C₁-C₆卤代烷基、C₃-C₆环烷基、C₁-C₆烷氧基、C₁-C₆卤代烷氧基、C₁-C₆硫代烷基、C₁-C₆烷基-N(R^N)₂，苯基、苄基、CH₂-(C₃-C₆环烷基)、CH₂CH₂-(C₃-C₆环烷基)、CH₂-(4至6元杂环基)、CH₂CH₂-(4至6元杂环基)、5至6元杂芳基和CH₂-(5至6元杂芳基)；其中当R^{B2}为苯基或苄基时，所述苯环任选地被1至3个选自以下的取代基取代：卤素、C₁-C₄烷基、C₁-C₄卤代烷基、C₁-C₄烷氧基、C₁-C₄卤代烷氧基和氰基；

[0048] 条件是，当R^A为并且R^{2a}和R^{2b}各自为氢时，R¹不为氢、卤素或甲基；并且

[0049] 进一步的条件是，当B环被C₁-C₆烷基-N(R^N)₂和苯基取代，并且每个

[0050] R^N为氢时，不为甲基、叔丁基、N-乙基吗啉代或甲氧基乙基。

[0051] 本文还提供了包含式I化合物或其药学上可接受的盐以及一种或多种药学上可接受的载体或赋形剂的药物组合物。具体的实施方式包括适合于口服递送的药物组合物。

[0052] 本文还提供了式I化合物或其药学上可接受的盐以及适合于口服递送的一种或多种药学上可接受的载体或赋形剂的口服制剂。

[0053] 本文还提供了与炎症、细胞死亡相关的疾病和病症以及与RIP1激酶有关的其他疾病和病症的治疗方法，其如下文进一步所述。

[0054] 本文还提供了用作治疗活性物质的化合物或药物组合物。

[0055] 本文还提供了化合物或药物组合物用于治疗与炎症、细胞死亡相关的疾病和病症以及与RIP1激酶有关的其他疾病和病症的用途，其如下文进一步所述。

[0056] 本文还提供化合物或药物组合物在制备用于治疗与炎症、细胞死亡相关的疾病和

病症以及与RIP1激酶有关的其他疾病和病症的药物中的用途,其如下文进一步所述。

[0057] 本文还提供了用于治疗与炎症、细胞死亡相关的疾病和病症以及与RIP1激酶有关的其他疾病和病症的化合物或药物组合物,其如下文进一步所述。

[0058] 本文还提供了化合物或药物组合物用于治疗与炎症、细胞死亡相关的疾病和病症以及与RIP1激酶有关的其他疾病和病症的用途,其如下文进一步所述。

[0059] 本文还提供了化合物或药物组合物在制备用于治疗与炎症、细胞死亡相关的疾病和病症以及与RIP1激酶有关的其他疾病和病症的药物中的用途,其如下文进一步所述。

具体实施方式

[0060] 定义

[0061] 如本领域普通技术人员所理解的,如本文所提供的所有化学式及通用化学结构应被解释为在原子之间提供适当的化合价和化学上稳定的键。在适当的情况下,取代基可以键合到多于一个相邻原子(例如,烷基包括其中存在两个键的亚甲基)。

[0062] 在本文提供的化学式中,“卤素”或“卤代”是指氟、氯和溴(即F、Cl、Br)。

[0063] 除非另外特别定义,否则烷基是指任选取代的直链或支链C₁-C₁₂烷基。在一些实施方式中,烷基是指C₁-C₆烷基。示例性的烷基包括甲基、乙基、丙基、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基、仲丁基、正戊基、正己基、正庚基和正辛基。本文提供的取代的烷基被一个或多个选自以下的取代基取代:卤素、氰基、三氟甲基、甲氧基、乙氧基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、C₃-C₆环烷基、苯基、OH、CO₂H、CO₂(C₁-C₄烷基)、NH₂、NH(C₁-C₄烷基)、N(C₁-C₄烷基)₂、NH(C=O)C₁-C₄烷基、(C=O)NH(C₁-C₄烷基)、(C=O)N(C₁-C₄烷基)₂、S(C₁-C₄烷基)、SO(C₁-C₄烷基)、SO₂(C₁-C₄烷基)、SO₂NH(C₁-C₄烷基)、SO₂N(C₁-C₄烷基)₂和NHSO₂(C₁-C₄烷基)。在一些实施方式中,取代的烷基具有1或2个取代基。在一些实施方式中,烷基是未取代的。

[0064] 除非另外特别定义,否则环烷基是指任选取代的C₃-C₁₂环烷基,并包括稠合的、螺环的和桥接的二环基团,其中取代基选自卤素、氰基、三氟甲基、甲氧基、乙氧基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、C₃-C₆环烷基、苯基、OH、CO₂H、CO₂(C₁-C₄烷基)、NH₂、NH(C₁-C₄烷基)、N(C₁-C₄烷基)₂、NH(C=O)C₁-C₄烷基、(C=O)NH(C₁-C₄烷基)、(C=O)N(C₁-C₄烷基)₂、S(C₁-C₄烷基)、SO(C₁-C₄烷基)、SO₂(C₁-C₄烷基)、SO₂NH(C₁-C₄烷基)、SO₂N(C₁-C₄烷基)₂和NHSO₂(C₁-C₄烷基)。在一些实施方式中,环烷基是指C₃-C₆环烷基。在一些实施方式中,C₃-C₆环烷基任选地被1至3个卤素原子取代。在一些实施方式中,C₃-C₆环烷基任选地被1至3个氟原子取代。示例性地C₃-C₆环烷基包括环丙基、环丁基、环戊基和环己基。示例性的C₃-C₁₂环烷基还包括二环[3.1.0]己基、二环[2.1.1]己基、环庚基、二环[4.1.0]庚基、螺[4.2]庚基、环辛基、螺[4.3]辛基、螺[5.2]辛基、二环[2.2.1]庚基、二环[2.2.2]辛基、金刚烷基、十氢萘基和螺[5.4]癸基。在适当的情况下,环烷基可以与其它基团稠合,使得在环烷基和另一个环系(例如,式I的C环)之间存在多于一个的化学键。在一些实施方式中,环烷基是未取代的。

[0065] 除非另外特别定义,否则卤代烷基是指直链或支链的C₁-C₁₂烷基,其中一个或多个氢原子被卤素替换。在一些实施方式中,卤代烷基是指C₁-C₆卤代烷基。在一些实施方式中,卤代烷基的1至3个氢原子被卤素替换。在一些实施方式中,卤代烷基的每个氢原子被卤素替换(例如三氟甲基)。在一些实施方式中,卤代烷基如本文所定义,其中在各情况中卤素是氟。示例性的卤代烷基包括氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、三氟乙基和五氟乙基。

[0066] 除非另外特别定义,否则烷氧基是指直链或支链的C₁-C₁₂烷基,其中一个或多个氧原子在各情况下存在于两个碳原子之间。在一些实施方式中,烷氧基是指C₁-C₆烷氧基。在一些实施方式中,文中提供的C₁-C₆烷氧基具有一个氧原子。示例性的烷氧基包括甲氧基、乙氧基、CH₂OCH₃、CH₂CH₂OCH₃、CH₂OCH₂CH₃、CH₂CH₂OCH₂CH₃、CH₂OCH₂CH₂CH₃、CH₂CH₂CH₂OCH₃、CH₂OCH(CH₃)₂、CH₂OC(CH₃)₃、CH(CH₃)OCH₃、CH₂CH(CH₃)OCH₃、CH(CH₃)OCH₂CH₃、CH₂OCH₂OCH₃、CH₂CH₂OCH₂CH₂OCH₃和CH₂OCH₂OCH₂OCH₃。

[0067] 除非另外特别定义,否则环烷氧基是指如上所定义的C₄-C₁₀或C₄-C₆烷氧基,其中所述基团是环状的且含有一个氧原子。示例性的环烷氧基包括氧杂环丁烷基、四氢呋喃基和四氢吡喃基。

[0068] 除非另外特别定义,否则卤代烷氧基是指如上所定义的C₁-C₆卤代烷基,其中一个或两个氧原子在各情况下存在于两个碳原子之间。在一些实施方式中,本文提供的C₁-C₆卤代烷氧基具有一个氧原子。示例性的卤代烷氧基包括OCF₃、OCHF₂和CH₂OCF₃。

[0069] 除非另外特别定义,否则硫代烷基是指其中氧原子被硫原子代替的如上所定义的C₁-C₆烷氧基。在一些实施方式中,硫代烷基可以包括被一个或两个氧原子取代的硫原子(即烷基砜和烷基亚砜)。示例性的硫代烷基是在上述烷氧基的定义中举例说明的那些,其中每个氧原子在各情况下被硫原子替代。

[0070] 除非另外特别定义,否则烷氧基羰基是指其中氧原子与羰基键合形成酯的如上所定义的C₁-C₆烷氧基。示例性的烷氧基羰基包括CH₃OC(O)⁻和CH₃CH₂OC(O)⁻。

[0071] 除非另外定义,否则酰基、烷酰基或烷基羰基是指式-C(=O)R的基团,其中R是氢或如本文所定义的低级烷基。甲酰基是指式-C(=O)的基团,其中R=H。芳基羰基或芳酰基是指式-C(=O)R的基团,其中R是芳基;如本文所用,术语“苯甲酰基”是“芳基羰基”或“芳酰基”,其中R是苯基。

[0072] 除非另外特别定义,否则氰基烷基是指其中一个氢原子被氰基(“-CN”)取代的如上所定义的C₁-C₆烷基。示例性的氰基烷基包括CNCH₂⁻和CNCH₂CH₂⁻。

[0073] 除非另外特别定义,否则烷基磺酰基是指其中碳原子键合至砜基团(“SO₂”),该砜基团又键合至C₁-C₆亚烷基的如上所定义的C₁-C₆烷基。示例性的烷基磺酰基包括CH₃SO₂CH₂⁻和CH₃SO₂CH₂CH₂⁻。

[0074] 除非另外特别定义,否则杂环基是指在环中具有至少一个除碳以外的原子的单个饱和或部分不饱和的4至8元环,其中所述原子选自氧、氮和硫;该术语还包括具有至少一个这样的饱和或部分不饱和环的多缩合环系统(multiple condensed ring system),该多缩合环系统具有7至12个原子,并在下面进一步描述。因此,该术语包括具有在环中的约1至7个碳原子和约1至4个选自氧、氮和硫的杂原子的单个饱和或部分不饱和的环(例如3、4、5、6、7或8元环)。该环可以是C-分支的(即被C₁-C₄烷基取代)。该环可以被一个或多个(例如1、2或3个)氧代基团取代,且硫和氮原子也可以以其氧化形式存在。示例性的杂环包括但不限于氮杂环丁烷基、四氢呋喃基和哌啶基。多缩合环系统的环可以在符合价键要求的情况下通过稠合、螺键和桥键彼此连接。应该理解,多缩合环系统的各个环可以相对于彼此的任何顺序连接。还应该理解,多缩合环系统(如上面对于杂环所定义的)的连接点可以在多缩合环系统的任何位置。还应理解的是,杂环或杂环多缩合环系统的连接点可以在杂环基的任何合适的原子包括碳原子和氮原子上。示例性杂环包括但不限于吖丙啶基、氮杂环丁烷

基、吡咯烷基、哌啶基、高哌啶基、吗啉基、硫代吗啉基、哌嗪基、四氢呋喃基、二氢噁唑基、四氢吡喃基、四氢噻喃基、1,2,3,4-四氢喹啉基、苯并噁嗪基、二氢噁唑基、苯并二氢吡喃基、1,2-二氢吡啶基、2,3-二氢苯并呋喃基、1,3-苯并二氧杂环戊烯基、1,4-苯并二噁烷基、螺[环丙烷-1,1'-异吲哚啉基]-3'-酮、异吲哚啉基-1-酮、2-氧杂-6-氮杂螺[3.3]庚基、咪唑烷-2-酮N-甲基哌啶、咪唑烷、吡唑烷、丁内酰胺、戊内酰胺、咪唑烷酮、乙内酰脲、二氧戊环、邻苯二甲酰亚胺、1,4-二噁烷、硫代吗啉、硫代吗啉-S-氧化物、硫代吗啉-S,S-氧化物、吡喃、3-吡咯啉、噻喃、吡喃酮、四氢噻吩、奎宁环、莨菪烷、2-氮杂螺[3.3]庚烷、(1R,5S)-3-氮杂二环[3.2.1]辛烷、(1s,4s)-2-氮杂二环[2.2.2]辛烷、(1R,4R)-2-氧杂-5-氮杂二环[2.2.2]辛烷和吡咯烷-2-酮。

[0075] 在一些实施方式中，杂环基是具有1至3个选自氮、氧和硫的杂原子的C₄-C₁₀杂环基。在一些实施方式中，杂环基既不是二环的也不是螺环的。在一些实施方式中，杂环基是具有1至3个杂原子的C₅-C₆杂环基，其中如果存在3个杂原子，则至少2个是氮。

[0076] 除非另外特别定义，否则芳基是指单个的全碳芳族环或多缩合的全碳环系统，其中至少一个环是芳族的，并且其中芳基具有6至20个碳原子、6至14个碳原子、6至12个碳原子或6至10个碳原子。芳基包括苯基。芳基还包括具有约9至20个碳原子的多缩合环系统（例如包含2、3或4个环的环系统），其中至少一个环是芳族的并且其中其他环可以是芳族的或非芳族的（即碳环）。这种多缩合环系统任选地在多缩合环系统的任何碳环结构部分上被一个或多个（例如1、2或3个）氧代基团取代。多缩合环系统的环可以在符合价键要求的情况下通过稠合、螺键和桥键彼此连接。应该理解，如上所定义，多缩合环系统的连接点可以在环系统的任何位置，包括环的芳香或碳环结构部分。示例性的芳基包括苯基、茚基、萘基、1,2,3,4-四氢萘基、蒽基等。

[0077] 除非另外特别定义，否则杂芳基是指在环中具有至少一个除碳以外的原子的5至6元芳族环，其中所述原子选自氧、氮和硫；“杂芳基”还包括具有至少一个此类芳环的具有8至16个原子的多缩合环系统，所述多缩合环系统在下文进一步描述。因此，“杂芳基”包括约1至6个碳原子和约1至4个选自氧、氮和硫的杂原子的单芳族环。硫和氮原子也可以以氧化形式存在，前提为环是芳香族的。示例性的杂芳基环系统包括但不限于吡啶基、嘧啶基、噁唑基或呋喃基。“杂芳基”还包括多缩合环体系（例如，包含2或3个环的环体系），其中如上所定义，杂芳基与一个或多个选自以下的环缩合以形成多缩合环体系：杂芳基（形成例如二氮杂萘基，例如1,8-二氮杂萘基）、杂环（例如形成1,2,3,4-四氢二氮杂萘基如1,2,3,4-四氢-1,8-二氮杂萘基）、碳环（例如形成5,6,7,8-四氢喹啉基）和芳基（例如形成吲哚基）。因此，杂芳基（单芳族环或多缩合环系统）在杂芳基环内具有1至15个碳原子和约1-6个杂原子。这样的多缩合环系统可以在缩合环的碳环或杂环结构部分上任选地被一个或多个（例如1、2、3或4个）氧代基团取代。多缩合环系统的环可以在符合价键要求的情况下通过稠合、螺键和桥键彼此连接。应该理解，多缩合环系统的各个环可以以任何相对于彼此的顺序连接。还应理解，多缩合环系统（如上文对于杂芳基定义的）的连接点可以在多缩合环系统的任何位置，包括多缩合环系统的杂芳基、杂环、芳基或碳环结构部分。还应理解的是，杂芳基或杂芳基多缩合环体系的连接点可以在杂芳基或杂芳基多缩合环体系的任何合适的原子包括碳原子和杂原子（例如氮）上。示例性杂芳基包括但不限于吡啶基、吡咯基、吡嗪基、嘧啶基、哒嗪基、吡唑基、噻吩基、吲哚基、咪唑基、噁唑基、异噁唑基、噻唑基、呋喃基、噁二唑基、噻二

唑基、喹啉基、异喹啉基、苯并噻唑基、苯并噁唑基、吲唑基、喹喔啉基、喹唑啉基-5,6,7,8-四氢异喹啉基苯并呋喃基、苯并咪唑基、硫茚基、吡咯并[2,3-b]吡啶基、喹唑啉基-4(3H)-酮、三唑基、4,5,6,7-四氢-1H-吲唑和3b,4,4a,5-四氢-1H-环丙烯并[3,4]环戊二烯并[1,2-c]吡唑。

[0078] 如本文所用,术语“手性”是指具有镜像配偶体(partner)不可重叠性质的分子,而术语“非手性”是指可在其镜像配偶体上重叠的分子。

[0079] 如本文所用,术语“立体异构体”是指具有相同化学组成,但原子或基团在空间中的排列方面不同的化合物。

[0080] 如本文所用,与化学结构中的键相交叉的波浪线“ ”指示在化学结构中与波浪线相交叉的键与分子的其余部分的连接点。

[0081] 如本文所用,术语“C-连接的”是指该术语所描述的基团通过环碳原子连接到分子的其余部分。

[0082] 如本文所用,术语“N-连接的”是指该术语所描述的基团通过环氮原子连接到分子的其余部分。

[0083] “非对映异构体”是指具有两个或更多个手性中心且其分子彼此不是镜像的立体异构体。非对映异构体具有不同的物理性质,例如熔点、沸点、光谱性质和反应性。非对映异构体的混合物可以在高分辨分析操作如电泳和色谱法下分离。

[0084] “对映异构体”是指化合物的两个立体异构体,它们是彼此不可重叠的镜像。

[0085] 本文中使用的立体化学定义和惯例通常遵循S.P.Parker编,McGraw-Hill Dictionary of Chemical Terms (1984) McGraw-Hill Book Company, New York;以及Eliel,E.和Wilen,S., "Stereochemistry of Organic Compounds", John Wiley&Sons, Inc., New York, 1994中所述。本发明的化合物可以含有不对称或手性中心,因此以不同的立体异构形式存在。意图将本发明化合物的所有立体异构形式(包括但不限于非对映异构体、对映异构体和阻转异构体、以及其混合物如外消旋混合物)构成本发明的一部分。许多有机化合物以光学活性形式存在,即它们具有旋转平面偏振光的能力。在描述光学活性化合物时,前缀D和L或R和S用于表示分子关于其手性中心的绝对构型。前缀d和l或(+)和(-)用于指明化合物对平面偏振光的旋转符号,(-)或l表示该化合物是左旋的。具有前缀(+)或d的化合物是右旋的。对于给定的化学结构,这些立体异构体是相同的,除了它们是彼此的镜像。特定的立体异构体也可以被称为对映异构体,并且这样的异构体的混合物通常被称为对映异构体混合物。对映异构体的50:50混合物被称为外消旋混合物或外消旋体,其可以在化学反应或过程中没有立体选择性或立体定向性的情况下发生。术语“外消旋混合物”和“外消旋体”是指两种对映异构体的等摩尔混合物,没有光学活性。

[0086] 当本文化合物式中的键以非立体化学方式(例如扁平)绘制时,该键所连接的原子包括所有的立体化学可能性。当本文化合物式中的键以确定的立体化学方式(例如粗体、粗体-楔形、虚线或虚线-楔形)绘制时,应理解该立体化学键所连接的原子就所示的绝对立体异构体是富集的,除非另有说明。在一个实施方式中,所述化合物可以是至少51%的所描述的绝对立体异构体。在另一个实施方式中,所述化合物可以是至少80%的所描述的绝对立体异构体。在另一个实施方式中,所述化合物可以是至少90%的所描述的绝对立体异构体。在另一个实施方式中,所述化合物可以是至少95%的所描述的绝对立体异构体。在另一个

实施方式中,所述化合物可以是至少97%的所描述的绝对立体异构体。在另一个实施方式中,所述化合物可以是至少98%的所描述的绝对立体异构体。在另一个实施方式中,所述化合物可以是至少99%的所描述的绝对立体异构体。

[0087] 如本文所用,术语“互变异构体”或“互变异构形式”是指可通过低能障互相转化的不同能量的结构异构体。例如,质子互变异构体(也称为质子异构互变异构体)包括通过质子迁移的相互转化,例如酮-烯醇和亚胺-烯胺互变异构化。价键互变异构体包括通过一些键合电子的重组的相互转换。

[0088] 如本文所用,术语“溶剂化物”是指一个或多个溶剂分子与本发明化合物的缔合物或复合物。形成溶剂化物的溶剂的实例包括但不限于水、异丙醇、乙醇、甲醇、DMSO、乙酸乙酯、乙酸和乙醇胺。术语“水合物”是指其中溶剂分子是水的复合物。

[0089] 如本文所用,术语“保护基”是指通常用于封闭或保护化合物上的特定官能团的取代基。例如,“氨基保护基”是连接到氨基上阻断或保护化合物中的氨基官能团的取代基。合适的氨基保护基包括乙酰基、三氟乙酰基、叔丁氧基羰基(BOC)、苄氧基羰基(CBZ)和9-芴基亚甲氧基羰基(Fmoc)。类似地,“羟基保护基”是指阻断或保护羟基官能团的羟基的取代基。合适的保护基包括乙酰基和硅烷基。“羧基保护基”是指阻断或保护羧基官能团的羧基的取代基。常见的羧基保护基包括苯基磺酰基乙基、氰基乙基、2-(三甲基硅烷基)乙基、2-(三甲基硅烷基)乙氧基甲基、2-(对-甲苯磺酰基)乙基、2-(对-硝基苯基亚磺酰基)乙基、2-(二苯基膦基)-乙基、硝基乙基等。有关保护基及其用途的一般说明,请参阅P.G.M.Wuts和T.W.Greene, *Greene's Protective Groups in Organic Synthesis*第4版,Wiley-Interscience, New York, 2006。

[0090] 如本文所用,术语“哺乳动物”包括但不限于人、小鼠、大鼠、豚鼠、猴、狗、猫、马、牛、猪和绵羊。

[0091] 如本文所用,术语“药学上可接受的盐”意指包括用相对无毒的酸或碱制备的活性化合物的盐,这取决于在本文所述的化合物上存在的具体取代基。当本发明化合物含有相对酸性的官能团时,可以通过将中性形式的这种化合物与足够量的所需碱在纯净(neat)情况下或在合适的惰性溶剂中接触而获得碱加成盐。衍生自药学上可接受的无机碱的盐的实例包括铝、铵、钙、铜、铁、亚铁、锂、镁、锰、亚锰、钾、钠、锌盐等。衍生自药学上可接受的有机碱的盐包括以下有机碱的盐:伯、仲和叔胺包括取代的胺、环胺、天然存在的胺等,如精氨酸、甜菜碱、咖啡因、胆碱、N,N'-二苄基乙二胺、二乙胺、2-二乙基氨基乙醇、2-二甲基氨基乙醇、乙醇胺、乙二胺、N-乙基吗啉、N-乙基哌啶、葡萄糖胺、葡萄糖胺、组氨酸、哈胺、异丙胺、赖氨酸、甲基葡萄糖胺、吗啉、哌嗪、哌啶、多胺树脂、普鲁卡因、嘌呤、可可碱、三乙胺、三甲胺、三丙胺、氨丁三醇等。当本发明的化合物含有相对碱性的官能团时,可以通过将中性形式的这种化合物在纯净情况下或在合适的惰性溶剂中与足够量的所需酸接触来获得酸加成盐。药学上可接受的酸加成盐的实例包括衍生自无机酸如盐酸、氢溴酸、硝酸、碳酸、单氢碳酸、磷酸、单氢磷酸、二氢磷酸、硫酸、单氢硫酸、氢碘酸或亚磷酸等的那些,以及衍生自相对无毒的有机酸如乙酸、丙酸、异丁酸、丙二酸、苯甲酸、琥珀酸、辛二酸、富马酸、扁桃酸、邻苯二甲酸、苯磺酸、对甲苯磺酸、柠檬酸、酒石酸、甲磺酸等的盐。还包括氨基酸如精氨酸等的盐,以及有机酸如葡萄糖醛酸或半乳糖醛酸等的盐(参见例如Berge, S.M.等人, "Pharmaceutical Salts", *Journal of Pharmaceutical Science*, 1977, 66, 1-19)。本发明的某些具体化合物

含有碱性和酸性官能团,使得该化合物可以转化为碱或酸加成盐。

[0092] 化合物的中性形式可以通过使盐与碱或酸接触并以常规方式分离母体化合物而再生。化合物的母体形式与各种盐形式在某些物理性质上不同,例如在极性溶剂中的溶解性,但是在其他方面对于本发明目的而言,盐与化合物的母体形式相当。

[0093] 除了盐形式之外,本发明还提供前药形式的化合物。如本文所用,术语“前药”是指在生理条件下容易经历化学变化以提供本发明化合物的那些化合物。此外,前药可以通过化学或生物化学方法在离体环境中转化成本发明的化合物。例如,当将前药置于具有合适的酶或化学试剂的透皮贴剂储库中时,其可缓慢转化成本发明的化合物。

[0094] 本发明的前药包括这样的化合物,其中氨基酸残基或者两个或更多个(例如2、3或4个)氨基酸残基的多肽链通过酰胺或酯键共价连接至本发明化合物的游离氨基、羟基或羧酸基团。氨基酸残基包括但不限于通常由三个字母符号表示的20种天然存在的氨基酸,还包括磷酸丝氨酸、磷酸苏氨酸、磷酸酪氨酸、4-羟基脯氨酸、羟赖氨酸、锁链赖氨酸(demosine)、异锁链赖氨酸(isodemosine)、 γ -羧基谷氨酸、马尿酸、八氢吲哚-2-甲酸、抑胃酶氨酸(statine)、1,2,3,4-四氢异喹啉-3-甲酸、青霉胺、鸟氨酸、3-甲基组氨酸、正缬氨酸、 β -丙氨酸、 γ -氨基丁酸、瓜氨酸、高半胱氨酸、高丝氨酸、甲基-丙氨酸、对苯甲酰苯丙氨酸、苯基甘氨酸、炔丙基甘氨酸、肌氨酸、甲硫氨酸砜和叔丁基甘氨酸。

[0095] 其他类型的前药也包括在内。例如,本发明化合物的游离羧基可以衍生为酰胺或烷基酯。作为另一个实例,包含游离羟基的本发明化合物可以通过将该羟基转化为例如但不限于磷酸酯、半琥珀酸酯、二甲基氨基乙酸酯或磷酰氧基甲氧基羰基的基团而衍生为前药,如Fleisher,D.等人,(1996) Improved oral drug delivery:solubility limitations overcome by the use of prodrugs Advanced Drug Delivery Reviews,19:115中所描述。还包括羟基和氨基的氨基甲酸酯前药,还有羟基的碳酸酯前药、磺酸酯和硫酸酯。羟基作为(酰氧基)甲基和(酰氧基)乙基醚的衍生化也包括在内,其中酰基可以是任选被包括但不限于醚、胺和羧酸官能团的基团取代的烷基酯,或者其中酰基为如上所述的氨基酸酯。这种类型的前药描述在J.Med.Chem.,(1996),39:10中。更具体的实例包括用以下基团替换醇基团的氢原子,所述基团例如(C_{1-6})烷酰氧基甲基、1-((C_{1-6})烷酰氧基)乙基、1-甲基-1-((C_{1-6})烷酰氧基)乙基、(C_{1-6})烷氧基羰基氧基甲基、N- (C_{1-6})烷氧基羰基氨基甲基、琥珀酰基、(C_{1-6})烷酰基、 α -氨基(C_{1-4})烷酰基、芳基酰基和 α -氨基酰基或 α -氨基酰基- α -氨基酰基,其中每个 α -氨基酰基独立地选自天然存在的L-氨基酸、P(O)(OH)₂、-P(O)(O(C₁₋₆)烷基)₂或糖基(该基团由去除半缩醛形式的碳水化合物的羟基而产生)。

[0096] 对于前药衍生物的其他实例,参见例如a) Design of Prodrugs,H.Bundgaard编,(Elsevier,1985) 和Methods in Enzymology,Vol.42,p.309-396,K.Widder等编(Academic Press,1985);b) A Textbook of Drug Design and Development,Krogsgaard-Larsen and H.Bundgaard编,Chapter 5"Design and Application of Prodrugs,"by H.Bundgaard p.113-191(1991);c) H.Bundgaard,Advanced Drug Delivery Reviews,8:1-38(1992);d) H.Bundgaard等人,Journal of Pharmaceutical Sciences,77:285(1988);和e) N.Kakeya等人,Chem.Pharm.Bull.,32:692(1984),其各自均通过引用明确地并入本文。

[0097] 此外,本发明提供了本发明化合物的代谢产物。如本文所用,“代谢产物”是指特定化合物或其盐在体内通过代谢产生的产物。这样的产物可以例如由所施用的化合物的氧

化、还原、水解、酰胺化、脱酰胺化、酯化、脱酯化、酶促裂解等产生。

[0098] 代谢产物典型地如下鉴定：制备本发明化合物的放射性标记的（例如¹⁴C或³H）同位素，以可检测的剂量（例如，大于约0.5mg/kg）将其肠胃外施用至动物如大鼠、小鼠、豚鼠、猴子或人，允许有足够的时问进行新陈代谢（通常约30秒至30小时），并从尿液、血液或其他生物样品中分离其转化产物。这些产物因为被标记而易于分离（其他的则通过使用能够结合代谢产物中幸存的表位的抗体分离）。代谢产物结构以常规方式确定，例如通过MS、LC/MS或NMR分析确定。通常，以与本领域技术人员熟知的常规药物代谢研究相同的方式进行代谢产物的分析。代谢产物只要在体内不以其它方式被发现，它们就可用于本发明化合物的治疗剂量的诊断测定。

[0099] 本发明的某些化合物可以非溶剂化形式以及溶剂化形式包括水合形式存在。通常，溶剂化形式等同于非溶剂化形式，并且意在被包括在本发明的范围内。本发明的某些化合物可以以多晶或无定形形式存在。一般而言，所有物理形式对于本发明所考虑的用途是等同的，并且意图在本发明的范围内。

[0100] 本发明的某些化合物具有不对称碳原子（光学中心）或双键；外消旋体、非对映异构体、几何异构体、区域异构体和单独的异构体（例如单独的对映异构体）均旨在被包括在本发明的范围内。

[0101] 如本文所用，术语“组合物”旨在涵盖包含特定量的特定成分的产品，以及由特定量的特定成分的组合直接或间接得到的任何产品。“药学上可接受的”是指载体、稀释剂或赋形剂必须与制剂的其它成分相容并且对其接受者无害。

[0102] 术语“治疗”是指治疗性治疗和/或预防性治疗或预防措施，其中目的是预防或减缓（减轻）不希望的生理变化或紊乱，例如癌症的形成或扩展。对于本发明的目的，有益的或期望的临床结果包括但不限于症状的缓解、疾病或病症程度的减少、疾病或病症的稳定（即不恶化）状态、疾病进展的延迟或减缓、疾病状态或病症的缓解或减轻以及缓解（部分或全部），无论是可检测的还是无法检测的。“治疗”也意味着，与如果不接受治疗的预期存活相比，延长的存活。需要治疗的那些包括已经患有疾病或病症的那些以及容易患有疾病或病症的那些或者待被预防疾病或病症的那些。

[0103] 短语“治疗有效量”或“有效量”是指本发明化合物的如下的量：(i)治疗或预防特定疾病、状况或病症，(ii)减弱、改善或消除特定疾病、状况或病症的一种或多种症状，或(iii)预防或延迟本文所述的特定疾病、状况或病症的一种或多种症状的发作。对于癌症治疗，例如可以通过评估疾病进展时间(TTP)和/或确定应答率(RR)来测量功效。

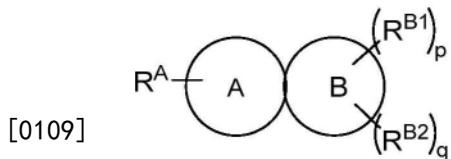
[0104] 术语“生物利用度”是指施用至患者的给定量的药物的全身可用性（即血液/血浆水平）。生物利用度是一个绝对的术语，其表示从施用的剂型到达体循环的药物的时间（速率）和总量（程度）的量度。

[0105] RIP1激酶抑制剂

[0106] 本文描述的所有实施方式可以组合。

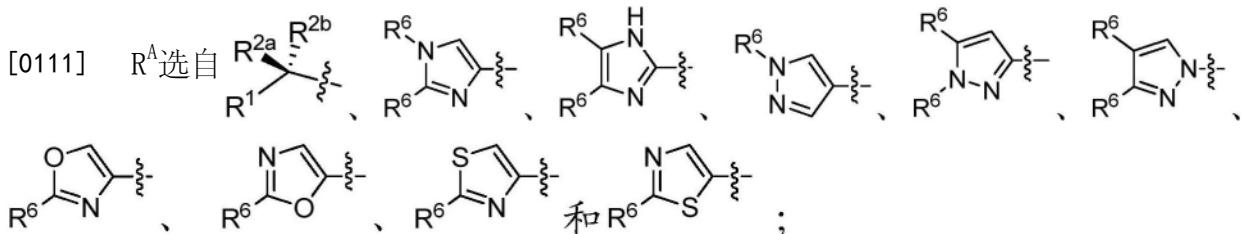
[0107] 本发明提供了具有通式I的新化合物：

[0108] 本文提供了式I的化合物：



(I)

[0110] 或其药学上可接受的盐,其中



[0112] R^1 选自氢、氘、氟、羟基、氰基、 C_1-C_6 烷基、 C_3-C_6 环烷基、 C_1-C_6 烷氧基、 C_1-C_6 卤代烷基、 C_1-C_6 卤代烷氧基、经一个(R^N)₂N取代基取代的 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 氰基烷基、 C_1-C_6 烷基磺酰基、苯基、苄基、4至6元杂环基和5至6元杂芳基；

[0113] 其中当 R^1 为苯基或苄基时,所述苯环任选地经1至2个选自以下的取代基取代:氟、氯、氰基、 C_1-C_3 烷基、环丙基、 C_1-C_3 烷氧基、 C_1-C_3 卤代烷基和 C_1-C_3 卤代烷氧基；

[0114] R^{2a} 和 R^{2b} 各自独立地选自氢、氘、氟、羟基、 C_1-C_3 烷基和 C_1-C_3 氟代烷基；条件是 R^{2a} 和 R^{2b} 二者不能均是羟基；或

[0115] R^1 选自氢、氘、氟、甲基和氰基；并且

[0116] R^{2a} 和 R^{2b} 与它们均连接的碳原子一起形成4至6元杂环或3至5元碳环,其各自任选地被1至2个选自以下的取代基取代:氟、氯、羟基、氰基、 C_1-C_3 烷基、羟基甲基、甲氧基甲基、 C_1-C_4 烷氧基羰基、三氟甲基、二氟甲氧基和三氟甲氧基；

[0117] 每个 R^N 独立地选自 C_1-C_6 烷基、 C_3-C_6 环烷基、 C_1-C_6 烷氧基和 C_1-C_6 卤代烷基；或两个 R^N 与它们均连接的氮原子一起形成4-6元杂环；

[0118] 每个 R^6 独立地选自氢、 C_1-C_6 烷基、 C_3-C_6 环烷基、 C_1-C_6 烷氧基、 C_1-C_6 卤代烷基和 C_1-C_6 卤代烷氧基；并且

[0119] A环和B环稠合形成多环环系,其中

[0120] A环为具有(i)两个或三个氮原子,(ii)一个氮原子和一个氧原子或(iii)一个氮原子和一个硫原子作为其唯一杂原子的5元杂芳族环；其中A环任选地在碳原子处被一个选自氟、氯、甲基和三氟甲基的取代基取代；并且

[0121] B环为4至8元碳环,或具有1至3个选自氮、氧和硫的杂原子的4至8元杂环；

[0122] p为1或2,并且q为0或1；或p为0,并且q为1；

[0123] 每个 R^{B1} 独立地选自卤素、氘、羟基、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 卤代烷基、 C_3-C_6 环烷基、 C_1-C_6 烷氧基、 C_1-C_6 卤代烷氧基、 C_1-C_6 硫代烷基、 C_1-C_6 烷基-N(R^N)₂和氰基；其中两个 C_1-C_6 烷基取代基可一起形成桥环或螺环；并且其中如果B环中的氮原子被取代,则取代基不是卤素、氰基或具有直接与氮原子键合的氧或硫原子的 C_1-C_6 烷氧基、 C_1-C_6 卤代烷氧基或 C_1-C_6 硫代烷基；

[0124] R^{B2} 选自 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 卤代烷基、 C_3-C_6 环烷基、 C_1-C_6 烷氧基、 C_1-C_6 卤代烷氧基、

C₆-C₆硫代烷基

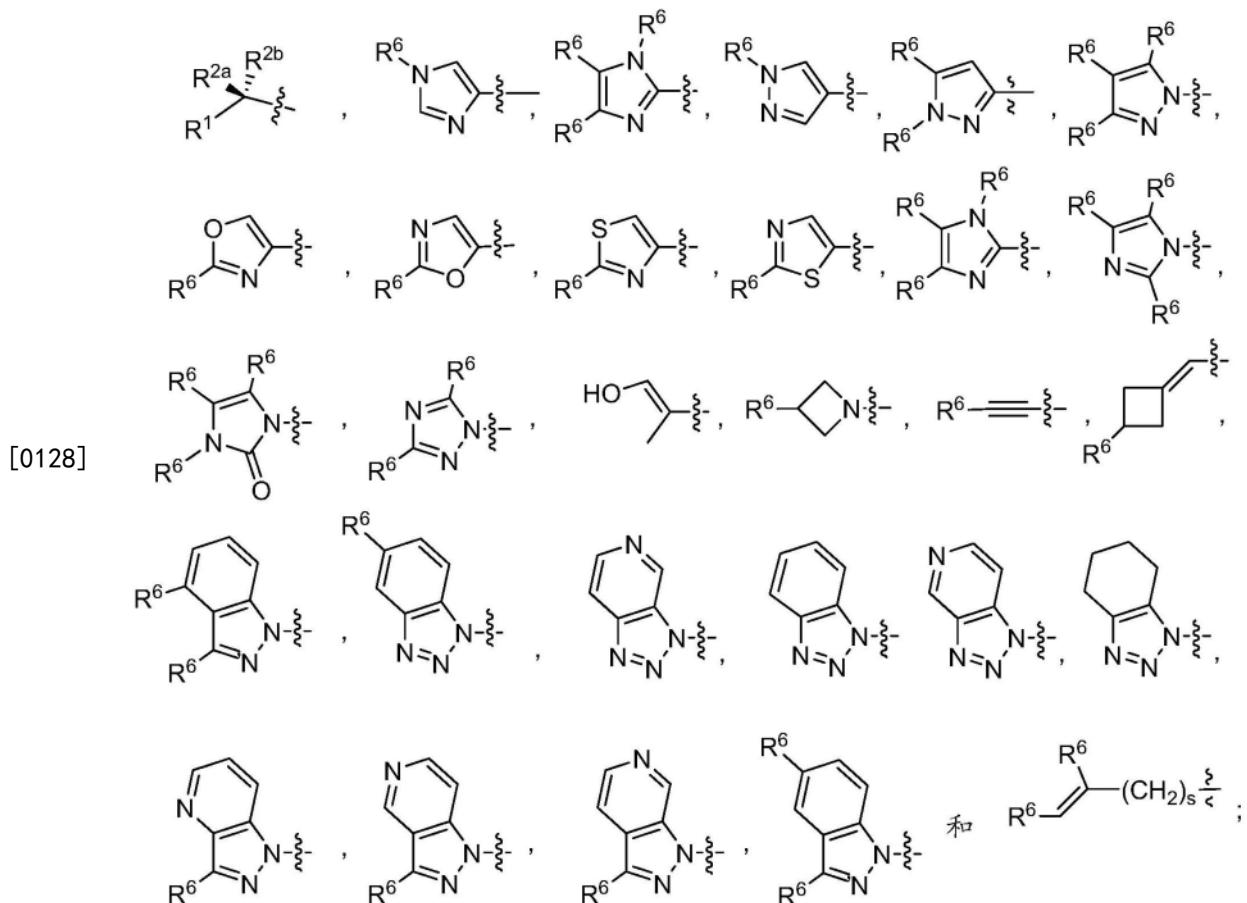
C_1-C_6 硫代烷基、 C_1-C_6 烷基- $N(R^N)_2$ 、苯基、苄基、 $CH_2-(C_3-C_6$ 环烷基)、 $CH_2CH_2-(C_3-C_6$ 环烷基)、 $CH_2-(4$ 至6元杂环基)、 $CH_2CH_2-(4$ 至6元杂环基)、5至6元杂芳基和 $CH_2-(5$ 至6元杂芳基)；其中当 R^{B2} 为苯基或苄基时，所述苯环任选地被1至3个选自以下的取代基取代：卤素、 C_1-C_4 烷基、 C_1-C_4 卤代烷基、 C_1-C_4 烷氧基、 C_1-C_4 卤代烷氧基和氰基；

[0125] 条件是,当R^A为并且R^{2a}和R^{2b}各自为氢时,R¹不为氢、卤素或甲基;并且

[0126] 进一步的条件是,当B环被C₁-C₆烷基-N(R^N)₂和苯基取代,并且每个R^N为氢时,

 不为甲基、叔丁基、N-乙基吗啉代或甲氧基乙基。

[0127] 在本发明的一些实施方式中， R^A 选自：

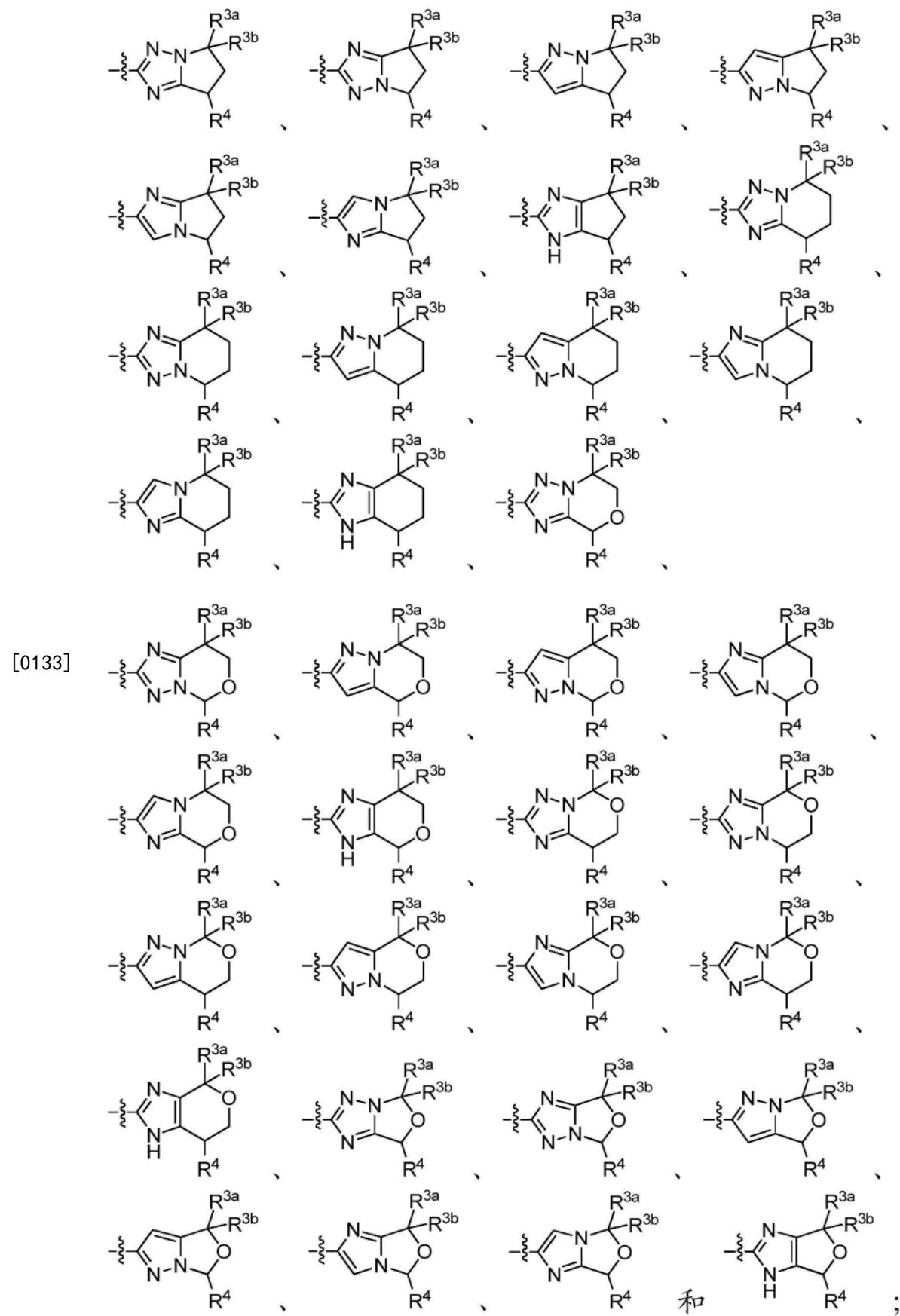


[0129] 其中s为0或1。

[0130] 在一些实施方式中， R^A 为

[0131] 其中 R^1 、 R^{2a} 和 R^{2b} 如本文所述。

[0132] 在式(I)的一些实施方式中, R^A 如上所定义, 并且 A 环和 B 环一起(包括取代基 p、q、 R^{B1} 和 R^{B2}) 选自以下:



[0134] 其中

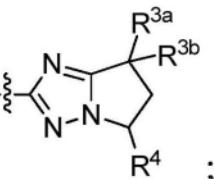
[0135] R^{3a} 和 R^{3b} 如下选择：

[0136] (i) R^{3a} 和 R^{3b} 中的一个为H,并且另一个选自H、D、F、Cl、OH、CN、C₁-C₄烷基、C₁-C₄卤代烷基、环丙基、C₁-C₄烷氧基和C₁-C₄卤代烷氧基;

[0137] (ii) R^{3a} 和 R^{3b} 各自独立地选自D、F、Cl、OH、CN和甲基,条件是R^{3a}和R^{3b}不能均为OH或CN;或

[0138] (iii) R^{3a}和R^{3b}与相邻的碳原子一起形成环丙基;并且

[0139] R⁴选自C₁-C₆烷基、C₁-C₆卤代烷基、C₃-C₆环烷基、C₁-C₆烷氧基、C₁-C₆卤代烷氧基、C₁-C₆硫代烷基、苯基、苄基、CH₂- (C₃-C₆环烷基)、CH₂CH₂- (C₃-C₆环烷基)、CH₂- (4至6元杂环基)、CH₂CH₂- (4至6元杂环基)、5至6元杂芳基和CH₂- (5至6元杂芳基);其中当存在苯环时,它可以被1至3个选自以下的取代基取代:卤素、C₁-C₄烷基、C₁-C₄卤代烷基、C₁-C₄烷氧基、C₁-C₄卤代烷氧基和氰基。

[0140] 在式(I)的一些实施方式中,R^A如上所定义,并且A环和B环一起为;

[0141] 其中

[0142] R^{3a}和R^{3b}如下选择:

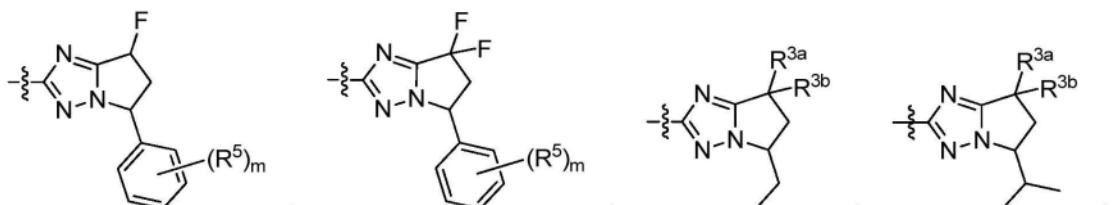
[0143] (i) R^{3a}和R^{3b}中的一个为H,并且另一个选自H、D、F、Cl、OH、CN、C₁-C₄烷基、C₁-C₄卤代烷基、环丙基、C₁-C₄烷氧基和C₁-C₄卤代烷氧基;

[0144] (ii) R^{3a}和R^{3b}各自独立地选自D、F、Cl、OH、CN和甲基,条件是R^{3a}和R^{3b}不能均为OH或CN;或

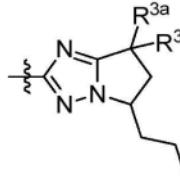
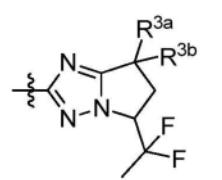
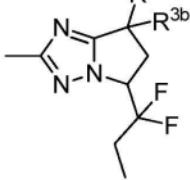
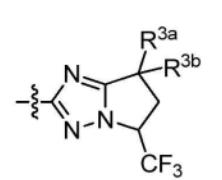
[0145] (iii) R^{3a}和R^{3b}与相邻的碳原子一起形成环丙基;并且

[0146] R⁴选自C₁-C₆烷基、C₁-C₆卤代烷基、C₃-C₆环烷基、C₁-C₆烷氧基、C₁-C₆卤代烷氧基、C₁-C₆硫代烷基、苯基、苄基、CH₂- (C₃-C₆环烷基)、CH₂CH₂- (C₃-C₆环烷基)、CH₂- (4至6元杂环基)、CH₂CH₂- (4至6元杂环基)、5至6元杂芳基和CH₂- (5至6元杂芳基);其中当存在苯环时,它可以被1至3个选自以下的取代基取代:卤素、C₁-C₄烷基、C₁-C₄卤代烷基、C₁-C₄烷氧基、C₁-C₄卤代烷氧基和氰基。

[0147] 在式(I)的一些实施方式中,R^A如上所定义,并且A环和B环一起选自以下:



[0148]

[0149] 其中

[0150] R^{3a}和R^{3b}如下选择:

[0151] (i) R^{3a} 和 R^{3b} 中的一个为H,并且另一个选自H、D、F、Cl、OH、CN、C₁-C₄烷基、C₁-C₄卤代烷基、环丙基、C₁-C₄烷氧基和C₁-C₄卤代烷氧基;

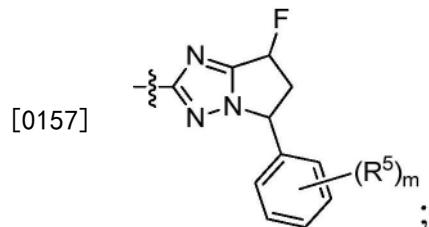
[0152] (ii) R^{3a} 和 R^{3b} 各自独立地选自D、F、Cl、OH、CN和甲基,条件是R^{3a}和R^{3b}不能均为OH或CN;或

[0153] (iii) R^{3a}和R^{3b}一起形成环丙基;

[0154] 每个R⁵独立地选自H、F、Cl、C₁-C₆烷基、C₁-C₆卤代烷基、C₁-C₆烷氧基和C₁-C₆卤代烷氧基;并且

[0155] m为1、2或3。

[0156] 在式(I)的一些实施方式中,R^A如上所定义,并且A环和B环一起为:



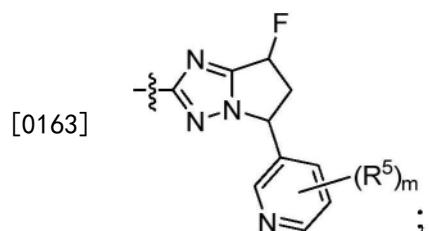
[0158] 其中

[0159] 每个R⁵选自H、F、Cl、C₁-C₆烷基、C₁-C₆卤代烷基、C₁-C₆烷氧基和C₁-C₆卤代烷氧基;并且

[0160] m为0、1、2或3。

[0161] 在其他实施方式中,m为1、2、3。

[0162] 在式(I)的一些实施方式中,R^A如上所定义,并且A环和B环一起为:



[0164] 其中

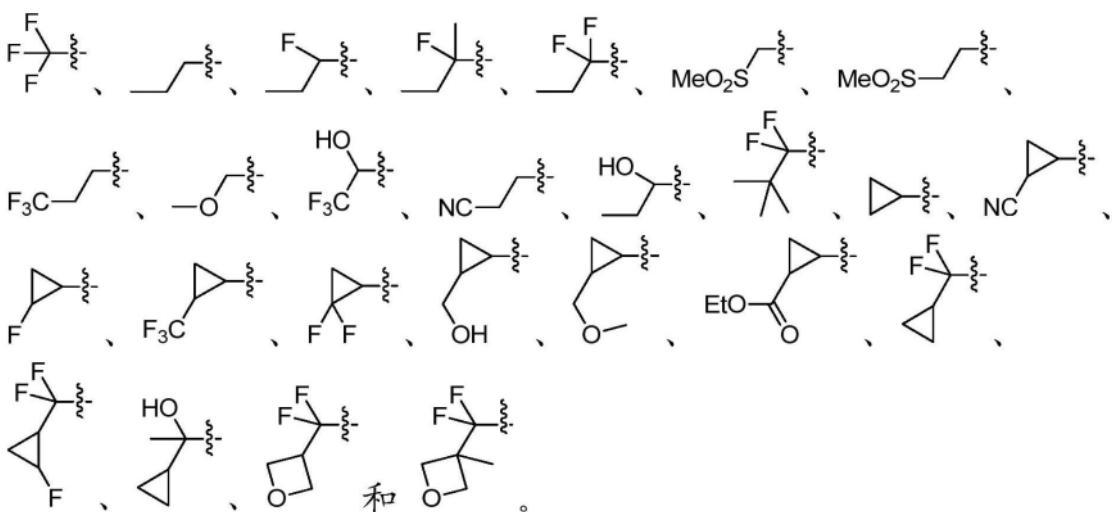
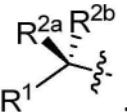
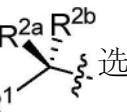
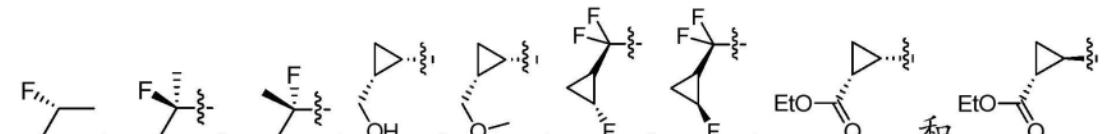
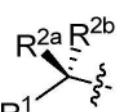
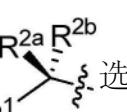
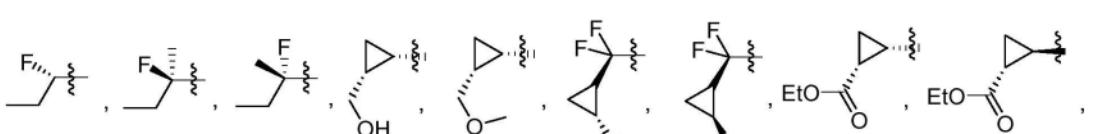
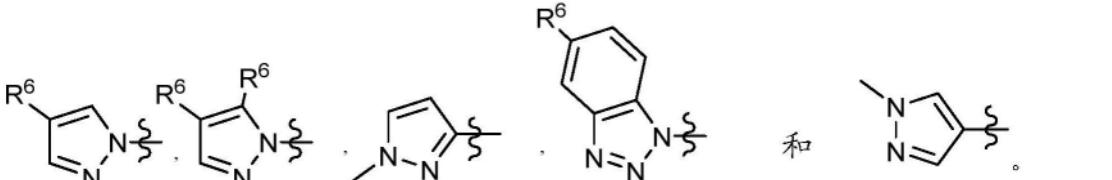
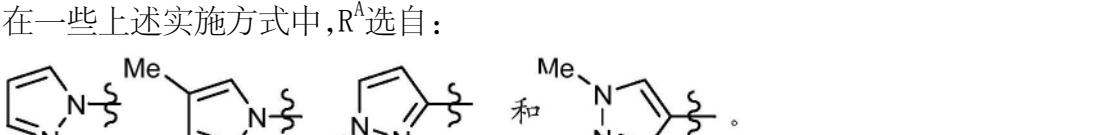
[0165] 每个R⁵选自H、F、Cl、C₁-C₆烷基、C₁-C₆卤代烷基、C₁-C₆烷氧基和C₁-C₆卤代烷氧基;并且

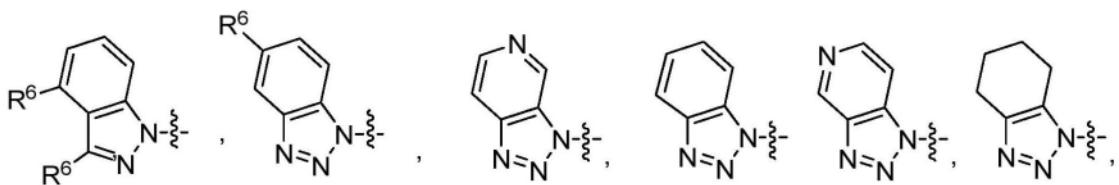
[0166] m为0、1、2或3。

[0167] 在一些上述实施方式中,R^A为

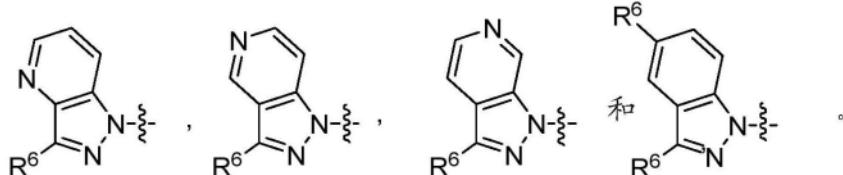
， 并且

选自:

- [0168] 
- [0169] 在一些上述实施方式中, R^A 为  和  选自:
- [0170] 
- [0171] 在一些上述实施方式中, R^A 为  和  选自:
- [0172] 
- [0173] 在一些上述实施方式中, R^A 选自:
- [0174] 
- [0175] 在一些上述实施方式中, R^A 选自:
- [0176] 
- [0177] 在一些上述实施方式中, R^A 选自:



[0178]



[0179] 在一些上述实施方式中, R^1 选自氢、氟、羟基、氰基、 CH_2CN 、 C_1-C_6 烷基、 C_3-C_6 环烷基、 C_1-C_6 烷氧基、 C_1-C_6 卤代烷基、 C_1-C_6 卤代烷氧基和4至5元杂环基; n 为0、1、2或3; R^{2a} 和 R^{2b} 各自独立地选自氢、氘、氟、羟基、 C_1-C_3 烷基、 C_1-C_3 氟代烷基; 或当 R^1 为氢、氘、氟、甲基或氰基时; R^{2a} 和 R^{2b} 可以与相邻的碳原子一起形成环丙基, 该环丙基任选被一个或两个选自以下的取代基取代: F、 C_{1-3} 烷基、羟基、羟基甲基、甲氧基甲基、氰基、 CO_2-C_{1-3} 烷基、三氟甲基、二氟甲氧基和三氟甲氧基。

[0180] 在一些上述实施方式中, R^1 选自氢、氘、氟、羟基、氰基、 C_1-C_6 烷基、 C_3-C_6 环烷基、 C_1-C_6 烷氧基、 C_1-C_6 卤代烷基、 C_1-C_6 卤代烷氧基、用一个 $(R^N)_2N$ 取代基取代的 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 氰基烷基、 C_1-C_6 烷基磺酰基、苯基、苄基、4至6元杂环基和5至6元杂芳基;

[0181] 其中当 R^1 为苯基、苄基、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 烷氧基或 C_3-C_6 环烷基时, 所述苯基、 C_1-C_6 烷氧基或环烷基任选地经1至2个选自以下的取代基取代: 氟、氯、氰基、 C_1-C_3 烷基、环丙基、 C_1-C_3 烷氧基、 C_1-C_3 羟基烷基、 C_1-C_3 卤代烷基、 C_1-C_6 烷氧基羰基、 C_1-C_3 烷氧基- C_1-C_3 烷基和 C_1-C_3 卤代烷氧基;

[0182] 在一些上述实施方式中, R^{3a} 和 R^{3b} 各自为H。在一些上述实施方式中, R^{3a} 为H并且 R^{3b} 为D。在一些上述实施方式中, R^{3a} 为H并且 R^{3b} 为F。在一些上述实施方式中, R^{3a} 为H并且 R^{3b} 为Cl。在一些上述实施方式中, R^{3a} 和 R^{3b} 各自为D。在一些上述实施方式中, R^{3a} 和 R^{3b} 各自为F。在一些上述实施方式中, R^{3a} 和 R^{3b} 各自为Cl。在一些上述实施方式中, R^{3a} 和 R^{3b} 各自为甲基。在一些上述实施方式中, R^{3a} 为甲基并且 R^{3b} 为F。在一些上述实施方式中, R^{3a} 为甲基并且 R^{3b} 为Cl。在一些上述实施方式中, R^{3a} 为甲基并且 R^{3b} 为OH。在一些上述实施方式中, R^{3a} 为甲基并且 R^{3b} 为CN。

[0183] 在一些上述实施方式中, R^4 为苯基。在一些实施方式中, R^4 为单或二氟苯基。在一些实施方式中, R^4 为单氟苯基。在一些实施方式中, R^4 为单或二氯苯基。在一些实施方式中, R^4 为单氯苯基。

[0184] 在一些上述实施方式中, R^5 选自H、F、Cl、 CH_3 、 CH_2CH_3 、 OCH_3 、 CF_3 、 OCF_3 、 CF_2H 和 OCF_2H 。在一些上述实施方式中, R^5 为H。在一些上述实施方式中, R^5 为F。在一些上述实施方式中, R^5 为Cl。在一些上述实施方式中, R^5 为 CH_3 。在一些上述实施方式中, R^5 为 CF_3 。

[0185] 在一些上述实施方式中, 每个 R^N 独立地选自H和 C_1-C_6 烷基。在一些实施方式中, 每个 R^N 为 C_1-C_4 烷基。在一些实施方式中, 每个 R^N 为甲基。

[0186] 在一些上述实施方式中, n 为0。在一些上述实施方式中, n 为1。在一些实施方式中, n 为2。在一些实施方式中, n 为3。

[0187] 在一些上述实施方式中, m 为 0。在一些实施方式中, m 为 1。在一些实施方式中, m 为 2。

[0188] 在一些上述实施方式中, m 为 1 并且 R^5 为 F。在一些实施方式中, m 为 2 并且 R^5 为 F。在一些上述实施方式中, m 为 1 并且 R^5 为 Cl。在一些实施方式中, m 为 2 并且 R^5 为 Cl。

[0189] 在一些上述实施方式中, 每个 R^6 独立地选自氢和 C_1-C_3 烷基。在一些上述实施方式中, 每个 R^6 为 氢或甲基。

[0190] 在一些上述实施方式中, R^6 独立地选自氢、卤素、 C_1-C_6 烷基、 C_3-C_6 环烷基、 C_1-C_3 氰基烷基、 C_1-C_3 烷基羰基、 C_1-C_3 甲磺酰基、 C_1-C_6 烷氧基、 C_1-C_6 卤代烷基、甲酰基、 C_1-C_6 卤代烷氧基、氰基、1-甲基-吡唑-4-基和嘧啶基。

[0191] 本文还提供了选自下表 1 的化合物或其药学上可接受的盐的化合物。在另一个实施方式中, 本文提供了在 RIP1K 生化或基于细胞的测定(包括如本文所述的)中具有小于 100nM 的 K_i 的表 1 的化合物。在另一个实施方式中, 表 1 的化合物在 RIP1K 生化或基于细胞的测定(包括如本文所述的)中具有小于 50nM 的 K_i 。在又一个实施方式中, 表 1 的化合物在 RIP1K 生化或基于细胞的测定(包括如本文所述的)中具有小于 25nM 的 K_i 。在又一个实施方式中, 表 1 的化合物在 RIP1K 生化或基于细胞的测定(包括如本文所述的)中具有小于 10nM 的 K_i 。

[0192] 在一些实施方式中, 本文提供了表 1 的化合物的单一立体异构体, 其特征在于参考其手性分离(separation)和分离(isolation)(例如, 如在实施例中所述通过手性 SFC)。

[0193] 在一些实施方式中, 本文提供了包含如以上实施方式中任一项所述的式 I 化合物或其药学上可接受的盐, 以及一种或多种药学上可接受的载体或赋形剂的药物组合物。具体的实施方式包括适合于口服递送的药物组合物。

[0194] 本文还提供了如以上实施方式中任一项所述的式 I 化合物或其药学上可接受的盐, 以及一种或多种适合于口服递送的药学上可接受的载体或赋形剂的口服制剂。

[0195] 在一些实施方式中, 本文提供了如以上实施方式中任一项所述的式 I 化合物或其药学上可接受的盐在治疗神经退行性疾病和病症中的用途。在一些实施方式中, 要治疗的疾病和病症是突触核蛋白病(synucleopathy), 例如帕金森病、路易体痴呆、多系统萎缩、帕金森叠加综合征。在一些实施方式中, 要治疗的疾病和病症是 Tau 蛋白病(taupathy), 例如阿尔茨海默病和额颞痴呆。在一些实施方式中, 要治疗的疾病和病症是 脱髓鞘疾病, 例如多发性硬化。

[0196] 在一些实施方式中, 要治疗的疾病和病症是其他神经退行性疾病, 例如肌萎缩性侧索硬化、脊髓性肌萎缩、原发性侧索硬化、亨廷顿病、局部缺血和中风。如本文所提供的要治疗的其他示例性神经退行性疾病包括但不限于颅内出血、脑出血、肌营养不良、进行性肌萎缩、假性延髓麻痹、进行性延髓麻痹、脊髓性肌萎缩、遗传性肌萎缩、周围神经病、进行性核上性麻痹、肾上腺皮质变性和脱髓鞘疾病。

[0197] 在一些实施方式中, 要治疗的疾病或病症是阿尔茨海默病。在一些实施方式中, 要治疗的疾病或病症是帕金森病。在一些实施方式中, 要治疗的疾病或病症是亨廷顿病。在一些实施方式中, 要治疗的疾病或病症是多发性硬化。在一些实施方式中, 要治疗的疾病或病症是肌萎缩性侧索硬化(ALS)。在一些实施方式中, 要治疗的疾病或病症是脊髓性肌萎缩(SMA)。

[0198] 在一些实施方式中,要治疗的疾病或病症选自炎性肠病(包括克罗恩病和溃疡性结肠炎)、银屑病、视网膜脱离、色素性视网膜炎、黄斑变性、胰腺炎、特应性皮炎、关节炎(包括类风湿性关节炎、骨关节炎、脊椎关节炎、痛风、全身型幼年特发性关节炎(SoJIA)、银屑病性关节炎)、系统性红斑狼疮(SLE)、Sjogren综合征、系统性硬皮病、抗磷脂综合征(APS)、血管炎、肝损伤/疾病(非酒精性脂肪性肝炎、酒精性脂肪性肝炎、自身免疫性肝炎自身免疫肝胆疾病、原发性硬化性胆管炎(PSC)、对乙酰氨基酚毒性、肝毒性)、肾损害/损伤(肾炎、肾移植、手术、肾毒性药物如顺铂的施用、急性肾损伤(AKI))、乳糜泻、自身免疫性特发性血小板减少性紫癜、移植排斥、实体器官的缺血再灌注损伤、脓毒症、全身炎症反应综合征(SIRS)、脑血管意外(CVA、卒中)、心肌梗死(MI)、动脉粥样硬化、亨廷顿病、阿尔茨海默病、帕金森病、肌萎缩性侧索硬化(ALS)、脊髓性肌萎缩(SMA)、过敏性疾病(包括哮喘和特应性皮炎)、多发性硬化、I型糖尿病、韦格纳(Wegener)肉芽肿、肺结节病、白塞(Behcet)病、白细胞介素-1转化酶(ICE,也称为半胱天冬酶-1)相关的发热综合征、慢性阻塞性肺病(COPD)、肿瘤坏死因子受体相关的周期综合征(TRAPS)、牙周炎、NEMO缺乏综合征(F-κ-B必需调节基因(也称为IKK γ或IKKG)缺乏综合征)、HOIL-1缺乏((也称为RBCK1)血红素-氧化的IRP2泛素连接酶-1缺乏)、线性泛素链组装复合体(LUBAC)缺乏综合征、血液学和实体器官恶性肿瘤、细菌感染和病毒感染(如肺结核和流感)和溶酶体贮积病(特别是戈谢(Gaucher)病,并包括GM2、神经节苷脂贮积病(Gangliosidosis)、 α -甘露糖苷病、天冬氨酰葡萄糖胺尿症(Aspartylglucosaminuria)、胆固醇酯贮积病、慢性己糖胺酶A缺乏症、胱氨酸病、Danon病、Fabry病、Farber病、岩藻糖苷贮积症(Fucosidosis)、半乳糖唾液酸贮积症(Galactosialidosis)、GM1神经节苷脂沉积症、粘脂糖症(Mucolipidosis)、婴儿游离唾液酸贮积病、青少年己糖胺酶A缺乏症、Krabbe病、溶酶体酸脂肪酶缺乏症、异染性脑白质病变(Metachromatic Leukodystrophy)、黏多糖贮积症(Mucopolysaccharidoses disorders)、多硫酸酯酶缺乏症、Niemann-Pick病、神经元蜡样脂褐质沉积症(Neuronal Ceroid Lipofuscinoses)、Pompe病、致密性成骨不全症、Sandhoff病、Schindler病、唾液酸贮积病、Tay-Sachs和Wolman病)。

[0199] 在一些实施方式中,要治疗的疾病或病症是炎性肠病。在一些实施方式中,要治疗的疾病或病症是克罗恩病。在一些实施方式中,要治疗的疾病或病症是溃疡性结肠炎。在一些实施方式中,要治疗的疾病或病症是青光眼。在一些实施方式中,要治疗的疾病或病症是银屑病。在一些实施方式中,要治疗的疾病或病症是类风湿关节炎。在一些实施方式中,要治疗的疾病或病症是脊椎关节炎。在一些实施方式中,要治疗的疾病或病症是幼年特发性关节炎。在一些实施方式中,要治疗的疾病或病症是骨关节炎。

[0200] 在一些实施方式中,本文提供了用治疗有效量的式I化合物或其药学上可接受的盐治疗或预防疾病或病症的方法,其中所述疾病或病症与炎症和/或坏死性凋亡相关。在一些实施方式中,所述疾病或病症选自本文列举的具体疾病和病症。

[0201] 在一些实施方式中,本文提供了通过使细胞与式I化合物或其药学上可接受的盐接触来抑制RIP1激酶活性的方法。

[0202] 药物组合物和施用

[0203] 本文提供了含有本发明化合物(或其立体异构体、几何异构体、互变异构体、溶剂化物、代谢产物、同位素、药学上可接受的盐或前药)以及治疗惰性载体、稀释剂或赋形剂的

药物组合物或药物,以及使用本发明的化合物来制备这样的组合物和药物的方法。在一个实例中,可以通过在环境温度下在合适的pH和所需的纯度下将式I化合物与生理上可接受的载体(即在所应用剂量和浓度下对接受者非毒性的载体)混合而配制为盖伦施用形式。制剂的pH主要取决于具体用途和化合物的浓度,但优选范围为约3至约8。在一个实例中,式I化合物配制在pH 5的乙酸盐缓冲液中。在另一实施方式中,式I化合物是无菌的。所述化合物可以以例如固体或无定形组合物、冻干制剂或水溶液的形式贮存。

[0204] 可以以与良好医疗实践一致的方式配制、定量和施用组合物。在本文中考虑的因素包括所治疗的具体病症、所治疗的具体哺乳动物、个体患者的临床状况、病因、药物递送位置、施用方法、施用方案和医疗实践者已知的其它因素。在一些实施方式中,待施用化合物的“有效量”将由这类考虑所决定,其为抑制RIP1激酶活性以在被治疗的哺乳动物中提供疗效所需的最小量。此外,该有效量可以低于对正常细胞或哺乳动物整体具有毒性的量。

[0205] 在一个实例中,静脉内或肠胃外施用的本发明的化合物的药学有效量将为每剂量约0.1至100mg/kg患者体重,或者每天约0.1至20mg/kg患者体重,或者约0.3至15mg/kg/天。

[0206] 在另一个实施方式中,口服单位剂型如片剂和胶囊优选含有约1至约1000mg(例如1mg、5mg、10mg、15mg、20mg、25mg、30mg、40mg、50mg、100mg、200mg、250mg、400mg、500mg、600mg、700mg、800mg、900mg或1000mg)的本发明化合物。日剂量在一些实施方式中作为单次日剂量给予或在分开剂量中一天两次至六次给予,或者在缓释形式中给予。对于70kg成人而言,总日剂量通常将为约7mg至约1,400mg。可以调节该剂量方案以提供最佳的治疗响应。化合物可以以每天1至4次的方案、优选每天一次或两次进行施用。

[0207] 在一些实施方式中,施用低剂量的本发明化合物以提供治疗益处,同时最小化或预防不良作用。

[0208] 可将本发明的化合物以任意适宜方式施用,所述方式包括口服、局部(包括经颊和舌下)、直肠、阴道、经皮、肠胃外、皮下、腹膜内、肺内、真皮内、鞘内和硬膜外和鼻内施用,如果需要用于局部治疗的话,还包括损伤内施用。肠胃外输注包括肌内、静脉内、动脉内、腹膜内或皮下施用。在具体的实施方式中,式I的化合物经口服施用。在其他具体实施方式中,式I的化合物经静脉内施用。

[0209] 本发明的化合物可以以任意常规施用形式如片剂、散剂、胶囊剂、溶液剂、分散剂、混悬剂、糖浆剂、喷雾剂、栓剂、凝胶剂、乳剂、贴剂等施用。这类组合物可含有药物制剂中的常规组分,例如稀释剂、载体、pH调节剂、甜味剂、填充剂和其它活性剂。

[0210] 典型的制剂通过将本发明的化合物与载体或赋形剂混合来制备。适宜的载体和赋形剂是本领域技术人员已知的,并详细记载于例如Ansel, Howard C.等人, Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems. Philadelphia: Lippincott, Williams&Wilkins, 2004; Gennaro, Alfonso R.等人, Remington: The Science and Practice of Pharmacy. Philadelphia: Lippincott, Williams&Wilkins, 2000; 以及Rowe, Raymond C. Handbook of Pharmaceutical Excipients. Chicago, Pharmaceutical Press, 2005。制剂还可以包含一种或多种缓冲剂、稳定剂、表面活性剂、润湿剂、润滑剂、乳化剂、助悬剂、防腐剂、抗氧化剂、遮光剂、助流剂、加工助剂、着色剂、甜味剂、香味剂、矫味剂、稀释剂和其它已知的添加剂以提供药物(drug)(即本发明的化合物或其药物组合物)的优雅外观或帮助制备药物产品(即药剂)。

[0211] 适宜的载体、稀释剂和赋形剂是本领域技术人员已知的，包括诸如碳水化合物、蜡、水溶性和/或溶胀型聚合物、亲水性或疏水性材料、明胶、油、溶剂、水等的物质。所用的具体载体、稀释剂或赋形剂将取决于应用本发明的化合物的方式和目的。溶剂通常基于本领域技术人员公认为对于施用于哺乳动物而言安全 (GRAS) 的溶剂进行选择。通常，安全的溶剂是无毒的水性溶剂如水和溶于水或混溶于水的其它无毒溶剂。适宜的水性溶剂包括水、乙醇、丙二醇、聚乙二醇(例如PEG 400、PEG 300)等及其混合物。制剂还可以包含一种或多种缓冲剂、稳定剂、表面活性剂、润湿剂、润滑剂、乳化剂、助悬剂、防腐剂、抗氧化剂、遮光剂、助流剂、加工助剂、着色剂、甜味剂、香味剂、矫味剂和其它已知的添加剂以提供药物(即本发明的化合物或其药物组合物)的优雅外观或帮助制备药物产品(即药剂)。

[0212] 可接受的稀释剂、载体、赋形剂和稳定剂在所应用的剂量和浓度对于接收者而言是无毒的，其包括缓冲剂如磷酸盐、柠檬酸盐和其它有机酸；抗氧化剂，包括抗坏血酸和甲硫氨酸；防腐剂(如十八烷基二甲基苄基氯化铵；氯化六甲双铵(hexamethonium chloride)；苯扎氯铵、苄索氯铵；苯酚、丁基或苄基醇；尼泊金烷基酯如尼泊金甲酯或丙酯；儿茶酚；间苯二酚；环己醇；3-戊醇；和间甲酚)；低分子量(低于约10个残基)多肽；蛋白质，例如血清白蛋白、明胶或免疫球蛋白；亲水聚合物，例如聚乙烯吡咯烷酮；氨基酸，例如甘氨酸、谷氨酰胺、天冬酰胺、组氨酸、精氨酸或赖氨酸；单糖、二糖和其它碳水化合物，包括葡萄糖、甘露糖或糊精；螯合剂，例如EDTA；糖，例如蔗糖、甘露醇、海藻糖或山梨醇；盐形成抗衡离子，如钠；金属络合物(例如Zn-蛋白质络合物)；和/或非离子型表面活性剂如TWEEN™、PLURONICSTM或聚乙二醇(PEG)。本发明的活性药物成分(例如式I化合物或其实施方式)还可以包封在例如分别通过凝聚技术或通过界面聚合制备的微囊例如羟甲基纤维素或明胶微囊和聚-(甲基丙烯酸甲酯)微囊中，包封在胶体药物递送系统(例如脂质体、白蛋白微球、微乳、纳米粒和纳米囊)或粗乳剂中。这类技术公开于Remington: The Science and Practice of Pharmacy: Remington the Science and Practice of Pharmacy (2005) 21st Edition, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, PA。

[0213] 可以制备本发明的化合物(例如式I化合物或其实施方式)的缓释制剂。缓释制剂的适宜实例包括含有式I化合物或其实施方式的固体疏水性聚合物的半透性基质，所述基质是成形物品的形式，例如膜或微囊。缓释基质的实例包括聚酯、水凝胶(例如聚(2-羟基乙基-甲基丙烯酸酯)或聚(乙烯醇))、聚交酯(美国专利号3,773,919)、L-谷氨酸和γ-L-谷氨酸乙基酯的共聚物(Sidman等人, Biopolymers 22:547, 1983)、非可降解乙烯-醋酸乙烯酯(Langer等人, J.Biomed.Mater.Res.15:167, 1981)、可降解乳酸-乙醇酸共聚物如LUPRON DEPOTTM(由乳酸-乙醇酸共聚物和乙酸亮丙立德组成的可注射微球)和聚-D-(-)-3-羟基丁酸(EP133,988A)。持续释放组合物还包括脂质体包埋的化合物，其可以通过本身已知的方法制备(Epstein等人, Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A.82:3688, 1985; Hwang等人, Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A.77:4030, 1980; 美国专利号4,485,045和4,544,545; 和EP 102,324A)。通常，脂质体是小的(约200-800埃)单层类型，其中脂质含量大于约30mol%胆固醇，所选择的比例被调整用于最佳疗法。

[0214] 在一个实例中，式I化合物或其实施方式可以通过在环境温度下、在适当的pH下和以期望的纯度与生理上可接受的载体(即在所应用的剂量和浓度对接受者是非毒性的载体)混合为盖伦施用形式来配制。制剂的pH主要取决于具体用途和化合物浓度，但是优选为

约3至约8。在一个实例中,式I化合物(或其实施方式)被配制在pH 5的乙酸盐缓冲液中。在另外的实施方式中,式I化合物或其实施方式是无菌的。化合物可以作为例如固体或无定型组合物、冷冻干燥制剂或水性溶液贮存。

[0215] 文中提供的适宜的口服剂型的实例是含有与适当量的无水乳糖、交联羧甲纤维素钠、聚乙烯吡咯烷酮(PVP)K30和硬脂酸镁混合的约1至约500mg(例如约1mg、5mg、10mg、25mg、30mg、50mg、80mg、100mg、150mg、250mg、300mg和500mg)本发明的化合物的片剂。首先将粉末状成分混合在一起,然后与PVP溶液混合。将所得组合物干燥、制粒、与硬脂酸镁混合,利用常规设备压制成片剂形式。

[0216] 本发明的化合物(例如式I化合物或其实施方式)的制剂可以是无菌可注射制剂的形式,例如无菌可注射水性或油性混悬剂。该混悬剂可以按照已知技术、采用上文已经提及的那些适宜的分散或润湿剂和助悬剂来进行配制。无菌可注射制剂还可以是在非毒性肠胃外可接受的稀释剂或溶剂中的无菌可注射溶液或混悬液,例如在1,3-丁二醇中的溶液,或者制备成冷冻干燥粉末。可以采用的可接受的溶媒和溶剂有水、Ringer's溶液和等张氯化钠溶液。另外,可以方便地采用无菌固定油作为溶剂或混悬介质。对于该目的,可以采用任何混合固定油,包括合成的甘油单酯或二酯。另外,在可注射剂的制备中同样可以采用脂肪酸如油酸。

[0217] 可以与载体物质组合以产生单剂量形式的活性成分的量将根据所治疗的宿主和具体施用方式而异。例如,意欲用于口服施用于人的时间释放制剂可含有大约1至1000mg的与适当和方便量的载体物质混合的活性物质,载体物质可占总组合物的约5至约95% (重量:重量)。可以制备药物组合物以提供可容易测定的施用量。例如,用于静脉内输注的水溶液相对于每毫升溶液而言可含有约3至500 μ g活性成分,以便可以进行约30mL/hr速率的适宜体积的输注。

[0218] 适于肠胃外施用的制剂包括水性和非水性无菌注射溶液,其可以含有抗氧化剂、缓冲剂、抑菌剂和使制剂与预期接受者的血液等张的溶质;和水性和非水性无菌混悬剂,其可包含助悬剂和增稠剂。

[0219] 制剂可以包装在单剂量或多剂量容器如密闭安瓿和小瓶中,并且可以储存在冷冻干燥(冻干)条件中,仅需在临用前加入无菌液体载体如注射用水。由前述种类的无菌粉末、颗粒和片剂制备临时注射溶液和混悬剂。

[0220] 因此,一个实施方式包括含有式I化合物或其药学上可接受的盐的药物组合物。在另一个实施方式中,包括药物组合物,其包含式I化合物或其药学上可接受的盐以及药学上可接受的载体或赋形剂。

[0221] 当结合靶点位于脑中时,本发明的某些实施方式提供了穿过血脑屏障的式I化合物(或其实施方式)。在这些实施方式中,本文提供的化合物显示作为神经疾病中的潜在治疗剂的足够的脑渗透。在一些实施方式中,通过评估在啮齿动物体内药代动力学研究中测量的游离脑/血浆比(B_u/P_u)或通过本领域技术人员已知的其它方法评估脑渗透(参见例如Liu,X.等人,J.Pharmacol.Exp.Therap.,325:349-56,2008)。

[0222] 某些神经疾病与血脑屏障通透性的增加有关,从而可以容易地将式I化合物(或其实施方式)引入脑中。当血脑屏障保持完整时,存在几种现有技术已知的用于跨血脑屏障传输分子的方法,包括但不限于物理方法、基于脂质的方法以及基于受体,并通道的方法。将

式I化合物(或其实施方式)穿过血脑屏障的物理方法包括但不限于完全绕过血脑屏障,或通过在血脑屏障中形成开口。

[0223] 绕行方法包括但不限于直接注射入大脑(参见例如Papanastassiou等人, Gene Therapy 9:398-406, 2000)、间质输注/对流增强递送(参见例如Bobo等人, Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A.91:2076-2080,1994),并将递送装置植入脑中(参见例如Gill等人,Nature Med.9:589-595,2003;和Gliadel WafersTM,Guildford)。

[0224] 在屏障中形成开口的方法包括但不限于超声(参见例如美国专利公开号2002/0038086)、渗透压(例如,通过施用高渗甘露醇Neuwelt,E.A.,Implication of the Blood-Brain Barrier and its Manipulation,Volumesland 2,Plenum Press,N.Y.,1989)),并通过例如缓激肽或透化剂A-7的透化作用(参见例如美国专利号5,112,596、5,268,164、5,506,206和5,686,416)。

[0225] 基于脂质的将式I化合物(或其实施方式)穿过血脑屏障的方法包括但不限于将式I或式I-I化合物(或其实施方式)包封在脂质体中,所述脂质体偶联于与血脑屏障的血管内皮上的受体结合的抗体结合片段(参见例如美国专利公开号2002/0025313),并将式I化合物(或其实施方式)包被在低密度脂蛋白颗粒(参见例如美国专利公开号2004/0204354)或载脂蛋白E(参见例如美国专利公开号2004/0131692)中。

[0226] 使式I化合物(或其实施方式)穿过血脑屏障的基于受体,并通道的方法包括但不限于使用糖皮质激素阻断剂来增加血脑屏障的通透性(参见例如,美国专利公开号2002/0065259、2003/0162695和2005/0124533);激活钾通道(参见例如美国专利公开号2005/0089473),抑制ABC药物转运蛋白(参见例如美国专利公开号2003/0073713);用转铁蛋白包被式I或I-I化合物(或其实施方式)并调节一种或多种转铁蛋白受体的活性(参见例如美国专利公开号2003/0129186),和使抗体阳离子化(参见例如,美国专利号5,004,697)。

[0227] 对于大脑内使用,在某些实施方式中,化合物可以通过输注到CNS的流体贮存器中连续施用,尽管推注可以是可接受的。抑制剂可以被施用到脑室中,或者被引入到CNS或脊髓液中。可以通过使用留置导管和连续施用装置如泵来进行施用,或者可以通过植入例如脑内植入缓释载体来施用。更具体地说,抑制剂可以通过长期植入的套管注射或者在渗透微型泵的帮助下长期输注。皮下泵是可用的,其通过一个小管道输送蛋白质到脑室。高度复杂的泵可以通过皮肤再填充,并且可以设定其输送速率而无需手术干预。合适的施用方案和涉及皮下泵装置的递送系统或通过完全植入的药物递送系统连续脑室内输注的实例是用于施用多巴胺、多巴胺激动剂和胆碱能激动剂至阿尔茨海默病患者和帕金森病动物模型的那些,如Harbaugh,J.Neural Transm.Supp1.24:271,1987;和DeYebenes等人,Mov.Disord.2:143,1987所述。

[0228] 适应症和治疗方法

[0229] 本发明的化合物抑制RIP1激酶活性。因此,本发明的化合物可用于治疗由该途径介导并与炎症和/或坏死性细胞死亡相关的疾病和病症。

[0230] 在一些实施方式中,要治疗的疾病或病症是神经退行性疾病或病症。在一些实施方式中,要治疗的疾病和病症是突触核蛋白病,例如帕金森病、路易体痴呆、多系统萎缩、帕金森叠加综合征。在一些实施方式中,要治疗的疾病和病症是Tau蛋白病,例如阿尔茨海默病和额颞痴呆。在一些实施方式中,要治疗的疾病和病症是脱髓鞘疾病,例如多发性硬化。

[0231] 在一些实施方式中,要治疗的疾病和病症是其他神经退行性疾病,例如肌萎缩性侧索硬化、脊髓性肌萎缩、原发性侧索硬化、亨廷顿病、局部缺血和中风。如本文所提供的要治疗的其他示例性神经退行性疾病包括但不限于颅内出血、脑出血、肌营养不良、进行性肌萎缩、假性延髓麻痹、进行性延髓麻痹、脊髓性肌萎缩、遗传性肌萎缩、周围神经病、进行性核上性麻痹、肾上腺皮质变性和脱髓鞘疾病。

[0232] 在一些实施方式中,要治疗的疾病或病症是阿尔茨海默病。在一些实施方式中,要治疗的疾病或病症是帕金森病。在一些实施方式中,要治疗的疾病或病症是亨廷顿病。在一些实施方式中,要治疗的疾病或病症是多发性硬化。在一些实施方式中,要治疗的疾病或病症是肌萎缩性侧索硬化(ALS)。在一些实施方式中,要治疗的疾病或病症是脊髓性肌萎缩(SMA)。

[0233] 在一些实施方式中,要治疗的疾病或病症是炎性疾病或病症。在一些实施方式中,要治疗的疾病或病症选自炎性肠病(包括克罗恩病和溃疡性结肠炎)、银屑病、视网膜脱离、色素性视网膜炎、黄斑变性、胰腺炎、特应性皮炎、关节炎(包括类风湿性关节炎、骨关节炎、脊椎关节炎、痛风、全身型幼年特发性关节炎(SoJIA)、银屑病性关节炎)、系统性红斑狼疮(SLE)、Sjogren综合征、系统性硬皮病、抗磷脂综合征(APS)、血管炎、肝损伤/疾病(非酒精性脂肪性肝炎、酒精性脂肪性肝炎、自身免疫性肝炎自身免疫肝胆疾病、原发性硬化性胆管炎(PSC)、对乙酰氨基酚毒性、肝毒性)、肾损害/损伤(肾炎、肾移植、手术、肾毒性药物如顺铂的施用、急性肾损伤(AKI))、乳糜泻、自身免疫性特发性血小板减少性紫癜、移植排斥、实体器官的缺血再灌注损伤、脓毒症、全身炎症反应综合征(SIRS)、脑血管意外(CVA,卒中)、心肌梗死(MI)、动脉粥样硬化、亨廷顿病、阿尔茨海默病、帕金森病、肌萎缩性侧索硬化(ALS)、脊髓性肌萎缩(SMA)、过敏性疾病(包括哮喘和特应性皮炎)、多发性硬化、I型糖尿病、韦格纳(Wegener)肉芽肿、肺结节病、白塞(Behcet)病、白细胞介素-1转化酶(ICE,也称为半胱天冬酶-1)相关的发热综合征、慢性阻塞性肺病(COPD)、肿瘤坏死因子受体相关的周期综合征(TRAPS)、牙周炎、NEMO缺乏综合征(F-κ-B必需调节基因(也称为IKK γ 或IKKG)缺乏综合征)、HOIL-1缺乏((也称为RBCK1)血红素-氧化的IRP2泛素连接酶-1缺乏)、线性泛素链组装复合体(LUBAC)缺乏综合征、血液学和实体器官恶性肿瘤、细菌感染和病毒感染(如肺结核和流感)和溶酶体贮积病(特别是戈谢(Gaucher)病,并包括GM2、神经节苷脂贮积病、 α -甘露糖苷病、天冬氨酸葡萄糖胺尿症(Aspartylglucosaminuria)、胆固醇酯贮积病、慢性己糖胺酶A缺乏症、胱氨酸病、Danon病、Fabry病、Farber病、岩藻糖苷贮积症(Fucosidosis)、半乳糖唾液酸贮积症(Galactosialidosis)、GM1神经节苷脂沉积症、粘脂糖症(Mucolipidosis)、婴儿游离唾液酸贮积病、青少年己糖胺酶A缺乏症、Krabbe病、溶酶体酸脂肪酶缺乏症、异染性脑白质病变(Metachromatic Leukodystrophy)、黏多糖贮积症、多硫酸酯酶缺乏症、Niemann-Pick病、神经元蜡样脂褐质沉积症(Neuronal Ceroid Lipofuscinoses)、Pompe病、致密性成骨不全症、Sandhoff病、Schindler病、唾液酸贮积病、Tay-Sachs和Wolman病)。

[0234] 在一些实施方式中,要治疗的疾病或病症是炎性肠病。在一些实施方式中,要治疗的疾病或病症是克罗恩病。在一些实施方式中,要治疗的疾病或病症是溃疡性结肠炎。在一些实施方式中,要治疗的疾病或病症是青光眼。在一些实施方式中,要治疗的疾病或病症是银屑病。在一些实施方式中,要治疗的疾病或病症是类风湿关节炎。在一些实施方式中,要

治疗的疾病或病症是脊椎关节炎。在一些实施方式中,要治疗的疾病或病症是幼年特发性关节炎。在一些实施方式中,要治疗的疾病或病症是骨关节炎。

[0235] 在一些实施方式中,本文提供的治疗方法是治疗上文列举的疾病或病症的一种或多种症状。

[0236] 本文还提供了本发明化合物在治疗中的用途。在一些实施方式中,本文提供本发明化合物用于治疗或预防上述疾病和病症的用途。本文还提供本发明化合物在制备用于治疗或预防上述疾病和病症的药物中的用途。

[0237] 本文还提供了一种在需要此治疗的哺乳动物中治疗如上文所提供的疾病或病症的方法,其中所述方法包括向所述哺乳动物施用治疗有效量的式I化合物或其药学上可接受的盐。在一些实施方式中,所述哺乳动物是人。

[0238] 本文还提供了治疗需要此治疗的哺乳动物的疾病或病症的症状的方法,所述疾病或病症选自易激性肠病(IBD)、肠易激综合征(IBS)、克罗恩病、溃疡性结肠炎、心肌梗死、卒中、创伤性脑损伤、动脉粥样硬化、肾、肝和肺的缺血-再灌注损伤、顺铂诱导的肾损伤、脓毒症、全身炎症反应综合征(SIRS)、胰腺炎、银屑病、色素性视网膜炎、视网膜变性、慢性肾病、急性呼吸窘迫综合征(ARDS)和慢性阻塞性肺病(COPD),其中所述方法包括向所述哺乳动物施用治疗有效量的式I化合物或其药学上可接受的盐。

[0239] 本文还提供了一种在需要此治疗的人类患者中治疗疾病或病症的方法,所述疾病或病症选自以上提供的那些,其中所述方法包括口服施用治疗有效量的式I化合物或其药学上可接受的盐,作为口服可接受的药物组合物。

[0240] 组合治疗

[0241] 本发明的化合物可以与本发明的一种或多种其它化合物或一种或多种其他治疗剂以其任何组合的形式组合,用于治疗本文提供的疾病和病症。例如,本发明的化合物可以与已知可用于治疗选自上述那些的疾病或病症的其它治疗剂同时、依次或分别地组合施用。

[0242] 如本文所用,“组合”是指一种或多种本发明化合物和一种或多种本发明的其他化合物或一种或多种另外的治疗剂的任何混合物或排列(permutation)。除非上下文另有说明,否则“组合”可包括同时或依次递送本发明的化合物与一种或多种治疗剂。除非上下文另有说明,否则“组合”可包括本发明化合物与另一种治疗剂的剂型。除非上下文另有说明,否则“组合”可包括本发明化合物与另一种治疗剂的施用途径。除非上下文另外清楚说明,否则“组合”可以包括本发明化合物与另一种治疗剂的制剂。剂型、施用途径和药物组合物包括但不限于本文所述的那些。

[0243] 在一些实施方式中,本文提供的化合物可与WO 2016/027253中所述的另一种治疗活性剂组合,其内容通过引用以其整体并入本文。在这样的实施方案中,WO 2016/027253中所述的组合中的抑制RIP1激酶的化合物被本公开的式I化合物代替。

[0244] 在一些实施方式中,本文提供的化合物可以与DLK抑制剂组合以治疗神经退行性疾病和病症,例如本文其他地方列出的那些,包括但不限于以下:帕金森病、路易体痴呆、多系统萎缩、帕金森叠加综合征、阿尔茨海默病、额颞叶痴呆、脱髓鞘疾病诸如多发性硬化、肌萎缩性侧索硬化、脊髓性肌萎缩、原发性侧索硬化、亨廷顿病、局部缺血、中风、颅内出血、脑出血、肌营养不良、进行性肌萎缩、假性延髓麻痹、进行性延髓麻痹、脊髓性肌萎缩、遗传性

肌萎缩、周围神经病、进行性核上性麻痹和肾上腺皮质变性。DLK抑制剂描述于例如WO 2013/174780、WO 2014/177524、WO 2014/177060、WO 2014/111496、WO 2015/091889和WO 2016/142310中。

[0245] 实施例

[0246] 通过参考以下实施例将更充分地理解本发明。然而，它们不应被解释为限制本发明的范围。

[0247] 这些实施例用于为本领域技术人员提供指导以制备和使用本发明的化合物、组合物和方法。尽管描述了本发明的特定实施方式，但是本领域技术人员将会理解，可以在不脱离本发明的精神和范围的情况下进行各种改变和修改。

[0248] 所述实施例中的化学反应可以容易地被适用于制备本发明的许多其它化合物，并且制备本发明化合物的替代方法被认为是在本发明的范围内。例如，非示例性的本发明化合物的合成可以通过本领域技术人员显而易见的修改而成功地进行，例如通过适当地保护干扰基团、通过利用本领域已知的其它合适的试剂，例如通过适当地保护干扰基团，通过利用除了所描述的那些之外的本领域已知的其他合适的试剂，和/或通过对反应条件进行常规修改。

[0249] 在下面的实施例中，除非另有说明，所有温度均以摄氏度表示。市售试剂购自 Aldrich Chemical Company、Lancaster、TCI 或 Maybridge 等供应商，除非另有说明，否则不经进一步纯化即使用。下面列出的反应一般在氮气或氩气的正压下或者用干燥管(除非另有说明)在无水溶剂中进行，并且反应烧瓶通常装有橡胶隔板以通过注射器引入底物和试剂。将玻璃器皿烘干和/或加热干燥。在氘代的 CDCl_3 、 $d_6\text{-DMSO}$ 、 CH_3OD 或 $d_6\text{-丙酮}$ 溶剂溶液(以 ppm 报告)中使用三甲基硅烷(TMS)或残余的非氘化溶剂峰作为参照标准获得 ^1H NMR 谱。当报告峰多重性时，使用下列缩写：s(单峰)、d(双重峰)、t(三重峰)、q(四重峰)、m(多重峰)、br(变宽的)、dd(双二重峰)、dt(双三重峰)。偶合常数，当给出时，以 Hz(赫兹)报告。

[0250] 用于描述试剂、反应条件或装置的所有缩写都旨在与以下缩写列表中所述的定义一致。通常使用 ChemDraw 命名程序的结构命名特征获得本发明的各个化合物的化学名称。

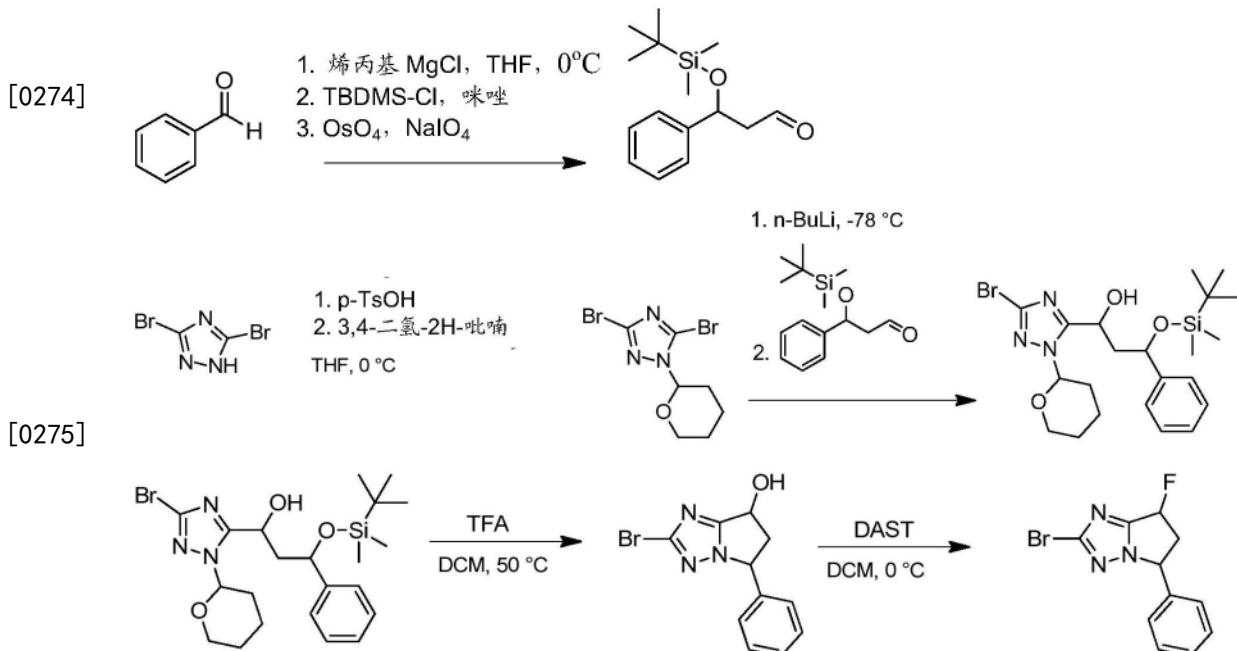
[0251] 缩写

[0252]	ACN	乙腈
[0253]	Boc	叔丁氧基羰基
[0254]	DAST	二乙基氨基三氟化硫
[0255]	DCE	1,2-二氯乙烷
[0256]	DCM	二氯甲烷
[0257]	DMF	N,N-二甲基甲酰胺
[0258]	DMSO	二甲基亚砜
[0259]	DPPH	2,2-二苯基-1-苦基肼基
[0260]	HPLC	高效液相色谱
[0261]	LCMS	液相色谱质谱
[0262]	PCC	氯铬酸吡啶鎓
[0263]	RP	反相
[0264]	RT 或 R_T	保留时间

- [0265] SEM 2- (三甲基硅烷基) 乙氧基甲基
 [0266] SFC 超临界流体色谱
 [0267] TBDMS 叔丁基二甲基硅烷基
 [0268] TFA 三氟乙酸
 [0269] THF 四氢呋喃
 [0270] 合成方案

[0271] 除了下面实施例的具体合成方法外,本发明的其他化合物可以例如根据以下合成方案制备。

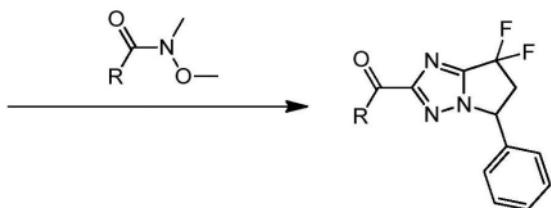
- [0272] 方案1-4说明了本文实施例中提供的化学中间体的制备。
 [0273] 方案1



- [0276] 方案2

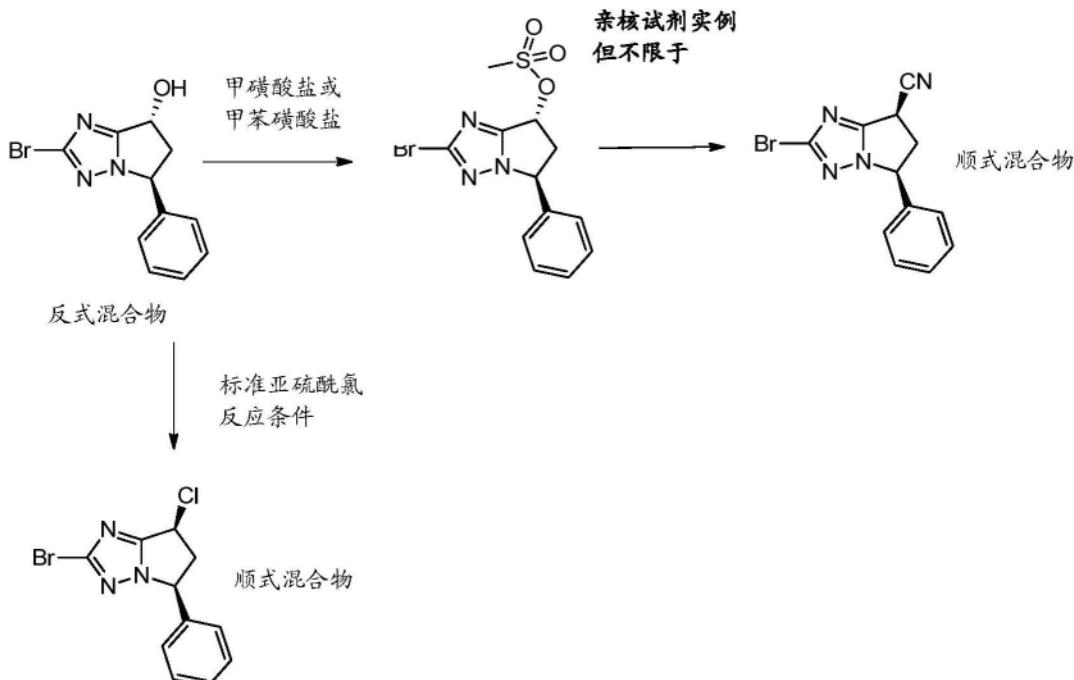


- [0277] 1) 溴对映异构体混合物的 SFC 分离
 2) 如采用以下化合物的方法中所示的 weinreb 化学



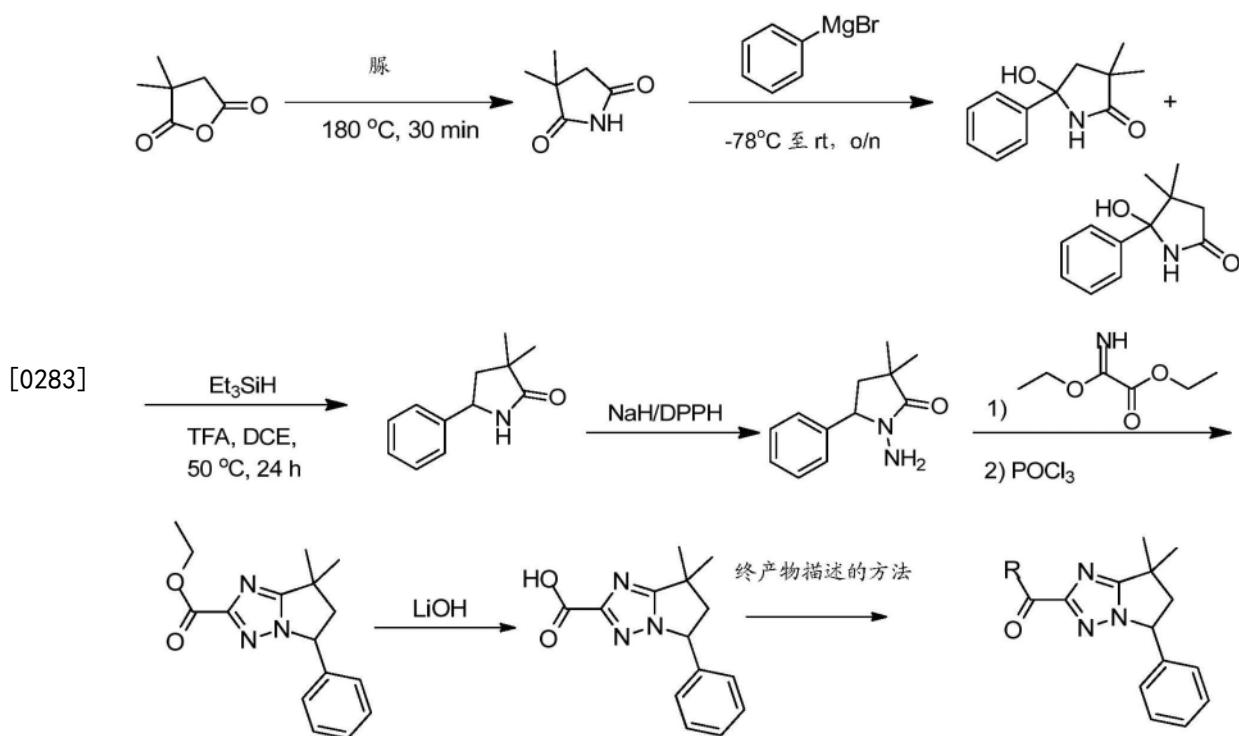
[0278] 按照方案3,使用多种亲核试剂(包括但不限于卤化物和氰化物源)制备式I化合物的其他B环多样性:

[0279] 方案3

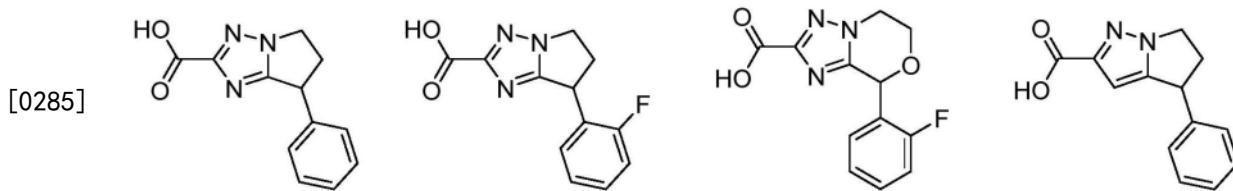


[0281] 按照方案4制备gem-二甲基B环取代的式I的化合物：

[0282] 方案4

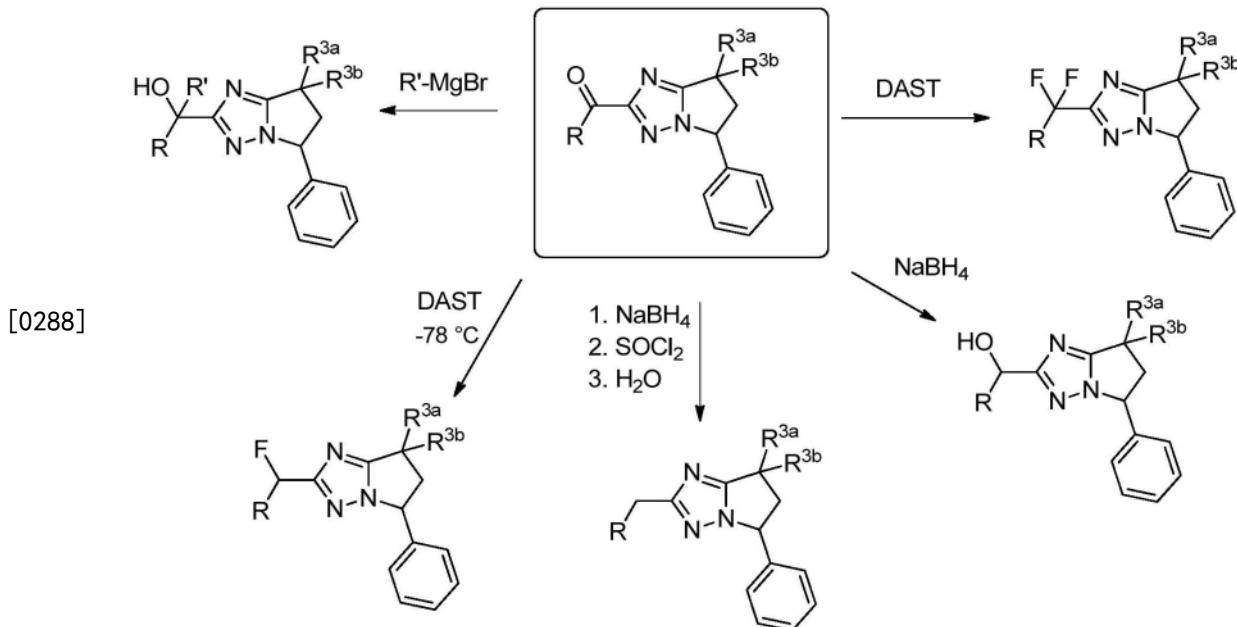


[0284] 根据WO 2017/004500 (其全部内容通过引用并入本文) 中所述的程序制备以下实施例中使用的以下中间体：

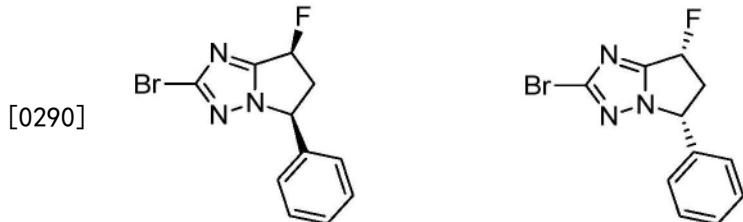


[0286] 然后根据方案5, 使用以下示例性反应制备某些式I的化合物:

[0287] 方案5



[0289] 单氟化中间体的示例性制备:



[0291] 步骤1:3,5-二溴-1- (四氢-2H-吡喃-2-基) -1H-1,2,4-三唑

[0292] 在0°C下向3,5-二溴-1h-1,2,4-三唑(150.0g,661.2mmol)在四氢呋喃(1500mL)中的溶液中缓慢加入对甲苯磺酸(17.1g,99.2mmol),随后加入3,4-二氢-2h-吡喃(166.9g,1983.6mmol)。加入后,将反应混合物在70°C下加热3h并在减压下浓缩。将残留物倒入水(500mL)中并通过加入饱和碳酸氢钠水溶液调节至pH=9。所得混合物用乙酸乙酯(3x400mL)萃取。合并的有机层经硫酸钠干燥并在减压下浓缩。所得粗产物用甲醇(2x50mL)洗涤,在减压下干燥以得到呈白色固体状的粗3,5-二溴-1-四氢吡喃-2-基-1,2,4-三唑(155g,75%)。¹H NMR(400MHz,CDCl₃)δ5.49-5.46(m,1H),4.12-3.99(m,1H),3.72-3.61(m,1H),2.38-2.26(m,1H),2.18-2.07(m,1H),1.98-1.90(m,1H),1.78-1.60(m,3H)。

[0293] 步骤2:1-苯基丁-3-烯-1-醇

[0294] 向苯甲醛(130g,1.23mol)在四氢呋喃(1000mL)中的冷却(0°C)溶液中历时30分钟加入烯丙基氯化镁(2M于THF中,858mL,1.72mol)。加入后,使反应混合物升温至室温并搅拌2h。然后通过加入饱和氯化铵水溶液(1000mL)将混合物淬灭并用乙酸乙酯(3x500mL)萃取。

合并的有机层经硫酸钠干燥并在减压下浓缩。残留物通过柱色谱(硅胶,100-200目,0至5%乙酸乙酯/石油醚)纯化以得到呈浅黄色油状的1-苯基丁-3-烯-1-醇(140g,77%)。¹H NMR(400MHz,CDCl₃)δ7.37-7.34(m,4H),7.29-7.26(m,1H),5.83-5.75(m,1H),5.21-5.08(m,2H),4.76-4.69(m,1H),2.55-2.45(m,2H),2.12(d,J=2.8Hz,1H)。

[0295] 步骤3:叔丁基二甲基((1-苯基丁-3-烯-1-基)氧基)硅烷

[0296] 向1-苯基-3-丁烯-1-醇(29.0g,195.7mmol)在二氯甲烷(400mL)中的搅拌溶液中加入咪唑(27.0g,391.6mmol)和叔丁基二甲基氯硅烷(39.0g,254.4mmol)。加入后,将反应混合物在25℃下搅拌16h,然后通过加入水(200mL)淬灭。混合物用二氯甲烷(2x200mL)萃取。合并的有机层用盐水(100mL)洗涤,经硫酸钠干燥并在减压下浓缩。残留物通过柱色谱(硅胶,100-200目,100%石油醚)纯化以得到呈无色油状的叔丁基-二甲基-(1-苯基丁-3-烯氧基)硅烷(43.0g,84%),其原样用于下一步骤。

[0297] 步骤4:3-((叔丁基二甲基硅烷基)氧基)-3-苯基丙醛

[0298] 向叔丁基-二甲基-(1-苯基丁-3-烯氧基)硅烷(50.0g,190.5mmol)在四氢呋喃/水(600mL,1:1)中的溶液中加入四氧化锇(968mg,3.8mmol)。在15℃下搅拌30分钟后,历时2h少量多次加入高碘酸钠(163g,762.0mmol)。将所得混合物在30℃下另外搅拌2h,然后通过加入冷的饱和硫代硫酸钠水溶液(500mL)淬灭。将混合物搅拌30min,然后用乙酸乙酯(3x400mL)萃取。合并的有机层用水(200mL)、盐水(200mL)洗涤,经硫酸钠干燥并在减压下浓缩。残留物通过柱色谱(硅胶,100-200目,0至10%乙酸乙酯/石油醚)纯化以得到呈黄色油状的3-[叔丁基(二甲基)硅烷基]氧基-3-苯基-丙醛(33.0g,65%)。¹H NMR(400MHz,CDCl₃)δ9.94(t,J=2.4Hz,1H),7.48(d,J=4.2Hz,4H),7.44-7.39(m,1H),5.37-5.34(m,1H),2.99-2.97(m,1H),2.80-2.75(m,1H),1.01(s,9H),0.19(s,3H),0.00(s,3H)。

[0299] 步骤5:1-(3-溴-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-1,2,4-三唑-5-基)-3-((叔丁基二甲基硅烷基)氧基)-3-苯基丙-1-醇

[0300] 在N₂气氛下向3,5-二溴-1-四氢吡喃-2-基-1,2,4-三唑(39.0g,125.4mmol)在四氢呋喃(400mL)中的冷却(-78℃)溶液中滴加正丁基锂(2.5M于己烷中,55.0mL,137.5mmol)。将混合物在-78℃下搅拌30分钟,然后滴加3-[叔丁基(二甲基)硅烷基]氧基-3-苯基-丙醛(33.0g,124.2mmol)在四氢呋喃(50mL)中的溶液。加入后,将混合物在-78℃下搅拌1.5h,然后通过加入饱和氯化铵水溶液(500mL)淬灭。所得混合物用乙酸乙酯(3x300mL)萃取。合并的有机层经硫酸钠干燥并在减压下浓缩。残留物通过柱色谱(硅胶,100-200目,0至5%乙酸乙酯/石油醚)纯化以得到呈浅黄色油状的1-(3-溴-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-1,2,4-三唑-5-基)-3-((叔丁基二甲基硅烷基)氧基)-3-苯基丙-1-醇(50.0g,80%)。



[0302] 步骤6:反式-2-溴-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-7-醇

[0303] 向1-(3-溴-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-1H-1,2,4-三唑-5-基)-3-((叔丁基二甲基

硅烷基) 氧基) -3-苯基丙-1-醇 (50.0g, 100.7mmol) 在二氯甲烷 (150mL) 中的搅拌溶液中缓慢加入三氟乙酸 (150mL)。将所得混合物在50℃下加热2h, 然后在减压下浓缩。用饱和碳酸氢钠水溶液将残留物调节至pH=9并用二氯甲烷 (3x200mL) 萃取。合并的有机层用水 (100mL)、盐水 (100mL) 洗涤, 经硫酸钠干燥并在减压下浓缩。残留物通过柱色谱(硅胶, 100-200目, 0至32%乙酸乙酯/石油醚)纯化以得到呈黄色固体状的反式-2-溴-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-7-醇 (5.5g, 20%) (还获得呈反式/顺式产物的4:3混合物形式的第二级分 (8.5g, 30%))。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.46-7.32 (m, 3H), 7.15 (d, J=7.6Hz, 2H), 5.65 (t, J=6.6Hz, 1H), 5.50 (br s, 1H), 5.45 (d, J=6.4Hz, 1H), 3.19-3.11 (m, 1H), 3.01-2.92 (m, 1H)。LCMS RT=0.682min, m/z=279.8[M+H]⁺。LCMS (5至95%乙腈水溶液+0.03%三氟乙酸, 历时1.5分钟) 保留时间0.682分钟, ESI+实测值 [M+H]=279.8。

[0304] 步骤7: (5S,7S)-2-溴-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑和 (5R,7R)-2-溴-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑

[0305] 在0℃下向反式-2-溴-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-7-醇 (3.0g, 10.71mmol) 在二氯甲烷 (60mL) 中的搅拌溶液中缓慢加入二乙基氨基三氟化硫 (7.8g, 48.19mmol)。将反应混合物在0℃下搅拌2.5h, 然后在0℃下加入到搅拌的饱和碳酸氢钠水溶液 (100mL) 中。混合物用二氯甲烷 (3x100mL) 萃取。合并的有机层用水 (100mL)、盐水 (100mL) 洗涤, 经硫酸钠干燥并在减压下浓缩。残留物通过柱色谱(硅胶, 100-200目, 0至20%乙酸乙酯/石油醚)纯化以得到呈浅黄色固体状的外消旋的顺式-2-溴-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑 (1.5g, 49%) 和呈白色固体状的外消旋的反式-2-溴-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑 (650mg, 21%)。

[0306] 顺式-2-溴-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑:¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.31-7.24 (m, 3H), 7.17-7.07 (m, 2H), 5.97-5.77 (m, 1H), 5.37-5.27 (m, 1H), 3.52-3.37 (m, 1H), 2.84-2.70 (m, 1H)。LCMS R_T=0.632min, m/z=281.9[M+H]⁺。LCMS (5至95%乙腈水溶液+0.03%三氟乙酸, 历时1.5mins) 保留时间0.632min, ESI+实测值 [M+H]=281.9。

[0307] 反式-2-溴-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑:¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.58-7.29 (m, 3H), 7.24-7.05 (m, 2H), 6.14-5.93 (m, 1H), 5.70-5.65 (m, 1H), 3.41-3.25 (m, 1H), 3.04-2.87 (m, 1H)。

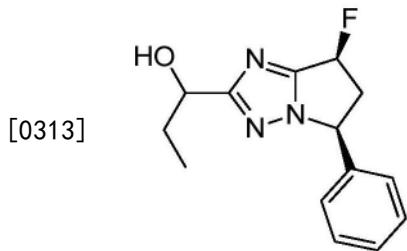
[0308] 外消旋顺式物质通过手性SFC进一步分离以得到任意指定的:

[0309] 呈白色固体状的 (5R,7R)-2-溴-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑 (峰1, 保留时间=2.963分钟) (350mg, 44%)。

[0310] 呈白色固体状的 (5S,7S)-2-溴-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑 (峰2, 保留时间=3.174分钟) (350mg, 44%)。

[0311] SFC条件:柱:Chiraldak AD-3 150×4.6mm I.D., 3um流动相:A:CO₂ B:乙醇 (0.05%DEA) 梯度:在5分钟内5%至40%的B并保持40%持续2.5分钟, 然后5%的B持续2.5分钟流速:2.5mL/min。

[0312] 实施例1:方法1



[0314] 顺式-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]丙-1-醇

[0315] 向1-[^(5S,7S)-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]丙-1-酮(21mg,0.08mmol)在甲醇(5mL)中的冷却溶液中一次性加入硼氢化钠(28mg,0.73mmol)。将混合物在0℃下搅拌1h,然后通过加入饱和氯化铵水溶液(20mL)淬灭。所得混合物用乙酸乙酯(3x15mL)萃取。将合并的有机层在减压下浓缩并将残留物通过RP-HPLC(乙腈22-52%/0.05%盐酸水溶液)纯化以得到呈无色油状的任意指定的顺式-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]丙-1-醇(17mg,71%)。¹H NMR(400MHz,CD₃OD)δ7.40-7.33(m,3H),7.25-7.22(m,2H),6.16-6.13(m,0.5H),6.02-5.98(m,0.5H),5.56-5.52(m,1H),4.65-4.61(m,1H),3.75-3.67(m,1H),2.81-2.74(m,1H),1.93-1.82(m,2H),0.94-0.89(m,3H)。LCMS R_T=0.762分钟,m/z=262.0[M+H]⁺。

[0316] LCMS(5至95%乙腈/水+0.03%三氟乙酸,历时1.5分钟)保留时间0.762分钟,ESI+实测值[M+H]=262.0。

[0317] 实施例2:方法2

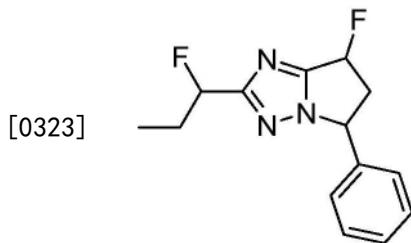


[0319] 顺式-2-(1,1-二氟丙基)-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑

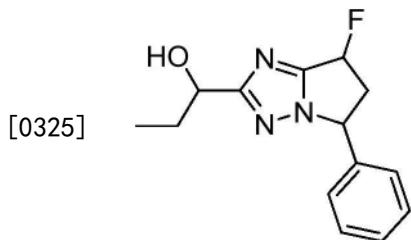
[0320] 在0℃下在氮气氛下向1-(顺式-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基)丙-1-酮(40mg,0.15mmol)在二氯甲烷(10mL)中的溶液中加入二乙基氨基三氟化硫(50mg,0.31mmol)。加入后,将混合物在25℃下搅拌2h,并通过缓慢加入饱和碳酸氢钠水溶液(10mL)淬灭。所得混合物用二氯甲烷(3x20mL)萃取。合并的有机层用盐水(20mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥并在减压下浓缩。残留物通过RP-HPLC(乙腈40-70%/0.05%氢氧化氨水溶液)纯化以得到呈白色固体状的任意指定的顺式-2-(1,1-二氟丙基)-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑(17mg,40%)。¹H NMR(400MHz,CD₃OD)δ7.41-7.23(m,5H),6.16-6.00(m,1H),5.58(s,1H),3.78-3.69(m,1H),2.80-2.77(m,1H),2.31-2.25(m,2H),1.02(t,J=7.6Hz,3H)。LCMS R_T=0.859分钟,m/z=281.9[M+H]⁺。

[0321] LCMS(10至80%乙腈/水+0.03%碳酸氢铵,历时3.0分钟)保留时间0.859分钟,ESI+实测值[M+H]=281.9。

[0322] 实施例3:方法3



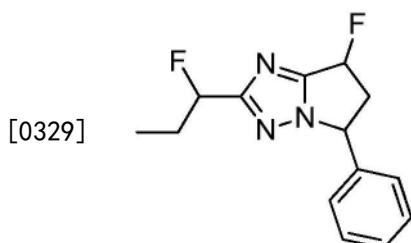
[0324] 顺式-7-氟-2-(1-氟丙基)-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑



[0326] 步骤1:1-(顺式-5-氟-7-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基)丙-1-醇

[0327] 在0℃下向1-(顺式-5-氟-7-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基)丙-1-酮(120mg, 0.46mmol)在甲醇(10mL)中的溶液中加入硼氢化钠(21mg, 0.56mmol)。将所得溶液在0℃下搅拌1h, 然后通过加入饱和氯化铵水溶液(20mL)淬灭。混合物用乙酸乙酯(3x15mL)萃取。将合并的有机层在减压下浓缩以得到呈白色固体状的粗1-(顺式-5-氟-7-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基)丙-1-醇(90mg, 74%)。LCMS R_T =0.548分钟, $m/z=262.0[M+H]^+$ 。

[0328] LCMS(5至95%乙腈/水+0.03%三氟乙酸, 历时1.5分钟)保留时间0.548分钟, ESI+实测值 $[M+H]=262.0$ 。



[0330] 步骤2:顺式-(5S,7S)-7-氟-2-(1-氟丙基)-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并

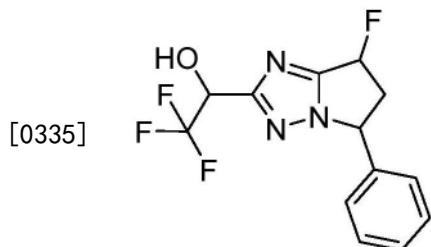
[0331] [1,2-b][1,2,4]三唑

[0332] 在-78℃下在氮气氛下向1-(7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基)丙-1-醇(90mg, 0.34mmol)在二氯甲烷(15mL)中的溶液中滴加二乙基氨基三氟化硫(0.05mL, 0.36mmol)。加入后, 将混合物在-78℃下搅拌2h并通过缓慢加入饱和碳酸氢钠水溶液(10mL)淬灭。然后将混合物用二氯甲烷(3x20mL)萃取。合并的有机层用盐水(20mL)洗涤, 经无水硫酸钠干燥并在减压下浓缩。残留物通过RP-HPLC(乙腈35-65%/0.05%氢氧化氨水溶液)纯化以得到呈白色固体状的任意指定的顺式-(5S,7S)-7-氟-2-(1-氟丙基)-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑(28mg, 30%)。 1H NMR(400MHz, CD₃OD) δ 7.40-7.21(m, 5H), 6.14-5.98(m, 1H), 5.56-5.34(m, 2H), 3.77-3.67(m, 1H), 2.81-2.70(m, 1H), 2.13-2.03(m, 2H), 0.98(t, $J=7.6\text{Hz}$, 3H)。LCMS R_T =0.820分钟, m/z

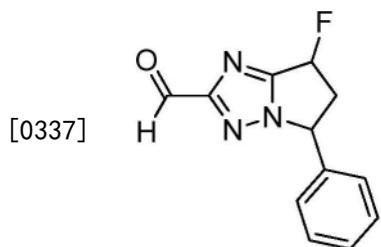
$z=263.9[M+H]^+$ 。

[0333] LCMS (10至80%乙腈/水+0.03%碳酸氢铵,历时3.0分钟) 保留时间0.820分钟,ESI +实测值 $[M+H]=263.9$ 。

[0334] 实施例4:方法4

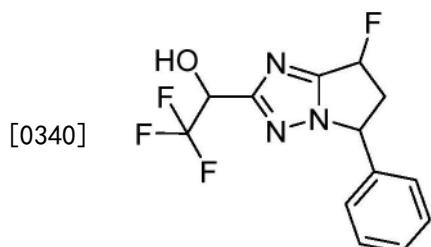


[0336] 顺式-(5S,7S)-2,2,2-三氟-1-(7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基)乙醇



[0338] 步骤1:顺式-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-甲醛

[0339] 在-78°C下向顺式-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-甲酸乙酯(800mg,2.91mmol)在二氯甲烷(30mL)中的混合物中滴加二异丁基氯化铝(1.0M于甲苯中,4.36mL,4.36mmol)。加入后,将反应在相同温度下搅拌2h,然后通过缓慢加入十水硫酸钠(3g)淬灭。将混合物过滤并将滤液在减压下浓缩。残留物通过柱色谱(硅胶,100-200目,0至30%乙酸乙酯/石油醚)纯化以得到呈白色固体状的顺式-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-甲醛(520mg,77%)。 1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 9.97 (s, 1H), 7.43-7.26 (m, 5H), 6.14-5.96 (m, 1H), 5.54-5.51 (m, 1H), 3.73-3.63 (m, 1H), 2.99-2.95 (m, 1H)。



[0341] 步骤2:顺式-(5S,7S)-2,2,2-三氟-1-(7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并

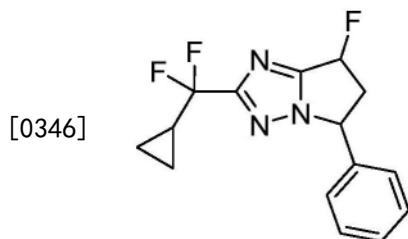
[0342] [1,2-b][1,2,4]三唑-2-基)乙醇

[0343] 将顺式-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-甲醛(50mg,0.22mmol)和氟化铯(65mg,0.43mmol)在(三氟甲基)三甲基硅烷(62mg,0.43mmol)中的混合物在25°C下搅拌12h,然后用加入的甲醇(5mL)稀释。通过过滤除去固体并将滤液在减压下浓缩。残留物通过RP-HPLC(乙腈30-60%/0.05%HCl水溶液)纯化以得到呈白色固体状的任意指定的顺式-(5S,7S)-2,2,2-三氟-1-(7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,

4]三唑-2-基)乙醇(6.3mg,9%)。 ^1H NMR(400MHz,CDCl₃) δ7.43-7.36(m,3H),7.25-7.22(m,2H),6.08-5.95(m,1H),5.49-5.45(m,1H),5.16-5.13(m,1H),3.68-3.63(m,1H),3.10-2.88(m,2H)。LCMS R_T=0.768分钟,m/z=301.9[M+H]⁺。

[0344] LCMS(5至95%乙腈/水+0.03%三氟乙酸,历时1.5分钟)保留时间0.768分钟,ESI+实测值[M+H]=301.9。

[0345] 实施例5:方法5



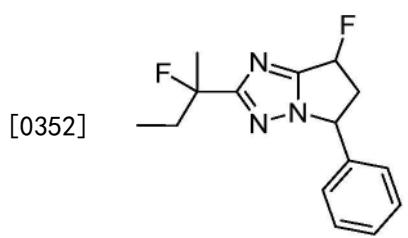
[0347] 顺式-(5S,7S)-2-[环丙基(二氟)甲基]-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并

[0348] [1,2-b][1,2,4]三唑

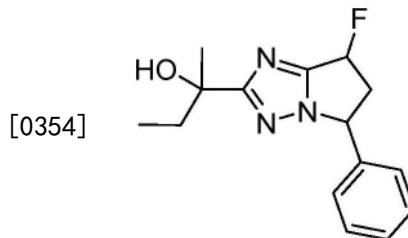
[0349] 将环丙基-(顺式-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基)甲酮(200mg,0.74mmol)和二乙基氨基三氟化硫(0.2mL,1.47mmol)的混合物在50℃下在氮气氛下搅拌72h。将混合物缓慢加入到搅拌的饱和碳酸氢钠水溶液(20mL)中并用二氯甲烷(3x20mL)萃取。合并的有机层用盐水(20mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥并在减压下浓缩。残留物通过RP-HPLC(乙腈40-70%/0.05%氢氧化氨水溶液)纯化以得到呈黄色固体状的任意指定的顺式-2-[环丙基(二氟)甲基]-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑(13mg,6%)。 ^1H NMR(400MHz,CD₃OD) δ7.43-7.24(m,5H),6.16-6.14(m,0.5H),6.02-6.00(m,0.5H),5.60-5.56(m,1H),3.77-3.69(m,1H),2.81-2.77(m,1H),1.79-1.74(m,1H),0.73-0.69(m,4H)。LCMS R_T=0.900分钟,m/z=293.9[M+H]⁺。

[0350] LCMS(10至80%乙腈/水+0.03%碳酸氢铵,历时3.0分钟)保留时间0.900分钟,ESI+实测值[M+H]=293.9。

[0351] 实施例6:方法6



[0353] 顺式-(5S,7S)-2-(1-氟-1-甲基-丙基)-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑

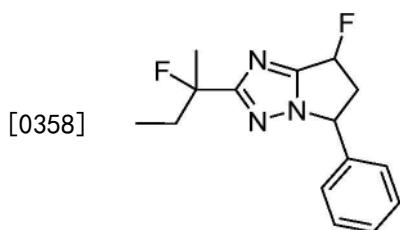


[0355] 步骤1:2-(顺式-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基)

丁-2-醇

[0356] 在-78℃下在氮气氛下向1-[顺式-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]丙-1-酮(230mg,0.89mmol)在四氢呋喃(30mL)中的溶液中加入甲基溴化镁(3.0N于四氢呋喃中,1.18mL,3.55mmol)。加入后,将混合物在-78℃下搅拌1h,然后通过加入饱和氯化铵水溶液(20mL)淬灭。所得混合物用乙酸乙酯(3x15mL)萃取。将合并的有机层在减压下浓缩并将残留物通过RP-HPLC(乙腈27-57%/0.05%盐酸水溶液)纯化以得到呈白色固体状的2-[顺式-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]丁-2-醇(160mg,65%)。¹H NMR(400MHz,CD₃OD)δ7.45-7.29(m,5H),6.31-6.28(m,0.5H),6.17-6.14(m,0.5H),5.67-5.62(m,1H),3.87-3.73(m,1H),2.92-2.78(m,1H),1.97-1.82(m,2H),1.56-1.55(m,3H),0.89-0.82(m,3H)。LCMS R_T=0.571分钟,m/z=276.1[M+H]⁺。

[0357] LCMS(5至95%乙腈/水+0.03%三氟乙酸,历时1.5分钟)保留时间0.571分钟,ESI+实测值[M+H]=276.1。



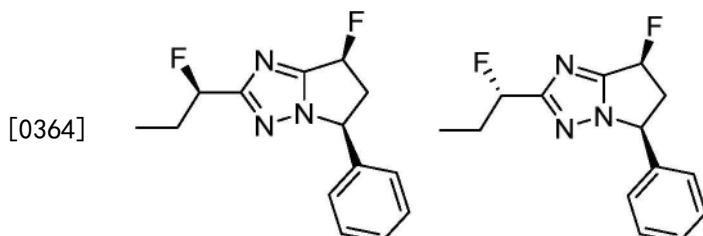
[0359] 步骤2:顺式-2-(1-氟-1-甲基-丙基)-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并

[0360] [1,2-b][1,2,4]三唑

[0361] 在0℃下在氮气氛下向2-[顺式-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]丁-2-醇(60mg,0.22mmol)在二氯甲烷(10mL)中的溶液中加入二乙基氨基三氟化硫(0.14mL,1.09mmol)。将混合物在25℃下搅拌2h,然后通过加入饱和碳酸氢钠水溶液(10mL)淬灭。所得混合物用二氯甲烷(3x20mL)萃取。合并的有机层用盐水(20mL)洗涤,经硫酸钠干燥并在减压下浓缩。残留物通过RP-HPLC(乙腈40-70%/0.05%氢氧化氨水溶液)纯化以得到呈白色固体状的任意指定的顺式-(5S,7S)-2-(1-氟-1-甲基-丙基)-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑(44.5mg,73%)。¹H NMR(400MHz,CD₃OD)δ7.52-7.15(m,5H),6.14-6.11(m,0.5H),5.99-5.97(m,0.5H),5.58-5.51(m,1H),3.79-3.65(m,1H),2.81-2.68(m,1H),2.14-2.01(m,2H),1.72-1.66(m,3H),0.90-0.86(m,3H)。LCMS R_T=1.889分钟,m/z=277.6[M+H]⁺。

[0362] LCMS(10至80%乙腈/水+0.1%氨水,历时3.0分钟)保留时间1.889分钟,ESI+实测值[M+H]=277.6。

[0363] 实施例7和8:方法7



[0365] 外消旋-(5S,7S)-7-氟-5-苯基-2-[外消旋-(1R)-1-氟丙基]-6,7-二氢-5H-吡咯

并[1,2-b][1,2,4]三唑和外消旋-(5S,7S)-7-氟-5-苯基-2-[外消旋-(1S)-1-氟丙基]-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑

[0366] 顺式-(5S,7S)-7-氟-2-(1-氟丙基)-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑通过手性SFC(Chiralcel OX;150x21.2mm,5um;二氧化碳与15%甲醇+0.1%氢氧化铵等度洗脱)纯化,得到呈白色固体状的任意指定的非对映异构体外消旋-(5S,7S)-7-氟-5-苯基-2-[外消旋-(1R)-1-氟丙基]-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑(5mg,11%)和外消旋-(5S,7S)-7-氟-5-苯基-2-[外消旋-(1S)-1-氟丙基]-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑(3mg,7%):

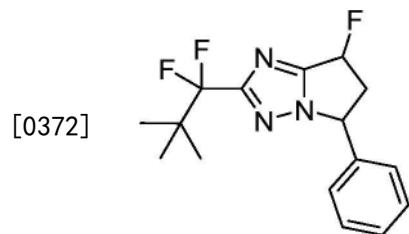
[0367] 第一个洗脱的非对映异构体外消旋-(5S,7S)-7-氟-5-苯基-2-[外消旋-(1R)-1-氟丙基]-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑(任意指定的5S,7S,1R构型)的分析数据:SFC R_T (OX,二氧化碳与10%甲醇+0.1%氢氧化铵等度洗脱,2.5分钟方法):0.720分钟,100%ee。LCMS R_T =4.65分钟,m/z=264.2($M+H$)⁺。

[0368] LCMS(5至95%乙腈/水+0.1%甲酸,历时10分钟)保留时间4.65分钟,ESI+实测值 [$M+H$]=264.2

[0369] 第四个洗脱的非对映异构体(任意指定的5S,7S,1S构型)的分析数据:SFC R_T (OX,二氧化碳与10%甲醇+0.1%氢氧化铵等度洗脱,2.5分钟方法):1.338分钟,100%ee。LCMS R_T =4.67分钟,m/z=264.1($M+H$)⁺。

[0370] LCMS(5至95%乙腈/水+0.1%甲酸,历时10分钟)保留时间4.67分钟,ESI+实测值 [$M+H$]=264.1

[0371] 实施例9:方法8



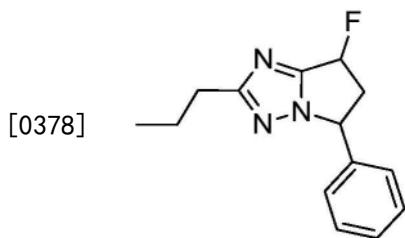
[0373] 顺式-2-(1,1-二氟-2,2-二甲基-丙基)-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并

[0374] [1,2-b][1,2,4]三唑

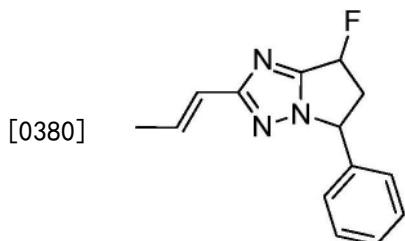
[0375] 将二乙基氨基三氟化硫(3.68mL,27.84mmol)和1-(顺式-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基)-2,2-二甲基-丙-1-酮(80mg,0.28mmol)的混合物在25°C下在氮气氛下搅拌72h。将混合物缓慢加入到饱和碳酸氢钠水溶液(20mL)中并用二氯甲烷(3x30mL)萃取。合并的有机层用盐水(20mL)洗涤,经硫酸钠干燥并在减压下浓缩。残留物通过RP-HPLC(乙腈50-80%/0.05%氢氧化氨水溶液)纯化以得到呈白色固体状的任意指定的顺式-2-(1,1-二氟-2,2-二甲基-丙基)-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑(30mg,35%)。¹H NMR(400MHz,CD₃OD) δ7.40-7.38(m,3H),7.22-7.20(m,2H),6.15-6.14(m,0.5H),6.02-5.99(m,0.5H),5.62-5.58(m,1H),3.77-3.69(m,1H),2.82-2.71(m,1H),1.07(s,9H)。LCMS R_T =2.052分钟,m/z=310.1($M+H$)⁺。

[0376] LCMS(10至80%乙腈/水+0.1%氨水,历时3.0分钟)保留时间2.052分钟,ESI+实测值 [$M+H$]=310.1。

[0377] 实施例10:方法9



[0379] 顺式-(5S,7S)-7-氟-5-苯基-2-丙基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑

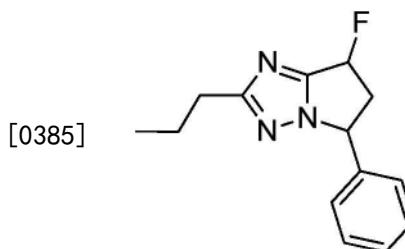


[0381] 步骤1: (E)-顺式-7-氟-5-苯基-2-(丙-1-烯-1-基)-6,7-二氢-5H-吡咯并

[0382] [1,2-b][1,2,4]三唑

[0383] 在0℃下向1-(顺式-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基)丙-1-醇(100mg,0.38mmol)在乙腈(3mL)中的溶液中加入亚硫酰氯(228mg,1.91mmol)。将所得混合物在0℃下搅拌15分钟,然后在35℃下搅拌1h。冷却后,混合物通过加入水(10mL)淬灭,然后用乙酸乙酯(2x10mL)萃取。合并的有机层经硫酸钠干燥并在减压下浓缩。残留物通过制备型TLC(50%乙酸乙酯/石油醚, $R_f=0.6$)纯化以得到呈浅黄色油状的(E)-顺式-7-氟-5-苯基-2-(丙-1-烯-1-基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑(30mg,32%)。LCMS $R_T=0.645$ 分钟, $m/z=244.1[M+H]^+$ 。

[0384] LCMS(5至95%乙腈/水+0.03%三氟乙酸,历时1.5分钟)保留时间0.645分钟,ESI+实测值 $[M+H]=244.1$ 。

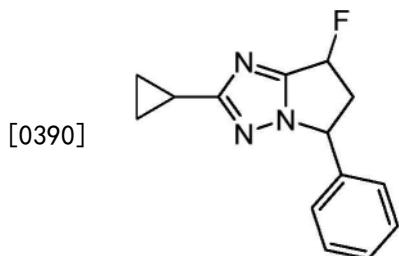


[0386] 步骤2:顺式-7-氟-5-苯基-2-丙基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑

[0387] 将(E)-顺式-7-氟-5-苯基-2-(丙-1-烯-1-基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑(30mg,0.12mmol)和钯(10%碳载,13mg,0.01mmol)在甲醇(5mL)中的混合物在25℃下氢化(15psi)2h,然后过滤。将滤液在减压下浓缩并将残留物通过RP-HPLC(乙腈25-55%/0.05%氢氧化氨水溶液)纯化以得到呈白色固体状的任意指定的顺式-7-氟-5-苯基-2-丙基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑(16.0mg,53%)。 1H NMR(400MHz,CD₃OD) δ 7.39-7.36(m,3H),7.27-7.25(m,2H),6.26-6.23(m,0.5H),6.12-6.09(m,0.5H),5.60-5.58(m,1H),3.79-3.70(m,1H),2.83-2.73(m,3H),1.79-1.70(m,2H),0.96-0.92(m,3H)。LCMS $R_T=1.698$ 分钟, $m/z=246.2[M+H]^+$ 。

[0388] LCMS(10至80%乙腈/水+0.03%三氟乙酸,历时2分钟)保留时间1.698分钟,ESI+实测值 $[M+H]=246.2$ 。

[0389] 实施例11:方法10

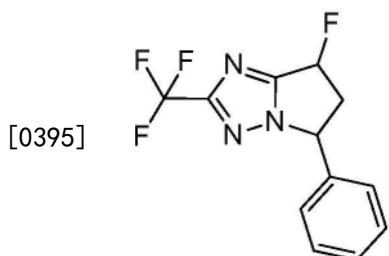


[0391] 顺式-2-环丙基-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑

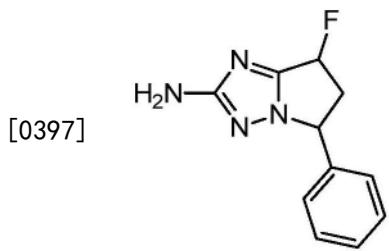
[0392] 将顺式-2-溴-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑(35mg, 0.12mmol)、1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁-二氯化钯(II)二氯甲烷复合物(10mg, 0.01mmol)、环丙基硼酸(21mg, 0.25mmol)和碳酸铯(101mg, 0.31mmol)在1,4-二噁烷(2mL)和水(0.35mL)中的混合物在110℃下在微波条件下加热1h。冷却后，混合物用水(15mL)稀释，然后用乙酸乙酯(2x10mL)萃取。将合并的有机层在减压下浓缩并将残留物通过RP-HPLC(乙腈40-70%/0.225%甲酸水溶液)纯化以得到呈白色固体状的任意指定的顺式-2-环丙基-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑(3.1mg, 10%)。¹H NMR(400MHz, CD₃OD) δ7.41-7.34(m, 3H), 7.22-7.20(m, 2H), 6.05-6.02(m, 0.5H), 5.90-5.88(m, 0.5H), 5.46-5.41(m, 1H), 3.73-3.60(m, 1H), 2.73-2.62(m, 1H), 2.03-1.98(m, 1H), 0.99-0.92(m, 4H)。LCMS R_T=0.827分钟, m/z=244.0[M+H]⁺。

[0393] LCMS(5至95%乙腈/水+0.03%三氟乙酸, 历时1.5分钟)保留时间0.827分钟, ESI+实测值[M+H]=244.0。

[0394] 实施例12:方法11



[0396] 顺式-7-氟-5-苯基-2-(三氟甲基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑



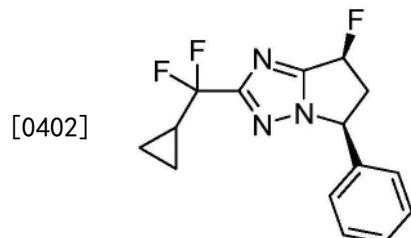
[0398] 步骤1:顺式-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-胺

[0399] 在氮气气氛下向顺式-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-甲酸(500mg, 2.02mmol)在1,4-二噁烷(30mL)中的混合物中加入无水硫酸钠(4.0g)、三乙胺(0.85mL, 6.07mmol)和叠氮磷酸二苯酯(1.15mL, 5.06mmol)。将混合物在35℃下搅拌18h，并将溶液转移到1,4-二噁烷(30mL)和水(10mL)的热溶液(95℃)中。将混合物在95℃下另外搅拌18h，然后在减压下浓缩。残留物通过柱色谱(硅胶, 100-200目, 0至50%乙酸乙酯/乙醇

(1:1) /石油醚) 纯化以得到呈白色固体状的任意指定的顺式-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-胺(200mg,45%)。¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 7.40-7.35 (m, 2H), 7.24-7.04 (m, 3H), 6.00-5.97 (m, 0.5H), 5.85-5.83 (m, 0.5H), 5.35-5.30 (m, 1H), 3.63-3.53 (m, 1H), 2.63-2.52 (m, 1H)。LCMS R_T=0.617分钟,m/z=218.9[M+H]⁺。

[0400] LCMS(5至95%乙腈/水+0.03%三氟乙酸,历时1.5分钟)保留时间0.617分钟,ESI+实测值[M+H]=218.9。

[0401] 实施例13:方法12

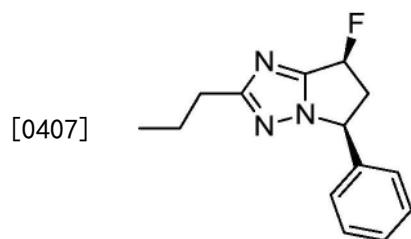


[0403] (5S,7S)-2-[环丙基(二氟)甲基]-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑

[0404] 将环丙基-[(5S,7S)-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]甲酮(200mg,0.74mmol)和二乙基氨基三氟化硫(6.0mL,44.10mmol)的混合物在50℃下在氮气氛下搅拌72h。将混合物缓慢加入到搅拌的饱和碳酸氢钠水溶液(20mL)中并用二氯甲烷(3x20mL)萃取。合并的有机层用盐水(20mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥并在减压下浓缩。残留物通过RP-HPLC(乙腈45-75%/0.05%氨水)纯化以得到呈黄色固体状的任意指定的外消旋-(5S,7S)-2-[环丙基(二氟)甲基]-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑(80mg,36%)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.42-7.38 (m, 3H), 7.24-7.22 (m, 2H), 6.08-5.92 (m, 1H), 5.48-5.44 (m, 1H), 3.67-3.57 (m, 1H), 2.97-2.87 (m, 1H), 1.81-1.75 (m, 1H), 0.86-0.82 (m, 2H), 0.72-0.70 (m, 2H)。LCMS R_T=0.921分钟,m/z=293.9[M+H]⁺。

[0405] LCMS(5至95%乙腈水溶液+0.03%三氟乙酸,历时1.5分钟)保留时间0.921分钟,ESI+实测值[M+H]=293.9。

[0406] 实施例14:方法13

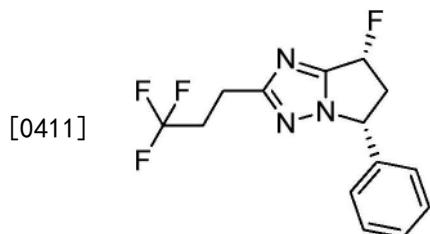


[0408] (5S,7S)-7-氟-5-苯基-2-丙基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑将(5S,7S)-2-溴-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑(100mg,0.35mmol)、双(二-叔丁基(4-二甲基氨基苯基)膦)二氯化钯(II)(25mg,0.04mmol)、n-丙基硼酸(37mg,0.43mmol)和碳酸铯(347mg,1.06mmol)在1,4-二噁烷(2mL)和水(0.35mL)中的混合物在80℃下在氮气氛下加热16h。冷却后,混合物用水(10mL)稀释并用二氯甲烷(2x20mL)萃取。合并的有机层用盐水(15mL)洗涤,经硫酸钠干燥并在减压下浓缩。残留物通过RP-HPLC(乙腈43-53%/0.05%氢氧化氨水溶液)纯化以得到呈白色固体状的任意指定的(5S,7S)-7-氟-

5-苯基-2-丙基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑(6.2mg,7%)。¹H NMR(400MHz, CD₃OD) δ7.41-7.35(m,3H), 7.22-7.19(m,2H), 6.09-5.92(m,1H), 5.50-5.46(m,1H), 3.75-3.62(m,1H), 2.75-2.64(m,3H), 1.79-1.69(m,2H), 0.94(t,J=7.6Hz,3H)。LCMS R_T=1.689分钟,m/z=246.2[M+H]⁺。

[0409] LCMS(10至80%乙腈/水+0.1%氨水,历时3.0分钟)保留时间1.689分钟,ESI+实测值[M+H]=246.2。

[0410] 实施例15:方法14

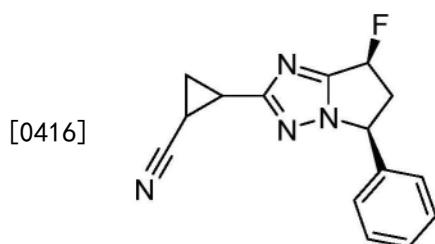


[0412] (5R,7R)-7-氟-5-苯基-2-(3,3,3-三氟丙基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑

[0413] 将(5R,7R)-2-溴-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑(50mg,0.18mmol)、RuPhos-Pd-G2(14mg,0.02mmol)、3,3,3-三氟丙烷-1-三氟硼酸钾(54mg,0.27mmol)、碳酸铯(173mg,0.53mmol)在甲苯(3mL)和水(0.3mL)中的混合物在100℃下在氮气氛下加热24h,然后在减压下浓缩。然后残留物用水(15mL)稀释并用乙酸乙酯(3x15mL)萃取。合并的有机层用盐水(20mL)洗涤,经硫酸钠干燥并在减压下浓缩。残留物通过RP-HPLC(乙腈40-70%/0.05%氢氧化氨水溶液)纯化以得到呈白色固体状的任意指定的(5R,7R)-7-氟-5-苯基-2-(3,3,3-三氟丙基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑(23.8mg,44%)。¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ7.41-7.37(m,3H), 7.23-7.21(m,2H), 6.04-5.89(m,1H), 5.40-5.36(m,1H), 3.61-3.55(m,1H), 3.06-3.02(m,2H), 2.95-2.85(m,1H), 2.64-2.59(m,2H)。LCMS R_T=0.892分钟,m/z=299.9[M+H]⁺。

[0414] LCMS(5至95%乙腈/水+0.03%三氟乙酸,历时1.5分钟)保留时间0.892分钟,ESI+实测值[M+H]=299.9。

[0415] 实施例16:方法15



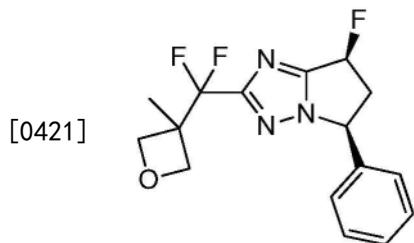
[0417] 反式-2-[(5S,7S)-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]环丙腈

[0418] 将(5S,7S)-2-溴-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑(100mg,0.35mmol)、(2-氰基环丙基)-三氟硼酸钾(92mg,0.53mmol)、CataCXium A-Pd-G2(24mg,0.04mmol)和氟化铯(161mg,1.06mmol)在1,4-二噁烷(3mL)和水(0.3mL)中的混合物在90℃下在氮气氛下加热15h。冷却后,混合物用水(20mL)稀释并用乙酸乙酯(3x15mL)萃

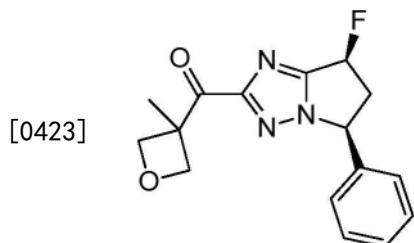
取。将合并的有机层在减压下浓缩。残留物通过RP-HPLC(乙腈30-60%/0.05%氢氧化氨水溶液)纯化以得到呈白色固体状的任意指定的反式-2-[*(5S,7S)*-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]环丙腈(8mg,8%)。¹H NMR(400MHz,CDCl₃)δ7.42-7.39(m,3H),7.24-7.22(m,2H),6.00-5.84(m,1H),5.38-5.34(m,1H),3.64-3.56(m,1H),2.92-2.72(m,2H),2.01-1.94(m,1H),1.67-1.62(m,2H)。LCMS R_T=0.822分钟,m/z=269.0 [M+H]⁺。

[0419] LCMS(5至95%乙腈/水+0.03%三氟乙酸,历时1.5分钟)保留时间0.822分钟,ESI+实测值[M+H]=269.0。

[0420] 实施例17:方法16

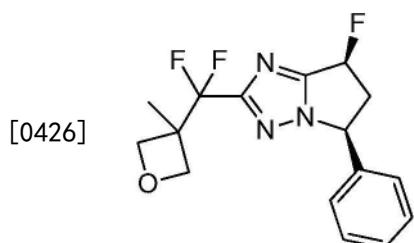


[0422] (*5S,7S*)-2-[二氟-(3-甲基氧杂环丁-3-基)甲基]-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑



[0424] 步骤1:(*5S,7S*)-2-[二氟-(3-甲基氧杂环丁-3-基)甲基]-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑

[0425] 在氮气氛下向(*5S,7S*)-2-溴-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑(300mg,1.06mmol)和N-甲氧基-N,3-二甲基-氧杂环丁烷-3-甲酰胺(338mg,2.13mmol)在四氢呋喃(10mL)中的冷却(-78℃)溶液中加入正丁基锂(2.5M于己烷中,1.28mL,3.19mmol)。加入后,将混合物在-78℃下搅拌1h,然后通过加入饱和氯化铵水溶液(20mL)淬灭。所得混合物用乙酸乙酯(3x15mL)萃取。将合并的有机层在减压下浓缩并将残留物通过RP-HPLC(乙腈30-60%/0.05%氢氧化氨水溶液)纯化以得到呈粉红色固体状的(*5S,7S*)-2-[二氟-(3-甲基氧杂环丁-3-基)甲基]-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑(190mg,59%),其原样用于下一步骤。



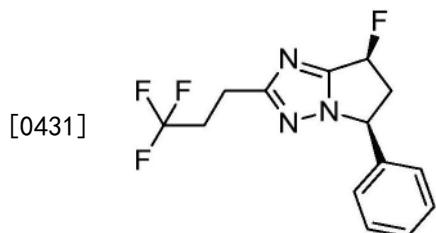
[0427] 步骤2:(*5S,7S*)-2-[二氟-(3-甲基氧杂环丁-3-基)甲基]-7-氟-5-苯基-6,7-二

氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑

[0428] 将(5S,7S)-2-[二氟-(3-甲基氧杂环丁-3-基)甲基]-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑(47mg,0.16mmol)在双(2-甲氧基乙基)氨基三氟化硫(3.0mL)中的混合物在80℃下加热2h。冷却后,混合物用二氯甲烷(5mL)、然后冰水(10mL)稀释。所得混合物用二氯甲烷(3x10mL)萃取。合并的有机层经无水硫酸钠干燥并在减压下浓缩。残留物通过RP-HPLC(乙腈39-59%/10mM碳酸氢铵水溶液)纯化以得到呈棕色油状的任意指定的(5S,7S)-2-[二氟-(3-甲基氧杂环丁-3-基)甲基]-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑(15.7mg,31%)。¹H NMR(400MHz,CD₃OD) δ 7.40-7.36(m,3H), 7.21-7.19(m,2H), 6.14-6.11(m,0.5H), 6.00-5.97(m,0.5H), 5.61-5.54(m,1H), 5.01-4.98(m,2H), 4.42-4.36(m,2H), 3.80-3.65(m,1H), 2.83-2.70(m,1H), 1.42(s,3H)。LCMS R_T=0.735分钟,m/z=324.1[M+H]⁺。

[0429] LCMS(5至95%乙腈/水+0.03%三氟乙酸,历时1.5分钟)保留时间0.735分钟,ESI+实测值[M+H]=324.1。

[0430] 实施例18:方法18

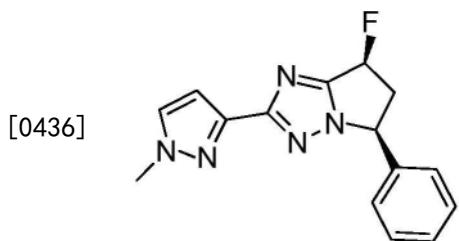


[0432] (5S,7S)-7-氟-5-苯基-2-(3,3,3-三氟丙基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑

[0433] 将(5S,7S)-2-溴-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑(50mg,0.18mmol)、RuPhos-Pd-G2(14mg,0.02mmol)、3,3,3-三氟丙烷-1-三氟硼酸钾(54mg,0.27mmol)、碳酸铯(173mg,0.53mmol)在甲苯(3mL)和水(0.3mL)中的混合物在100℃下在氮气氛下加热24h,然后在减压下浓缩。然后残留物用水(15mL)稀释并用乙酸乙酯(3x15mL)萃取。合并的有机层用盐水(20mL)洗涤,经硫酸钠干燥并在减压下浓缩。残留物通过RP-HPLC(乙腈40-70%/0.05%氢氧化氨水溶液)纯化以得到呈白色固体状的任意指定的(5S,7S)-7-氟-5-苯基-2-(3,3,3-三氟丙基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑(19mg,34%)。¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ 7.42-7.36(m,3H), 7.23-7.21(m,2H), 6.04-5.88(m,1H), 5.40-5.36(m,1H), 3.63-3.59(m,1H), 3.06-3.02(m,2H), 2.95-2.85(m,1H), 2.64-2.57(m,2H)。LCMS R_T=0.891分钟,m/z=299.9[M+H]⁺。

[0434] LCMS(5至95%乙腈/水+0.03%三氟乙酸,历时1.5分钟)保留时间0.891分钟,ESI+实测值[M+H]=299.9。

[0435] 实施例19:方法19

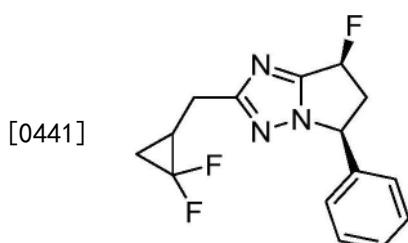


[0437] (5S,7S)-7-氟-2-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑

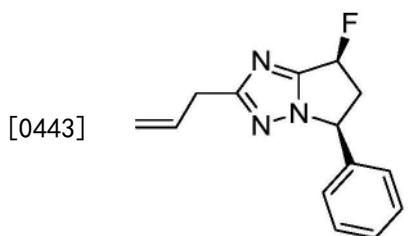
[0438] 将(5S,7S)-2-溴-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑(25mg,0.09mmol)、1-甲基-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊-2-基)-1h-吡唑(0.01mL,0.18mmol)、1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁二氯化钯(6mg,0.01mmol)和碳酸钾(37mg,0.27mmol)在1,2-二甲氧基乙烷(1mL)和水(0.2mL)中的混合物在120℃下在微波条件下加热0.5h并用水(5mL)稀释。混合物用乙酸乙酯(3x5mL)萃取。合并的有机层用盐水(2x5mL)洗涤,经硫酸钠干燥并在减压下浓缩。残留物通过RP-HPLC(乙腈30-60%/0.05%氢氧化氨水溶液)纯化以得到呈淡粉红色固体状的任意指定的(5S,7S)-7-氟-2-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑(6mg,24%)。¹H NMR(400MHz,CD₃OD)δ7.49(d,J=2.0Hz,1H),7.46-7.34(m,3H),7.33-7.20(m,2H),6.82(d,J=2.4Hz,1H),6.25-5.99(m,1H),5.66-5.59(m,1H),4.15(s,3H),3.81-3.71(m,1H),2.85-2.74(m,1H)。LCMS R_T=1.621分钟,m/z=284.2[M+H]⁺。

[0439] LCMS(10至80%乙腈/水+0.1%氨水,历时3.0分钟)保留时间1.621分钟,ESI+实测值[M+H]=284.2。

[0440] 实施例20:方法20



[0442] (5S,7S)-2-[(2,2-二氟环丙基)甲基]-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑

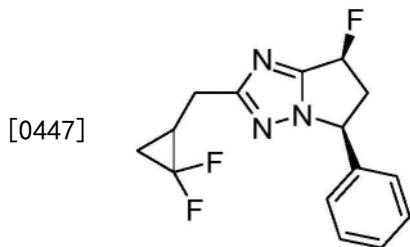


[0444] 步骤1:(5S,7S)-2-烯丙基-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑

[0445] 将(5S,7S)-2-溴-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑(150mg,0.53mmol)、烯丙基硼酸频哪醇酯(179mg,1.06mmol)、RuPhos-Pd-G2(41mg,0.05mmol)、碳酸铯(520mg,1.60mmol)在1,4-二噁烷(5mL)和水(1mL)中的混合物在100℃下

在氮气氛下加热12h,然后在减压下浓缩。残留物用水(30mL)稀释并用乙酸乙酯(3x15mL)萃取。将合并的有机层在减压下浓缩。残留物通过制备型TLC(35%乙酸乙酯/石油醚 $R_f=0.4$)纯化以得到呈无色油状的(5S,7S)-2-烯丙基-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑(90mg,70%)。LCMS $R_T=0.733$ 分钟, $m/z=244.1[M+H]^+$ 。

[0446] LCMS(5至95%乙腈/水+0.03%三氟乙酸,历时1.5分钟)保留时间0.733分钟,ESI+实测值 $[M+H]=244.1$ 。

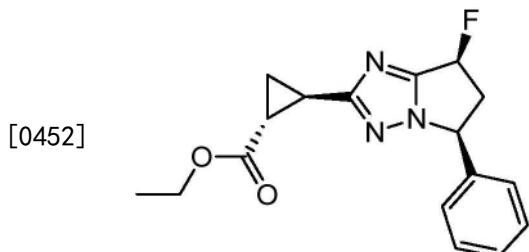


[0448] 步骤2:(5S,7S)-2-[(2,2-二氟环丙基)甲基]-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑

[0449] 向(5S,7S)-2-烯丙基-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑(50mg,0.21mmol)在甲苯(1mL)中的溶液中加入苄基三乙基氯化铵(6mg,0.02mmol)和[氯(二氟)甲基]三甲基硅烷(98mg,0.62mmol)。将混合物在110°C下在微波条件下加热4h并用水(10mL)稀释。所得混合物用乙酸乙酯(3x10mL)萃取。将合并的有机层在减压下浓缩并将残留物通过RP-HPLC(乙腈35-65%/0.05%氢氧化氨水溶液)纯化以得到呈白色固体状的任意指定的(5S,7S)-2-[(2,2-二氟环丙基)甲基]-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑(10.7mg,17%)。 1H NMR(400MHz,CDCl₃) δ 7.41-7.36(m,3H),7.24-7.22(m,2H),6.05-5.89(m,1H),5.41-5.37(m,1H),3.63-3.55(m,1H),3.06-3.03(m,1H),2.85-2.81(m,2H),2.01-2.00(m,1H),1.50-1.46(m,1H),1.16-1.11(m,1H)。LCMS $R_T=1.775$ 分钟, $m/z=294.1[M+H]^+$ 。

[0450] LCMS(10至80%乙腈/水+0.1%氨水,3.0分钟)保留时间:1.775分钟,ESI+实测值 $[M+H]=294.1$ 。

[0451] 实施例21:方法21



[0453] 外消旋-(1R,2R)-2-[(5S,7S)-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]环丙烷甲酸乙酯

[0454] 向重氮乙酸乙酯(0.85g,7.42mmol)在甲苯(20mL)中的溶液中加入(5S,7S)-7-氟-5-苯基-2-乙烯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑(170mg,0.74mmol)。将反应混合物在110°C下加热12h并在减压下浓缩。残留物首先通过制备型TLC(40%乙酸乙酯/石油醚, $R_f=0.3&0.4$)纯化,然后通过RP-HPLC(乙腈5-55%/0.05%氢氧化氨水溶液)纯化以得到呈无色油状的任意指定的外消旋-(1R,2R)-2-[(5S,7S)-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡

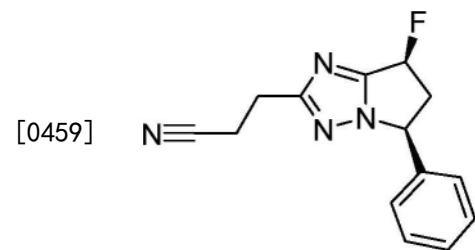
咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]环丙烷甲酸乙酯(120mg,50%)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.39-7.36(m, 3H), 7.23-7.20(m, 2H), 5.99-5.96(m, 0.5H), 5.85-5.82(m, 0.5H), 5.35-5.31(m, 1H), 4.17-4.11(m, 2H), 3.58-3.48(m, 1H), 2.90-2.80(m, 1H), 2.65-2.63(m, 1H), 2.22-2.15(m, 1H), 1.58-1.55(m, 2H), 1.27-1.23(m, 3H)。LCMS R_T=0.890分钟,m/z=316.0[M+H]⁺。

[0455] LCMS(5至95%乙腈/水+0.03%三氟乙酸,历时1.5分钟)保留时间0.890分钟,ESI+实测值[M+H]=316.0。

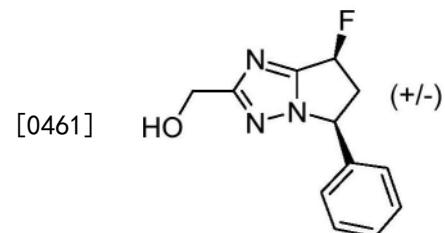
[0456] 呈无色油状的任意指定的外消旋-(1R,2S)-2-[(5S,7S) -7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]环丙烷甲酸乙酯(30mg,13%)。¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 7.46-7.32(m, 3H), 7.25-7.17(m, 2H), 6.10-6.04(m, 0.5H), 5.96-5.90(m, 0.5H), 5.54-5.47(m, 1H), 4.01-3.93(m, 1H), 3.93-3.87(m, 1H), 3.75-3.59(m, 1H), 2.78-2.62(m, 1H), 2.61-2.53(m, 1H), 2.18-2.10(m, 1H), 1.80-1.72(m, 1H), 1.50-1.41(m, 1H), 1.13-1.04(m, 3H)。LCMS R_T=0.730分钟,m/z=316.1[M+H]⁺。

[0457] LCMS(5至95%乙腈/水+0.03%三氟乙酸,历时1.5分钟)保留时间0.730分钟,ESI+实测值[M+H]=316.1。

[0458] 实施例22:方法22



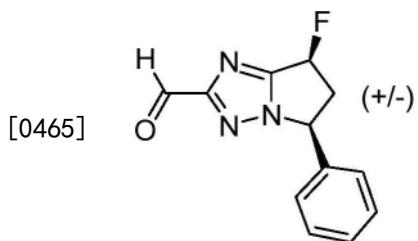
[0460] 3-((5S,7S)-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基)丙腈



[0462] 步骤1:外消旋-(5S,7S)-(7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基)甲醇

[0463] 向外消旋-(5S,7S)-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-甲酸乙酯(520mg,1.89mmol,1.0当量)在冷却至0℃的乙醇(10mL)中的溶液中加入硼氢化锂(2M于四氢呋喃中,5.66mL,11.33mmol,6.0当量)。移除冰浴,并将混合物在室温下搅拌6h。在此之后,将反应混合物倒入5%柠檬酸水溶液(100mL)中。混合物用乙酸异丙酯(3x50mL)萃取。合并的有机物用盐水洗涤,经硫酸钠干燥,并浓缩以得到呈白色固体状的外消旋-(5S,7S)-(7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基)甲醇,其不经进一步纯化即使用(428mg,97%收率)。

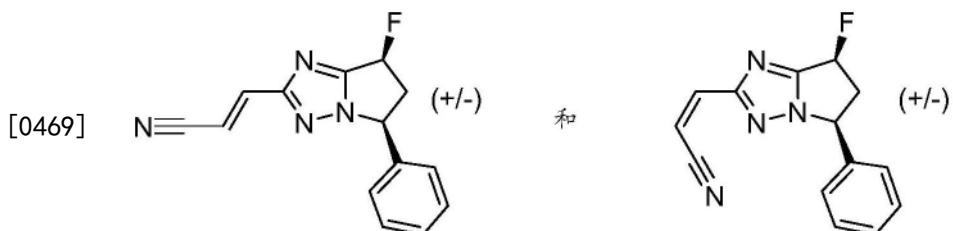
[0464] LCMS(5至95%乙腈/水+0.1%甲酸,历时2分钟)保留时间0.88分钟,ESI+实测值[M+H]=234。



[0466] 步骤2: 外消旋- (5S,7S) -7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-甲醛

[0467] 向外消旋- (5S,7S) - (7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基) 甲醇 (420mg, 1.8mmol, 1.0当量) 在二氯甲烷 (8mL) 中的溶液中加入Dess-Martin高碘烷 (866mg, 1.98mmol, 1.1当量)。将混合物在室温下搅拌2h。在此之后, 将其用二氯甲烷 (75mL) 稀释, 用100mL 1:1 10% NaHCO₃水溶液/20% Na₂S₂O₃淬灭并在室温下搅拌30分钟。分离各层, 并将二氯甲烷层用盐水洗涤, 经硫酸钠干燥并浓缩以得到呈黄色残留物形式的外消旋- (5S,7S) -7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-甲醛, 其不经进一步纯化即用于下一步骤 (410mg, 98% 收率)。

[0468] LCMS (5至95% 乙腈/水+0.1% 甲酸, 历时2分钟) 保留时间1.04分钟, ESI+实测值 [M+H]⁺ = 232。

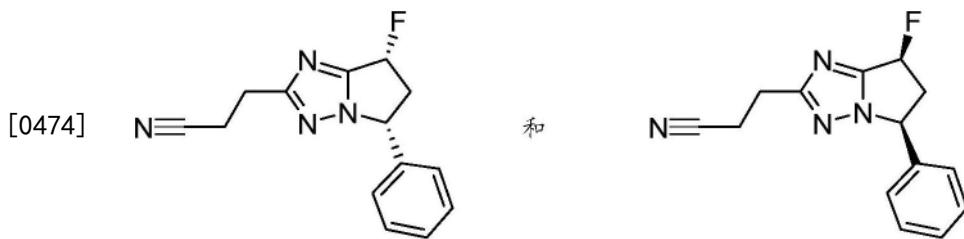


[0470] 步骤3: (E) -外消旋- (5S,7S) -3- (7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基) 丙-2-烯腈和 (Z) -外消旋- (5S,7S) -3- (7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基) 丙-2-烯腈

[0471] 向氰基甲基膦酸二乙酯 (0.324mL, 354mg, 2.0mmol, 1.1当量) 在四氢呋喃 (10mL) 中的溶液中加入叔丁醇钾 (1M于四氢呋喃中, 1.9mL, 1.9mmol, 1.05当量)。将所得混合物在室温下搅拌1h, 然后向其中加入四氢呋喃 (10mL) 中的外消旋- (5S,7S) -7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-甲醛 (420mg, 1.82mmol, 1.0当量)。将所得混合物在室温下搅拌16h。在此之后, 反应用5% 柠檬酸水溶液 (75mL) 淬灭并用乙酸异丙酯 (3x50mL) 萃取。合并的有机物用饱和NaHCO₃、水和盐水洗涤, 经硫酸钠干燥并浓缩。所得残留物通过柱色谱 (硅胶, 100-200目, 0至100% 乙酸异丙酯/庚烷) 纯化以得到 (E) -外消旋- (5S,7S) -3- (7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基) 丙-2-烯腈 (155mg, 34% 收率) 和 (Z) -外消旋- (5S,7S) -3- (7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基) 丙-2-烯腈 (90mg, 20% 收率)。

[0472] (E) 异构体: LCMS (5至95% 乙腈/水+0.1% 甲酸, 历时2分钟) 保留时间1.16分钟, ESI+实测值 [M+H]⁺ = 255。

[0473] (Z) 异构体: LCMS (5至95% 乙腈/水+0.1% 甲酸, 历时2分钟) 保留时间1.11分钟, ESI+实测值 [M+H]⁺ = 255。



[0475] 步骤4:3-((5R,7R)-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基)丙腈和3-((5S,7S)-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基)丙腈

[0476] 向(Z)-外消旋-(5S,7S)-3-(7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基)丙-2-烯腈在四氢呋喃(5mL)和乙醇(5mL)中的溶液中加入硼氢化钠(80mg, 2.1mmol, 6.0当量)。将混合物在50℃下搅拌3h。在此之后,将混合物通过硅胶塞过滤,用乙酸异丙酯洗脱,并浓缩。残留物通过柱色谱(硅胶,100-200目,0至100%乙酸异丙酯/庚烷)纯化以得到呈白色固体状的外消旋-(5S,7S)-3-(7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基)丙腈(60mg,66%收率)。该外消旋物质通过手性SFC进一步分离得到任意指定的:

[0477] 3-((5R,7R)-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基)丙腈

[0478] (峰1,SFC分析保留时间=0.73分钟,Whelk-01(S,S),等度15%MeOH+0.1%NH₄OH,2.5分钟方法)(19.1mg,21%),呈白色固体状。¹H NMR(400MHz,DMSO-d6) δ7.45-7.30(m,3H),7.26-7.15(m,2H),6.14(ddd,J=57.0,7.1,1.7Hz,1H),5.66-5.52(m,1H),3.77-3.59(m,1H),3.06-2.95(m,2H),2.94-2.81(m,2H),2.70-2.56(m,1H)。LC-MS R_T=3.78分钟,m/z=257.1(M+H)⁺。

[0479] LCMS(5至95%乙腈/水+0.1%甲酸,历时10分钟)保留时间3.78分钟,ESI+实测值[M+H]=257.1。

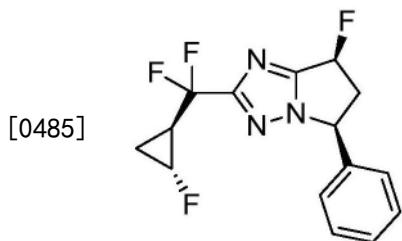
[0480] 3-((5S,7S)-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基)丙腈

[0481] (峰2,SFC分析保留时间=0.86分钟,Whelk-01(S,S),等度15%MeOH+0.1%NH₄OH,2.5分钟方法)(21.0mg,23%),呈白色固体状。¹H NMR(400MHz,DMSO-d6) δ7.47-7.29(m,3H),7.26-7.13(m,2H),6.14(ddd,J=57.0,7.1,1.7Hz,1H),5.59(ddd,J=8.3,7.1,2.8Hz,1H),3.79-3.57(m,1H),3.06-2.94(m,2H),2.93-2.81(m,2H),2.73-2.54(m,1H)。LC-MS R_T=3.78分钟,m/z=257.1(M+H)⁺。

[0482] LCMS(5至95%乙腈/水+0.1%甲酸,历时10分钟)保留时间3.78分钟,ESI+实测值[M+H]=257.1。

[0483] SFC条件(制备型):柱:Whelk 0-1(S,S)150×21.2mm I.D.,5um流动相:A:CO₂ B:甲醇,等度20%甲醇持续25分钟,流速:80mL/分钟,柱温40℃。

[0484] 实施例23:方法23

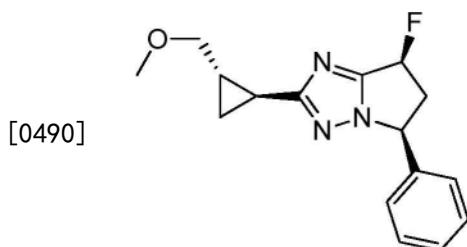


[0486] (5S,7S)-2-[二氟-(外消旋-(1R,2R)-2-氟环丙基)甲基]-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑

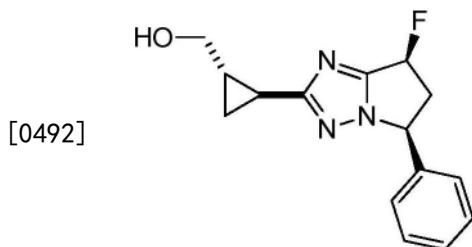
[0487] 将(反式-2-氟环丙基)-[(5S,7S)-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]甲酮(44mg,0.15mmol)在二乙基氨基三氟化硫(2.0g,12.41mmol)中的混合物在50℃下加热24h,然后缓慢加入到饱和碳酸氢钠水溶液(20mL)中。所得混合物用二氯甲烷(3x30mL)萃取。合并的有机层用盐水(20mL)洗涤,经硫酸钠干燥并在减压下浓缩。残留物通过RP-HPLC(乙腈40-70%/0.05%氢氧化氨水溶液)纯化以得到粗产物,其通过制备型TLC(40%乙酸乙酯/石油醚, $R_f=0.5$)进一步纯化以得到呈白色固体状的任意指定的(5S,7S)-2-[二氟-(外消旋-(1R,2R)-2-氟环丙基)甲基]-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑(7.2mg,15%)。 ^1H NMR(400MHz,CDCl₃) δ 7.44-7.39(m,3H),7.26-7.24(m,2H),6.10-6.08(m,1H),5.50-5.45(m,1H),4.92-4.75(m,1H),3.69-3.58(m,1H),3.00-2.90(m,1H),2.31-2.25(m,1H),1.43-1.36(m,1H),1.24-1.19(m,1H)。LCMS $R_T=1.931$ 分钟,m/z=312.1[M+H]⁺。

[0488] LCMS(10至80%乙腈/水+0.05%氢氧化铵,历时3分钟)保留时间1.931分钟,ESI+实测值[M+H]=312.1。

[0489] 实施例24:方法24



[0491] (5S,7S)-7-氟-5-苯基-2-[外消旋-(1R,2R)-2-(甲氧基甲基)环丙基]-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑

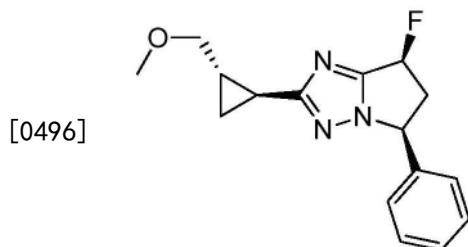


[0493] 步骤1:(反式-2-((5S,7S)-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基)环丙基)甲醇

[0494] 在0℃下向外消旋-(1R,2R)-2-[(5S,7S)-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]环丙烷甲酸乙酯(60mg,0.19mmol)在四氢呋喃(2mL)中的冷却溶液

中加入氢化锂铝(14mg, 0.38mmol)。加入后, 将混合物在0℃下搅拌1h并通过加入水(0.05mL)淬灭。所得混合物用乙酸乙酯(10mL)稀释。分离的有机层经硫酸钠干燥并在减压下浓缩。残留物通过制备型TLC(50%乙酸乙酯/石油醚, $R_f=0.4$)纯化以得到呈白色固体状的任意指定的外消旋-(1R,2R)-2-[(5S,7S)-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]环丙基甲醇(45mg, 87%)。 ^1H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 7.45-7.33 (m, 3H), 7.27-7.20 (m, 2H), 6.07-6.05 (m, 0.5H), 5.93-5.90 (m, 0.5H), 5.50-5.43 (m, 1H), 3.76-3.55 (m, 2H), 3.52-3.44 (m, 1H), 2.78-2.63 (m, 1H), 1.99-1.94 (m, 1H), 1.70-1.58 (m, 1H), 1.18-1.12 (m, 1H), 1.02-0.94 (m, 1H)。LCMS $R_T=0.654$ 分钟, $m/z=274.1$ [M+H]⁺。

[0495] LCMS(5至95%乙腈/水+0.03%三氟乙酸, 历时1.5分钟)保留时间0.654分钟, ESI+实测值[M+H]⁺=274.1。

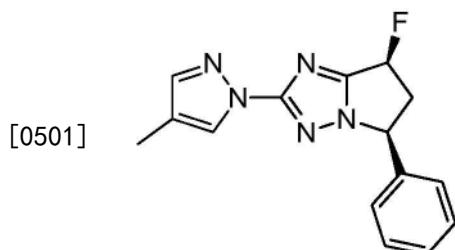


[0497] 步骤2: (5S,7S)-7-氟-5-苯基-2-[外消旋-(1R,2R)-2-(甲氧基甲基)环丙基]-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑

[0498] 在0℃下向外消旋-(1R,2R)-2-[(5S,7S)-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]环丙基甲醇(45mg, 0.16mmol)在四氢呋喃(2mL)中的冷却溶液中加入氢化钠(60%, 13mg, 0.33mmol)。将混合物在0℃下搅拌2分钟, 然后加入碘甲烷(47mg, 0.33mmol)。加入后, 将混合物在0℃下搅拌1h并通过加入水(5mL)淬灭。所得混合物用乙酸乙酯(2x5mL)萃取。合并的有机层经硫酸钠干燥并在减压下浓缩。残留物通过RP-HPLC(乙腈24-54%/0.05%氢氧化氨水溶液)纯化以得到呈白色固体状的任意指定的(5S,7S)-7-氟-5-苯基-2-[外消旋-(1R,2R)-2-(甲氧基甲基)环丙基]-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑(9.9mg, 21%)。 ^1H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 7.40-7.29 (m, 3H), 7.20-7.17 (m, 2H), 6.03-6.01 (m, 0.5H), 5.89-5.86 (m, 0.5H), 5.45-5.39 (m, 1H), 3.71-3.56 (m, 1H), 3.47-3.41 (m, 1H), 3.30 (s, 3H), 3.30-3.24 (m, 1H), 2.72-2.59 (m, 1H), 1.96-1.91 (m, 1H), 1.66-1.54 (m, 1H), 1.18-1.08 (m, 1H), 0.98-0.90 (m, 1H)。LCMS $R_T=0.724$ 分钟, $m/z=288.2$ [M+H]⁺。

[0499] LCMS(5至95%乙腈/水+0.03%三氟乙酸, 历时1.5分钟)保留时间0.724分钟, ESI+实测值[M+H]⁺=288.2。

[0500] 实施例25:方法25

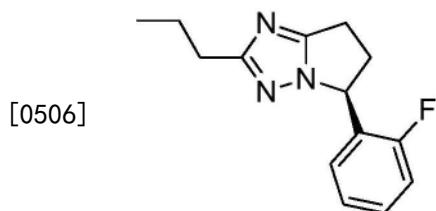


[0502] (5S,7S)-7-氟-2-(4-甲基-1H-吡唑-1-基)-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑

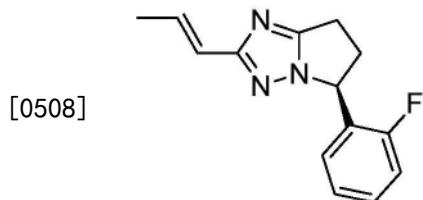
[0503] 将(5S,7S)-2-溴-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑(100mg,0.35mmol)、碘化亚铜(14mg,0.07mmol)、(1S,2S)-N¹,N²-二甲基环己烷-1,2-二胺(50mg,0.35mmol)、碳酸铯(346mg,1.06mmol)和4-甲基吡唑(291mg,3.54mmol)在1,4-二噁烷(2mL)中的混合物在密封管中在微波条件下在140℃下加热3分钟。过滤后,将滤液在减压下浓缩。残留物通过RP-HPLC(乙腈25-50%/0.05%氢氧化氨水溶液)纯化以得到呈黄色固体状的任意指定的(5S,7S)-7-氟-2-(4-甲基吡唑-1-基)-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑(8mg,8%)。¹H NMR(400MHz,CD₃OD)δ8.05(s,1H),7.57(s,1H),7.44-7.29(m,5H),6.18-6.02(m,1H),5.62-5.56(m,1H),3.78-3.85(m,1H),2.80-2.69(m,1H),2.14(s,3H)。LCMS R_T=0.710分钟,m/z=283.9[M+H]⁺。

[0504] LCMS(5至95%乙腈/水+0.03%三氟乙酸,历时1.5分钟)保留时间0.710分钟,ESI+实测值[M+H]=283.9。

[0505] 实施例26:方法26



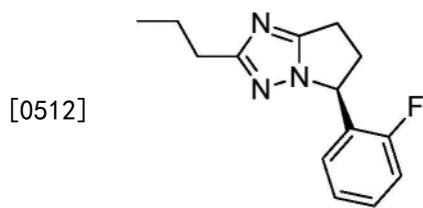
[0507] (S)-5-(2-氟苯基)-2-丙基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑



[0509] 步骤1:(S,E)-5-(2-氟苯基)-2-(丙-1-烯-1-基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑

[0510] 将(S)-2-溴-5-(2-氟苯基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑(20mg,0.07mmol)、1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁二氯化钯(5mg,0.01mmol)、4,4,5,5-四甲基-2-[(1E)-丙-1-烯-1-基]-1,3,2-二杂氧戊硼烷(24mg,0.14mmol)和碳酸铯(70mg,0.21mmol)在1,4-二噁烷(2mL)和水(0.4mL)中的混合物在100℃下在氮气氛下加热16h并在减压下浓缩。水性残留物用水(15mL)稀释并用乙酸乙酯(3x15mL)萃取。合并的有机层经硫酸钠干燥并在减压下浓缩以得到呈深色油状的粗(S)-5-(2-氟苯基)-2-[(E)-丙-1-烯基]-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑(40mg,粗物质,100%)。LCMS R_T=0.603分钟,m/z=244.1[M+H]⁺。

[0511] LCMS(5至95%乙腈/水+0.03%三氟乙酸,历时1.5分钟)保留时间0.603分钟,ESI+实测值[M+H]=244.1。

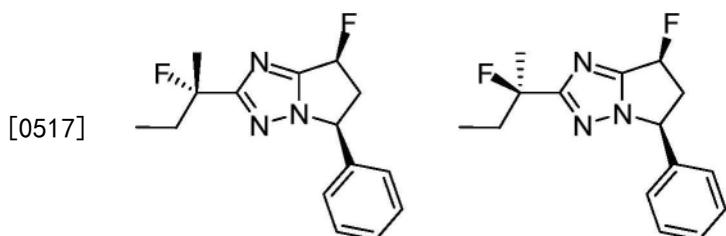


[0513] 步骤2: (S)-5-(2-氟苯基)-2-丙基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑

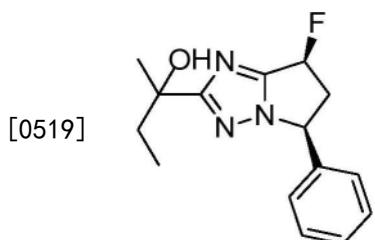
[0514] 将(S)-5-(2-氟苯基)-2-[(E)-丙-1-烯基]-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑(40mg,0.16mmol)和钯(10%碳载,175mg,0.16mmol)在甲醇(5mL)中的混合物在30℃下氢化(15psi)16h,然后过滤。将滤液在减压下浓缩并将残留物通过RP-HPLC(乙腈40-70%/0.05%氢氧化氨水溶液)纯化以得到呈白色固体状的任意指定的(S)-5-(2-氟苯基)-2-丙基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑(11.6mg,41%)。¹H NMR(400MHz,CD₃OD) δ 7.42-7.36(m,1H),7.21-7.07(m,3H),5.69-5.66(m,1H),3.29-3.22(m,1H),3.08-3.00(m,2H),2.67-2.58(m,3H),1.78-1.68(m,2H),0.94(t,J=7.2Hz,3H)。LCMS R_T=1.588分钟,m/z=246.1[M+H]⁺。

[0515] LCMS(10至80%乙腈/水+0.05%氢氧化氨,历时3分钟)保留时间1.588分钟,ESI+实测值[M+H]=246.1。

[0516] 实施例27和32:方法27



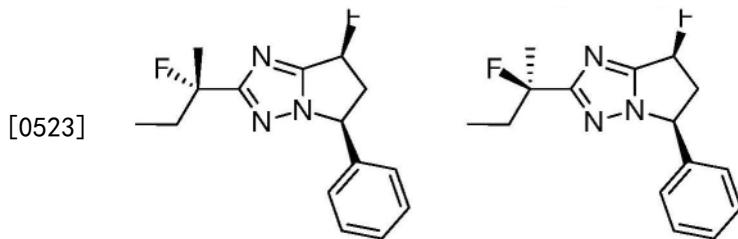
[0518] (5S,7S)-7-氟-5-苯基-2-[(S)-1-氟-1-甲基-丙基]-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑和(5S,7S)-7-氟-5-苯基-2-[(R)-1-氟-1-甲基-丙基]-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑



[0520] 步骤1:2-((5S,7S)-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基)丁-2-醇

[0521] 在0℃下在氮气氛下向1-[(5S,7S)-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]丙-1-酮(89mg,0.34mmol)在四氢呋喃(5mL)中的溶液中滴加甲基溴化镁(3.0M于乙醚中,0.46mL,1.37mmol)。加入后,将所得混合物在0℃下搅拌1h并通过加入饱和氯化铵水溶液(10mL)淬灭。混合物用乙酸乙酯(3x10mL)萃取。将合并的有机层在减压下浓缩并将残留物通过制备型TLC(50%乙酸乙酯/石油醚,R_f=0.6)纯化以得到呈黄色油状的2-((5S,7S)-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基)丁-2-醇(60mg,64%)。LCMS R_T=0.579分钟,m/z=276.1(M+H)⁺。

[0522] LCMS(5至95%乙腈/水+0.03%三氟乙酸,历时1.5分钟)保留时间0.579分钟,ESI+实测值[M+H]=276.1。



[0524] 步骤2: (5S,7S)-7-氟-5-苯基-2-[(S)-1-氟-1-甲基-丙基]-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑和(5S,7S)-7-氟-5-苯基-2-[(R)-1-氟-1-甲基-丙基]-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑

[0525] 在0℃下在氮气氛下向2-[(5S,7S)-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]丁-2-醇(60mg,0.22mmol)在二氯甲烷(10mL)中的溶液中加入二乙基氨基三氟化硫(0.14mL,1.09mmol)。将混合物在25℃下搅拌2h,然后通过加入饱和碳酸氢钠水溶液(10mL)淬灭。所得混合物用二氯甲烷(3x20mL)萃取。将合并的有机层在减压下浓缩并将残留物通过制备型TLC(50%乙酸乙酯/石油醚, $R_f=0.3$)纯化以得到呈白色固体状的粗(5S,7S)-7-氟-2-(1-氟-1-甲基-丙基)-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑(80mg,128%)。外消旋物质(80mg)通过手性SFC进一步纯化以得到任意指定的:

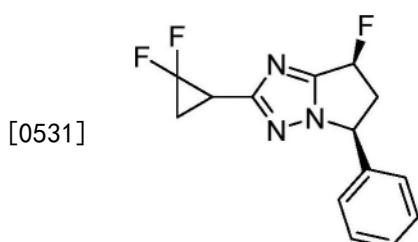
[0526] 呈白色固体状的(5S,7S)-7-氟-5-苯基-2-[(S)-1-氟-1-甲基-丙基]-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑(峰1,保留时间=2.008分钟)(26mg,32%)。 ^1H NMR(400MHz,CD₃OD) δ 7.42-7.35(m,3H),7.23-7.22(m,2H),6.13-5.97(m,1H),5.57-5.52(m,1H),3.79-3.69(m,1H),2.80-2.69(m,1H),2.13-2.02(m,2H),1.69(d,J=22.0Hz,3H),0.88(t,J=7.6Hz,3H)。LCMS $R_t=0.732$ 分钟,m/z=278.0[M+H]⁺。

[0527] LCMS(5至95%乙腈/水+0.03%三氟乙酸,历时1.5分钟)保留时间0.732分钟,ESI+实测值[M+H]=278.0。

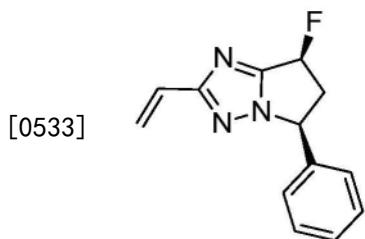
[0528] 呈白色固体状的(5S,7S)-7-氟-5-苯基-2-[(R)-1-氟-1-甲基-丙基]-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑(峰2,保留时间=2.589分钟)(24mg,29%)。 ^1H NMR(400MHz,CD₃OD) δ 7.43-7.35(m,3H),7.23-7.21(m,2H),6.14-5.97(m,1H),5.57-5.52(m,1H),3.79-3.65(m,1H),2.80-2.69(m,1H),2.13-2.02(m,2H),1.69(d,J=21.6Hz,3H),0.88(t,J=7.6Hz,3H)。LCMS $R_t=0.857$ 分钟,m/z=278.0[M+H]⁺。

[0529] LCMS(5至95%乙腈/水+0.03%三氟乙酸,历时1.5分钟)保留时间0.857分钟,ESI+实测值[M+H]=278.0。

[0530] SFC条件:柱:ChiralPak IC-3 150×4.6mm I.D.,3μm梯度:CO₂中的5%至40%的IPA(0.05%DEA),流速:2.5mL/分钟。柱温:40℃实施例28:方法28



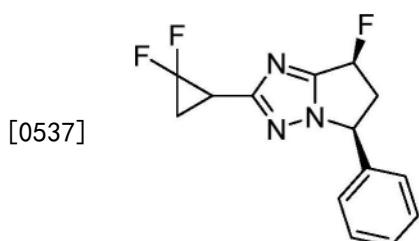
[0532] (5S,7S)-2-(2,2-二氟环丙基)-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑



[0534] 步骤1: (5S,7S)-7-氟-5-苯基-2-乙烯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑

[0535] 将(5S,7S)-2-溴-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑(150mg,0.53mmol)、乙烯基三氟硼酸钾(142mg,1.06mmol)、1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁二氯化钯(78mg,0.11mmol)和碳酸铯(520mg,1.60mmol)在1,4-二噁烷(30mL)和水(3mL)中的混合物在100℃下在氮气氛下加热16h。冷却后，混合物用水(30mL)稀释并用乙酸乙酯(3x15mL)萃取。合并的有机层经无水硫酸钠干燥并在减压下浓缩。残留物通过柱色谱(硅胶,100-200目,0至30%乙酸乙酯/石油醚)纯化以得到呈白色固体状的(5S,7S)-7-氟-5-苯基-2-乙烯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑(100mg,82%)。LCMS $R_T=0.606$ 分钟, $m/z=230.2[M+H]^+$ 。

[0536] LCMS(5至95%乙腈/水+0.03%三氟乙酸,历时1.5分钟)保留时间0.606分钟,ESI+实测值 $[M+H]=230.2$ 。



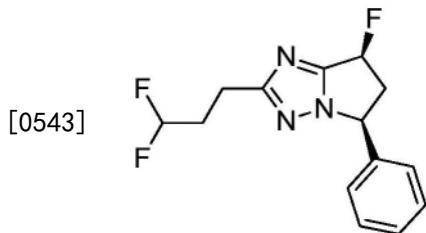
[0538] 步骤2: (5S,7S)-2-(2,2-二氟环丙基)-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并

[0539] [1,2-b][1,2,4]三唑

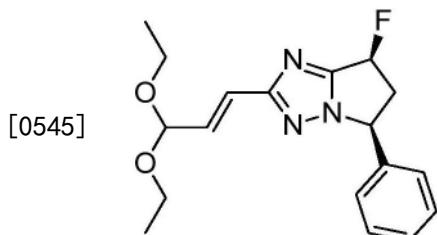
[0540] 将(5S,7S)-7-氟-5-苯基-2-乙烯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑(50mg,0.22mmol)、[氯(二氟)甲基]-三甲基硅烷(10mg,0.65mmol)和四丁基氯化铵(6mg,0.02mmol)在甲苯(1mL)中的混合物在110℃下在微波条件下加热4h,然后在减压下浓缩。残留物通过RP-HPLC(乙腈40-70%/0.05%碳酸氢铵水溶液)纯化以得到呈浅黄色固体状的任意指定的(5S,7S)-2-(2,2-二氟环丙基)-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑(28.3mg,46%)。 1H NMR(400MHz,CDCl₃) δ 7.42-7.38(m,3H),7.23-7.21(m,2H),6.06-5.89(m,1H),5.42-5.38(m,1H),3.62-3.55(m,1H),2.93-2.85(m,2H),2.18-2.10(m,1H),1.88-1.84(m,1H)。LCMS $R_T=0.826$ 分钟, $m/z=279.9[M+H]^+$ 。

[0541] LCMS(5至95%乙腈/水+0.03%三氟乙酸,历时1.5分钟)保留时间0.826分钟,ESI+实测值 $[M+H]=279.9$ 。

[0542] 实施例29:方法29



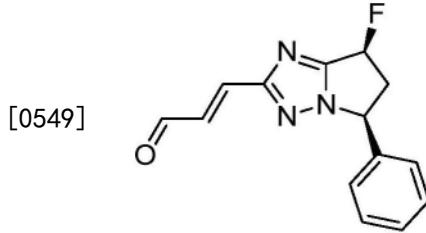
[0544] (5S,7S)-2-(3,3-二氟丙基)-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑



[0546] 步骤1: (5S,7S)-2-[(E)-3,3-二乙氧基丙-1-烯基]-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑

[0547] 将(5S,7S)-2-溴-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑(100mg,0.35mmol)和2-[(E)-3,3-二乙氧基丙-1-烯基]-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二杂氧戊硼烷(182mg,0.71mmol)、1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁二氯化钯(52mg,0.07mmol)和碳酸铯(347mg,1.06mmol)在1,4-二噁烷(2mL)和水(0.2mL)中的混合物在90℃下在氮气氛围下加热16h。通过过滤除去固体并将滤液在减压下浓缩以得到呈黄色油状的粗(5S,7S)-2-[(E)-3,3-二乙氧基丙-1-烯基]-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑(100mg,85%)。粗产物不经进一步纯化即用于下一步骤。LCMS $R_T=0.694$ 分钟, $m/z=332.2[M+H]^+$ 。

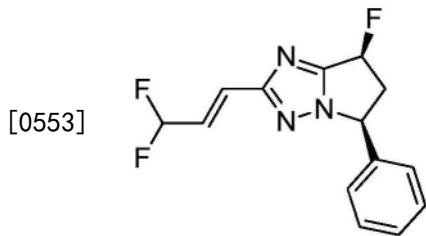
[0548] LCMS(5至95%乙腈/水+0.03%三氟乙酸,历时1.5分钟)保留时间0.694分钟,ESI+实测值 $[M+H]=332.2$ 。



[0550] 步骤2: (E)-3-[(5S,7S)-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]丙-2-烯醛

[0551] 将(5S,7S)-2-[(E)-3,3-二乙氧基丙-1-烯基]-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑(100mg,0.30mmol)和盐酸(12M,0.25mL,3.02mmol)在乙腈(5mL)中的混合物在25℃下搅拌1h,然后通过加入碳酸氢钠水溶液调节至pH=8。所得混合物用乙酸乙酯(3x20mL)萃取。将合并的有机层在减压下浓缩以得到呈棕色固体状的(E)-3-[(5S,7S)-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]丙-2-烯醛(70mg,90%)。LCMS $R_T=0.595$ 分钟, $m/z=258.1[M+H]^+$ 。

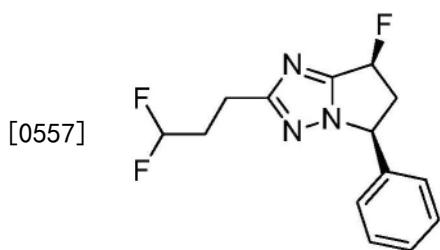
[0552] LCMS(5至95%乙腈/水+0.03%三氟乙酸,历时1.5分钟)保留时间0.595分钟,ESI+实测值 $[M+H]=258.1$ 。



[0554] 步骤3: (5S,7S)-2-[(E)-3,3-二氟丙-1-烯基]-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑

[0555] 在0℃下向(E)-3-[(5S,7S)-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]丙-2-烯醛(60mg,0.23mmol)在二氯甲烷(3mL)中的溶液中缓慢加入二乙基氨基三氟化硫(150mg,0.93mmol)。将反应混合物在0℃下搅拌2h,然后通过缓慢加入饱和碳酸氢钠水溶液(10mL)淬灭。混合物用二氯甲烷(3x20mL)萃取。合并的有机层用盐水(20mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥并在减压下浓缩。残留物通过制备型TLC(30%乙酸乙酯/石油醚, $R_f=0.3$)纯化以得到呈白色固体状的(5S,7S)-2-[(E)-3,3-二氟丙-1-烯基]-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑(50mg,77%)。LCMS $R_T=0.666$ 分钟, $m/z=280.1[M+H]^+$ 。

[0556] LCMS(5至95%乙腈/水+0.03%三氟乙酸,历时1.5分钟)保留时间0.666分钟,ESI+实测值 $[M+H]=280.1$ 。

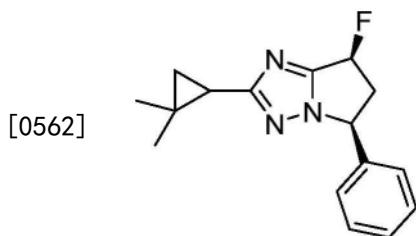


[0558] 步骤4: (5S,7S)-2-(3,3-二氟丙基)-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑

[0559] 将(5S,7S)-2-[(E)-3,3-二氟丙-1-烯基]-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑(50mg,0.18mmol)和钯(10%碳载,25mg)在甲醇(5mL)中的混合物在25℃下氢化(15psi)1h,然后过滤。将滤液在减压下浓缩并将残留物通过RP-HPLC(乙腈35-65%/0.05%氢氧化氨水溶液)纯化以得到呈白色固体状的任意指定的(5S,7S)-2-(3,3-二氟丙基)-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑(20mg,38%)。 1H NMR(400MHz,CD₃OD) δ 7.43-7.32(m,3H),7.23-7.22(m,2H),6.11-5.83(m,2H),5.50-5.48(m,1H),3.74-3.64(m,1H),2.92-2.88(m,2H),2.71-2.69(m,1H),2.28-2.23(m,2H)。LCMS $R_T=0.843$ 分钟, $m/z=281.9[M+H]^+$ 。

[0560] LCMS(5至95%乙腈/水+0.03%三氟乙酸,历时1.5分钟)保留时间0.587分钟,ESI+实测值 $[M+H]=281.9$ 。

[0561] 实施例30:方法30

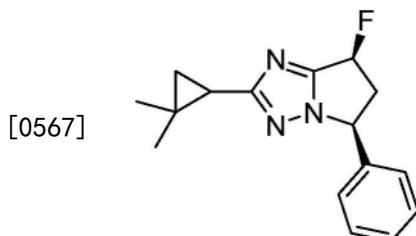


[0563] (5S,7S)-2-(2,2-二甲基环丙基)-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑



[0565] 步骤1: (2,2-二甲基环丙基)-三氟硼酸钾

[0566] 向2-(2,2-二甲基环丙基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂戊硼烷(200mg, 1.02mmol)在甲醇(4mL)中的溶液中加入氟化钾(558mg, 7.14mmol)在水(0.8mL)中的溶液。将混合物在25℃下搅拌16h,然后在减压下浓缩。残留物用乙腈(3x10mL)萃取。将合并的有机层浓缩并将残留物用石油醚(10mL)研磨。通过过滤收集所得固体以得到呈白色固体状的粗(2,2-二甲基环丙基)-三氟硼酸钾(60mg, 33%)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 0.95(s, 3H), 0.93(s, 3H), -0.10--0.12(m, 2H), -0.85--0.90(m, 1H)。

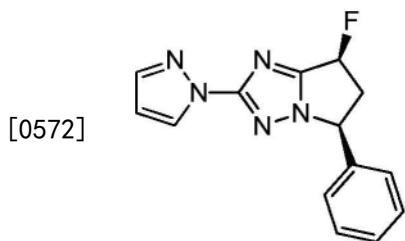


[0568] 步骤2: (5S,7S)-2-(2,2-二甲基环丙基)-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑

[0569] 将(5S,7S)-2-溴-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑(50mg, 0.18mmol)、RuPhos-Pd-G2(14mg, 0.02mmol)、(2,2-二甲基环丙基)-三氟硼酸钾(47mg, 0.27mmol)、碳酸铯(173mg, 0.53mmol)在甲苯(2mL)和水(0.2mL)中的混合物在100℃下在氮气氛围下加热24h并在减压下浓缩。残留物用水(15mL)稀释并用乙酸乙酯(3x15mL)萃取。将合并的有机层在减压下浓缩。残留物通过RP-HPLC(乙腈45-75%/0.05%氢氧化氨水溶液)纯化以得到呈白色固体状的任意指定的(5S,7S)-2-(2,2-二甲基环丙基)-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑(26.2mg, 54%)。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ 7.38-7.35(m, 3H), 7.20-7.18(m, 2H), 6.01-5.85(m, 1H), 5.37-5.35(m, 1H), 3.58-3.51(m, 1H), 2.85-2.79(m, 1H), 1.97-1.94(m, 1H), 1.20(s, 3H), 1.18-1.15(m, 1H), 1.03(d, J=8.4Hz, 3H), 0.90-0.88(m, 1H)。LCMS R_T=0.889分钟, m/z=272.0[M+H]⁺。

[0570] LCMS(5至95%乙腈/水+0.03%三氟乙酸, 历时1.5分钟)保留时间0.889分钟, ESI+实测值[M+H]=272.0

[0571] 实施例31:方法31



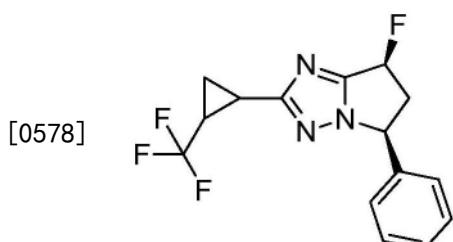
[0573] (5S,7S)-7-氟-5-苯基-2-(1H-吡唑-1-基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑

[0574] 将(5S,7S)-2-溴-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑(100mg,0.35mmol)、碘化亚铜(13mg,0.07mmol)、(1S,2S)-N¹,N²-二甲基环己烷-1,2-二胺(50mg,0.35mmol)、碳酸铯(346mg,1.06mmol)和吡唑(241mg,3.54mmol)在1,4-二噁烷(2mL)中的混合物在密封管中在微波条件下在140℃下加热3分钟,然后在减压下浓缩。残留物首先通过RP-HPLC(乙腈31-51%/0.05%氢氧化氨水溶液)纯化,然后通过SFC纯化以得到呈白色固体状的任意指定的(5S,7S)-7-氟-5-苯基-2-吡唑-1-基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑(保留时间=4.814分钟)(15mg,16%)。¹H NMR(400MHz,CD₃OD)δ8.30(d,J=2.4Hz,1H),7.75(s,1H),7.44-7.30(m,5H),6.55-6.54(m,1H),6.20-6.03(m,1H),5.62-5.58(m,1H),3.80-3.66(m,1H),2.82-2.70(m,1H)。LCMS R_T=0.809分钟,m/z=269.9[M+H]⁺。

[0575] LCMS(5至95%乙腈/水+0.03%三氟乙酸,历时1.5分钟)保留时间0.809分钟,ESI+实测值[M+H]=269.9。

[0576] SFC条件:柱:OD(250mm*30mm,5μm),流动相:A:CO₂ B:乙醇(0.1%NH₃H₂O)梯度:在5分钟内5%至40%的B并保持40%持续2.5分钟,然后5%的B持续2.5分钟。流速:60mL/分钟柱温35℃。

[0577] 实施例33:方法32



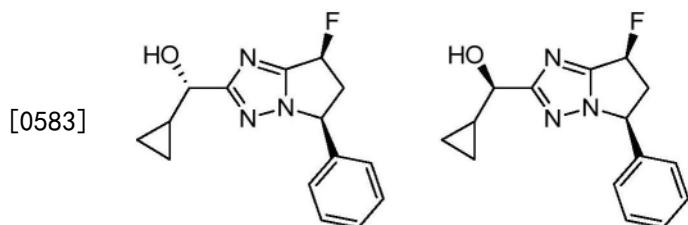
[0579] (5S,7S)-7-氟-5-苯基-2-(2-(三氟甲基)环丙基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑

[0580] 将(5S,7S)-2-溴-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑(200mg,0.71mmol)、二丁氧基-[2-(三氟甲基)环丙基]硼烷(226mg,0.85mmol)、甲烷磺酸(2-二环己基膦基-2',6'-二异丙氧基-1,1'-联苯基)[2-(2'-氨基-1,1'-联苯基)]钯(ii)(59mg,0.07mmol)和碳酸铯(693mg,2.13mmol)在1,4-二噁烷(3mL)和水(0.5mL)中的混合物在100℃下在微波条件下加热1.5h。反应用水(5mL)稀释并用乙酸乙酯(3x15mL)萃取。合并的有机层用盐水(2x15mL)洗涤,经硫酸钠干燥并在减压下浓缩。残留物首先通过制备型TLC(35%乙酸乙酯/石油醚,R_f=0.7)纯化,然后通过RP-HPLC(乙腈40-70%/0.05%氢氧化氨水溶液)纯化以得到呈白色固体状的任意指定的(5S,7S)-7-氟-5-苯基-2-[2-(三氟甲基)环丙基]-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑(5.6mg,3%)。¹H NMR(400MHz,CD₃OD)δ

7.42-7.37(m,3H),7.24-7.22(m,2H),6.08-6.05(m,0.5H),5.93-5.91(m,0.5H),5.49-5.46(m,1H),3.70-3.62(m,1H),2.76-2.65(m,1H),2.47-2.43(m,1H),2.23-2.21(m,1H),1.44-1.39(m,2H)。LCMS $R_T=0.804$ 分钟, $m/z=312.1[M+H]^+$ 。

[0581] LCMS(5至95%乙腈/水+0.03%三氟乙酸,历时1.5分钟)保留时间:0.804分钟,ESI+实测值 $[M+H]=312.1$ 。

[0582] 实施例34和35:方法33



[0584] (S)-环丙基-[(5S,7S)-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]甲醇和(R)-环丙基-[(5S,7S)-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]甲醇

[0585] 在0℃下向环丙基-[(5S,7S)-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]甲酮(70mg,0.26mmol)在甲醇(4mL)中的溶液中加入硼氢化钠(49mg,1.29mmol)。将混合物在0℃下搅拌2h并通过加入饱和氯化铵水溶液(20mL)淬灭。所得混合物用乙酸乙酯(3x15mL)萃取。将合并的有机层在减压下浓缩并将残留物通过制备型TLC(石油醚:乙酸乙酯=1:1)纯化以得到呈白色固体状的任意指定的环丙基-[(5S,7S)-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]甲醇(58mg,82%)。LCMS $R_T=0.588$ 分钟, $m/z=274.2[M+H]^+$ 。

[0586] LCMS(5至95%乙腈/水+0.03%三氟乙酸,历时1.5分钟)保留时间0.588分钟,ESI+实测值 $[M+H]=274.2$ 。

[0587] 外消旋物质(58mg,0.21mmol)通过手性SFC进一步分离得到任意指定的:

[0588] 呈白色固体状的(S)-环丙基-[(5S,7S)-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]甲醇(峰1,保留时间=3.277分钟)(15.1mg,26%)。 1H NMR(400MHz, $CDCl_3$) 87.42-7.36(m,3H),7.24-7.22(m,2H),6.06-5.91(m,1H),5.44-5.39(m,1H),4.27-4.24(m,1H),3.63-3.55(m,1H),2.94-2.83(m,1H),2.54-2.52(m,1H),1.43-1.38(m,1H),0.64-0.58(m,2H),0.50-0.48(m,2H)。LCMS $RT=1.345$ 分钟, $m/z=274.1[M+H]^+$ 。

[0589] LCMS(10至80%乙腈/水+0.03%三氟乙酸,历时3分钟)保留时间1.345分钟,ESI+实测值 $[M+H]=274.1$ 。

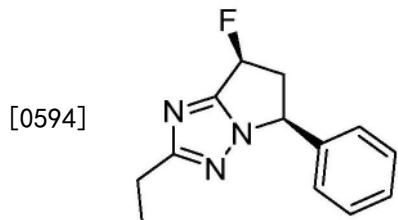
[0590] 呈白色固体状的(R)-环丙基-[(5S,7S)-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]甲醇(峰2,保留时间=4.193分钟)(31.5mg,54%)。 1H NMR(400MHz, $CDCl_3$) 87.42-7.37(m,3H),7.24-7.22(m,2H),6.07-5.91(m,1H),5.43-5.40(m,1H),4.24-4.22(m,1H),3.65-3.55(m,1H),2.93-2.83(m,1H),2.60-2.59(m,1H),1.41-1.36(m,1H),0.64-0.47(m,4H)。LCMS $R_T=1.325$ 分钟, $m/z=274.1[M+H]^+$ 。

[0591] LCMS(10至80%乙腈/水+0.03%三氟乙酸,历时3分钟)保留时间1.325分钟,ESI+实测值 $[M+H]=274.1$ 。

[0592] SFC条件:柱:Lux Cellulose-2 150×4.6mm I.D.,3μm,流动相:A: CO_2 B:乙醇

(0.05% DEA) 梯度: 在5分钟内5%至40%的B并保持40%持续2.5分钟, 然后5%的B持续2.5分钟流速: 2.5mL/分钟柱温40℃。

[0593] 实施例36: 方法34



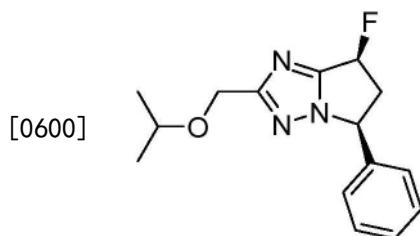
[0595] (5S,7S)-2-乙基-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑

[0596] 向配备有减压盖的2打兰(dram)小瓶中装入(5S,7S)-2-溴-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑(50mg,0.18mmol)、乙基三氟硼酸钾(5当量,0.89mmol)、乙酸钯(II)(0.2当量,0.04mmol)、丁基二-1-金刚烷基膦(0.3当量,0.05mmol)和碳酸铯(4当量,0.71mmol)并将小瓶用氮气吹扫2分钟。加入甲苯(5mL)和水(0.5mL)并将反应在110℃下搅拌72h。反应混合物通过CELITE®塞过滤并在真空中浓缩。粗混合物用乙酸乙酯(15mL)稀释并用水(2x15mL)、盐水(15mL)洗涤并使用Sep-Pak(硫酸钠)干燥。将有机层蒸发至干并通过制备型HPLC 20-60% ACN(0.1% NH₄OH水溶液, 用于水性改性剂)纯化以得到(5S,7S)-2-乙基-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑(9.3mg,23%)。

[0597] ¹H NMR(400MHz,DMSO-d6) δ7.52-7.23(m,3H), 7.31-7.05(m,2H), 6.09(ddd,J=57.2,7.1,1.7Hz,1H), 5.65-5.41(m,1H), 3.82-3.48(m,1H), 2.70-2.53(m,3H), 1.20(t,J=7.6Hz,3H)。LCMS R_T=4.07分钟,m/z=232.1[M+H]⁺。

[0598] LCMS(2至98%乙腈/水+0.1%甲酸, 历时10分钟)保留时间4.07分钟, ESI+实测值=232.1[M+H]⁺。

[0599] 实施例37: 方法34

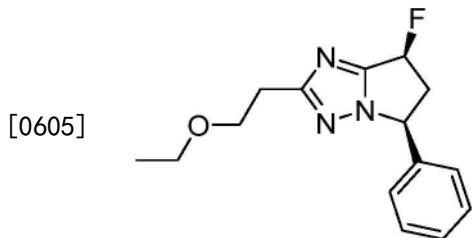


[0601] (5S,7S)-7-氟-2-(异丙氧基甲基)-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑(4.5mg,9%收率)

[0602] ¹H NMR(400MHz,DMSO-d6) δ7.44-7.32(m,3H), 7.24-7.17(m,2H), 6.14(ddd,J=57.0,7.1,1.7Hz,1H), 5.63-5.54(m,1H), 4.42(s,2H), 3.76-3.58(m,2H), 2.70-2.56(m,1H), 1.09(d,J=6.1Hz,6H)。LC-MS R_T=4.43分钟,m/z=276.1(M+H)⁺。

[0603] LCMS(2至98%乙腈/水+0.1%甲酸, 历时10分钟)保留时间4.43分钟, ESI+实测值=276.1[M+H]⁺。

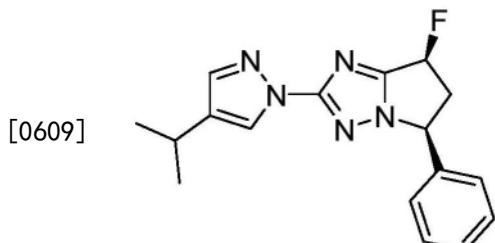
[0604] 实施例38: 方法34



[0606] (5S,7S)-2-(2-乙氧基乙基)-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑(2.1mg,4%)

[0607] LCMS(2至98%乙腈/水+0.1%甲酸,历时10分钟)保留时间4.24分钟,ESI+实测值=276.1[M+H]⁺。

[0608] 实施例39:方法35



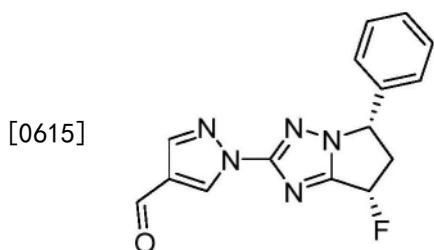
[0610] (5S,7S)-7-氟-2-(4-异丙基吡唑-1-基)-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑

[0611] 在配备有搅拌棒的微波小瓶中装入(5S,7S)-2-溴-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑(50mg,0.18mmol)、4-异丙基-1H-吡唑盐酸盐(10当量,1.77mmol)、碳酸铯(5当量,0.89mmol)、碘化亚铜(1.2当量,0.21mmol)、反式-N,N'-二甲基环己烷-1,2-二胺(8当量,1.42mmol)和1,4-二噁烷(1.7mL),其采用氮气脱气并加入到反应中。将微波小瓶密封并在搅拌下加热至140°C保持20分钟。然后混合物用乙酸乙酯(5mL)稀释,用水(2x5mL)洗涤,有机层使用Sep-Pak(硫酸钠)干燥,然后蒸发至干。粗混合物通过制备型HPLC 30-70%ACN(0.1%甲酸水溶液,用于水性改性剂)纯化以得到(5S,7S)-7-氟-2-(4-异丙基吡唑-1-基)-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑(3.8mg,6%)。

[0612] ¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆)δ8.11(s,1H),7.69(s,1H),7.47-7.35(m,3H),7.32-7.23(m,2H),6.23(ddd,J=56.8,7.2,1.8Hz,1H),5.66(td,J=8.0,2.9Hz,1H),3.87-3.58(m,1H),2.85(hept,J=13.9,6.9Hz,1H),2.72-2.56(m,1H),1.20(d,J=6.8Hz,6H)。LCMS R_t=5.44分钟,m/z=312.1[M+H]⁺。

[0613] LCMS(2至98%乙腈/水+0.1%甲酸,历时10分钟)保留时间5.44分钟,ESI+实测值=312.1[M+H]⁺。

[0614] 实施例40:方法36



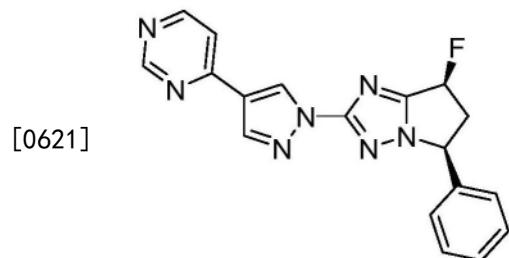
[0616] 1-[(5S,7S)-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]吡唑-4-甲醛

[0617] 在配备有搅拌棒的微波小瓶中装入(5S,7S)-2-溴-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑(50mg,0.18mmol)、1H-吡唑-4-甲醛(10当量,1.77mmol)、碳酸铯(3当量,0.53mmol)、碘化亚铜(1.2当量,0.21mmol)、反式-n,n'-二甲基环己烷-1,2-二胺(8当量,1.42mmol)和1,4-二噁烷(1.7mL),其采用氮气脱气并加入到反应中。将微波小瓶密封并在搅拌下加热至140℃持续20分钟。混合物用乙酸乙酯(5mL)稀释,用水(2x5mL)洗涤。有机层使用Sep-Pak(硫酸钠)干燥并蒸发至干。粗混合物通过制备型HPLC 5-50%ACN(0.1%甲酸水溶液用于水性改性剂)纯化以得到1-[(5S,7S)-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]吡唑-4-甲醛(15mg,28%)。

[0618] ^1H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 9.93 (s, 1H), 9.14 (d, J=0.6Hz, 1H), 8.27 (d, J=0.6Hz, 1H), 7.56-7.36 (m, 3H), 7.35-7.20 (m, 2H), 6.28 (ddd, J=56.6, 7.2, 1.9Hz, 1H), 5.72 (td, J=8.0, 3.1Hz, 1H), 3.86-3.63 (m, 1H), 2.84-2.52 (m, 1H)。LC-MS R_T=4.20分钟,m/z=298.1(M+H)⁺。

[0619] LCMS(2至98%乙腈/水+0.1%甲酸,历时10分钟)保留时间4.20分钟,ESI+实测值=298.1[M+H]⁺。

[0620] 实施例41:方法36



[0622] (5S,7S)-7-氟-5-苯基-2-(4-嘧啶-4-基吡唑-1-基)-6,7-二氢-5H-吡咯并

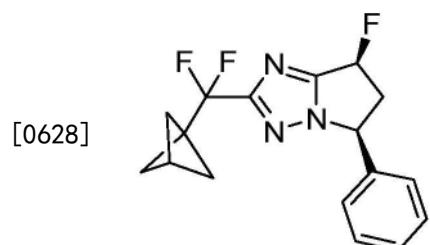
[0623] [1,2-b][1,2,4]三唑

[0624] 通过用2-4-(嘧啶-4-基)吡唑代替1H-吡唑-4-甲醛类似地制备标题化合物。(CASRN 28648-87-5)。

[0625] ^1H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 9.19 (s, 1H), 9.14 (d, J=1.5Hz, 1H), 8.78 (d, J=5.3Hz, 1H), 8.47 (s, 1H), 7.99 (dd, J=5.3, 1.5Hz, 1H), 7.49-7.35 (m, 3H), 7.35-7.28 (m, 2H), 6.28 (ddd, J=56.7, 7.2, 2.0Hz, 1H), 5.72 (td, J=8.0, 3.1Hz, 1H), 3.83-3.65 (m, 1H), 2.77-2.60 (m, 1H)。LC-MS RT=4.52分钟,m/z=348.2(M+H)⁺。

[0626] LCMS(2至98%乙腈/水+0.1%甲酸,历时10分钟)保留时间4.52分钟,ESI+实测值=348.2[M+H]⁺。

[0627] 实施例42:方法37

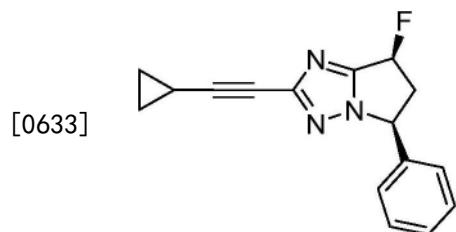


[0629] (5S,7S)-2-[1-双环[1.1.1]戊基(二氟)甲基]-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑

[0630] 在室温下将二乙基氨基三氟化硫(0.150mL, 1.08mmol)加入到3-双环[1.1.1]戊基-[(5S,7S)-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]甲酮(40mg, 0.135mmol)在二氯甲烷(2.7mL)中的溶液中。36h后,加入另外的二乙基氨基三氟化硫(0.150mL, 1.08mmol)。12h后,将反应倒入含有饱和碳酸氢钠水溶液的分液漏斗中。水层用二氯甲烷(3x20mL)萃取。合并的有机层用硫酸钠干燥,浓缩并将粗残留物通过反相HPLC纯化以得到(5S,7S)-2-[3-双环[1.1.1]戊基(二氟)甲基]-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑(14.6mg, 0.046mmol, 34% 收率)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 7.48-7.32 (m, 3H), 7.25-7.15 (m, 2H), 6.20 (ddd, J=56.5, 7.1, 1.8Hz, 1H), 5.69 (ddd, J=9.1, 6.9, 2.9Hz, 1H), 3.82-3.63 (m, 1H), 2.76-2.59 (m, 1H), 2.57 (s, 1H), 1.91 (s, 6H)。LRMS R_T=5.80分钟, m/z=320.1 [M+H]⁺。

[0631] 制备型HPLC信息:柱:Gemini-NX C18 5μm, (50x30mm), 流动相:0.1% 氢氧化铵/水(A)/乙腈(B), 洗脱程序, 梯度:30% 至70% B, 流速:60mL/分钟, 柱温:25℃, 波长:220nm

[0632] 实施例43:方法39

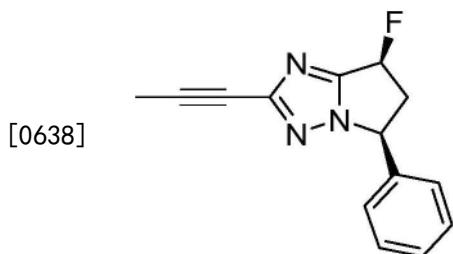


[0634] (5S,7S)-2-(2-环丙基乙炔基)-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑

[0635] 将碘化亚铜(1.7mg, 0.0088mmol)加入到(5S,7S)-2-溴-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑(50mg, 0.177mmol)、[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯(II)(13.2mg, 0.0177mmol)和环丙基乙炔(0.150mL, 1.77mmol)在三乙胺(0.90mL)和THF(0.90mL)中的脱气溶液中。将反应用黄色盖密封并在60℃下加热24h。冷却至室温后,反应通过Celite塞使用乙酸异丙酯过滤。将滤液浓缩并将粗残留物通过反相HPLC纯化以得到(5S,7S)-2-(2-环丙基乙炔基)-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑(4.4mg, 0.016mmol, 9.2% 收率)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 7.46-7.31 (m, 3H), 7.25-7.14 (m, 2H), 6.24-6.01 (m, 1H), 5.59 (ddd, J=8.3, 6.9, 3.0Hz, 1H), 3.77-3.57 (m, 1H), 2.72-2.54 (m, 1H), 1.57 (tt, J=8.2, 5.0Hz, 1H), 0.95-0.87 (m, 2H), 0.80-0.72 (m, 2H)。LRMS R_T=5.00分钟, m/z=268.1 [M+H]⁺。

[0636] 制备型HPLC信息:柱:Gemini-NX C18 5μm, (50x30mm), 流动相:0.1% 氢氧化铵/水(A)/乙腈(B), 洗脱程序, 梯度:20% 至60% B, 流速:60mL/分钟, 柱温:25℃, 波长:254nm

[0637] 实施例44:方法40

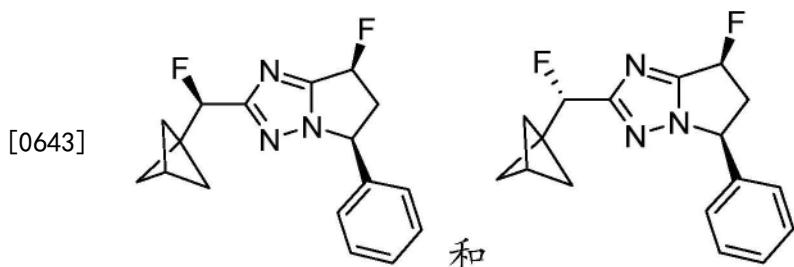


[0639] (5S,7S)-7-氟-5-苯基-2-丙-1-炔基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑

[0640] 将丙炔基三氟硼酸钾(40mg,0.27mmol)、(5S,7S)-2-溴-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑(50mg,0.177mmol)、碳酸铯(0.173g,0.53mmol)和[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯(II)(13.2mg,0.0177mmol)溶于THF(1.5mL)和水(0.15mL)中。反应用氮气脱气5分钟。然后,将反应在80℃下加热1h。冷却至室温后,将反应通过Celite塞使用乙酸异丙酯过滤。蒸发滤液并将粗残留物通过反相HPLC纯化以得到(5S,7S)-7-氟-5-苯基-2-丙-1-炔基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑(30.0mg,0.124mmol,70%收率)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆)δ7.47-7.30(m,3H),7.23-7.12(m,2H),6.24-6.03(m,1H),5.65-5.54(m,1H),3.78-3.56(m,1H),2.63(ddt,J=27.0,15.2,2.2Hz,1H),2.05(s,3H)。LRMS R_t=4.50分钟,m/z=242.1[M+H]⁺。

[0641] 制备型HPLC信息:柱:Gemini-NX C18 5μm,(50x30mm),流动相:0.1%甲酸水溶液(A)/乙腈(B),洗脱程序梯度:20%至60%B,流速:60mL/分钟,柱温:25℃,波长:230nm

[0642] 实施例45和46:方法41



[0644] (5S,7S)-2-((R)-双环[1.1.1]戊-1-基氟甲基)-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑和(5S,7S)-2-((S)-双环[1.1.1]戊-1-基氟甲基)-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑

[0645] 在室温下将硼氢化钠(0.133g,3.36mmol)加入到3-双环[1.1.1]戊基-[(5S,7S)-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]甲酮(0.100g,0.336mmol)在乙醇(3.4mL)中的溶液中。20分钟后,反应用二氯甲烷和水稀释。加入饱和氯化铵水溶液并将水层用二氯甲烷(3x30mL)萃取。合并的有机层用硫酸钠干燥,浓缩并将粗残留物不经进一步纯化即提交下一步骤。

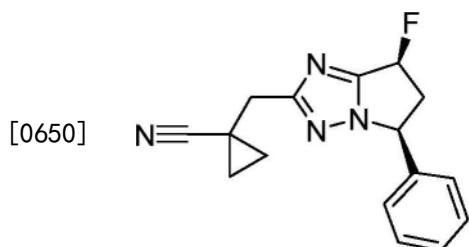
[0646] 在室温下将二乙基氨基三氟化硫(0.24mL,1.68mmol)加入到粗残留物在二氯甲烷(3.4mL)中的溶液中。20分钟后,反应用饱和碳酸氢钠水溶液淬灭。水层用二氯甲烷(3x30mL)萃取。合并的有机层用硫酸钠干燥,浓缩并将粗残留物通过SFC纯化以历经2步得到任意指定的(5S,7S)-2-((R)-双环[1.1.1]戊-1-基氟甲基)-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑(1.49mg,0.005mmol,1.4%收率)和(5S,7S)-2-((S)-双环[1.1.1]戊-1-基氟甲基)-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑

(1.96mg, 0.0065mmol, 1.9% 收率)。分别为LRMS $R_T=4.90$ 分钟, $m/z=302.1[M+H]^+$ 和LRMS $R_T=4.82$ 分钟, $m/z=302.1[M+H]^+$ 。

[0647] 制备型SFC信息:柱:Chiralcel OX 5 μm , (250x21.2mm), 流动相:二氧化碳(A) / 0.1% 氢氧化铵/异丙醇(B), 洗脱程序等度:12% B, 流速:70mL/分钟, 柱温:25°C, 波长:211nm

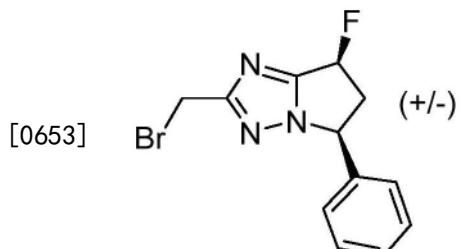
[0648] 制备型SFC信息:柱:Chiralcel OX 5 μm , (250x21.2mm), 流动相:二氧化碳(A) / 0.1% 氢氧化铵/异丙醇(B), 洗脱程序等度:12% B, 流速:70mL/分钟, 柱温:25°C, 波长:211nm。

[0649] 实施例47:方法42



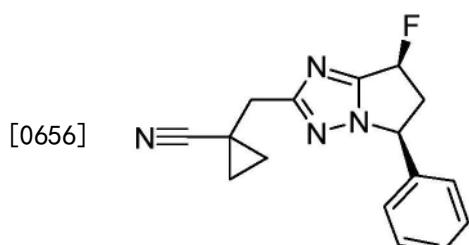
[0651] 1-[(5S,7S)-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]甲基]环丙腈

[0652] 步骤1:外消旋-(5S,7S)-2-(溴甲基)-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑



[0654] 向(7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基)甲醇(350mg, 1.5mmol, 1.0当量)在二氯甲烷(10mL)中的溶液中加入聚合物结合的三苯基膦(2000mg, 6.0mmol, 4.0当量, ~3mmol/g), 随后加入四溴化碳(746mg, 2.25mmol, 1.5当量)。将混合物以230rpm振摇2h。在此之后, 混合物通过Celite过滤并浓缩以得到外消旋-(5S,7S)-2-(溴甲基)-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑(370mg, 83% 收率), 其不经进一步纯化即使用。

[0655] LCMS(5至95%乙腈/水+0.1%甲酸, 历时2分钟)保留时间1.15分钟, ESI+实测值 $[M+H]=296$ 。



[0657] 步骤2:1-[(5S,7S)-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-

基]甲基]环丙腈

[0658] 将双(三甲基硅烷基)氨基锂的溶液(1M于四氢呋喃中,2.5mL,2.0当量)用四氢呋喃(5mL)稀释并冷却至0℃。向其中缓慢加入环丙腈(0.184mL,1678mg,2.5mmol,2.0当量)。将所得混合物在0℃下搅拌10分钟,然后向其中加入2-(溴甲基)-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑(370mg,1.25mmol,1.0当量)在四氢呋喃(5mL)中的溶液。将所得混合物在0℃下搅拌1h。在此之后,反应用5%柠檬酸水溶液(75mL)淬灭,然后用乙酸异丙酯(3x50mL)萃取。合并的有机物用水和盐水洗涤,经硫酸钠干燥并浓缩。残留物通过柱色谱(硅胶,100-200目,0至100%乙酸异丙酯/庚烷)纯化以得到呈白色固体状的外消旋-(5S,7S)-1-[(7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基)甲基]环丙腈(40mg,11%收率)。

[0659] 该外消旋物质通过手性SFC进一步分离以得到任意指定的:

[0660] 呈白色固体状的1-[(5R,7R)-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]甲基]环丙腈(峰1,SFC分析保留时间=0.58分钟,Chiralpak AD,等度10% MeOH+0.1%NH₄OH,2.5分钟方法)(5.5mg,2%)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ7.46-7.29(m,3H),7.24-7.13(m,2H),6.16(ddd,J=57.0,7.1,1.7Hz,1H),5.62(ddd,J=8.8,7.2,2.7Hz,1H),3.79-3.58(m,1H),2.92(s,2H),2.70-2.54(m,1H),1.28-1.23(m,2H),1.11-1.03(m,2H)LC-MS R_T=4.27分钟,m/z=283.1(M+H)⁺。

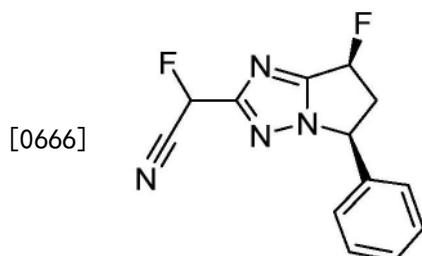
[0661] LCMS(5至95%乙腈/水+0.1%甲酸,历时10分钟)保留时间4.27分钟,ESI+实测值[M+H]=283.1。

[0662] 呈白色固体状的1-[(5S,7S)-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]甲基]环丙腈(峰2,SFC分析保留时间=0.68分钟,Chiralpak AD,等度10% MeOH+0.1%NH₄OH,2.5分钟方法)(6.5mg,2%)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ7.44-7.30(m,3H),7.24-7.16(m,2H),6.16(ddd,J=57.0,7.1,1.6Hz,1H),5.62(ddd,J=8.6,8.0,2.7Hz,1H),3.79-3.57(m,1H),2.92(s,2H),2.70-2.54(m,1H),1.30-1.20(m,2H),1.13-1.02(m,2H)LC-MS R_T=4.27分钟,m/z=283.1(M+H)⁺。

[0663] LCMS(5至95%乙腈/水+0.1%甲酸,历时10分钟)保留时间4.27分钟,ESI+实测值[M+H]=283.1。

[0664] SFC条件(制备型):柱:Chiralpak AD 250×21.2mm I.D.,5um流动相:A:CO₂ B:甲醇,等度15%甲醇持续25分钟,流速:70mL/分钟,柱温40℃。

[0665] 实施例48:方法43



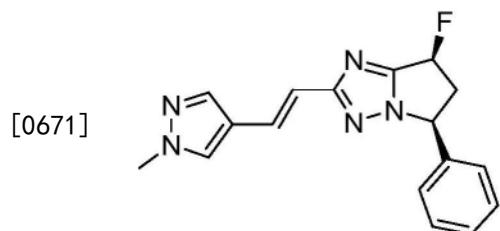
[0667] 2-氟-2-[(5S,7S)-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]乙腈

[0668] 向2-[(5S,7S)-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]乙

腈(250mg,1.0mmol,1.0当量)在四氢呋喃(5mL)中的冷却至-78℃的溶液中加入双(三甲基硅烷基)氨基锂(1M于四氢呋喃中,2.58mL,2.5当量)。将所得混合物在-78℃下搅拌30分钟,然后向其中加入N-氟代苯磺酰亚胺(814mg,2.58mmol,2.5当量)。移除冷却浴,并使混合物历时1h缓慢升温至室温。在此之后,反应用5%柠檬酸水溶液淬灭并用乙酸异丙酯(3x50mL)萃取。合并的有机物用水和盐水洗涤,经硫酸钠干燥并浓缩。残留物通过柱色谱(硅胶,100-200目,0至50%乙酸异丙酯/庚烷)纯化以得到呈白色固体状的2-氟-2-[(5S,7S) -7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]乙腈(16mg,6%收率)。¹H NMR (400MHz,甲醇-d₄) δ7.47-7.32 (m, 3H), 7.31-7.19 (m, 2H), 6.58 (d, J=45.7Hz, 1H), 6.10 (ddd, J=56.2, 7.3, 2.0Hz, 1H), 5.68-5.55 (m, 1H), 3.83-3.64 (m, 1H), 2.80 (dd, J=26.6, 15.3, 3.3, 2.0Hz, 1H)。LC-MS R_T=1.17分钟,m/z=261(M+H)⁺。

[0669] LCMS(5至95%乙腈/水+0.1%甲酸,历时2分钟)保留时间1.17分钟,ESI+实测值[M+H]⁺=261。

[0670] 实施例49:方法44

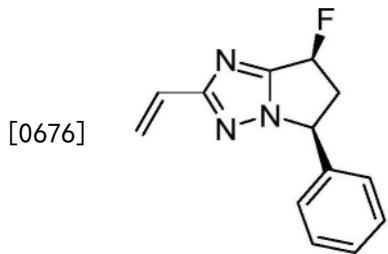


[0672] (5S,7S) -7-氟-2-[(E)-2-(1-甲基吡唑-4-基)乙烯基]-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑

[0673] 将(5S,7S) -2-溴-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑(100mg,0.35mmol)、1-甲基-4-乙烯基-1H-吡唑(134mg,1.24mmol)、2,6-二-叔丁基-4-甲基苯酚(8mg,0.04mmol)、1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁-二氯化钯(ii)二氯甲烷复合物(59mg,0.07mmol)和三乙胺(0.59mL,4.25mmol)在N,N-二甲基乙酰胺(2mL)中的混合物在110℃下加热18h。反应混合物用100mL EtOAc稀释,用水洗涤,经硅藻土过滤,并将有机层用盐水洗涤。粗产物通过柱色谱纯化,用0-10%MeOH/DCM冲洗,并进一步通过制备型HPLC(Gemini-NX C18 50x30mm,5μm,20-60%的0.1%甲酸水溶液/乙腈)纯化以得到呈白色固体状的终产物(6mg,5%)。¹H NMR (400MHz,DMSO-d₆) δ7.96 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.46-7.29 (m, 4H), 7.27-7.19 (m, 2H), 6.77 (d, J=16.3Hz, 1H), 6.14 (ddd, J=57.1, 7.1, 1.8Hz, 1H), 5.58 (dd, J=8.3, 7.0, 2.8Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.77-3.59 (m, 1H), 2.71-2.50 (m, 1H)。LC-MS R_T=4.24分钟,m/z=310.1(M+H)⁺。

[0674] LCMS(5至95%乙腈/水+0.1%甲酸,历时10分钟)保留时间4.24分钟,ESI+实测值[M+H]⁺=310.1

[0675] 实施例50:方法45

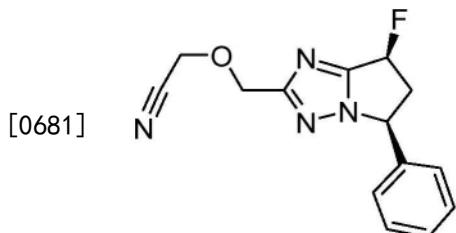


[0677] (5S,7S)-7-氟-5-苯基-2-乙烯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑

[0678] 将(5S,7S)-2-溴-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑(200mg,0.71mmol)、乙烯基三氟硼酸钾(130mg,0.92mmol)、1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁二氯化钯(59mg,0.07mmol)和碳酸铯(693mg,2.13mmol)在1,4-二噁烷(5mL)和水(0.5mL)中的混合物在90℃下在氮气氛下加热16h。冷却后，混合物用水(30mL)稀释并用乙酸乙酯(3x15mL)萃取。合并的有机层经无水硫酸钠干燥并在减压下浓缩。残留物通过柱色谱(硅胶,100-200目,0至100%乙酸乙酯/石油醚)纯化以得到呈白色固体状的(5S,7S)-7-氟-5-苯基-2-乙烯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑(133mg,82%)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆)δ7.45-7.31(m,3H),7.26-7.18(m,2H),6.65(dd,J=17.5,11.0Hz,1H),6.21(dd,J=7.1,1.8Hz,OH),6.13(dd,J=17.5,1.8Hz,1H),6.07(dd,J=7.1,1.8Hz,OH),5.59(ddd,J=8.4,6.9,2.9Hz,1H),5.51(dd,J=11.0,1.9Hz,1H),3.68(dddd,J=26.0,15.4,8.4,7.1Hz,1H),2.63(dddd,J=26.4,15.2,3.0,1.8Hz,1H)。LC-MS R_T=4.23分钟,m/z=230.1(M+H)⁺。

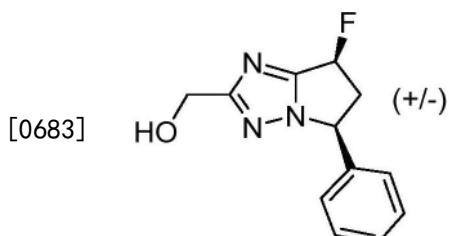
[0679] LCMS(5至95%乙腈/水+0.1%甲酸,历时10分钟)保留时间4.23分钟,ESI+实测值[M+H]⁺=230.1

[0680] 实施例51:方法46



[0682] 2-[(7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基)甲氧基]乙腈

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



[0684] 向[外消旋-(5S,7S)-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-甲酸乙酯(1000mg,3.63mmol,1.0当量)在THF(25mL)中的冷却至0℃的溶液中加入硼氢化锂(2M于四氢呋喃中,1.91mL,3.81mmol,1.05当量)。移除冰浴,并将混合物在室温下搅拌3h。

在此之后,将反应混合物倒入5%柠檬酸水溶液(100mL)中。混合物用乙酸异丙酯(3x50mL)萃取。合并的有机物用盐水洗涤,经硫酸钠干燥,并浓缩以得到呈白色固体状的外消旋-(5S,7S)-(7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基)甲醇,其不经进一步纯化即使用(805mg,95%收率)。LC-MS $R_T=0.88$ 分钟, $m/z=234.1(M+H)^+$ 。

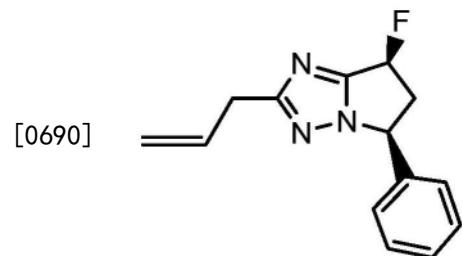
[0685] LCMS(5至95%乙腈/水+0.1%甲酸,历时2分钟)保留时间0.88分钟,ESI+实测值 $[M+H]=234.1$

[0686] 步骤2:2-[(7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基)甲氧基]乙腈

[0687] 向外消旋-(5S,7S)-(7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基)甲醇(60mg,0.26mmol)在四氢呋喃(1mL)中的溶液中加入NaH60%(13mg,0.33mmol)。将所得混合物在室温下搅拌半小时,向该反应混合物中加入四氢呋喃(0.5mL)中的溴乙腈(0.025mL,0.36mmol)。将所得混合物在室温下搅拌3h。在此之后,反应用水淬灭并用乙酸异丙酯(3x50mL)萃取。合并的有机物用盐水洗涤,经硫酸钠干燥并浓缩。所得残留物通过制备型HPLC(Gemini-NX C18 50x30mm,5μm,10-60%的0.1%甲酸水溶液/乙腈)纯化以得到呈白色固体状的终产物(41mg,58%)。 1H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ 7.45-7.31(m,3H), 7.26-7.18(m,2H), 6.16(ddd,J=56.8,7.1,1.8Hz,1H), 5.61(ddd,J=8.4,6.9,2.9Hz,1H), 4.60(s,2H), 4.53(s,2H), 3.69(dddd,J=26.0,15.4,8.5,7.1Hz,1H), 2.65(dddd,J=26.5,15.2,3.0,1.8Hz,1H)。LC-MS $R_T=3.96$ 分钟, $m/z=273.1(M+H)^+$ 。

[0688] LCMS(5至95%乙腈/水+0.1%甲酸,历时10分钟)保留时间3.96分钟,ESI+实测值 $[M+H]=273.1$

[0689] 实施例52:方法45



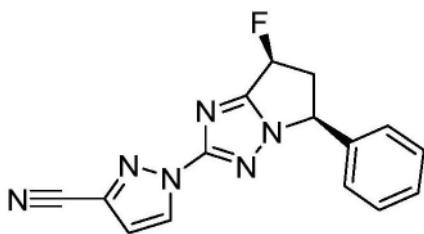
[0691] (5S,7S)-2-烯丙基-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑

[0692] (7mg,8%收率)。 1H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ 7.45-7.30(m,3H), 7.24-7.16(m,2H), 6.11(ddd,J=57.1,7.1,1.6Hz,1H), 6.01-5.90(m,1H), 5.55(ddd,J=8.3,7.2,2.8Hz,1H), 5.20-5.01(m,2H), 3.65(dddd,J=26.4,15.4,8.4,7.1Hz,1H), 3.44(dt,J=6.7,1.5Hz,2H), 2.60(dddd,J=26.3,15.3,2.8,1.7Hz,1H)。LC-MS $R_T=4.32$ 分钟, $m/z=244.1(M+H)^+$ 。

[0693] LCMS(5至95%乙腈/水+0.1%甲酸,历时10分钟)保留时间4.32分钟,ESI+实测值 $[M+H]=244.1$

[0694] 实施例53:方法47

[0695]



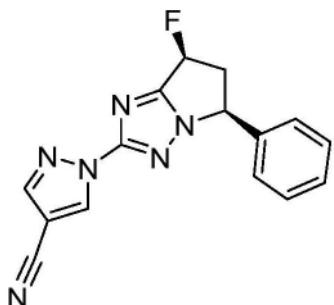
[0696] 1-[(5S,7S)-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]吡唑-3-腈

[0697] 将(5S,7S)-2-溴-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑(15mg, 0.053mmol)、碘化亚铜(2mg, 0.011mmol)、(1S,2S)-N¹,N²-二甲基环己烷-1,2-二胺(8mg, 0.053mmol)、碳酸铯(52mg, 0.16mmol)和1H-吡唑-3-腈(52mg, 0.53mmol)在1,4-二噁烷(0.5mL)中的混合物在密封管中在微波下140℃下加热3h。冷却后，混合物用水(30mL)稀释并用乙酸乙酯(3x15mL)萃取。合并的有机层经无水硫酸钠干燥并在减压下浓缩。残留物通过制备型HPLC(Gemini-NX C18 50x30mm, 5μm, 20-60%的0.1%甲酸水溶液/乙腈)纯化以得到呈白色固体状的终产物(4mg, 26%)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 8.69(d, J=2.7Hz, 1H), 7.51-7.30(m, 3H), 7.38-7.17(m, 3H), 6.23(dddd, J=56.6, 38.4, 7.2, 2.0Hz, 1H), 5.68(dt, J=31.1, 7.9, 3.1Hz, 1H), 3.89-3.55(m, 1H), 2.80-2.52(m, 1H)。LC-MS R_T=4.81分钟, m/z=295.1(M+H)⁺。

[0698] LCMS(5至95%乙腈/水+0.1%甲酸,历时10分钟)保留时间4.81分钟,ESI+实测值[M+H]=295.1

[0699] 实施例54:方法47

[0700]

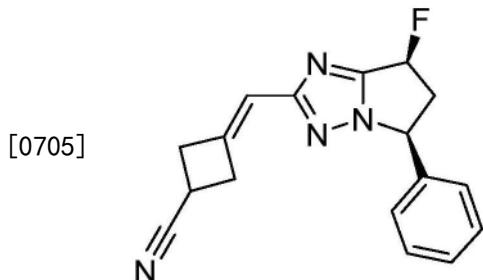


[0701] 1-[(5S,7S)-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]吡唑-4-腈

[0702] (8mg, 15%收率)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 9.27(s, 1H), 8.39(s, 1H), 7.52-7.36(m, 3H), 7.40-7.26(m, 2H), 6.27(ddd, J=56.5, 7.3, 2.0Hz, 1H), 5.72(td, J=8.0, 3.1Hz, 1H), 3.73(dddd, J=24.9, 15.4, 8.5, 7.3Hz, 1H), 2.76-2.58(m, 1H)。LC-MS R_T=4.52分钟, m/z=295.1(M+H)⁺。

[0703] LCMS(5至95%乙腈/水+0.1%甲酸,历时10分钟)保留时间4.52分钟,ESI+实测值[M+H]=295.1

[0704] 实施例55:方法44

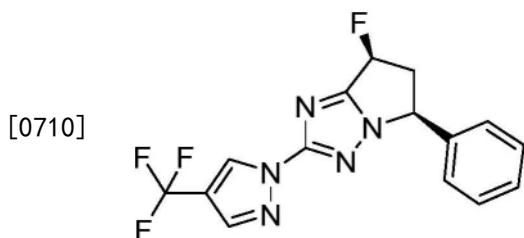


[0706] 3-[[外消旋-(5S,7S)-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]亚甲基]环丁腈

[0707] (21mg, 10% 收率)。 ^1H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 7.64-7.51 (m, OH), 7.48-7.30 (m, 3H), 7.19 (dd, J=7.8, 1.7Hz, 2H), 6.25-6.02 (m, 2H), 5.63-5.51 (m, 1H), 3.66 (ddd, J=26.6, 15.5, 8.5, 7.1Hz, 1H), 3.55-3.43 (m, 2H), 3.30-3.10 (m, 3H), 2.73-2.53 (m, 1H)。LC-MS R_T=4.57分钟, m/z=295.1 (M+H)⁺。

[0708] LCMS (5至95%乙腈/水+0.1%甲酸, 历时10分钟) 保留时间4.57分钟, ESI+实测值 [M+H]=295.1

[0709] 实施例56:方法47

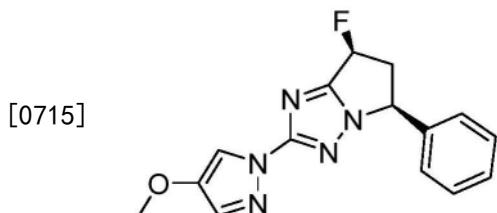


[0711] (5S,7S)-7-氟-5-苯基-2-[4-(三氟甲基)吡唑-1-基]-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑

[0712] (14mg, 19% 收率)。 ^1H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 9.07 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.42 (ddt, J=14.6, 7.7, 6.2Hz, 3H), 7.35-7.25 (m, 2H), 6.40-6.16 (m, 1H), 5.73 (td, J=7.9, 3.1Hz, 1H), 3.83-3.62 (m, 1H), 2.77-2.58 (m, 1H)。LC-MS R_T=5.39分钟, m/z=338.1 (M+H)⁺。

[0713] LCMS (5至95%乙腈/水+0.1%甲酸, 历时10分钟) 保留时间5.39分钟, ESI+实测值 [M+H]=338.1

[0714] 实施例57:方法47:



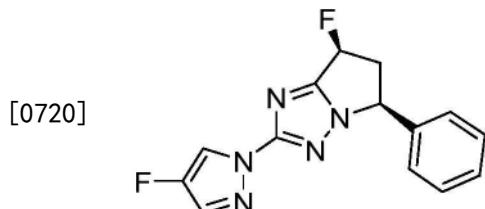
[0716] (5S,7S)-7-氟-2-(4-甲氧基吡唑-1-基)-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑

[0717] (20mg, 30% 收率)。 ^1H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.05 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.42 (q, J=6.2Hz, 3H), 7.31-7.12 (m, 2H), 6.22 (ddd, J=56.9, 7.3, 1.9Hz, 1H), 5.65 (td, J=8.0, 3.0Hz, 1H), 3.72-3.56 (m, 1H), 2.64 (ddt, J=26.7, 15.1, 2.4Hz, 1H)。LC-MS R_T=4.47分钟,

$m/z = 300.1 (M+H)^+$ 。

[0718] LCMS (5至95%乙腈/水+0.1%甲酸,历时10分钟) 保留时间4.47分钟,ESI+实测值 $[M+H] = 300.1$

[0719] 实施例58:方法47

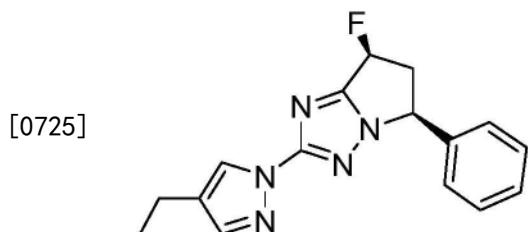


[0721] (5S,7S)-7-氟-2-(4-氟吡唑-1-基)-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑

[0722] (29mg,47%收率)。 1H NMR (400MHz,DMSO-d₆) δ8.53 (dd,J=4.6,0.8Hz,1H), 7.91 (dd,J=4.2,0.8Hz,1H), 7.48-7.25 (m,5H), 6.24 (ddd,J=56.7,7.3,1.9Hz,1H), 5.68 (td,J=8.0,3.0Hz,1H), 3.71 (dddd,J=25.1,15.4,8.3,7.2Hz,1H), 2.80-2.55 (m,1H)。LC-MS R_T=4.62分钟, $m/z = 288.1 (M+H)^+$ 。

[0723] LCMS (5至95%乙腈/水+0.1%甲酸,历时10分钟) 保留时间4.62分钟,ESI+实测值 $[M+H] = 288.1$

[0724] 实施例59:方法47

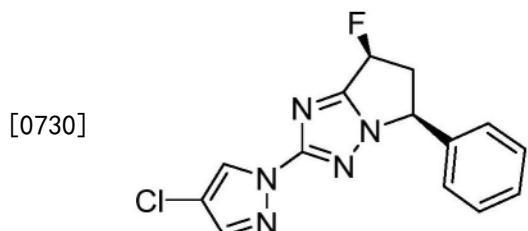


[0726] (5S,7S)-2-(4-乙基吡唑-1-基)-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑

[0727] (21mg,33%收率)。 1H NMR (400MHz,DMSO-d₆) δ8.12 (d,J=1.0Hz,1H), 7.64 (s,1H), 7.47-7.34 (m,3H), 7.38-7.21 (m,2H), 6.23 (ddd,J=56.8,7.2,1.9Hz,1H), 5.66 (td,J=8.0,2.9Hz,1H), 3.70 (dddd,J=25.3,15.4,8.4,7.2Hz,1H), 2.64 (dddd,J=26.7,15.2,3.0,1.9Hz,1H), 2.50-2.42 (m,2H), 1.17 (t,J=7.5Hz,3H)。LC-MS R_T=5.03分钟, $m/z = 298.1 (M+H)^+$ 。

[0728] LCMS (5至95%乙腈/水+0.1%甲酸,历时10分钟) 保留时间5.03分钟,ESI+实测值 $[M+H] = 298.1$

[0729] 实施例60:方法47



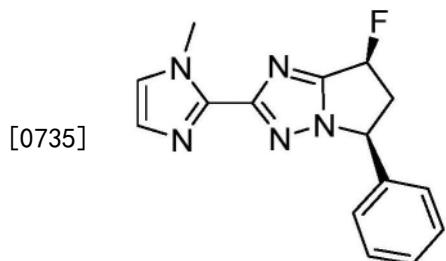
[0731] (5S,7S)-2-(4-氯吡唑-1-基)-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑

4]三唑

[0732] (14mg, 22%收率)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.63 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.51-7.35 (m, 3H), 7.33-7.25 (m, 2H), 6.25 (ddd, J=56.7, 7.3, 1.9Hz, 1H), 5.69 (td, J=7.9, 3.1Hz, 1H), 3.72 (dddd, J=25.1, 15.4, 8.4, 7.2Hz, 1H), 2.74-2.58 (m, 1H)。LC-MS R_T=5.04分钟, m/z=304.0 (M+H)⁺。

[0733] LCMS (5至95%乙腈/水+0.1%甲酸, 历时10分钟) 保留时间5.04分钟, ESI+实测值 [M+H]⁺=304.0

[0734] 实施例61:方法48

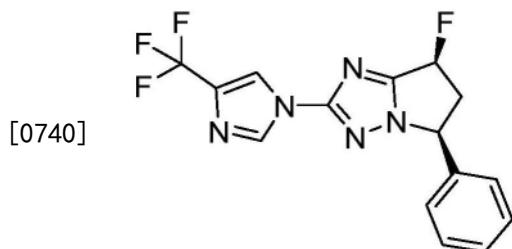


[0736] (5S,7S)-7-氟-2-(1-甲基咪唑-2-基)-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑

[0737] 将(5S,7S)-2-溴-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑(60mg, 0.21mmol)、1-甲基-2-(三丁基锡烷基)-1H-咪唑(250mg, 0.64mmol)、双(三苯基膦)二氯化钯(II)(15mg, 0.021mmol)在N,N-二甲基乙酰胺(1.5mL)中的混合物在100℃下加热过夜。反应混合物用100ml EtOAc稀释, 用水洗涤, 经CELITE®过滤, 分离各层, 并将有机层用盐水洗涤。粗产物通过制备型HPLC(Gemini-NX C18 50x30mm, 5um, 5-50%的0.1%氢氧化铵水溶液/乙腈)进一步纯化以得到呈白色固体状的产物(17mg, 29%)。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 7.46-7.40 (m, 2H), 7.40-7.32 (m, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.29-7.24 (m, 2H), 6.99 (s, 1H), 6.24 (ddd, J=56.8, 7.1, 1.6Hz, 1H), 5.71 (td, J=8.6, 2.7Hz, 1H), 3.74 (dddd, J=26.3, 15.4, 8.3, 7.2Hz, 1H), 3.34 (s, 2H), 2.75-2.63 (m, 1H)。LC-MS R_T=2.78分钟, m/z=284.1 (M+H)⁺。

[0738] LCMS (5至95%乙腈/水+0.1%甲酸, 历时10分钟) 保留时间2.78分钟, ESI+实测值 [M+H]⁺=284.1

[0739] 实施例62:方法47



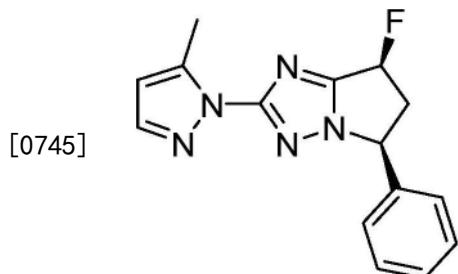
[0741] (5S,7S)-7-氟-5-苯基-2-[4-(三氟甲基)咪唑-1-基]-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑

[0742] (30mg, 72%收率)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.56-8.51 (m, 1H), 8.41 (p, J=1.3Hz, 1H), 7.48-7.34 (m, 3H), 7.39-7.27 (m, 2H), 6.27 (ddd, J=56.5, 7.3, 2.0Hz, 1H), 5.71 (td, J=7.9, 3.1Hz, 1H), 3.74 (dddd, J=24.9, 15.5, 8.4, 7.3Hz, 1H), 2.75-2.58 (m, 1H)。LC-

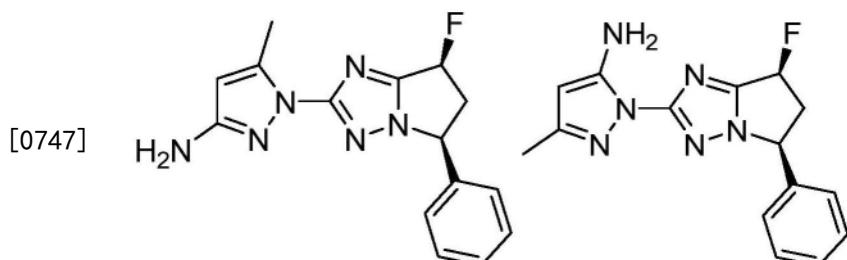
MS $R_T = 5.39$ 分钟, $m/z = 338.1 (M+H)^+$ 。

[0743] LCMS (5至95%乙腈/水+0.1%甲酸,历时10分钟) 保留时间5.39分钟,ESI+实测值 $[M+H] = 338.1$

[0744] 实施例63:方法49



[0746] ($5S,7S$) -7-氟-2- (5-甲基吡唑-1-基) -5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑



[0748] 步骤1:1- (($5S,7S$) -7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基) -5-甲基-1H-吡唑-3-胺和1- (($5S,7S$) -7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基) -3-甲基-1H-吡唑-5-胺

[0749] 将 ($5S,7S$) -2-溴-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑 (120mg, 0.43mmol)、碘化亚铜 (97mg, 0.51mmol)、($1S,2S$) -N¹,N²-二甲基环己烷-1,2-二胺 (484mg, 3.40mmol)、碳酸铯 (416mg, 1.28mmol) 和3-氨基-5-甲基吡唑 (426mg, 4.25mmol) 在1,4-二噁烷 (2mL) 中的混合物在密封管中在微波下140℃下加热3h。冷却后,混合物用水 (30mL) 稀释并用乙酸乙酯 (3x15mL) 萃取。合并的有机层经无水硫酸钠干燥并在减压下浓缩。残留物通过非手性SFC纯化以得到两个峰:

[0750] 呈白色固体状的1- (($5S,7S$) -7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基) -5-甲基-1H-吡唑-3-胺(峰1, 9mg, 7%)。¹H NMR (500MHz, DMSO-d6) δ 7.42 (dd, $J = 8.0, 6.6$ Hz, 2H), 7.40-7.34 (m, 1H), 7.27-7.22 (m, 2H), 6.20 (ddd, $J = 57.0, 7.1, 1.6$ Hz, 1H), 5.63 (td, $J = 8.0, 2.7$ Hz, 1H), 5.54 (s, 1H), 4.95 (s, 2H), 3.74-3.60 (m, 1H), 2.61 (ddt, $J = 26.4, 15.1, 1.9$ Hz, 1H), 2.36 (s, 3H)。LC-MS $R_T = 3.89$ 分钟, $m/z = 299.1 (M+H)^+$ 。

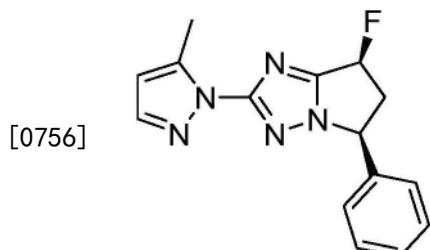
[0751] LCMS (5至95%乙腈/水+0.1%甲酸,历时10分钟) 保留时间3.89分钟,ESI+实测值 $[M+H] = 299.1$ 。

[0752] 呈白色固体状的1- (($5S,7S$) -7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基) -3-甲基-1H-吡唑-5-胺(峰2, 12mg, 10%)。¹H NMR (500MHz, DMSO-d6) δ 7.46-7.40 (m, 2H), 7.40-7.36 (m, 1H), 7.30-7.24 (m, 2H), 6.28 (dd, $J = 7.1, 1.7$ Hz, 1H), 6.17 (d, $J = 5.8$ Hz, 3H), 5.64 (td, $J = 8.1, 2.8$ Hz, 1H), 5.21 (s, 1H), 3.77-3.62 (m, 1H), 2.70-2.57 (m, 1H), 2.02 (s, 3H)。LC-MS $R_T = 3.94$ 分钟, $m/z = 299.1 (M+H)^+$ 。

[0753] LCMS (5至95%乙腈/水+0.1%甲酸,历时10分钟) 保留时间3.94分钟,ESI+实测值 $[M+H]^+$ =299.1。

[0754] SFC条件(制备型):柱:PIC 200Achiral 150x30mm,5um流动相:A:CO₂ B:0.1%氢氧化铵/甲醇,等度20%0.1%氢氧化铵/甲醇持续5分钟X4循环,流速:150mL/分钟,柱温40℃。

[0755] 步骤2: (5S,7S)-7-氟-2-(5-甲基吡唑-1-基)-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑



[0757] 向1-((5S,7S)-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基)-3-甲基-1H-吡唑-5-胺(9mg,0.030mmol)在四氢呋喃(0.5mL)中的溶液中加入亚硝酸异戊酯(11mg,0.012mmol)。将所得混合物在70℃下加热4h。冷却后,混合物用水(30mL)稀释并用乙酸乙酯(3x15mL)萃取。合并的有机层经无水硫酸钠干燥并在减压下浓缩。所得残留物通过制备型HPLC(Gemini-NX C18 50x30mm,5um,20-60%的0.1%氢氧化铵水溶液/乙腈)纯化以得到呈白色固体状的终产物(2.7mg,31%)。¹H NMR (400MHz,DMSO-d6) δ7.60 (d,J=1.6Hz,1H), 7.48-7.33 (m,3H), 7.31-7.24 (m,2H), 6.42-6.12 (m,2H), 5.72 (td,J=7.9,2.9Hz,1H), 3.72 (dd, J=25.7,15.4,8.4,7.2Hz,1H), 2.74-2.56 (m,1H), 2.42 (s,3H)。LC-MS R_T=4.61分钟,m/z=284.1(M+H)⁺。

[0758] LCMS (5至95%乙腈/水+0.1%甲酸,历时10分钟) 保留时间4.61分钟,ESI+实测值 $[M+H]^+$ =284.1

[0759] 实施例64:方法49

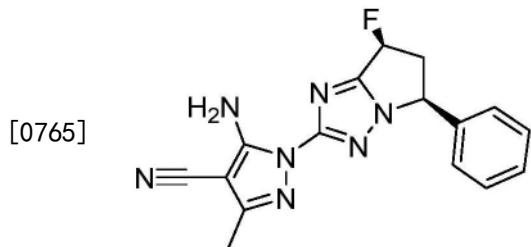


[0761] (5S,7S)-7-氟-5-苯基-2-[3-(三氟甲基)吡唑-1-基]-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑

[0762] (20mg,58%收率)。¹H NMR (400MHz,DMSO-d6) δ8.63 (dq,J=2.2,1.0Hz,1H), 7.53-7.36 (m,3H), 7.35-7.25 (m,2H), 7.06 (d,J=2.6Hz,1H), 6.28 (ddd,J=56.7,7.2,2.0Hz,1H), 5.71 (td,J=8.1,3.2Hz,1H), 3.74 (dd, J=24.8,15.5,8.4,7.3Hz,1H), 2.78-2.60 (m,1H)。LC-MS R_T=5.64分钟,m/z=338.1(M+H)⁺。

[0763] LCMS (5至95%乙腈/水+0.1%甲酸,历时10分钟) 保留时间5.64分钟,ESI+实测值 $[M+H]^+$ =338.1

[0764] 实施例65:方法47

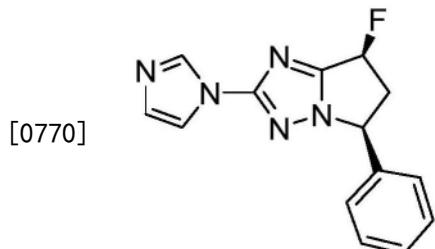


[0766] 5-氨基-1-[(5S,7S)-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]-3-甲基-吡唑-4-腈

[0767] (27mg, 10% 收率)。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 7.50 (s, 2H), 7.45-7.36 (m, 3H), 7.30-7.27 (m, 2H), 6.33-6.14 (m, 1H), 5.90 (s, 1H), 5.67 (td, J=8.0, 3.0Hz, 1H), 3.78-3.62 (m, 1H), 2.72-2.59 (m, 1H), 2.14 (s, 3H)。LC-MS R_T=1.13分钟, m/z=324.0 (M+H)⁺。

[0768] LCMS (5至95%乙腈/水+0.1%甲酸,历时2分钟) 保留时间1.13分钟, ESI+实测值 [M+H]⁺=324.0

[0769] 实施例66:方法47

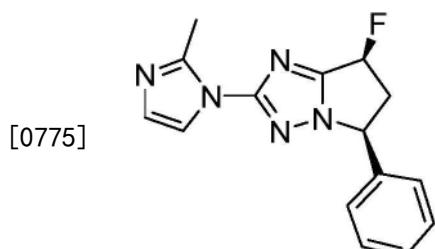


[0771] (5S,7S)-7-氟-2-咪唑-1-基-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑

[0772] (42mg, 51% 收率)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.30 (t, J=1.1Hz, 1H), 7.72 (q, J=1.3Hz, 1H), 7.48-7.32 (m, 3H), 7.36-7.17 (m, 2H), 7.15-7.08 (m, 1H), 6.24 (ddd, J=56.6, 7.2, 1.9Hz, 1H), 5.68 (td, J=8.0, 3.1Hz, 1H), 3.72 (dddd, J=25.0, 15.4, 8.4, 7.2Hz, 1H), 2.64 (dddd, J=26.9, 15.1, 3.1, 2.0Hz, 1H)。LC-MS R_T=3.30分钟, m/z=270.1 (M+H)⁺。

[0773] LCMS (5至95%乙腈/水+0.1%甲酸,历时10分钟) 保留时间3.30分钟, ESI+实测值 [M+H]⁺=270.1

[0774] 实施例67:方法47



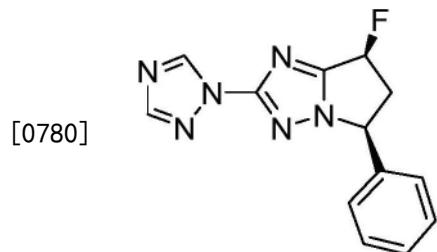
[0776] (5S,7S)-7-氟-2-(2-甲基咪唑-1-基)-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑

[0777] (10mg, 12% 收率)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 7.54 (d, J=1.5Hz, 1H), 7.48-7.31 (m, 3H), 7.32-7.23 (m, 2H), 6.91 (d, J=1.6Hz, 1H), 6.25 (ddd, J=56.6, 7.2, 1.9Hz, 1H), 5.71 (td, J=8.0, 3.0Hz, 1H), 3.71 (dddd, J=25.6, 15.4, 8.4, 7.1Hz, 1H), 2.72-2.55 (m,

1H), 2.55-2.50(m, 3H)。LC-MS $R_T=2.95$ 分钟, $m/z=284.1(M+H)^+$ 。

[0778] LCMS(5至95%乙腈/水+0.1%甲酸,历时10分钟)保留时间2.95分钟,ESI+实测值 $[M+H]=284.1$

[0779] 实施例68:方法47



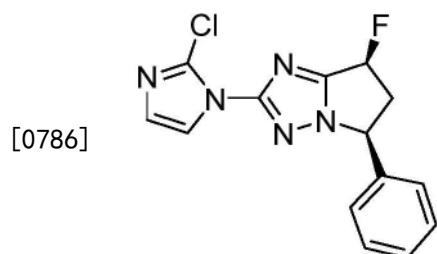
[0781] (5S,7S)-7-氟-5-苯基-2-(1,2,4-三唑-1-基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑

[0782] (2mg, 3%收率)。

[0783] LC-MS $R_T=4.01$ 分钟, $m/z=271.1(M+H)^+$ 。

[0784] LCMS(5至95%乙腈/水+0.1%甲酸,历时10分钟)保留时间4.01分钟,ESI+实测值 $[M+H]=271.1$

[0785] 实施例69:方法47

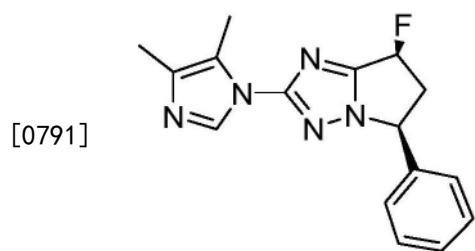


[0787] (5S,7S)-2-(2-氯咪唑-1-基)-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑

[0788] (2mg, 3%收率)。 1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 7.73(d, $J=1.7$ Hz, 1H), 7.51-7.34(m, 4H), 7.32-7.24(m, 2H), 7.09(d, $J=1.7$ Hz, 1H), 6.42-6.18(m, 1H), 5.75(ddd, $J=8.3, 7.2, 3.0$ Hz, 1H), 3.73(dddd, $J=25.6, 15.4, 8.5, 7.2$ Hz, 1H), 2.75-2.55(m, 1H)。LC-MS $R_T=4.50$ 分钟, $m/z=304.1(M+H)^+$ 。

[0789] LCMS(5至95%乙腈/水+0.1%甲酸,历时10分钟)保留时间4.50分钟,ESI+实测值 $[M+H]=304.1$

[0790] 实施例70:方法47

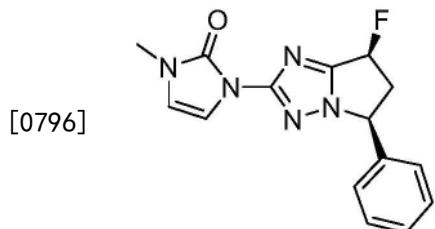


[0792] (5S,7S)-2-(4,5-二甲基咪唑-1-基)-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑

[0793] (53mg, 63% 收率)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ 7.97 (s, 1H), 7.47-7.33 (m, 3H), 7.30-7.23 (m, 2H), 6.24 (ddd, J=56.6, 7.2, 1.9Hz, 1H), 5.70 (td, J=7.9, 2.9Hz, 1H), 3.70 (dddd, J=25.7, 15.4, 8.4, 7.2Hz, 1H), 2.63 (dddd, J=26.6, 15.2, 3.0, 1.9Hz, 1H), 2.29 (d, J=0.9Hz, 3H), 2.08 (d, J=0.9Hz, 3H)。LC-MS R_T=3.21分钟, m/z=298.2 (M+H)⁺。

[0794] LCMS (5至95%乙腈/水+0.1%甲酸, 历时10分钟) 保留时间3.21分钟, ESI+实测值 [M+H]=298.2

[0795] 实施例71:方法47

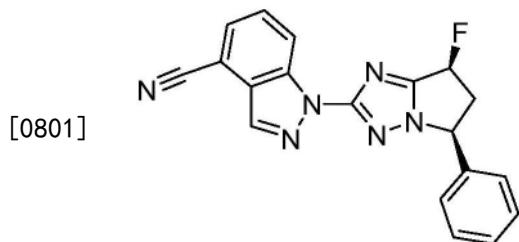


[0797] 1-[(5S,7S)-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]-3-甲基-咪唑-2-酮

[0798] (29mg, 46% 收率)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ 7.47-7.33 (m, 3H), 7.37-7.21 (m, 2H), 6.87 (d, J=3.2Hz, 1H), 6.71 (d, J=3.2Hz, 1H), 6.19 (ddd, J=56.9, 7.2, 1.8Hz, 1H), 5.64 (td, J=8.0, 2.9Hz, 1H), 3.68 (dddd, J=25.7, 15.3, 8.4, 7.1Hz, 1H), 3.15 (s, 3H), 2.61 (dddd, J=26.6, 15.3, 3.0, 1.8Hz, 1H)。LC-MS R_T=3.78分钟, m/z=300.1 (M+H)⁺。

[0799] LCMS (5至95%乙腈/水+0.1%甲酸, 历时10分钟) 保留时间3.78分钟, ESI+实测值 [M+H]=300.1

[0800] 实施例72:方法47

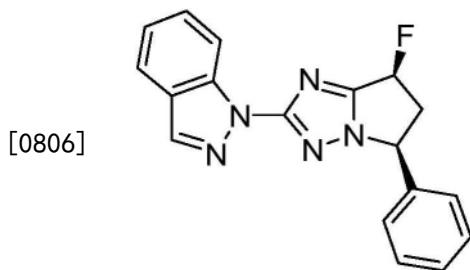


[0802] 1-[(5S,7S)-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]吗啉-4-腈

[0803] (43mg, 59% 收率)。¹H NMR (500MHz, DMSO-d6) δ 8.68 (d, J=0.8Hz, 1H), 8.60 (d, J=8.7Hz, 1H), 7.97-7.92 (m, 1H), 7.77 (dd, J=8.6, 7.3Hz, 1H), 7.48-7.42 (m, 2H), 7.42-7.37 (m, 1H), 7.37-7.31 (m, 2H), 6.32 (ddd, J=56.7, 7.2, 1.8Hz, 1H), 5.77 (td, J=8.0, 2.9Hz, 1H), 3.84-3.69 (m, 1H), 2.76-2.65 (m, 1H)。LC-MS R_T=5.54分钟, m/z=345.1 (M+H)⁺。

[0804] LCMS (5至95%乙腈/水+0.1%甲酸, 历时10分钟) 保留时间5.54分钟, ESI+实测值 [M+H]=345.1

[0805] 实施例73:方法47

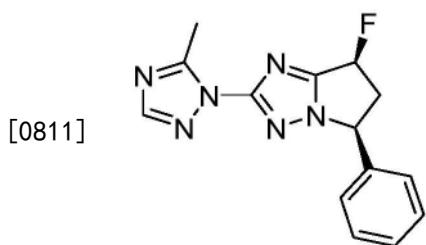


[0807] 1-[外消旋-(5S,7S)-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]吲唑

[0808] (20mg, 29% 收率)。¹H NMR (500MHz, DMSO-d6) δ 8.43 (d, J=0.7Hz, 1H), 8.27 (dd, J=8.5, 0.8Hz, 1H), 7.91 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.58 (ddd, J=8.3, 7.0, 1.0Hz, 1H), 7.48-7.42 (m, 2H), 7.42-7.36 (m, 1H), 7.36-7.30 (m, 3H), 6.31 (ddd, J=56.9, 7.1, 1.7Hz, 1H), 5.74 (td, J=8.0, 2.8Hz, 1H), 3.83-3.68 (m, 1H), 2.75-2.62 (m, 1H)。LC-MS R_T=5.47分钟, m/z=320.1 (M+H)⁺。

[0809] LCMS (5至95%乙腈/水+0.1%甲酸, 历时10分钟) 保留时间5.47分钟, ESI+实测值 [M+H]⁺=320.1

[0810] 实施例74:方法49



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

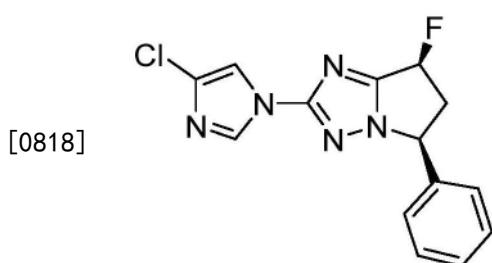
[0813] 步骤1(13mg, 85% 收率)。¹H NMR (500MHz, DMSO-d6) δ 7.46-7.32 (m, 3H), 7.30-7.25 (m, 2H), 7.01 (s, 2H), 6.29-5.66 (m, 1H), 3.83-3.61 (m, 1H), 2.71-2.59 (m, 1H), 2.08 (s, 3H)。LC-MS R_T=3.66分钟, m/z=300.1 (M+H)⁺。

[0814] LCMS (5至95%乙腈/水+0.1%甲酸, 历时10分钟) 保留时间3.66分钟, ESI+实测值 [M+H]⁺=300.1

[0815] 步骤2(3mg, 22% 收率)。LC-MS R_T=4.03分钟, m/z=285.1 (M+H)⁺。

[0816] LCMS (5至95%乙腈/水+0.1%甲酸, 历时10分钟) 保留时间4.03分钟, ESI+实测值 [M+H]⁺=285.1

[0817] 实施例75:方法47



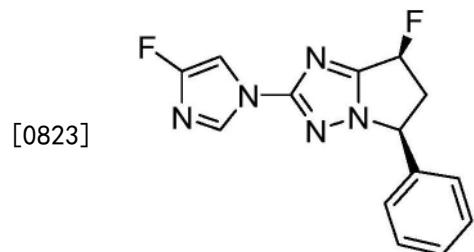
[0819] (5S,7S)-2-(4-氯咪唑-1-基)-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,

4]三唑

[0820] (17mg, 23%收率)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ8.32 (d, J=1.5Hz, 1H), 7.87 (d, J=1.5Hz, 1H), 7.50-7.34 (m, 3H), 7.33-7.25 (m, 2H), 6.25 (ddd, J=56.7, 7.2, 2.0Hz, 1H), 5.68 (td, J=7.9, 3.1Hz, 1H), 3.72 (dddd, J=24.8, 15.4, 8.4, 7.3Hz, 1H), 2.64 (dddd, J=27.0, 15.1, 3.1, 1.9Hz, 1H)。LC-MS R_T=4.99分钟, m/z=304.1 (M+H)⁺。

[0821] LCMS (5至95%乙腈/水+0.1%甲酸, 历时10分钟) 保留时间4.99分钟, ESI+实测值 [M+H]⁺=304.1

[0822] 实施例76:方法47



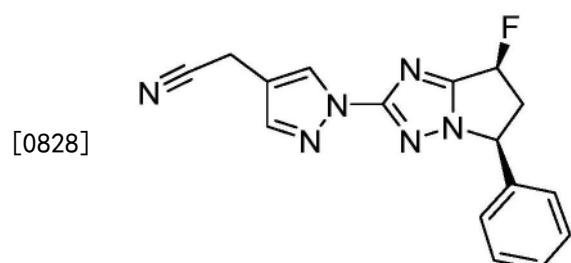
[0824] (5S,7S)-7-氟-2-(4-氟咪唑-1-基)-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,

4]三唑

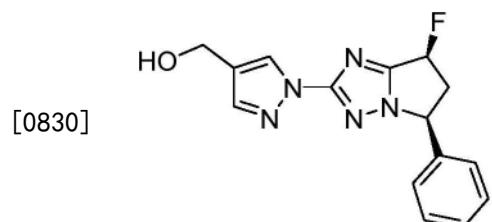
[0825] (25mg, 35%收率)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ8.11 (t, J=1.7Hz, 1H), 7.50 (dd, J=8.1, 1.7Hz, 1H), 7.47-7.35 (m, 3H), 7.33-7.25 (m, 2H), 6.24 (ddd, J=56.5, 7.3, 2.0Hz, 1H), 5.68 (td, J=8.0, 3.1Hz, 1H), 3.72 (dddd, J=24.9, 15.4, 8.4, 7.3Hz, 1H), 2.64 (dddd, J=27.0, 15.1, 3.1, 2.0Hz, 1H)。LC-MS R_T=4.84分钟, m/z=288.1 (M+H)⁺。

[0826] LCMS (5至95%乙腈/水+0.1%甲酸, 历时10分钟) 保留时间4.84分钟, ESI+实测值 [M+H]⁺=288.1

[0827] 实施例77:方法50



[0829] 2-[1-[(5S,7S)-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]吡唑-4-基]乙腈



[0831] 步骤1: (1-((5S,7S)-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基)-1H-吡唑-4-基)甲醇

[0832] 将(5S,7S)-2-溴-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑

(300mg, 1.06mmol)、碘化亚铜(1064mg, 10.63mmol)、(1S, 2S)-N¹, N²-二甲基环己烷-1, 2-二胺(1210mg, 8.51mmol)、碳酸铯(1039mg, 3.19mmol)和(1H-吡唑-4-基)甲醇(1064mg, 10.63mmol)在1, 4-二噁烷(2.5mL)中的混合物在密封管中在微波下140℃下加热3h。冷却后, 混合物用水(30mL)稀释并用乙酸乙酯(3x15mL)萃取。合并的有机层经无水硫酸钠干燥并在减压下浓缩。残留物通过柱色谱(硅胶, 100-200目, 0至15%MeOH/乙酸异丙酯)纯化以得到呈白色固体状的终产物(169mg, 53%)。LC-MS R_T=0.92分钟, m/z=300.1(M+H)⁺。

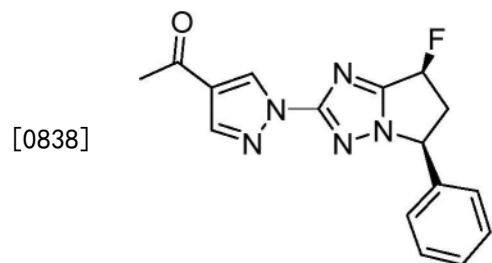
[0833] LCMS(5至95%乙腈/水+0.1%甲酸, 历时2分钟)保留时间0.92分钟, ESI+实测值[M+H]⁺=300.1

[0834] 步骤2: 2-[1-[(5S, 7S)-7-氟-5-苯基-6, 7-二氢-5H-吡咯并[1, 2-b][1, 2, 4]三唑-2-基]吡唑-4-基]乙腈

[0835] 向(1-((5S, 7S)-7-氟-5-苯基-6, 7-二氢-5H-吡咯并[1, 2-b][1, 2, 4]三唑-2-基)-1H-吡唑-4-基)甲醇(50mg, 0.17mmol)在DCM(1mL)中的冷却至0℃的溶液中加入三甲胺(0.09mL, 0.67mmol), 然后加入甲磺酰氯(0.017mL, 0.22mmol)。将所得混合物升温至室温, 并在室温下搅拌3h。在此之后, 反应用水淬灭并用乙酸异丙酯(3x50mL)萃取。合并的有机物用盐水洗涤, 经硫酸钠干燥并浓缩。将所得残留物溶于DMF(1mL)中, 并加入氰化钠(16mg, 0.33mmol)。将混合物在50℃下搅拌3h。反应用水淬灭并用乙酸异丙酯(3x50mL)萃取。合并的有机物用盐水洗涤, 经硫酸钠干燥并浓缩。残留物通过柱色谱(硅胶, 100-200目, 0至100%乙酸异丙酯/庚烷)纯化以得到呈白色固体状的终产物(7mg, 14%)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ8.36(q, J=0.9Hz, 1H), 7.79(d, J=0.7Hz, 1H), 7.48-7.33(m, 3H), 7.33-7.25(m, 2H), 6.24(ddd, J=56.7, 7.2, 1.9Hz, 1H), 5.68(td, J=8.0, 3.0Hz, 1H), 3.97-3.86(m, 2H), 3.83-3.56(m, 1H), 2.65(dddd, J=26.9, 15.2, 3.1, 1.9Hz, 1H)。LC-MS R_T=4.42分钟, m/z=309.1(M+H)⁺。

[0836] LCMS(5至95%乙腈/水+0.1%甲酸, 历时10分钟)保留时间4.42分钟, ESI+实测值[M+H]⁺=309.1

[0837] 实施例78: 方法47

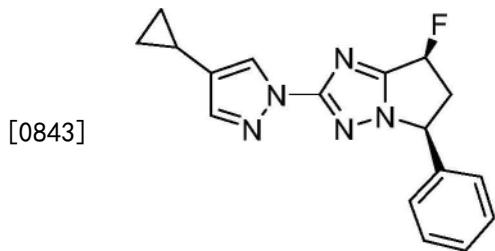


[0839] 1-[1-[(5S, 7S)-7-氟-5-苯基-6, 7-二氢-5H-吡咯并[1, 2-b][1, 2, 4]三唑-2-基]吡唑-4-基]乙酮

[0840] (13mg, 17%收率)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ9.04(s, 1H), 8.18(s, 1H), 7.48-7.37(m, 3H), 7.34-7.26(m, 2H), 6.43-6.16(m, 1H), 5.71(td, J=7.9, 3.1Hz, 1H), 3.83-3.63(m, 1H), 2.76-2.63(m, 1H), 2.47(s, 3H)。LC-MS R_T=4.56分钟, m/z=312.1(M+H)⁺。

[0841] LCMS(5至95%乙腈/水+0.1%甲酸, 历时10分钟)保留时间4.56分钟, ESI+实测值[M+H]⁺=312.1

[0842] 实施例79: 方法47

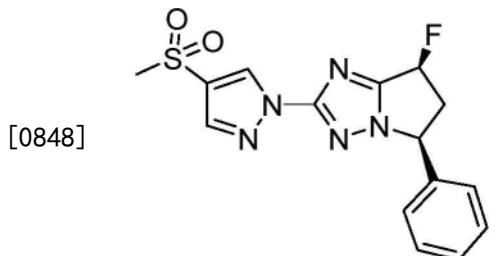


[0844] (5S,7S)-2-(4-环丙基吡唑-1-基)-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑

[0845] (28mg, 36% 收率)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.09 (d, J=0.7Hz, 1H), 7.59 (d, J=0.8Hz, 1H), 7.47-7.35 (m, 3H), 7.37-7.24 (m, 2H), 6.22 (ddd, J=56.8, 7.2, 1.9Hz, 1H), 5.65 (td, J=8.0, 3.0Hz, 1H), 3.70 (dddd, J=25.3, 15.4, 8.4, 7.2Hz, 1H), 2.63 (dddd, J=26.8, 15.2, 3.0, 1.9Hz, 1H), 1.76 (tt, J=8.4, 5.1Hz, 1H), 0.91-0.77 (m, 2H), 0.67-0.55 (m, 2H)。LC-MS R_T=5.40分钟, m/z=310.2 (M+H)⁺。

[0846] LCMS (5至95%乙腈/水+0.1%甲酸, 历时10分钟) 保留时间5.40分钟, ESI+实测值 [M+H]⁺=310.2

[0847] 实施例80:方法47

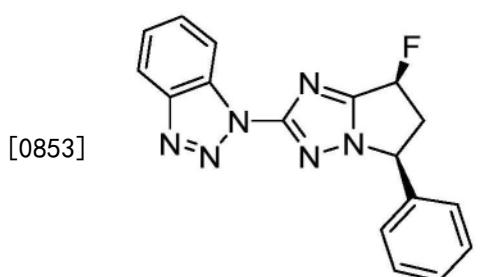


[0849] (5S,7S)-7-氟-2-(4-甲磺酰基吡唑-1-基)-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑

[0850] (4mg, 4% 收率)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.98 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.48-7.34 (m, 3H), 7.34-7.26 (m, 2H), 6.28 (ddd, J=56.5, 7.3, 1.9Hz, 1H), 5.73 (td, J=7.9, 3.1Hz, 1H), 3.83-3.64 (m, 1H), 2.76-2.60 (m, 1H)。LC-MS R_T=4.45分钟, m/z=348.1 (M+H)⁺。

[0851] LCMS (5至95%乙腈/水+0.1%甲酸, 历时10分钟) 保留时间4.45分钟, ESI+实测值 [M+H]⁺=348.1

[0852] 实施例81:方法47



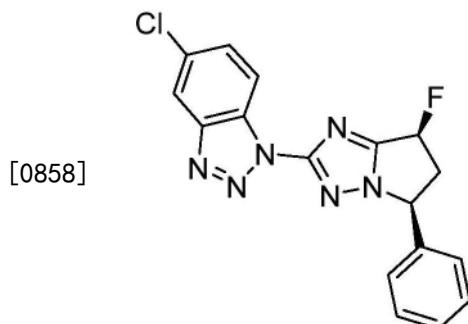
[0854] 1-[(5S,7S)-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]苯并三唑

[0855] (11mg, 15% 收率)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.26-8.13 (m, 2H), 7.75 (ddd, J=

8.3, 7.1, 1.1Hz, 1H), 7.57 (ddd, $J=8.2, 7.0, 1.1$ Hz, 1H), 7.54-7.33 (m, 6H), 6.36 (ddd, $J=56.5, 7.2, 2.0$ Hz, 1H), 5.82 (td, $J=7.9, 3.0$ Hz, 1H), 3.80 (dddd, $J=25.1, 15.4, 8.4, 7.2$ Hz, 1H), 2.82-2.66 (m, 1H)。LC-MS $R_T=5.29$ 分钟, $m/z=321.1$ ($M+H$)⁺。

[0856] LCMS (5至95%乙腈/水+0.1%甲酸, 历时10分钟) 保留时间5.29分钟, ESI+实测值 $[M+H]=321.1$

[0857] 实施例82:方法47

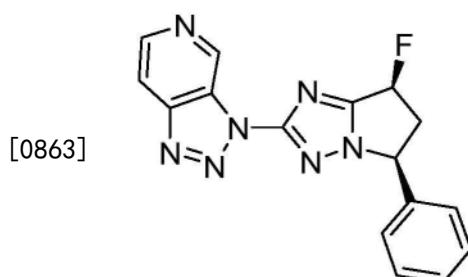


[0859] 5-氯-1-[外消旋-(5S,7S)-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]苯并三唑

[0860] (10mg, 10%收率)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d6) 88.48-8.09 (m, 2H), 7.70 (ddd, $J=66.7, 8.8, 1.9$ Hz, 1H), 7.51-7.33 (m, 5H), 6.50-6.23 (m, 1H), 5.91-5.74 (m, 1H), 3.79 (dd, $J=25.3, 15.4, 8.2, 7.1$ Hz, 1H), 2.85-2.63 (m, 1H)。LC-MS $R_T=5.81$ 分钟, $m/z=355.1$ ($M+H$)⁺。

[0861] LCMS (5至95%乙腈/水+0.1%甲酸, 历时10分钟) 保留时间5.81分钟, ESI+实测值 $[M+H]=355.1$

[0862] 实施例83:方法47

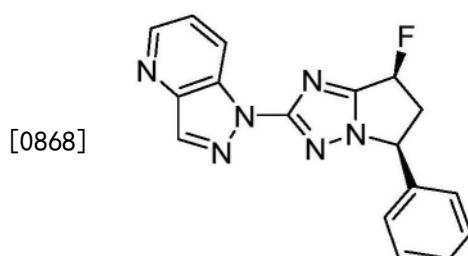


[0864] 3-[(5S,7S)-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]三唑并[4,5-c]吡啶

[0865] (2mg, 2%收率)。LC-MS $R_T=4.27$ 分钟, $m/z=322.2$ ($M+H$)⁺。

[0866] LCMS (5至95%乙腈/水+0.1%甲酸, 历时10分钟) 保留时间4.27分钟, ESI+实测值 $[M+H]=322.2$

[0867] 实施例84:方法47

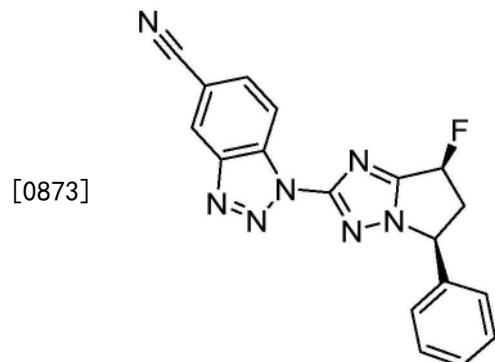


[0869] 1-[外消旋-(5S,7S)-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]吡唑并[4,3-b]吡啶

[0870] (33mg, 36% 收率)。¹H NMR (500MHz, DMSO-d6) δ 8.70 (dd, J=4.4, 1.3Hz, 1H), 8.67 (d, J=0.7Hz, 1H), 8.61 (dd, J=8.5, 0.9Hz, 1H), 7.61 (dd, J=8.6, 4.4Hz, 1H), 7.45 (dd, J=7.9, 6.6Hz, 2H), 7.42-7.36 (m, 1H), 7.36-7.31 (m, 2H), 6.31 (ddd, J=56.8, 7.2, 1.7Hz, 1H), 5.75 (td, J=8.0, 2.9Hz, 1H), 3.76 (ddt, J=25.3, 15.4, 7.4Hz, 1H), 2.69 (ddt, J=26.7, 15.1, 2.0Hz, 1H)。LC-MS R_T=4.51分钟, m/z=321.2 (M+H)⁺。

[0871] LCMS (5至95%乙腈/水+0.1%甲酸, 历时10分钟) 保留时间4.51分钟, ESI+实测值 [M+H]=321.2

[0872] 实施例85:方法47

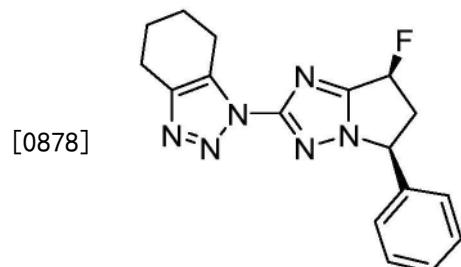


[0874] 1-[外消旋-(5S,7S)-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]苯并三唑-5-睛

[0875] (2mg, 2% 收率)。LC-MS R_T=5.49分钟, m/z=346.1 (M+H)⁺。

[0876] LCMS (5至95%乙腈/水+0.1%甲酸, 历时10分钟) 保留时间5.49分钟, ESI+实测值 [M+H]=346.1

[0877] 实施例86:方法47

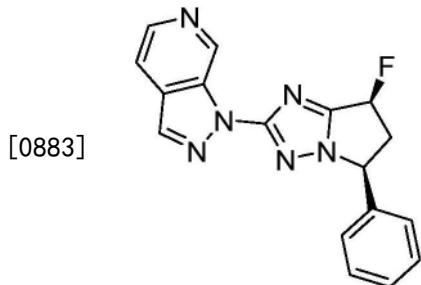


[0879] 1-[外消旋-(5S,7S)-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]-4,5,6,7-四氢苯并三唑

[0880] (2mg, 2% 收率)。LC-MS R_T=5.16分钟, m/z=325.2 (M+H)⁺。

[0881] LCMS (5至95%乙腈/水+0.1%甲酸, 历时10分钟) 保留时间5.16分钟, ESI+实测值 [M+H]=325.2

[0882] 实施例87:方法47

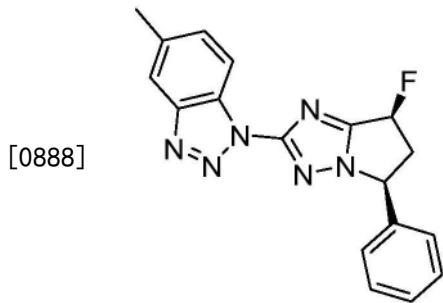


[0884] 1-[外消旋-(5S,7S)-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]吡唑并[3,4-c]吡啶

[0885] (34mg, 38% 收率)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 9.63 (d, J=1.1Hz, 1H), 8.58 (d, J=0.8Hz, 1H), 8.46 (d, J=5.5Hz, 1H), 7.93 (dd, J=5.5, 1.3Hz, 1H), 7.50-7.31 (m, 5H), 6.33 (ddd, J=56.7, 7.2, 1.9Hz, 1H), 5.77 (td, J=8.0, 3.0Hz, 1H), 3.77 (dddd, J=25.3, 15.4, 8.3, 7.1Hz, 1H), 2.71 (dddd, J=26.7, 15.1, 3.0, 1.9Hz, 1H)。LC-MS R_T=4.02分钟, m/z=321.2 (M+H)⁺。

[0886] LCMS (5至95%乙腈/水+0.1%甲酸, 历时10分钟) 保留时间4.02分钟, ESI+实测值 [M+H]=321.2

[0887] 实施例88:方法47

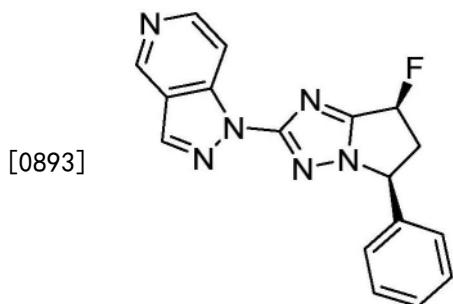


[0889] 5-甲基-1-[外消旋-(5S,7S)-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]苯并三唑

[0890] (16mg, 17% 收率)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.08 (dd, J=10.3, 8.4Hz, 1H), 7.99 (dq, J=9.6, 1.2Hz, 1H), 7.65-7.32 (m, 6H), 6.36 (ddt, J=56.5, 7.3, 2.0Hz, 1H), 5.87-5.77 (m, 1H), 3.79 (dddd, J=25.0, 15.5, 8.4, 7.2, 1.3Hz, 1H), 2.82-2.66 (m, 1H), 2.55 (d, J=0.9Hz, 3H)。LC-MS R_T=5.78分钟, m/z=335.2 (M+H)⁺。

[0891] LCMS (5至95%乙腈/水+0.1%甲酸, 历时10分钟) 保留时间5.78分钟, ESI+实测值 [M+H]=335.2

[0892] 实施例89:方法47

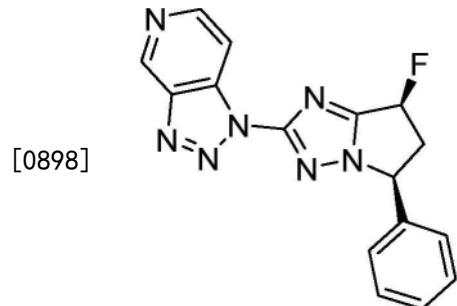


[0894] 1-[(5S,7S)-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]吡唑并[4,3-c]吡啶

[0895] (46mg, 50% 收率)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ 9.23 (d, J=1.2Hz, 1H), 8.65 (d, J=0.9Hz, 1H), 8.58 (d, J=5.9Hz, 1H), 8.15 (dt, J=6.0, 1.1Hz, 1H), 7.51-7.36 (m, 3H), 7.36-7.29 (m, 2H), 6.32 (ddd, J=56.7, 7.2, 1.9Hz, 1H), 5.76 (td, J=7.9, 3.0Hz, 1H), 3.76 (dddd, J=25.3, 15.4, 8.4, 7.2Hz, 1H), 2.84-2.58 (m, 1H)。LC-MS R_T=3.13分钟, m/z=321.2 (M+H)⁺。

[0896] LCMS (5至95%乙腈/水+0.1%甲酸, 历时10分钟) 保留时间3.13分钟, ESI+实测值 [M+H]⁺=321.2

[0897] 实施例90:方法47

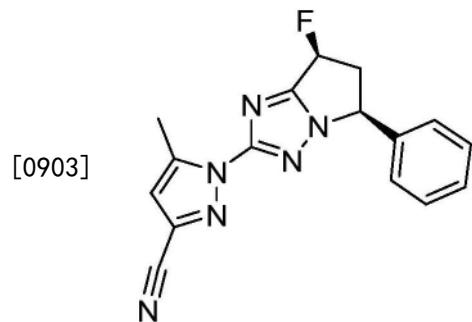


[0899] 1-[(5S,7S)-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]三唑并[4,5-c]吡啶

[0900] (3mg, 2% 收率)。LC-MS R_T=4.36分钟, m/z=322.1 (M+H)⁺。

[0901] LCMS (5至95%乙腈/水+0.1%甲酸, 历时10分钟) 保留时间4.36分钟, ESI+实测值 [M+H]⁺=322.1

[0902] 实施例91:方法47

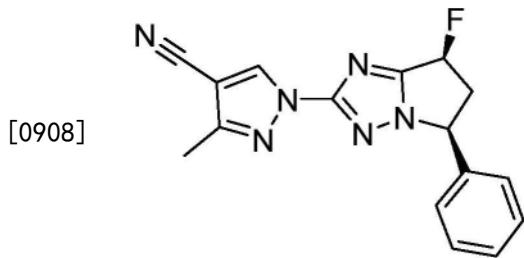


[0904] 1-[(5S,7S)-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]-5-甲基-吡唑-3-腈

[0905] (7mg, 5% 收率)。¹H NMR (500MHz, DMSO-d6) δ 7.47-7.41 (m, 2H), 7.41-7.35 (m, 1H), 7.32-7.26 (m, 2H), 7.03 (d, J=0.8Hz, 1H), 6.30 (ddd, J=56.4, 7.2, 1.9Hz, 1H), 5.76 (td, J=8.1, 3.0Hz, 1H), 3.82-3.66 (m, 1H), 2.75-2.63 (m, 1H), 2.47 (d, J=0.6Hz, 3H)。LC-MS R_T=5.05分钟, m/z=309.1 (M+H)⁺。

[0906] LCMS (5至95%乙腈/水+0.1%甲酸, 历时10分钟) 保留时间5.05分钟, ESI+实测值 [M+H]⁺=309.1

[0907] 实施例92:方法49

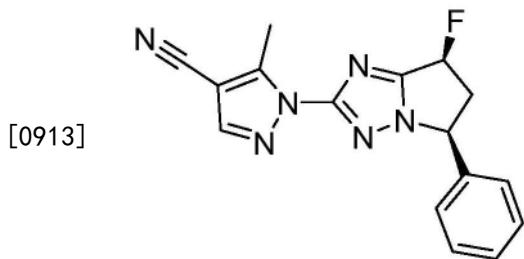


[0909] 1-[(5S,7S)-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]-3-甲基-吡唑-4-腈

[0910] (10mg, 35% 收率)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ 9.14 (s, 1H), 7.48-7.34 (m, 3H), 7.33-7.25 (m, 2H), 6.26 (ddd, J=56.5, 7.2, 2.0Hz, 1H), 5.69 (td, J=8.0, 3.1Hz, 1H), 3.72 (dddd, J=24.9, 15.5, 8.3, 7.2Hz, 1H), 2.67 (dddd, J=27.0, 15.2, 3.1, 2.0Hz, 1H), 2.36 (s, 3H)。LC-MS R_T=4.99分钟, m/z=309.1 (M+H)⁺。

[0911] LCMS (5至95%乙腈/水+0.1%甲酸,历时10分钟) 保留时间4.99分钟, ESI+实测值 [M+H]=309.1

[0912] 实施例93:方法49

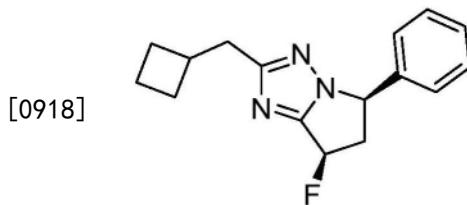


[0914] 1-[(5S,7S)-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]-5-甲基-吡唑-4-腈

[0915] (8mg, 29% 收率)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ 8.25 (s, 1H), 7.48-7.34 (m, 3H), 7.33-7.21 (m, 2H), 6.29 (ddd, J=56.4, 7.2, 2.0Hz, 1H), 5.75 (ddd, J=8.3, 7.2, 3.1Hz, 1H), 3.73 (dddd, J=25.2, 15.4, 8.4, 7.2Hz, 1H), 2.76-2.61 (m, 1H), 2.59 (s, 3H)。LC-MS R_T=4.91分钟, m/z=309.1 (M+H)⁺。

[0916] LCMS (5至95%乙腈/水+0.1%甲酸,历时10分钟) 保留时间4.91分钟, ESI+实测值 [M+H]=309.1

[0917] 实施例94:方法34



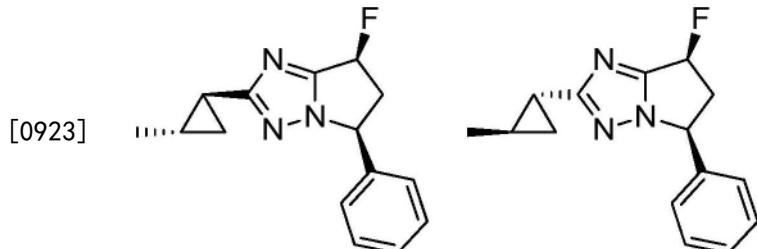
[0919] (5S,7S)-2-(环丁基甲基)-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑

[0920] (16.9mg, 63% 收率)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ 7.50-7.29 (m, 3H), 7.25-7.10 (m, 2H), 6.09 (ddd, J=57.1, 7.1, 1.7Hz, 1H), 5.54 (ddd, J=8.4, 7.1, 2.8Hz, 1H), 4.09 (d, J=5.4Hz, 1H), 3.64 (dddd, J=26.7, 15.3, 8.4, 7.0Hz, 1H), 3.17 (d, J=4.0Hz, 1H), 2.78-2.55

(m, 3H), 2.05-1.96 (m, 1H), 1.88-1.62 (m, 3H), 1.06 (t, J=6.4Hz, 1H)。LC-MS R_T=5.08分钟, m/z=272.1 (M+H)⁺。

[0921] LCMS (5至95%乙腈/水+0.1%甲酸,历时10分钟)保留时间4.91分钟,ESI+实测值 [M+H]⁺=309.1

[0922] 实施例95和96:方法51

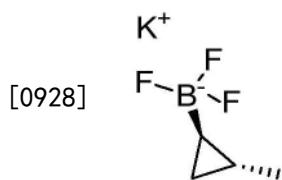


[0924] (5S,7S)-7-氟-5-苯基-2-[(1S,2S)-2-甲基环丙基]-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑和(5S,7S)-7-氟-5-苯基-2-[(1R,2R)-2-甲基环丙基]-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑

[0925] 步骤1:4,4,5,5-四甲基-2-[(1R,2R)-2-甲基环丙基]-1,3,2-二杂氧戊硼烷

[0926] 向二乙基锌 (23.8mL, 23.8mmol, 1M于甲苯中) 在二氯甲烷 (10mL) 中的溶液中加入三氟乙酸 (2714mg, 23.8mmol) 在二氯甲烷 (2mL) 中的溶液, 随后加入二碘甲烷 (1.92mL, 23.8mmol) 在二氯甲烷 (2mL) 中的溶液。在0°C下搅拌1h后, 混合物加入4,4,5,5-四甲基-2-[(1E)-丙-1-烯-1-基]-1,3,2-二杂氧戊硼烷 (1000mg, 11.9mmol) 在二氯甲烷 (2mL) 中的溶液。将反应混合物在25°C下搅拌16h并通过加入饱和氯化铵水溶液 (50mL) 泽灭。混合物用石油醚 (3x50mL) 萃取。合并的有机层用盐水 (50mL) 洗涤, 经硫酸钠干燥并在减压下浓缩以得到呈黄色油状的粗4,4,5,5-四甲基-2-反式-2-甲基环丙基]-1,3,2-二杂氧戊硼烷 (2000mg, 92%)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 1.25 (s, 12H), 1.12-1.11 (m, 3H), 1.02-0.94 (m, 1H), 0.75-0.66 (m, 1H), 0.44-0.35 (m, 1H), -0.39--0.44 (m, 1H)。

[0927] 步骤2:三氟-反式-2-甲基环丙基]硼酸钾



[0929] 向4,4,5,5-四甲基-2-反式-2-甲基环丙基]-1,3,2-二杂氧戊硼烷 (1000mg, 5.49mmol) 在甲醇 (10mL) 中的溶液中加入氟化钾 (3002mg, 38.45mmol) 在水 (1mL) 中的溶液。将混合物在25°C下搅拌16h并在减压下浓缩。残留物用乙腈 (5mL) 稀释并过滤。固体用石油醚 (20mL) 洗涤以得到呈白色粉末状的粗三氟-反式-2-甲基环丙基]硼酸钾 (500mg, 56%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 0.91 (d, J=6.0Hz, 3H), 0.30-0.22 (m, 1H), 0.00--0.03 (m, 1H), -0.38--0.40 (m, 1H), -1.01--1.12 (m, 1H)。

[0930] 步骤3:(5S,7S)-7-氟-5-苯基-2-[(1S,2S)-2-甲基环丙基]-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑和(5S,7S)-7-氟-5-苯基-2-[(1R,2R)-2-甲基环丙基]-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑

[0931] 将(5S,7S)-2-溴-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑

(100mg, 0.35mmol)、碳酸铯(346mg, 1.06mmol)、三氟-[反式-2-甲基环丙基]硼酸钾(248mg, 1.53mmol)和甲烷磺酸(2-二环己基膦基-2', 6'-二异丙氧基-1,1'-联苯基)[2-(2'-氨基-1,1'-联苯基)]钯(ii)(30mg, 0.04mmol)在1,4-二噁烷(1mL)和水(0.20mL)中的混合物在110℃下在微波下搅拌3h, 然后在减压下浓缩。残留物首先通过制备型TLC(20%乙酸乙酯/石油醚, $R_f=0.4$)纯化, 然后通过RP-HPLC(乙腈39-29/0.05%HCl水溶液)纯化以得到呈白色固体状的(5S,7S)-7-氟-2-[反式-2-甲基环丙基]-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑(15mg, 16%)。LCMS $R_T=3.594$ 分钟, $m/z=258.3[M+H]^+$ 。

[0932] LCMS(10至80%乙腈/水+0.03%三氟乙酸, 历时7分钟)保留时间3.594分钟, ESI+实测值 $[M+H]=258.3$ 。

[0933] 自若干平行批次(100mg)合并的物质通过手性SFC进一步分离以得到任意指定的:

[0934] 呈白色固体状的(5S,7S)-7-氟-2-[(1S,2S)-2-甲基环丙基]-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑(峰1, 保留时间=3.129分钟)(23.8mg, 24%)。 1H NMR(400MHz, CD₃OD) δ 7.44-7.30(m, 3H), 7.22-7.20(m, 2H), 6.06-5.87(m, 1H), 5.47-5.42(m, 1H), 3.73-3.58(m, 1H), 2.75-2.60(m, 1H), 1.73-1.68(m, 1H), 1.32-1.24(m, 1H), 1.16(d, $J=6.0\text{Hz}$, 3H), 1.15-1.09(m, 1H), 0.82-0.74(m, 1H)。LCMS $R_T=0.858$ 分钟, $m/z=258.0[M+H]^+$ 。

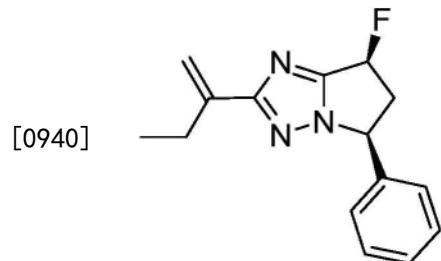
[0935] LCMS(5至95%乙腈/水+0.03%三氟乙酸, 历时1.5分钟)保留时间0.858分钟, ESI+实测值 $[M+H]=258.0$ 。

[0936] 呈白色固体状的(5S,7S)-7-氟-2-[(1R,2R)-2-甲基环丙基]-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑(峰2, 保留时间=3.907分钟)(28.2mg, 27%)。 1H NMR(400MHz, CD₃OD) δ 7.47-7.30(m, 3H), 7.25-7.17(m, 2H), 6.07-5.86(m, 1H), 5.46-5.42(m, 1H), 3.74-3.60(m, 1H), 2.75-2.59(m, 1H), 1.73-1.68(m, 1H), 1.34-1.29(m, 1H), 1.16(d, $J=6.0\text{Hz}$, 3H), 1.12-1.08(m, 1H), 0.79-0.74(m, 1H)。LCMS $R_T=0.851$ 分钟, $m/z=258.0[M+H]^+$ 。

[0937] LCMS(5至95%乙腈/水+0.03%三氟乙酸, 历时1.5分钟)保留时间0.858分钟, ESI+实测值 $[M+H]=258.0$ 。

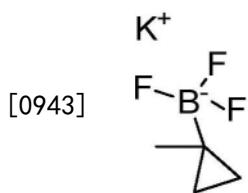
[0938] SFC条件:柱:Chiralpak AD-250×30mm I.D., 5μm;流动相:A:CO₂ B:IPA(0.05%DEA);梯度:在3.5分钟内25%至25%的B并保持40%持续2.5分钟,然后5%的B持续1.5分钟;流速:50mL/分钟;柱温:40℃。

[0939] 实施例97:方法52



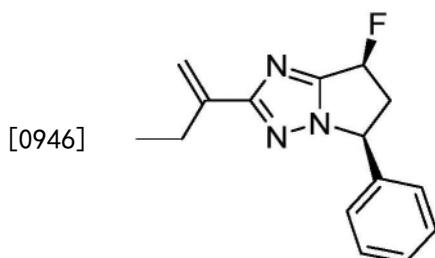
[0941] (5S,7S)-7-氟-2-(1-亚甲基丙基)-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑

[0942] 步骤1:三氟-(1-甲基环丙基)硼酸钾



[0944] 向4,4,5,5-四甲基-2-(1-甲基环丙基)-1,3,2-二氧杂戊硼烷(500mg,2.75mmol)在甲醇(5mL)中的溶液中加入氟氢化钾(1501mg,19.22mmol)在水(0.5mL)中的溶液。将混合物在25℃下搅拌16h并在减压下浓缩。残留物用乙腈(5mL)稀释并过滤。固体用石油醚(20mL)洗涤以得到呈白色粉末状的粗三氟-(1-甲基环丙基)硼酸钾(300mg,67%)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d6) δ 0.74(s,3H), 0.03-0.03(m,2H), -0.42--0.44(m,2H)。

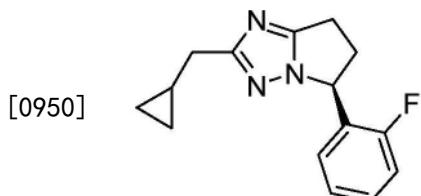
[0945] 步骤2: (5S,7S)-7-氟-2-(1-亚甲基丙基)-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑



[0947] 将(5S,7S)-2-溴-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑(150mg,0.53mmol)、碳酸铯(520mg,1.60mmol)、三氟-(1-甲基环丙基)硼酸钾(290mg,1.79mmol)和甲烷磺酸(2-二环己基膦基-2',6'-二异丙氧基-1,1'-联苯基)[2-(2'-氨基-1,1'-联苯基)]钯(ii)(44mg,0.05mmol)在1,4-二噁烷(1mL)和水(0.20mL)中的混合物在110℃下在微波下搅拌3h并在减压下浓缩。残留物首先通过制备型TLC(20%乙酸乙酯/石油醚,R_f=0.4)纯化,然后通过RP-HPLC(乙腈40-70/0.05%HCl水溶液)纯化以得到呈白色固体状的(5S,7S)-7-氟-2-(1-亚甲基丙基)-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑(1.6mg,1%)。¹H NMR(400MHz,CD₃OD) δ 7.44-7.33(m,3H), 7.26-7.22(m,2H), 6.15-6.11(m,1H), 6.00-5.98(m,1H), 5.58-5.50(m,1H), 5.32(s,1H), 3.79-3.64(m,1H), 2.80-2.67(m,1H), 2.51(q,J=7.6Hz,2H), 1.13(t,J=7.6Hz,3H)。LCMS R_T=0.890分钟,m/z=257.9[M+H]⁺。

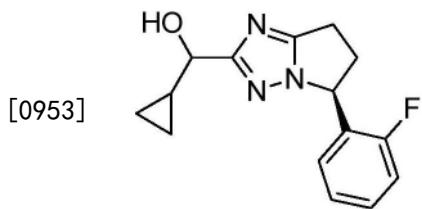
[0948] LCMS(10至80%乙腈/水+0.03%三氟乙酸,历时2分钟)保留时间0.890分钟,ESI+实测值[M+H]⁺=257.9。

[0949] 实施例98:方法53



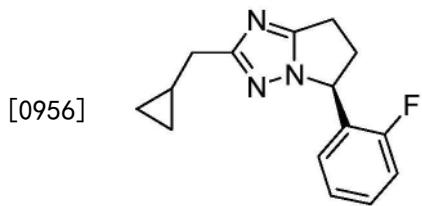
[0951] (5S)-2-(环丙基甲基)-5-(2-氟苯基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑

[0952] 步骤1:环丙基-[(5S)-5-(2-氟苯基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]甲醇



[0954] 在0℃下向环丙基-[(5S)-5-(2-氟苯基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]甲酮(117mg,0.43mmol)在甲醇(2mL)中的溶液中加入硼氢化钠(81mg,2.16mmol)。将混合物在0℃下搅拌2h并通过加入饱和氯化铵水溶液(10mL)淬灭。所得混合物用乙酸乙酯(2x15mL)萃取。合并的有机层经硫酸钠干燥并在减压下浓缩以得到呈白色固体状的粗环丙基-[(5S)-5-(2-氟苯基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]甲醇(116mg,98%)。¹H NMR (400MHz,CDCl₃) δ 7.34-7.27 (m, 1H), 7.13-7.05 (m, 2H), 6.93-6.87 (m, 1H), 5.67-5.61 (m, 1H), 4.13-4.05 (m, 1H), 3.29-3.18 (m, 1H), 3.11-2.93 (m, 2H), 2.65-2.55 (m, 1H), 1.41-1.32 (m, 1H), 0.65-0.36 (m, 4H)。

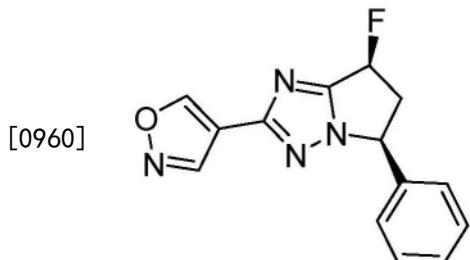
[0955] 步骤2: (5S)-2-(环丙基甲基)-5-(2-氟苯基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑



[0957] 向环丙基-[(5S)-5-(2-氟苯基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]甲醇(96mg,0.35mmol)在三氟乙酸(2mL,26.93mmol)中的溶液中加入三乙基硅烷(2mL,10.54mmol)。将混合物在50℃下搅拌24h,然后在减压下浓缩。将残留物加入到饱和碳酸氢钠水溶液(20mL)中并用乙酸乙酯(3x50mL)萃取。合并的有机层经硫酸钠干燥并在减压下浓缩。残留物通过柱色谱(硅胶,100-200目,0至50%乙酸乙酯/石油醚)纯化以得到呈无色油状的(5S)-2-(环丙基甲基)-5-(2-氟苯基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑(15mg,16.4%)。¹H NMR (400MHz,CD₃OD) δ 7.43-7.36 (m, 1H), 7.22-7.12 (m, 2H), 7.12-7.06 (m, 1H), 5.72-5.65 (m, 1H), 3.30-3.22 (m, 1H), 3.14-2.97 (m, 2H), 2.68-2.59 (m, 1H), 2.59-2.55 (m, 2H), 1.14-1.03 (m, 1H), 0.52-0.46 (m, 2H), 0.23-0.18 (m, 2H)。LC-MS R_T=0.659分钟,m/z=258.1[M+H]⁺。

[0958] LCMS(5至95%乙腈/水+0.03%三氟乙酸,历时1.5分钟)保留时间0.659分钟,ESI+实测值[M+H]⁺=258.1

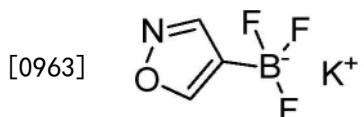
[0959] 实施例99:方法54



[0961] 4-[(5S,7S)-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]异噁

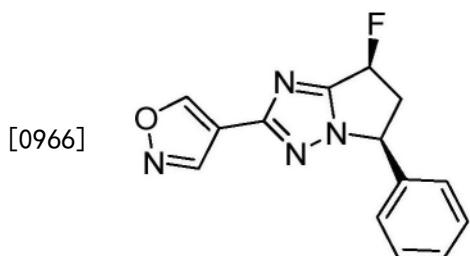
唑

[0962] 步骤1:三氟(异噁唑-4-基)硼酸钾



[0964] 向异噁唑-4-硼酸(300mg, 2.66mmol)在甲醇(5mL)中的溶液中加入氟化钾(1036mg, 13.27mmol)在水(0.30mL)中的溶液。将混合物在25℃下搅拌16h并在减压下浓缩。残留物用乙腈(5mL)稀释。通过过滤收集所得固体并用石油醚(20mL)洗涤以得到呈黄色固体状的粗三氟(异噁唑-4-基)硼酸钾(400mg, 86%)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ8.20(s, 1H), 8.08(s, 1H)。

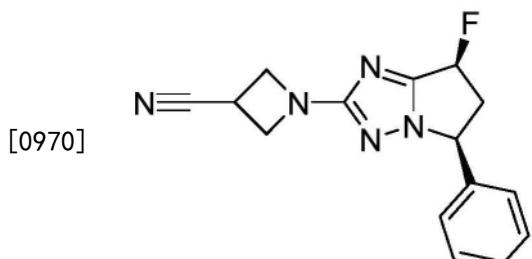
[0965] 步骤2:4-[(5S,7S)-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]异噁唑



[0967] 将(5S,7S)-2-溴-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑(80mg, 0.28mmol)、甲烷磺酸(2-二环己基膦基-2',6'-二异丙氧基-1,1'-联苯基)[2-(2'-氨基-1,1'-联苯基)]钯(ii)(47mg, 0.06mmol)、三氟(异噁唑-4-基)硼酸钾(151mg, 0.86mmol)和碳酸钠(90mg, 0.85mmol)在乙醇(3mL)中的混合物在80℃下在微波条件下搅拌1h,然后在减压下浓缩。残留物通过RP-HPLC(乙腈35-55%/10mM碳酸氢铵/水)纯化以得到呈白色固体状的4-[(5S,7S)-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]异噁唑(3.4mg, 4%)。¹H NMR(400MHz, CD₃OD) δ9.20(s, 1H), 8.82(s, 1H), 7.44-7.37(m, 3H), 7.29-7.28(m, 2H), 6.19-6.01(m, 1H), 5.61-5.56(m, 1H), 3.82-3.68(m, 1H), 2.85-2.72(m, 1H) LCMS R_T=0.828分钟, m/z=270.9[M+H]⁺。

[0968] LCMS(10至80%乙腈/水+0.03%三氟乙酸,历时7分钟)保留时间0.828分钟,ESI+实测值[M+H]=270.9。

[0969] 实施例100:方法55



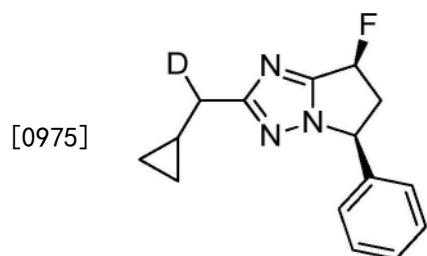
[0971] 1-[(5S,7S)-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]氮杂环丁烷-3-腈

[0972] 将(5S,7S)-2-溴-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑

(200mg, 0.71mmol)、[2-(2-氨基苯基)苯基]钯;二环己基-[2-(2,4,6-三异丙基苯基)苯基]膦;甲烷磺酸盐(60mg, 0.07mmol)、碳酸铯(693mg, 2.13mmol)和氮杂环丁烷-3-腈盐酸盐(168mg, 1.42mmol)的混合物在90℃下在氮气氛下搅拌16h。将混合物通过加入饱和氯化铵水溶液(10mL)淬灭并用乙酸乙酯(3x10mL)萃取。合并的有机物经硫酸钠干燥并在减压下浓缩。残留物通过RP-HPLC(乙腈30-60%/0.05%氢氧化氨水溶液)纯化以得到呈红色固体状的1-[(5S,7S)-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]氮杂环丁烷-3-腈(15.3mg, 8%)。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ 7.42-7.35(m, 3H), 7.23-7.21(m, 2H), 5.98-5.81(m, 1H), 5.30-5.29(m, 1H), 4.35-4.22(m, 4H), 3.63-3.51(m, 2H), 2.81-2.70(m, 1H)。LCMS R_T=1.852分钟, m/z=283.9[M+H]⁺。

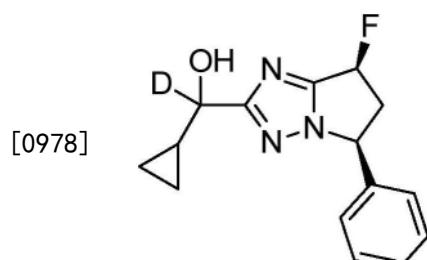
[0973] LCMS(10至80%乙腈/水+0.03%三氟乙酸,历时7分钟)保留时间1.852分钟,ESI+实测值[M+H]=283.9。

[0974] 实施例101:方法56



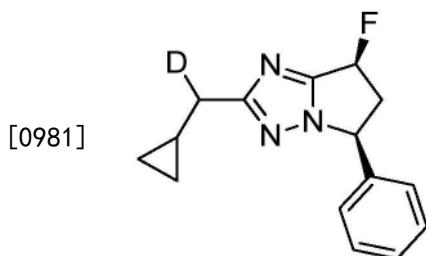
[0976] (5S,7S)-2-[环丙基(氘代)甲基]-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑

[0977] 步骤1:环丙基-氘代-[(5S,7S)-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]甲醇



[0979] 向环丙基-[(5S,7S)-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]甲酮(300mg, 1.11mmol)在甲醇(10mL)中的溶液中加入四氘代硼酸钠(93mg, 2.21mmol)。将混合物搅拌1h并通过加入水(20mL)淬灭。溶液用乙酸乙酯(3x20mL)萃取。合并的有机物用盐水(2x15mL)洗涤,经硫酸钠干燥并在减压下浓缩以得到呈白色固体状的粗环丙基-氘代-[(5S,7S)-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]甲醇(265mg, 87%)。

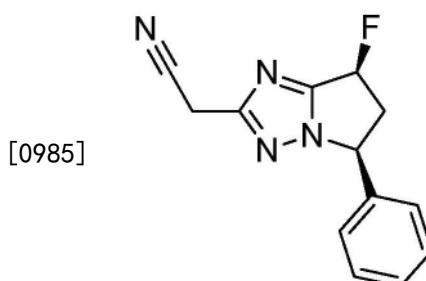
[0980] 步骤2:(5S,7S)-2-[环丙基(氘代)甲基]-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑



[0982] 向环丙基-氘代-[(5S,7S)-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]甲醇(265mg,0.97mmol)在三氟乙酸(2.0mL,26.93mmol)中的溶液中加入三乙基硅烷(2.0mL,12.50mmol)。将混合物在50℃下搅拌12h并在减压下浓缩。残留物用饱和碳酸氢钠水溶液(10mL)稀释并用乙酸乙酯(10mL)萃取。分离的有机层经硫酸钠干燥并在减压下浓缩。残留物通过RP-HPLC(乙腈40-70%/0.05%氢氧化氨水溶液)纯化以得到呈白色固体状的(5S,7S)-2-[环丙基(氘代)甲基]-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑(111.4mg,44%)。¹H NMR(400MHz,CDCl₃)¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ 7.40-7.35(m,3H), 7.23-7.21(m,2H), 6.05-6.03(m,0.5H), 5.91-5.88(m,0.5H), 5.40-5.37(m,1H), 3.60-3.54(m,1H), 2.89-2.79(m,1H), 2.68-2.63(m,1H), 1.16-1.13(m,1H), 0.56-0.50(m,2H), 0.26-0.23(m,2H)。LCMS R_T=1.712分钟,m/z=259.2[M+H]⁺。

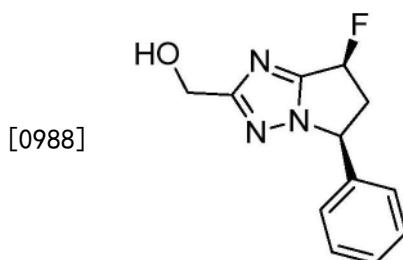
[0983] LCMS(10至80%乙腈/水+0.1%氨水,历时3.0分钟)保留时间1.712分钟,ESI+实测值[M+H]=259.2。

[0984] 实施例102:方法57



[0986] 2-[外消旋-(5S,7S)-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]乙腈

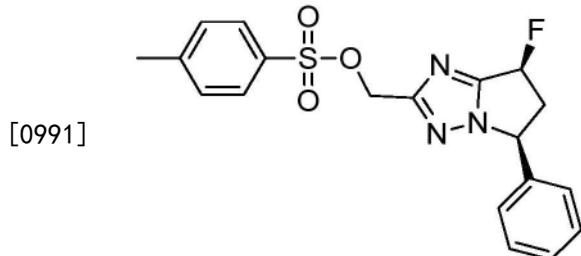
[0987] 步骤1:[顺式-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]甲醇



[0989] 在0℃下向顺式-7-氟-N-甲氧基-N-甲基-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-甲酰胺(3.00g,103.3mmol)在甲醇(70mL)中的溶液中加入硼氢化钠(1.95g,51.7mmol)。将混合物在0℃下搅拌2h并通过加入水(100mL)淬灭。所得混合物用乙酸乙酯(2x100mL)萃取。合并的有机层经硫酸钠干燥并在减压下浓缩以得到呈白色固体状

的粗[顺式-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]甲醇(2.0g,83%)。

[0990] 步骤2:4-甲基苯磺酸[顺式-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]甲酯



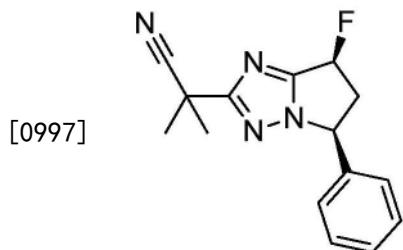
[0992] 向[顺式-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]甲醇(2.0g,8.57mmol)在四氢呋喃(24mL)中的溶液中加入氢化钠(60%于矿物油中,515mg,12.86mmol),然后加入对甲苯磺酸(1500mg,8.57mmol)。将反应在25℃下搅拌12h并通过加入水(15mL)淬灭。所得混合物用乙酸乙酯(3x25mL)萃取。合并的有机层经硫酸钠干燥并在减压下浓缩。残留物通过柱色谱(硅胶,100-200目,0至40%乙酸乙酯/石油醚)纯化以得到呈无色油状的4-甲基苯磺酸[顺式-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]甲酯(1.8g,54%)。

[0993] 步骤3:2-[外消旋-(5S,7S)-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]乙腈

[0994] 向4-甲基苯磺酸[顺式-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]甲酯(700mg,1.81mmol)在二甲基亚砜(20mL)中的溶液中加入氰化钠(620mg,12.65mmol)。将混合物在90℃下搅拌2h并冷却至20℃。混合物用水(50mL)稀释并用乙酸乙酯(2x20mL)萃取。合并的有机层用盐水(20mL)洗涤,经硫酸钠干燥并在减压下浓缩。残留物通过制备型TLC(50%乙酸乙酯/石油醚, $R_f=0.6$)纯化以得到粗2-[外消旋-(5S,7S)-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]乙腈(360mg,82%,80%纯度)。一部分该粗物质通过RP-HPLC(30-60%乙腈水溶液(0.05%氢氧化铵v/v))进一步纯化以得到呈无色油状的2-[外消旋-(5S,7S)-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]乙腈(26.9mg,53%)。 ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 7.43-7.36 (m, 3H), 7.26-7.23 (m, 2H), 6.13-6.10 (m, 0.5H), 5.99-5.96 (m, 0.5H), 5.56-5.51 (m, 1H), 3.74-3.67 (m, 1H), 3.33-3.32 (m, 2H), 2.81-2.70 (m, 1H)。LCMS $R_T=0.870$ 分钟, $m/z=243.2[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[0995] LCMS(5至95%乙腈/水+0.03%三氟乙酸,历时2.0分钟)保留时间0.870分钟,ESI+实测值 $[\text{M}+\text{H}] = 243.2$ 。

[0996] 实施例103:方法58

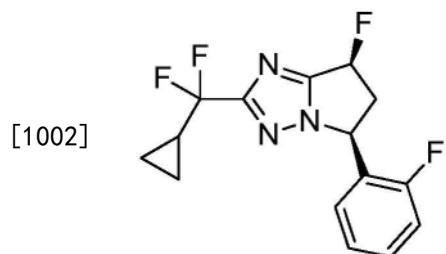


[0998] 2-[外消旋-(5S,7S)-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]-2-甲基-丙腈

[0999] 在0℃下向2-[顺式-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]乙腈(80mg,0.33mmol)在N,N-二甲基甲酰胺(2mL)中的溶液中加入氢化钠(60%于矿物油中,30mg,0.74mmol),随后加入碘甲烷(0.09mL,1.49mmol)。将混合物在25℃下搅拌1h并通过加入水(10mL)淬灭。混合物用乙酸乙酯(3x5mL)萃取。合并的有机层经硫酸钠干燥并在减压下浓缩。残留物通过制备型TLC(30%乙酸乙酯/石油醚, $R_f=0.7$)纯化以得到呈白色固体状的2-[外消旋-(5S,7S)-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]-2-甲基-丙腈(11mg,11%)。¹H NMR(400MHz,CD₃OD) δ 7.42-7.36(m,3H),7.26-7.23(m,2H),6.13-6.10(m,0.5H),5.99-5.96(m,0.5H),5.55-5.51(m,1H),3.74-3.65(m,1H),2.81-2.73(m,1H),1.76(s,6H)。LCMS R_T=0.999分钟,m/z=271.2[M+H]⁺。

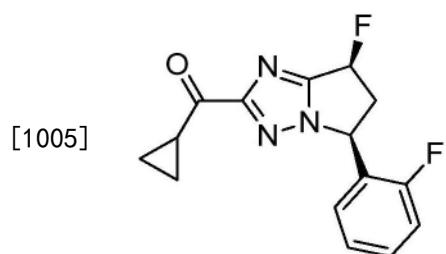
[1000] LCMS(10至80%乙腈/水+0.03%三氟乙酸,历时2.0分钟)保留时间0.999分钟,ESI +实测值[M+H]⁺=271.2。

[1001] 实施例104:方法59



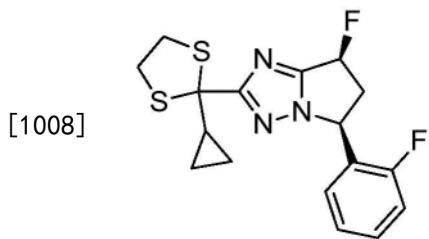
[1003] (5S,7S)-2-[环丙基(二氟)甲基]-7-氟-5-(2-氟苯基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑

[1004] 步骤1:环丙基-[(5S,7S)-7-氟-5-(2-氟苯基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]甲酮



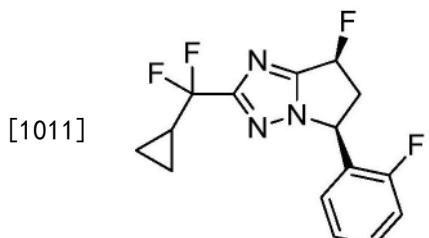
[1006] 在0℃下在氮气氛下向(5S,7S)-2-溴-7-氟-5-(2-氟苯基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑(500mg,1.67mmol)和N-甲氧基-N-甲基-环丙烷甲酰胺(430mg,3.33mmol)在四氢呋喃(10mL)中的溶液中加入异丙基氯化镁(2.0M于四氢呋喃中,4.2mL,8.4mmol)。将反应混合物在0℃下搅拌2h,然后通过加入水(10mL)淬灭。混合物用乙酸乙酯(3x10mL)萃取。合并的有机层经硫酸钠干燥并在减压下浓缩以得到呈绿色油状的粗环丙基-[(5S,7S)-7-氟-5-(2-氟苯基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]甲酮(350mg,72%)。

[1007] 步骤2:(5S,7S)-2-(2-环丙基-1,3-二硫杂环戊-2-基)-7-氟-5-(2-氟苯基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑



[1009] 在0℃下向环丙基-[(5S,7S)-7-氟-5-(2-氟苯基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]甲酮(250mg,0.86mmol)在二氯甲烷(10mL)中的溶液中加入1,2-乙二硫醇(0.30mL,3.46mmol)和三氟化硼乙醚(0.12mL,0.95mmol)。将反应混合物在0℃下搅拌4h,然后倒入水(10mL)中。所得混合物用二氯甲烷(2x15mL)萃取。合并的有机层经硫酸钠干燥并在减压下浓缩。残留物通过柱色谱(硅胶,100-200目,0至30%乙酸乙酯/石油醚)纯化以得到呈绿色固体状的2-(2-环丙基-1,3-二硫杂环戊-2-基)-7-氟-5-(2-氟苯基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑(250mg,79%)。

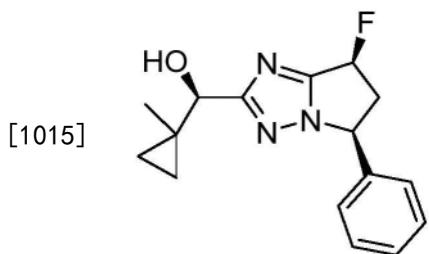
[1010] 步骤3:(5S,7S)-2-[环丙基(二氟)甲基]-7-氟-5-(2-氟苯基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑



[1012] 在0℃下向1-溴-2,5-吡咯烷二酮(134mg,0.75mmol)在二氯甲烷(2mL)中的溶液中加入二乙基氨基三氟化硫(0.2mL,1.37mmol)。将反应混合物在0℃下搅拌30分钟,然后将二氯甲烷(0.50mL)中的(5S,7S)-2-(2-环丙基-1,3-二硫杂环戊-2-基)-7-氟-5-(2-氟苯基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑(250mg,0.68mmol)加入到反应混合物中。将所得混合物在0℃下搅拌1h,然后通过加入饱和碳酸氢钠水溶液(2mL)淬灭。所得混合物用二氯甲烷(2x5mL)萃取。合并的有机层经无水硫酸钠干燥并在减压下浓缩。残留物通过RP-HPLC(乙腈57-87/0.2%甲酸/水)纯化以得到呈白色固体状的(5S,7S)-2-[环丙基(二氟)甲基]-7-氟-5-(2-氟苯基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑(60.9mg,28%)。¹H NMR(400MHz,CD₃OD)δ7.45-7.42(m,1H),7.24-7.21(m,2H),7.11-7.08(m,1H),6.18-6.02(m,1H),5.88-5.75(m,1H),3.83-3.73(m,1H),2.88-2.80(m,1H),1.81-1.75(m,1H),0.75-0.70(m,4H)。LCMS R_T=0.809分钟,m/z=312.1[M+H]⁺。

[1013] LCMS(5至95%乙腈/水+0.03%三氟乙酸,历时1.5分钟)保留时间0.809分钟,ESI+实测值[M+H]=312.1。

[1014] 实施例105:方法60



[1016] (R) - (1-甲基环丙基) - [(5S,7S) - 7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]甲醇

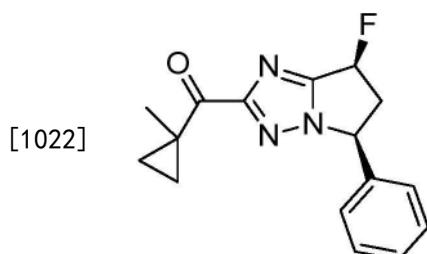
[1017] 步骤1:N-甲氧基-N,1-二甲基环丙烷甲酰胺



[1019] 将1-甲基环丙烷甲酸(1.0g, 9.99mmol)、N,N-二异丙基乙胺(3.2g, 24.97mmol)、2-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸盐(5.7g, 14.98mmol)和N,O-二甲基羟胺盐酸盐(2.0g, 19.98mmol)在N,N-二甲基甲酰胺(20mL)中的混合物在25℃下搅拌16h,然后通过加入饱和氯化铵(30mL)淬灭。所得混合物用乙酸乙酯(3x20mL)萃取。有机层经硫酸钠干燥并在减压下浓缩。残留物通过柱色谱(硅胶, 100-200目, 0至10%乙酸乙酯/石油醚)纯化以得到呈无色油状的N-甲氧基-N,1-二甲基-环丙烷甲酰胺(740mg, 52%)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 3.71 (s, 3H), 3.22 (s, 3H), 1.35 (s, 3H), 1.04-1.01 (m, 2H), 0.56-0.53 (m, 2H)。LCMS R_T=0.354分钟, m/z=144.2[M+H]⁺。

[1020] LCMS (5至95%乙腈/水+0.03%三氟乙酸, 历时1.5分钟) 保留时间0.354分钟, ESI+ 实测值 [M+H]⁺ = 144.2。

[1021] 步骤2: ((5S,7S) - 7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基)-(1-甲基环丙基)甲酮



[1023] 在0℃下在氮气气氛下向N-甲氧基-N,1-二甲基-环丙烷甲酰胺(198mg, 1.38mmol)和(5S,7S)-2-溴-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑(300mg, 1.06mmol)在四氢呋喃(2mL)中的溶液中加入异丙基氯化镁(2.0M于四氢呋喃中, 1.6mL, 3.20mmol)。将混合物在0℃下搅拌2h并通过加入饱和氯化铵水溶液(10mL)淬灭。所得混合物用乙酸乙酯(3x10mL)萃取。合并的有机层经硫酸钠干燥并在减压下浓缩以得到呈棕色固体状的粗[(5S,7S) - 7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]-(1-甲基环丙基)甲酮(290mg, 96%), 其原样用于下一步骤。LCMS R_T=0.675分钟, m/z=286.2[M+H]⁺。

[1024] LCMS (5至95%乙腈/水+0.03%三氟乙酸, 历时1.5分钟) 保留时间0.675分钟, ESI+ 实测值 [M+H]⁺ = 286.2。

[1025] 步骤3: (R) - (1-甲基环丙基) - [(5S,7S) - 7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]甲醇

[1026] 在25℃下向[(5S,7S) - 7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]-(1-甲基环丙基)甲酮(290mg, 1.02mmol)在甲醇(10mL)中的溶液中加入硼氢化钠(38mg, 1.02mmol)。将混合物在25℃下搅拌2h并通过加入饱和氯化铵水溶液(10mL)淬灭。混

合物用乙酸乙酯(3x10mL)萃取。合并的有机层经硫酸钠干燥并在减压下浓缩。残留物通过RP-HPLC(乙腈32-62%/0.05%氢氧化氨水溶液)纯化以得到呈白色固体状的[(5S,7S)-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]- (1-甲基环丙基) 甲醇(60mg, 21%)。LCMS $R_T=1.512$ 分钟, $m/z=288.2[M+H]^+$ 。LCMS(10至80%乙腈/水+0.1%氨水, 历时3.0分钟)保留时间1.512分钟, ESI+实测值 $[M+H]=288.2$ 。

[1027] 该物质(60mg)通过手性SFC进一步纯化以得到任意指定的:

[1028] 呈白色固体状的(R)-[(5S,7S)-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]- (1-甲基环丙基) 甲醇(峰2, 保留时间=4.322分钟)(29.7mg, 49%)。 1H NMR(400MHz, $CDCl_3$) δ 7.42-7.36(m, 3H), 7.21-7.19(m, 2H), 6.07-5.90(m, 1H), 5.45-5.41(m, 1H), 4.30-4.28(m, 1H), 3.68-3.53(m, 1H), 2.91-2.76(m, 2H), 1.07(s, 3H), 0.82-0.78(m, 1H), 0.64-0.60(m, 1H), 0.44-0.37(m, 2H)。LCMS $R_T=0.918$ 分钟, $m/z=288.2[M+H]^+$ 。

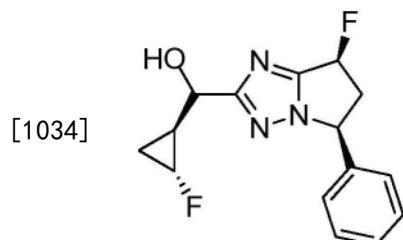
[1029] LCMS(10至80%乙腈/水+0.03%三氟乙酸, 历时2分钟)保留时间0.918分钟, ESI+实测值 $[M+H]=288.2$ 。

[1030] SFC条件:柱:Chiralpak AD-3 $150\times 4.6mm$ I.D., 3um流动相:A: CO_2 B:甲醇(0.05%DEA)梯度:在5分钟内5%至40%的B并保持40%持续2.5分钟,然后5%的B持续2.5分钟,流速:2.5mL/分钟,柱温:40°C

[1031] 呈白色固体状的(S)-[(5S,7S)-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]- (1-甲基环丙基) 甲醇(峰1, 保留时间=3.549分钟)(27.4mg, 42%)。 1H NMR(400MHz, $CDCl_3$) δ 7.42-7.36(m, 3H), 7.21-7.19(m, 2H), 6.07-5.90(m, 1H), 5.45-5.41(m, 1H), 4.31(d, $J=4.0Hz$, 1H), 3.68-3.53(m, 1H), 2.91-2.82(m, 1H), 2.68(d, $J=8.0Hz$, 1H), 1.07(s, 3H), 0.82-0.78(m, 1H), 0.64-0.60(m, 1H), 0.44-0.42(m, 2H)。LCMS $R_T=0.918$ 分钟, $m/z=288.2[M+H]^+$ 。

[1032] LCMS(10至80%乙腈/水+0.03%三氟乙酸, 历时2分钟)保留时间0.918分钟, ESI+实测值 $[M+H]=288.2$ 。

[1033] 实施例106:方法61



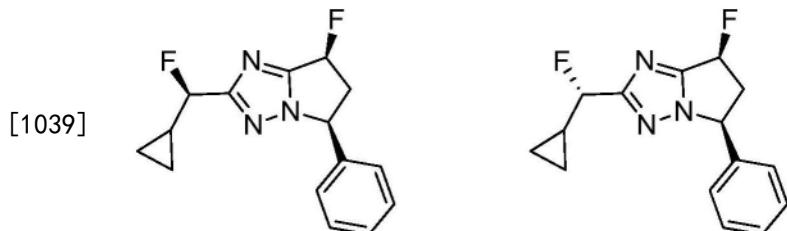
[1035] [(1R,2S)-2-氟环丙基]-[(5S,7S)-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]甲醇

[1036] 在0°C下向[(1R,2S)-2-氟环丙基]-[(5S,7S)-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]甲酮(110mg, 0.38mmol)在甲醇(5mL)中的溶液中加入硼氢化钠(144mg, 3.80mmol)。将混合物在25°C下搅拌2h并通过加入饱和氯化铵水溶液(10mL)淬灭。所得混合物用乙酸乙酯(3x10mL)萃取。合并的有机层经硫酸钠干燥并在减压下浓缩。残留物通过RP-HPLC(乙腈30-60/0.05%氢氧化氨水溶液)纯化以得到呈白色固体状的[(1R,2S)-2-氟环丙基]-[(5S,7S)-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]甲醇(35mg, 31%)。 1H NMR(400MHz, $CDCl_3$) δ 7.45-7.35(m, 3H), 7.24-7.21(m, 2H), 6.10-

5.86 (m, 1H), 5.50-5.41 (m, 1H), 4.81-4.44 (m, 2H), 3.71-3.51 (m, 1H), 2.98-2.81 (m, 1H), 2.73-2.57 (m, 1H), 1.99-1.62 (m, 1H), 1.19-1.06 (m, 1H), 0.91-0.84 (m, 1H)。LCMS R_T =0.766分钟, $m/z=292.0[M+H]^+$ 。

[1037] LCMS (5至95%乙腈/水+0.03%三氟乙酸, 历时1.5分钟) 保留时间0.766分钟, ESI+ 实测值 $[M+H]=292.0$ 。

[1038] 实施例107和109:方法62



[1040] (5S,7S)-2-[(R)-环丙基(氟)甲基]-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑和(5S,7S)-2-[(S)-环丙基(氟)甲基]-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑

[1041] 向环丙基-[(5S,7S)-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]甲醇(180mg, 0.66mmol) 在二氯甲烷(5mL) 中的冷却(0°C) 溶液中加入二乙基氨基三氟化硫(0.18mL, 1.32mmol)。将混合物在0°C下搅拌0.5h并通过加入冰水(20mL)淬灭。混合物用二氯甲烷(3x10mL)萃取。合并的有机层经硫酸钠干燥并在减压下浓缩。残留物通过柱色谱(硅胶, 100-200目, 0至25%乙酸乙酯/石油醚)纯化以得到呈浅黄色固体状的(5S,7S)-2-[(环丙基(氟)甲基]-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑(100mg, 55%)。该物质通过手性SFC进一步纯化以得到任意指定的：

[1042] 呈白色固体状的(5S,7S)-2-[(S)-环丙基(氟)甲基]-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑(峰1, 保留时间=2.921分钟)(30mg, 30%)。 1H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.42-7.37 (m, 3H), 7.27-7.23 (m, 2H), 6.08-5.92 (m, 1H), 5.46-5.42 (m, 1H), 4.91-4.76 (m, 1H), 3.69-3.54 (m, 1H), 2.96-2.84 (m, 1H), 1.70-1.67 (m, 1H), 0.79-0.75 (m, 1H), 0.70-0.62 (m, 2H), 0.52-0.45 (m, 1H)。LCMS: $R_T=1.018$ 分钟, $m/z=276.2[M+H]^+$ 。

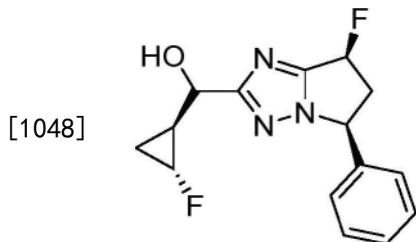
[1043] LCMS (10至80%乙腈/水+0.03%三氟乙酸, 历时2.0分钟) 保留时间1.018分钟, ESI+ 实测值 $[M+H]=276.2$ 。

[1044] 呈白色固体状的(5S,7S)-2-[(R)-环丙基(氟)甲基]-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑(峰2, 保留时间=3.924分钟)(44.8mg, 45%)。 1H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.39-7.34 (m, 3H), 7.23-7.20 (m, 2H), 6.05-5.88 (m, 1H), 5.41-5.37 (m, 1H), 4.86-4.71 (m, 1H), 3.60-3.52 (m, 1H), 2.92-2.81 (m, 1H), 1.65-1.61 (m, 1H), 0.75-0.70 (m, 1H), 0.62-0.57 (m, 2H), 0.45-0.39 (m, 1H)。 $R_T=0.764$ 分钟, $m/z=276.1[M+H]^+$ 。

[1045] LCMS (5至95%乙腈/水+0.03%三氟乙酸, 历时1.5分钟) 保留时间0.764分钟, ESI+ 实测值 $[M+H]=276.1$ 。

[1046] SFC条件:柱:Chiraldpak AD-3 150×4.6mm I.D., 3um流动相:A:CO₂ B:乙醇(0.05%DEA) 梯度:在5分钟内5%至40%的B并保持40%持续2.5分钟, 然后5%的B持续2.5分钟流速:2.5mL/分钟, 柱温:35°C。

[1047] 实施例108:方法63

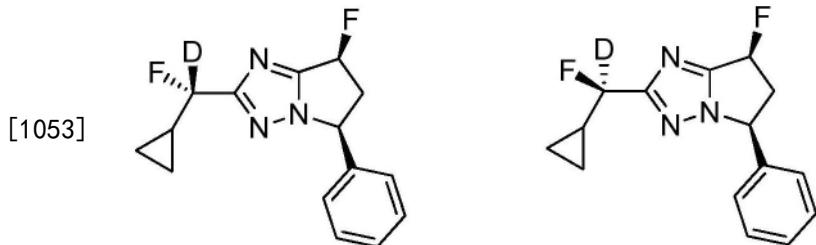


[1049] [(1S,2R)-2-氟环丙基]-[(5S,7S)-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]甲醇

[1050] 在25°C下向[(1S,2R)-2-氟环丙基]-[(5S,7S)-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]甲酮(300mg,1.0mmol)在甲醇(10mL)中的溶液中加入硼氢化钠(196mg,5.2mmol)。将混合物在25°C下搅拌2h并通过加入饱和氯化铵水溶液(10mL)淬灭。所得混合物用乙酸乙酯(3x10mL)萃取。合并的有机层经硫酸钠干燥并在减压下浓缩。残留物通过RP-HPLC(乙腈25-50/0.05%氢氧化氨水溶液)纯化以得到呈白色固体状的[(1S,2R)-2-氟环丙基]-[(5S,7S)-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]甲醇(240mg,79%)。¹H NMR(400MHz,CDCl₃)δ7.43-7.33(m,3H),7.25-7.20(m,2H),6.02-5.90(m,1H),5.46-5.34(m,1H),4.79-4.44(m,2H),3.63-3.56(m,1H),2.93-2.82(m,1H),1.86-1.83(m,1H),1.19-1.04(m,1H),0.92-0.78(m,1H)。LCMS R_T=0.769分钟,m/z=292.0 [M+H]⁺。

[1051] LCMS(5至95%乙腈/水+0.03%三氟乙酸,历时1.5分钟)保留时间0.769分钟,ESI+实测值[M+H]=292.0。

[1052] 实施例110和111:方法64



[1054] (5S,7S)-7-氟-5-苯基-2-[(S)-环丙基-氘代-氟-甲基]-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑和(5S,7S)-7-氟-5-苯基-2-[(R)-环丙基-氘代-氟-甲基]-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑

[1055] 向环丙基-氘代-[(5S,7S)-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]甲醇(0.15g,0.55mmol)在二氯甲烷(2mL)中的冷却(0°C)溶液中加入二乙基氨基三氟化硫(0.29mL,2.19mmol)。将混合物在0°C下搅拌1h并倒入冰水(10mL)中。混合物用乙酸乙酯(3x10mL)萃取。合并的有机层用盐水(2x10mL)洗涤,经硫酸钠干燥并在减压下浓缩。残留物通过柱色谱(硅胶,100-200目,0至16%乙酸乙酯/石油醚)纯化以得到呈白色固体状的(5S,7S)-2-(环丙基-氘代-氟-甲基)-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑(70mg,45%)。该物质通过手性SFC进一步纯化以得到任意指定的:

[1056] 呈白色固体状的(5S,7S)-7-氟-5-苯基-2-[(S)-环丙基-氘代-氟-甲基]-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑(峰1,保留时间=3.021分钟)(14.9mg,21%)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆)δ7.44-7.36(m,3H),7.24-7.21(m,2H),6.25-6.24(m,0.5H),6.11-6.09

(m, 0.5H), 5.65-5.62 (m, 1H), 3.77-3.64 (m, 1H), 2.75-2.62 (m, 1H), 1.61-1.58 (m, 1H), 0.74-0.67 (m, 1H), 0.60-0.54 (m, 2H), 0.40-0.37 (m, 1H)。LCMS $R_T=0.761$ 分钟, $m/z=277.1$ $[M+H]^+$ 。

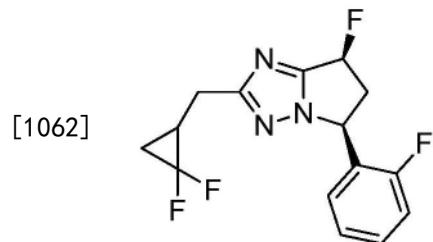
[1057] LCMS (5至95%乙腈/水+0.03%三氟乙酸, 历时1.5分钟) 保留时间0.761分钟, ESI+ 实测值 $[M+H]=277.1$ 。

[1058] 呈白色固体状的(5S,7S)-7-氟-5-苯基-2-[(R)-环丙基-氘代-氟-甲基]-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑(峰2, 保留时间=4.052分钟) (15.2mg, 21%)。 1H NMR (400MHz, CD₃OD) δ7.44-7.37 (m, 3H), 7.24-7.22 (m, 2H), 6.14-6.12 (m, 0.5H), 5.99-5.97 (m, 0.5H), 5.55-5.51 (m, 1H), 3.77-3.67 (m, 1H), 2.80-2.69 (m, 1H), 1.59-1.52 (m, 1H), 0.74-0.72 (m, 1H), 0.61-0.56 (m, 2H), 0.39-0.33 (m, 1H)。LCMS $R_T=0.762$ 分钟, $m/z=277.2$ $[M+H]^+$ 。

[1059] LCMS (5至95%乙腈/水+0.03%三氟乙酸, 历时1.5分钟) 保留时间0.762分钟, ESI+ 实测值 $[M+H]=277.2$ 。

[1060] SFC条件:柱:AD-3_EtOH(DEA)_5_40_2.5M,流动相:A:CO₂B:乙醇(0.05%DEA)梯度:在5.5分钟内5%至40%的B并保持40%持续3分钟,然后5%的B持续1.5分钟流速:2.5mL/分钟柱温40℃。

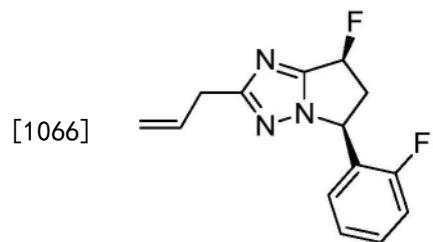
[1061] 实施例112:方法65



[1063] (5S,7S)-2-[(2,2-二氟环丙基)甲基]-7-氟-5-(2-氟苯基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑

[1064] 步骤1:

[1065] (5S,7S)-2-烯丙基-7-氟-5-(2-氟苯基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑



[1067] 将(5S,7S)-2-溴-7-氟-5-(2-氟苯基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑(1000mg, 3.33mmol)、碳酸铯(3257mg, 10mmol)、Ruphos-Pd-G2(259mg, 0.33mmol)和烯丙基硼酸频哪醇酯(1119mg, 6.66mmol)在1,4-二噁烷(10mL)和水(2.5mL)中的混合物在100℃下在氮气氛下搅拌12h。将混合物过滤并将滤液在减压下浓缩。残留物用水(20mL)稀释并用乙酸乙酯(3x20mL)萃取。合并的有机层经无水硫酸钠干燥并在减压下浓缩。残留物通过制备型TLC(35%乙酸乙酯/石油醚, $R_f=0.4$)纯化以得到呈无色油状的(5S,7S)-2-烯丙基-7-氟-5-(2-氟苯基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑(400mg, 46%), 其原样用于下

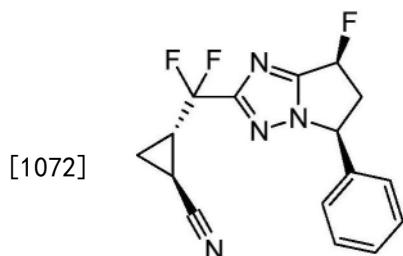
一步骤。

[1068] 步骤2: (5S,7S)-2-[(2,2-二氟环丙基)甲基]-7-氟-5-(2-氟苯基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑

[1069] 将(5S,7S)-2-烯丙基-7-氟-5-(2-氟苯基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑(300mg,1.15mmol)、四丁基溴化铵(37mg,0.11mmol)和[氯(二氟)甲基]-三甲基-硅烷(364mg,2.30mmol)在甲苯(20mL)中的混合物在110°C下在微波条件下搅拌4h。将反应混合物在减压下浓缩至干。残留物通过RP-HPLC(乙腈48-68/0.2%甲酸水溶液)纯化以得到呈白色固体状的(5S,7S)-2-[(2,2-二氟环丙基)甲基]-7-氟-5-(2-氟苯基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑(27.9mg,8%)。¹H NMR(400MHz,CD₃OD)δ7.47-7.37(m,1H),7.23-7.17(m,2H),7.07-7.02(m,1H),6.15-5.95(m,1H),5.83-5.74(m,1H),3.84-3.66(m,1H),3.05-2.94(m,1H),2.88-2.69(m,2H),2.09-1.94(m,1H),1.54-1.51(m,1H),1.25-1.11(m,1H)。LCMS R_T=0.769分钟,m/z=312.1[M+H]⁺。

[1070] LCMS(5至95%乙腈/水+0.03%碳酸氢铵,历时1.5分钟)保留时间0.769分钟,ESI+实测值[M+H]⁺=312.1。

[1071] 实施例113:方法66



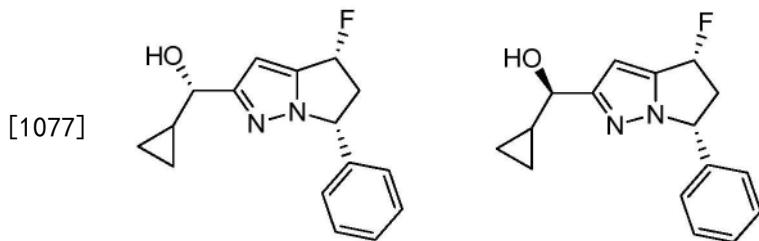
反式混合物

[1073] 外消旋-(1S,2S)-2-[二氟-[(5S,7S)-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]甲基]环丙腈

[1074] 将二乙基氨基三氟化硫(0.2mL,1.52mmol)和反式-2-[(5S,7S)-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]环丙腈(45mg,0.15mmol)的混合物在0°C下在氮气氛下搅拌16h并通过加入饱和碳酸氢钠水溶液(20mL)淬灭。混合物用二氯甲烷(3x15mL)萃取。合并的有机层用盐水(15mL)洗涤,经硫酸钠干燥并在减压下浓缩。残留物通过RP-HPLC(乙腈35-65%/0.05%HCl水溶液)纯化以得到呈浅黄色固体状的外消旋-(1S,2S)-2-[二氟-[(5S,7S)-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]甲基]环丙腈(16mg,30%)。¹H NMR(400MHz,CD₃OD)δ7.44-7.38(m,3H),7.27-7.26(m,2H),6.18-6.15(m,0.5H),6.04-6.01(m,0.5H),5.63-5.60(m,1H),3.80-3.70(m,1H),2.86-2.76(m,1H),2.59-2.57(m,1H),2.08-2.03(m,1H),1.49-1.45(m,2H)。LCMS R_T=1.785分钟,m/z=319.1[M+H]⁺。

[1075] LCMS(10至80%乙腈/水+0.03%碳酸氢铵,历时3.0分钟)保留时间1.785分钟,ESI+实测值[M+H]⁺=319.1。

[1076] 实施例115和116:方法67



[1078] (S)-环丙基-[(4R,6R) -4-氟-6-苯基-5,6-二氢-4H-吡咯并[1,2-b]吡唑-2-基]甲醇和(R)-环丙基-[(4R,6R) -4-氟-6-苯基-5,6-二氢-4H-吡咯并[1,2-b]吡唑-2-基]甲醇

[1079] 向任意指定的环丙基-[(4R,6R) -4-氟-6-苯基-5,6-二氢-4H-吡咯并[1,2-b]吡唑-2-基]甲酮(100mg, 0.37mmol)在甲醇(15mL)中的混合物中加入硼氢化钠(21mg, 0.55mmol)。将混合物在25°C下搅拌2h并通过加入饱和氯化铵水溶液(10mL)淬灭。所得混合物用乙酸乙酯(3x10mL)萃取。合并的有机层经硫酸钠干燥并在减压下浓缩。残留物通过手性SFC分离以得到任意指定的：

[1080] 呈白色固体状的(S)-环丙基-[(4R,6R) -4-氟-6-苯基-5,6-二氢-4H-吡咯并[1,2-b]吡唑-2-基]甲醇(峰1,保留时间=3.806分钟)(38.0mg, 37%)。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ 7.37-7.31(m, 3H), 7.19-7.17(m, 2H), 6.45(d, J=2.4Hz, 1H), 6.04(d, J=5.2Hz, 0.5H), 5.91-5.89(m, 0.5H), 5.41-5.39(m, 1H), 4.15-4.12(m, 1H), 3.50-3.41(m, 1H), 2.81-2.71(m, 1H), 2.39(d, J=3.6Hz, 1H), 1.29-1.27(m, 1H), 0.63-0.58(m, 2H), 0.47-0.39(m, 2H)。LCMS R_T=0.808分钟, m/z=272.9[M+H]⁺。

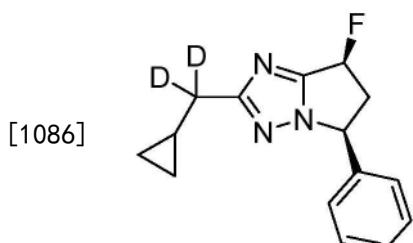
[1081] LCMS(5至95%乙腈/水+0.03%三氟乙酸,历时1.5分钟)保留时间0.808分钟,ESI+实测值[M+H]=272.9。

[1082] 呈白色固体状的(R)-环丙基-[(4R,6R) -4-氟-6-苯基-5,6-二氢-4H-吡咯并[1,2-b]吡唑-2-基]甲醇(峰2,保留时间=4.181分钟)(36.0mg, 35%)。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ 7.37-7.31(m, 3H), 7.19-7.17(m, 2H), 6.45(d, J=2.4Hz, 1H), 6.04(d, J=5.2Hz, 0.5H), 5.91-5.89(m, 0.5H), 5.40-5.39(m, 1H), 4.15-4.11(m, 1H), 3.51-3.41(m, 1H), 2.80-2.71(m, 1H), 2.43(d, J=3.6Hz, 1H), 1.29-1.27(m, 1H), 0.63-0.56(m, 2H), 0.48-0.38(m, 2H)。LCMS R_T=0.816分钟, m/z=273.0[M+H]⁺。

[1083] LCMS(5至95%乙腈/水+0.03%三氟乙酸,历时1.5分钟)保留时间0.816分钟,ESI+实测值[M+H]=273.0。

[1084] SFC条件:柱:DAICEL CHIRALPAK IC(250mm*30mm, 5μm),流动相:A:CO₂ B:乙醇(0.05%DEA)梯度:在5分钟内5%至40%的B并保持40%持续3.0分钟,然后5%的B持续1.5分钟流速:2.5mL/分钟柱温40°C。

[1085] 实施例116:方法68



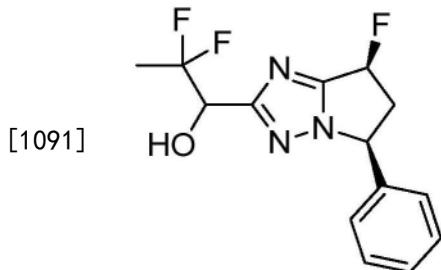
[1087] (5S,7S)-2-[环丙基(二氘代)甲基]-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b]

[1,2,4]三唑

[1088] 将环丙基-氘代-[(5S,7S)-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]甲醇(100mg,0.36mmol)、三乙基硅烷-d(0.4mL,2.48mmol)和三氟乙酸-d(0.4mL,5.34mmol)的混合物在50℃下搅拌16h并在减压下浓缩。残留物用饱和碳酸氢钠水溶液(10mL)稀释并用乙酸乙酯(3x10mL)萃取。合并的有机层经硫酸钠干燥并在减压下浓缩。残留物通过RP-HPLC(乙腈45-75/0.05%氢氧化氨水溶液)纯化以得到呈白色固体状的(5S,7S)-2-[环丙基(二氘代)甲基]-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑(22mg,21%)。¹H NMR(400MHz,CD₃OD)δ7.44-7.33(m,3H),7.24-7.22(m,2H),6.15-5.92(m,1H),5.55-5.44(m,1H),3.78-3.61(m,1H),2.80-2.64(m,1H),1.15-1.03(m,1H),0.53-0.45(m,2H),0.26-0.17(m,2H)。LCMS R_T=0.995分钟,m/z=260.2[M+H]⁺。

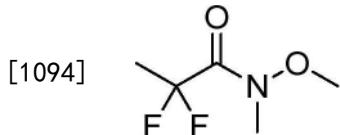
[1089] LCMS(10至80%乙腈/水+0.1%氨水,历时3.0分钟)保留时间0.995分钟,ESI+实测值[M+H]=260.2。

[1090] 实施例117:方法69



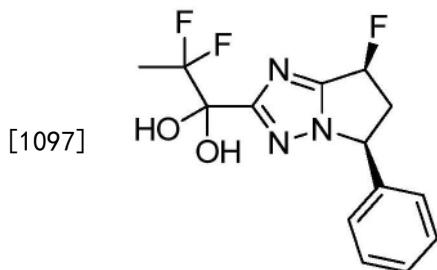
[1092] 2,2-二氟-1-[(5S,7S)-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]丙-1-醇

[1093] 步骤1:2,2-二氟-N-甲氧基-N-甲基-丙酰胺



[1095] 将2,2-二氟丙酸(2.00g,18.17mmol)、N,N-二甲基羟胺盐酸盐(3.54g,36.34mmol)、N,N-二异丙基乙胺(7.05g,54.52mmol)、(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(7.25g,19.08mmol)在N,N-二甲基甲酰胺(50mL)中的混合物在20℃下搅拌2h。混合物用水(60mL)稀释并用二氯甲烷(3x50mL)萃取。合并的有机层用水(2x20mL)洗涤,经硫酸钠干燥并在减压下浓缩以得到呈浅黄色油状的粗2,2-二氟-N-甲氧基-N-甲基-丙酰胺(1.50g,54%)。¹H NMR(400MHz,CDCl₃)δ3.78-3.69(m,3H),3.28-3.18(m,2H),2.81-2.72(m,1H),1.88-1.74(m,3H)。

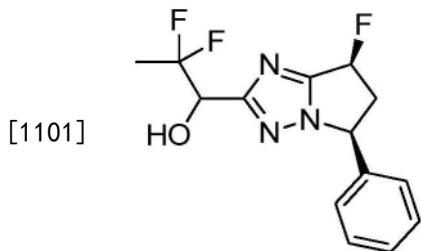
[1096] 步骤2:2,2-二氟-1-[(5S,7S)-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]丙烷-1,1-二醇



[1098] 在0℃下在氮气氛下向(5S,7S)-2-溴-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑(100mg,0.35mmol)、2,2-二氟-N-甲氧基-N-甲基-丙酰胺(54mg,0.35mmol)在四氢呋喃(2mL)中的冷却(0℃)混合物中加入异丙基氯化镁(2.0M于四氢呋喃中,0.18mL,0.35mmol)。将混合物在0℃下搅拌1h并通过加入水淬灭(10mL)。所得溶液用乙酸乙酯(3x10mL)萃取。合并的有机层经硫酸钠干燥并在减压下浓缩。残留物通过制备型TLC(50%乙酸乙酯/石油醚, $R_f=0.4$)纯化以得到呈浅棕色油状的2,2-二氟-1-[(5S,7S)-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]丙烷-1,1-二醇(30mg,27%)。LCMS $R_T=0.549$ 分钟,m/z=314.1[M+H]⁺。

[1099] LCMS(5至95%乙腈/水+0.03%三氟乙酸,历时2.0分钟)保留时间0.549分钟,ESI+实测值[M+H]=314.1。

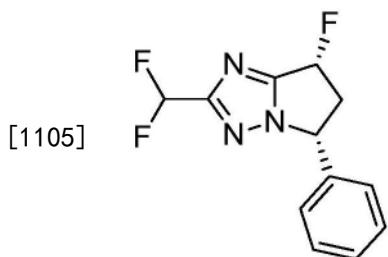
[1100] 步骤3:2,2-二氟-1-[(5S,7S)-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]丙-1-醇



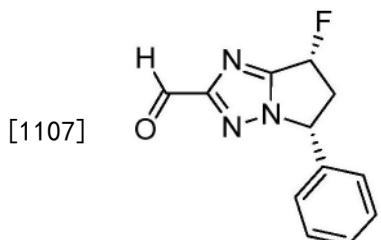
[1102] 在0℃下向2,2-二氟-1-[(5S,7S)-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]丙烷-1,1-二醇(30mg,0.10mmol)在甲醇(3mL)中的溶液中加入硼氢化钠(4mg,0.10mmol)。将混合物在0℃下搅拌1h并通过加入水(3mL)淬灭。通过过滤除去固体并将滤液在减压下浓缩。残留物通过RP-HPLC(40%-70%乙腈水溶液(0.05%氢氧化氨v/v))纯化以得到呈白色固体状的2,2-二氟-1-[(5S,7S)-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]丙-1-醇(12.3mg,43%)。¹H NMR(400MHz,CDCl₃)δ7.40-7.36(m,3H),7.23-7.15(m,2H),6.06-5.90(m,1H),5.49-5.37(m,1H),5.00-4.84(m,1H),3.69-3.52(m,1H),3.30-3.13(m,1H),3.00-2.81(m,1H),1.77-1.66(m,3H)。LCMS $R_T=0.722$ 分钟,m/z=298.1[M+H]⁺。

[1103] LCMS(5至95%乙腈/水+0.03%三氟乙酸,历时1.5分钟)保留时间0.722分钟,ESI+实测值[M+H]=298.1。

[1104] 实施例108:方法70

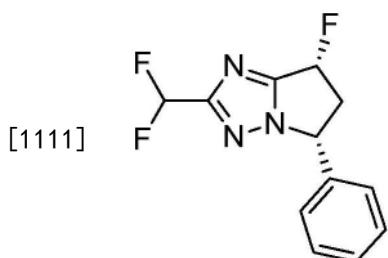


[1106] (5R,7R)-2-(二氟甲基)-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑
步骤1：



[1108] 顺式-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-甲醛
[1109] 在-70℃下向顺式-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-甲酸乙酯(1000mg,3.63mmol)在二氯甲烷(50mL)中的混合物中滴加二异丁基氢化铝(1.0M于甲苯中,9.08mL,9.08mmol)。将反应混合物在-70℃下搅拌2h,然后通过加入十水硫酸钠(10.0g)淬灭。通过过滤除去固体并将滤液在减压下浓缩以得到呈无色油状的粗顺式-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-甲醛(1200mg,100%)。

[1110] 步骤2：



[1112] (5R,7R)-2-(二氟甲基)-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑
[1113] 在0℃下向顺式-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-甲醛(140mg,0.61mmol)在二氯甲烷(10mL)中的溶液中加入二乙基氨基三氟化硫(0.4mL,3.03mmol)。将反应在0℃下搅拌1h并通过加入饱和碳酸氢钠水溶液(20mL)淬灭。混合物用二氯甲烷(3x20mL)萃取。合并的有机层用盐水(20mL)洗涤,经硫酸钠干燥并在减压下浓缩。残留物通过柱色谱(硅胶,100-200目,0至50%乙酸乙酯/石油醚)纯化以得到呈无色油状的顺式-2-(二氟甲基)-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑(90mg,59%),其通过手性SFC分离以得到任意指定的:

[1114] 呈白色固体状的(5R,7R)-2-(二氟甲基)-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑(峰2,保留时间=2.621分钟)(28mg,30%)。¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ7.43-7.39(m,3H),7.27-7.24(m,2H),6.69(t,J=53.6Hz,1H),6.11-5.95(m,1H),5.49-5.45(m,1H),3.70-3.60(m,1H),3.01-2.90(m,1H)。LCMS R_T=1.649分钟,m/z=254.1[M+H]⁺。

[1115] LCMS(10至80%乙腈/水+0.03%碳酸氢铵,历时3.0分钟)保留时间1.649分钟,ESI

+实测值 $[M+H]^+$ = 254.1。

[1116] SFC条件:柱:DAICEL CHIRAL OD(250mmx30mm,5um)流动相:A:CO₂ B:乙醇(0.1% NH₃.H₂O)梯度:15%至15%的B流速:50mL/分钟柱温:40℃。

[1117] 峰1还收集为:呈白色固体状的(5S,7S)-2-(二氟甲基)-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑(峰1,保留时间=2.222分钟)(26mg,29%)。¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ 7.44-7.40(m,3H), 7.27-7.25(m,2H), 6.83-6.56(m,1H), 6.11-5.95(m,1H), 5.49-5.46(m,1H), 3.70-3.60(m,1H), 3.01-2.91(m,1H)。LCMS R_T=1.661分钟,m/z=254.1(M+H)⁺。

[1118] LCMS(10至80%乙腈/水+0.03%碳酸氢铵,历时3.0分钟)保留时间1.661分钟,ESI +实测值 $[M+H]^+$ = 254.1。

[1119] RIP1激酶抑制测定(生物化学测定):

[1120] 如下所述测试本发明化合物抑制RIP1K活性的能力。

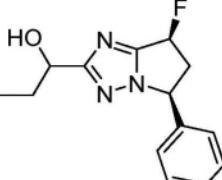
[1121] 酶测定:使用Transcreener ADP(腺苷-5'-二磷酸)测定(BellBrook Labs)监测受体相互作用蛋白激酶(RIPK1)催化腺苷-5'-三磷酸(ATP)水解的能力。将源自杆状病毒感染的昆虫细胞表达系统的纯化的人RIP1激酶结构域(2-375)(50nM)与测试化合物在含有30mM MgCl₂、1mM二硫苏糖醇、50uM ATP、0.002% Brij-35和0.5%二甲基亚砜(DMSO)的50mM Hepes缓冲液(pH 7.5)中孵育2小时。通过加入含有另外的12mM EDTA和55ug/mL ADP2抗体和4nM ADP-AlexaFluor®633示踪剂的1X Bell Brooks Stop缓冲液B(20mM Hepes(ph7.5)、40mM乙二胺四乙酸和0.02% Brij-35)淬灭反应。与抗体结合的示踪剂被RIP1K反应期间产生的ADP置换,这导致通过用FP酶标仪M1000在633nm激光激发测量的荧光偏振降低。针对测试物品浓度绘制分数活性。使用Genedata Screener软件(Genedata;Basel, Switzerland),将数据拟合至紧密结合表观抑制常数(K_i^{app})Morrison方程[Williams, J.W. 和 Morrison, J.F. (1979) The kinetics of reversible tight-binding inhibition. Methods Enzymol 63:437-67]。以下方程用于计算分数活性和 K_i^{app} :

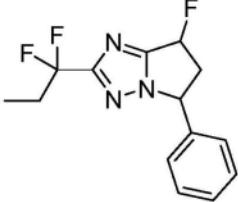
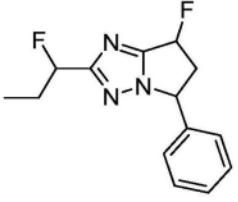
$$[1122] \text{ 分数活性} = \frac{v_i}{v_o} = 1 - \frac{([E]_T + [I]_T + K_i^{app}) - \sqrt{([E]_T + [I]_T + K_i^{app})^2 - 4[E]_T[I]_T}}{2[E]_T}$$

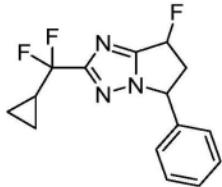
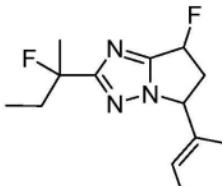
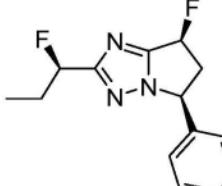
[1123] 其中 $[E]_T$ 和 $[I]_T$ 分别是活性酶和测试物的总浓度。

[1124] 表1中提供了本发明的示例性化合物以及它们的理化特性和体外RIP1激酶抑制活性数据。每个表第一列中的“方法”是指用于制备如上述实施例中示出的每个化合物的合成方法。在某些实例中,提供了某些立体异构体的手性柱保留时间(分钟)。除非另外说明,否则在每个结构中示出的立体化学表示单个立体异构体的相对构型,并且绝对构型(即,“R”和/或“S”)是任意指定的。在一些实施方式中,在所述方法被描述为包括立体异构体的分离的情况下,提供了表1化合物的单一立体异构体。

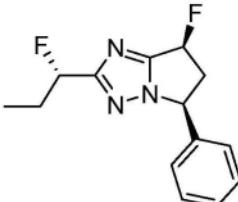
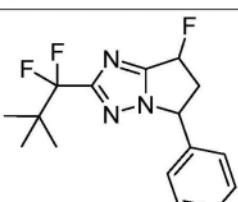
[1125] 表1

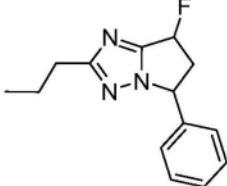
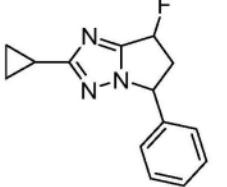
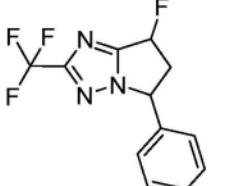
Ki (μM) 方法	实施例 编 号	结构	立体化学 (Stereo)	^1H NMR	MS (m/z) R.T.
[1126] 0.406 方法 1	1	 顺式-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]丙-1-醇	非对映异构体的混合物	^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.40 – 7.33 (m, 3H), 7.25 – 7.22 (m, 2H), 6.16 – 6.13 (m, 0.5H), 6.02 – 5.98 (m, 0.5H), 5.56 – 5.52 (m, 1H), 4.65 – 4.61 (m, 1H), 3.75 – 3.67 (m, 1H), 2.81 – 2.74	262.0 0.762 分钟

				(m, 1H), 1.93 – 1.82 (m, 2H), 0.94 – 0.89 (m, 3H)	
0.041 方法 2	2	 <p>顺式-2-(1,1-二氟丙基)-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑</p>	对映异构体混合物	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.41 – 7.23 (m, 5H), 6.16 – 6.00 (m, 1H), 5.58 (s, 1H), 3.78 – 3.69 (m, 1H), 2.80 – 2.77 (m, 1H), 2.31 – 2.25 (m, 2H), 1.02 (t, J = 7.6 Hz, 3H)	281.9 0.859 分钟
[1127] 0.051 方法 3	3	 <p>顺式-7-氟-2-(1-氟丙基)-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑</p>	非对映异构体的混合物	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.40 – 7.21 (m, 5H), 6.14 – 5.98 (m, 1H), 5.56 – 5.34 (m, 2H), 3.77 – 3.67 (m, 1H), 2.81 – 2.70 (m, 1H), 2.13 – 2.03 (m, 2H), 0.98 (t, J = 7.6 Hz, 3H).	263.9 0.820 分钟
0.470 方法 4	4	 <p>顺式-2,2,2-三氟-1-(7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡</p>	非对映异构体的混合物	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 7.43 – 7.36 (m, 3H), 7.25 – 7.22 (m, 2H), 6.08 – 5.95 (m, 1H), 5.49 – 5.45 (m, 1H), 5.16 – 5.13	301.9 0.768 分钟

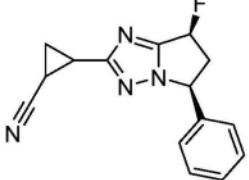
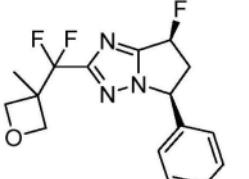
			咯并 [1,2-b][1,2,4]三 唑-2-基)乙醇		(m, 1H), 3.68 – 3.63 (m, 1H), 3.10 – 2.88 (m, 2H)	
0.027 方法 5	5		顺式-2-[环丙基 (二氟)甲基]-7-氟 -5-苯基-6,7-二氢 -5H-吡咯并 [1,2-b][1,2,4]三 唑	对映异 构体混 合物	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.43 – 7.24 (m, 5H), 6.16 – 6.14 (m, 0.5H), 6.02 – 6.00 (m, 0.5H), 5.60 – 5.56 (m, 1H), 3.77 – 3.69 (m, 1H), 2.81 – 2.77 (m, 1H), 1.79 – 1.74 (m, 1H), 0.73 – 0.69 (m, 4H)	293.9 0.900 分钟
[1128]	0.069 方法 6		顺式-7-氟-2-(1- 氟-1-甲基-丙 基)-5-苯基-6,7- 二氢-5H-吡咯并 [1,2-b][1,2,4]三 唑	非对映 异构体 的混合 物	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.52 – 7.15 (m, 5H), 6.14 – 6.11 (m, 0.5H), 5.99 – 5.97 (m, 0.5H), 5.58 – 5.51 (m, 1H), 3.79 – 3.65 (m, 1H), 2.81 – 2.68 (m, 1H), 2.14 – 2.01 (m, 2H), 1.72 – 1.66 (m, 3H), 0.90 – 0.86 (m, 3H)	277.6 1.889 分钟
0.004 方法 7	7		外消旋	单一未 知立体 异构体	无 NMR	264.2 4.65 分钟

[1129]

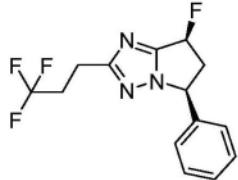
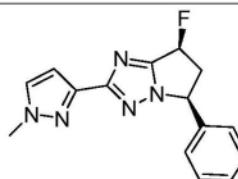
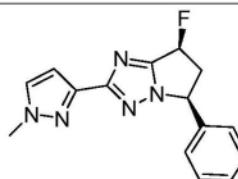
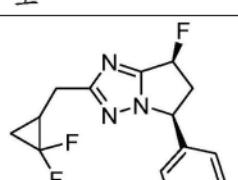
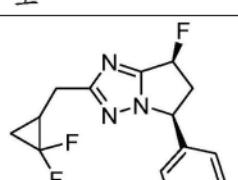
		-(5S,7S)-7-氟-5-苯基-2-[外消旋-(1R)-1-氟丙基]-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑			
0.014 方法 7	8	 <p>外消旋 -(5S,7S)-7-氟-2-((S)-1-氟丙基)-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑</p>	单一未知立体异构体	无 NMR	264.1 4.67 分钟
0.068 方法 8	9	 <p>顺式-2-(1,1-二氟-2,2-二甲基-丙基)-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑</p>	对映异构体混合物	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.40 – 7.38 (m, 3H), 7.22 – 7.20 (m, 2H), 6.15 – 6.14 (m, 0.5H), 6.02 – 5.99 (m, 0.5H), 5.62 – 5.58 (m, 1H), 3.77 – 3.69 (m, 1H), 2.82 – 2.71 (m, 1H), 1.07 (s, 9H)	310.1 2.052 分钟

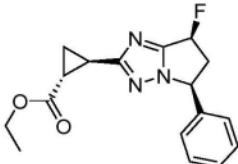
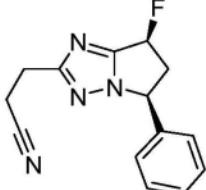
[1130]	0.078 方法 9	10		对映异构体混合物	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.39 – 7.36 (m, 3H), 7.27 – 7.25 (m, 2H), 6.26 – 6.23 (m, 0.5H), 6.12 – 6.09 (m, 0.5H), 5.60 – 5.58 (m, 1H), 3.79 – 3.70 (m, 1H), 2.83 – 2.73 (m, 3H), 1.79 – 1.70 (m, 2H), 0.96 – 0.92 (m, 3H)	246.2 1.698 分钟
	0.320 方法 10	11		对映异构体混合物	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.41 – 7.34 (m, 3H), 7.22 – 7.20 (m, 2H), 6.05 – 6.02 (m, 0.5H), 5.90 – 5.88 (m, 0.5H), 5.46 – 5.41 (m, 1H), 3.73 – 3.60 (m, 1H), 2.73 – 2.62 (m, 1H), 2.03 – 1.98 (m, 1H), 0.99 – 0.92 (m, 4H)	244.0 0.827 分钟
	0.130 方法 11	12		对映异构体混合物	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.44 – 7.38 (m, 3H), 7.27 – 7.24 (m, 2H), 6.18 – 6.15 (m, 0.5H), 6.04 – 6.02 (m, 0.5H), 5.65 – 5.59 (m, 1H), 3.81 – 3.70	271.9 0.923 分钟

		吡咯并 [1,2-b][1,2,4]三 唑		(m, 1H), 2.88 – 2.76 (m, 1H)	
0.003 方法 12	13		单一未知立体异构体	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 7.42 – 7.38 (m, 3H), 7.24 – 7.22 (m, 2H), 6.08 – 5.92 (m, 1H), 5.48 – 5.44 (m, 1H), 3.67 – 3.57 (m, 1H), 2.97 – 2.87 (m, 1H), 1.81 – 1.75 (m, 1H), 0.86 – 0.82 (m, 2H), 0.72 – 0.70 (m, 2H)	293.9 分钟
[1131]	0.028 方法 13	14 	单一未知立体异构体	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.41 – 7.35 (m, 3H), 7.22 – 7.19 (m, 2H), 6.09 – 5.92 (m, 1H), 5.50 – 5.46 (m, 1H), 3.75 – 3.62 (m, 1H), 2.75 – 2.64 (m, 3H), 1.79 – 1.69 (m, 2H), 0.94 (t, J = 7.6 Hz, 3H)	246.2 1.689 分钟
1.1 方法 14	15		单一未知立体异构体	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 7.41 – 7.37 (m, 3H), 7.23 – 7.21 (m, 2H), 6.04 – 5.89 (m, 1H), 5.40 – 5.36	299.9 0.892 分钟

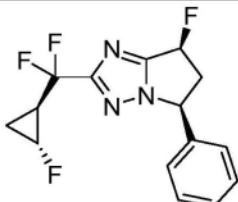
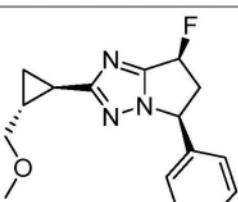
		苯基-2-(3,3,3-三 氟丙基)-6,7-二氢 -5H-吡咯并 [1,2-b][1,2,4]三 唑		(m, 1H), 3.61 – 3.55 (m, 1H), 3.06 – 3.02 (m, 2H), 2.95 – 2.85 (m, 1H), 2.64 – 2.59 (m, 2H)	
0.051 方法 15 [1132]	16	 反 式 -2-[(5S,7S)-7- 氟 -5-苯基-6,7-二氢 -5H- 吡 咯 并 [1,2-b][1,2,4] 三 唑-2-基]环丙腈	非对映 异构体 的混合 物	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 7.42 – 7.39 (m, 3H), 7.24 – 7.22 (m, 2H), 6.00 – 5.84 (m, 1H), 5.38 – 5.34 (m, 1H), 3.64 – 3.56 (m, 1H), 2.92 – 2.72 (m, 2H), 2.01 – 1.94 (m, 1H), 1.67 – 1.62 (m, 2H)	269.0 0.822 分钟
0.034 方法 16	17	 外消旋 -(5S,7S)-2-[二氟 -(3-甲基氧杂环 丁-3-基)甲基]-7- 氟-5-苯基-6,7-二 氢-5H-吡咯并 [1,2-b][1,2,4]三 唑	单一未 知立体 异构体	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.40 – 7.36 (m, 3H), 7.21 – 7.19 (m, 2H), 6.14 – 6.11 (m, 0.5H), 6.00 – 5.97 (m, 0.5H), 5.61 – 5.54 (m, 1H), 5.01 – 4.98 (m, 2H), 4.42 – 4.36 (m, 2H), 3.80 – 3.65 (m, 1H), 2.83 – 2.70 (m, 1H), 1.42 (s, 3H)	324.1 0.735 分钟

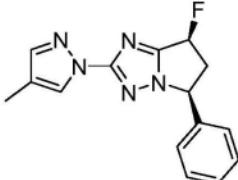
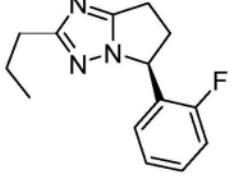
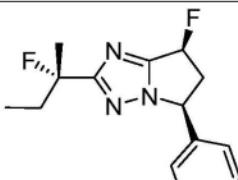
[1133]

0.012 方法 18	18		单一未知立体异构体	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 7.42 – 7.36 (m, 3H), 7.23 – 7.21 (m, 2H), 6.04 – 5.88 (m, 1H), 5.40 – 5.36 (m, 1H), 3.63 – 3.59 (m, 1H), 3.06 – 3.02 (m, 2H), 2.95 – 2.85 (m, 1H), 2.64 – 2.57 (m, 2H)	299.9 0.891 分钟
	19				
1.1 方法 19	19		单一未知立体异构体	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.49 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.46 – 7.34 (m, 3H), 7.33 – 7.20 (m, 2H), 6.82 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.25 – 5.99 (m, 1H), 5.66 – 5.59 (m, 1H), 4.15 (s, 3H), 3.81 – 3.71 (m, 1H), 2.85 – 2.74 (m, 1H)	284.2 1.621 分钟
	20		非对映异构体的混合物	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 7.41 – 7.36 (m, 3H), 7.24 – 7.22 (m, 2H), 6.05 – 5.89 (m, 1H), 5.41 – 5.37 (m, 1H), 3.63 – 3.55 (m, 1H), 3.06 – 3.03	294.1 1.775 分钟
0.004 方法 20	20		非对映异构体的混合物	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 7.41 – 7.36 (m, 3H), 7.24 – 7.22 (m, 2H), 6.05 – 5.89 (m, 1H), 5.41 – 5.37 (m, 1H), 3.63 – 3.55 (m, 1H), 3.06 – 3.03	294.1 1.775 分钟

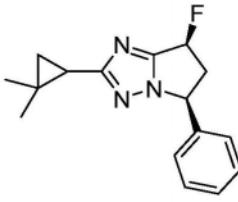
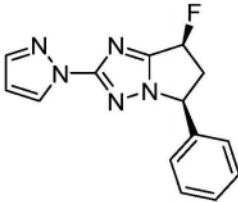
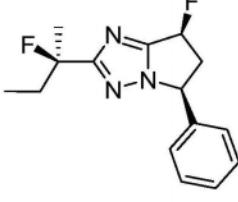
		-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑		(m, 1H), 2.85 – 2.81 (m, 2H), 2.01 – 2.00 (m, 1H), 1.50 – 1.46 (m, 1H), 1.16 – 1.11 (m, 1H)	
[1134]	0.100 方法 21	21  外消旋 -(1R,2R)-2-[外消旋-(5S,7S)-7-氟 -5-苯基-6,7-二氢 -5H-吡咯并 [1,2-b][1,2,4]三 唑-2-基]环丙烷 甲酸乙酯	非对映 异构体 的混合 物	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 7.39 – 7.36 (m, 3H), 7.23 – 7.20 (m, 2H), 5.99 – 5.96 (m, 0.5H), 5.85 – 5.82 (m, 0.5H), 5.35 – 5.31 (m, 1H), 4.17 – 4.11 (m, 2H), 3.58 – 3.48 (m, 1H), 2.90 – 2.80 (m, 1H), 2.65 – 2.63 (m, 1H), 2.22 – 2.15 (m, 1H), 1.58 – 1.55 (m, 2H), 1.27 – 1.23 (m, 3H)	316.0 0.890 分钟
	0.011 方法 22	22  3-[外消旋 -(5S,7S)-7-氟-5- 苯基-6,7-二氢 -5H-吡咯并 [1,2-b][1,2,4]三 唑-2-基]丙腈	单一未 知立体 异构体	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.47 – 7.29 (m, 3H), 7.26 – 7.13 (m, 2H), 6.14 (ddd, J = 57.0, 7.1, 1.7 Hz, 1H), 5.59 (ddd, J = 8.3, 7.1, 2.8 Hz, 1H), 3.79 – 3.57 (m, 1H), 3.06 – 2.94 (m, 2H), 2.93 –	257.1 3.78 分钟

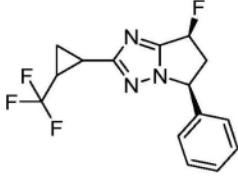
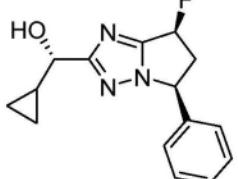
[1135]

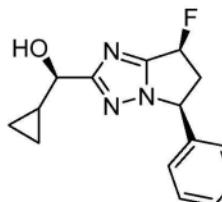
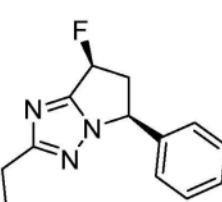
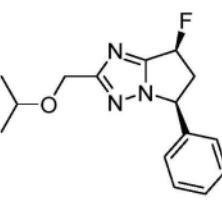
				2.81 (m, 2H), 2.73 – 2.54 (m, 1H)。LC-MS R _T = 3.78 分钟, m/z = 257.1 (M+H) ⁺ .	
0.004 方法 23	23	 <p>外消旋 -(5S,7S)-2-[二氟- -外消旋 -(1R,2R)-2-氟环 丙基]甲基]-7-氟 -5-苯基-6,7-二氢 -5H-吡咯并 [1,2-b][1,2,4]三 唑</p>	非对映 异构体 的混合 物	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 7.44 – 7.39 (m, 3H), 7.26 – 7.24 (m, 2H), 6.10 – 6.08 (m, 1H), 5.50 – 5.45 (m, 1H), 4.92 – 4.75 (m, 1H), 3.69 – 3.58 (m, 1H), 3.00 – 2.90 (m, 1H), 2.31 – 2.25 (m, 1H), 1.43 – 1.36 (m, 1H), 1.24 – 1.19 (m, 1H)	312.1 1.931 分钟
0.910 方法 24	24	 <p>外消旋 -(5S,7S)-7-氟-5- 苯基-2-[外消旋 -(1R,2R)-2-(甲氧 基甲基)环丙 基]-6,7-二氢-5H- 吡咯并</p>	非对映 异构体 的混合 物	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.40 – 7.29 (m, 3H), 7.20 – 7.17 (m, 2H), 6.03 – 6.01 (m, 0.5H), 5.89 – 5.86 (m, 0.5H), 5.45 – 5.39 (m, 1H), 3.71 – 3.56 (m, 1H), 3.47 – 3.41 (m, 1H), 3.30 (s, 3H), 3.30 – 3.24 (m, 1H), 2.72 – 2.59 (m, 1H),	288.2 0.724 分钟

		[1,2-b][1,2,4]三唑		1.96 – 1.91 (m, 1H), 1.66 – 1.54 (m, 1H), 1.18 – 1.08 (m, 1H), 0.98 – 0.90 (m, 1H)	
0.017 方法 25 [1136]	25	 <p>外消旋 -(5S,7S)-7-氟 -2-(4-甲基吡唑 -1-基)-5-苯基 -6,7-二氢-5H-吡咯并 [1,2-b][1,2,4]三 唑</p>	单一未知立体异构体	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.05 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.44 – 7.29 (m, 5H), 6.18 – 6.02 (m, 1H), 5.62 – 5.56 (m, 1H), 3.78 – 3.85 (m, 1H), 2.80 – 2.69 (m, 1H), 2.14 (s, 3H)	283.9 0.710 分钟
0.114 方法 26	26	 <p>外消旋 -(5S)-5-(2-氟苯 基)-2-丙基-6,7- 二氢-5H-吡咯并 [1,2-b][1,2,4]三 唑</p>	单一未知立体异构体	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.42 – 7.36 (m, 1H), 7.21 – 7.07 (m, 3H), 5.69 – 5.66 (m, 1H), 3.29 – 3.22 (m, 1H), 3.08 – 3.00 (m, 2H), 2.67 – 2.58 (m, 3H), 1.78 – 1.68 (m, 2H), 0.94 (t, J = 7.2 Hz, 3H)	246.1 1.588 分钟
0.033 方法 27	27	 <p>单一未知立体异构体</p>		¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.42 – 7.35 (m, 3H), 7.23 – 7.22	278.0 0.732 分钟

			外消旋 -(5S,7S)-7-氟 -2-((S)-2-氟丁-2- 基)-5-苯基-6,7- 二氢-5H-吡咯并 [1,2-b][1,2,4]三 唑	(m, 2H), 6.13 – 5.97 (m, 1H), 5.57 – 5.52 (m, 1H), 3.79 – 3.69 (m, 1H), 2.80 – 2.69 (m, 1H), 2.13 – 2.02 (m, 2H), 1.69 (d, $J =$ 22.0 Hz, 3H), 0.88 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H)		
[1137]	0.070 方法 28	28		非对映 异构体 的混合 物	^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.42 – 7.38 (m, 3H), 7.23 – 7.21 (m, 2H), 6.06 – 5.89 (m, 1H), 5.42 – 5.38 (m, 1H), 3.62 – 3.55 (m, 1H), 2.93 – 2.85 (m, 2H), 2.18 – 2.10 (m, 1H), 1.88 – 1.84 (m, 1H)	279.9 0.826 分钟
	0.022 方法 29	29		单一未 知立体 异构体	^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.43 – 7.32 (m, 3H), 7.23 – 7.22 (m, 2H), 6.11 – 5.83 (m, 2H), 5.50 – 5.48 (m, 1H), 3.74 – 3.64 (m, 1H), 2.92 – 2.88 (m, 2H), 2.71 – 2.69 (m, 1H), 2.28 – 2.23 (m, 2H).	281.9 0.843 分钟

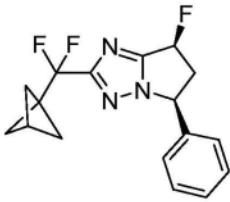
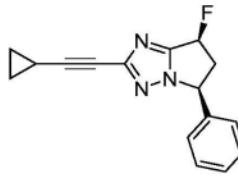
	30		外消旋 - (5S,7S)-2-(2,2- 二甲基环丙 基)-7-氟-5-苯基 -6,7-二氢-5H-吡 咯并 [1,2-b][1,2,4]三 唑	非对映 异构体 的混合 物	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 7.38 – 7.35 (m, 3H), 7.20 – 7.18 (m, 2H), 6.01 – 5.85 (m, 1H), 5.37 – 5.35 (m, 1H), 3.58 – 3.51 (m, 1H), 2.85 – 2.79 (m, 1H), 1.97 – 1.94 (m, 1H), 1.20 (s, 3H), 1.18 – 1.15 (m, 1H), 1.03 (d, J = 8.4 Hz, 3H), 0.90 – 0.88 (m, 1H)	272.0 0.889 分钟
[1138]	31		外消旋 - (5S,7S)-7-氟-5- 苯基-2-吡唑-1- 基-6,7-二氢-5H- 吡咯并 [1,2-b][1,2,4]三 唑	单一未 知立体 异构体	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.30 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.44 – 7.30 (m, 5H), 6.55 – 6.54 (m, 1H), 6.20 – 6.03 (m, 1H), 5.62 – 5.58 (m, 1H), 3.80 – 3.66 (m, 1H), 2.82 – 2.70 (m, 1H)	269.9 0.809 分钟
	32		外消旋	单一未 知立体 异构体	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.43 – 7.35 (m, 3H), 7.23 – 7.21 (m, 2H), 6.14 – 5.97 (m, 1H), 5.57 – 5.52	278.0 0.857 分钟

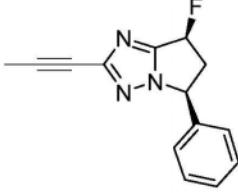
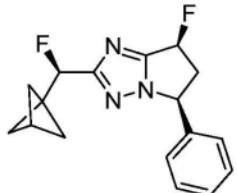
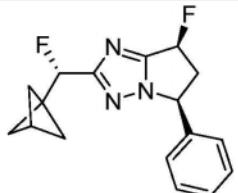
		-(5S,7S)-7-氟 -2-((R)-2-氟丁-2- 基)-5-苯基-6,7- 二氢-5H-吡咯并 [1,2-b][1,2,4]三 唑		(m, 1H), 3.79 – 3.65 (m, 1H), 2.80 – 2.69 (m, 1H), 2.13 – 2.02 (m, 2H), 1.69 (d, $J =$ 21.6 Hz, 3H), 0.88 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H)	
[1139]	0.034 方法 32	33  外消旋 -(5S,7S)-7-氟-5- 苯基-2-[2-(三氟 甲基)环丙 基]-6,7-二氢-5H- 吡咯并 [1,2-b][1,2,4]三 唑	非对映 异构体 的混合 物	^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.42 – 7.37 (m, 3H), 7.24 – 7.22 (m, 2H), 6.08 – 6.05 (m, 0.5H), 5.93 – 5.91 (m, 0.5H), 5.49 – 5.46 (m, 1H), 3.70 – 3.62 (m, 1H), 2.76 – 2.65 (m, 1H), 2.47 – 2.43 (m, 1H), 2.23 – 2.21 (m, 1H), 1.44 – 1.39 (m, 2H)	312.1 0.804 分钟
	0.904 方法 33	34  外消旋-(S)-环丙 基-[外消旋 -(5S,7S)-7-氟-5- 苯基-6,7-二氢 -5H-吡咯并 [1,2-b][1,2,4]三 唑-2-基]甲醇	单一未 知立体 异构体	^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.42 – 7.36 (m, 3H), 7.24 – 7.22 (m, 2H), 6.06 – 5.91 (m, 1H), 5.44 – 5.39 (m, 1H), 4.27 – 4.24 (m, 1H), 3.63 – 3.55 (m, 1H), 2.94 – 2.83 (m, 1H), 2.54 – 2.52 (m, 1H), 1.43 – 1.38 (m, 1H), 0.64 – 0.58	274.1 1.345 分钟

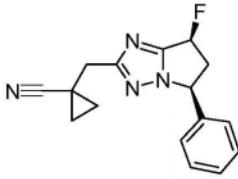
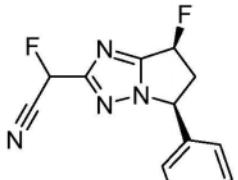
				(m, 2H), 0.50 – 0.48 (m, 2H)	
0.083 方法 33	35	 <p>外消旋-(R)-环丙基-[外消旋-(5S,7S)-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]甲醇</p>	单一未知立体异构体	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 7.42 – 7.37 (m, 3H), 7.24 – 7.22 (m, 2H), 6.07 – 5.91 (m, 1H), 5.43 – 5.40 (m, 1H), 4.24 – 4.22 (m, 1H), 3.65 – 3.55 (m, 1H), 2.93 – 2.83 (m, 1H), 2.60 – 2.59 (m, 1H), 1.41 – 1.36 (m, 1H), 0.64 – 0.47 (m, 4H)	
[1140]	0.049 方法 34	 <p>(5S,7S)-2-乙基-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑</p>	单一已知立体异构体	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.52 – 7.23 (m, 3H), 7.31 – 7.05 (m, 2H), 6.09 (ddd, J = 57.2, 7.1, 1.7 Hz, 1H), 5.65 – 5.41 (m, 1H), 3.82 – 3.48 (m, 1H), 2.70 – 2.53 (m, 3H), 1.20 (t, J = 7.6 Hz, 3H).	232.1 4.07 分钟
3 方法 34	37	 <p>(5S,7S)-7-氟</p>	单一已知立体异构体	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.44 – 7.32 (m, 3H), 7.24 – 7.17 (m, 2H), 6.14 (ddd, J = 57.0, 7.1,	276.1 4.43 分钟

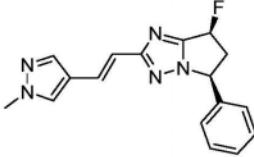
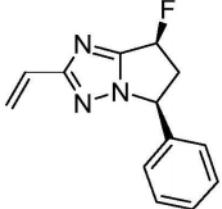
		-2-(异丙氧基甲基)-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑		1.7 Hz, 1H), 5.63 – 5.54 (m, 1H), 4.42 (s, 2H), 3.76 – 3.58 (m, 2H), 2.70 – 2.56 (m, 1H), 1.09 (d, J = 6.1 Hz, 6H).	
0.49 方法 34 [1141]	38		单一已知立体异构体	无 NMR	276.1 4.24 分钟
0.03 方法 35	39		单一未知立体异构体	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.11 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.47 – 7.35 (m, 3H), 7.32 – 7.23 (m, 2H), 6.23 (ddd, J = 56.8, 7.2, 1.8 Hz, 1H), 5.66 (td, J = 8.0, 2.9 Hz, 1H), 3.87 – 3.58 (m, 1H), 2.85 (hept, J = 13.9, 6.9 Hz, 1H), 2.72 – 2.56 (m, 1H), 1.20 (d, J = 6.8 Hz,	312.1 5.44 分钟

				6H).	
0.052 方法 36 [1142]	40		单一已知立体异构体	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9.93 (s, 1H), 9.14 (d, J = 0.6 Hz, 1H), 8.27 (d, J = 0.6 Hz, 1H), 7.56 – 7.36 (m, 3H), 7.35 – 7.20 (m, 2H), 6.28 (ddd, J = 56.6, 7.2, 1.9 Hz, 1H), 5.72 (td, J = 8.0, 3.1 Hz, 1H), 3.86 – 3.63 (m, 1H), 2.84 – 2.52 (m, 1H). LC-MS R _T = 4.20 分钟, m/z = 298.1 (M+H) ⁺ .	298.1 4.20 分钟
0.26 方法 36	41		单一未知立体异构体	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9.19 (s, 1H), 9.14 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.78 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 8.47 (s, 1H), 7.99 (dd, J = 5.3, 1.5 Hz, 1H), 7.49 – 7.35 (m, 3H), 7.35 – 7.28 (m, 2H), 6.28 (ddd, J = 56.7, 7.2, 2.0 Hz, 1H), 5.72 (td, J = 8.0, 3.1 Hz, 1H), 3.83 – 3.65 (m, 1H),	348.2 4.52 分钟

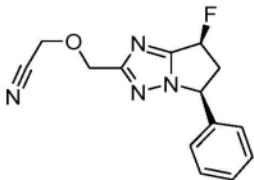
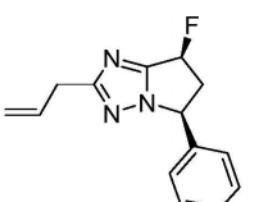
				2.77 – 2.60 (m, 1H).	
0.006 方法 37 [1143]	42	 <p>外消旋 -(5S,7S)-2-[1-双 环[1.1.1]戊基(二 氟)甲基]-7-氟-5- 苯基-6,7-二氢 -5H-吡咯并 [1,2-b][1,2,4]三 唑</p>	单一已知 立体异构 体	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7.48 – 7.32 (m, 3H), 7.25 – 7.15 (m, 2H), 6.20 (ddd, <i>J</i> = 56.5, 7.1, 1.8 Hz, 1H), 5.69 (ddd, <i>J</i> = 9.1, 6.9, 2.9 Hz, 1H), 3.82 – 3.63 (m, 1H), 2.76 – 2.59 (m, 1H), 2.57 (s, 1H), 1.91 (s, 6H).	320.1 5.80 分钟
0.45 方法 39	43	 <p>外消旋 -(5S,7S)-2-(2-环 丙基乙炔基)-7- 氟-5-苯基-6,7-二 氢-5H-吡咯并 [1,2-b][1,2,4]三 唑</p>	单一已知 立体异构 体	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7.46 – 7.31 (m, 3H), 7.25 – 7.14 (m, 2H), 6.24 – 6.01 (m, 1H), 5.59 (ddd, <i>J</i> = 8.3, 6.9, 3.0 Hz, 1H), 3.77 – 3.57 (m, 1H), 2.72 – 2.54 (m, 1H), 1.57 (tt, <i>J</i> = 8.2, 5.0 Hz, 1H), 0.95 – 0.87 (m, 2H), 0.80 – 0.72 (m, 2H).	268.1 5.00 分钟

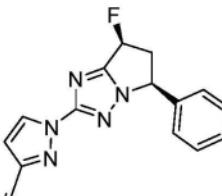
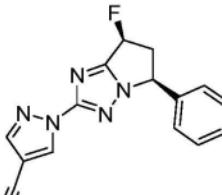
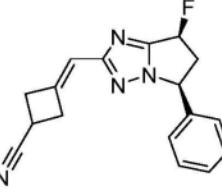
				¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7.47 – 7.30 (m, 3H), 7.23 – 7.12 (m, 2H), 6.24 – 6.03 (m, 1H), 5.65 – 5.54 (m, 1H), 3.78 – 3.56 (m, 1H), 2.63 (ddt, <i>J</i> = 27.0, 15.2, 2.2 Hz, 1H), 2.05 (s, 3H).	
0.89 方法 40	44	外消旋 (5S,7S)-7-氟-5-苯基-2-丙-1-炔基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑	单一已知立体异构体		242.1 4.50 分钟
[1144]					
0.23 方法 41	45	(5S,7S)-2-((R)-双环[1.1.1]戊-1-基氟甲基)-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑	单一未知立体异构体	无 NMR	302.1 4.90 分钟
0.84 方法 41	46		单一未知立体异构体	N/A	302.1 4.82 分钟

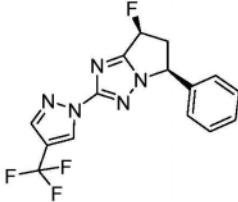
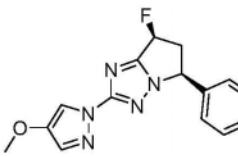
		-5H-吡咯并 [1,2-b][1,2,4]三 唑			
0.095 方法 42 [1145]	47	 <p>1-[(5S,7S)-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]甲基]环丙腈</p>	单一未知立体异构体	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.44 – 7.30 (m, 3H), 7.24 – 7.16 (m, 2H), 6.16 (ddd, J = 57.0, 7.1, 1.6 Hz, 1H), 5.62 (ddd, J = 8.6, 8.0, 2.7 Hz, 1H), 3.79 – 3.57 (m, 1H), 2.92 (s, 2H), 2.70 – 2.54 (m, 1H), 1.30 – 1.20 (m, 2H), 1.13 – 1.02 (m, 2H)。	283.1 4.27 分钟
0.91 方法 43	48	 <p>2-氟-2-[(5S,7S)-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]乙腈</p>	非对映异构体的混合物	¹ H NMR (400 MHz, 甲醇-d4) δ 7.47 – 7.32 (m, 3H), 7.31 – 7.19 (m, 2H), 6.58 (d, J = 45.7 Hz, 1H), 6.10 (ddd, J = 56.2, 7.3, 2.0 Hz, 1H), 5.68 – 5.55 (m, 1H), 3.83 – 3.64 (m, 1H), 2.80 (dddd, J = 26.6, 15.3, 3.3, 2.0 Hz, 1H)。	261 1.17 分钟 (2分钟方法)

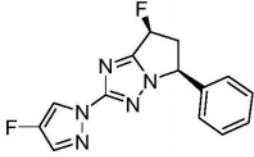
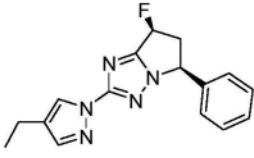
1.2 方法 44	49		单一未知立体异构体	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7.96 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.46 – 7.29 (m, 4H), 7.27 – 7.19 (m, 2H), 6.77 (d, <i>J</i> = 16.3 Hz, 1H), 6.14 (ddd, <i>J</i> = 57.1, 7.1, 1.8 Hz, 1H), 5.58 (ddd, <i>J</i> = 8.3, 7.0, 2.8 Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.77 – 3.59 (m, 1H), 2.71 – 2.50 (m, 1H).	310.1 4.24 分钟
[1146]	0.22 方法 45		单一未知立体异构体	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7.45 – 7.31 (m, 3H), 7.26 – 7.18 (m, 2H), 6.65 (dd, <i>J</i> = 17.5, 11.0 Hz, 1H), 6.21 (dd, <i>J</i> = 7.1, 1.8 Hz, 0H), 6.13 (dd, <i>J</i> = 17.5, 1.8 Hz, 1H), 5.59 (ddd, <i>J</i> = 8.4, 6.9, 2.9 Hz, 1H), 5.51 (dd, <i>J</i> = 11.0, 1.9 Hz, 1H), 3.68 (dddd, <i>J</i> = 26.0, 15.4, 8.4, 7.1 Hz, 1H), 2.63 (dddd, <i>J</i> = 26.4, 15.2, 3.0, 1.8 Hz, 1H)	230.1 4.23 分钟

[1147]

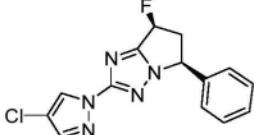
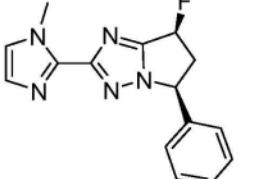
				Hz, 1H).	
0.12 方法 46	51	 <p>2-[(7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基)甲氧基]乙腈</p>	对映异构体混合物	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7.45 – 7.31 (m, 3H), 7.26 – 7.18 (m, 2H), 6.16 (ddd, J = 56.8, 7.1, 1.8 Hz, 1H), 5.61 (ddd, J = 8.4, 6.9, 2.9 Hz, 1H), 4.60 (s, 2H), 4.53 (s, 2H), 3.69 (dddd, J = 26.0, 15.4, 8.5, 7.1 Hz, 1H), 2.65 (dddd, J = 26.5, 15.2, 3.0, 1.8 Hz, 1H).	273.1 3.96 分钟
0.1 方法 45	52	 <p>(5S,7S)-2-烯丙基-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑</p>	单一未知立体异构体	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7.45 – 7.30 (m, 3H), 7.24 – 7.16 (m, 2H), 6.11 (ddd, J = 57.1, 7.1, 1.6 Hz, 1H), 6.01 – 5.90 (m, 1H), 5.55 (ddd, J = 8.3, 7.2, 2.8 Hz, 1H), 5.20 – 5.01 (m, 2H), 3.65 (dddd, J = 26.4, 15.4, 8.4, 7.1 Hz, 1H), 3.44 (dt, J = 6.7, 1.5 Hz, 2H), 2.60 (dddd, J =	244.1 4.32 分钟

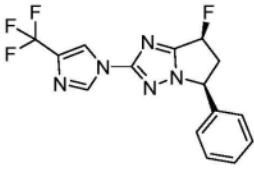
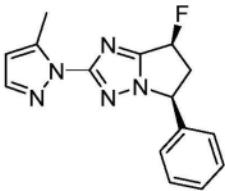
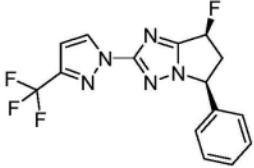
				26.3, 15.3, 2.8, 1.7 Hz, 1H).	
0.28 方法 47	53		单一未知立体异构体	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.69 (d, <i>J</i> = 2.7 Hz, 1H), 7.51 – 7.30 (m, 3H), 7.38 – 7.17 (m, 3H), 6.23 (dddd, <i>J</i> = 56.6, 38.4, 7.2, 2.0 Hz, 1H), 5.68 (dtd, <i>J</i> = 31.1, 7.9, 3.1 Hz, 1H), 3.89 – 3.55 (m, 1H), 2.80 – 2.52 (m, 1H).	295.1 4.81 分钟
[1148]	0.041 方法 47		单一未知立体异构体	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.27 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 7.52 – 7.36 (m, 3H), 7.40 – 7.26 (m, 2H), 6.27 (ddd, <i>J</i> = 56.5, 7.3, 2.0 Hz, 1H), 5.72 (td, <i>J</i> = 8.0, 3.1 Hz, 1H), 3.73 (dddd, <i>J</i> = 24.9, 15.4, 8.5, 7.3 Hz, 1H), 2.76 – 2.58 (m, 1H).	295.1 4.52 分钟
0.13 方法 44	55		单一未知立体异构体	¹ H nmR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.64 – 7.51 (m, 0H), 7.48 –	295.1 4.57 分钟

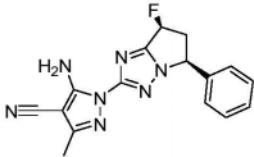
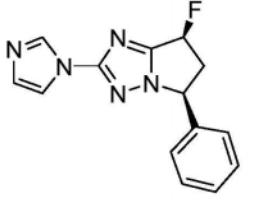
		3-[[外消旋 -(5S,7S)-7-氟-5- 苯基-6,7-二氢 -5H-吡咯并 [1,2-b][1,2,4]三 唑-2-基]亚甲基] 环丁睛		7.30 (m, 3H), 7.19 (dd, $J = 7.8, 1.7$ Hz, 2H), 6.25 – 6.02 (m, 2H), 5.63 – 5.51 (m, 1H), 3.66 (dddd, $J =$ 26.6, 15.5, 8.5, 7.1 Hz, 1H), 3.55 – 3.43 (m, 2H), 3.30 – 3.10 (m, 3H), 2.73 – 2.53 (m, 1H).	
[1149]	<0.005 方法 47	56 	单一未知 立体异构 体	^1H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.07 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.42 (ddt, $J = 14.6,$ 7.7, 6.2 Hz, 3H), 7.35 – 7.25 (m, 2H), 6.40 – 6.16 (m, 1H), 5.73 (td, $J = 7.9, 3.1$ Hz, 1H), 3.83 – 3.62 (m, 1H), 2.77 – 2.58 (m, 1H).	338.1 5.39 分钟
0.13 方法 47	57 	单一未知 立体异构 体	^1H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.05 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.42 (q, $J = 6.2$ Hz, 3H), 7.31 – 7.12 (m, 2H), 6.22 (ddd, $J =$ 56.9, 7.3, 1.9 Hz, 1H), 5.65 (td, $J = 8.0,$	300.1 4.47 分钟	

		咯并 [1,2-b][1,2,4]三 唑		3.0 Hz, 1H), 3.72 – 3.56 (m, 1H), 2.64 (ddt, $J = 26.7, 15.1,$ 2.4 Hz, 1H).	
0.009 方法 47 [1150]	58		单一未知立体异构体	^1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.53 (dd, $J = 4.6, 0.8$ Hz, 1H), 7.91 (dd, $J = 4.2,$ 0.8 Hz, 1H), 7.48 – 7.25 (m, 5H), 6.24 (ddd, $J = 56.7, 7.3,$ 1.9 Hz, 1H), 5.68 (td, $J = 8.0, 3.0$ Hz, 1H), 3.71 (dddd, $J = 25.1,$ 15.4, 8.3, 7.2 Hz, 1H), 2.80 – 2.55 (m, 1H).	288.1 4.62 分钟
0.011 方法 47	59		单一未知立体异构体	^1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.12 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.47 – 7.34 (m, 3H), 7.38 – 7.21 (m, 2H), 6.23 (ddd, $J = 56.8, 7.2, 1.9$ Hz, 1H), 5.66 (td, $J = 8.0,$ 2.9 Hz, 1H), 3.70 (dddd, $J = 25.3, 15.4,$ 8.4, 7.2 Hz, 1H), 2.64 (dddd, $J = 26.7, 15.2,$	298.1 5.03 分钟

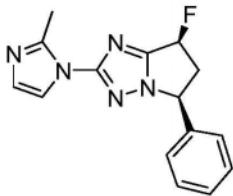
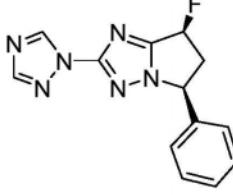
[1151]

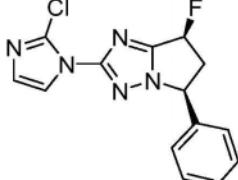
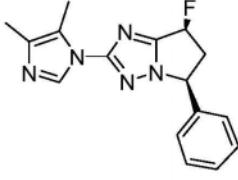
				3.0, 1.9 Hz, 1H), 2.50 – 2.42 (m, 2H), 1.17 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H).	
0.0045 方法 47	60	 <p>(5S,7S)-2-(4-氯 吡唑-1-基)-7-氟 -5-苯基-6,7-二氢 -5H-吡咯并 [1,2-b][1,2,4]三 唑</p>	单一未知 立体异构 体	^1H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.63 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.51 – 7.35 (m, 3H), 7.33 – 7.25 (m, 2H), 6.25 (ddd, $J = 56.7$, 7.3, 1.9 Hz, 1H), 5.69 (td, $J = 7.9$, 3.1 Hz, 1H), 3.72 (dddd, $J =$ 25.1, 15.4, 8.4, 7.2 Hz, 1H), 2.74 – 2.58 (m, 1H).	304.0 5.04 分钟
0.82 方法 48	61	 <p>(5S,7S)-7-氟 -2-(1-甲基咪唑 -2-基)-5-苯基 -6,7-二氢-5H-吡 咯并 [1,2-b][1,2,4]三 唑</p>	单一未知 立体异构 体	^1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 7.46 – 7.40 (m, 2H), 7.40 – 7.32 (m, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.29 – 7.24 (m, 2H), 6.99 (s, 1H), 6.24 (ddd, $J = 56.8$, 7.1, 1.6 Hz, 1H), 5.71 (td, $J = 8.6$, 2.7 Hz, 1H), 3.74 (dddd, $J =$ 26.3, 15.4, 8.3, 7.2 Hz, 1H), 3.34 (s, 2H), 2.75 – 2.63 (m, 1H).	284.1 2.78 分钟

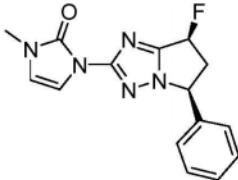
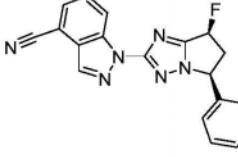
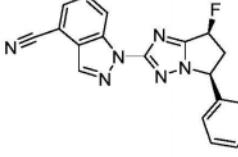
0.16 方法 47	62		单一未知立体异构体	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.56 – 8.51 (m, 1H), 8.41 (p, J = 1.3 Hz, 1H), 7.48 – 7.34 (m, 3H), 7.39 – 7.27 (m, 2H), 6.27 (ddd, J = 56.5, 7.3, 2.0 Hz, 1H), 5.71 (td, J = 7.9, 3.1 Hz, 1H), 3.74 (dddd, J = 24.9, 15.5, 8.4, 7.3 Hz, 1H), 2.75 – 2.58 (m, 1H).	338.1 5.39 分钟
[1152]	0.092 方法 49		单一未知立体异构体	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.60 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.48 – 7.33 (m, 3H), 7.31 – 7.24 (m, 2H), 6.42 – 6.12 (m, 2H), 5.72 (td, J = 7.9, 2.9 Hz, 1H), 3.72 (dddd, J = 25.7, 15.4, 8.4, 7.2 Hz, 1H), 2.74 – 2.56 (m, 1H), 2.42 (s, 3H)	284.1 4.61 分钟
0.61 方法 49	64		单一未知立体异构体	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.63 (dq, J = 2.2, 1.0 Hz, 1H), 7.53 – 7.36 (m,	338.1 5.64 分钟

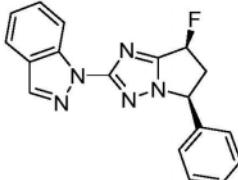
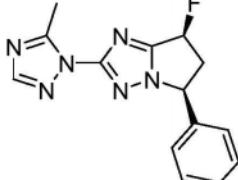
		(5S,7S)-7-氟-5-苯基-2-[3-(三氟甲基)吡唑-1-基]-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑		3H), 7.35 – 7.25 (m, 2H), 7.06 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 6.28 (ddd, $J = 56.7, 7.2, 2.0$ Hz, 1H), 5.71 (td, $J = 8.1, 3.2$ Hz, 1H), 3.74 (dddd, $J = 24.8, 15.5, 8.4, 7.3$ Hz, 1H), 2.78 – 2.60 (m, 1H).	
0.72 [1153]	方法 47	65		单一未知立体异构体	^1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 7.50 (s, 2H), 7.45 – 7.36 (m, 3H), 7.30 – 7.27 (m, 2H), 6.33 – 6.14 (m, 1H), 5.90 (s, 0H), 5.67 (td, $J = 8.0, 3.0$ Hz, 1H), 3.78 – 3.62 (m, 1H), 2.72 – 2.59 (m, 1H), 2.14 (s, 3H). 324.0 1.13 分钟 (2分钟 s LC_MS 方法)
0.89	方法 47	66		单一未知立体异构体	^1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.30 (t, $J = 1.1$ Hz, 1H), 7.72 (q, $J = 1.3$ Hz, 1H), 7.48 – 7.32 (m, 3H), 7.36 – 7.17 (m, 2H), 7.15 – 7.08 (m, 1H), 6.24 (ddd, $J = 56.6, 7.2, 1.9$ Hz, 1H), 5.68 270.1 3.30 分钟

[1154]

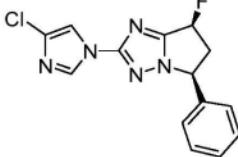
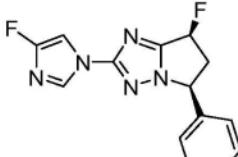
		坐		(td, $J = 8.0, 3.1$ Hz, 1H), 3.72 (dddd, $J =$ 25.0, 15.4, 8.4, 7.2 Hz, 1H), 2.64 (dddd, $J = 26.9, 15.1, 3.1,$ 2.0 Hz, 1H).	
0.89 方法 47	67	 <p>(5S,7S)-7-氟 -2-(2-甲基咪唑 -1-基)-5-苯基 -6,7-二氢-5H-吡 咯并 [1,2-b][1,2,4]三 唑</p>	单一未知 立体异构 体	^1H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7.54 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.48 – 7.31 (m, 3H), 7.32 – 7.23 (m, 2H), 6.91 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 6.25 (ddd, $J = 56.6, 7.2,$ 1.9 Hz, 1H), 5.71 (td, $J = 8.0, 3.0$ Hz, 1H), 3.71 (dddd, $J = 25.6,$ 15.4, 8.4, 7.1 Hz, 1H), 2.72 – 2.55 (m, 1H), 2.55 – 2.50 (m, 3H).	284.1 2.95 分钟
0.19 方法 47	68	 <p>(5S,7S)-7-氟-5- 苯基-2-(1,2,4-三 唑-1-基)-6,7-二 氢-5H-吡咯并 [1,2-b][1,2,4]三 唑</p>	单一未知 立体异构 体	无 NMR	271.1 4.01 分钟

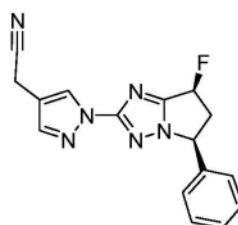
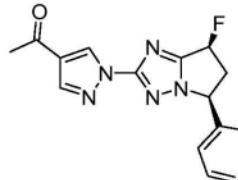
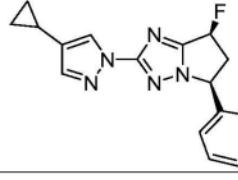
		坐			
0.086 方法 47	69	 <p>(5S,7S)-2-(2-氯 咪唑-1-基)-7-氟 -5-苯基-6,7-二氢 -5H-吡咯并 [1,2-b][1,2,4]三 唑</p>	单一未知 立体异构 体	^1H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 7.73 (d, <i>J</i> = 1.7 Hz, 1H), 7.51 – 7.34 (m, 4H), 7.32 – 7.24 (m, 2H), 7.09 (d, <i>J</i> = 1.7 Hz, 1H), 6.42 – 6.18 (m, 1H), 5.75 (ddd, <i>J</i> = 8.3, 7.2, 3.0 Hz, 1H), 3.73 (dddd, <i>J</i> = 25.6, 15.4, 8.5, 7.2 Hz, 1H), 2.75 – 2.55 (m, 1H).	304.1 4.50 分钟
[1155]	0.18 方法 47	 <p>(5S,7S)-2-(4,5-二 甲基咪唑-1- 基)-7-氟-5-苯基 -6,7-二氢-5H-吡 咯并 [1,2-b][1,2,4]三 唑</p>	单一未知 立体异构 体	^1H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> 6) δ 7.97 (s, 1H), 7.47 – 7.33 (m, 3H), 7.30 – 7.23 (m, 2H), 6.24 (ddd, <i>J</i> = 56.6, 7.2, 1.9 Hz, 1H), 5.70 (td, <i>J</i> = 7.9, 2.9 Hz, 1H), 3.70 (dddd, <i>J</i> = 25.7, 15.4, 8.4, 7.2 Hz, 1H), 2.63 (dddd, <i>J</i> = 26.6, 15.2, 3.0, 1.9 Hz, 1H), 2.29 (d, <i>J</i> = 0.9 Hz, 3H), 2.08 (d, <i>J</i> = 0.9 Hz, 3H).	298.2 3.21 分钟

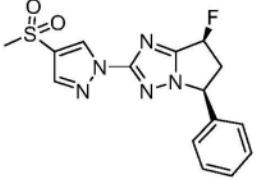
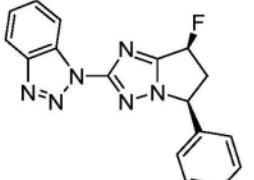
0.82 方法 47	71		单一未知立体异构体	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.47 – 7.33 (m, 3H), 7.37 – 7.21 (m, 2H), 6.87 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 6.71 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 6.19 (ddd, J = 56.9, 7.2, 1.8 Hz, 1H), 5.64 (td, J = 8.0, 2.9 Hz, 1H), 3.68 (dddd, J = 25.7, 15.3, 8.4, 7.1 Hz, 1H), 3.15 (s, 3H), 2.61 (dddd, J = 26.6, 15.3, 3.0, 1.8 Hz, 1H).	300.1 3.78 分钟
[1156]			单一未知立体异构体	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8.68 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 8.60 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.97 – 7.92 (m, 1H), 7.77 (dd, J = 8.6, 7.3 Hz, 1H), 7.48 – 7.42 (m, 2H), 7.42 – 7.37 (m, 1H), 7.37 – 7.31 (m, 2H), 6.32 (ddd, J = 56.7, 7.2, 1.8 Hz, 1H), 5.77 (td, J = 8.0, 2.9 Hz, 1H), 3.84 – 3.69 (m, 1H), 2.76 – 2.65 (m, 1H).	345.1 5.54 分钟
<0.005 方法 47	72		单一未知立体异构体	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8.68 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 8.60 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.97 – 7.92 (m, 1H), 7.77 (dd, J = 8.6, 7.3 Hz, 1H), 7.48 – 7.42 (m, 2H), 7.42 – 7.37 (m, 1H), 7.37 – 7.31 (m, 2H), 6.32 (ddd, J = 56.7, 7.2, 1.8 Hz, 1H), 5.77 (td, J = 8.0, 2.9 Hz, 1H), 3.84 – 3.69 (m, 1H), 2.76 – 2.65 (m, 1H).	345.1 5.54 分钟

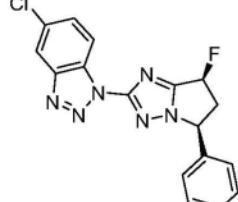
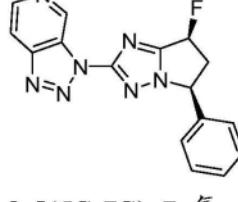
0.0062 方法 47 [1157]	73		单一未知立体异构体	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8.43 (d, J = 0.7 Hz, 1H), 8.27 (dd, J = 8.5, 0.8 Hz, 1H), 7.91 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.58 (ddd, J = 8.3, 7.0, 1.0 Hz, 1H), 7.48 – 7.42 (m, 2H), 7.42 – 7.36 (m, 1H), 7.36 – 7.30 (m, 3H), 6.31 (ddd, J = 56.9, 7.1, 1.7 Hz, 1H), 5.74 (td, J = 8.0, 2.8 Hz, 1H), 3.83 – 3.68 (m, 1H), 2.75 – 2.62 (m, 1H).	320.1 5.47 分钟
0.07 方法 49	74		单一未知立体异构体	无 NMR	285.1 4.03 分钟

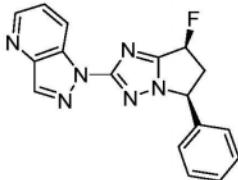
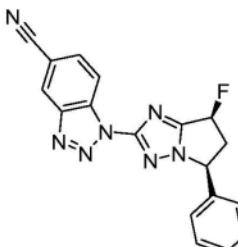
[1158]

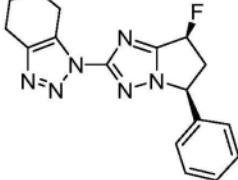
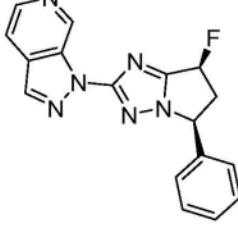
0.1 方法 47	75	 <p>(5S,7S)-2-(4-氯 咪唑-1-基)-7-氟 -5-苯基-6,7-二氢 -5H-吡咯并 [1,2-b][1,2,4]三 唑</p>	单一未知 立体异构 体	^1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.32 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 7.87 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 7.50 – 7.34 (m, 3H), 7.33 – 7.25 (m, 2H), 6.25 (ddd, $J = 56.7$, 7.2, 2.0 Hz, 1H), 5.68 (td, $J = 7.9$, 3.1 Hz, 1H), 3.72 (dddd, $J =$ 24.8, 15.4, 8.4, 7.3 Hz, 1H), 2.64 (dddd, $J = 27.0$, 15.1, 3.1, 1.9 Hz, 1H).	304.1 4.99 分钟
0.064 方法 47	76	 <p>(5S,7S)-7-氟 -2-(4-氟咪唑-1- 基)-5-苯基-6,7- 二氢-5H-吡咯并 [1,2-b][1,2,4]三 唑</p>	单一未知 立体异构 体	^1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.11 (t, J = 1.7 Hz, 1H), 7.50 (dd, $J = 8.1$, 1.7 Hz, 1H), 7.47 – 7.35 (m, 3H), 7.33 – 7.25 (m, 2H), 6.24 (ddd, $J =$ 56.5, 7.3, 2.0 Hz, 1H), 5.68 (td, $J = 8.0$, 3.1 Hz, 1H), 3.72 (dddd, $J = 24.9$, 15.4, 8.4, 7.3 Hz, 1H), 2.64 (dddd, $J = 27.0$, 15.1, 3.1, 2.0 Hz, 1H).	288.1 4.84 分钟

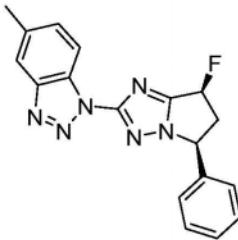
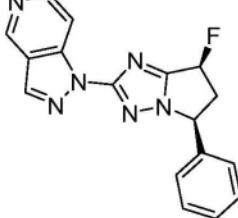
0.26 方法 50	77		单一未知立体异构体	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.36 (q, <i>J</i> = 0.9 Hz, 1H), 7.79 (d, <i>J</i> = 0.7 Hz, 1H), 7.48 – 7.33 (m, 3H), 7.33 – 7.25 (m, 2H), 6.24 (ddd, <i>J</i> = 56.7, 7.2, 1.9 Hz, 1H), 5.68 (td, <i>J</i> = 8.0, 3.0 Hz, 1H), 3.97 – 3.86 (m, 2H), 3.83 – 3.56 (m, 1H), 2.65 (dddd, <i>J</i> = 26.9, 15.2, 3.1, 1.9 Hz, 1H).	309.1 4.42 分钟
[1159]	78		单一未知立体异构体	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.04 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.48 – 7.37 (m, 3H), 7.34 – 7.26 (m, 2H), 6.43 – 6.16 (m, 1H), 5.71 (td, <i>J</i> = 7.9, 3.1 Hz, 1H), 3.83 – 3.63 (m, 1H), 2.76 – 2.63 (m, 1H), 2.47 (s, 3H).	312.1 4.56 分钟
0.013 方法 47	79		单一未知立体异构体	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.09 (d, <i>J</i> = 0.7 Hz, 1H), 7.59	310.2 5.40 分钟

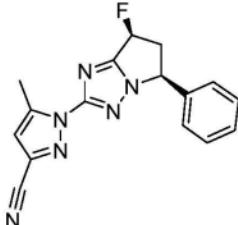
		(5S,7S)-2-(4-环丙基吡唑-1-基)-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑		(d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.47 – 7.35 (m, 3H), 7.37 – 7.24 (m, 2H), 6.22 (ddd, J = 56.8, 7.2, 1.9 Hz, 1H), 5.65 (td, J = 8.0, 3.0 Hz, 1H), 3.70 (dddd, J = 25.3, 15.4, 8.4, 7.2 Hz, 1H), 2.63 (dddd, J = 26.8, 15.2, 3.0, 1.9 Hz, 1H), 1.76 (tt, J = 8.4, 5.1 Hz, 1H), 0.91 – 0.77 (m, 2H), 0.67 – 0.55 (m, 2H).	
[1160]	0.19 方法 47	80		单一未知立体异构体	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.98 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.48 – 7.34 (m, 3H), 7.34 – 7.26 (m, 2H), 6.28 (ddd, J = 56.5, 7.3, 1.9 Hz, 1H), 5.73 (td, J = 7.9, 3.1 Hz, 1H), 3.83 – 3.64 (m, 1H), 2.76 – 2.60 (m, 1H). 348.1 4.45 分钟
0.005 方法 47	81		单一未知立体异构体	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.26 – 8.13 (m, 2H), 7.75	321.1 5.29 分钟

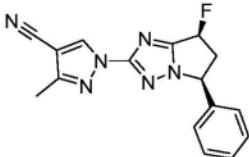
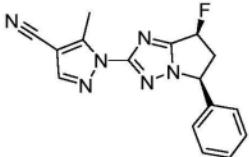
		1-[(5S,7S)-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]苯并三唑		(ddd, $J = 8.3, 7.1, 1.1$ Hz, 1H), 7.57 (ddd, $J = 8.2, 7.0, 1.1$ Hz, 1H), 7.54 – 7.33 (m, 6H), 6.36 (ddd, $J = 56.5, 7.2, 2.0$ Hz, 1H), 5.82 (td, $J = 7.9, 3.0$ Hz, 1H), 3.80 (dddd, $J = 25.1, 15.4, 8.4, 7.2$ Hz, 1H), 2.82 – 2.66 (m, 1H).		
[1161]	0.0092 方法 47	82		单一未知立体异构体	^1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.48 – 8.09 (m, 2H), 7.70 (ddd, $J = 66.7, 8.8, 1.9$ Hz, 1H), 7.51 – 7.33 (m, 5H), 6.50 – 6.23 (m, 1H), 5.91 – 5.74 (m, 1H), 3.79 (dd, $J = 25.3, 15.4, 8.2, 7.1$ Hz, 1H), 2.85 – 2.63 (m, 1H).	355.1 5.81 分钟
0.036 方法 47		83		单一未知立体异构体	无 NMR	322.2 4.27 分钟

		-5H-吡咯并 [1,2-b][1,2,4]三 唑-2-基]三唑并 [4,5-c]吡啶			
[1162]	0.029 方法 47	84	 <p>1-[(5S,7S)-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]三唑并[4,5-b]吡啶</p>	单一未知立体异构体 <p>¹H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 8.70 (dd, J = 4.4, 1.3 Hz, 1H), 8.67 (d, J = 0.7 Hz, 1H), 8.61 (dd, J = 8.5, 0.9 Hz, 1H), 7.61 (dd, J = 8.6, 4.4 Hz, 1H), 7.45 (dd, J = 7.9, 6.6 Hz, 2H), 7.42 – 7.36 (m, 1H), 7.36 – 7.31 (m, 2H), 6.31 (ddd, J = 56.8, 7.2, 1.7 Hz, 1H), 5.75 (td, J = 8.0, 2.9 Hz, 1H), 3.76 (ddt, J = 25.3, 15.4, 7.4 Hz, 1H), 2.69 (ddt, J = 26.7, 15.1, 2.0 Hz, 1H).</p>	321.2 4.51 分钟
	0.019 方法 47	85	 <p>1-[(5S,7S)-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]三唑并[4,5-b]吡啶-1-基乙腈</p>	单一未知立体异构体 <p>无 NMR</p>	346.1 5.49 分钟

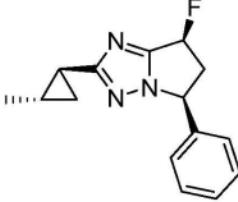
		1-[外消旋 -(5S,7S)-7-氟-5- 苯基-6,7-二氢 -5H-吡咯并 [1,2-b][1,2,4]三 唑-2-基]苯并三 唑-5-腈			
0.018 方法 47 [1163]	86	 1-[外消旋 -(5S,7S)-7-氟-5- 苯基-6,7-二氢 -5H-吡咯并 [1,2-b][1,2,4]三 唑-2-基]-4,5,6,7- 四氢苯并三唑	单一未知 立体异构 体	无 NMR	325.2 5.16 分钟
0.16 方法 47	87	 1-[外消旋 -(5S,7S)-7-氟-5- 苯基-6,7-二氢 -5H-吡咯并 [1,2-b][1,2,4]三 唑-2-基]吡唑并 [3,4-c]吡啶	单一未知 立体异构 体	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.63 (d, <i>J</i> = 1.1 Hz, 1H), 8.58 (d, <i>J</i> = 0.8 Hz, 1H), 8.46 (d, <i>J</i> = 5.5 Hz, 1H), 7.93 (dd, <i>J</i> = 5.5, 1.3 Hz, 1H), 7.50 – 7.31 (m, 5H), 6.33 (ddd, <i>J</i> = 56.7, 7.2, 1.9 Hz, 1H), 5.77 (td, <i>J</i> = 8.0, 3.0 Hz, 1H),	321.2 4.02 分钟

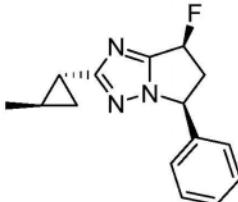
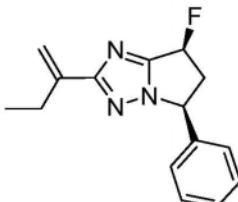
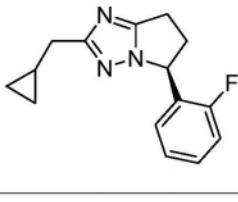
				3.77 (dddd, $J = 25.3$, 15.4, 8.3, 7.1 Hz, 1H), 2.71 (dddd, $J =$ 26.7, 15.1, 3.0, 1.9 Hz, 1H).	
0.045 方法 47 [1164]	88		单一未知立体异构体	^1H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.08 (dd, $J = 10.3, 8.4$ Hz, 1H), 7.99 (dq, $J = 9.6, 1.2$ Hz, 1H), 7.65 – 7.32 (m, 6H), 6.36 (ddt, $J = 56.5, 7.3, 2.0$ Hz, 1H), 5.87 – 5.77 (m, 1H), 3.79 (ddddd, $J = 25.0, 15.5, 8.4, 7.2, 1.3$ Hz, 1H), 2.82 – 2.66 (m, 1H), 2.55 (d, $J = 0.9$ Hz, 3H).	335.2 5.78 分钟
0.81 方法 47	89		单一未知立体异构体	^1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9.23 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 8.65 (d, $J = 0.9$ Hz, 1H), 8.58 (d, $J = 5.9$ Hz, 1H), 8.15 (dt, $J = 6.0, 1.1$ Hz, 1H), 7.51 – 7.36 (m, 3H), 7.36 – 7.29 (m, 2H), 6.32 (ddd, $J = 56.7, 7.2, 1.9$ Hz, 1H), 5.76	321.2 3.13 分钟

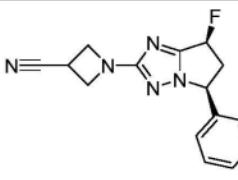
				(td, $J = 7.9, 3.0$ Hz, 1H), 3.76 (dddd, $J =$ 25.3, 15.4, 8.4, 7.2 Hz, 1H), 2.84 – 2.58 (m, 1H).	
0.055 方法 47 [1165]	90	 <p>1-[(5S,7S)-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]三唑并[4,5-c]吡啶</p>	单一未知立体异构体	无 NMR	322.1 4.36 分钟
0.013 方法 47	91	 <p>1-[(5S,7S)-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]-5-甲基-吡唑-3-腈</p>	单一未知立体异构体	^1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 7.47 – 7.41 (m, 2H), 7.41 – 7.35 (m, 1H), 7.32 – 7.26 (m, 2H), 7.03 (d, $J = 0.8$ Hz, 1H), 6.30 (ddd, $J = 56.4, 7.2,$ 1.9 Hz, 1H), 5.76 (td, $J = 8.1, 3.0$ Hz, 1H), 3.82 – 3.66 (m, 1H), 2.75 – 2.63 (m, 1H), 2.47 (d, $J = 0.6$ Hz, 3H).	309.1 5.05 分钟

0.25 方法 49	92		单一未知立体异构体	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9.14 (s, 1H), 7.48 – 7.34 (m, 3H), 7.33 – 7.25 (m, 2H), 6.26 (ddd, J = 56.5, 7.2, 2.0 Hz, 1H), 5.69 (td, J = 8.0, 3.1 Hz, 1H), 3.72 (dddd, J = 24.9, 15.5, 8.3, 7.2 Hz, 1H), 2.67 (dddd, J = 27.0, 15.2, 3.1, 2.0 Hz, 1H), 2.36 (s, 3H).	309.1 4.99 分钟
[1166]	0.005 方法 49		单一未知立体异构体	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.25 (s, 1H), 7.48 – 7.34 (m, 3H), 7.33 – 7.21 (m, 2H), 6.29 (ddd, J = 56.4, 7.2, 2.0 Hz, 1H), 5.75 (ddd, J = 8.3, 7.2, 3.1 Hz, 1H), 3.73 (dddd, J = 25.2, 15.4, 8.4, 7.2 Hz, 1H), 2.76 – 2.61 (m, 1H), 2.59 (s, 3H)	309.1 4.91 分钟
0.016 方法 34	94		单一已知立体异构体	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.50 – 7.29 (m, 3H), 7.25 –	272.1 5.08 分钟

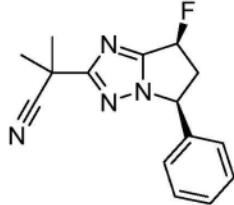
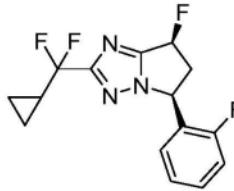
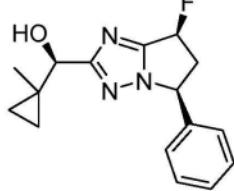
[1167]

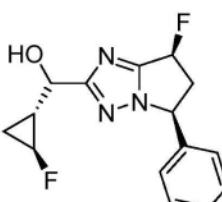
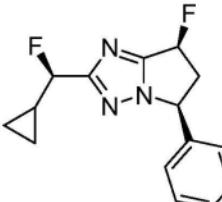
		(5S,7S)-2-(环丁基甲基)-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑		7.10 (m, 2H), 6.09 (ddd, $J = 57.1, 7.1, 1.7$ Hz, 1H), 5.54 (ddd, $J = 8.4, 7.1, 2.8$ Hz, 1H), 4.09 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 3.64 (dddd, $J = 26.7, 15.3, 8.4, 7.0$ Hz, 1H), 3.17 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 2.78 – 2.55 (m, 3H), 2.05 – 1.96 (m, 1H), 1.88 – 1.62 (m, 3H), 1.06 (t, $J = 6.4$ Hz, 1H).	
0.039 方法 51	95	 (5S,7S)-7-氟-5-苯基-2-[外消旋-(1S,2S)-2-甲基环丙基]-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑	单一未知立体异构体	^1H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.44 – 7.30 (m, 3H), 7.22 – 7.20 (m, 2H), 6.06 – 5.87 (m, 1H), 5.47 – 5.42 (m, 1H), 3.73 – 3.58 (m, 1H), 2.75 – 2.60 (m, 1H), 1.73 – 1.68 (m, 1H), 1.32 – 1.24 (m, 1H), 1.16 (d, $J = 6.0$ Hz, 3H), 1.15 – 1.09 (m, 1H), 0.82 – 0.74 (m, 1H).	258.0 0.858 分钟,

0.063 方法 51	96		单一未知立体异构体	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.47 – 7.30 (m, 3H), 7.25 – 7.17 (m, 2H), 6.07 – 5.86 (m, 1H), 5.46 – 5.42 (m, 1H), 3.74 – 3.60 (m, 1H), 2.75 – 2.59 (m, 1H), 1.73 – 1.68 (m, 1H), 1.34 – 1.29 (m, 1H), 1.16 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 3H), 1.12 – 1.08 (m, 1H), 0.79 – 0.74 (m, 1H).	258.0 0.851 分钟	
[1168]	0.2 方法 52	97		单一未知立体异构体	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.44 – 7.33 (m, 3H), 7.26 – 7.22 (m, 2H), 6.15 – 6.11 (m, 1H), 6.00 – 5.98 (m, 1H), 5.58 – 5.50 (m, 1H), 5.32 (s, 1H), 3.79 – 3.64 (m, 1H), 2.80 – 2.67 (m, 1H), 2.51 (q, <i>J</i> = 7.6 Hz, 2H), 1.13 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 3H).	0.890 分钟 257.9
0.19 方法 53	98		单一未知立体异构体	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.43 – 7.36 (m, 1H), 7.22 – 7.12	258.1 0.659 分钟	

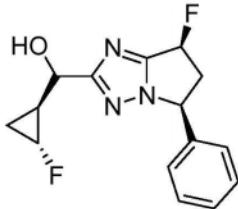
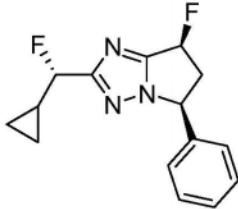
		(5S)-2-(环丙基甲基)-5-(2-氟苯基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑		(m, 2H), 7.12 – 7.06 (m, 1H), 5.72 – 5.65 (m, 1H), 3.30 – 3.22 (m, 1H), 3.14 – 2.97 (m, 2H), 2.68 – 2.59 (m, 1H), 2.59 – 2.55 (m, 2H), 1.14 – 1.03 (m, 1H), 0.52 – 0.46 (m, 2H), 0.23 – 0.18 (m, 2H).		
[1169]	0.14 方法 54	99		单一未知立体异构体	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 9.20 (s, 1H), 8.82 (s, 1H), 7.44 – 7.37 (m, 3H), 7.29 – 7.28 (m, 2H), 6.19 – 6.01 (m, 1H), 5.61 – 5.56 (m, 1H), 3.82 – 3.68 (m, 1H), 2.85 – 2.72 (m, 1H).	270.9 0.828 分钟
0.25 方法 55	10 0		单一未知立体异构体	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 7.42 – 7.35 (m, 3H), 7.23 – 7.21 (m, 2H), 5.98 – 5.81 (m, 1H), 5.30 – 5.29 (m, 1H), 4.35 – 4.22 (m, 4H), 3.63 – 3.51	283.9 1.852 分钟	

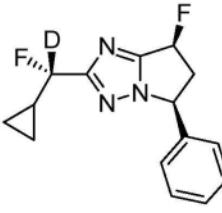
		[1,2-b][1,2,4] 三 唑-2-基]氮杂环 丁烷-3-腈		(m, 2H), 2.81 – 2.70 (m, 1H).	
0.009 方法 56 [1170]	10 1		非对映异构体的混合物	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 7.40 – 7.35 (m, 3H), 7.23 – 7.21 (m, 2H), 6.05 – 6.03 (m, 0.5H), 5.91 – 5.88 (m, 0.5H), 5.40 – 5.37 (m, 1H), 3.60 – 3.54 (m, 1H), 2.89 – 2.79 (m, 1H), 2.68 – 2.63 (m, 1H), 1.16 – 1.13 (m, 1H), 0.56 – 0.50 (m, 2H), 0.26 – 0.23 (m, 2H).	259.2 1.712 分钟
0.73 方法 57	10 2		对映异构体混合物	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.43 – 7.36 (m, 3H), 7.26 – 7.23 (m, 2H), 6.13 – 6.10 (m, 0.5H), 5.99 – 5.96 (m, 0.5H), 5.56 – 5.51 (m, 1H), 3.74 – 3.67 (m, 1H), 3.33 – 3.32 (m, 2H), 2.81 – 2.70 (m, 1H).	243.2 0.870 分钟

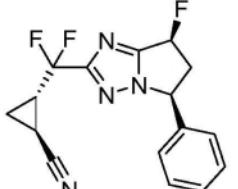
0.22 方法 58	10 3		对映异构体混合物	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.42 – 7.36 (m, 3H), 7.26 – 7.23 (m, 2H), 6.13 – 6.10 (m, 0.5H), 5.99 – 5.96 (m, 0.5H), 5.55 – 5.51 (m, 1H), 3.74 – 3.65 (m, 1H), 2.81 – 2.73 (m, 1H), 1.76 (s, 6H)。	271.2 0.999 分钟
0.004 方法 59	10 4		单一未知立体异构体	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.45 – 7.42 (m, 1H), 7.24 – 7.21 (m, 2H), 7.11 – 7.08 (m, 1H), 6.18 – 6.02 (m, 1H), 5.88 – 5.75 (m, 1H), 3.83 – 3.73 (m, 1H), 2.88 – 2.80 (m, 1H), 1.81 – 1.75 (m, 1H), 0.75 – 0.70 (m, 4H)。	312.1 0.809 分钟
0.35 方法 60	10 5		单一未知立体异构体	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 7.42 – 7.36 (m, 3H), 7.21 – 7.19 (m, 2H), 6.07 – 5.90 (m, 1H), 5.45 – 5.41 (m, 1H), 4.30 – 4.28 (m, 1H), 3.74 – 3.65 (m, 1H), 2.81 – 2.73 (m, 1H), 1.76 (s, 6H)。	288.2 0.918 分钟

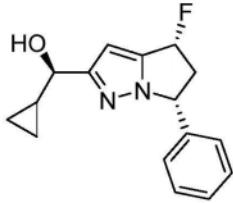
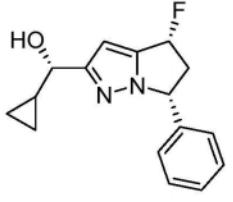
		苯基-6,7-二氢 -5H-吡咯并 [1,2-b][1,2,4]三 唑-2-基]甲醇		(m, 1H), 3.68 – 3.53 (m, 1H), 2.91 – 2.76 (m, 2H), 1.07 (s, 3H), 0.82 – 0.78 (m, 1H), 0.64 – 0.60 (m, 1H), 0.44 – 0.37 (m, 2H)。	
[1172]	0.11 方法 61	10 6		¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 7.45 – 7.35 (m, 3H), 7.24 – 7.21 (m, 2H), 6.10 – 5.86 (m, 1H), 5.50 – 5.41 (m, 1H), 4.81 – 4.44 (m, 2H), 3.71 – 3.51 (m, 1H), 2.98 – 2.81 (m, 1H), 2.73 – 2.57 (m, 1H), 1.99 – 1.62 (m, 1H), 1.19 – 1.06 (m, 1H), 0.91 – 0.84 (m, 1H)。	292.0 0.766 分钟
0.0035	方法 62	10 7		¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 7.39 – 7.34 (m, 3H), 7.23 – 7.20 (m, 2H), 6.05 – 5.88 (m, 1H), 5.41 – 5.37 (m, 1H), 4.86 – 4.71 (m, 1H), 3.60 – 3.52 (m, 1H), 2.92 – 2.81 (m, 1H), 1.65 – 1.61 (m, 1H), 0.75 – 0.70	276.1 0.764 分钟

[1173]

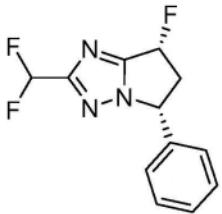
		坐		(m, 1H), 0.62 – 0.57 (m, 2H), 0.45 – 0.39 (m, 1H).	
0.12 方法 63	10 8	 <p>[(1S,2R)-2-氟环丙基]-[(5S,7S)-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]甲醇</p>	非对映异构体的混合物	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 7.43 – 7.33 (m, 3H), 7.25 – 7.20 (m, 2H), 6.02 – 5.90 (m, 1H), 5.46 – 5.34 (m, 1H), 4.79 – 4.44 (m, 2H), 3.63 – 3.56 (m, 1H), 2.93 – 2.82 (m, 1H), 1.86 – 1.83 (m, 1H), 1.19 – 1.04 (m, 1H), 0.92 – 0.78 (m, 1H).	292.0 0.769 分钟
0.012 方法 62	10 9	 <p>(5S,7S)-7-氟-5-苯基-2-[外消旋-(S)-环丙基(氟)甲基]-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑</p>	单一未知立体异构体	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 7.42 – 7.37 (m, 3H), 7.27 – 7.23 (m, 2H), 6.08 – 5.92 (m, 1H), 5.46 – 5.42 (m, 1H), 4.91 – 4.76 (m, 1H), 3.69 – 3.54 (m, 1H), 2.96 – 2.84 (m, 1H), 1.70 – 1.67 (m, 1H), 0.79 – 0.75 (m, 1H), 0.70 – 0.62 (m, 2H), 0.52 – 0.45 (m, 1H).	276.2 1.018 分钟

0.0031 方法 64 [1174]	11 0	 <p>(5S,7S)-7-氟-5-苯基-2-[外消旋-(R)-环丙基-氘代-氟-甲基]-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑</p>	单一未知立体异构体	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.44 – 7.37 (m, 3H), 7.24 – 7.22 (m, 2H), 6.14 – 6.12 (m, 0.5H), 5.99 – 5.97 (m, 0.5H), 5.55 – 5.51 (m, 1H), 3.77 – 3.67 (m, 1H), 2.80 – 2.69 (m, 1H), 1.59 – 1.52 (m, 1H), 0.74 – 0.72 (m, 1H), 0.61 – 0.56 (m, 2H), 0.39 – 0.33 (m, 1H).	277.1
					0.762 分钟
0.0049 方法 64	11 1	 <p>(5S,7S)-7-氟-5-苯基-2-[外消旋-(S)-环丙基-氘代-氟-甲基]-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑</p>	单一未知立体异构体	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 7.44 – 7.36 (m, 3H), 7.24 – 7.21 (m, 2H), 6.25 – 6.24 (m, 0.5H), 6.11 – 6.09 (m, 0.5H), 5.65 – 5.62 (m, 1H), 3.77 – 3.64 (m, 1H), 2.75 – 2.62 (m, 1H), 1.61 – 1.58 (m, 1H), 0.74 – 0.67 (m, 1H), 0.60 – 0.54 (m, 2H), 0.40 – 0.37 (m, 1H).	277.1
					0.761 分钟

0.0045 方法 65 [1175]	11 2	 <p>(1S,2S)-2-[(2,2-二氟环丙基)甲基]-7-氟-5-(2-氟苯基)-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑-2-基]环丙基丙腈</p>	非对映异构体的混合物	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.47 – 7.37 (m, 1H), 7.23 – 7.17 (m, 2H), 7.07 – 7.02 (m, 1H), 6.15 – 5.95 (m, 1H), 5.83 – 5.74 (m, 1H), 3.84 – 3.66 (m, 1H), 3.05 – 2.94 (m, 1H), 2.88 – 2.69 (m, 2H), 2.09 – 1.94 (m, 1H), 1.54 – 1.51 (m, 1H), 1.25 – 1.11 (m, 1H).	312.1 0.769 分钟

0.1 方法 67 [1176]	11 5	 <p>(R)-环丙基-[外消旋-(4R,6R)-4-氟-6-苯基-5,6-二氢-4H-吡咯并[1,2-b]吡唑-2-基]甲醇</p>	单一未知立体异构体	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 7.37 – 7.31 (m, 3H), 7.19 – 7.17 (m, 2H), 6.45 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 6.04 (d, <i>J</i> = 5.2 Hz, 0.5H), 5.91 – 5.89 (m, 0.5H), 5.40 – 5.39 (m, 1H), 4.15 – 4.11 (m, 1H), 3.51 – 3.41 (m, 1H), 2.80 – 2.71 (m, 1H), 2.43 (d, <i>J</i> = 3.6 Hz, 1H), 1.29 – 1.27 (m, 1H), 0.63 – 0.56 (m, 2H), 0.48 – 0.38 (m, 2H).	273.0
					0.816 分钟
0.081 方法 67	11 5	 <p>(S)-环丙基-[外消旋-(4R,6R)-4-氟-6-苯基-5,6-二氢-4H-吡咯并[1,2-b]吡唑-2-基]甲醇</p>	单一未知立体异构体	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 7.37 – 7.31 (m, 3H), 7.19 – 7.17 (m, 2H), 6.45 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 6.04 (d, <i>J</i> = 5.2 Hz, 0.5H), 5.91 – 5.89 (m, 0.5H), 5.41 – 5.39 (m, 1H), 4.15 – 4.12 (m, 1H), 3.50 – 3.41 (m, 1H), 2.81 – 2.71 (m, 1H), 2.39 (d, <i>J</i> = 3.6 Hz, 1H), 1.29 – 1.27 (m,	272.9
					0.808 分钟

				1H), 0.63 – 0.58 (m, 2H), 0.47 – 0.39 (m, 2H)。	
0.0073 方法 68 [1177]	11 6		单一未知立体异构体	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.44 – 7.33 (m, 3H), 7.24 – 7.22 (m, 2H), 6.15 – 5.92 (m, 1H), 5.55 – 5.44 (m, 1H), 3.78 – 3.61 (m, 1H), 2.80 – 2.64 (m, 1H), 1.15 – 1.03 (m, 1H), 0.53 – 0.45 (m, 2H), 0.26 – 0.17 (m, 2H).	260.2 0.995 分钟
0.42 方法 69	11 7		非对映异构体的混合物	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 7.40 – 7.36 (m, 3H), 7.23 – 7.15 (m, 2H), 6.06 – 5.90 (m, 1H), 5.49 – 5.37 (m, 1H), 5.00 – 4.84 (m, 1H), 3.69 – 3.52 (m, 1H), 3.30 – 3.13 (m, 1H), 3.00 – 2.81 (m, 1H), 1.77 – 1.66 (m, 3H)。	298.1 0.722 分钟

[1178]	0.18 方法 70	11 8	 (5R,7R)-2-(二氟甲基)-7-氟-5-苯基-6,7-二氢-5H-吡咯并[1,2-b][1,2,4]三唑	单一未知立体异构体	¹ H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.43 – 7.39 (m, 3H), 7.27 – 7.24 (m, 2H), 6.69 (t, $J =$ 53.6 Hz, 1H), 6.11 – 5.95 (m, 1H), 5.49 – 5.45 (m, 1H), 3.70 – 3.60 (m, 1H), 3.01 – 2.90 (m, 1H)。	254.1
						1.649 分钟

[1179] 本说明书中引用的所有美国专利、美国专利申请公开、美国专利申请、外国专利、外国专利申请和非专利出版物均通过引用以其整体并入本文。

[1180] 尽管为了便于理解已经详细描述了上述发明，但显然可以在所附权利要求的范围内实施某些改变和修改。因此，所描述的实施方式被认为是说明性的而非限制性的，并且本发明不限于本文给出的细节，而是可以在所附权利要求的范围和等同物内进行修改。