

含有 N 杂五元环的衣壳蛋白装配抑制剂、其药物组合物和用途

相关申请的交叉引用

本申请要求于 2018 年 3 月 30 日向中国国家知识产权局提交的第 201810286111.1 号、2018 年 7 月 5 日向中国国家知识产权局提交的第 201810730325.3 号、以及 2019 年 1 月 25 日向中国国家知识产权局提交的第 201910073465.2 号中国专利申请的优先权和权益，所述申请公开的内容通过引用整体并入本文中。

技术领域

本申请涉及式 I 所示的化合物、其立体异构体、互变异构体、几何异构体、溶剂化物、活性代谢物、水合物、前药或药学上可接受的盐，其制备方法，含有该化合物的药物组合物，及其作为治疗乙型肝炎病毒感染的药物的应用。

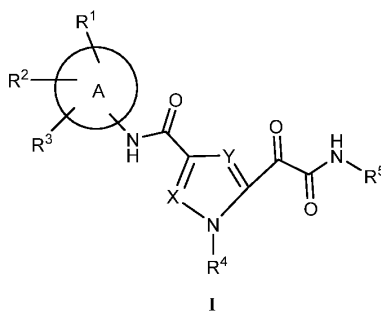
背景技术

当前，针对慢性乙型病毒性肝炎不可治愈只能控制，目前主要限于两类药剂(干扰素和核苷类似物/病毒聚合酶的抑制剂)。HBV 的治愈率低部分是由于受感染肝细胞的细胞核中共价闭合环状 DNA(cccDNA)的存在和持续性。目前治疗方案无法将储存库中的 cccDNA 清除掉，而一些 HBV 的新靶点如核心抑制剂(Core inhibitors，例如病毒的衣壳蛋白形成或装配抑制剂和 cccDNA 抑制剂及干扰素刺激基因激活剂等)有望给治愈乙肝带来希望(Mayur Brahmania, et al. New therapeutic agents for chronic hepatitis B)。

HBV 衣壳由核心蛋白装配而成，在逆转录以前，HBV 逆转录酶、pgRNA 需要被衣壳蛋白正确包裹。因此，阻断衣壳蛋白装配，或加快衣壳蛋白降解，都会阻断衣壳蛋白装配过程，从而影响病毒复制。近年，研究人员开始以衣壳蛋白装配为靶点的抑制剂，例如 WO2014184350、WO2015011281、WO2017156255 等公开了一系列相关化合物。但是大多数处于前期临床研究阶段或者研究已终止，本领域中需要治疗、改善或预防 HBV 感染的更多供选择的有效的衣壳蛋白装配抑制剂。本发明合成了一系列新型衍生物，并对其 HBV 蛋白组装活性进行研究。

发明详述

本申请涉及式 I 化合物、其立体异构体、互变异构体、几何异构体、溶剂化物、活性代谢物、水合物、前药或药学上可接受的盐，



其中，

X和Y各自独立地表示CR⁷，所述R⁷独立地选自氢、C₃₋₄环烷基、-CN、氟、氯、溴或C₁₋₃烷基，所述C₁₋₃烷基任选地被一个或多个选自氟、氯、溴、C₁₋₆烷氧基、-OH、-NH₂或-CN的基团取代；

环A选自苯基或5-10元杂芳基；

R¹、R²和R³各自独立地选自氢、氟、氯、溴、-CHF₂、-CH₂F、-CF₃、-CN、C₁₋₃烷基、-NH₂、C₃₋₄环烷基、-NHR^a或-NR^bR^c，其中R^a、R^b、R^c分别独立地选自-C(O)C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷基、-S(O)₂C₁₋₆烷基、5-10元杂芳基、C₆₋₁₀芳基、C₃₋₆环烷基或3-6元杂环烷基；

R⁴选自氢、C₁₋₃烷基或C₃₋₄环烷基；

R^5 选自 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、3-7元环烷基或3-7元杂环烷基，所述 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、3-7元环烷基或3-7元杂环烷基任选地被以下基团取代：卤素、3-4元环烷基、3-4元杂环烷基、 $-OR^8$ 、氧代、 $-CN$ 、 $-C(O)OR^8$ 、 $-SO_2R^8$ 、 $-C(O)N(R^8)_2$ 或任选地被一个或多个氟、 $-CN$ 或 $-OH$ 取代的 C_{1-3} 烷基；

R^8 各自独立地选自氢或 C_{1-3} 烷基。在一些实施方案中，上述X和Y各自独立地表示 CR^7 ，所述 R^7 独立地选自氢、氟、氯、溴或 C_{1-3} 烷基，所述 C_{1-3} 烷基任选地被一个或多个选自氟或 C_{1-3} 烷氧基的基团取代；在一些实施方案中，所述 R^7 独立地选自氢、氟、氯、溴或任选地被一个或多个甲氧基取代的 C_{1-3} 烷基；在一些实施方案中，所述 R^7 独立地选自氢、氟、氯、溴、 $-CH_2OCH_3$ 或甲基；在一些实施方案中，所述 R^7 独立地选自氢、氟、氯、溴或甲基。

在另外一些实施方案中，X和Y各自独立地表示 CR^7 ，所述 R^7 独立地选自氢、C3-4环烷基、 $-CN$ 、氟、氯、溴或任选地被一个或多个氟取代的 C_{1-3} 烷基。在另外一些实施方案中，上述X和Y各自独立地表示 CR^7 ，所述 R^7 独立地选自氢、氟、氯、溴或任选地被一个或多个氟取代的 C_{1-3} 烷基；在另外一些实施方案中，所述 R^7 独立地选自氢、氟、氯、溴或 C_{1-3} 烷基；在另外一些实施方案中，所述 R^7 独立地选自氢、氟、氯、溴或甲基。

在一些实施方案中，上述环A选自苯基、5元杂芳基、6元杂芳基、7元杂芳基、8元杂芳基、9元杂芳基或10元杂芳基；在一些实施方案中，环A选自苯基或6元杂芳基；在一些实施方案中，环A选自苯基或吡啶基。在一些实施方案中，上述环A的定义中出现的杂芳基含有1或2个N原子。

在另外一些实施方案中，环A选自苯基。

在一些实施方案中， R^a 选自 $-C(O)C_{1-3}$ 烷基、 C_{1-3} 烷基、 $-S(O)_2C_{1-3}$ 烷基、5-6元杂芳基、 C_{6-10} 芳基、 C_{3-6} 环烷基、或3-6元杂环烷基；在一些实施方案中， R^a 选自 $-C(O)C_{1-3}$ 烷基、 C_{1-3} 烷基、或 $-S(O)_2C_{1-3}$ 烷基；在一些实施方案中， R^a 选自 $-C(O)CH_3$ 、或 $-S(O)_2CH_3$ 。

在一些实施方案中， R^b 、 R^c 分别独立地选自 $-C(O)C_{1-3}$ 烷基、 C_{1-3} 烷基、 $-S(O)_2C_{1-3}$ 烷基、5-6元杂芳基、 C_{6-10} 芳基、 C_{3-6} 环烷基、或3-6元杂环烷基；在一些实施方案中， R^b 、 R^c 分别独立地选自 $-C(O)C_{1-3}$ 烷基、 C_{1-3} 烷基、或 $-S(O)_2C_{1-3}$ 烷基。

在又一些实施方案中， R^1 、 R^2 和 R^3 各自独立地选自氢、氟、氯、溴、 $-CHF_2$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CF_3$ 、 $-CN$ 、 C_{1-3} 烷基、 $-NH_2$ 、或 C_{3-4} 环烷基。

在一些实施方案中，上述 R^1 选自氢、氟、氯、 $-CHF_2$ 、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 或甲基；在一些实施方案中，上述 R^1 选自氢或氟。

在一些实施方案中，上述 R^2 选自氢、氟、氯或溴；在一些实施方案中，上述 R^2 选自氢或氟。

在一些实施方案中，上述 R^3 选自氢、氟、氯、 $-CHF_2$ 、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、甲基、 $-NH_2$ 或 $-NHR^a$ ；在一些实施方案中，上述 R^3 选自氢、氟、氯、 $-CHF_2$ 、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、甲基、 $-NH_2$ 、 $-NHC(O)CH_3$ 、或 $-NHS(O)_2CH_3$ ；在一些实施方案中，上述 R^3 选自氢、氟、氯、 $-CHF_2$ 、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、甲基或 $-NH_2$ ；在一些实施方案中，上述 R^3 选自氢、氟、氯、 $-CN$ 、甲基或 $-NH_2$ 。

在一些实施方案中， R^1 选自氢、氟、氯、 $-CHF_2$ 、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 或甲基，并且 R^1 和 R^3 中的至少一个是氟或氢。

在一些实施方案中， R^1 和 R^3 中的一个选自氢或氟，另一个选自氢、氟、氯、 $-CHF_2$ 、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、甲基或 $-NH_2$ 。

在一些实施方案中，上述 R^2 选自氟、氯或溴， R^1 和 R^3 一个是氢，另一个选自氢、氟、氯、 $-CHF_2$ 、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 或甲基；在一些实施方案中，上述 R^2 选自氟， R^1 和 R^3 一个是氢，另一个选自氟、氯或 $-CN$ ；在一些实施方案中，上述 R^2 选自氟， R^1 为氢， R^3 为 $-CN$ 或氯。在一些实施方案中，上述 R^2 选自氟， R^1 为氢， R^3 为 $-CN$ 。

在另外一些实施方案中， R^1 和 R^3 中的一个为氢，另一个选自氟、氯、 $-CHF_2$ 、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 或甲基。

在另外一些实施方案中，X和Y各自独立地表示 CR^7 ，所述 R^7 独立地选自氢、 C_{3-4} 环烷基、-CN、氟、氯、溴或任选地被一个或多个氟取代的 C_{1-3} 烷基； R^1 、 R^2 和 R^3 各自独立地选自氢、氟、氯、溴、-CHF₂、-CH₂F、-CF₃、-CN、 C_{1-3} 烷基或 C_{3-4} 环烷基。

在一些实施方案中，上述 R^4 选自氢或 C_{1-3} 烷基；在一些实施方案中，上述 R^4 为甲基或氢。

在另外一些实施方案中，上述 R^4 为甲基。

在一些实施方案中，上述 R^5 选自 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基、3-6元环烷基或4-6元杂环烷基，所述 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基、3-6元环烷基或4-6元杂环烷基任选地被以下基团取代：卤素、3-4元环烷基、3-4元杂环烷基、-OR⁸、氧代、-CN、-C(O)OR⁸、-SO₂R⁸、-C(O)N(R⁸)₂或任选地被一个或多个氟、-CN或-OH取代的 C_{1-3} 烷基；在一些实施方案中，上述 R^5 选自 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基、3-6元环烷基或4-6元杂环烷基，所述 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基、3-6元环烷基或4-6元杂环烷基任选地被以下基团取代：卤素、氧代、-OH、-CN、-C(O)OR⁸、-C(O)N(R⁸)₂或任选地被一个或多个氟或OH取代的 C_{1-3} 烷基；在一些实施方案中，上述 R^5 选自 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 炔基、3-6元环烷基或4-6元杂环烷基，所述 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 炔基、3-6元环烷基或4-6元杂环烷基任选地被选自以下基团取代：卤素、氧代、-OH、-C(O)N(R⁸)₂、-C(O)OR⁸或任选被一个或多个OH或氟取代的 C_{1-3} 烷基；在一些实施方案中，上述 R^5 选自 C_{1-4} 烷基、 C_3 炔基、3-6元环烷基或4-6元杂环烷基，其中所述 C_{1-4} 烷基任选地被以下基团取代：氟、-OH或-C(O)OCH₃，其中所述3-6元环烷基或4-6元杂环烷基任选地被以下基团取代：氧代、-OH、氟、-C(O)NHCH₃或任选被一个或多个OH或氟取代的甲基。

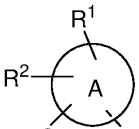
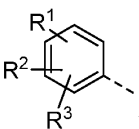
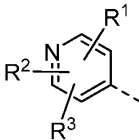
在另外一些实施方案中，上述 R^5 选自 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基、3-6元环烷基或4-6元杂环烷基，所述 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基、3-6元环烷基或4-6元杂环烷基任选地被以下基团取代：卤素、-OH、-CN、-C(O)OR⁸、-C(O)N(R⁸)₂或任选地被一个或多个氟或OH取代的 C_{1-3} 烷基；在另外一些实施方案中，上述 R^5 选自 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 炔基、3-6元环烷基或4-6元杂环烷基，所述 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 炔基、3-6元环烷基或4-6元杂环烷基任选地被选自以下基团取代：卤素、-OH、-C(O)N(R⁸)₂、-C(O)OR⁸或任选被OH或氟取代的 C_{1-3} 烷基；在另外一些实施方案中，上述 R^5 选自 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 炔基、3-6元环烷基、4-6元杂环烷基，其中所述 C_{1-4} 烷基任选地被以下基团取代：卤素、-OH或-C(O)OR⁸，其中所述3-6元环烷基或4-6元杂环烷基任选地被以下基团取代：-OH、氟、-C(O)N(R⁸)₂或任选被OH或氟取代的 C_{1-3} 烷基；在另外一些实施方案中，上述 R^5 选自 C_{1-4} 烷基、 C_3 炔基、3-6元环烷基、4-6元杂环烷基，其中所述 C_{1-4} 烷基任选地被以下基团取代：氟、-OH或-C(O)OCH₃，其中所述3-6元环烷基或4-6元杂环烷基任选地被以下基团取代：-OH、氟、-C(O)NHCH₃或任选被OH或氟的甲基。

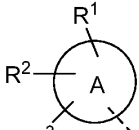
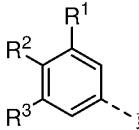
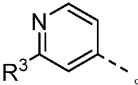
在又一个另外实施方案中，上述 R^5 选自 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基、4-6元环烷基或4-6元杂环烷基，所述 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基、4-6元环烷基或4-6元杂环烷基任选地被以下基团取代：卤素、3-4元环烷基、3-4元杂环烷基、-OR⁸、氧代、-CN、-C(O)OR⁸、-SO₂R⁸、-C(O)N(R⁸)₂或任选地被一个或多个氟、-CN或-OH取代的 C_{1-3} 烷基，所述 R^8 各自独立地选自氢或 C_{1-3} 烷基；在又一个另外实施方案中，上述 R^5 选自 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基、4-6元环烷基或4-6元杂环烷基，其中 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基、4-6元环烷基或4-6元杂环烷基任选地被选自以下基团取代：卤素、-OH、-CN、-C(O)OR⁸、-C(O)N(R⁸)₂或任选地被一个或多个氟或OH取代的 C_{1-3} 烷基，所述 R^8 各自独立地选自氢或 C_{1-3} 烷基；在又一个另外实施方案中，上述 R^5 选自 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 炔基、4-6元环烷基或4-6元杂环烷基，其中 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 炔基、4-6元环烷基或4-6元杂环烷基任选地被选自以下基团取代：卤素、-OH、-C(O)OR⁸或任选被OH取代的 C_{1-3} 烷基，所述 R^8 选自氢或 C_{1-3} 烷基；在又一个另外实施方案中，上述 R^5 选自 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 炔基、4-6元环烷基、4-6元杂环烷基，其中

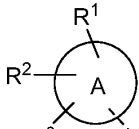
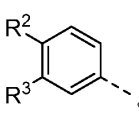
C₁₋₄烷基任选地被选自以下基团取代：卤素、-OH或-C(O)OR⁸，其中4-6元环烷基、4-6元杂环烷基任选地被选自以下基团取代：-OH或任选被OH取代的C₁₋₃烷基。

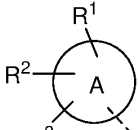
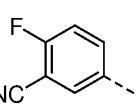
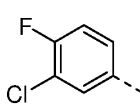
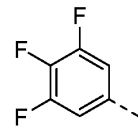
在一些实施方案中，在上述R⁵的定义中出现的所述杂环烷基含有1或2个选自N、O或S的杂原子。

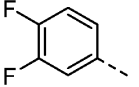
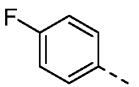
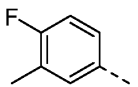
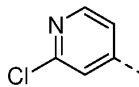
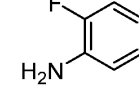
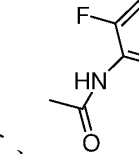
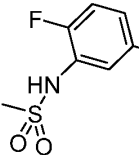
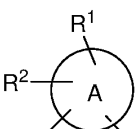
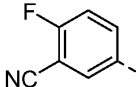
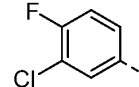
在一些实施方案中，R⁸各自独立地选自氢或甲基。

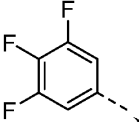
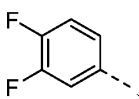
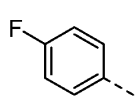
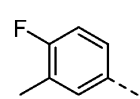
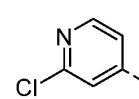
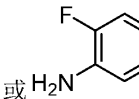
在一些实施方案中，结构单元  选自  或 ；在一些实施方案中，结

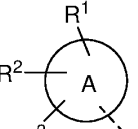
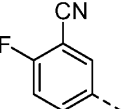
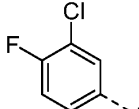
构单元  选自  或 。

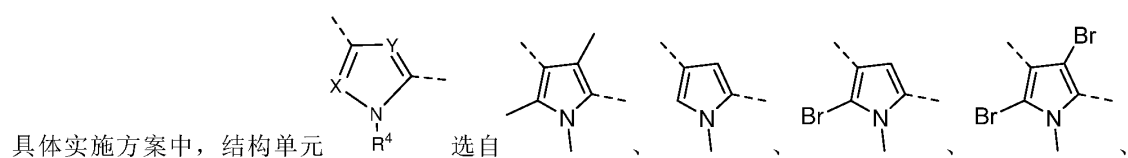
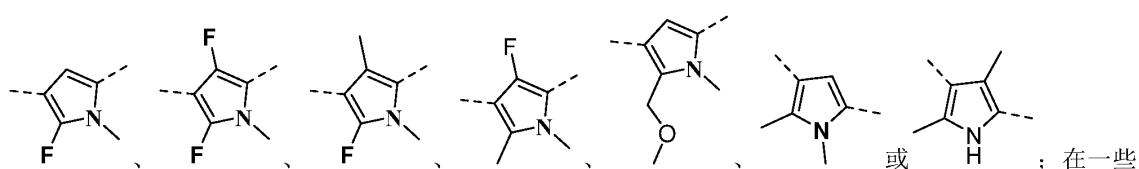
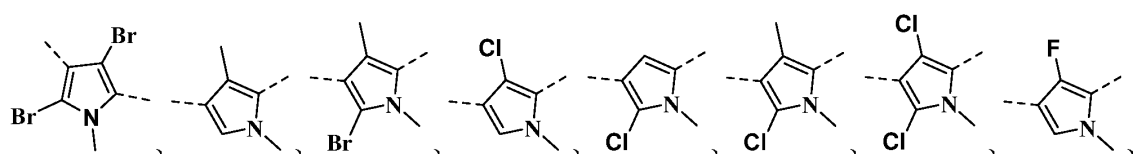
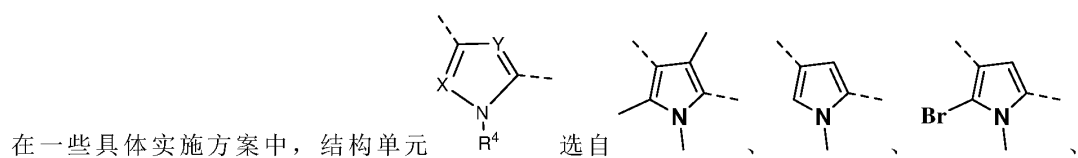
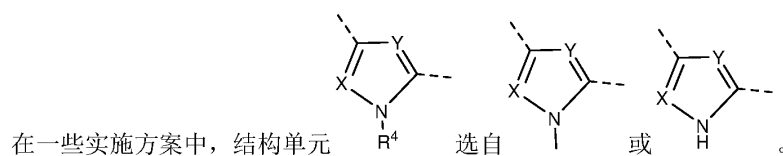
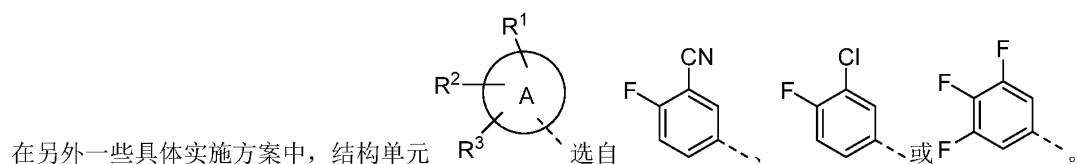
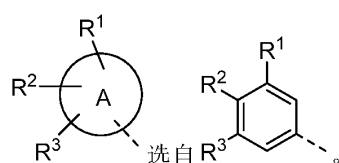
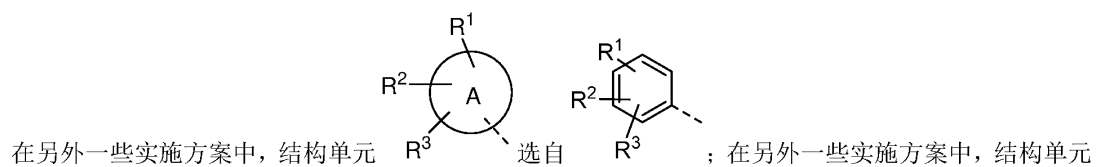
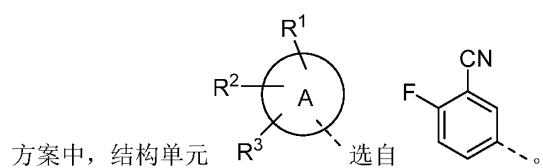
在一些实施方案中，结构单元  选自 。

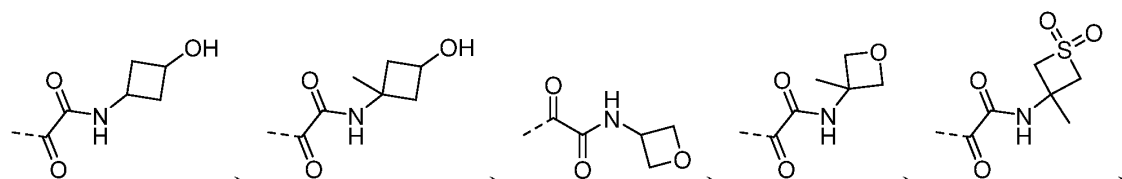
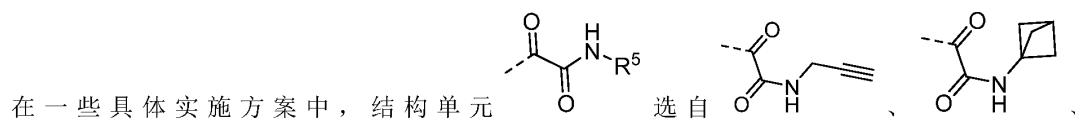
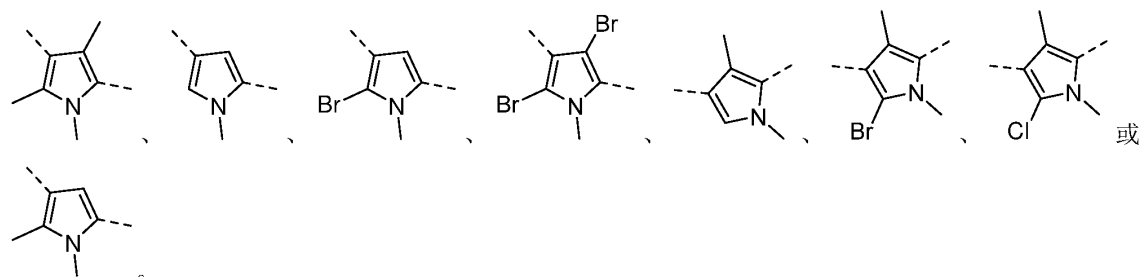
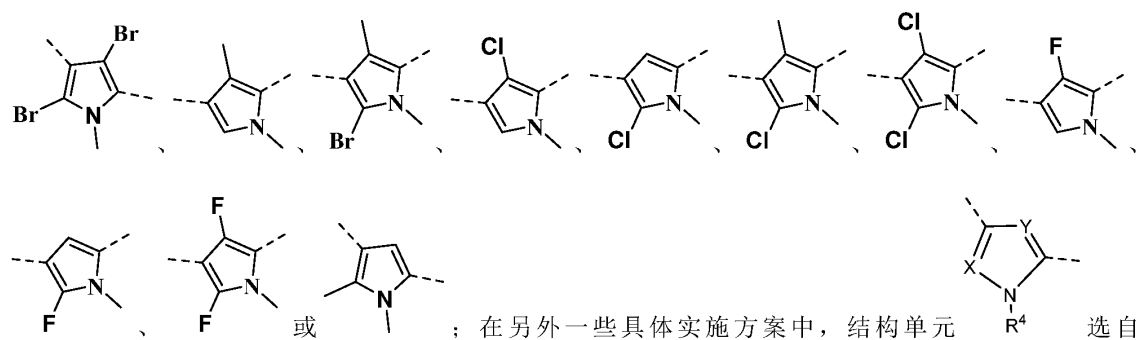
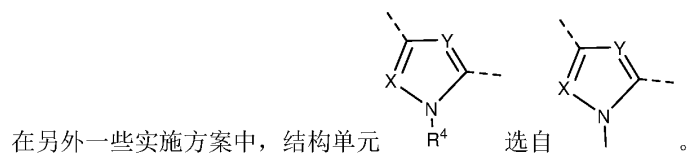
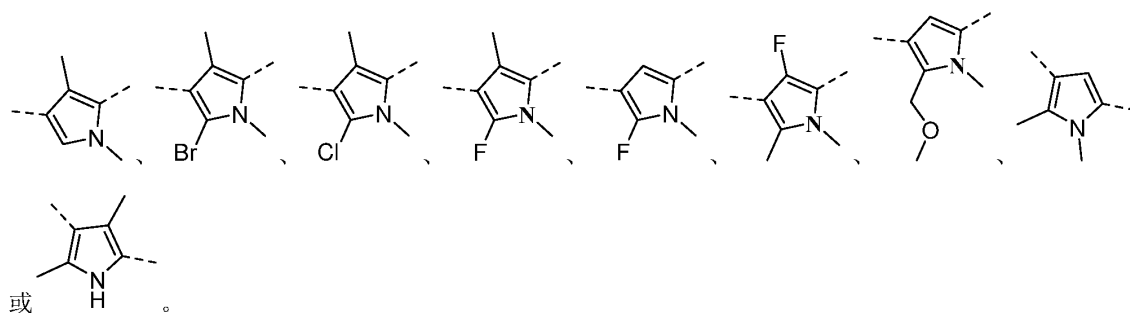
在一些具体实施方案中，结构单元  选自 、、、

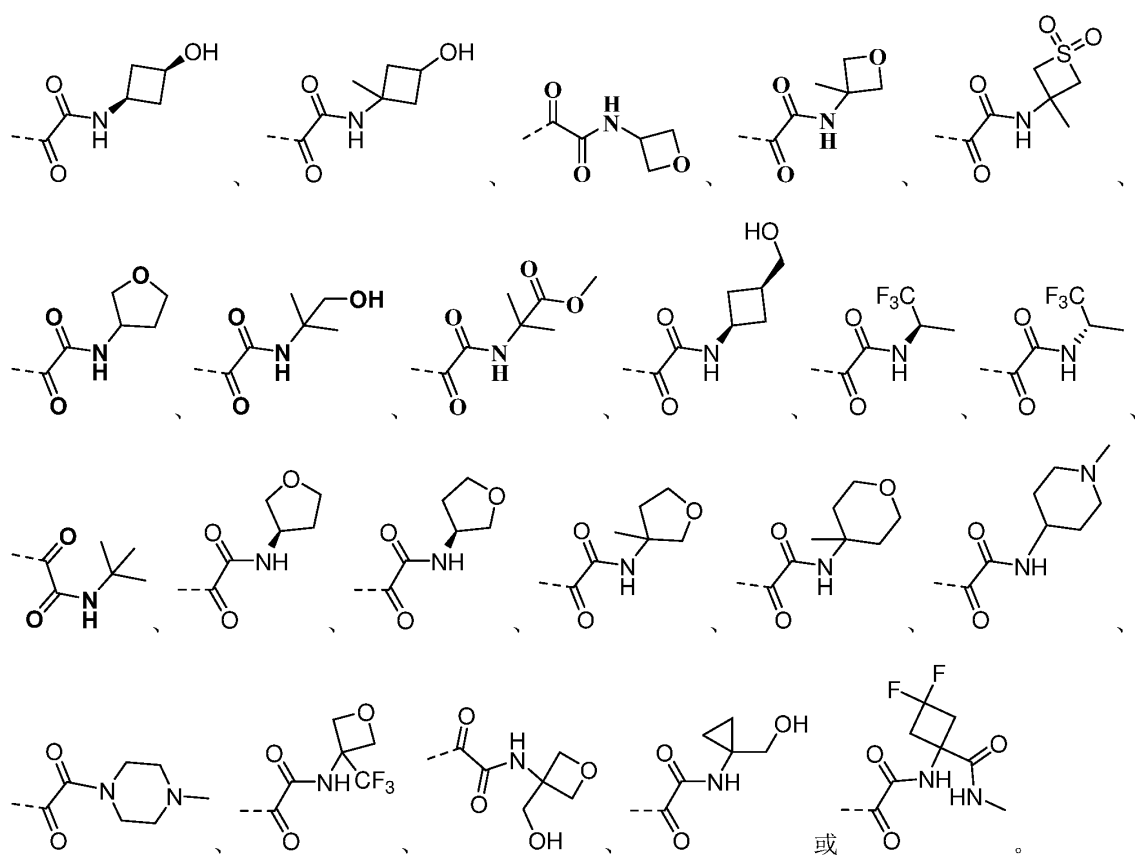
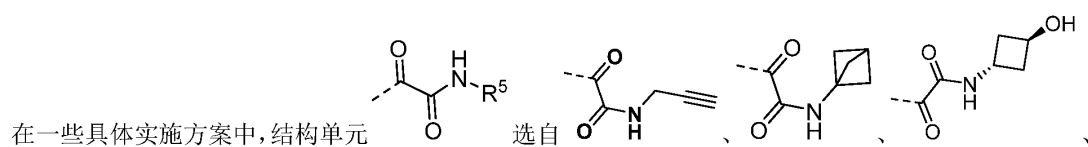
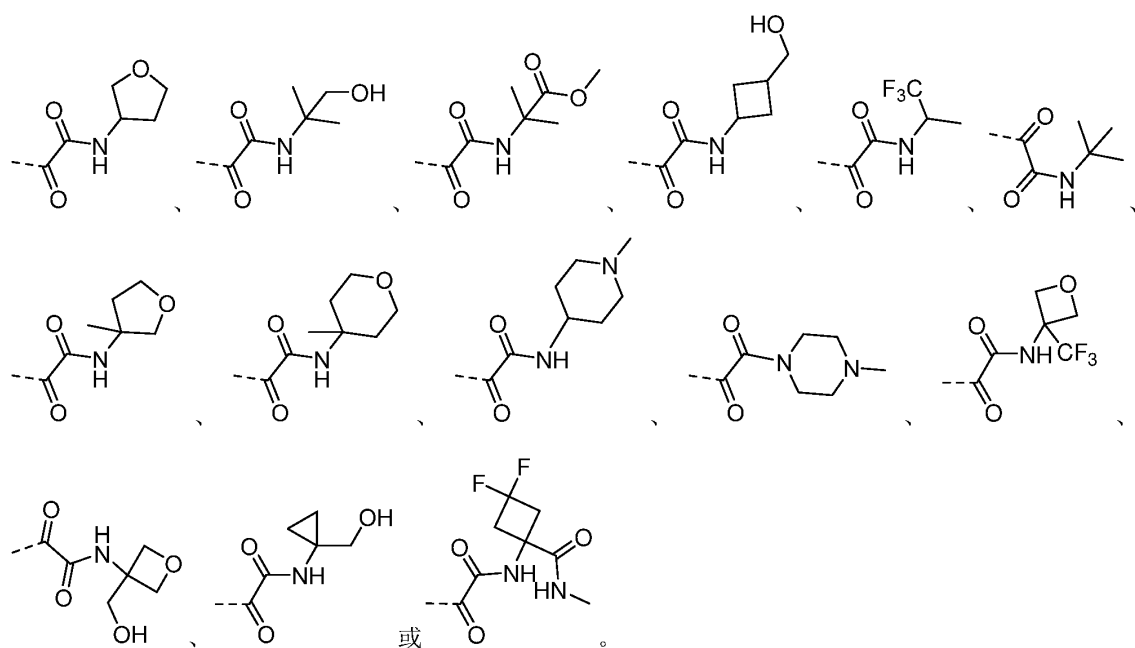
、、、、、、或 ；在一些具体实施方案中，结构单元  选自 、、

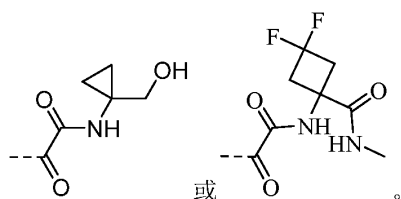
、、、、或 。

在一些具体实施方案中，结构单元  选自 、或 ；在一些具体实施

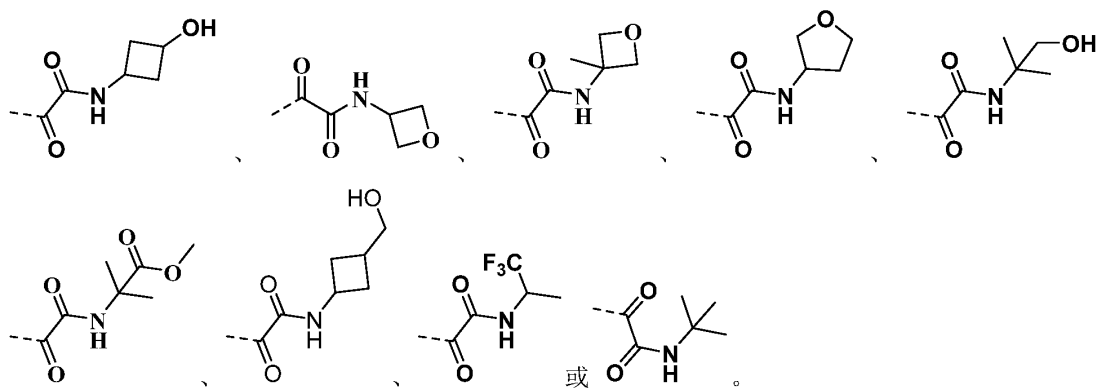
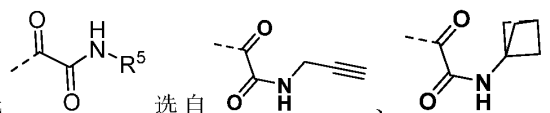




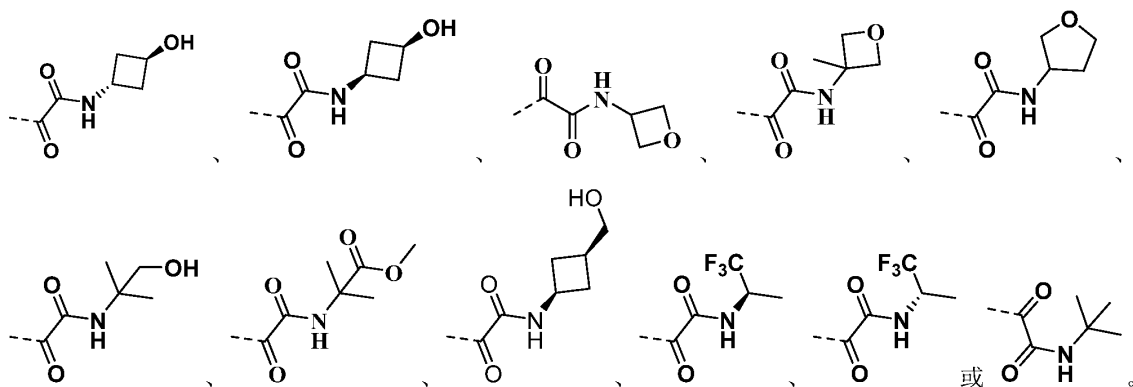
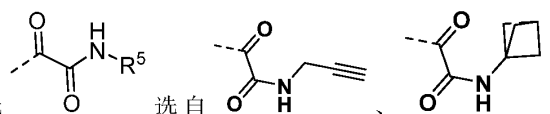




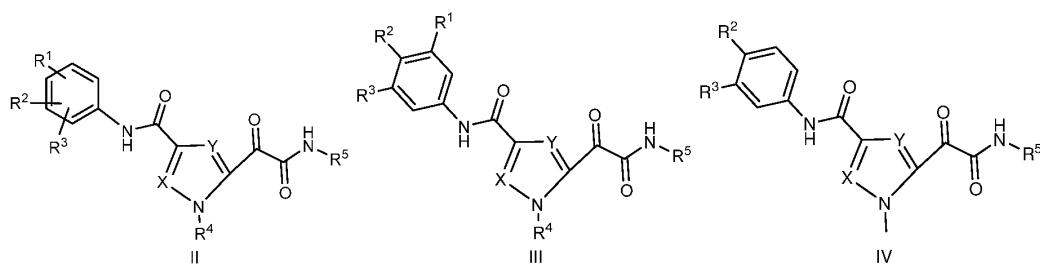
在又一个另外具体实施方案中，结构单元



在又一个另外具体实施方案中，结构单元

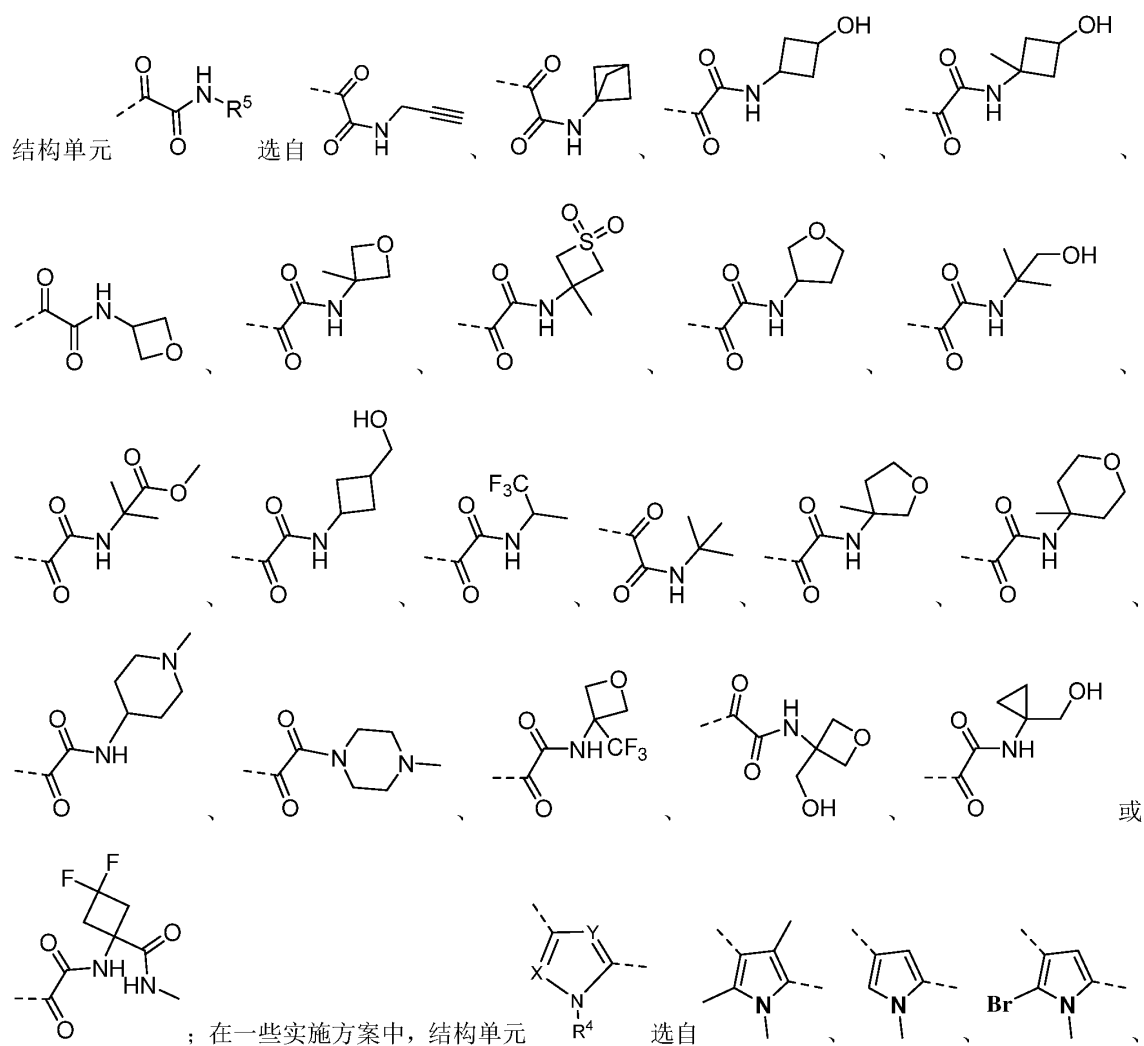
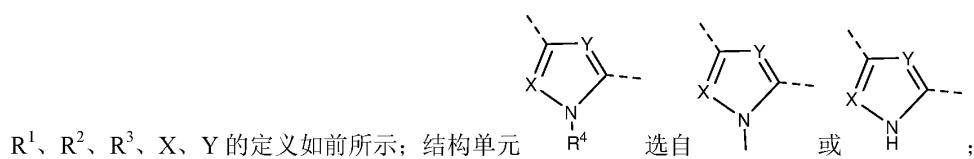


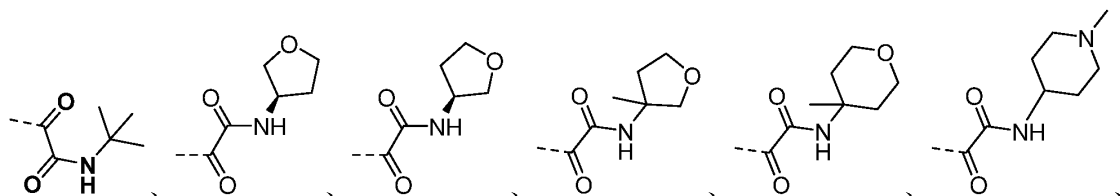
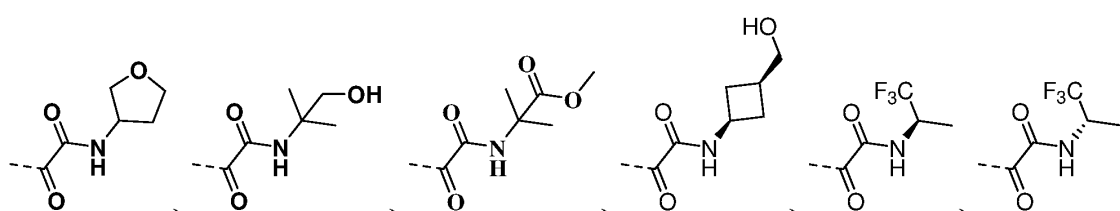
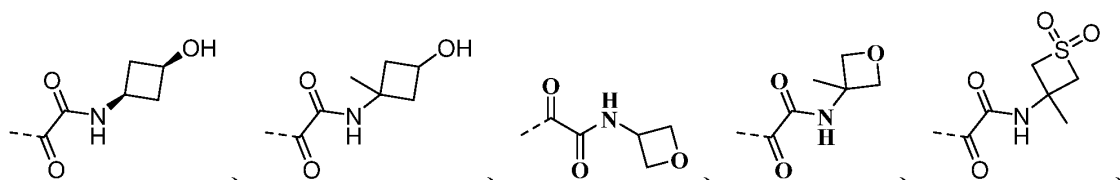
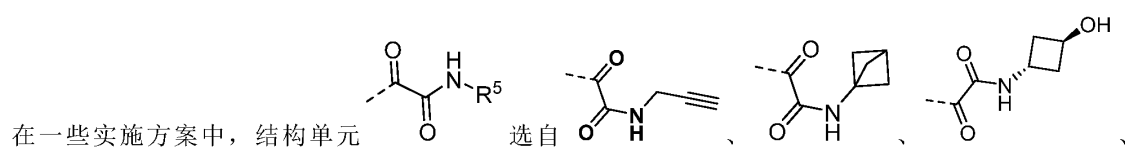
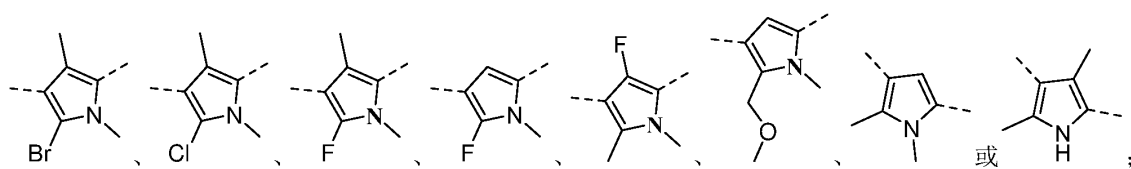
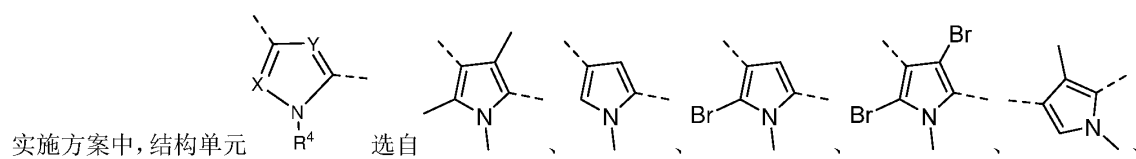
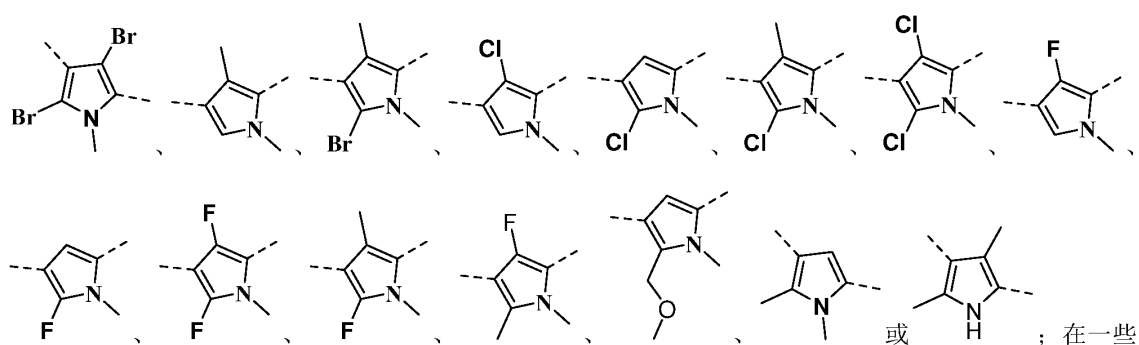
在一些实施方案中，本申请的式 I 化合物、其立体异构体、互变异构体、几何异构体、溶剂化物、活性代谢物、水合物、前药或药学上可接受的盐选自式 II、式 III 或式 IV 化合物、其立体异构体、互变异构体、几何异构体、溶剂化物、活性代谢物、水合物、前药或药学上可接受的盐，

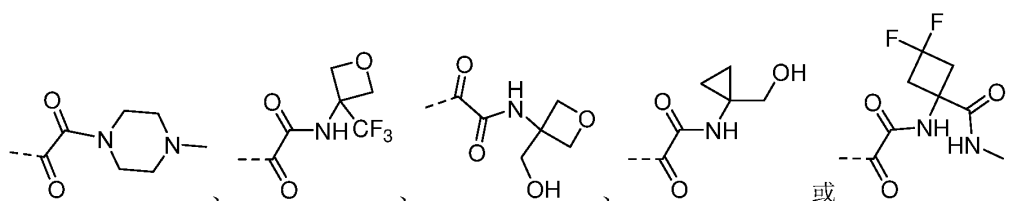


其中, R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、X、Y的定义如前所示;

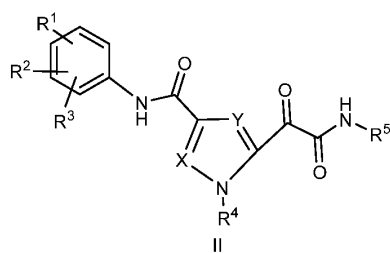
或者



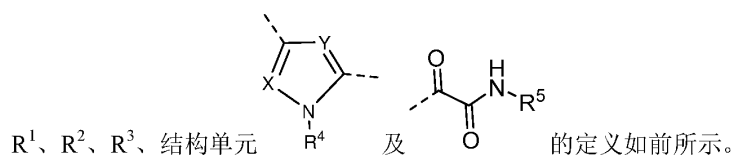




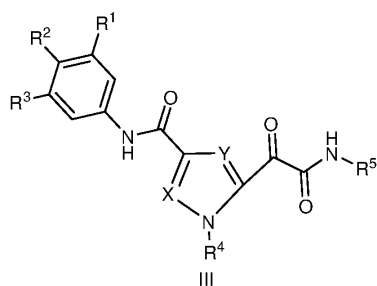
在一些实施方案中,本申请的式I化合物、其立体异构体、互变异构体、几何异构体、溶剂化物、活性代谢物、水合物、前药或药学上可接受的盐选自式II化合物、其立体异构体、互变异构体、几何异构体、溶剂化物、活性代谢物、水合物、前药或药学上可接受的盐,



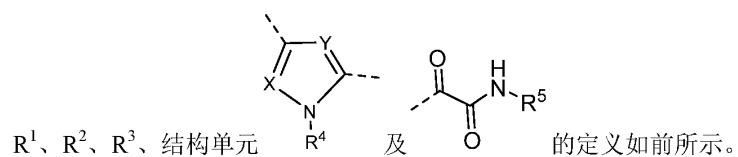
其中, R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、X、Y的定义如前所示;
或者



在一些实施方案中,本申请的式I化合物、其立体异构体、互变异构体、几何异构体、溶剂化物、活性代谢物、水合物、前药或药学上可接受的盐选自式III化合物、其立体异构体、互变异构体、几何异构体、溶剂化物、活性代谢物、水合物、前药或药学上可接受的盐,

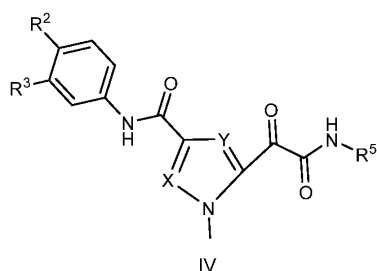


其中, R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、X、Y的定义如前所示;
或者



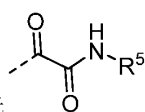
在一些实施方案中,本申请的式I化合物、其立体异构体、互变异构体、几何异构体、溶剂化物、活性

代谢物、水合物、前药或药学上可接受的盐选自式IV化合物、其立体异构体、互变异构体、几何异构体、溶剂化物、活性代谢物、水合物、前药或药学上可接受的盐，



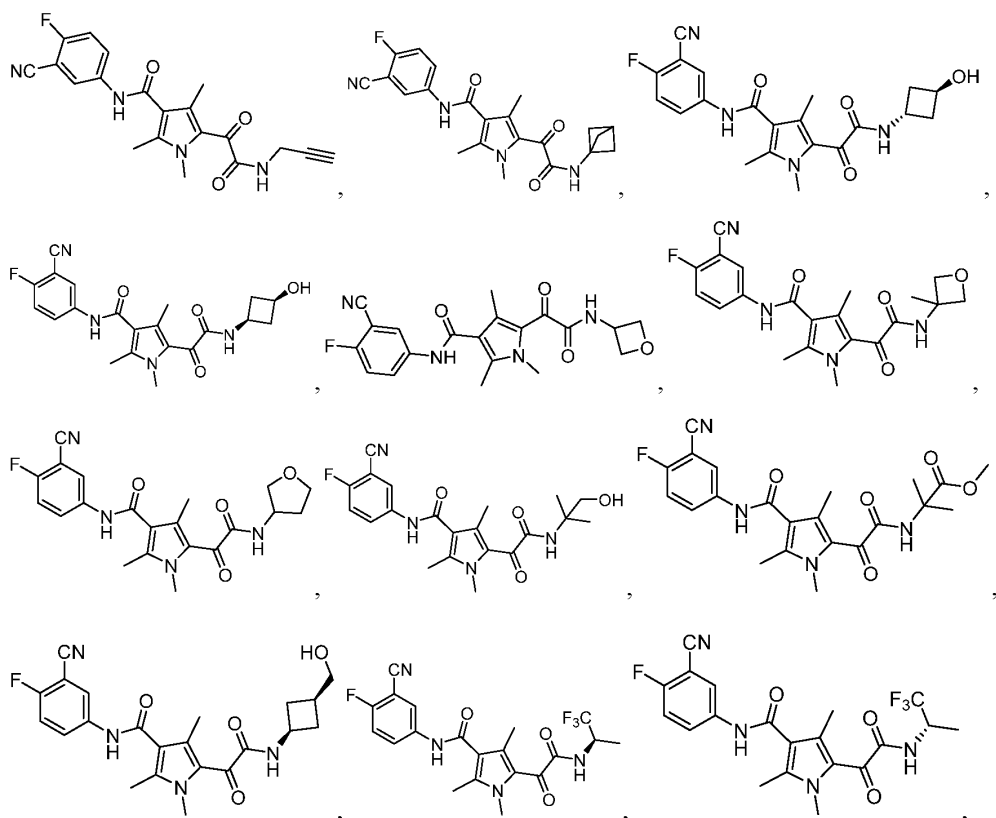
其中， R^2 、 R^3 、 R^5 、X、Y的定义如前所示；

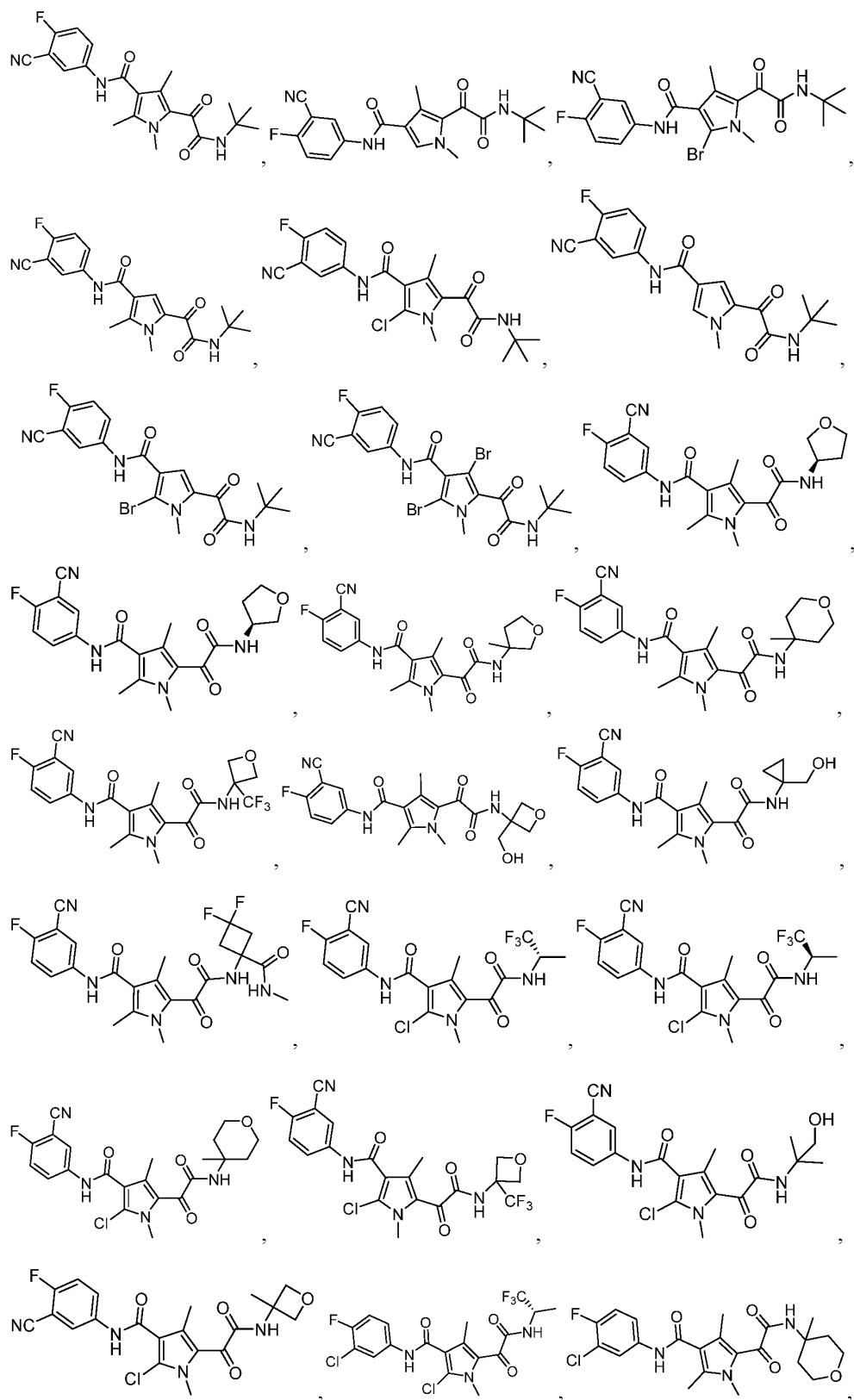
或者

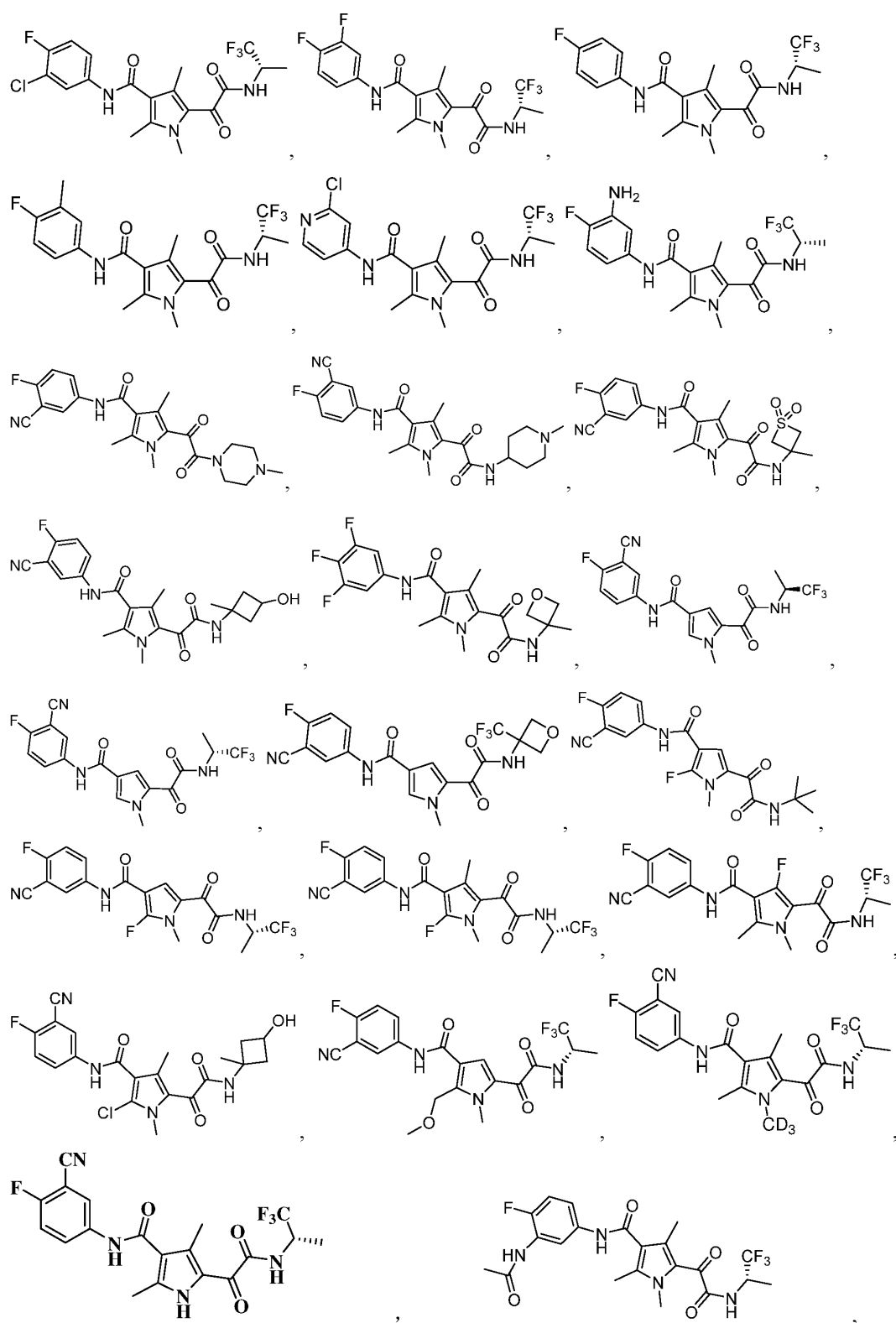


R^2 、 R^3 、X、Y、结构单元 的定义如前所示。

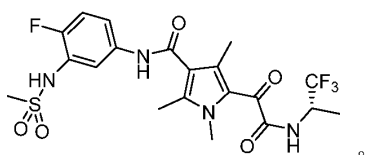
在一些实施方案中，本申请的式I化合物、其立体异构体、互变异构体、几何异构体、溶剂化物、活性代谢物、水合物、前药或药学上可接受的盐选自以下化合物、其立体异构体、互变异构体、几何异构体、溶剂化物、活性代谢物、水合物、前药或药学上可接受的盐：







或



另一方面，本申请还提供药物组合物，其包含本申请的式 I 化合物或其药学上可接受的盐。在一些实施方案中，本申请的药物组合物还包括药学上可接受的辅料。

另一方面，本申请还提供一种治疗受益于衣壳蛋白装配抑制的疾病的方法，包括对需要该治疗的哺乳动物，优选人类，给予治疗有效量的上述式 I 所示的化合物其药学上可接受的盐或其药物组合物。

另一方面，本申请还提供了上述式 I 化合物、其药学上可接受的盐、或其药物组合物在制备预防或者治疗受益于衣壳蛋白装配抑制的疾病的药物中的用途。

另一方面，本申请还提供了上述式 I 化合物、其药学上可接受的盐、或其药物组合物在预防或者治疗受益于衣壳蛋白装配抑制的疾病中的用途。

另一方面，本申请还提供了预防或者治疗受益于衣壳蛋白装配抑制的疾病的上述式 I 化合物、其药学上可接受的盐、或其药物组合物。

另一方面，本申请还提供药物组合物，其包含本申请的式 I 化合物、其立体异构体、互变异构体、几何异构体、溶剂化物、活性代谢物、水合物、前药或药学上可接受的盐。在一些实施方案中，本申请的药物组合物还包含药学上可接受的辅料。另一方面，本申请还提供一种抑制衣壳蛋白装配的方法，包括对有需要的个体给予治疗有效量的本申请的式 I 化合物、其立体异构体、互变异构体、几何异构体、溶剂化物、活性代谢物、水合物、前药或药学上可接受的盐或者其药物组合物。在一些实施方案中，所述个体为哺乳动物；在一些实施方案中，所述个体为人类。

另一方面，本申请还提供预防或治疗受益于衣壳蛋白装配抑制的疾病的方法，包括对有需要的个体给予治疗有效量的本申请的式 I 化合物、其立体异构体、互变异构体、几何异构体、溶剂化物、活性代谢物、水合物、前药或药学上可接受的盐或者其药物组合物。在一些实施方案中，所述个体为哺乳动物；在一些实施方案中，所述个体为人类。另一方面，本申请还提供了本申请的式 I 化合物、其立体异构体、互变异构体、几何异构体、溶剂化物、活性代谢物、水合物、前药或药学上可接受的盐或者其药物组合物在抑制衣壳蛋白装配中的用途。

另一方面，本申请还提供了本申请的式 I 化合物、其立体异构体、互变异构体、几何异构体、溶剂化物、活性代谢物、水合物、前药或药学上可接受的盐或者其药物组合物在制备抑制衣壳蛋白装配的药物中的用途。

另一方面，本申请还提供了本申请的式 I 化合物、其立体异构体、互变异构体、几何异构体、溶剂化物、活性代谢物、水合物、前药或药学上可接受的盐，或者其药物组合物在制备用于预防或者治疗受益于衣壳蛋白装配抑制的疾病的药物中的用途。

另一方面，本申请还提供了上述式 I 化合物、其立体异构体、互变异构体、几何异构体、溶剂化物、活性代谢物、水合物、前药或药学上可接受的盐，或者其药物组合物在预防或者治疗受益于衣壳蛋白装配抑制的疾病中的用途。

另一方面，本申请还提供了用于抑制衣壳蛋白装配的本申请的式 I 化合物、其立体异构体、互变异构体、几何异构体、溶剂化物、活性代谢物、水合物、前药或药学上可接受的盐，或者其药物组合物。

另一方面，本申请还提供了用于预防或者治疗受益于衣壳蛋白装配抑制的疾病的上述式 I 化合物、其立体异构体、互变异构体、几何异构体、溶剂化物、活性代谢物、水合物、前药或药学上可接受的盐，或者其药物组合物。

在本申请的一些实施方式中，所述受益于衣壳蛋白装配抑制的疾病指乙型肝炎病毒(HBV)感染引起的疾病。

在本申请的一些实施方式中，所述受益于衣壳蛋白装配抑制的疾病指乙型肝炎病毒(HBV)感染引起的肝脏疾病。

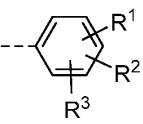
在本申请的部分实施方式中，所述治疗受益于衣壳蛋白装配抑制的疾病指控制、降低或清除 HBV 以预防、缓解或治愈受感染患者的肝脏疾病。

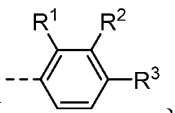
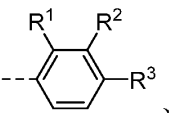
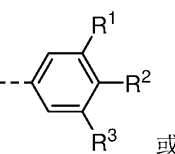
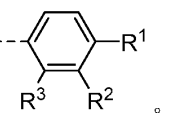
定义

除非另有说明，本申请中所用的下列术语具有下列含义。一个特定的术语在没有特别定义的情况下不应该被认为是不确定的或不清楚的，而应该按照本领域普通的含义去理解。当本文中出現商品名时，意在指代其对应的商品或其活性成分。

本申请中的结构单元或者基团中的虚线(---)表示共价键。

本申请中的某些结构单元或者基团中的共价键未与具体的原子连接时，表示该共价键可以与该结构单

元或者基团中的任意原子连接，只要不违背价键连接规则。因此，例如，结构单元  包括但不

限于 、、 或 。

术语“被取代”是指特定原子上的任意一个或多个氢原子被取代基取代，只要特定原子的价态是正常的并且取代后的化合物是稳定的。当取代基为氧代(即=O)时，意味着两个氢原子被取代，氧代不会发生在芳香基上。

术语“任选”或“任选地”是指随后描述的事件或情况可以发生或不发生，该描述包括发生所述事件或情况和不发生所述事件或情况。例如，乙基“任选”被卤素取代，指乙基可以是未被取代的(CH₂CH₃)、单取代的(如 CH₂CH₂F)、多取代的(如 CHFCH₂F、CH₂CHF₂ 等)或完全被取代的(CF₂CF₃)。本领域技术人员可理解，对于包含一个或多个取代基的任何基团，不会引入任何在空间上不可能存在和/或不能合成的取代或取代模式。

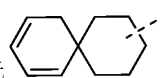
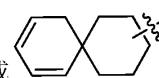
本文中的 C_{m-n}，是该部分具有给定范围中的整数个碳原子。例如“C₁₋₆”是指该基团可具有 1 个碳原子、2 个碳原子、3 个碳原子、4 个碳原子、5 个碳原子或 6 个碳原子。例如 C₁₋₃ 是指该基团可具有 1 个碳原子、2 个碳原子、3 个碳原子。

当任何变量(例如 R)在化合物的组成或结构中出现一次以上时，其在每一种情况下的定义都是独立的。因此，例如，如果一个基团被 2 个 R 所取代，则每个 R 都有独立的选项。

当一个连接基团的数量为 0 时，比如-(CH₂)₀，表示该连接基团为共价键。

当其中一个变量选自共价键时，表示其连接的两个基团直接相连，比如 A-L'-Z 中 L'代表共价键时表示该结构实际上是 A-Z。

当一个取代基的键交叉连接到一个环上的两个原子时，这种取代基可以与这个环上的任意原子相键

合。例如，结构单元  或  表示其可在环己基或者环己二烯上的任意一个位置发生取代。

术语“卤”或“卤素”是指氟、氯、溴和碘。

术语“烷基”是指通式为 C_nH_{2n+1} 的烃基。该烷基可以是直链或支链的。例如，术语“ C_{1-6} 烷基”指含有 1 至 6 个碳原子的烷基(例如甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、正戊基、1-甲基丁基、2-甲基丁基、3-甲基丁基、新戊基、己基、2-甲基戊基等)。类似地，烷氧基、烷基氨基、二烷基氨基、烷基磺酰基和烷硫基的烷基部分(即烷基)具有上述相同定义。又例如，术语“ C_{1-3} 烷基”指含有 1 至 3 个碳原子的烷基(例如甲基、乙基、丙基和异丙基)。

术语“烷氧基”指-O-烷基。

术语“烯基”是指由碳原子和氢原子组成的直链或支链的具有至少一个双键的不饱和脂肪族烃基。烯基的非限制性实例包括但不限于乙烯基、1-丙烯基、2-丙烯基、1-丁烯基、异丁烯基、1,3-丁二烯基等。

术语“炔基”是指由碳原子和氢原子组成的直链或支链的具有至少一个三键的不饱和脂肪族烃基。炔基的非限制性实例包括但不限于乙炔基($-C\equiv CH$)、1-丙炔基($-C\equiv C-CH_3$)、2-丙炔基($-CH_2-C\equiv CH$)、1,3-丁二炔基($-C\equiv C-C\equiv CH$)等。

术语“环烷基”指完全饱和的并且可以以呈单环、桥环或螺环存在的碳环。除非另有指示，该碳环通常为 3 至 10 元环。环烷基非限制性实例包括但不限于环丙基、环丁基、环戊基、环己基、降冰片基(双环[2.2.1]庚基)、双环[2.2.2]辛基、金刚烷基、二环[1.1.1]戊-1-基等。例如， C_{3-4} 环烷基包括环丙基和环丁基。

术语“杂环烷基”是指完全饱和的并且可以以单环、桥环或螺环存在的环状基团。除非另有指示，该杂环通常为含有 1 至 3 个独立地选自硫、氧和/或氮的杂原子(优选 1 或 2 个杂原子)的 3 至 7 元环。3 元杂环烷基的实例包括但不限于环氧乙烷基、环硫乙烷基、环氮乙烷基，4 元杂环烷基的非限制性实例包括但不限于吡啶基、噁丁环基、噻丁环基，5 元杂环烷基的实例包括但不限于四氢呋喃基、四氢噻吩基、吡咯烷基、异噻唑烷基、噻唑烷基、异噻唑烷基、噻唑烷基、咪唑烷基、四氢吡唑基，6 元杂环烷基的实例包括但不限于哌啶基、四氢吡喃基、四氢噻喃基、吗啉基、哌嗪基、1,4-噻唑烷基、1,4-二氧六环基、硫代吗啉基、1,3-二噻烷基、1,4-二噻烷基，7 元杂环烷基的实例包括但不限于氮杂环庚烷基、氧杂环庚烷基、硫杂环庚烷基。优选为具有 5 或 6 个环原子的单环杂环烷基。

术语“芳基”是指具有共轭的 π 电子体系的全碳单环或稠合多环的芳香环基团。例如，芳基可以具有 6-20 个碳原子，6-14 个碳原子或 6-12 个碳原子。芳基的非限制性实例包括但不限于苯基、萘基、蒽基和 1,2,3,4-四氢化萘等。

术语“杂芳基”是指单环或稠合多环体系，其中含有至少一个选自 N、O、S 的环原子，其余环原子为 C，并且具有至少一个芳香环。优选的杂芳基具有单个 4 至 8 元环，尤其是 5 至 8 元环，或包含 6 至 14 个，尤其是 6 至 10 个环原子的多个稠合环。杂芳基的非限制性实例包括但不限于吡咯基、呋喃基、噻吩基、咪唑基、噻唑基、吡唑基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、喹啉基、异喹啉基、四唑基、三唑基、三嗪基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、吡啶基、异吡啶基等。

术语“治疗”意为将本申请所述化合物或制剂进行给药以预防、改善或消除疾病或与所述疾病相关的一个或多个症状，且包括：

(i) 预防疾病或疾病状态在哺乳动物中出现，特别是当这类哺乳动物易患有该疾病状态，但尚未被诊断为已患有该疾病状态时；

(ii) 抑制疾病或疾病状态，即遏制其发展；

(iii) 缓解疾病或疾病状态，即使该疾病或疾病状态消退。

术语“治疗有效量”意指(i)治疗或预防特定疾病、病况或障碍，(ii)减轻、改善或消除特定疾病、病况或障碍的一种或多种症状，或(iii)预防或延迟本文中所述的特定疾病、病况或障碍的一种或多种症状发作的本申请化合物的用量。构成“治疗有效量”的本申请化合物的量取决于该化合物、疾病状态及其严重性、给

药方式以及待被治疗的哺乳动物的年龄而改变，但可例行性地由本领域技术人员根据其自身的知识及本公开内容而确定。

术语“药学上可接受的”，是针对那些化合物、材料、组合物和/或剂型而言，它们在可靠的医学判断的范围之内，适用于与人类和动物的组织接触使用，而没有过多的毒性、刺激性、过敏性反应或其它问题或并发症，与合理的利益/风险比相称。

作为药学上可接受的盐，例如，可以提及金属盐、铵盐、与有机碱形成的盐、与无机酸形成的盐、与有机酸形成的盐、与碱性或者酸性氨基酸形成的盐等。

术语“药物组合物”是指一种或多种本申请的化合物或其盐与药学上可接受的辅料组成的混合物。药物组合物的目的是有利于对有机体给予本申请的化合物。

术语“溶剂化物”是指本发明化合物与制药上可接受的溶剂结合形成的物质。制药上可接受的溶剂包括水，乙醇，乙酸等。溶剂化物包括化学计算量的溶剂合物和非化学计算量的溶剂合物。

术语“水合物”指的是一种溶剂化物，包括已披露或要求保护的化合物和化学计量或非化学计量数量的水。

本发明的化合物还可以被制备成前药，如药学上可接受的前药。由于已知前药可提高药物的众多期望特性(如溶解性、生物利用度、制备等)，可以以前药的形式递送本发明的化合物。因此，本发明旨在涵盖当前主张的化合物的前药，其递送方法和含有前药的组合物。

术语“前药”旨在包括任何共价结合的载体，当给予哺乳动物受试者这种前药时，该载体在体内释放本发明的活性母体药物。本发明的前药通过以这样一种方式修饰化合物中存在的官能团制备，使得该修饰物在常规操作中或在体内断裂成母体化合物。

本发明中，术语“个体”包括人和动物，例如，哺乳动物(如灵长类动物，牛，马，猪，狗，猫，小鼠，大鼠，兔，山羊，绵羊以及禽类等)。术语“活性代谢物”是指当化合物被代谢时形成的化合物的生物活性衍生物。

术语“药学上可接受的辅料”是指对有机体无明显刺激作用，而且不会损害该活性化合物的生物活性及性能的那些辅料。合适的辅料是本领域技术人员熟知的，例如碳水化合物、蜡、水溶性和/或水可膨胀的聚合物、亲水性或疏水性材料、明胶、油、溶剂、水等。

词语“包括(comprise)”或“包含(comprise)”及其英文变体例如 *comprises* 或 *comprising* 应理解为开放的、非排他性的意义，即“包括但不限于”。

本申请的化合物和中间体还可以以不同的互变异构体形式存在，并且所有这样的形式包含于本申请的范围内。术语“互变异构体”或“互变异构体形式”是指可经由低能垒互变的不同能量的结构异构体。例如，质子互变异构体(也称为质子转移互变异构体)包括经由质子迁移的互变，如酮-烯醇及亚胺-烯胺异构化。质子互变异构体的具体实例是咪唑部分，其中质子可在两个环氮间迁移。价互变异构体包括通过一些成键电子的重组的互变。

本申请的某些化合物可以具有不对称碳原子(立体中心)或双键。因此，外消旋体、非对映异构体、对映异构体、几何异构体和单个异构体都包括在本申请的范围之内。

当本申请的化合物含有烯属双键或其它几何不对称中心时，除非另有规定，它们包括 E 和 Z 几何异构体。

本申请的化合物可以存在特定的几何异构体或立体异构体形式。本申请设想所有的这类化合物，包括互变异构体、顺式和反式异构体、(-)-和(+)-对映体、(R)-和(S)-对映体、非对映异构体、(D)-异构体、(L)-异构体，及其外消旋混合物和其他混合物，例如对映异构体或非对映体富集的混合物，所有这些都属于本申请的范围之内。烷基等取代基中可以存在另外的不对称碳原子。所有这些异构体以及它们的混合物均包

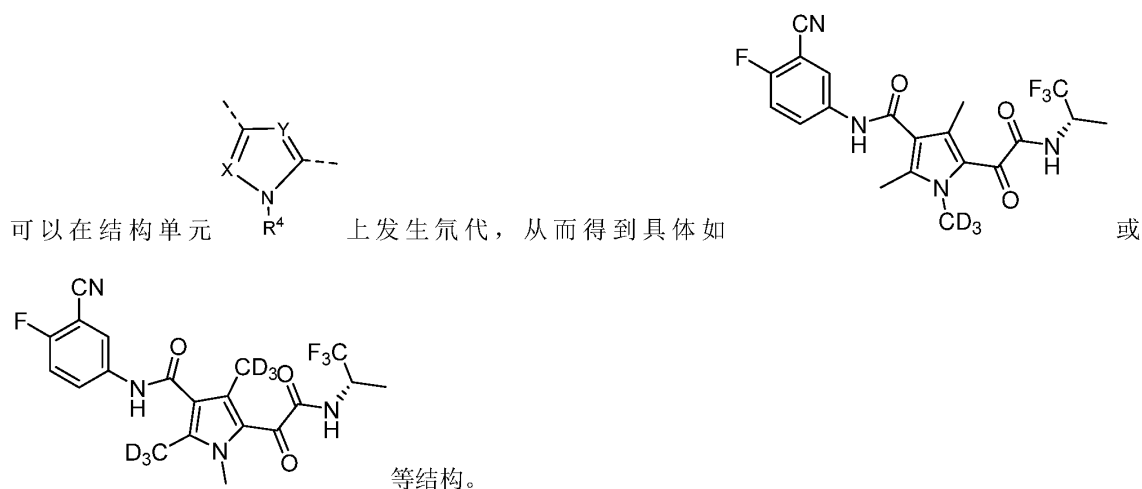
括在本申请的范围之内。

可以通过手性合成或手性试剂或者其他常规技术制备光学活性的(R)-和(S)-异构体以及D和L异构体。如果想得到本申请某化合物的一种对映体,可以通过不对称合成或者具有手性助剂的衍生作用来制备,其中将所得非对映体混合物分离,并且辅助基团裂开以提供纯的所需对映异构体。或者,当分子中含有碱性官能团(如氨基)或酸性官能团(如羧基)时,与适当的光学活性的酸或碱形成非对映异构体的盐,然后通过本领域所公知的常规方法进行非对映异构体拆分,然后回收得到纯的对映体。此外,对映异构体和非对映异构体的分离通常是通过使用色谱法完成的,所述色谱法采用手性固定相,并任选地与化学衍生法相结合(例如由胺生成氨基甲酸盐)。

本申请还包括与本文中记载的那些相同的,但一个或多个原子被原子量或质量数不同于自然中通常发现的原子量或质量数的原子置换的同位素标记的本申请化合物。可结合到本申请化合物的同位素的实例包括氢、碳、氮、氧、磷、硫、氟、碘和氯的同位素,诸如分别为 ^2H 、 ^3H 、 ^{11}C 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{13}N 、 ^{15}N 、 ^{15}O 、 ^{17}O 、 ^{18}O 、 ^{31}P 、 ^{32}P 、 ^{35}S 、 ^{18}F 、 ^{123}I 、 ^{125}I 和 ^{36}Cl 等。

某些同位素标记的本申请化合物(例如用 ^3H 及 ^{14}C 标记的那些)可用于化合物和/或底物组织分布分析中。氚化(即 ^3H)和碳-14(即 ^{14}C)同位素对于由于它们易于制备和可检测性是尤其优选的。正电子发射同位素,诸如 ^{15}O 、 ^{13}N 、 ^{11}C 和 ^{18}F 可用于正电子发射断层扫描(PET)研究以测定底物占有率。通常可以通过与公开于下文的方案和/或实施例中的那些类似的下列程序,通过同位素标记试剂取代未经同位素标记的试剂来制备同位素标记的本申请化合物。

此外,用较重同位素(诸如氘(即 ^2H))取代可以提供某些由更高的代谢稳定性产生的治疗优点(例如增加的体内半衰期或降低的剂量需求),并且因此在某些情形下可能是优选的,其中氘取代可以是部分或完全的,部分氘取代是指至少一个氢被至少一个氘取代,所有这样的形式的化合物包含于本申请的范围之内。例如,



本申请的药物组合物可通过将本申请的化合物与适宜的药学上可接受的辅料组合而制备,例如可配制成固态、半固态、液态或气态制剂,如片剂、丸剂、胶囊剂、粉剂、颗粒剂、膏剂、乳剂、悬浮剂、栓剂、注射剂、吸入剂、凝胶剂、微球及气溶胶等。

给予本申请化合物或其药学上可接受的盐或其药物组合物的典型途径包括但不限于口服、直肠、局部、吸入、肠胃外、舌下、阴道内、鼻内、眼内、腹膜内、肌内、皮下、静脉内给药。

本申请的药物组合物可以采用本领域众所周知的方法制造,如常规的混合法、溶解法、制粒法、制糖衣药丸法、磨细法、乳化法、冷冻干燥法等。

在一些实施方案中,药物组合物是口服形式。对于口服给药,可以通过将活性化合物与本领域熟知的

药学上可接受的辅料混合，来配制该药物组合物。这些辅料能使本申请的化合物被配制成片剂、丸剂、锭剂、糖衣剂、胶囊剂、液体、凝胶剂、浆剂、悬浮剂等，用于对患者的口服给药。

可以通过常规的混合、填充或压片方法来制备固体口服组合物。例如，可通过下述方法获得：将所述的活性化合物与固体辅料混合，任选地碾磨所得的混合物，如果需要则加入其它合适的辅料，然后将该混合物加工成颗粒，得到了片剂或糖衣剂的核心。适合的辅料包括但不限于：粘合剂、稀释剂、崩解剂、润滑剂、助流剂、甜味剂或矫味剂等。

药物组合物还可适用于肠胃外给药，如合适的单位剂型的无菌溶液剂、混悬剂或冻干产品。

本申请化合物的治疗剂量可根据例如以下而定：治疗的具体用途、给予化合物的方式、患者的健康和状态，以及签处方医师的判断。本申请化合物在药用组合物中的比例或浓度可不固定，取决于多种因素，它们包括剂量、化学特性(例如疏水性)和给药途径。例如可通过含约 0.1~10%w/v 该化合物的生理缓冲水溶液提供本申请化合物，用于肠胃外给药。某些典型剂量范围为约 1 μ g/kg~约 1g/kg 体重/日。在某些实施方案中，剂量范围为约 0.01mg/kg~约 100mg/kg 体重/日。剂量很可能取决于此类变量，如疾病或病症的种类和发展程度、具体患者的一般健康状态、所选择的化合物的相对生物学效力、赋形剂制剂及其给药途径。可通过由体外或动物模型试验系统导出的剂量-反应曲线外推，得到有效剂量。

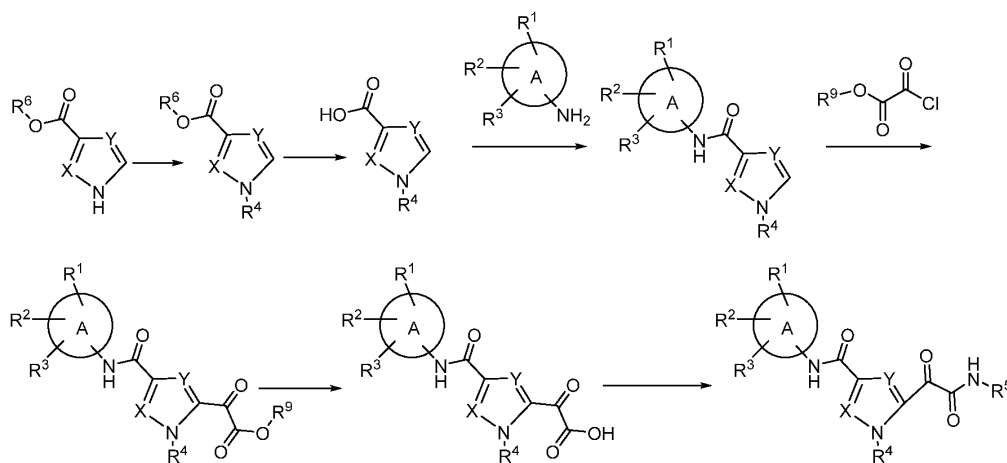
本申请的化合物可以通过本领域技术人员所熟知的多种合成方法来制备，包括下面列举的具体实施方式、其与其他化学合成方法的结合所形成的实施方式以及本领域技术人员所熟知的等同替换方式，优选的实施方式包括但不限于本申请的实施例。

本申请具体实施方式的化学反应是在合适的溶剂中完成的，所述的溶剂须适合于本申请的化学变化及其所需的试剂和物料。为了获得本申请的化合物，有时需要本领域技术人员在已有实施方式的基础上对合成本步骤或者反应流程进行修改或选择。

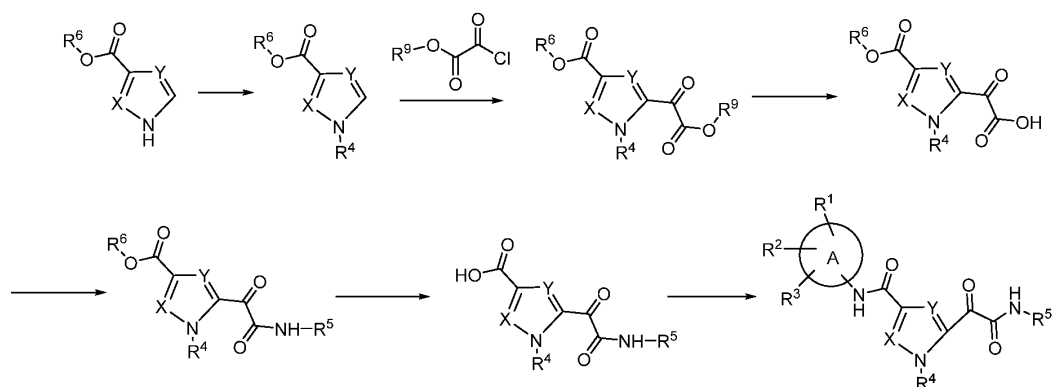
本领域合成路线规划中的一个重要考量因素是为反应性官能团(如本申请中的氨基)选择合适的保护基，例如，可参考 Greene's Protective Groups in Organic Synthesis (4th Ed). Hoboken, New Jersey: John Wiley & Sons, Inc. 本申请引用的所有参考文献整体上并入本申请。

在一些实施方案中，本申请通式(I)的化合物可以由有机合成领域技术人员通过以下路线，用本领域的通用或常规方法来制备：

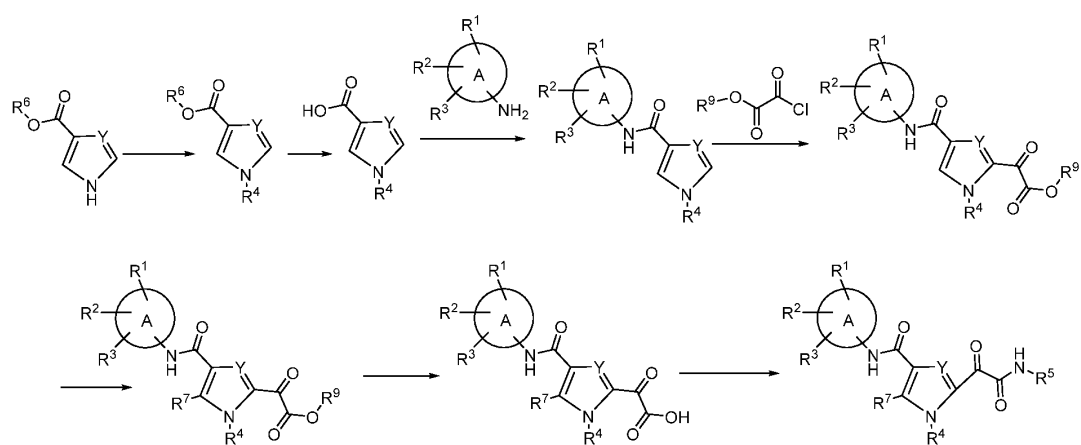
路线 1:



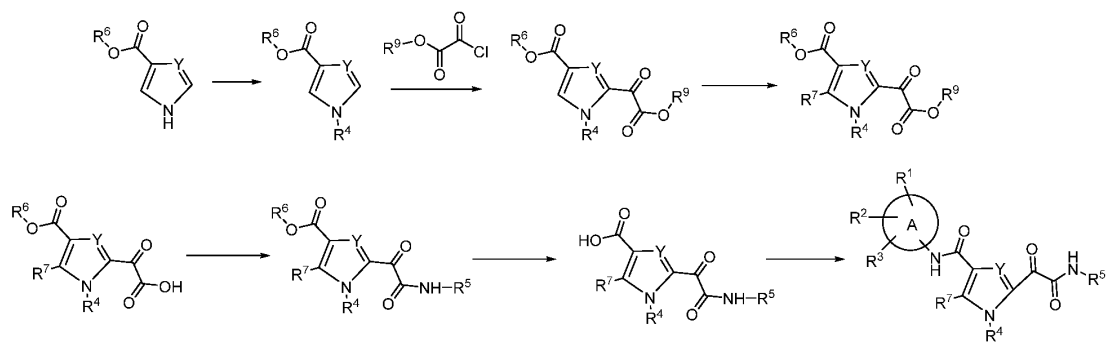
路线 2:



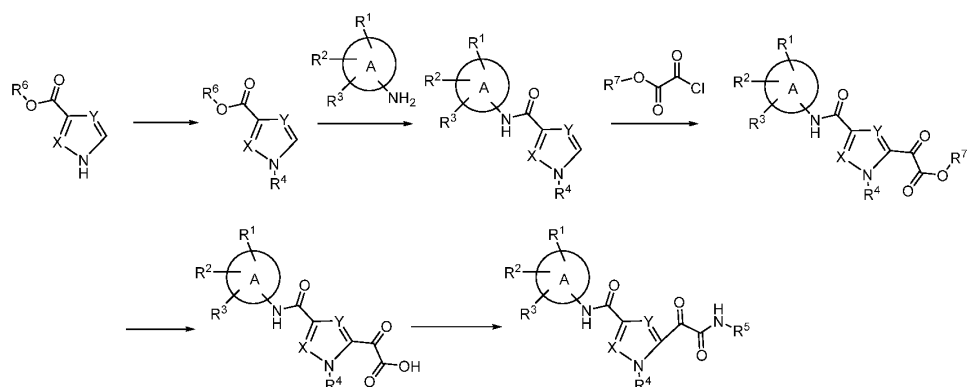
路线 3:



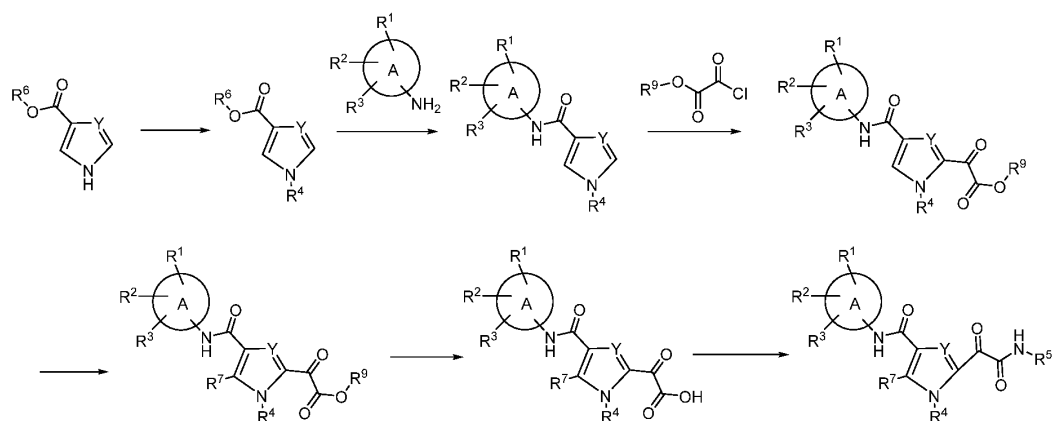
路线 4:



路线 5:



路线 6:



其中 R^6 、 R^9 选自甲基或乙基。

本申请采用下述缩略词:

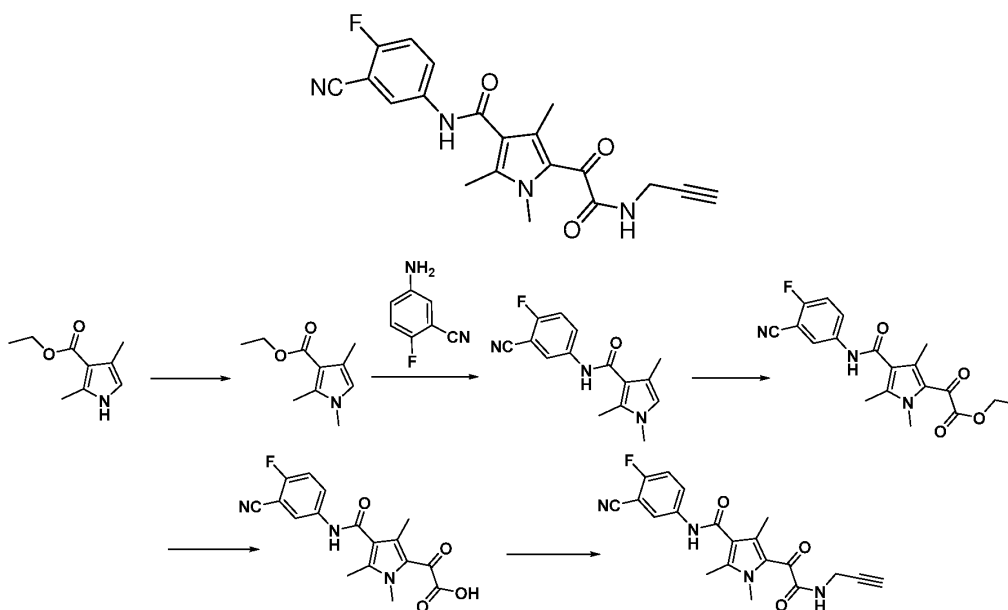
NBS 代表 N-溴代琥珀酰亚胺; EA 代表乙酸乙酯; PE 代表石油醚; NCS 代表 N-氯代琥珀酰亚胺; DMF 代表 N,N-二甲基甲酰胺; HATU 代表 2-(7-氧化苯并三氮唑)-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸酯; h 代表小时; DCM 代表二氯甲烷; DIPEA 代表 N,N-二异丙基乙胺; DMA 代表二甲基乙酰胺; THF 代表四氢呋喃; LiHDMS 代表双三甲基硅基胺基锂; PO 代表口服; IV 代表静脉注射; MRT 表示平均滞留时间; Ts 代表对甲苯磺酰基; selectfluor 代表 1-氯甲基-4-氟-1,4-重氮化二苯 2.2.2 辛烷双(四氟硼酸) 盐; DMSO 代表二甲基亚砜; HOBt 代表 1-羟基苯并三唑; DCC 代表二环己基碳二亚胺; MeOH 代表甲醇。

为清楚起见,进一步用实施例来阐述本发明,但是实施例并非限制本申请的范围。本申请所使用的所有试剂是市售的,无需进一步纯化即可使用。

具体实施方式

本发明核磁共振色谱(NMR)使用 BRUKER-300 和 BRUKER-500 核磁共振仪测定,化学位移以四甲基硅烷(TMS= δ 0.00)为内标,核磁共振氢谱数据记录的格式为:质子数,峰型(s, 单峰; d, 双重峰; t, 三重峰; q, 四重峰; m, 多重峰),耦合常数(以赫兹 Hz 为单位)。质谱使用的仪器为 AB SCIEX Triple TOF 4600 或 AB SCIEX 3200QTRAP。

实施例 1 N-(3-氰基-4-氟苯基)-1,2,4-三甲基-5-(2-氧代-2-(丙-2-炔-1-基氨基)乙酰基)-1H-吡咯-3-甲酰胺



步骤A: 氮气保护下, 向500 mL单口瓶中加入DMF(100 mL), 2,4-二甲基-1*H*-吡咯-3-甲酸乙酯(8.0 g), 碘甲烷(8.15 g), 冰浴下, 分批加入氢化钠(2.87 g), 加毕后转至室温反应2.5 h, 反应结束后缓慢倒入400 mL冰水中淬灭, 用乙酸乙酯(2*300 mL)萃取, 合并有机层, 用饱和氯化钠水溶液洗涤有机层, 无水硫酸钠干燥有机相, 减压蒸除溶剂, 所得粗品经硅胶柱层析分离(PE: EA=20:1), 制得1,2,4-三甲基-1*H*-吡咯-3-羧酸乙酯(4.87g)。¹H-NMR(500MHz, DMSO-*d*₆): δ 6.44(s, 1H), 4.15(q, *J* = 7.5Hz, 2H), 3.44(s, 3H), 2.39(s, 3H), 2.09(s, 3H), 1.25(t, *J* = 7.0Hz, 3H)。¹³C-NMR (125MHz, DMSO-*d*₆): δ 165.63, 136.13, 120.78, 118.91, 110.56, 58.76, 33.58, 14.85, 12.93, 11.60。MS(ESI+, [M+H]⁺) *m/z*: 182.3。

步骤B: 500 mL三口瓶中, 氮气保护下, 加入THF (150 mL), 1,2,4-三甲基-1*H*-吡咯-3-羧酸乙酯(15.0 g), 5-氨基-2-氟苯腈(14.08 g), 冰浴下缓慢滴加双(三甲基甲硅烷基)氨基锂 (27.7 g, 166 mL THF溶液), 加毕后转至室温反应16.0 h。反应结束后缓慢倒至500 mL冰水中淬灭, 乙酸乙酯(2*400 mL)萃取, 合并有机层, 饱和氯化钠水溶液洗涤有机层, 无水硫酸钠干燥, 减压蒸除溶剂, 所得粗品经硅胶柱层析分离(PE: EA=1:1), 制得*N*-(3-氰基-4-氟苯基)-1,2,4-三甲基-1*H*-吡咯-3-甲酰胺(6.73 g)。¹H-NMR(500MHz, DMSO-*d*₆): δ 9.64(s, 1H), 8.18(t, *J* = 3.5Hz, 1H), 7.93-7.96(m, 1H), 7.48(t, *J* = 9.0Hz, 1H), 6.49(s, 1H), 3.47(s, 3H), 2.30(s, 3H), 2.10(s, 3H)。¹³C-NMR (125MHz, DMSO-*d*₆): δ 165.51, 159.30, 157.15, 137.56, 131.76, 126.97, 123.33, 120.33, 117.39, 116.77, 114.59, 100.19, 33.53, 11.63。MS(ESI-, [M-H]⁻) *m/z*: 270.2。

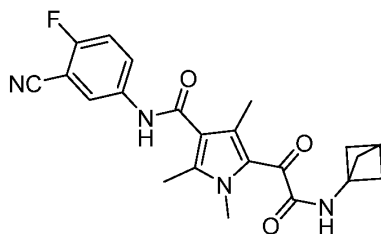
步骤C: 氮气保护下, 向500 mL单口瓶中加入DCM (240 mL), (*N*-(3-氰基-4-氟苯基)-1,2,4-三甲基-1*H*-吡咯-3-甲酰胺(5.0 g), 氯草酸单乙酯(7.55 g), 冰浴下分批加入氯化铝(12.29 g), 加毕后转至室温反应15.0h。反应结束后缓慢倒入300 mL冰水中淬灭, 用DCM (2*300 mL)萃取, 合并有机层, 饱和氯化钠水溶液洗涤有机层, 无水硫酸钠干燥, 抽滤, 滤液减压旋蒸除去溶剂, 得到粗品中加入乙酸乙酯(45 mL), 室温下打浆1.0h, 抽滤, 滤饼真空干燥得 2-(4-((3-氰基-4-氟苯基)氨基甲酰基)-1,3,5-三甲基-1*H*-吡咯-2-基)-2-氧代乙酸乙酯(4.25 g)。MS(ESI-, [M-H]⁻) *m/z*: 370.2。

步骤D: 冰浴下, 向100 mL单口瓶中, 加入甲醇(30 mL)、2-(4-((3-氰基-4-氟苯基)氨基甲酰基)-1,3,5-三甲基-1*H*-吡咯-2-基)-2-氧代乙酸乙酯(4.00 g)、氢氧化钠 (0.862 g)的水(30 mL)溶液, 加毕后转至室温反应2.0 h。向反应液中加入水(200 mL)及DCM (150 mL), 分层, 弃去有机层, 水层用浓盐酸调pH至约2, 用乙酸乙酯(2*150 mL)萃取, 合并有机层, 饱和氯化钠水溶液洗涤有机层, 无水硫酸钠干燥, 抽滤, 滤液减压

蒸除溶剂, 得2-(4-(3-氰基-4-氟苯基)氨基甲酰基)-1,3,5-三甲基-1H-吡咯-2-基)-2-氧代乙酸(3.25 g)。¹H-NMR(500MHz, DMSO-*d*₆): δ 10.32(s, 1H), 8.19-8.21(m, 1H), 7.93-7.97(m, 1H), 7.52(t, *J*=9.0Hz, 1H), 3.81(s, 3H), 2.36(s, 3H), 2.27(s, 3H)。¹³C-NMR(125MHz, DMSO-*d*₆): δ 178.85, 167.79, 163.98, 159.67, 157.66, 141.31, 136.80, 130.95, 127.26, 123.84, 117.60, 114.43, 100.41, 60.21, 33.73, 21.22, 14.55。

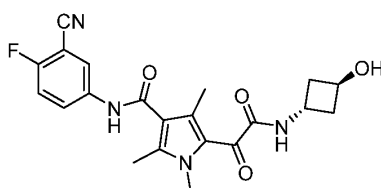
步骤E: 向50 mL单口瓶中依次加入DMF(5.0 mL), 2-(4-(3-氰基-4-氟苯基)氨基甲酰基)-1,3,5-三甲基-1H-吡咯-2-基)-2-氧代乙酸(300 mg), HATU(399 mg), DIPEA(169 mg), 再加入炔丙胺(52.9 mg), 室温搅拌16.0 h。向反应液中加入水(100 mL), 用乙酸乙酯(2*100 mL)萃取, 合并有机层, 用饱和氯化钠水溶液洗涤有机层, 无水硫酸钠干燥, 减压蒸除溶剂, 所得粗品经硅胶柱层析分离(PE: EA=1:1), 制得*N*-(3-氰基-4-氟苯基)-1,2,4-三甲基-5-(2-氧代-2-(丙-2-炔-1-基氨基)乙酰基)-1H-吡咯-3-甲酰胺(142 mg)。¹H-NMR(500MHz, DMSO-*d*₆): δ 10.31(s, 1H), 9.19(t, *J*=5.5Hz, 1H), 8.20-8.21(m, 1H), 7.93-7.97(m, 1H), 7.51(t, *J*=9.0Hz, 1H), 4.01-4.02(m, 2H), 3.78(s, 3H), 3.17(t, *J*=2.0Hz, 1H), 2.35(s, 3H), 2.22(s, 3H)。¹³C-NMR(125MHz, DMSO-*d*₆): δ 181.35, 166.95, 164.16, 159.64, 157.63, 140.62, 136.85, 130.84, 127.27, 125.24, 123.76, 120.62, 117.58, 114.45, 100.39, 80.43, 73.99, 33.62, 28.18, 11.56。MS(ESI-, [M-H]⁻) *m/z*: 379.2。

实施例 2 5-(2-(二环[1.1.1]戊-1-基氨基)-2-氧代乙酰基)-*N*-(3-氰基-4-氟苯基)-1,2,4-三甲基-1H-吡咯-3-甲酰胺



根据实施例 1, 在步骤 E 中用 1-二环[1.1.1]戊胺盐酸盐替代炔丙胺, 制得 5-(2-(二环[1.1.1]戊-1-基氨基)-2-氧代乙酰基)-*N*-(3-氰基-4-氟苯基)-1,2,4-三甲基-1H-吡咯-3-甲酰胺。¹H-NMR(500MHz, DMSO-*d*₆): δ 10.31(s, 1H), 9.28(s, 1H), 8.20-8.22(m, 1H), 7.94-7.97(m, 1H), 7.52(t, *J*=9.0Hz, 1H), 3.77(s, 3H), 2.48-2.50(m, 1H), 2.34(s, 3H), 2.22(s, 3H), 2.06(s, 6H)。¹³C-NMR(125MHz, DMSO-*d*₆): δ 181.57, 167.47, 164.15, 159.62, 157.62, 140.52, 136.83, 130.51, 127.25, 125.04, 123.73, 120.52, 117.60, 114.48, 100.37, 52.63, 48.55, 33.60, 25.29, 11.54。MS(ESI-, [M-H]⁻) *m/z*: 407.3。

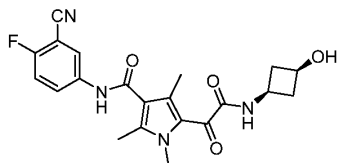
实施例 3 *N*-(3-氰基-4-氟苯基)-5-(2-((反式-3-羟基环丁基)氨基)-2-氧代乙酰基)-1,2,4-三甲基-1H-吡咯-3-甲酰胺



根据实施例 1, 在步骤 E 中用反式-3-氨基环丁醇盐酸盐替代炔丙胺, 制得 *N*-(3-氰基-4-氟苯基)-5-(2-((反式-3-羟基环丁基)氨基)-2-氧代乙酰基)-1,2,4-三甲基-1H-吡咯-3-甲酰胺。¹H-NMR(500MHz, DMSO-*d*₆): δ 10.28(s, 1H), 8.98(d, *J*=7.0Hz, 1H), 8.19-8.21(m, 1H), 7.94-7.97(m, 1H), 7.51(t, *J*=9.0Hz, 1H), 5.06(d, *J*=5.5Hz, 1H), 4.27-4.31(m, 2H), 3.77(s, 3H), 2.35(s, 3H), 2.14-2.24(m, 7H)。¹³C-NMR(125MHz, DMSO-*d*₆): δ 182.10, 166.88, 164.19, 159.63, 157.63, 140.37, 136.84, 130.40, 127.29, 125.36, 123.77, 120.49, 117.58, 114.45, 100.38, 63.57, 33.59, 11.55。MS(ESI-, [M-H]⁻) *m/z*: 411.3。

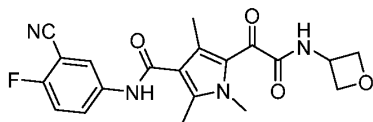
实施例 4 *N*-(3-氰基-4-氟苯基)-5-(2-((顺式-3-羟基环丁基)氨基)-2-氧代乙酰基)-1,2,4-三甲基-1H-吡咯-3-甲

酰胺



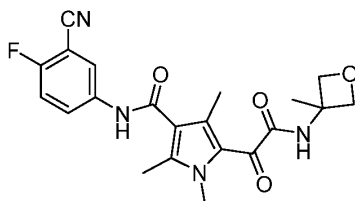
根据实施例 1, 在步骤 E 中用顺式-3-氨基环丁醇盐酸盐替代炔丙胺, 制得 *N*-(3-氰基-4-氟苯基)-5-(2-((顺式-3-羟基环丁基)氨基)-2-氧代乙酰基)-1,2,4-三甲基-1*H*-吡咯-3-甲酰胺。¹H-NMR(500MHz, DMSO-*d*₆): δ 10.29(s, 1H), 8.92(d, *J* = 7.0Hz, 1H), 8.20 (d, *J* = 3.5Hz, 1H), 7.95 (d, *J* = 3.0Hz, 1H), 7.52 (t, *J* = 9.0Hz, 1H), 5.11 (d, *J* = 5.5Hz, 1H), 3.76-3.87 (m, 5H), 2.51-2.55 (m, 2H), 2.35 (s, 3H), 2.19 (s, 3H), 1.81-1.86 (m, 2H); ¹³C-NMR (125MHz, DMSO-*d*₆): δ 182.07, 166.64, 164.20, 159.63, 157.63, 140.32, 136.84, 130.40, 127.25, 125.32, 123.77, 120.50, 117.50, 114.45, 100.32, 59.78, 35.81, 33.58, 25.27, 11.43. MS(ESI-, [M-H]) *m/z*: 411.3.

实施例 5 *N*-(3-氰基-4-氟苯基)-1,2,4-三甲基-5-(2-(氧杂环丁烷-3-基氨基)-2-氧代乙酰基)-1*H*-吡咯-3-甲酰胺



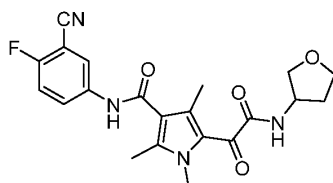
根据实施例 1, 在步骤 E 中用 3-氧杂环丁胺替代炔丙胺, 制得 *N*-(3-氰基-4-氟苯基)-1,2,4-三甲基-5-(2-(氧杂环丁烷-3-基氨基)-2-氧代乙酰基)-1*H*-吡咯-3-甲酰胺。¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10.30 (s, 1H), 9.51-9.52 (m, 1H), 8.20-8.21 (m, 1H), 7.95-7.96 (m, 1H), 7.50-7.53 (m, 1H), 4.92-4.95 (m, 1H), 4.77-4.80 (t, *J* = 13.5 Hz, 2H), 4.52-4.55 (t, *J* = 12 Hz, 2H), 3.78 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 2.19 (s, 3H); ¹³C NMR (125 MHz, DMSO-*d*₆): δ 164.12, 159.64, 157.64, 140.69, 136.84, 136.82, 130.64, 127.27, 127.21, 120.63, 117.58, 117.41, 114.44, 76.88, 44.31, 33.63, 11.56, 11.47. MS(ESI-, [M-H]) *m/z*: 397.3.

实施例 6 *N*-(3-氰基-4-氟苯基)-1,2,4-三甲基-5-(2-(3-甲基氧杂环丁烷-3-基氨基)-2-氧代乙酰基)-1*H*-吡咯-3-甲酰胺



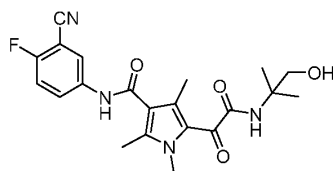
根据实施例 1, 在步骤 E 中用 3-甲基 3-氨基氧杂环丁烷替代炔丙胺, 制得 *N*-(3-氰基-4-氟苯基)-1,2,4-三甲基-5-(2-((3-甲基氧杂环丁烷-3-基)氨基)-2-氧代乙酰基)-1*H*-吡咯-3-甲酰胺。¹H-NMR(500MHz, DMSO-*d*₆): δ 10.29 (s, 1H), 9.24 (s, 1H), 8.21 (d, *J* = 3.5 Hz, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.52 (t, *J* = 9.0 Hz, 1H), 4.69 (d, *J* = 6.5 Hz, 2H), 4.39 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.78 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 1.60 (s, 3H). ¹³C-NMR(125MHz, DMSO-*d*₆): δ 181.41, 166.23, 164.14, 159.64, 157.64, 140.70, 136.85, 130.46, 127.26, 125.41, 123.78, 120.51, 117.50, 114.45, 100.32, 80.79, 53.55, 33.62, 23.38, 11.64. MS (ESI-, [M-H]) *m/z*: 411.3.

实施例 7 *N*-(3-氰基-4-氟苯基)-1,2,4-三甲基-5-(2-氧代-2-((四氢呋喃-3-基)氨基)乙酰基)-1*H*-吡咯-3-甲酰胺



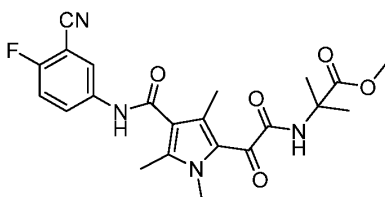
根据实施例 1, 在步骤 E 中用 3-氨基四氢呋喃替代炔丙胺, 制得 *N*-(3-氰基-4-氟苯基)-1,2,4-三甲基-5-(2-氧代-2-((四氢呋喃-3-基)氨基)乙酰基)-1*H*-吡咯-3-甲酰胺。¹H-NMR(500MHz, DMSO-*d*₆): δ 10.29(s, 1H), 8.98(d, *J*= 6.0Hz, 1H), 8.20(d, *J*= 2.5Hz, 1H), 7.94-7.96(m, 1H), 7.51(t, *J*= 9.5Hz, 1H), 4.35(s, 1H), 3.69-3.83(m, 6H), 3.56-3.58(m, 1H), 2.35(s, 3H), 2.22(s, 3H), 2.12-2.20(m, 1H), 1.83-1.85(m, 1H)。 ¹³C-NMR (125MHz, DMSO-*d*₆): δ 181.80, 167.32, 164.18, 159.64, 157.63, 140.44, 136.86, 130.42, 127.28, 125.29, 123.77, 120.52, 117.58, 114.45, 100.39, 72.28, 66.83, 50.00, 33.61, 32.04, 11.55. MS(ESI-, [M-H]⁻) *m/z*: 411.3.

实施例 8 *N*-(3-氰基-4-氟苯基)-5-(2-((1-羟基-2-甲基丙烷-2-基)氨基)-2-氧代乙酰基)-1,2,4-三甲基-1*H*-吡咯-3-甲酰胺



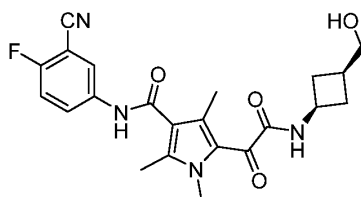
根据实施例 1, 在步骤 E 中用 2-氨基-2-甲基-1-丙醇替代炔丙胺, 制得 *N*-(3-氰基-4-氟苯基)-5-(2-((1-羟基-2-甲基丙烷-2-基)氨基)-2-氧代乙酰基)-1,2,4-三甲基-1*H*-吡咯-3-甲酰胺。¹H-NMR(500MHz, DMSO-*d*₆): δ 10.26(s, 1H), 8.20-8.21(m, 1H), 8.08(m, 1H), 7.95-7.97(m, 1H), 7.51(t, *J*= 9.0Hz, 1H), 4.85(t, *J*= 5.5Hz, 1H), 3.76(s, 3H), 3.45(d, *J*= 5.5Hz, 2H), 2.35(s, 3H), 2.28(s, 3H), 1.29(s, 6H)。 ¹³C-NMR (125MHz, DMSO-*d*₆): δ 181.94, 167.14, 164.28, 159.61, 157.60, 140.04, 136.91, 130.12, 127.25, 125.44, 123.74, 120.28, 117.56, 114.46, 100.37, 67.75, 55.38, 33.56, 23.52, 11.61. MS(ESI-, [M-H]⁻) *m/z*: 413.4.

实施例 9 (2-(4-((3-氰基-4-氟苯基)氨基甲酰基)-1,3,5-三甲基-1*H*-吡咯-2-基)-2-氧代乙酰氨基)-2-甲基丙酸甲酯



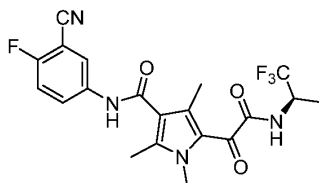
根据实施例 1, 在步骤 E 中用 2-氨基异丁酸甲酯盐酸盐替代炔丙胺, 制得(2-(4-((3-氰基-4-氟苯基)氨基甲酰基)-1,3,5-三甲基-1*H*-吡咯-2-基)-2-氧代乙酰氨基)-2-甲基丙酸甲酯。¹H-NMR(500MHz, DMSO-*d*₆): δ 10.28(s, 1H), 9.07(s, 1H), 8.21(d, *J*= 3.5 Hz, 1H), 7.96(s, 1H), 7.52(t, *J*= 9.0 Hz, 1H), 3.76(s, 3H), 3.62(s, 3H), 2.36(s, 3H), 2.26(s, 3H), 1.44(s, 6H)。 ¹³C-NMR(125MHz, DMSO-*d*₆): δ 174.12, 166.24, 164.24, 162.77, 157.62, 140.51, 136.89, 130.67, 127.25, 125.57, 123.76, 120.40, 117.49, 114.46, 100.31, 55.67, 52.41, 36.24, 33.60, 25.06, 11.58. MS (ESI-, [M-H]⁻) *m/z*: 441.4.

实施例 10 *N*-(3-氰基-4-氟苯基)-5-(2-((顺式-3-(羟甲基)环丁基)氨基)-2-氧代乙酰基)-1,2,4-三甲基-1*H*-吡咯-3-甲酰胺



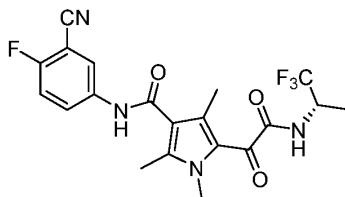
根据实施例 1, 在步骤 E 中用顺式-3-氨基-环丁基甲醇替代炔丙胺, 制得 *N*-(3-氰基-4-氟苯基)-5-(2-((顺式-3-(羟甲基)环丁基)氨基)-2-氧代乙酰基)-1,2,4-三甲基-1*H*-吡咯-3-甲酰胺。¹H-NMR(500MHz, DMSO-*d*₆): δ 10.28 (s, 1H), 8.90 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.95 (t, *J* = 4.0 Hz, 1H), 7.52 (t, *J* = 9.5 Hz, 1H), 4.48 (t, *J* = 5.0 Hz, 1H), 4.17 (m, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.35 (t, *J* = 5.5 Hz, 2H), 2.35 (s, 3H), 2.25 (m, 2H), 2.10 (s, 3H), 1.75 (m, 2H). ¹³C-NMR(125MHz, DMSO-*d*₆): δ 182.14, 166.41, 164.21, 159.63, 157.62, 140.27, 136.85, 130.35, 127.24, 125.35, 123.76, 120.48, 117.50, 114.45, 100.31, 65.26, 60.21, 33.58, 32.66, 31.00, 11.44. MS (ESI-, [M-H]⁻) *m/z*: 425.3.

实施例 11 (*R*)-*N*-(3-氰基-4-氟苯基)-1,2,4-三甲基-5-(2-氧代-2-((1,1,1-三氟丙-2-基)氨基)乙酰基)-1*H*-吡咯-3-甲酰胺



根据实施例 1, 在步骤 E 中用(*R*)-1,1,1-三氟异丙胺盐酸盐替代炔丙胺, 制得(*R*)-*N*-(3-氰基-4-氟苯基)-1,2,4-三甲基-5-(2-氧代-2-((1,1,1-三氟丙-2-基)氨基)乙酰基)-1*H*-吡咯-3-甲酰胺。¹H-NMR(500MHz, DMSO-*d*₆): δ 10.31 (s, 1H), 9.38 (d, *J* = 8.5Hz, 1H), 8.19 (d, *J* = 4.0Hz, 1H), 7.95 (t, *J* = 4.5Hz, 1H), 7.52 (t, *J* = 9.0Hz, 1H), 4.67-4.75 (m, 1H), 3.79 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 2.12 (s, 3H), 1.31 (d, *J* = 6.5Hz, 3H). ¹³C-NMR (125MHz, DMSO-*d*₆): δ 180.80, 167.24, 164.08, 140.92, 136.82, 130.81, 127.32, 125.02, 123.82, 120.71, 117.59, 114.44, 100.27, 33.66, 13.76, 11.58. MS(ESI-, [M-H]⁻) *m/z*: 437.3.

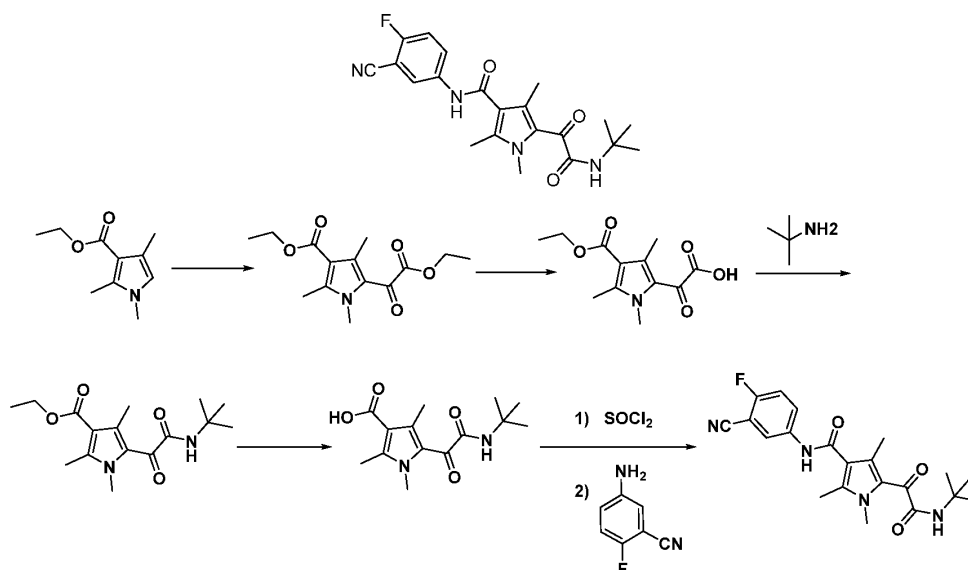
实施例 12 (*S*)-*N*-(3-氰基-4-氟苯基)-1,2,4-三甲基-5-(2-氧代-2-((1,1,1-三氟丙-2-基)氨基)乙酰基)-1*H*-吡咯-3-甲酰胺



步骤 A: 根据实施例 1, 在步骤 E 中用(*S*)-1,1,1-三氟异丙胺盐酸盐替代炔丙胺, 制得(*S*)-*N*-(3-氰基-4-氟苯基)-1,2,4-三甲基-5-(2-氧代-2-((1,1,1-三氟丙-2-基)氨基)乙酰基)-1*H*-吡咯-3-甲酰胺。¹H-NMR(500MHz, DMSO-*d*₆): δ 10.31 (s, 1H), 9.38 (d, *J* = 9.0Hz, 1H), 8.19-8.21 (m, 1H), 7.93-7.97 (m, 1H), 7.51 (t, *J* = 9.5Hz, 1H), 4.68-4.75 (m, 1H), 3.79 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 1.31 (d, *J* = 7.0Hz, 3H). ¹³C-NMR (125MHz, DMSO-*d*₆): δ 180.80, 167.24, 164.08, 159.66, 157.65, 140.92, 136.82, 130.81, 127.31, 125.02, 123.81, 120.71, 117.58, 114.44, 100.40, 46.04, 33.66, 13.75, 11.57. MS(ESI-, [M-H]⁻) *m/z*: 437.3.

实施例 13 5-(2-(叔丁基氨基)-2-氧代乙酰基)-*N*-(3-氰基-4-氟苯基)-1,2,4-三甲基-1*H*-吡咯-3-甲酰胺

29



步骤 A: 500 mL 单口瓶中, 氮气保护下, 加入 DCM (250 mL), 1,2,4-三甲基-1H-吡咯-3-羧酸乙酯(2.0 g), 氯草酸单乙酯(4.52 g)。冰浴下, 缓慢加入无水氯化铝 (7.36 g), 加毕后转至室温反应 5.5 h。反应结束后缓慢倒入 200 mL 冰水中淬灭, 用 DCM (2*200 mL) 萃取, 合并有机层, 饱和氯化钠水溶液洗涤有机层, 无水硫酸钠干燥, 减压蒸除溶剂, 所得粗品经柱层析(PE: EA=10: 1)洗脱, 得到 5-(2-乙氧基-2-氧代乙酰基)-1,2,4-三甲基-1H-吡咯-3-甲酸乙酯(2.14 g)。¹H-NMR(500MHz, DMSO-d₆): δ 4.35(q, *J* = 7.0Hz, 2H), 4.24(q, *J* = 7.0Hz, 2H), 3.77(s, 3H), 2.50(s, 3H), 2.30(s, 3H), 1.27-1.32(m, 6H)。¹³C-NMR (125MHz, DMSO-d₆): δ 177.03, 165.34, 164.38, 146.14, 134.75, 124.72, 113.85, 62.66, 60.09, 33.76, 14.59, 14.12, 12.06, 11.59。

步骤 B: 100 mL 单口瓶中, 加入甲醇(10 mL), 5-(2-乙氧基-2-氧代乙酰基)-1,2,4-三甲基-1H-吡咯-3-甲酸乙酯(1.20 g), 冰浴下, 缓慢加入氢氧化钠 (0.34 g)的水(10 mL)溶液, 冰浴下反应 15 分钟。反应结束后, 向反应体系中加入水(30 mL), 浓盐酸调 pH 至 2, 乙酸乙酯(2*50 mL)萃取, 合并有机层, 饱和氯化钠水溶液洗涤有机层, 无水硫酸钠干燥, 减压蒸除溶剂, 得到 2-(4-(乙氧基羰基)-1,3,5-三甲基-1H-吡咯-2-基)-2-氧代乙酸(897mg)粗品, 直接用于下一步反应。

MS(ESI-, [M-H])*m/z*: 252.1.

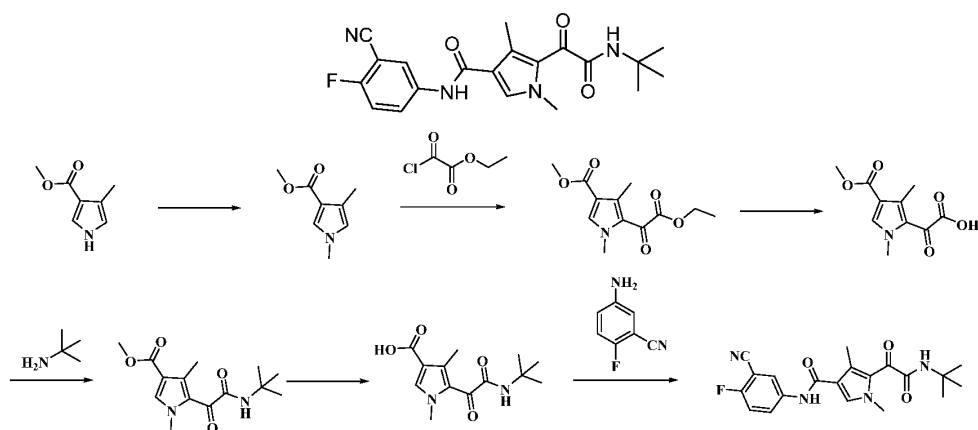
步骤 C: 室温下, 向 25 mL 单口瓶中, 依次加入 DMF (15 mL), 2-(4-(乙氧基羰基)-1,3,5-三甲基-1H-吡咯-2-基)-2-氧代乙酸(700 mg), HATU(1366 mg), DIPEA (464 mg), 室温搅拌 10 分钟, 加入叔丁胺 (202 mg), 室温搅拌反应 0.5 h。反应结束后, 向反应体系中加入 100 mL 水, 用乙酸乙酯(2*100 mL)萃取, 合并有机层, 用饱和氯化钠水溶液洗涤有机层, 无水硫酸钠干燥, 减压蒸除溶剂, 所得粗品经柱层析(PE: EA=3: 1)洗脱, 得到 5-(2-(叔丁基氨基)-2-氧代乙酰基)-1,2,4-三甲基-1H-吡咯-3-甲酸乙酯(719 mg)。¹H-NMR(500MHz, DMSO-d₆): δ 8.28(s, 1H), 4.23(q, *J* = 7.0Hz, 2H), 3.73(s, 3H), 2.51(s, 3H), 2.37(s, 3H), 1.34(s, 9H), 1.29(t, *J* = 7.0Hz, 3H)。¹³C-NMR (125MHz, DMSO-d₆): δ 182.55, 166.89, 164.78, 144.19, 132.84, 126.23, 113.01, 59.86, 51.26, 33.55, 28.59, 14.67, 12.05。MS(ESI+, [M+H])*m/z*: 309.4。

步骤 D: 50 mL 单口瓶中, 依次加入甲醇(9 mL), 5-(2-(叔丁基氨基)-2-氧代乙酰基)-1,2,4-三甲基-1H-吡咯-3-甲酸乙酯(500 mg), 室温下加入氢氧化钠(259 mg)的水(9 mL)溶液, 将混合物加热至 90℃ 反应 3.0 h。反应结束后, 用浓盐酸调 pH 至 2, 乙酸乙酯(2*50 mL)萃取, 合并有机层, 饱和氯化钠水溶液洗涤有机层, 无水硫酸钠干燥, 减压蒸除溶剂, 得到 5-(2-(叔丁基氨基)-2-氧代乙酰基)-1,2,4-三甲基-1H-吡咯-3-甲酸(260mg)粗品, 直接用于下一步反应。¹H-NMR(500MHz, DMSO-d₆): δ 12.28(s, 1H), 8.26 s, 1H), 3.73(s, 3H),

2.50(s, 3H), 2.38(s, 3H), 1.33(s, 9H). $^{13}\text{C-NMR}$ (125MHz, DMSO- d_6): δ 182.50, 167.00, 166.39, 144.35, 133.30, 126.12, 113.61, 51.23, 33.50, 28.61, 12.04. MS(ESI+, [M+H] $^+$) m/z : 281.3.

步骤 E: 50 mL 单口瓶中, 依次加入甲苯(15 mL), 5-(2-(叔丁基氨基)-2-氧代乙酰基)-1,2,4-三甲基-1H-吡咯-3-甲酸(360 mg), 氯化亚砷(3.05 g), 氮气保护下, 体系加热至 115°C 反应 1.0 h, 反应结束后降至室温, 减压旋蒸除去溶剂, 收酰氯中间体(339 mg)。在室温下, 将酰氯中间体(339 mg)溶于 N,N-二甲基乙酰胺(12 mL), 向体系中加入 5-氨基-2-氟苯腈(309 mg), 升温至 100°C 反应 0.5 h。反应结束后降至室温, 乙酸乙酯(2*50 mL)萃取, 合并有机层, 饱和氯化钠水溶液洗涤有机层, 无水硫酸钠干燥, 减压蒸除溶剂, 所得粗品经柱层析(PE: EA=2: 1)洗脱, 得到 5-(2-(叔丁基氨基)-2-氧代乙酰基)-N-(3-氰基-4-氟苯基)-1,2,4-三甲基-1H-吡咯-3-甲酰胺(280 mg)。 $^1\text{H-NMR}$ (500MHz, DMSO- d_6): δ 10.26(s, 1H), 8.29(s, 1H), 8.20-8.21(m, 1H), 7.95-7.98(m, 1H), 7.51(t, J = 9.0Hz, 1H), 3.77(s, 3H), 2.35(s, 3H), 2.88(s, 3H), 1.35(s, 9H). $^{13}\text{C-NMR}$ (125MHz, DMSO- d_6): δ 182.06, 167.12, 164.27, 159.61, 157.61, 140.07, 136.90, 130.03, 127.27, 125.36, 123.75, 120.27, 117.56, 114.46, 100.37, 51.23, 33.57, 28.66, 11.57. MS(ESI-, [M-H]) m/z : 397.3.

实施例 14 5-(2-(叔丁基氨基)-2-氧代乙酰基)-N-(3-氰基-4-氟苯基)-1,4-二甲基-1H-吡咯-3-甲酰胺



步骤 A: 根据实施例 1 在步骤 A 中用 4-甲基-1H-吡咯-3-甲酸甲酯替代 2,4-二甲基-1H-吡咯-3-甲酸乙酯, 制得 1,4-二甲基-1H-吡咯-3-甲酸甲酯。 $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6): δ 7.30-7.31 (d, J = 2 Hz, 1H), 6.56 (s, 1H), 3.66 (s, 3H), 23.57 (s, 3H), 2.13 (s, 3H); $^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, DMSO- d_6): δ 165.14, 128.24, 122.40, 120.50, 113.04, 50.72, 36.34, 11.96.

步骤 B: 根据实施例 13, 在步骤 A 中用 1,4-二甲基-1H-吡咯-3-甲酸甲酯替代 1,2,4-三甲基-1H-吡咯-3-羧酸乙酯, 制得 5-(2-乙氧基-2-氧代乙酰基)-1,4-二甲基-1H-吡咯-3-甲酸甲酯。MS(ESI+, [M+Na] $^+$) m/z : 276.3.

步骤 C: 根据实施例 13, 在步骤 B 中用 5-(2-乙氧基-2-氧代乙酰基)-1,4-二甲基-1H-吡咯-3-甲酸甲酯替代 5-(2-乙氧基-2-氧代乙酰基)-1,2,4-三甲基-1H-吡咯-3-甲酸乙酯, 制得 2-(4-(甲氧基羰基)-1,3-二甲基-1H-吡咯-2-基)-2-氧代乙酸。 $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6): δ 7.91 (s, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.74 (s, 3H), 2.43(s, 3H); $^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, DMSO- d_6): δ 179.71, 167.42, 164.00, 137.43, 134.14, 125.72, 113.93, 51.43, 38.52, 10.81.

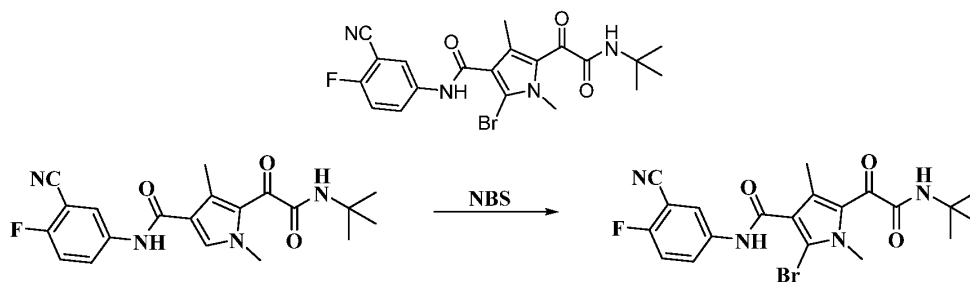
步骤 D: 根据实施例 13, 在步骤 C 中用 2-(4-(甲氧基羰基)-1,3-二甲基-1H-吡咯-2-基)-2-氧代乙酸替代 2-(4-(乙氧基羰基)-1,3,5-三甲基-1H-吡咯-2-基)-2-氧代乙酸, 制得 5-(2-(叔丁基氨基)-2-氧代乙酰基)-1,4-二甲基-1H-吡咯-3-甲酸甲酯。MS(ESI+, [M+Na] $^+$) m/z : 303.3.

步骤 E: 根据实施例 13, 在步骤 D 中用 5-(2-(叔丁基氨基)-2-氧代乙酰基)-1,4-二甲基-1H-吡咯-3-甲酸甲酯替代 5-(2-(叔丁基氨基)-2-氧代乙酰基)-1,2,4-三甲基-1H-吡咯-3-甲酸乙酯, 制得 5-(2-(叔丁基氨基)-2-氧代乙酰基)-1,4-二甲基-1H-吡咯-3-羧酸。 $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6): δ 8.32 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 3.83 (s, 3H), 2.43(s, 3H), 1.34 (s, 9H); $^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, DMSO- d_6): δ 182.74, 166.86, 165.41, 136.65, 133.37, 127.10,

114.68, 51.28, 38.24, 28.63, 11.25.

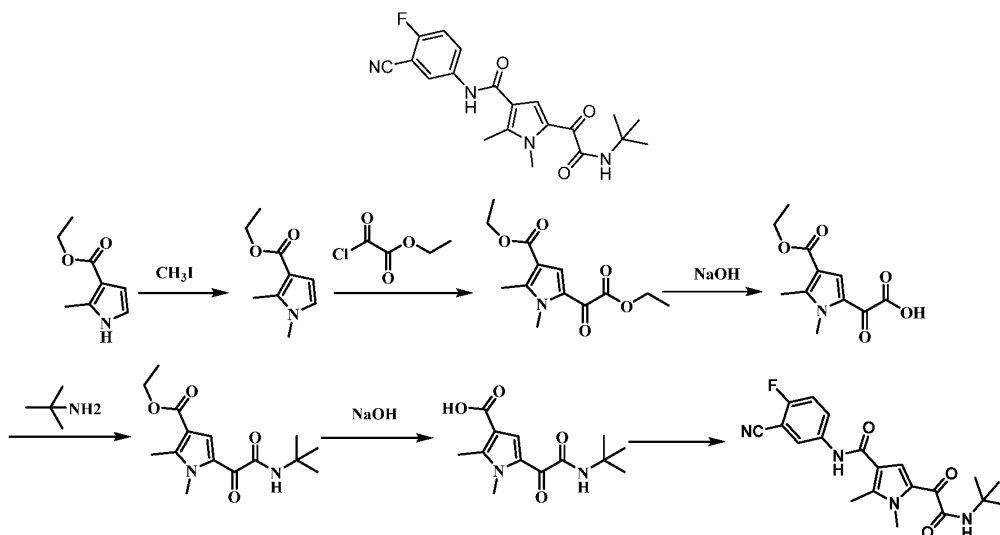
步骤 F: 根据实施例 13, 在步骤 E 中用 5-(2-(叔丁基氨基)-2-氧代乙酰基)-1,4-二甲基-1*H*-吡咯-3-羧酸替代 5-(2-(叔丁基氨基)-2-氧代乙酰基)-1,2,4-三甲基-1*H*-吡咯-3-甲酸, 制得 5-(2-(叔丁基氨基)-2-氧代乙酰基)-*N*-(3-氰基-4-氟苯基)-1,4-二甲基-1*H*-吡咯-3-甲酰胺。¹H-NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10.11 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.96-7.97 (m, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.50-7.53 (m, 1H), 3.87 (s, 3H), 2.43 (s, 3H), 1.35 (s, 9H); ¹³C-NMR (125 MHz, DMSO-*d*₆): δ 166.83, 163.09, 159.48, 157.47, 137.01, 133.74, 132.59, 127.41, 127.35, 127.00, 123.87, 117.82, 117.50, 117.34, 114.49, 51.31, 38.34, 28.64, 11.32. MS(ESI-, [M-H])*m/z*: 383.3.

实施例 15 2-溴-5-(2-(叔丁基氨基)-2-氧代乙酰基)-*N*-(3-氰基-4-氟苯基)-1,4-二甲基-1*H*-吡咯-3-甲酰胺



100 mL 单口瓶中, 加入 5-(2-(叔丁基氨基)-2-氧代乙酰基)-*N*-(3-氰基-4-氟苯基)-1,4-二甲基-1*H*-吡咯-3-甲酰胺(0.3 g)、DMF (8 mL)、乙腈(4 mL), 冰浴下加入 NBS (0.153 g), 升至室温反应 3 小时。反应结束后加入乙酸乙酯(100 mL), 水(3*100 mL)洗三次, 干燥, 浓缩, 用 PE: EA=3:1 混合溶剂(2 mL)打浆, 过滤, 烘干得到 2-溴-5-(2-(叔丁基氨基)-2-氧代乙酰基)-*N*-(3-氰基-4-氟苯基)-1,4-二甲基-1*H*-吡咯-3-甲酰胺(79 mg)。¹H-NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10.56 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.96-7.97 (m, 1H), 7.52-7.56 (m, 1H), 3.87 (s, 3H), 2.28(s, 3H), 1.35 (s, 9H); ¹³C-NMR (125 MHz, DMSO-*d*₆): δ 162.45, 159.83, 157.82, 136.55, 130.30, 129.13, 127.16, 123.67, 122.42, 117.59, 116.05, 114.36, 51.40, 35.97, 28.60, 11.50. MS(ESI-, [M-H])*m/z*: 461.3.

实施例 16 5-(2-(叔丁基氨基)-2-氧代乙酰基)-*N*-(3-氰基-4-氟苯基)-1,2-二甲基-1*H*-吡咯-3-甲酰胺



步骤 A: 根据实施例 1 在步骤 A 中用 2-甲基-1*H*-吡咯-3-羧酸乙酯替代 2,4-二甲基-1*H*-吡咯-3-甲酸乙酯, 制得 1,2-二甲基-1*H*-吡咯-3-羧酸乙酯。

步骤 B: 根据实施例 13, 在步骤 A 中用 1,2-二甲基-1*H*-吡咯-3-羧酸乙酯替代 1,2,4-三甲基-1*H*-吡咯-3-

羧酸乙酯, 制得 5-(2-乙氧基-2-氧代乙酰基)-1,2-二甲基-1H-吡咯-3-甲酸乙酯。¹H-NMR(500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 7.44(s, 1H), 4.36(q, *J* = 7.0 Hz, 2H), 4.22(q, *J* = 7.0 Hz, 2H), 3.86(s, 3H), 2.56(s, 3H), 1.30(m, 6H); ¹³C-NMR(125 MHz, DMSO-*d*₆): δ 175.07, 163.61, 163.53, 147.08, 126.13, 125.73, 113.98, 62.52, 60.12, 33.53, 14.67, 14.29, 11.45.

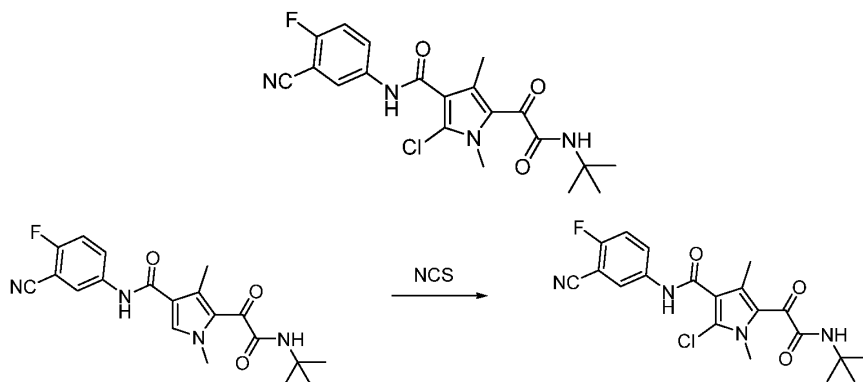
步骤 C: 根据实施例 13, 在步骤 B 中用 5-(2-乙氧基-2-氧代乙酰基)-1,2-二甲基-1H-吡咯-3-甲酸乙酯替代 5-(2-乙氧基-2-氧代乙酰基)-1,2,4-三甲基-1H-吡咯-3-甲酸乙酯, 制得 2-(4-(乙氧基羰基)-1,5-二甲基-1H-吡咯-2-基)-2-氧代乙酸。MS(ESI⁺, [M-H]⁺) *m/z*: 238.2.

步骤 D: 根据实施例 13, 在步骤 C 中用 2-(4-(乙氧基羰基)-1,5-二甲基-1H-吡咯-2-基)-2-氧代乙酸替代 2-(4-(乙氧基羰基)-1,3,5-三甲基-1H-吡咯-2-基)-2-氧代乙酸, 制得 5-(2-(叔丁基氨基)-2-氧代乙酰基)-1,2-二甲基-1H-吡咯-3-甲酸乙酯。MS(ESI⁺, [M+Na]⁺) *m/z*: 317.3.

步骤 E: 根据实施例 13, 在步骤 D 中用 5-(2-(叔丁基氨基)-2-氧代乙酰基)-1,2-二甲基-1H-吡咯-3-甲酸乙酯替代 5-(2-(叔丁基氨基)-2-氧代乙酰基)-1,2,4-三甲基-1H-吡咯-3-甲酸乙酯, 制得 5-(2-(叔丁基氨基)-2-氧代乙酰基)-1,2-二甲基-1H-吡咯-3-羧酸。MS(ESI⁺, [M-H]⁺) *m/z*: 265.3.

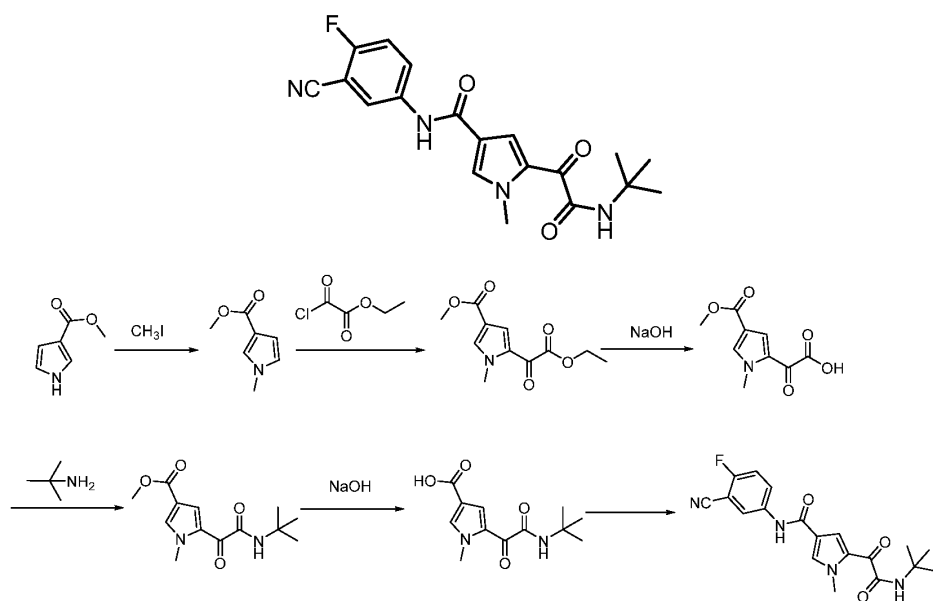
步骤 F: 根据实施例 13, 在步骤 E 中用 5-(2-(叔丁基氨基)-2-氧代乙酰基)-1,2-二甲基-1H-吡咯-3-羧酸替代 5-(2-(叔丁基氨基)-2-氧代乙酰基)-1,2,4-三甲基-1H-吡咯-3-甲酸, 制得 5-(2-(叔丁基氨基)-2-氧代乙酰基)-N-(3-氰基-4-氟苯基)-1,2-二甲基-1H-吡咯-3-甲酰胺。¹H-NMR(500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10.28(s, 1H), 8.25(m, 1H), 8.11(s, 1H), 8.05(m, 1H), 7.91(s, 1H), 7.50(t, *J* = 9.0 Hz, 1H), 3.88(s, 3H), 2.59(s, 3H), 1.38(s, 9H); ¹³C-NMR(125 MHz, DMSO-*d*₆): δ 179.71, 164.45, 163.28, 159.51, 157.51, 145.38, 136.99, 127.97, 126.33, 124.49, 123.28, 117.29, 116.54, 114.51, 100.51, 51.32, 33.32, 28.77. MS(ESI⁺, [M-H]⁺) *m/z*: 383.3.

实施例 17 5-(2-(叔丁基氨基)-2-氧代乙酰基)-2-氯-N-(3-氰基-4-氟苯基)-1,4-二甲基-1H-吡咯-3-甲酰胺



50 mL 单口瓶中, 加入 5-(2-(叔丁基氨基)-2-氧代乙酰基)-N-(3-氰基-4-氟苯基)-1,4-二甲基-1H-吡咯-3-甲酰胺(0.1 g)、NCS (52 mg)、冰醋酸(5 mL)、三氟乙酸酐(42 μL), 室温反应 10 小时。反应结束将反应液倒入 50 mL 饱和碳酸氢钠水溶液中, 用 50 mL*3 乙酸乙酯萃取, 分离有机层, 干燥, 浓缩, 用石油醚: 乙酸乙酯=1:1 混合溶剂(2 mL)打浆, 过滤, 烘干得到 5-(2-(叔丁基氨基)-2-氧代乙酰基)-2-氯-N-(3-氰基-4-氟苯基)-1,4-二甲基-1H-吡咯-3-甲酰胺(16.9 mg)。¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10.55 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.20 (m, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.52-7.56 (t, *J* = 18 Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 1.35 (s, 9H). ¹³C NMR (125 MHz, DMSO-*d*₆): δ 181.83, 166.43, 161.78, 136.45, 130.14, 127.32, 126.14, 125.90, 123.80, 118.99, 117.73, 117.56, 114.36, 100.30, 51.41, 34.17, 28.60, 11.45. MS(ESI⁺, [M-H]⁺) *m/z*: 417.4.

实施例 18 5-(2-(叔丁基氨基)-2-氧代乙酰基)-N-(3-氰基-4-氟苯基)-1-甲基-1H-吡咯-3-甲酰胺



步骤A: 向反应瓶中, 依次加入 1*H*-吡咯-3-羧酸甲酯(3.0 g)、20 mL DMF, 溶解后, 0 °C 下分批加入 1.16 g 氢化钠, 加入 1.67 mL 碘甲烷, 加完后室温反应 0.5 h。反应结束后向其中加入 50 mL 水以及 50 mL DCM, 分离有机层, 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 将滤液浓缩, 得到 1-甲基-1*H*-吡咯-3-甲酸甲酯(3.12g), 不经纯化直接用于下一步反应。¹H-NMR(500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 7.40(s, 1H), 6.77(s, 1H), 6.41(s, 1H), 3.69(s, 3H), 3.66(s, 3H); ¹³C-NMR(125 MHz, DMSO-*d*₆): δ 162.69, 127.59, 123.74, 115.01, 109.71, 50.88, 31.09.

步骤B: 向反应瓶中, 依次加入 DCM(2 mL)、200 mg 1-甲基-1*H*-吡咯-3-甲酸甲酯, 降温至 0 °C, 加入 0.52 mL 氯草酸单乙酯, 再分批加入 958 mg 三氯化铝, 加完后室温下反应 3 小时。反应结束后向反应液中加入 50 mL 乙酸乙酯和 50 mL 纯化水, 分离有机层, 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩, 粗品经柱层析分离纯化(PE:EA=5:1), 得 5-(2-乙氧基-2-氧代乙酰基)-1-甲基-1*H*-吡咯-3-甲酸甲酯(104 mg)。¹H-NMR(500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8.02(s, 1H), 7.50(s, 1H), 4.36(m, 2H), 3.94(s, 3H), 3.76(s, 3H), 1.32(t, J = 7.0 Hz, 3H); ¹³C-NMR(125 MHz, DMSO-*d*₆): δ 175.50, 163.36, 163.09, 137.81, 127.88, 124.63, 115.80, 62.67, 51.78, 28.12, 14.29.

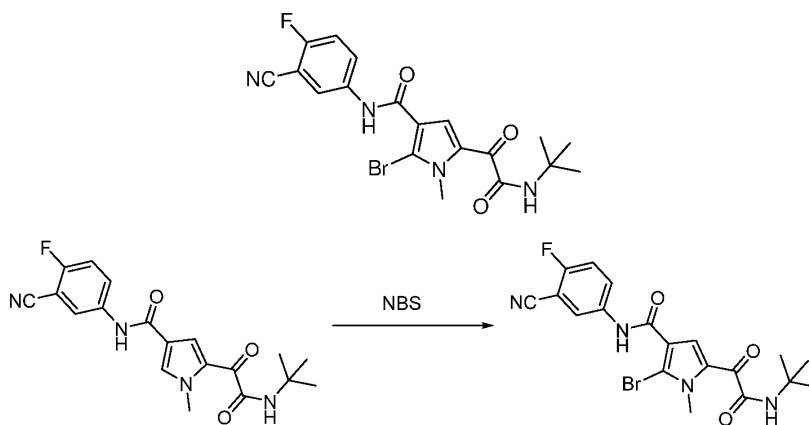
步骤C: 向反应瓶中, 依次加入 5-(2-乙氧基-2-氧代乙酰基)-1-甲基-1*H*-吡咯-3-甲酸甲酯(3.35 g)、THF(4 mL), 室温搅拌 10 分钟, 缓慢加入溶有氢氧化钠(1.68 g)的水 (4.00 mL) 溶液, 室温下反应 1 小时。反应结束后将溶液 pH 调至 3~4, 加入 50 mL 乙酸乙酯和 50 mL 纯化水, 分离有机层, 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩, 得到 2-(4-(甲氧基羰基)-1-甲基-1*H*-吡咯-2-基)-2-氧代乙酸 2.46 g。¹H-NMR(500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 7.97(s, 1H), 7.45(s, 1H), 3.94(s, 3H), 3.76(s, 3H); ¹³C-NMR(125 MHz, DMSO-*d*₆): δ 177.66, 165.22, 163.43, 137.45, 127.84, 124.11, 115.57, 51.74, 38.06. MS(ESI-, [M-H]⁻) *m/z*: 210.2.

步骤D: 向反应瓶中, 依次加入 2-(4-(甲氧基羰基)-1-甲基-1*H*-吡咯-2-基)-2-氧代乙酸(2.46 g)、乙酸乙酯(2 mL)、叔丁胺(2.55 g)及 1-丙基磷酸酐(50 % w/v 乙酸乙酯溶液, 7.5 mL), 室温下反应 1 小时。反应结束后向其中加入乙酸乙酯 100 mL 和水 100 mL。分离有机相, 用饱和食盐水(2*50 mL)洗, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 粗品经通过柱层析分离纯化(PE:EA=3:1), 得到 5-(2-(叔丁基氨基)-2-氧代乙酰基)-1-甲基-1*H*-吡咯-3-甲酸甲酯(2.60 g)。¹H-NMR(500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8.17(s, 1H), 7.94(s, 1H), 7.49(s, 1H), 3.93(s, 3H), 3.76(s, 3H), 1.36(s, 9H); ¹³C-NMR(125 MHz, DMSO-*d*₆): δ 180.44, 164.20, 157.50, 136.63, 128.32, 123.93, 115.26, 51.40, 38.02, 29.83, 28.6. MS(ESI⁺, [M+Na]⁺) *m/z*: 289.3.

步骤E: 向反应瓶中, 依次加入 5-(2-(叔丁基氨基)-2-氧代乙酰基)-1-甲基-1*H*-吡咯-3-甲酸甲酯(1.17 g)、甲醇 (5 mL), 搅拌 10 分钟后, 再加入氢氧化钠(0.53 g)的水 (5.00 mL)溶液, 室温下反应 1 小时。反应结束后用 2N HCl 调节 pH=3~4, 加入乙酸乙酯 100 mL 和水 100 mL。分离有机相, 分别用饱和食盐水(2*50 mL)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩至干, 得到 5-(2-(叔丁基氨基)-2-氧代乙酰基)-1-甲基-1*H*-吡咯-3-羧酸(1.11 g)。MS (ESI⁺, [M-H]⁺) m/z : 251.2.

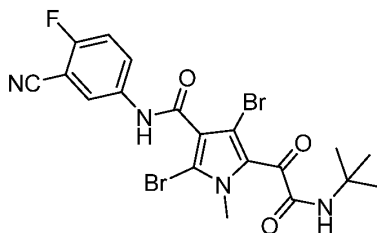
步骤F: 向反应瓶中, 加入 5-(2-(叔丁基氨基)-2-氧代乙酰基)-1-甲基-1*H*-吡咯-3-羧酸(100 mg)、甲苯(2 mL)、氯化亚砷(189 mg), N₂ 保护下, 加热至 110℃反应 1h。浓缩除去溶剂, 向所得粗品中加入 *N,N*-二甲基乙酰胺(2 mL)、5-氨基-2-氟苯乙腈(108 mg), 加热至 100 °C反应 2h。反应结束后加入乙酸乙酯 60 mL 和水 60 mL, 分离有机相, 用饱和食盐水(2*50 mL)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 粗品经柱层析 (PE:EA=1:1)得到 5-(2-(叔丁基氨基)-2-氧代乙酰基)-*N*-(3-氰基-4-氟苯基)-1-甲基-1*H*-吡咯-3-甲酰胺(118 mg)。¹H-NMR(500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10.29(s, 1H), 8.25(d, *J*=4.0 Hz 1H), 8.15(s, 1H), 8.05(t, *J*=4.0 Hz 1H), 7.96(s, 1H), 7.89(s, 1H), 7.52(t, *J*=9.0 Hz 1H), 3.96(s, 3H), 1.39(s, 9H); ¹³C-NMR(125 MHz, DMSO-*d*₆): δ 180.31, 164.12, 161.83, 159.58, 157.58, 136.87, 128.07, 124.30, 122.66, 119.46, 117.44, 114.48, 100.27, 51.38, 38.14, 28.72. MS (ESI⁺, [M-H]⁺) m/z : 369.3.

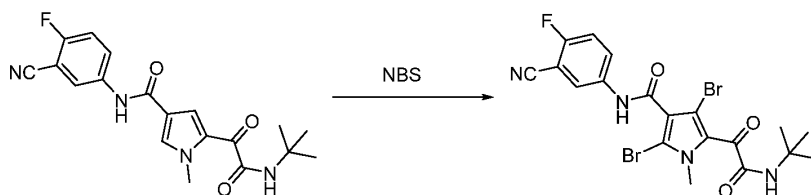
实施例 19 2-溴-5-(2-(叔丁基氨基)-2-氧代乙酰基)-*N*-(3-氰基-4-氟苯基)-1-甲基-1*H*-吡咯-3-甲酰胺



步骤A: 向反应瓶中依次加入 100 mg 5-(2-(叔丁基氨基)-2-氧代乙酰基)-*N*-(3-氰基-4-氟苯基)-1-甲基-1*H*-吡咯-3-甲酰胺、1 mL DMF、4 mL 乙腈及 NBS 48.1 mg, 80 °C 反应 24 小时。反应结束后向其中加入乙酸乙酯 100 mL 和水 100 mL, 分离有机相, 用饱和食盐水(2*50 mL)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 将滤液浓缩, 所得粗品经柱层析纯化(PE:EA=1:1), 得 2-溴-5-(2-(叔丁基氨基)-2-氧代乙酰基)-*N*-(3-氰基-4-氟苯基)-1-甲基-1*H*-吡咯-3-甲酰胺(81 mg)。¹H-NMR(500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10.44(s, 1H), 8.23(m, 2H), 8.03(m, 1H), 7.94(s, 1H), 7.53(t, *J*=9.0 Hz 1H), 3.97(s, 3H), 1.38(s, 9H); ¹³C-NMR(125 MHz, DMSO-*d*₆): δ 179.52, 163.76, 161.11, 159.72, 157.71, 136.65, 128.62, 124.58, 123.08, 120.55, 118.44, 117.43, 117.27, 114.42, 100.29, 51.51, 35.74, 28.73; MS (ESI⁺, [M-H]⁺) m/z : 447.3.

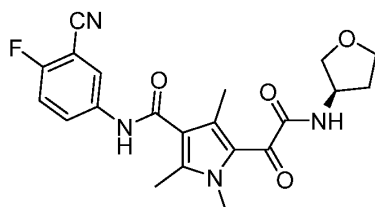
实施例 20 2,4-二溴-5-(2-(叔丁基氨基)-2-氧代乙酰基)-*N*-(3-氰基-4-氟苯基)-1-甲基-1*H*-吡咯-3-甲酰胺





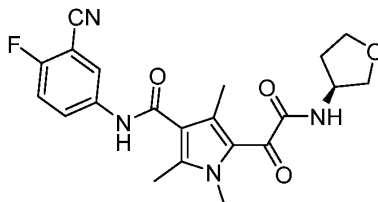
步骤 A: 向反应瓶中加入 100 mg 5-(2-(叔丁基氨基)-2-氧代乙酰基)-N-(3-氰基-4-氟苯基)-1-甲基-1H-吡咯-3-甲酰胺、1 mL DMF 及 4 mL 乙腈, 搅拌下, 加入 NBS 144.3 mg, 110°C 反应 24 小时。停止搅拌, 向溶液中加入乙酸乙酯 100 mL 和水 100 mL。分离有机相, 用饱和食盐水(2×50 mL)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 将滤液浓缩后, 通过柱层析纯化(PE/EA=1/1)得到 2,4-二溴-5-(2-(叔丁基氨基)-2-氧代乙酰基)-N-(3-氰基-4-氟苯基)-1-甲基-1H-吡咯-3-甲酰胺 19.4 mg。¹H-NMR(500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10.80(s, 1H), 8.42(s, 1H), 8.19(s, 1H), 7.96(s, 1H), 7.56(t, *J* = 8.5 Hz, 1H), 3.86(s, 3H), 1.37(s, 9H); ¹³C-NMR(125 MHz, DMSO-*d*₆): δ 181.55, 179.82, 164.62, 160.93, 139.18, 136.31, 127.96, 127.09, 123.56, 117.92, 115.79, 114.29, 105.28, 100.87, 51.45, 36.46, 28.67; MS (ESI, [M-H]⁻) *m/z*: 525.2.

实施例 21 (*R*)-N-(3-氰基-4-氟苯基)-1,2,4-三甲基-5-(2-氧代-2-((四氢呋喃-3-基)氨基)乙酰基)-1H-吡咯-3-甲酰胺



根据实施例 1, 在步骤 E 中用(*R*)-3-氨基四氢呋喃替代炔丙胺, 制备(*R*)-N-(3-氰基-4-氟苯基)-1,2,4-三甲基-5-(2-氧代-2-((四氢呋喃-3-基)氨基)乙酰基)-1H-吡咯-3-甲酰胺。¹H-NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10.30 (s, 1H), 8.99 (s, 1H), 8.20-8.21 (m, 1H), 7.95-7.97 (m, 1H), 7.50-7.54 (m, 1H), 4.35-4.36 (m, 1H), 3.80-3.84 (m, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.71-3.74 (m, 1H), 3.56-3.59 (m, 1H), 2.36 (s, 3H), 2.22 (s, 3H), 2.16-2.19 (m, 1H), 1.84-2.15 (m, 1H); ¹³C-NMR (125 MHz, DMSO-*d*₆): δ 164.18, 159.64, 157.63, 140.44, 136.85, 136.83, 130.43, 127.28, 125.29, 123.77, 120.51, 117.58, 117.41, 114.45, 72.28, 66.82, 50.00, 33.61, 32.04, 11.55, 11.40. MS(ESI-, [M-H]⁻) *m/z*: 411.4.

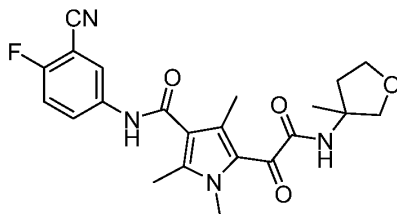
实施例 22 (*S*)-N-(3-氰基-4-氟苯基)-1,2,4-三甲基-5-(2-氧代-2-((四氢呋喃-3-基)氨基)乙酰基)-1H-吡咯-3-甲酰胺



根据实施例 1, 在步骤 E 中用(*S*)-3-氨基四氢呋喃替代炔丙胺, 制得(*S*)-N-(3-氰基-4-氟苯基)-1,2,4-三甲基-5-(2-氧代-2-((四氢呋喃-3-基)氨基)乙酰基)-1H-吡咯-3-甲酰胺。¹H-NMR (500MHz, DMSO-*d*₆): δ 10.30 (s, 1H), 8.98 (d, *J* = 6.5 Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.96 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 7.52 (t, *J* = 9.0 Hz, 1H), 4.35 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 3.83 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H), 3.74 (s, 3H), 3.71 (m, 1H), 3.57 (m, 1H), 2.51 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 2.17 (m, 1H), 1.85 (m, 1H); ¹³C-NMR (125MHz, DMSO-*d*₆): δ 181.80, 167.33, 164.18, 159.64, 157.63, 140.44, 136.86, 130.43, 127.25, 125.30, 123.77, 120.52, 117.50, 100.32, 72.28, 66.83, 50.00, 33.61, 32.04, 11.55. MS(ESI-, [M-H]⁻) *m/z*:

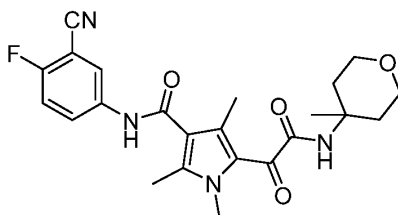
411.4.

实施例23 *N*-(3-氰基-4-氟苯基)-1,2,4-三甲基-5-(2-((3-甲基四氢呋喃-3-基)氨基)-2-氧代乙酰基)-1*H*-吡咯-3-甲酰胺



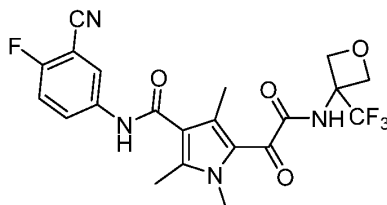
根据实施例1, 在步骤E中用3-氨基-3-甲基四氢呋喃替代炔丙胺, 制得*N*-(3-氰基-4-氟苯基)-1,2,4-三甲基-5-(2-((3-甲基四氢呋喃-3-基)氨基)-2-氧代乙酰基)-1*H*-吡咯-3-甲酰胺。¹H-NMR (500MHz, DMSO-*d*₆): δ 10.28 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.20-8.21 (m, 1H), 7.95-7.98 (m, 1H), 7.52(t, *J* = 9.0Hz, 1H), 3.99 (d, *J* = 9.0Hz, 1H), 3.78-3.82 (m, 5H), 3.54 (d, *J* = 8.5Hz, 1H), 2.36 (s, 3H), 2.31-2.33 (m, 1H), 2.27 (s, 3H), 1.86-1.91 (m, 1H), 1.46 (s, 3H); ¹³C-NMR (125MHz, DMSO-*d*₆): δ 181.80, 167.41, 164.20, 159.62, 157.63, 140.42, 136.85, 130.30, 127.26, 125.29, 123.78, 120.41, 117.50, 114.45, 100.32, 76.77, 66.85, 59.96, 38.70, 33.60, 22.80, 11.53. MS(ESI-, [M-H]⁻)*m/z*: 425.4.

实施例24 *N*-(3-氰基-4-氟苯基)-1,2,4-三甲基-5-(2-((4-甲基四氢-2*H*-吡喃-4-基)氨基)-2-氧代乙酰基)-1*H*-吡咯-3-甲酰胺



根据实施例1, 在步骤E中用四氢-4-甲基-2*H*-吡喃-4-胺替代炔丙胺, 制得*N*-(3-氰基-4-氟苯基)-1,2,4-三甲基-5-(2-((4-甲基四氢-2*H*-吡喃-4-基)氨基)-2-氧代乙酰基)-1*H*-吡咯-3-甲酰胺。¹H-NMR(500MHz, DMSO-*d*₆): δ 10.26 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.96 (d, *J* = 4.5Hz, 1H), 7.51 (t, *J* = 9.0Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.58-3.60 (m, 4H), 2.35 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 2.07-2.10 (m, 2H), 1.55-1.59 (m, 2H), 1.40 (s, 3H). ¹³C-NMR (125MHz, DMSO-*d*₆): δ 181.94, 167.53, 164.40, 140.26, 136.84, 130.12, 127.30, 125.28, 123.79, 120.30, 117.40, 114.43, 100.51, 93.69, 63.46, 60.42, 51.33, 36.40, 33.60, 25.76, 11.72. MS(ESI-, [M-H]⁻)*m/z*: 439.5.

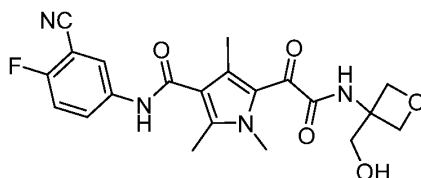
实施例25 *N*-(3-氰基-4-氟苯基)-1,2,4-三甲基-5-(2-氧代-2-((3-(三氟甲基)氧杂环丁烷-3-基)氨基)乙酰基)-1*H*-吡咯-3-甲酰胺



根据实施例1, 在步骤E中用3-(三氟甲基)氧杂环丁烷-3-胺盐酸盐替代炔丙胺, 制得*N*-(3-氰基-4-氟苯基)-1,2,4-三甲基-5-(2-氧代-2-((3-(三氟甲基)氧杂环丁烷-3-基)氨基)乙酰基)-1*H*-吡咯-3-甲酰胺。¹H-NMR (500MHz, DMSO-*d*₆): δ 10.32 (s, 1H), 9.93 (s, 1H), 8.20-8.22 (m, 1H), 7.95-7.98 (m, 1H), 7.50-7.54 (m, 1H), 4.82 (q, *J* = 8.0 Hz, 4H), 3.79 (s, 3H), 2.37 (s, 3H), 2.28 (s, 3H); ¹³C-NMR (125MHz, DMSO-*d*₆): δ 180.07,

166.20, 164.00, 159.68, 157.67, 141.38, 136.80, 131.00, 127.31, 125.10, 123.85, 120.80, 117.51, 114.44, 100.33, 73.37, 57.28, 57.03, 33.70, 11.62, 11.55. MS(ESI-, [M-H]⁻) *m/z*: 465.4.

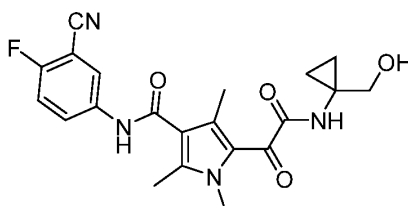
实施例 26 *N*-(3-氰基-4-氟苯基)-5-(2-(3-(羟甲基)氧杂环丁烷-3-基)氨基)-2-氧代乙酰基)-1,2,4-三甲基-1*H*-吡咯-3-甲酰胺



根据实施例1, 在步骤E中用3(3-氨基氧杂环丁烷-3-基)甲醇替代炔丙胺, 制得*N*-(3-氰基-4-氟苯基)-5-(2-(3-(羟甲基)氧杂环丁烷-3-基)氨基)-2-氧代乙酰基)-1,2,4-三甲基-1*H*-吡咯-3-甲酰胺。¹H-NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10.30 (s, 1H), 9.23 (s, 1H), 8.21 (d, *J* = 3.5 Hz, 1H), 7.96 (t, *J* = 3.5 Hz, 1H), 7.52 (t, *J* = 9.0 Hz, 1H), 5.23 (t, *J* = 5.0 Hz, 1H), 4.61 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 4.56 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.72 (t, *J* = 5.0 Hz, 2H), 2.36 (s, 3H), 2.29 (s, 3H); ¹³C-NMR (125 MHz, DMSO-*d*₆): δ 181.31, 170.78, 166.50, 164.17, 159.64, 157.63, 140.57, 136.84, 130.52, 127.27, 125.44, 123.77, 120.50, 117.57, 114.45, 100.39, 76.45, 57.63, 33.61, 21.22, 11.61.

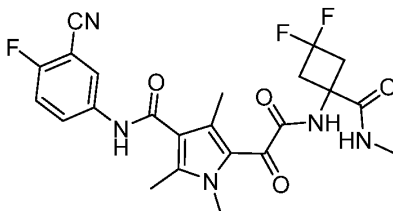
MS(ESI-, [M-H]⁻) *m/z*: 427.4.

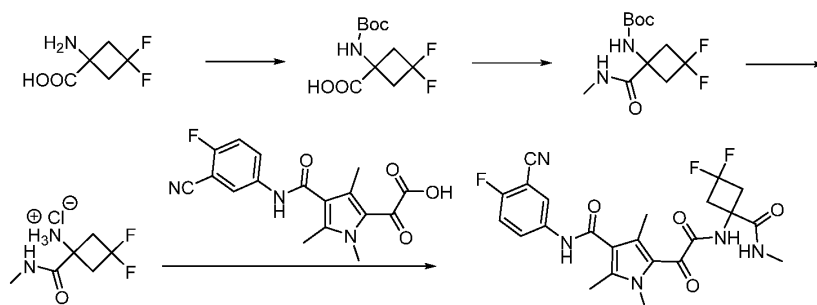
实施例 27 *N*-(3-氰基-4-氟苯基)-5-(2-(1-(羟甲基)环丙基)氨基)-2-氧代乙酰基)-1,2,4-三甲基-1*H*-吡咯-3-甲酰胺



根据实施例 1, 在步骤 E 中用(1-氨基环丙基)甲醇替代炔丙胺, 制得*N*-(3-氰基-4-氟苯基)-5-(2-(1-(羟甲基)环丙基)氨基)-2-氧代乙酰基)-1,2,4-三甲基-1*H*-吡咯-3-甲酰胺。¹H-NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10.28 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.20-8.21 (m, 1H), 7.94-7.97 (m, 1H), 7.50-7.53 (m, 1H), 4.71-4.73 (t, *J* = 11 Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.53 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 0.77-0.70 (t, *J* = 11 Hz, 1H), 0.65-0.67 (t, *J* = 11 Hz, 1H); ¹³C-NMR (125 MHz, DMSO-*d*₆): δ 168.07, 164.23, 159.62, 157.62, 140.25, 136.88, 130.31, 127.26, 127.19, 125.44, 123.74, 120.38, 117.57, 117.41, 114.45, 63.83, 34.49, 33.55, 11.55, 11.42, 10.45. MS(ESI-, [M-H]⁻) *m/z*: 411.4.

实施例 28 *N*-(3-氰基-4-氟苯基)-5-(2-((3,3-二氟-1-(甲基氨基甲酰基)环丁基)氨基)-2-氧代乙酰基)-1,2,4-三甲基-1*H*-吡咯-3-甲酰胺





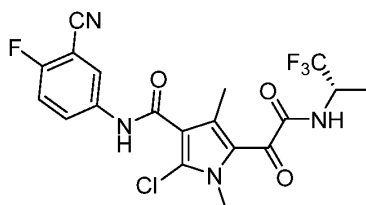
步骤 A: 0℃下, 向反应瓶中依次加入水(10.00 mL)、氢氧化钠(1.416 g), 缓慢滴加 1-氨基-3,3-二氟环丁烷-1-羧酸(5 g)的甲醇(50 mL)溶液, 滴加完毕, 再加入二碳酸二叔丁酯(9.10 g), 加完后升至室温搅拌 16 h, 反应结束后用 2 N HCl 调节 pH 至 2~3, 过滤, 所得滤饼, 干燥后得到 1-((叔丁氧基羰基)氨基)-3,3-二氟环丁烷-1-羧酸(7.80 g)。¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 12.81 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 3.08-3.16 (m, 2H), 2.72-2.79 (m, 2H), 1.39 (s, 9H); ¹³C NMR (125 MHz, DMSO-*d*₆): δ 174.03, 155.49, 79.05, 47.73, 44.84, 44.66, 44.48, 28.61, 28.33.

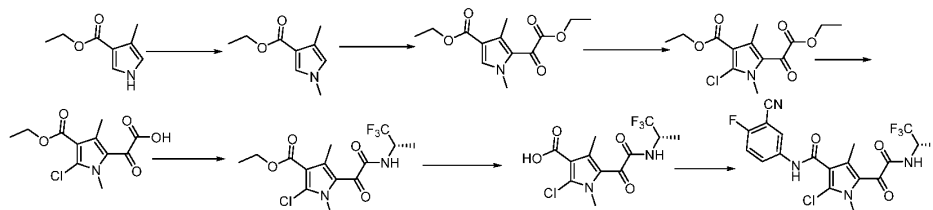
步骤 B: 向反应瓶中依次加入 1-((叔丁氧基羰基)氨基)-3,3-二氟环丁烷-1-羧酸(7.6 g)、HATU(17.25 g)、DMF(50 mL)、甲胺(4.79 g)和 DIPEA(42.3 mL), 室温反应 3 h。反应结束后向反应液中加入 300 mL 水, 用乙酸乙酯(200 mL* 3)萃取, 合并有机相, 干燥, 过滤、浓缩, 得到(3,3-二氟-1-(甲基氨基甲酰基)环丁基)氨基甲酸叔丁酯(7.88 g)。¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 7.65-7.73 (m, 2H), 3.08-3.09 (m, 2H), 2.89 (s, 3H), 2.60-2.61 (m, 2H), 1.40 (s, 9H); ¹³C NMR (125 MHz, DMSO-*d*₆): δ 172.41, 154.97, 79.32, 48.55, 43.98, 28.57, 26.81.

步骤 C: 向反应瓶中, 依次加入(3,3-二氟-1-(甲基氨基甲酰基)环丁基)氨基甲酸叔丁酯(7.38 g)、二氧六环(50 mL), 缓缓滴加 4M HCl 的二氧六环溶液(69.8 mL), 室温搅拌 12 h。反应结束后用 2 M 氢氧化钠溶液调节 pH 至 10~11, 过滤, 滤饼 40℃真空干燥, 得到 1-氨基-3,3-二氟-N-甲基环丁烷-1-甲酰胺盐酸盐(5.19 g)。¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 9.32 (s, 3H), 8.72 (s, 1H), 3.23-3.32 (m, 2H), 3.11-3.19 (m, 2H), 2.69-2.70 (d, *J* = 4.5 Hz, 3H); ¹³C NMR (125 MHz, DMSO-*d*₆): δ 168.26, 117.74, 48.12, 48.05, 48.73, 26.78.

步骤 D: 根据实施例 1, 在步骤 E 中用 1-氨基-3,3-二氟-N-甲基环丁烷-1-甲酰胺盐酸盐替代炔丙胺, 制得 *N*-(3-氰基-4-氟苯基)-5-(2-((3,3-二氟-1-(甲基氨基甲酰基)环丁基)氨基)-2-氧代乙酰基)-1,2,4-三甲基-1*H*-吡咯-3-甲酰胺。¹H-NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10.30 (s, 1H), 9.57 (s, 1H), 8.20-8.22 (m, 1H), 7.94-7.97 (m, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.50-7.54 (m, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.22-3.30 (m, 2H), 2.90-2.97 (m, 2H), 2.63 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 2.22 (s, 3H); ¹³C-NMR (125 MHz, DMSO-*d*₆): δ 180.49, 170.89, 166.39, 164.16, 159.64, 157.64, 140.67, 136.83, 130.92, 127.23, 125.76, 123.80, 120.60, 119.47, 117.41, 114.45, 100.39, 48.92, 43.91, 33.68, 26.72, 11.65. MS(ESI+, [M+Na]⁺) *m/z*: 512.4.

实施例 29 (S)-2-氯-*N*-(3-氰基-4-氟苯基)-1,4-二甲基-5-(2-氧代-2-((1,1-三氟丙-2-基)氨基)乙酰基)-1*H*-吡咯-3-甲酰胺





步骤 A: 向反应瓶中依次加入 DMF (100 mL), 4-甲基-1H-吡咯-3-羧酸乙酯(20 g), 冰浴中, 且 N₂ 保护下缓慢加入 NaH (7.83 g), 加毕, 搅拌 30 min, 缓慢将碘甲烷(23.17 g)加入上述搅拌液中, 加毕, 室温搅拌 2.0 h, 将反应液倒入含有碎冰的饱和氯化铵溶液(1000 mL)中, 使用乙酸乙酯(3*1000mL)萃取, 合并有机层, 饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩得到 1,4-二甲基-1H-吡咯-3-羧酸乙酯(21.34 g)。¹H-NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 7.28 (s, 1H), 6.54 (s, 1H), 4.12-4.16 (q, *J* = 21 Hz, 2H), 3.57 (s, 3H), 2.14 (s, 3H), 1.23-1.26 (t, *J* = 14.5 Hz, 3H); ¹³C-NMR (125 MHz, DMSO-*d*₆): δ 164.73, 128.16, 122.34, 120.49, 113.43, 58.91, 36.29, 14.88, 11.95.

步骤 B: 向反应瓶中依次加入 1,4-二甲基-1*H*-吡咯-3-羧酸乙酯(10 g)、DCM(200 mL), 冰浴下再加入 AlCl₃(32 g), 加毕, N₂ 保护下, 滴加草酰氯单乙酯(24.5 g)的 DCM 溶液(100 mL), 加毕室温搅拌反应 5.0 h, 将反应液倒入 500 mL 冰水中, 用 DCM(200mL *3)萃取, 合并有机层, 饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液经柱层析纯化(PE:EA =12:1)得到 5-(2-乙氧基-2-氧代乙酰基)-1,4-二甲基-1*H*-吡咯-3-羧酸乙酯 (11.5 g)。¹H-NMR (500MHz, DMSO-*d*₆): δ 7.92 (s, 1H), 4.37 (q, *J* = 7.0 Hz, 1H), 4.21 (q, *J* = 7.0 Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 3.87 (s, 3H), 2.36 (s, 2H), 1.32 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H), 1.27 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H); ¹³C-NMR (125MHz, DMSO-*d*₆): δ 177.54, 165.14, 163.47, 138.01, 134.82, 125.79, 114.52, 62.83, 59.98, 38.48, 14.71, 14.14, 10.86. MS(ESI+, [M+Na]⁺)*m/z*: 290.4.

步骤 C: 向反应瓶中加入 5-(2-乙氧基-2-氧代乙酰基)-1,4-二甲基-1*H*-吡咯-3-羧酸乙酯(6 g)、DMF(100 mL)、NCS(4.5 g), 加毕室温搅拌 8.0 h, 将反应液倒入 500 mL 水中, 用乙酸乙酯(200mL*3)萃取, 合并有机层, 饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩至干, 经柱层析纯化(PE:EA =50:1)得到 2-氯-5-(2-乙氧基-2-氧代乙酰基)-1,4-二甲基-1*H*-吡咯-3-羧酸乙酯(3.5 g)。¹H-NMR (500MHz, DMSO-*d*₆): δ 4.38 (q, *J* = 7.0 Hz, 2H), 4.26 (q, *J* = 7.0 Hz, 2H), 3.84 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 1.32 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H), 1.30 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H); ¹³C-NMR (125MHz, DMSO-*d*₆): δ 176.88, 164.71, 162.33, 134.29, 132.17, 125.12, 112.75, 63.06, 60.64, 34.52, 14.50, 14.10, 11.60.

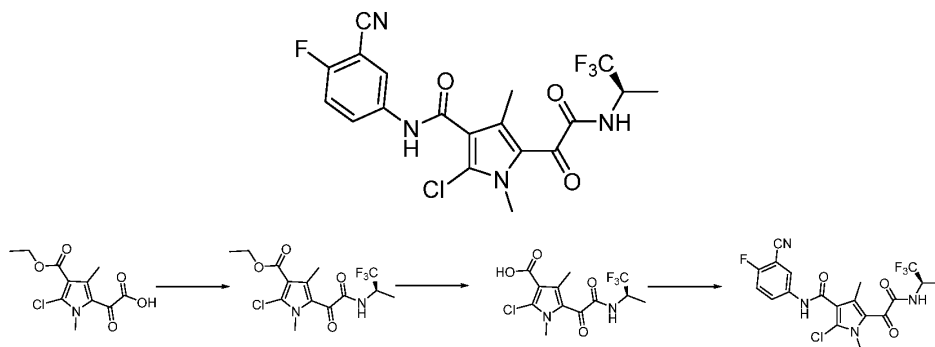
步骤 D: 向反应瓶中加入 2-氯-5-(2-乙氧基-2-氧代乙酰基)-1,4-二甲基-1*H*-吡咯-3-羧酸乙酯(3.2 g)、甲醇(30 mL), 冰浴下滴加 NaOH(0.85g)水溶液(10 mL), 加毕, 室温搅拌反应, 反应 5 min, 使用 2 N HCl 调节 pH 至 2~3, 用乙酸乙酯(100mL *3)萃取, 合并有机层, 饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩至干得到 2-(5-氯-4-(乙氧基羰基)-1,3-二甲基-1*H*-吡咯-2-基)-2-氧代乙酸(2.6 g)。MS(ESI-[M-H]⁻)*m/z*: 272.1.

步骤 E: 向反应瓶中加入 2-(5-氯-4-(乙氧基羰基)-1,3-二甲基-1*H*-吡咯-2-基)-2-氧代乙酸(400 mg)、DMF (10 mL)、HATU (834 mg)、DIPEA (416 mg) , 加毕, 室温搅拌 10 min, 再加入(S)-1,1,1-三氟异丙胺盐酸盐 (200 mg), 加毕室温搅拌 2.0 h, 将反应液倒入 100 mL 水中, 用乙酸乙酯(50mL*3)萃取, 合并有机层, 饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩至干, 经柱层析纯化(PE:EA =9:1)得到(S)-2-氯-1,4-二甲基-5-(2-氧代-2-((1,1,1-三氟丙-2-基)氨基)乙酰基)-1*H*-吡咯-3-羧酸乙酯 (380 mg)。¹H-NMR (500MHz, DMSO-*d*₆): δ 9.49 (s, 1H), 4.72 (q, *J* = 7.5 Hz, 1H), 4.26 (q, *J* = 7.0 Hz, 2H), 3.83 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 1.32 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H), 1.30 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H); ¹³C-NMR (125MHz, DMSO-*d*₆): δ 181.10, 166.38, 162.55, 133.17, 130.95, 126.29, 112.45, 60.56, 46.21, 45.97, 34.38, 14.56, 13.69, 11.72. MS(ESI-[M-H])*m/z*: 367.3.

步骤 F: 向反应瓶中加入(S)-2-氯-1,4-二甲基-5-(2-氧代-2-((1,1,1-三氟丙-2-基)氨基)乙酰基)-1H-吡咯-3-羧酸乙酯(360mg)和甲醇(20 mL), 加毕, 滴加 NaOH(0.85 g)的水溶液(5 mL), 80℃反应 8.0 h。使用 2N HCl 调节 pH 至 2~3, 用乙酸乙酯(100 mL *3)萃取, 合并有机层, 饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩至干得到(S)-2-氯-1,4-二甲基-5-(2-氧代-2-((1,1,1-三氟丙-2-基)氨基)乙酰基)-1H-吡咯-3-羧酸(320 mg)。MS(ESI-, [M-H])*m/z*: 339.3。

步骤 G: 向反应瓶中加入(S)-2-氯-1,4-二甲基-5-(2-氧代-2-((1,1,1-三氟丙-2-基)氨基)乙酰基)-1H-吡咯-3-羧酸(320 mg)、甲苯(10 mL)和二氯亚砷(2.3 g), 加毕, N₂ 保护下 115℃反应 2.0 h, 将反应液浓缩干得到粗品, 向其中加入 DMA(10 mL)、5-氨基-2-氟苯腈(256 mg), 100℃反应 2.0 h, 将反应液倒入 100 mL 水中, 使用乙酸乙酯(50mL *3)萃取, 合并有机层, 饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩至干, 经柱层析纯化(PE:EA =4:1)得到(S)-2-氯-N-(3-氰基-4-氟苯基)-1,4-二甲基-5-(2-氧代-2-((1,1,1-三氟丙-2-基)氨基)乙酰基)-1H-吡咯-3-甲酰胺(125mg)。¹H-NMR (500MHz, DMSO-*d*₆): δ 10.57 (s, 1H), 9.51 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 8.20 (m, 1H), 7.96 (m, 1H), 7.54 (t, *J* = 9.0 Hz, 1H), 4.72 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 1.33 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H); ¹³C-NMR (125MHz, DMSO-*d*₆): δ 180.70, 166.56, 161.60, 159.87, 157.87, 136.42, 134.88, 127.28, 125.53, 124.90, 123.84, 119.35, 117.67, 114.34, 100.51, 46.17, 34.28, 13.75, 11.19。MS(ESI-, [M-H])*m/z*: 457.3。

实施例 30 (R)-2-氯-N-(3-氰基-4-氟苯基)-1,4-二甲基-5-(2-氧代-2-((1,1,1-三氟丙-2-基)氨基)乙酰基)-1H-吡咯-3-甲酰胺



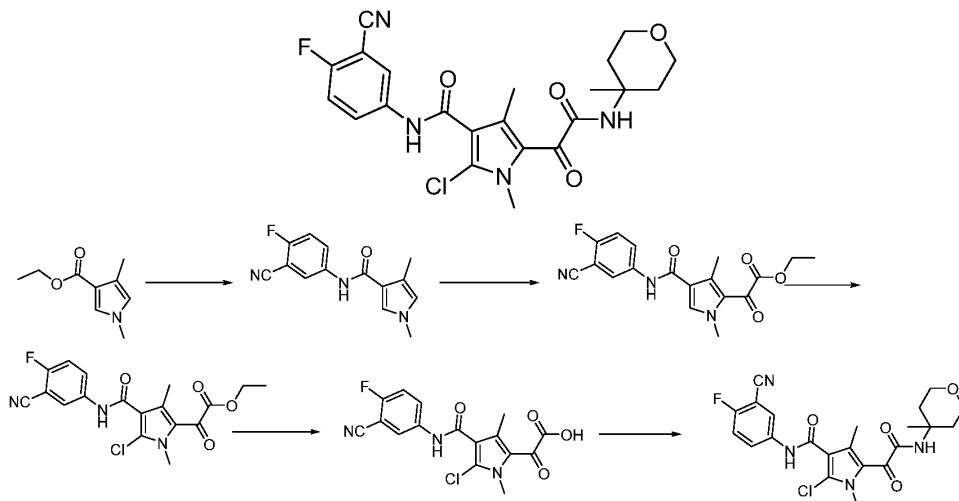
步骤 A: 根据实施例 29, 在步骤 E 中用(R)-1,1,1-三氟异丙胺盐酸盐替代(S)-1,1,1-三氟异丙胺盐酸盐, 制得(R)-2-氯-1,4-二甲基-5-(2-氧代-2-((1,1,1-三氟丙-2-基)氨基)乙酰基)-1H-吡咯-3-羧酸乙酯。¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 9.47-9.49 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 4.70-7.75 (m, 1H), 4.24-4.28 (q, *J* = 21 Hz, 2H), 3.83 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 1.28-1.36 (m, 6H); ¹³C NMR (125 MHz, DMSO-*d*₆): δ 181.11, 166.38, 162.55, 133.17, 130.95, 127.13, 126.29, 124.89, 112.45, 60.56, 34.38, 14.56, 13.69, 11.72。MS(ESI-, [M-H])*m/z*: 367.3。

步骤 B: 根据实施例 29, 在步骤 F 中用(R)-2-氯-1,4-二甲基-5-(2-氧代-2-((1,1,1-三氟丙-2-基)氨基)乙酰基)-1H-吡咯-3-羧酸乙酯替代(S)-2-氯-1,4-二甲基-5-(2-氧代-2-((1,1,1-三氟丙-2-基)氨基)乙酰基)-1H-吡咯-3-羧酸乙酯, 制得(R)-2-氯-1,4-二甲基-5-(2-氧代-2-((1,1,1-三氟丙-2-基)氨基)乙酰基)-1H-吡咯-3-羧酸。¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 12.79 (s, 1H), 9.45-9.47 (m, 1H), 4.68-4.76 (m, 1H), 3.82 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 1.32 (s, 3H); ¹³C NMR (125 MHz, DMSO-*d*₆): δ 181.09, 166.50, 164.11, 133.54, 131.09, 127.13, 126.19, 124.90, 113.17, 34.31, 13.69, 11.70。MS(ESI-, [M-H])*m/z*: 339.3。

步骤 C: 根据实施例 29, 在步骤 G 中用((R)-2-氯-1,4-二甲基-5-(2-氧代-2-((1,1,1-三氟丙-2-基)氨基)乙酰基)-1H-吡咯-3-羧酸替代(S)-2-氯-1,4-二甲基-5-(2-氧代-2-((1,1,1-三氟丙-2-基)氨基)乙酰基)-1H-吡咯-3-羧酸, 制得(R)-2-氯-N-(3-氰基-4-氟苯基)-1,4-二甲基-5-(2-氧代-2-((1,1,1-三氟丙-2-基)氨基)乙酰基)-1H-吡咯-3-甲酰胺。¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10.58 (s, 1H), 9.51-9.52 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 8.19-8.20 (m, 1H), 7.94-7.97 (m, 1H), 7.52-7.56 3.82 (m, 1H), 4.70-4.77 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 1.34 (s, 3H); ¹³C NMR

(125 MHz, DMSO- d_6): δ 166.57, 161.61, 159.88, 157.87, 136.43, 136.41, 130.89, 127.07, 125.54, 124.90, 123.84, 119.35, 117.74, 117.58, 114.34, 34.27, 13.73, 11.18. MS(ESI-, [M-H]⁻) m/z : 457.4.

实施例 31 2-氯-N-(3-氰基-4-氟苯基)-1,4-二甲基-5-(2-((4-甲基四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)-2-氧代乙酰基)-1H-吡咯-3-甲酰胺



步骤A: 向反应瓶中加入1,4-二甲基-1H-吡咯-3-羧酸乙酯(40 g)、5-氟-2-氨基苯腈(40.7 g), THF(200 ml), 冰浴下加入LiHDMS的THF溶液(1 M, 600 mL), 加毕, 室温搅拌2 h, 将反应液倒入含有饱和氯化铵溶液的冰水(1500 mL)中, 析出大量固体, 过滤, 滤饼用PE:EA = 1 : 1的混合溶剂200 mL打浆得到N-(3-氰基-4-氟苯基)-1,4-二甲基-1H-吡咯-3-甲酰胺(52.01 g)。¹H NMR (500 MHz, DMSO- d_6): δ 9.73 (s, 1H), 8.22-8.23 (m, 1H), 7.95-7.98 (m, 1H), 7.45-7.49 (m, 1H), 6.58 (s, 1H), 3.62 (s, 3H), 2.18 (s, 3H); ¹³C NMR (125 MHz, DMSO- d_6): δ 164.07, 127.07, 127.00, 125.22, 123.46, 122.48, 120.45, 117.31, 117.15, 116.95, 114.61, 36.43, 11.98. MS(ESI-, [M-H]⁻) m/z : 256.3.

步骤B: 向反应瓶中加入氧化锌(4.11 g), 冰浴下加入草酰氯单乙酯(310 g), 后加入N-(3-氰基-4-氟苯基)-1,4-二甲基-1H-吡咯-3-甲酰胺(26 g), 冰浴搅拌20 min, 室温搅拌3.0 h, 在冰浴下向反应液中加入DCM (300 ml)搅拌30 min后将反应液倒入冰水中, 用DCM (300 ml * 3)萃取, 合并有机层, 饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩至干得到2-(4-((3-氰基-4-氟苯基)氨基甲酰基)-1,3-二甲基-1H-吡咯-2-基)-2-氧代乙酸乙酯(16.31 g)。¹H-NMR (500MHz, DMSO- d_6): δ 10.20 (s, 1H), 8.20 (q, J = 2.5 Hz, 1H), 7.94 (m, 2H), 7.52 (t, J = 9.0 Hz, 1H), 4.38 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 3.91 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 1.33 (t, J = 7.0 Hz, 3H); ¹³C-NMR (125MHz, DMSO- d_6): δ 177.50, 165.22, 162.71, 159.57, 157.57, 136.84, 135.49, 134.22, 127.45, 125.56, 123.95, 117.47, 114.46, 100.28, 62.82, 38.61, 14.18, 10.88. MS(ESI-, [M-H]⁻) m/z : 356.4.

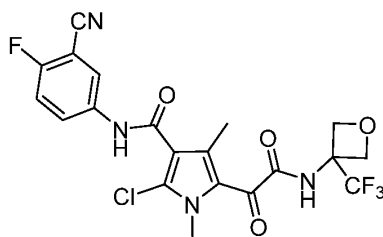
步骤C: 向反应瓶中加入2-(4-((3-氰基-4-氟苯基)氨基甲酰基)-1,3-二甲基-1H-吡咯-2-基)-2-氧代乙酸乙酯(10 g)、DMF(400 mL), 加毕, 将NCS(4.86 g)用DMF(20 mL)溶解后, 滴加至反应液中, 室温搅拌30 h, 将反应液倒入1000 mL水中, 用乙酸乙酯(300 mL * 3)萃取, 合并有机层, 用饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液用柱层析纯化, 得到2-(5-氯-4-((3-氰基-4-氟苯基)氨基甲酰基)-1,3-二甲基-1H-吡咯-2-基)-2-氧代乙酸乙酯(4.6 g)。¹H-NMR(500MHz, DMSO- d_6): δ 10.62 (s, 1H), 8.19 (q, J = 2.5 Hz, 1H), 7.94 (m, 1H), 7.55 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 4.39 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 3.89 (s, 3H), 2.22 (s, 3H), 1.33 (t, J = 7.0 Hz, 3H); ¹³C-NMR(125MHz, DMSO- d_6): δ 176.51, 164.91, 161.34, 159.91, 157.90, 136.34, 131.82, 128.43, 127.28, 124.36, 123.82, 119.77, 114.34, 100.53, 63.07, 34.48, 14.16, 11.14. MS(ESI-, [M-H]⁻) m/z : 390.3.

步骤D: 向反应瓶中加入 2-(5-氯-4-((3-氰基-4-氟苯基)氨基甲酰基)-1,3-二甲基-1H-吡咯-2-基)-2-氧代乙

酸乙酯(4 g)、THF(100 mL), 冰浴下缓慢加入 LiOH 的水溶液(0.857 g, 15 mL), 冰浴搅拌反应 10 min, 用 2 N 稀盐酸调节反应液 pH 至 3~4, 用乙酸乙酯(100 mL * 3)萃取, 合并有机层, 饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩得到 2-(5-氯-4-((3-氰基-4-氟苯基)氨基甲酰基)-1,3-二甲基-1H-吡咯-2-基)-2-氧代乙酸 (3.0 g)。¹H-NMR (500MHz, DMSO-*d*₆): δ 10.59 (s, 1H), 8.19 (q, *J* = 2.5 Hz, 1H), 7.95 (m, 2H), 7.54 (t, *J* = 9.0 Hz, 1H), 3.87 (s, 2H), 2.29 (s, 3H); ¹³C-NMR (125MHz, DMSO-*d*₆): δ 178.90, 167.25, 161.52, 159.88, 157.87, 136.40, 131.05, 127.29, 124.39, 123.78, 119.48, 117.68, 114.35, 100.61, 34.36, 11.08.

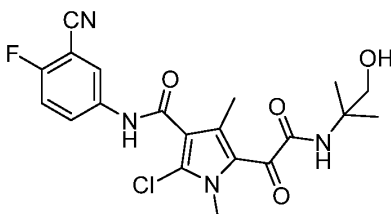
步骤 E: 向反应瓶中加入 2-(5-氯-4-((3-氰基-4-氟苯基)氨基甲酰基)-1,3-二甲基-1H-吡咯-2-基)-2-氧代乙酸(150 mg)、DMF(6 mL)、HATU(235 mg)、DIPEA(160 mg), 室温搅拌 5 min 后加入 4-甲基四氢-2H-吡喃-4-胺(50 mg), 室温反应 2.0 h, 向反应液中加入 50 mL 水, 用乙酸乙酯(60 mL * 3)萃取, 合并有机层, 饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液中经柱层析纯化得到 2-氯-N-(3-氰基-4-氟苯基)-1,4-二甲基-5-(2-((4-甲基四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)-2-氧代乙酰基)-1H-吡咯-3-甲酰胺(43 mg)。¹H-NMR (500MHz, DMSO-*d*₆): δ 10.58 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.21 (q, *J* = 2.5 Hz, 1H), 7.98 (m, 1H), 7.54 (t, *J* = 9.0 Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.59 (m, 4H), 2.31 (s, 3H), 2.08 (m, 2H), 1.61 (m, 2H), 1.41 (s, 3H); ¹³C-NMR (125MHz, DMSO-*d*₆): δ 181.53, 166.82, 161.75, 159.84, 157.83, 136.52, 130.24, 127.32, 126.31, 125.81, 123.83, 119.03, 117.72, 117.56, 114.37, 100.46, 63.44, 51.50, 36.35, 34.20, 25.66, 11.61. MS(ESI-, [M-H])*m/z*: 459.5.

实施例 32 2-氯-N-(3-氰基-4-氟苯基)-1,4-二甲基-5-(2-氧代-2-((3-(三氟甲基)氧杂环丁烷-3-基)氨基)乙酰基)-1H-吡咯-3-甲酰胺



步骤 A: 根据实施例 31, 在步骤 E 中用 3-(三氟甲基)氧杂环丁烷-3-胺盐酸盐替代 4-甲基四氢-2H-吡喃-4-胺, 制得 2-氯-N-(3-氰基-4-氟苯基)-1,4-二甲基-5-(2-氧代-2-((3-(三氟甲基)氧杂环丁烷-3-基)氨基)乙酰基)-1H-吡咯-3-甲酰胺。¹H-NMR(500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10.58(s, 1H), 10.06(s, 1H), 8.20(s, 1H), 7.96(s, 1H), 7.55(s, 1H), 4.93(s, 4H), 3.85(s, 3H), 2.29(s, 3H); ¹³C-NMR(125 MHz, DMSO-*d*₆): δ 179.98, 165.34, 161.56, 160.05, 142.91, 136.41, 131.06, 127.32, 123.87, 119.41, 117.76, 117.59, 114.36, 100.58, 96.90, 73.33, 57.37, 34.33, 11.53. MS(ESI⁺, [M+Na]⁺)*m/z*: 485.4.

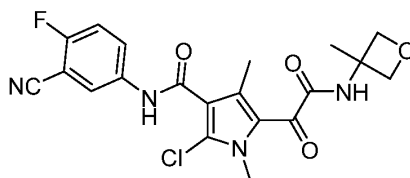
实施例 33 2-氯-N-(3-氰基-4-氟苯基)-5-(2-((1-羟基-2-甲基丙烷-2-基)氨基)-2-氧代乙酰基)-1,4-二甲基-1H-吡咯-3-甲酰胺



步骤 A: 根据实施例 31, 在步骤 E 中用 2-氨基-2-甲基丙-1-醇替代 4-甲基四氢-2H-吡喃-4-胺, 制得 2-氯-N-(3-氰基-4-氟苯基)-5-(2-((1-羟基-2-甲基丙烷-2-基)氨基)-2-氧代乙酰基)-1,4-二甲基-1H-吡咯-3-甲酰胺。¹H-NMR(500MHz, DMSO-*d*₆): δ 10.55 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.20-8.21 (m, 1H), 7.94-7.97 (m, 1H), 7.54(t, *J* = 9.0Hz, 1H), 4.89 (t, *J* = 5.5Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.47 (d, *J* = 5.5Hz, 2H), 2.29 (s, 3H), 1.29 (s,

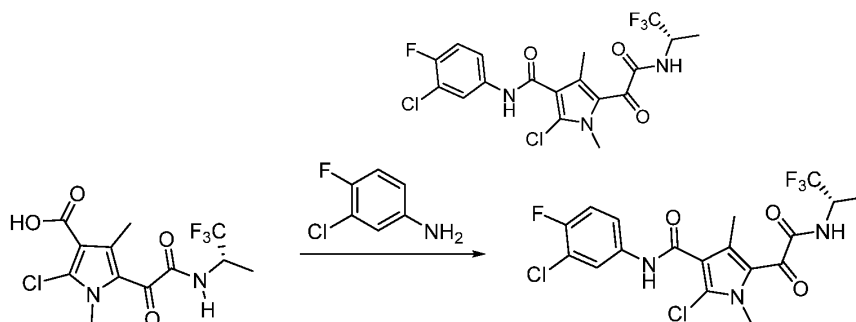
6H); ^{13}C -NMR(125MHz, DMSO- d_6): δ 181.74, 166.45, 161.79, 159.83, 157.82, 136.50, 130.20, 127.25, 126.02, 123.76, 118.97, 117.66, 114.37, 100.49, 67.54, 55.49, 34.17, 23.48, 11.48. MS(ESI-, [M-H]) m/z : 433.4.

实施例 34 2-氯-N-(3-氰基-4-氟苯基)-1,4-二甲基-5-(2-((3-甲基氧杂环丁烷-3-基)氨基)-2-氧代乙酰基)-1H-吡咯-3-甲酰胺



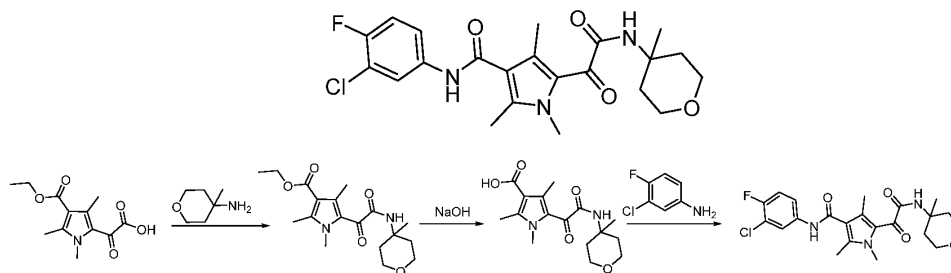
步骤 A: 根据实施例 31, 在步骤 E 中用 3-甲基 3-氨基氧杂环丁烷替代 4-甲基四氢-2H-吡喃-4-胺, 制得 2-氯-N-(3-氰基-4-氟苯基)-1,4-二甲基-5-(2-((3-甲基氧杂环丁烷-3-基)氨基)-2-氧代乙酰基)-1H-吡咯-3-甲酰胺。 ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6): δ 10.57 (s, 1H), 9.38 (s, 1H), 8.19-8.20 (m, 1H), 7.94-7.97 (m, 1H), 7.52-7.56 (m, 1H), 4.68-4.70 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 4.39-4.41 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 3.86 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 1.60 (s, 3H); ^{13}C NMR (125 MHz, DMSO- d_6): δ 181.26, 165.40, 161.66, 159.85, 157.84, 136.46, 130.55, 127.30, 126.70, 125.94, 123.79, 119.17, 117.74, 114.36, 100.56, 80.72, 53.62, 34.25, 23.30, 11.65. MS(ESI-, [M-H]) m/z : 431.4.

实施例 35 (S)-2-氯-N-(3-氯-4-氟苯基)-1,4-二甲基-5-(2-氧代-2-((1,1,1-三氟丙-2-基)氨基)乙酰基)-1H-吡咯-3-甲酰胺



步骤 A: 根据实施例 29, 在步骤 G 中用 3-氯-4-氟苯胺替代 5-氨基-2-氟苯腈, 制得(S)-2-氯-N-(3-氯-4-氟苯基)-1,4-二甲基-5-(2-氧代-2-((1,1,1-三氟丙-2-基)氨基)乙酰基)-1H-吡咯-3-甲酰胺。 ^1H -NMR(500 MHz, DMSO- d_6): δ 10.42(s, 1H), 9.50(d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.99(m, 1H), 7.59(m, 1H), 7.41(t, J = 9.0 Hz, 1H), 4.73(m, 1H), 3.86(s, 3H), 2.22(s, 3H), 1.33(d, J = 7.0 Hz, 3H); ^{13}C -NMR(125 MHz, DMSO- d_6): δ 180.68, 166.60, 161.42, 154.81, 152.88, 136.57, 136.55, 130.85, 126.98, 125.47, 121.38, 120.34, 119.66, 117.57, 46.16, 34.25, 13.73, 11.17; MS(ESI-, [M-H]) m/z : 466.3.

实施例 36 N-(3-氯-4-氟苯基)-1,2,4-三甲基-5-(2-((4-甲基四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)-2-氧代乙酰基)-1H-吡咯-3-甲酰胺



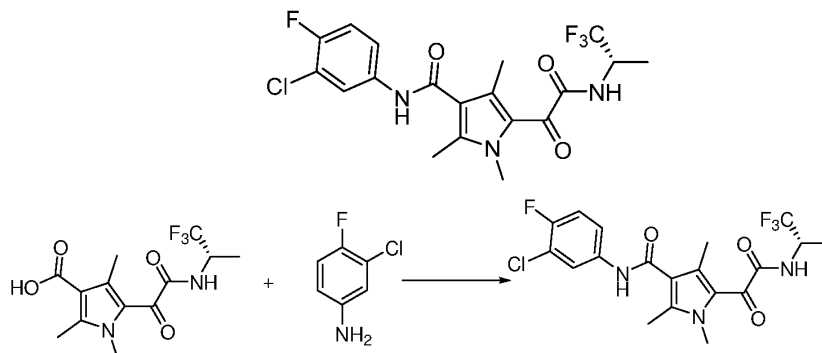
步骤 A: 向反应瓶中, 依次加入 2-(4-(乙氧基羰基)-1,3,5-三甲基-1H-吡咯-2-基)-2-氧代乙酸(800 mg, 3.16

mmol)、DMF(5 ml), 搅拌 10 分钟, 加入 *N,N*-二异丙基乙基胺(1225 mg, 1.66 ml, 9.48 mmol)、HATU(1441 mg, 3.79 mmol), 室温反应 3 小时。向溶液中加入乙酸乙酯 100 mL 和水 100 mL, 分离有机相, 将有机相用饱和食盐水(2×50 mL)洗涤, 后无水硫酸钠干燥, 过滤, 将滤液浓缩, 通过柱层析(PE/EA=1/1)得到化合物 1,2,4-三甲基-5-(2-((4-甲基四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)-2-氧代乙酰基)-1H-吡咯-3-羧酸乙酯 817.5 mg。MS(ESI⁺, [M+Na]⁺)*m/z*: 373.4。

步骤 B: 向反应瓶中, 依次加入 1,2,4-三甲基-5-(2-((4-甲基四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)-2-氧代乙酰基)-1H-吡咯-3-羧酸乙酯(954 mg, 2.72 mmol)、甲醇(8 ml), 室温搅拌 10 分钟, 加入溶有氢氧化钠(0.327 g, 8.17 mmol)的水(8.00 ml)溶液, N₂ 保护下, 室温下反应 1 小时。将溶液 PH 调至 3~4, 再向反应中加入 200 mL 乙酸乙酯和 200 mL 纯化水, 分离有机层, 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 将滤液浓缩, 得到 1,2,4-三甲基-5-(2-((4-甲基四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)-2-氧代乙酰基)-1H-吡咯-3-羧酸 0.508 mg。MS(ESI⁺, [M-H]⁻)*m/z*: 321.6。

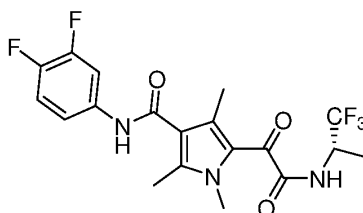
步骤 C: 向反应瓶中, 依次加入 1,2,4-三甲基-5-(2-((4-甲基四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)-2-氧代乙酰基)-1H-吡咯-3-羧酸(280 mg)、甲苯(5 ml)、氯化亚砷(0.25 ml, 3.47 mmol), N₂ 保护下, 115 °C 反应 1 小时。浓缩, 向残留物中加入 5.0 mL 甲苯, 浓缩, 得到固体 268 mg。向反应瓶中, 依次加入上述固体、*N,N*-二甲基乙酰胺(10 ml)、3-氯-4-氟苯胺(160 mg, 1.101 mmol), N₂ 保护下, 100 °C 反应 2 小时。向溶液中加入乙酸乙酯 300 mL 和水 300 mL。分离有机相, 用饱和食盐水(2×50 mL)洗涤, 后无水硫酸钠干燥, 过滤, 将滤液浓缩, 通过柱层析(PE/EA=1/1)纯化得到 *N*-(3-氯-4-氟苯基)-1,2,4-三甲基-5-(2-((4-甲基四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)-2-氧代乙酰基)-1H-吡咯-3-甲酰胺 69 mg。¹H-NMR(500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10.13(s, 1H), 8.34(s, 1H), 8.01(d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 7.60(m, 1H), 7.39(t, *J* = 9.0 Hz, 1H), 3.78(s, 3H), 3.60(m, 4H), 2.35(s, 3H), 2.29(s, 3H), 2.09(m, 2H), 1.58(m, 2H), 1.40(s, 3H); ¹³C-NMR(125 MHz, DMSO-*d*₆): δ 181.71, 167.58, 164.06, 154.55, 152.62, 140.13, 137.01, 130.12, 125.18, 121.31, 120.62, 120.24, 119.58, 117.41, 63.46, 51.31, 36.38, 33.59, 25.76, 11.71, 11.56。MS(ESI⁺, [M+Na]⁺)*m/z*: 472.4。

实施例 37 (S)-*N*-(3-氯-4-氟苯基)-1,2,4-三甲基-5-(2-氧代-2-((1,1,1-三氟丙-2-基)氨基)乙酰基)-1H-吡咯-3-甲酰胺



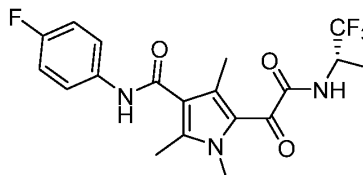
向反应瓶中, 加入(S)-1,2,4-三甲基-5-(2-氧代-2-((1,1,1-三氟丙-2-基)氨基)乙酰基)-1H-吡咯-3-羧酸(0.3 g)、甲苯(10 ml)、氯化亚砷(0.68 mL), 115°C 反应 2 h。结束后浓缩, 加入 3-氯-4-氟苯胺(0.27 g)、*N,N*-二甲基乙酰胺(10 ml), 100°C 反应 3 h。反应结束后加入乙酸乙酯(30 mL), 水(3×20 mL)洗三次, 干燥, 浓缩, 用石油醚: 乙酸乙酯=3:1 混合溶剂(5 ml)打浆, 过滤, 干燥得(S)-*N*-(3-氯-4-氟苯基)-1,2,4-三甲基-5-(2-氧代-2-((1,1,1-三氟丙-2-基)氨基)乙酰基)-1H-吡咯-3-甲酰胺(0.19 g)。¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10.18 (s, 1H), 9.39-9.41 (m, 1H), 8.00-8.02 (m, 1H), 7.58-7.61 (m, 1H), 7.37-7.41 (m, 1H), 4.69-4.76 (m, 1H), 3.79 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 1.32-1.33 (d, *J* = 7 Hz, 3H); ¹³C NMR (125 MHz, DMSO-*d*₆): δ 180.76, 167.27, 163.90, 154.58, 152.65, 140.80, 136.95, 127.20, 124.93, 121.33, 120.25, 119.60, 117.42, 46.01, 33.65, 13.75, 11.57。MS(ESI⁺, [M-H]⁻)*m/z*: 446.4。

实施例 38 (S)-N-(3,4-二氟苯基)-1,2,4-三甲基-5-(2-氧代-2-((1,1,1-三氟丙-2-基)氨基)乙酰基)-1H-吡咯-3-甲酰胺



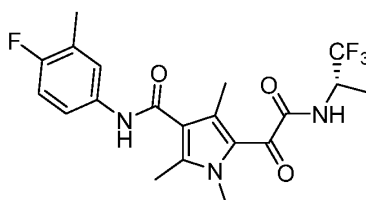
根据实施例 37, 用 3,4-二氟苯胺替换 3-氯-4-氟苯胺, 制得(S)-N-(3,4-二氟苯基)-1,2,4-三甲基-5-(2-氧代-2-((1,1,1-三氟丙-2-基)氨基)乙酰基)-1H-吡咯-3-甲酰胺。¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 500MHz): δ 10.20 (s, 1H), 9.39 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.86 (q, J = 8.0 Hz, 1H), 7.40 (q, J = 6.5 Hz, 2H), 4.75-4.68 (m, 1H), 3.79 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 1.31 (d, J = 7.0 Hz, 3H). MS (ESI⁺, [M-H]⁻) m/z : 430.4.

实施例 39 (S)-N-(4-氟苯基)-1,2,4-三甲基-5-(2-氧代-2-((1,1,1-三氟丙-2-基)氨基)乙酰基)-1H-吡咯-3-甲酰胺



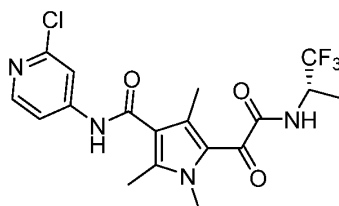
根据实施例 37, 用 4-氟苯胺替换 3-氯-4-氟苯胺, 制得(S)-N-(4-氟苯基)-1,2,4-三甲基-5-(2-氧代-2-((1,1,1-三氟丙-2-基)氨基)乙酰基)-1H-吡咯-3-甲酰胺。¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 500MHz): δ 10.03 (s, 1H), 9.38 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.70 (s, 2H), 7.16 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 4.71 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 1.31 (d, J = 6.0 Hz, 3H). ¹³C-NMR (DMSO-*d*₆, 125MHz): δ 180.70, 167.33, 163.65, 159.50, 157.60, 140.62, 136.10, 130.76, 124.97, 124.84, 121.77, 121.71, 121.47, 115.77, 115.59, 33.63, 13.75, 11.57, 11.24. MS (ESI⁺, [M+Na]⁺) m/z : 436.2.

实施例 40 (S)-N-(4-氟-3-甲基苯基)-1,2,4-三甲基-5-(2-氧代-2-((1,1,1-三氟丙-2-基)氨基)乙酰基)-1H-吡咯-3-甲酰胺



根据实施例 37, 用 2-氟-5-氨基甲苯替换 3-氯-4-氟苯胺, 制得(S)-N-(4-氟-3-甲基苯基)-1,2,4-三甲基-5-(2-氧代-2-((1,1,1-三氟丙-2-基)氨基)乙酰基)-1H-吡咯-3-甲酰胺。¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 500MHz): δ 9.95 (s, 1H), 9.36 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 7.66 (d, J = 3.95 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 4.75 - 4.66 (m, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.74 (s, 3H), 2.67 (s, 3H), 2.45 (s, 3H), 2.32 (s, 3H). ¹³C-NMR (DMSO-*d*₆, 125MHz): δ 181.26, 167.16, 166.26, 153.10, 145.19, 140.09, 134.25, 134.12, 130.31, 129.28, 125.77, 121.14, 114.00, 106.94, 33.58, 13.17, 12.75, 12.18, 12.05, 11.76. MS (ESI⁺, [M+Na]⁺) m/z : 450.1.

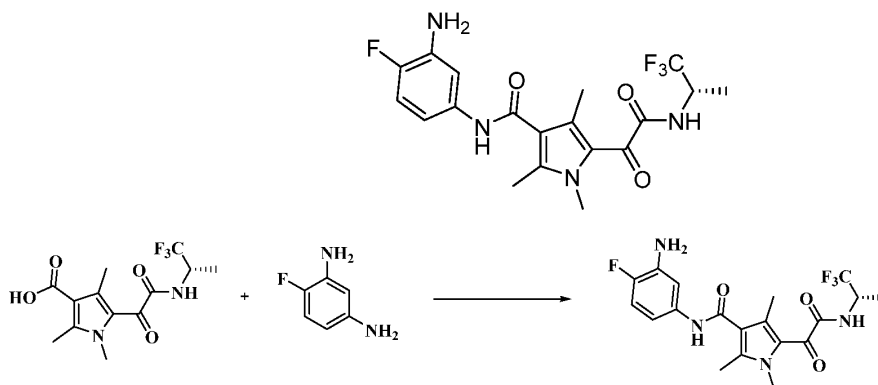
实施例 41 (S)-N-(2-氯吡啶-4-基)-1,2,4-三甲基-5-(2-氧代-2-((1,1,1-三氟丙-2-基)氨基)乙酰基)-1H-吡咯-3-甲酰胺



根据实施例 37, 用 2-氯-4-氨基吡啶替代 3-氯-4-氟苯胺, 制得(S)-N-(2-氯吡啶-4-基)-1,2,4-三甲基-5-(2-氧代-2-((1,1,1-三氟丙-2-基)氨基)乙酰基)-1H-吡咯-3-甲酰胺。

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 9.55 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.74 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.72-7.62 (m, 1H), 4.80-4.67 (m, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.75 (s, 1H), 2.68 (s, 3H), 2.45 (s, 3H), 1.34 (d, $J = 6.0$ Hz, 3H). $^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 181.75, 166.41, 160.75, 153.08, 147.73, 140.60, 134.91, 134.24, 130.30, 122.17, 106.93, 34.23, 33.58, 13.70, 12.75, 12.18, 12.05.

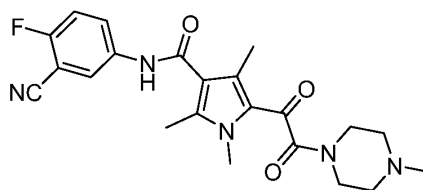
实施例 42 (S)-N-(3-氨基-4-氟苯基)-1,2,4-三甲基-5-(2-氧代-2-((1,1,1-三氟丙-2-基)氨基)乙酰基)-1H-吡咯-3-甲酰胺



步骤 A: 根据实施例 37, 在步骤 A 中用 4-氟苯-1,3-二胺替代 3-氯-4-氟苯胺, 制得(S)-N-(3-氨基-4-氟苯基)-1,2,4-三甲基-5-(2-氧代-2-((1,1,1-三氟丙-2-基)氨基)乙酰基)-1H-吡咯-3-甲酰胺。

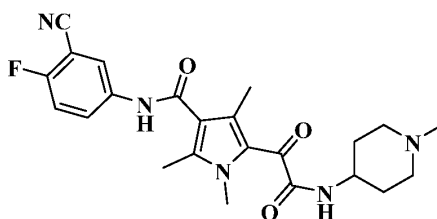
$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 9.76 (s, 1H), 9.37 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 7.25 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.92-6.88 (m, 1H), 6.75 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 5.13 (s, 2H), 4.71 (q, $J = 7.5$ Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 2.19 (s, 3H), 1.32 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H). MS (ESI-, $[\text{M-H}]^-$) m/z : 427.4.

实施例 43 N-(3-氰基-4-氟苯基)-1,2,4-三甲基-5-(2-(4-甲基哌嗪-1-基)-2-氧代乙酰基)-1H-吡咯-3-甲酰胺



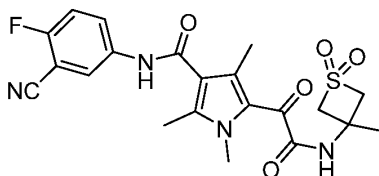
根据实施例 1, 在步骤 E 中用 1-甲基哌嗪替换丙炔胺, 制得 N-(3-氰基-4-氟苯基)-1,2,4-三甲基-5-(2-(4-甲基哌嗪-1-基)-2-氧代乙酰基)-1H-吡咯-3-甲酰胺。 $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO-}d_6$, 500MHz): δ 10.35(s, 1H), 8.20(q, $J = 2.5\text{Hz}$, 1H), 7.96 - 7.93(m, 1H), 7.53(t, $J = 9.0\text{Hz}$, 1H), 3.85(s, 3H), 3.56(s, 2H), 3.33(s, 2H), 2.36(d, $J = 9.0\text{Hz}$, 5H), 2.32(d, $J = 4.0\text{Hz}$, 2H), 2.22(d, $J = 5.5\text{Hz}$, 6H). $^{13}\text{C-NMR}$ ($\text{DMSO-}d_6$, 125MHz): δ 181.14, 166.00, 164.05, 141.17, 136.77, 131.02, 127.27, 127.20, 124.84, 123.75, 120.96, 117.63, 117.46, 114.44, 54.59, 54.12, 46.06, 45.67, 40.78, 33.92, 11.56, 11.33. MS (ESI-, $[\text{M-H}]^-$) m/z : 424.4.

实施例 44 N-(3-氰基-4-氟苯基)-1,2,4-三甲基-5-(2-((1-甲基哌啶-4-基)氨基)-2-氧代乙酰基)-1H-吡咯-3-甲酰胺



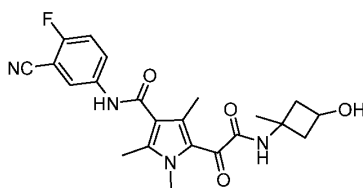
根据实施例 1, 在步骤 E 中用 1-甲基哌啶-4-胺替代炔丙胺, 制得 N-(3-氰基-4-氟苯基)-1,2,4-三甲基-5-(2-((1-甲基哌啶-4-基)氨基)-2-氧代乙酰基)-1H-吡咯-3-甲酰胺。¹H-NMR(500MHz, DMSO-*d*₆): δ 10.30(s, 1H), 8.69(d, *J*= 8.0 Hz, 1H), 8.19-8.21(m, 1H), 7.93-7.97(m, 1H), 7.51(t, *J*= 9.0Hz, 1H), 3.77(s, 3H), 3.60-3.66(br, 1H), 2.74-2.77(m, 2H), 2.35(s, 3H), 2.22(s, 3H), 2.18(s, 3H), 2.01(t, *J*= 10.5 Hz, 2H), 1.762-1.782(m, 2H), 1.50-1.55(m, 2H). ¹³C-NMR (125MHz, DMSO-*d*₆): δ 182.06, 166.78, 164.20, 159.62, 157.62, 140.31, 136.87, 130.33, 127.26, 125.32, 123.73, 120.45, 117.58, 114.46, 100.37, 54.42, 46.22, 33.60, 31.41, 11.56. MS(ESI-, [M-H]⁻) *m/z*: 438.5.

实施例 45 N-(3-氰基-4-氟苯基)-1,2,4-三甲基-5-(2-((3-甲基-1,1- 二氧化硫-3-基)氨基)-2-氧代乙酰基)-1H-吡咯-3-甲酰胺



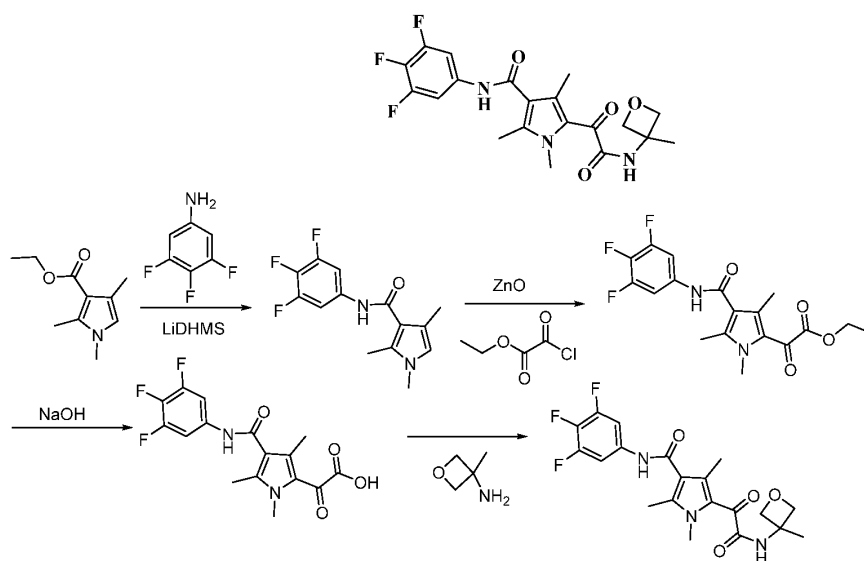
根据实施例 1, 在步骤 E 中用 3-氨基-3-甲基硫杂环丁烷 1,1-二氧化物替换炔丙胺, 制得 N-(3-氰基-4-氟苯基)-1,2,4-三甲基-5-(2-((3-甲基-1,1- 二氧化硫-3-基)氨基)-2-氧代乙酰基)-1H-吡咯-3-甲酰胺。¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 500MHz): δ 10.32(s, 1H), 9.52(s, 1H), 8.20(s, 1H), 7.95(d, *J* = 8.5Hz, 1H), 7.52(d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 4.45(d, *J* = 14.5Hz, 2H), 4.35(d, *J* = 14.5Hz, 2H), 3.78(s, 3H), 2.36(s, 3H), 2.26(s, 3H), 1.70(s, 3H). ¹³C-NMR (DMSO-*d*₆, 125MHz): δ 180.75, 166.98, 164.06, 159.65, 157.64, 141.04, 136.82, 130.81, 127.28, 125.16, 123.78, 120.65, 117.59, 117.43, 114.45, 100.39, 74.66, 41.80, 33.68, 26.10, 11.71。MS (ESI⁺, [M-H]⁺) *m/z*: 459.4.

实施例 46 N-(3-氰基-4-氟苯基)-5-(2-((3-羟基-1-甲基环丁基)氨基)-2-氧代乙酰基)-1,2,4-三甲基-1H-吡咯-3-甲酰胺



根据实施例 1, 在步骤 E 中用 3-甲基-3-氨基 1-环丁醇替代炔丙胺, 制得 N-(3-氰基-4-氟苯基)-5-(2-((3-羟基-1-甲基环丁基)氨基)-2-氧代乙酰基)-1,2,4-三甲基-1H-吡咯-3-甲酰胺。¹H-NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10.29(s, 1H), 8.84(s, 1H), 8.21~8.20(m, 1H), 7.96(t, *J*=4.0 Hz, 1H), 7.52(t, *J*=4.0 Hz, 1H), 5.06(d, *J*=7.0 Hz, 1H), 4.01(t, *J*=7.0 Hz, 1H), 3.77(s, 3H), 2.40~2.35(m, 5H), 2.28(s, 3H), 2.09(t, *J*=9.5 Hz, 2H), 1.37(s, 3H). ¹³C-NMR (125 MHz, DMSO-*d*₆): δ 182.14, 166.00, 164.24, 159.62, 157.61, 140.25, 136.88, 130.18, 127.26, 125.47, 123.74, 120.31, 117.58, 114.47, 100.37, 100.24, 60.88, 45.70, 33.58, 25.98, 11.68. MS(ESI⁺, [M-H]⁺) *m/z*: 425.4.

实施例 47 1,2,4-三甲基-5-(2-((3-甲基氧杂环丁烷-3-基)氨基)-2-氧代乙酰基)-*N*-(3,4,5-三氟苯基)-1*H*-吡咯-3-甲酰胺



步骤 A: 根据实施例 1, 将步骤 B 中的 3,4,5-三氟苯胺替代 5-氨基-3-氟苯胺, 制得 1,2,4-三甲基-*N*-(3,4,5-三氟苯基)-1*H*-吡咯-3-甲酰胺。

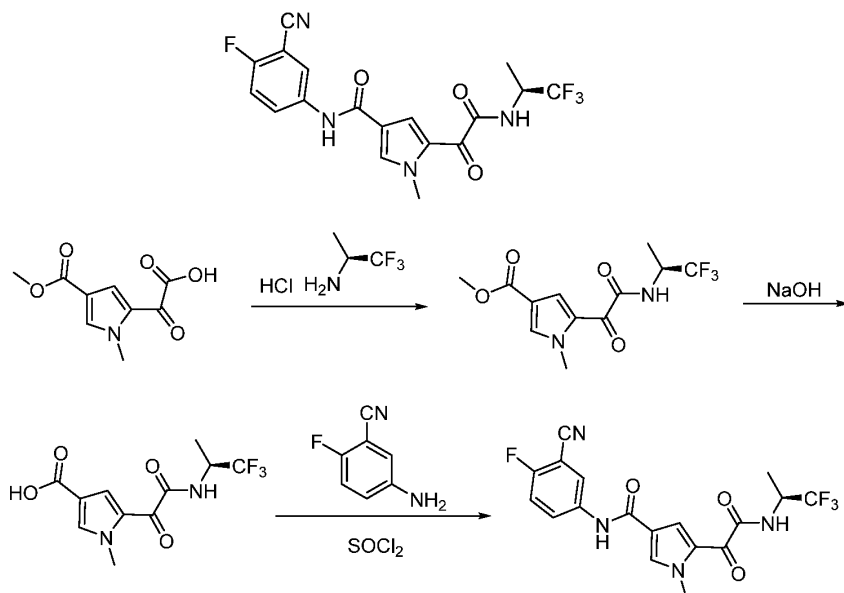
步骤 B: 向反应瓶中加入氯草酸单乙酯(447 g), 氧化锌(5.28 g), 冰浴下分批加入 1,2,4-三甲基-*N*-(3,4,5-三氟苯基)-1*H*-吡咯-3-甲酰胺(36.6 g), 加毕后转至室温, 搅拌反应 2.0 h。反应结束后缓慢倒入 500 mL 冰水中淬灭, 用 DCM (2*500 mL) 萃取, 合并有机层, 饱和氯化钠水溶液洗涤有机层, 无水硫酸钠干燥, 抽滤, 滤液经过减压浓缩, 除去溶剂, 得到粗品加入乙酸乙酯(100 mL), 室温下打浆 1.0h, 抽滤, 滤饼真空干燥得 2-氧代-2-(1,3,5-三甲基-4-((3,4,5-三氟苯基)氨基)乙酰基)-1*H*-吡咯-2-基)乙酸乙酯(28.8 g)。MS(ESI-, [M-H]⁻) m/z: 381.3。

步骤 C: 冰浴下, 向反应瓶中加入 MeOH(120 mL)、2-氧代-2-(1,3,5-三甲基-4-((3,4,5-三氟苯基)氨基)乙酰基)-1*H*-吡咯-2-基)乙酸乙酯(28.8 g)、氢氧化钠 (6.93 g) 的水(60 mL)溶液, 加毕后转至室温反应 2.0 h。向反应液中加入水(200 mL)及 DCM (150 mL), 分层, 弃去有机层, 水层用浓盐酸调 pH 至约 3, 用乙酸乙酯 (2*500 mL) 萃取, 合并有机层, 饱和氯化钠水溶液洗涤有机层, 无水硫酸钠干燥, 抽滤, 滤液减压蒸除溶剂, 得 2-氧代-2-(1,3,5-三甲基-4-((3,4,5-三氟苯基)氨基)乙酰基)-1*H*-吡咯-2-基)乙酸(22.77 g)。¹H-NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 14.35 (s, 1H), 10.33 (s, 1H), 7.62 (dd, *J*=10 Hz, 2H), 3.82 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 2.26 (s, 3H). ¹³C-NMR (125 MHz, DMSO-*d*₆): δ 178.69, 167.72, 164.04, 151.51, 149.61, 149.49, 141.38, 136.27, 134.32, 130.95, 123.79, 120.90, 104.19, 60.21, 33.74, 11.47. MS(ESI-, [M-H]⁻) m/z: 353.5。

步骤 D: 向反应瓶中依次加入 DMF(5.0 mL)、2-氧代-2-(1,3,5-三甲基-4-((3,4,5-三氟苯基)氨基)乙酰基)-1*H*-吡咯-2-基)乙酸(600 mg), HATU(773 mg), DIPEA (657 mg), 再加入 3-甲基-3-环氧丁胺(162 mg), 室温搅拌 16.0 h。向反应液中加入水(200 mL), 用乙酸乙酯(2*200 mL)萃取, 合并有机层, 用饱和氯化钠水溶液洗涤有机层, 无水硫酸钠干燥, 减压蒸除溶剂, 所得粗品经硅胶柱层析分离(PE: EA=1:1), 制得 1,2,4-三甲基-5-(2-((3-甲基氧杂环丁烷-3-基)氨基)-2-氧代乙酰基)-*N*-(3,4,5-三氟苯基)-1*H*-吡咯-3-甲酰胺(700 mg)。¹H-NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10.30 (s, 1H), 9.26 (s, 1H), 7.63~7.60 (m, 2H), 4.68 (d, *J*=6 Hz, 2H), 4.39 (d, *J*=6 Hz, 2H), 3.77 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 1.60 (s, 3H). ¹³C-NMR (125 MHz, DMSO-*d*₆): δ 181.42,

166.19, 164.22, 151.47, 151.43, 149.61, 149.53, 140.70, 136.10, 136.03, 134.15, 130.40, 125.41, 120.50, 104.19, 80.79, 53.53, 33.63, 23.37, 11.68. MS(ESI⁺, [M-H]⁺) m/z : 422.3。

实施例 48 (S)-N-(3-氰基-4-氟苯基)-1-甲基-5-(2-氧代-2-((1,1,1-三氟丙-2-基)氨基)乙酰基)-1H-吡咯-3-甲酰胺



步骤 A: 根据实施例 18, 在步骤 D 中用(S)-1,1,1-三氟丙-2-胺盐酸盐替代叔丁胺, 制得(S)-1-甲基-5-(2-氧代-2-((1,1,1-三氟丙-2-基)氨基)乙酰基)-1H-吡咯-3-羧酸甲酯。MS (ESI⁺, [M+H]⁺) m/z : 307.2。

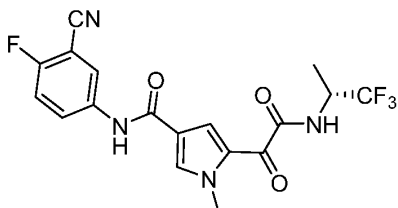
步骤 B: 根据实施例 18, 在步骤 E 中用(S)-1-甲基-5-(2-氧代-2-((1,1,1-三氟丙-2-基)氨基)乙酰基)-1H-吡咯-3-羧酸甲酯替代 5-(2-(叔丁基氨基)-2-氧代乙酰基)-1-甲基-1H-吡咯-3-羧酸甲酯, 制得(S)-1-甲基-5-(2-氧代-2-((1,1,1-三氟丙-2-基)氨基)乙酰基)-1H-吡咯-3-羧酸。

MS (ESI⁺, [M+H]⁺) m/z : 293.3。

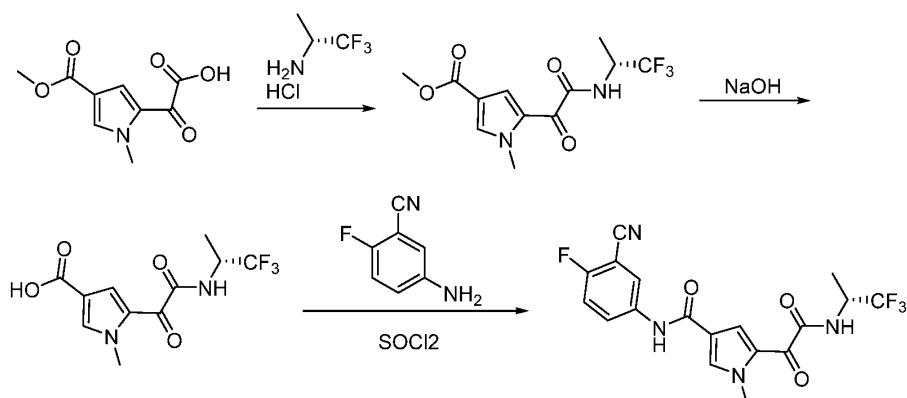
步骤 C: 根据实施例 18, 在步骤 F 中用(S)-1-甲基-5-(2-氧代-2-((1,1,1-三氟丙-2-基)氨基)乙酰基)-1H-吡咯-3-羧酸替代 5-(2-(叔丁基氨基)-2-氧代乙酰基)-1-甲基-1H-吡咯-3-羧酸, 制得(S)-N-(3-氰基-4-氟苯基)-1-甲基-5-(2-氧代-2-((1,1,1-三氟丙-2-基)氨基)乙酰基)-1H-吡咯-3-甲酰胺。¹H-NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10.30 (s, 1H), 9.41 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 8.25 (q, J = 3.0 Hz, 1H), 8.03-8.05 (m, 2H), 7.94 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.53 (t, J = 9.0 Hz, 1H), 4.69-4.77 (m, 1H), 3.98 (s, 3H), 1.36 (d, J = 7.0 Hz, 3H); ¹³C-NMR (125 MHz, DMSO-*d*₆): δ 178.70, 164.31, 161.68, 159.60, 157.60, 136.80, 127.70, 127.17, 124.93, 124.26, 123.21, 119.71, 117.40, 114.49, 100.23, 46.24, 38.23, 13.56。

MS (ESI⁻, [M-H]⁻) m/z : 409.3。

实施例 49 (R)-N-(3-氰基-4-氟苯基)-1-甲基-5-(2-氧代-2-((1,1,1-三氟丙-2-基)氨基)乙酰基)-1H-吡咯-3-甲酰胺



50

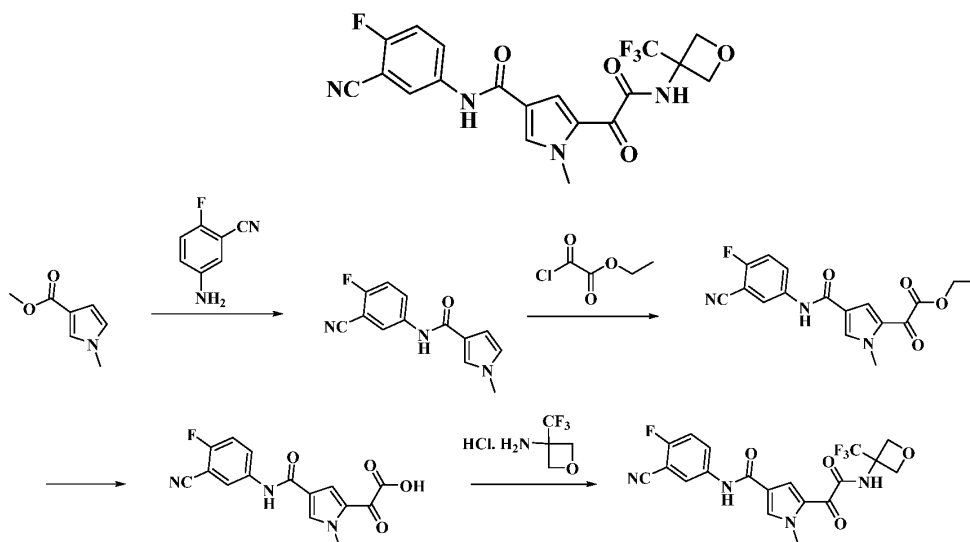


步骤 A: 根据实施例 18, 在步骤 D 中用(R)-1,1,1-三氟丙-2-胺盐酸盐替代叔丁胺, 制得(R)-1-甲基-5-(2-氧代-2-((1,1,1-三氟丙-2-基)氨基)乙酰基)-1H-吡咯-3-羧酸甲酯。MS (ESI-, [M-H]⁻) *m/z*: 305.3.

步骤 B: 根据实施例 18, 在步骤 E 中用(R)-1-甲基-5-(2-氧代-2-((1,1,1-三氟丙-2-基)氨基)乙酰基)-1H-吡咯-3-羧酸甲酯替代 5-(2-(叔丁基氨基)-2-氧代乙酰基)-1-甲基-1H-吡咯-3-甲酸甲酯, 制得(R)-1-甲基-5-(2-氧代-2-((1,1,1-三氟丙-2-基)氨基)乙酰基)-1H-吡咯-3-羧酸。MS (ESI-, [M-H]⁻) *m/z*: 291.3.

步骤 C: 根据实施例 18, 在步骤 F 中用(R)-1-甲基-5-(2-氧代-2-((1,1,1-三氟丙-2-基)氨基)乙酰基)-1H-吡咯-3-羧酸替代 5-(2-(叔丁基氨基)-2-氧代乙酰基)-1-甲基-1H-吡咯-3-羧酸, 制得(R)-N-(3-氟基-4-氟苯基)-1-甲基-5-(2-氧代-2-((1,1,1-三氟丙-2-基)氨基)乙酰基)-1H-吡咯-3-甲酰胺。¹H-NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10.30 (s, 1H), 9.41 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 8.25 (q, *J* = 2.5 Hz, 1H), 8.02-8.05 (m, 2H), 7.94 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 7.52 (t, *J* = 9.0 Hz, 1H), 4.69-4.77 (m, 1H), 3.98 (s, 3H), 1.36 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H). ¹³C-NMR (125 MHz, DMSO-*d*₆): δ 178.69, 164.31, 161.68, 159.60, 157.59, 136.80, 127.70, 127.17, 124.92, 124.26, 123.22, 119.72, 117.39, 114.48, 100.23, 45.99, 38.23, 13.56. MS (ESI-, [M-H]⁻) *m/z*: 409.3.

实施例 50 N-(3-氟基-4-氟苯基)-1-甲基-5-(2-氧代-2-((3-(三氟甲基)氧杂环丁烷-3-基)氨基)乙酰基)-1H-吡咯-3-甲酰胺



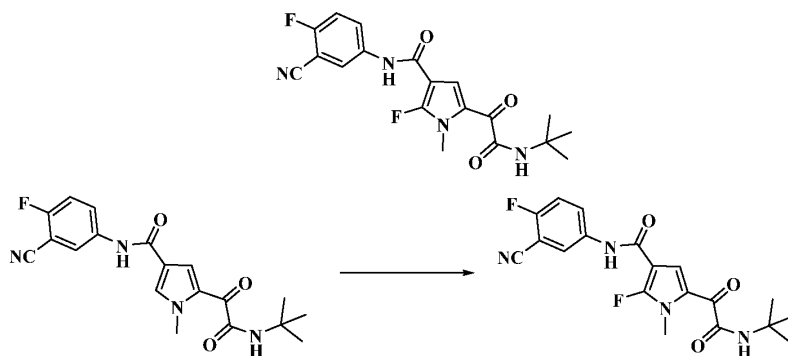
步骤 A: 反应瓶中, 依次加入 1-甲基-1H-吡咯-3-羧酸甲酯(33 g), 2-氟-5-氨基苯腈(40.4 g), 四氢呋喃(200 mL), 冰浴下加入二(三甲基硅基)氨基锂(90 g, 538 mL 四氢呋喃溶液), 30 分钟后加完, 反应液升至室温继续搅拌 1 小时。反应结束后将反应液倒入 2000 mL 冰水中, 剧烈搅拌 10 分钟后过滤, 滤饼干燥过夜, 得到 N-(3-氟基-4-氟苯基)-1-甲基-1H-吡咯-3-甲酰胺(51.48 g)。

步骤 B: 反应瓶中加入 N-(3-氰基-4-氟苯基)-1-甲基-1H-吡咯-3-甲酰胺(20.0 g), 二氯甲烷(250 mL), 搅拌下加入 2-氯-2-氧代乙酸乙酯(33.7 g), 分批加入无水三氯化铝(10.96 g), 加毕后转至室温反应 2 小时。反应结束后将反应液缓慢倒至 2000 mL 冰水中淬灭, 用二氯甲烷(1000 mL *2)萃取, 合并有机层, 饱和氯化钠水溶液洗涤有机层, 无水硫酸钠干燥, 减压蒸除溶剂, 所得粗品经硅胶柱层析分离(PE: EA=3:1), 得到 2-(4-((3-氰基-4-氟苯基)氨基甲酰基)-1-甲基-1H-吡咯-2-基)-2-氧代乙酸乙酯(7.16 g)。¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10.26 (s, 1H), 8.22-8.23 (m, 1H), 8.01-8.06 (m, 2H), 7.80 (s, 1H), 7.52-7.55 (m, 1H), 4.39 (q, *J* = 21.0 Hz, 2H), 3.97 (s, 3H), 1.34 (t, *J* = 14.0 Hz, 3H); ¹³C NMR (125 MHz, DMSO-*d*₆): δ 175.60, 163.46, 161.48, 159.66, 157.66, 137.25, 136.68, 127.77, 124.33, 123.20, 120.00, 117.53, 114.46, 100.34, 62.64, 38.15, 14.36。

步骤 C: 反应瓶中, 加入 2-(4-((3-氰基-4-氟苯基)氨基甲酰基)-1-甲基-1H-吡咯-2-基)-2-氧代乙酸乙酯(2.16 g), 四氢呋喃(10 mL), 将反应液置于冰浴下, 将氢氧化锂一水合物(0.53 g)溶于水(5 mL)滴入反应液中, 混合物在冰浴下搅拌反应 30 分钟, 反应结束后加入 50 mL 水稀释, 用 2 mol/L 稀盐酸调节 pH 至 5~6, 用乙酸乙酯(50 mL*3)洗涤, 干燥, 浓缩, 得到 2-(4-((3-氰基-4-氟苯基)氨基甲酰基)-1-甲基-1H-吡咯-2-基)-2-氧代乙酸(1.03 g), 直接用于下一步反应。

步骤 D: 反应瓶中, 依次加入 2-(4-((3-氰基-4-氟苯基)氨基甲酰基)-1-甲基-1H-吡咯-2-基)-2-氧代乙酸(0.2 g)、3-(三氟甲基)氧杂环丁烷-3-胺盐酸盐(0.169 g)、HATU(0.362 g)、N, N-二甲基甲酰胺(5 mL), N₂ 保护下, 加入 DIPEA (0.246 g), 将混合物室温搅拌反应 2 小时。反应结束后向反应液中加入 100 mL 乙酸乙酯, 用 100 mL*2 水洗涤两次。干燥, 浓缩, 以 5 mL 石油醚: 乙酸乙酯=3:1 混合溶剂打浆 3 小时。过滤, 滤饼经真空干燥 4 h, 得到 N-(3-氰基-4-氟苯基)-1-甲基-5-(2-氧代-2-((3-(三氟甲基)氧杂环丁烷-3-基)氨基)乙酰基)-1H-吡咯-3-甲酰胺(115 mg)。¹H-NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10.30 (s, 1H), 9.98 (s, 1H), 8.24-8.26 (m, 1H), 8.13 (m, 1H), 8.04-8.06 (m, 2H), 7.52 (t, *J* = 18.0 Hz, 1H), 4.92 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 4.77 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 3.99 (s, 3H)。 ¹³C-NMR (125 MHz, DMSO-*d*₆): δ 176.97, 162.91, 161.70, 159.60, 157.60, 137.07, 127.75, 124.67, 123.90, 119.76, 117.28, 114.49, 100.28, 73.51, 57.09, 38.41。 MS(ESI-, [M-H])*m/z*: 437.4。

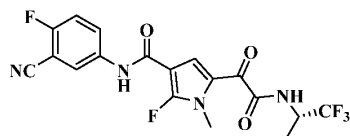
实施例 51 5-(2-(叔丁基氨基)-2-氧代乙酰基)-N-(3-氰基-4-氟苯基)-2-氟-1-甲基-1H-吡咯-3-甲酰胺



反应瓶中, 加入 5-(2-(叔丁基氨基)-2-氧代乙酰基)-N-(3-氰基-4-氟苯基)-1-甲基-1H-吡咯-3-甲酰胺(100 mg)、selectfluor (115 mg)、乙腈(2 mL)、DMF(0.5 mL), 油浴 65℃反应过夜。反应结束将反应液倒入 50 mL 饱和氯化钠水溶液中, 用乙酸乙酯(50 mL*2)萃取, 分离有机层, 干燥, 浓缩, 通过柱层析(PE:EA=3:1)分离得到 5-(2-(叔丁基氨基)-2-氧代乙酰基)-N-(3-氰基-4-氟苯基)-2-氟-1-甲基-1H-吡咯-3-甲酰胺(38.1 mg)。¹H-NMR(500 MHz, DMSO-*d*₆):δ 10.35 (s, 1H), 8.22 (t, *J*=3.0 Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.05~8.02 (m, 1H), 7.98 (d, *J*=6.5 Hz, 1H), 7.52 (t, *J*=9.0 Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 1.83 (s, 9H)。 ¹³C-NMR (125 MHz, DMSO-*d*₆):δ 179.54, 163.36, 159.97, 157.72, 153.45, 151.19, 136.50, 128.01, 124.60, 121.35, 119.46, 117.45, 117.29, 114.42, 100.68,

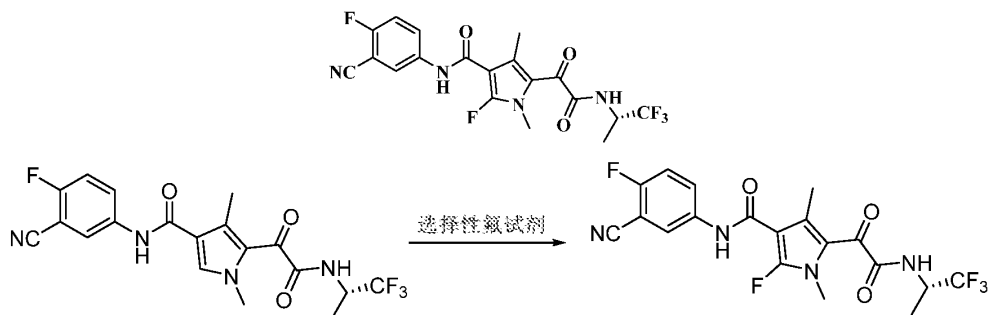
100.29, 51.42, 31.97, 28.70. MS(ESI, [M-H]⁻)*m/z* : 387.3.

实施例 52 (S)-N-(3-氰基-4-氟苯基)-2-氟-1-甲基-5-(2-氧代-2-((1,1,1-三氟丙-2-基)氨基)乙酰基)-1*H*-吡咯-3-甲酰胺



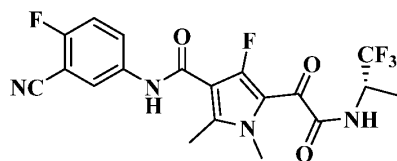
根据实施例 51, 将 5-(2-(叔丁基氨基)-2-氧代乙酰基)-N-(3-氰基-4-氟苯基)-1-甲基-1*H*-吡咯-3-甲酰胺替换成(S)-N-(3-氰基-4-氟苯基)-1-甲基-5-(2-氧代-2-((1,1,1-三氟丙-2-基)氨基)乙酰基)-1*H*-吡咯-3-甲酰胺, 制得(S)-N-(3-氰基-4-氟苯基)-2-氟-1-甲基-5-(2-氧代-2-((1,1,1-三氟丙-2-基)氨基)乙酰基)-1*H*-吡咯-3-甲酰胺。¹H-NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10.34 (s, 1H), 9.43 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 8.21 (q, *J* = 3.0 Hz, 1H), 8.05-8.00 (m, 2H), 7.53 (t, *J* = 9.0 Hz, 1H), 4.76-4.70 (m, 1H), 3.83 (s, 3H), 1.36 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H). ¹³C-NMR (125 MHz, DMSO-*d*₆): δ 177.83, 163.62, 159.88, 157.74, 153.80, 151.54, 136.47, 127.89, 124.56, 121.96, 119.33, 117.49, 114.42, 101.06, 100.19, 46.04, 32.08, 13.53. MS(ESI, [M-H]⁻)*m/z* : 427.3.

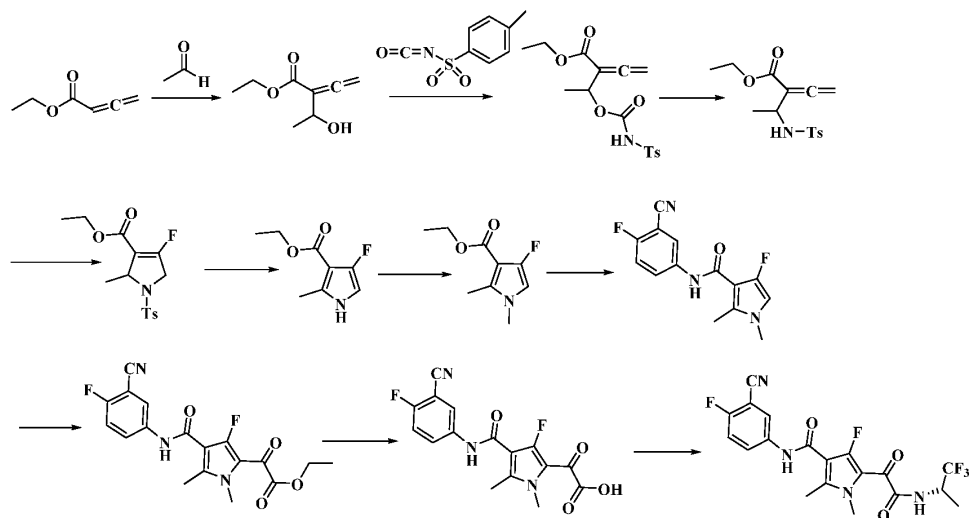
实施例 53 (S)-N-(3-氰基-4-氟苯基)-2-氟-1,4-二甲基-5-(2-氧代-2-((1,1,1-三氟丙-2-基)氨基)乙酰基)-1*H*-吡咯-3-甲酰胺



根据实施例 51, 将 5-(2-(叔丁基氨基)-2-氧代乙酰基)-N-(3-氰基-4-氟苯基)-1-甲基-1*H*-吡咯-3-甲酰胺替换成(S)-N-(3-氰基-4-氟苯基)-1,4-二甲基-5-(2-氧代-2-((1,1,1-三氟丙-2-基)氨基)乙酰基)-1*H*-吡咯-3-甲酰胺, 制得(S)-N-(3-氰基-4-氟苯基)-2-氟-1,4-二甲基-5-(2-氧代-2-((1,1,1-三氟丙-2-基)氨基)乙酰基)-1*H*-吡咯-3-甲酰胺。¹H-NMR(500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10.34 (s, 1H), 9.49 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 8.16 (q, *J* = 3.0 Hz, 1H), 7.93-7.90 (m, 1H), 7.53 (t, *J* = 9.0 Hz, 1H), 4.77-4.69 (m, 1H), 3.76 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 1.33 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H). ¹³C-NMR (125 MHz, DMSO-*d*₆): δ 181.09, 166.79, 160.33, 157.80, 151.02, 148.81, 136.43, 131.67, 127.57, 124.10, 118.58, 117.66, 114.37, 101.62, 100.49, 45.86, 32.01, 13.72, 11.16. MS(ESI, [M-H]⁻)*m/z* : 440.9.

实施例 54 (S)-N-(3-氰基-4-氟苯基)-4-氟-1,2-二甲基-5-(2-氧代-2-((1,1,1-三氟丙-2-基)氨基)乙酰基)-1*H*-吡咯-3-甲酰胺





步骤A: 氮气保护下, 向反应瓶中加入(1*S*, 4*S*)-奎宁环-3-醇(113 mg), 四氢呋喃 (1.5 mL), 丁基-2,3-二烯酸乙酯(500 mg), 冰盐浴下加入乙醛(392mg, 1.7 mL四氢呋喃溶液), 体系在-10℃反应5.0h, 加毕后转至室温反应2.5 h, 反应结束后缓慢倒至20 mL冰水中淬灭, 用乙酸乙酯(2*20 mL) 萃取, 合并有机层, 饱和氯化钠水溶液洗涤有机层, 无水硫酸钠干燥有机相, 减压蒸除溶剂, 所得粗品经硅胶柱层析分离(PE:EA=10:1), 制得2-(1-羟乙基)丁-2,3-二烯酸乙酯(210 mg)。¹H-NMR(500MHz, DMSO-*d*₆): δ 5.42 (d, *J* = 1.5Hz, 2H), 4.94 (d, *J* = 5.0Hz, 1H), 4.48 (q, *J* = 5.5Hz, 1H), 4.15 - 4.10 (m, 2H), 1.20 (dd, *J*₁ = 5.5Hz, *J*₂ = 7.0Hz, 6H)。¹³C-NMR (125MHz, DMSO-*d*₆): δ 212.31, 166.11, 105.77, 81.94, 63.23, 60.78, 22.99, 14.59。

步骤B: 氮气保护下, 向反应瓶中加入二氯甲烷(10.0 mL), 2-(1-羟乙基)丁-2,3-二烯酸乙酯(210 mg), 冰浴下加入4-甲基苯磺酰基异氰酸酯(292 mg), 加毕后转至室温反应1.0 h, 反应结束后缓慢倒入50 mL冰水中淬灭, 用DCM (2*50 mL) 萃取, 合并有机层, 用饱和氯化钠水溶液洗涤有机层, 无水硫酸钠干燥有机相, 减压蒸除溶剂, 所得粗品经硅胶柱层析分离(PE:EA=4:1), 制得 2-(1-((4-甲基苯磺酰基氨基)氧基)乙基)丁-2, 3-二烯酸乙酯(270 mg)。¹H-NMR (500MHz, CDCl₃): δ 7.92(d, *J* = 8.5Hz, 2H), 7.70(br, 1H), 7.33(d, *J* = 8.0Hz, 2H), 5.55-5.58(m, 1H), 5.22-5.30(m, 2H), 4.12(q, *J* = 7.5Hz, 2H), 2.44(s, 3H), 1.37(d, *J* = 6.5Hz, 3H), 1.20(t, *J* = 7.0Hz, 3H)。 ¹³C-NMR (125MHz, CDCl₃): δ 212.95, 164.70, 149.52, 144.97, 135.60, 129.54, 128.44, 102.01, 82.23, 69.79, 61.32, 21.66, 19.10, 14.06。 MS(ESI⁺, [M+H]⁺)*m/z*: 354.3。

步骤C: 氮气保护下, 向反应瓶中加入苯(8.0 mL), 2-(1-((4-甲基苯磺酰基氨基)氧基)乙基)丁-2,3-二烯酸乙酯(270 mg), 室温下缓慢滴加1,4-二氮杂双环[2.2.2]辛烷(83 mg)的苯(8.0 mL)溶液, 滴加过程持续5.0 h, 滴毕后反应16.0 h, 反应结束后缓慢倒入50 mL冰水中淬灭, 用乙酸乙酯 (2*50 mL) 萃取, 合并有机层, 用饱和氯化钠水溶液洗涤有机层, 无水硫酸钠干燥有机相, 减压蒸除溶剂, 所得粗品经硅胶柱层析分离(PE:EA=5:1), 制得 2-(1-((4-甲基苯基)磺酰氨基)乙基)丁-2,3-二烯酸乙酯(110 mg)。¹H-NMR(500MHz, DMSO-*d*₆): δ 7.70 (d, *J* = 8.0Hz, 2H), 7.26 (t, *J* = 4.0Hz, 2H), 5.28 (d, *J* = 10.0Hz, 1H), 5.05 (dd, *J*₁ = 14.5Hz, 17.0Hz, 2H), 4.26-4.20 (m, 1H), 4.08 (dd, *J*₁ = 7.0Hz, 14.0Hz, 2H), 2.41 (s, 3H), 1.35 (d, *J* = 7.0Hz, 3H), 1.20 (t, *J* = 7.0Hz, 3H)。 ¹³C-NMR (125MHz, DMSO-*d*₆): δ 212.14, 165.46, 143.17, 138.08, 129.42, 127.23, 101.44, 80.60, 61.15, 49.86, 22.09, 21.51, 14.09。 MS(ESI⁺, [M+Na]⁺)*m/z*: 332.3。

步骤D: 氮气保护下, 向250ml单口瓶中加入乙醚(80 mL), 2-(1 - ((4-甲基苯基)磺酰氨基)乙基)丁-2,3-二烯酸乙酯(6.26g), *N*-氟-*N*-(苯磺酰基)苯磺酰胺(9.57g), 硝酸银(0.687g), 碳酸钾(5.59g), 体系遮光, 在室温下搅拌反应过夜。反应结束后将反应物倒入水(100ml)中, 用乙酸乙酯(100ml*2)进行萃取, 合并有机层,

用饱和食盐水洗涤有机层，无水硫酸钠干燥有机相，减压蒸除溶剂，所得粗品通过硅胶柱层析分离(PE:EA=10:1)，制得4-氟-2-甲基-1-甲磺酰基-2,5-二氢-1H-吡咯-3-羧酸乙酯(4.1 g)。¹H-NMR(500MHz, DMSO-*d*₆): δ 7.72 (d, *J*= 8.0Hz, 2H), 7.33 (d, *J*= 7.5Hz, 2H), 4.68 (d, *J*= 4.5Hz, 1H), 4.28 - 4.15 (m, 4H), 2.44 (s, 3H), 1.56 (d, *J*= 6.0Hz, 3H), 1.27 (t, *J*= 6.5Hz, 3H). ¹³C-NMR(125MHz, DMSO-*d*₆): δ 161.09, 160.62, 158.70, 144.24, 134.01, 130.08, 129.86, 127.50, 110.60, 60.97, 50.48, 50.26, 22.37, 21.57, 14.09. MS(ESI+, [M+Na]⁺)*m/z*: 350.08.

步骤E: 向反应瓶中加入二甲亚砜(70 mL), 4-氟-2-甲基-1-甲磺酰基-2,5-二氢-1H-吡咯-3-羧酸乙酯(3.52 g), 叔丁醇钾(3.62 g), 将反应体系加热至50℃反应1h。反应结束后将反应液加入水(100 mL)中, 二氯甲烷(100 mL*2)萃取, 合并有机层, 用饱和食盐水洗涤有机层, 无水硫酸钠干燥有机相, 减压蒸除溶剂, 所得粗品通过硅胶柱层析分离(PE:EA=4:1), 制得4-氟-2-甲基-1H-吡咯-3-羧酸乙酯(0.2 g)。¹H-NMR(500MHz, DMSO-*d*₆): δ 11.40 (s, 1H), 7.28(s, 1H), 4.45 (s, 2H), 2.80 (s, 3H), 1.49 (s, 3H). ¹³C-NMR(125MHz, DMSO-*d*₆): δ 168.09, 137.93, 124.48, 109.14, 103.49, 60.01, 15.26, 14.60. MS(ESI+, [M+Na]⁺)*m/z*: 194.04.

步骤F: 向反应瓶中加入DMF(20 mL), 4-氟-2-甲基-1H-吡咯-3-羧酸乙酯(0.2 g), 碘甲烷(199 mg), 冰浴下缓慢加入钠氢(56 mg)。加毕转至室温反应1.0 h, 反应结束后将反应液加入冰水(50 mL)中, 用乙酸乙酯(50 mL*2)进行萃取, 合并有机层, 用饱和食盐水洗涤有机层, 无水硫酸钠干燥有机相, 减压蒸除溶剂, 所得粗品通过硅胶柱层析分离(PE:EA=20:1), 制得4-氟-1,2-二甲基-1H-吡咯-3-羧酸乙酯(169 mg)。¹H-NMR(500MHz, CDCl₃): δ 6.27 (s, 1H), 4.30 (d, *J*= 6.5Hz, 2H), 3.47 (s, 3H), 2.46 (s, 3H), 1.35 (d, *J*= 6.5Hz, 3H). ¹³C-NMR (125MHz, CDCl₃): δ 164.04, 151.11, 149.14, 132.92, 104.86, 59.46, 33.67, 14.46, 10.94. MS(ESI+, [M+Na]⁺)*m/z*: 208.7.

步骤G: 向反应瓶中加入四氢呋喃(12 mL), 4-氟-1,2-二甲基-1H-吡咯-3-羧酸乙酯(200 mg), 5-氨基-2-氟苯腈(170 mg), 冰浴下缓慢加入双(三甲基甲硅烷基)氨基化锂(415 mg, 2.7 mL四氢呋喃溶液)。加毕转至室温反应2.0h, 反应结束后将反应液加入冰水(50 mL)中, 用乙酸乙酯(50 mL*2)进行萃取, 合并有机层, 用饱和食盐水洗涤有机层, 无水硫酸钠干燥有机相, 减压蒸除溶剂, 所得粗品通过硅胶柱层析分离(PE:EA=1:1), 制得N-(3-氰基-4-氟苯基)-4-氟-1,2-二甲基-1H-吡咯-3-甲酰胺(200 mg)。¹H-NMR(500MHz, DMSO-*d*₆): δ 9.53 (s, 1H), 8.19 (d, *J*= 3.0Hz, 1H), 7.97 (d, *J*= 4.0Hz, 1H), 7.49 (t, *J*= 9.0Hz, 1H), 6.74 (s, 1H), 3.49 (s, 3H), 2.36 (s, 3H). ¹³C-NMR (125MHz, DMSO-*d*₆): δ 148.76, 146.25, 136.94, 131.34, 127.72, 124.14, 117.36, 114.53, 105.51, 104.07, 33.84, 10.89. MS(ESI+, [M+H]⁺)*m/z*: 276.03.

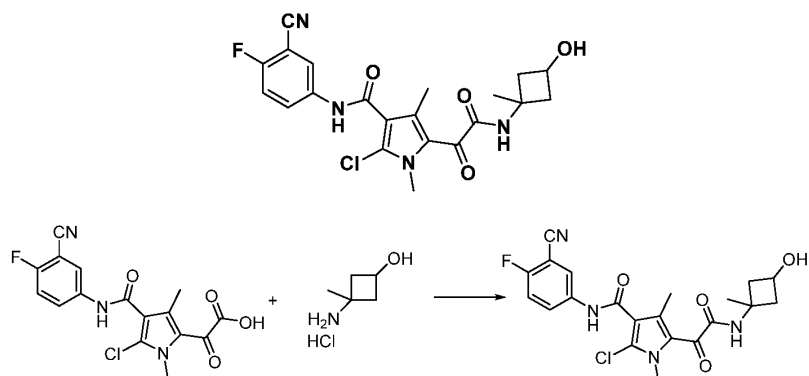
步骤H: 氮气保护下, 向反应瓶中加入氧化锌 (20 mg), 氯草酸单乙酯(1.38 g), 冰浴下分批加入N-(3-氰基-4-氟苯基)-4-氟-1,2-二甲基-1H-吡咯-3-甲酰胺(140 mg), 加毕后反应2.0 h。反应结束后缓慢倒入50 mL冰水中淬灭, 用DCM (2*50 mL)萃取, 合并有机层, 饱和氯化钠水溶液洗涤有机层, 无水硫酸钠干燥, 抽滤, 滤液减压旋蒸除去溶剂, 所得粗品通过硅胶柱层析分离(DCM:MeOH=10:1), 制得2-(4-((3-氰基-4-氟苯基)氨基甲酰基)-3-氟-1,5-二甲基-1H-吡咯-2-基)-2-氧代乙酸乙酯(120 mg)。MS(ESI+, [M+Na]⁺)*m/z*: 398.10.

步骤I: 冰浴下, 向反应瓶中, 加入四氢呋喃(3.0 mL), 2-(4-((3-氰基-4-氟苯基)氨基甲酰基)-3-氟-1,5-二甲基-1H-吡咯-2-基)-2-氧代乙酸乙酯(120 mg), 滴加氢氧化锂一水合物 (19.2 mg)的水(5.0 mL)溶液, 加毕后转至室温反应 10分钟。向反应液中加入水(40 mL)及乙酸乙酯 (30 mL), 分层, 弃去有机层, 水层用浓盐酸调pH至约2, 用乙酸乙酯(2*50 mL)萃取, 合并有机层, 饱和氯化钠水溶液洗涤有机层, 无水硫酸钠干燥, 抽滤, 滤液减压蒸除溶剂, 得2-(4-(3-氰基-4-氟苯基)氨基甲酰基)-3-氟-1,5-二甲基-1H-吡咯-2-基)-2-氧

代乙酸(38.0 mg)。MS(ESI-, [M-H]⁻)*m/z*: 346.3.

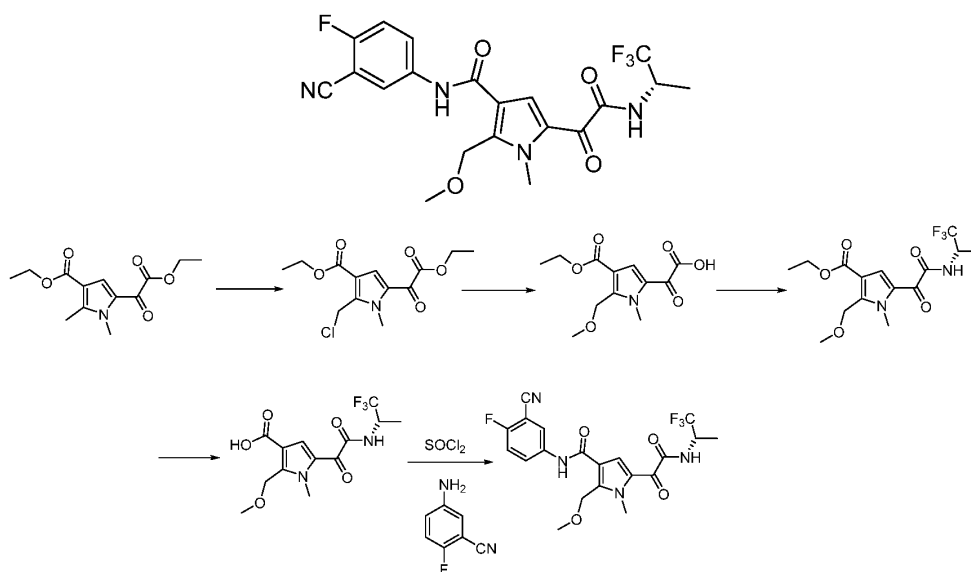
步骤J: 向反应瓶中依次加入N,N-二甲基甲酰胺(5.0 mL), 2-(4-(3-氰基-4-氟苯基)氨基甲酰基)-3-氟-1,5-二甲基-1H-吡咯-2-基)-2-氧代乙酸(38.0 mg), HATU(54 mg), DIPEA (32.5 mg), 再加入(S)-1,1,1-三氟丙-2-胺盐酸盐(20 mg), 室温搅拌2.0 h。向反应液中加入水(50 mL), 用乙酸乙酯(2*50 mL)萃取, 合并有机层, 用饱和氯化钠水溶液洗涤有机层, 无水硫酸钠干燥, 减压蒸除溶剂, 所得粗品经硅胶柱层析分离(PE: EA=1:1), 制得(S)-N-(3-氰基-4-氟苯基)-4-氟-1,2-二甲基-5-(2-氧代-2-((1,1,1-三氟丙-2-基)氨基)乙酰基)-1H-吡咯-3-甲酰胺(21 mg)。¹H-NMR(500MHz, DMSO-*d*₆): δ 10.25(s, 1H), 9.36(d, J= 8.5Hz, 1H), 8.17(d, J= 3.0Hz, 1H), 7.95(d, J= 4.5Hz, 1H), 7.52(t, J= 9.0Hz, 1H), 4.67(d, J= 6.5Hz, 1H), 3.83(s, 3H), 2.47(s, 3H), 1.30(d, J= 6.5Hz, 3H). ¹³C-NMR (125MHz, DMSO- *d*₆): δ 165.87, 160.43, 159.84, 142.17, 136.38, 128.03, 124.58, 117.55, 114.40, 112.50, 105.68, 100.33, 93.06, 88.16, 45.75, 33.16, 13.78, 11.38. MS(ESI-, [M-H]⁻)*m/z*: 441.4.

实施例 55 2-氯-N-(3-氰基-4-氟苯基)-5-(2-((3-羟基-1-甲基环丁基)氨基)-2-氧代乙酰基)-1,4-二甲基-1H-吡咯-3-甲酰胺



室温下, 反应瓶中, 依次加入 2-(5-氯-4-((3-氰基-4-氟苯基)氨基甲酰基)-1,3-二甲基-1H-吡咯-2-基)-2-氧代乙酸(500 mg)、DCM (25 mL)及 HOBt (211 mg), 加料完毕, 继续室温搅拌 30 分钟。然后向反应液中加入 DMAP (16.79 mg)、3-氨基-3-甲基环丁-1-醇盐酸盐(189 mg)及 DIPEA(0.24 mL), 冰浴降温搅拌 20 分钟, 向上述反应液中, 加入 DCC (312 mg)的 DCM (20 mL)溶液, 撤去冰浴, 室温搅拌过夜。反应结束, 浓缩除去溶剂, 向剩余物加入 EA(150 mL)和水(30 mL), 分离有机层, 有机相分别用 1N 盐酸(30 mL*2) 和水 (30 mL*3)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 抽滤, 浓缩, 柱层析纯化得到 2-氯-N-(3-氰基-4-氟苯基)-5-(2-((3-羟基-1-甲基环丁基)氨基)-2-氧代乙酰基)-1,4-二甲基-1H-吡咯-3-甲酰胺(201 mg)。¹H-NMR (500MHz, DMSO-*d*₆): δ 10.56(s, 1H), 8.97(s, 1H), 8.20-8.19(m, 1H), 7.95-7.94(m, 1H), 7.54(t, J= 9.5 Hz, 1H), 5.58-5.57(d, J= 8.0 Hz, 1H), 5.10-5.08(m, 1H), 3.84(s, 3H), 2.29(s, 3H), 1.73-1.71(m, 2H), 1.63-1.61(m, 2H), 1.37(s, 3H). ¹³C-NMR (125MHz, DMSO-*d*₆): δ 181.94, 165.27, 161.76, 159.85, 157.84, 157.11, 136.47, 130.28, 127.26, 126.33, 123.79, 119.01, 117.75, 114.37, 100.55, 61.49, 45.82, 34.18, 25.90, 24.92, 11.58. MS(ESI+, [M+H]⁺)*m/z*: 447.1.

实施例 56 ((S)-N-(3-氰基-4-氟苯基)-2-(甲氧基甲基)-1-甲基-5-(2-氧代-2-(1,1,1-三氟丙-2-基)氨基)乙酰基)-1H-吡咯-3-甲酰胺



步骤A: 向反应瓶中加入 N,N-二甲基甲酰胺(15 mL), 5-(2-乙氧基-2-氧代乙酰基)-1,2-二甲基-1H-吡咯-3-羧酸乙酯(1.0 g), 1-氯吡咯烷-2,5-二酮(0.6 g), 室温下反应 24.0 h。反应结束后将反应液加入冰水(50 mL)中, 用乙酸乙酯(50 mL*2)进行萃取, 合并有机层, 用饱和食盐水洗涤有机层, 无水硫酸钠干燥有机相, 减压蒸除溶剂, 所得粗品通过硅胶柱层析分离(PE: EA=20:1), 制得 2-(氯甲基)-5-(2-乙氧基-2-氧代乙酰基)-1-甲基-1H-吡咯-3-羧酸乙酯(350 mg)。

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 7.52(s, 1H), 5.22(s, 2H), 4.36(q, J = 7.0Hz, 2H), 4.27(q, J = 7.0Hz, 2H), 3.96(s, 3H), 1.29-1.33(m, 6H). $^{13}\text{C-NMR}$ (125MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 175.76, 162.87, 142.45, 127.70, 124.76, 114.78, 62.79, 60.70, 34.23, 14.59.

步骤B: 冰浴下, 向反应瓶中, 加入MeOH (9.0 mL), 2-(氯甲基)-5-(2-乙氧基-2-氧代乙酰基)-1-甲基-1H-吡咯-3-羧酸乙酯(1.00 g), 氢氧化锂一水合物 (0.143 g)的水(9.0 mL)溶液, 加毕后转至室温反应10分钟。向反应液中加入水(100 mL)及乙酸乙酯(100 mL), 分层, 弃去有机层, 水层用浓盐酸调pH至约2, 用乙酸乙酯(2*100 mL)萃取, 合并有机层, 饱和氯化钠水溶液洗涤有机层, 无水硫酸钠干燥, 抽滤, 滤液减压蒸除溶剂, 得2-(4-(乙氧基羰基)-5-(甲氧基甲基)-1-甲基-1H-吡咯-2-基)-2-氧代乙酸(684 mg)。MS(ESI-, [M-H]) m/z : 268.3.

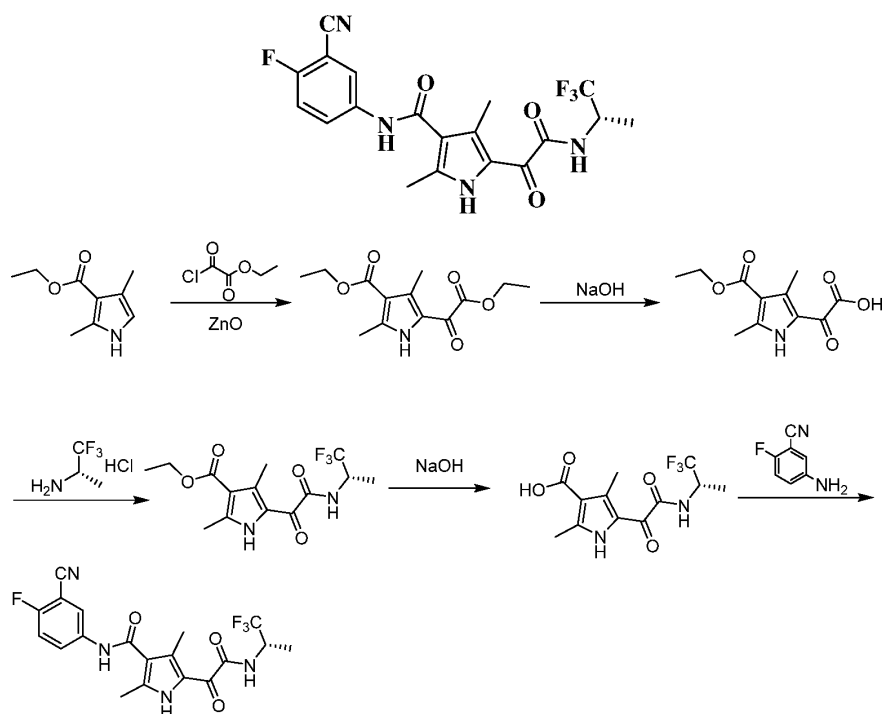
步骤C: 向反应瓶中依次加入N,N-二甲基甲酰胺 (3.0 mL), 2-(4-(乙氧基羰基)-5-(甲氧基甲基)-1-甲基-1H-吡咯-2-基)-2-氧代乙酸(100 mg), HATU(184 mg), DIPEA (106 mg), 再加入(S)-1,1,1-三氟丙-2-胺盐酸盐(66 mg), 室温搅拌2.0 h。向反应液中加入水(50 mL), 用乙酸乙酯(2*50 mL)萃取, 合并有机层, 用饱和氯化钠水溶液洗涤有机层, 无水硫酸钠干燥, 减压蒸除溶剂, 所得粗品经硅胶柱层析分离(PE: EA=5:1), 制得(S)-2-(甲氧基甲基)-1-甲基-5-(2-氧代-2-((1,1,1-三氟丙-2-基)氨基)乙酰基)-1H-吡咯-3-羧酸乙酯。 $^1\text{H-NMR}$ (500MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 9.38(d, J = 9.0Hz, 1H), 7.54(s, 1H), 4.86(s, 2H), 4.69-4.76(m, 1H), 4.22-4.26(m, 2H), 3.93(s, 3H), 3.29(s, 3H), 1.33(d, J = 7.0Hz, 3H), 1.28(d, J = 7.0Hz, 3H). $^{13}\text{C-NMR}$ (125MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 179.38, 164.51, 163.30, 143.21, 129.44, 127.52, 124.96, 122.71, 115.32, 62.15, 60.39, 58.07, 64.44, 34.21, 14.60 . MS(ESI-, [M-H]) m/z : 363.4 .

步骤D: 反应瓶中, 依次加入MeOH (5.0 mL), (S)-2-(甲氧基甲基)-1-甲基-5-(2-氧代-2-((1,1,1-三氟丙-2-基)氨基)乙酰基)-1H-吡咯-3-羧酸乙酯(150 mg), 室温下加入氢氧化钠(33 mg)的水(5 mL)溶液, 将混合物加热至80℃反应4.0 h。反应结束后, 用浓盐酸调pH至2, 乙酸乙酯(2*50 mL)萃取, 合并有机层, 饱和氯化钠

水溶液洗涤有机层, 无水硫酸钠干燥, 减压蒸除溶剂, 得到(S)-2-(甲氧基甲基)-1-甲基-5-(2-氧代-2-((1,1,1-三氟丙-2-基)氨基)乙酰基)-1H-吡咯-3-羧酸(256 mg)。¹H-NMR(500MHz, DMSO-*d*₆): δ 12.57(s, 1H), 9.37(d, J= 9.0Hz, 1H), 7.48(s, 1H), 4.87(s, 2H), 4.70-4.74(m, 1H), 3.29(s, 3H), 3.28(s, 3H), 1.33(d, J= 7.0Hz, 3H)。 ¹³C-NMR (125MHz, DMSO-*d*₆): δ 179.59, 164.89, 143.21, 127.34, 125.17, 116.24, 62.13, 58.03, 46.15, 34.17, 13.50。 MS(ESI-, [M-H]⁻) *m/z*: 335.3。

步骤E: 反应瓶中, 依次加入甲苯(10 mL), (S)-2-(甲氧基甲基)-1-甲基-5-(2-氧代-2-((1,1,1-三氟丙-2-基)氨基)乙酰基)-1H-吡咯-3-羧酸(250 mg), 氯化亚砷(1.84 g), 氮气保护下, 体系加热至115°C反应1.0 h, 反应结束后降至室温, 减压旋蒸除去溶剂, 收酰氯中间体(297 mg)。在室温下, 将酰氯中间体(297 mg)溶于N,N-二甲基乙酰胺(5 mL), 向体系中加入5-氨基-2-氟苯腈(100 mg), 升温至100°C反应0.5 h。反应结束后降至室温, 乙酸乙酯(2*50 mL)萃取, 合并有机层, 饱和氯化钠水溶液洗涤有机层, 无水硫酸钠干燥, 减压蒸除溶剂, 所得粗品经柱层析(PE: EA=3: 1)洗脱, 得到(S)-N-(3-氰基-4-氟苯基)-2-(甲氧基甲基)-1-甲基-5-(2-氧代-2-((1,1,1-三氟丙-2-基)氨基)乙酰基)-1H-吡咯-3-甲酰胺(280 mg)。¹H-NMR(500MHz, DMSO-*d*₆): δ 10.37(s, 1H), 9.40(d, J= 9.0Hz, 1H), 8.23-8.24(m, 1H), 8.01-8.04(m, 1H), 7.92(s, 1H), 7.52(t, J= 9.5Hz, 1H), 4.90-4.95(m, 2H), 4.70-4.76(m, 1H), 3.95(s, 3H), 3.29(s, 3H), 1.36(d, J= 7.0Hz, 3H)。 ¹³C-NMR (125MHz, DMSO-*d*₆): δ 179.16, 164.49, 162.69, 159.69, 157.69, 143.05, 136.68, 128.12, 127.18, 124.70, 122.77, 118.66, 117.40, 114.45, 100.26, 62.28, 58.10, 46.27, 34.21, 13.63。 MS(ESI-, [M-H]⁻) *m/z*: 453.4。

实施例 57 (S)-N-(3-氰基-4-氟苯基)-2,4-二甲基-5-(2-氧代-2-((1,1,1-三氟丙-2-基)氨基)乙酰基)-1H-吡咯-3-甲酰胺



步骤A: 冰浴中, N₂ 保护下, 反应瓶中依次加入 2-氯-2-氧代乙酸乙酯(40.8 g)和氧化锌(1.22 g), 然后加入 2,4-二甲基-1H-吡咯-3-羧酸乙酯(5g), 加料完毕, 混合物在冰浴下搅拌 10 分钟, 撤去冰浴, 室温搅拌。反应结束, 将反应液缓慢滴加到 200 mL 冰水混合物中, 加入 EA(200 mL), 分层, 有机相用无水硫酸钠干燥, 浓缩, 柱层析制备得到 5-(2-乙氧基-2-氧代乙酰基)-2,4-二甲基-1H-吡咯-3-羧酸乙酯(4.5 g)。MS (ESI+, [M+Na]⁺) *m/z*: 290.07。

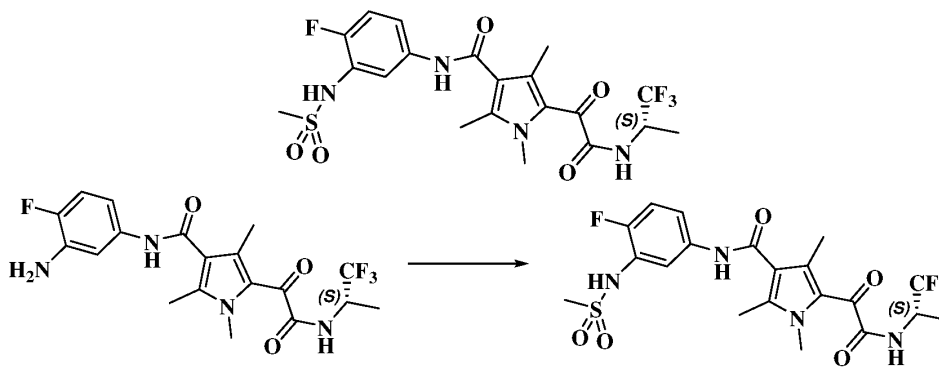
步骤 B: 反应瓶中, 依次加入 5-(2-乙氧基-2-氧代乙酰基)-2,4-二甲基-1H-吡咯-3-羧酸乙酯 (3.5 g)、MeOH (40 mL), 冰浴下滴加氢氧化钠 (1.05 g) 的水 (20 mL) 溶液, 室温下搅拌。反应结束, 用 2N 盐酸水溶液调节水相 pH 为 3-4, 加入 EA(100mL*2) 萃取, 有机相用水(30 mL)洗涤, 浓缩, 得到 2-(4-(乙氧基羰基)-3,5-二甲基-1H-吡咯-2-基)-2-氧代乙酸(2.7 g)。MS (ESI-, [M-H]⁻) *m/z*: 238.1。

步骤 C: 室温下, 向反应瓶中, 依次加入 2-(4-(乙氧基羰基)-3,5-二甲基-1H-吡咯-2-基)-2-氧代乙酸(1 g)、DMF (20 mL)、HATU (2.07 g) 及 DIPEA(1.08g), 加料完毕, 室温下搅拌 10 分钟, 加入(S)-1,1,1-三氟丙-2-盐酸盐(0.63 g)。反应结束, 将反应液倒入 50 mL 水中, EA(50 mL*3)萃取, 有机相用饱和硫酸钠水溶液(50 mL*3)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 收集滤液, 浓缩、经柱层析纯化, 得到(S)-2,4-二甲基-5-(2-氧代-2-((1,1,1-三氟丙-2-基)氨基)乙酰基)-1H-吡咯-3-羧酸乙酯(0.5 g)。MS (ESI-, [M-H]⁻) *m/z*: 333.4。

步骤 D: 反应瓶中, 加入(S)-2,4-二甲基-5-(2-氧代-2-((1,1,1-三氟丙-2-基)氨基)乙酰基)-1H-吡咯-3-羧酸乙酯 (300 mg)、MeOH (2 mL)、加入 NaOH (72 mg) 的水(1 mL)溶液, 加毕, 加热反应温度至 80℃ 反应过夜。反应结束, 浓缩, 然后加入水(20 mL)及 EA(60 mL), 分离水层, 有机相加水(30 mL)洗涤, 分层, 合并水相, 用 2N 盐酸调节水相, 使 pH 为 3 左右, 然后加入 EA(100 mL*2)萃取, 分层, 浓缩有机相, 得到(S)-2,4-二甲基-5-(2-氧代-2-((1,1,1-三氟丙-2-基)氨基)乙酰基)-1H-吡咯-3-羧酸(230 mg)。MS (ESI-, [M-H]⁻) *m/z*: 305.4。

步骤 E: 室温下, 向反应瓶中依次加入(S)-2,4-二甲基-5-(2-氧代-2-((1,1,1-三氟丙-2-基)氨基)乙酰基)-1H-吡咯-3-羧酸(230 mg)、DMF (5 mL)、HATU (428 mg) 及 DIPEA(194 mg), 加料完毕, 搅拌 10 分钟, 再加入 5-氨基-2-氟苄腈(123 mg), 加热 40℃ 搅拌反应 20 小时。反应结束, 加入水(20 mL)及 EA(60 mL), 分层, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 收集滤液, 旋干, 拌样, 柱层析纯化得到(S)-N-(3-氨基-4-氟苄基)-2,4-二甲基-5-(2-氧代-2-((1,1,1-三氟丙-2-基)氨基)乙酰基)-1H-吡咯-3-甲酰胺(180 mg)。MS (ESI-, [M-H]⁻) *m/z*: 423.0。

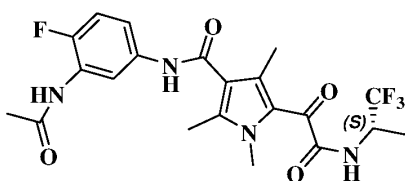
实施例 58 (S)-N-(4-氟-3-(甲基磺酰氨基)苯基)-1,2,4-三甲基-5-(2-氧代-2-((1,1,1-三氟丙-2-基)氨基)乙酰基)-1H-吡咯-3-甲酰胺



向反应瓶中加入(S)-N-(3-氨基-4-氟苄基)-1,2,4-三甲基-5-(2-氧代-2-((1,1,1-三氟丙-2-基)氨基)乙酰基)-1H-吡咯-3-甲酰胺(实施例 42 化合物, 150 mg), DMF(5 mL), 甲基磺酰氯(50 mg), 室温搅拌过夜, 反应结束后缓慢倒入 20 mL 水中, 用乙酸乙酯(3*20 mL) 萃取, 合并有机层, 用饱和氯化钠水溶液洗涤有机层, 无水硫酸钠干燥有机相, 减压蒸除溶剂, 所得粗品经硅胶柱层析分离(DCM: MeOH=20:1), 制得(S)-N-(4-氟-3-(甲基磺酰氨基)苯基)-1,2,4-三甲基-5-(2-氧代-2-((1,1,1-三氟丙-2-基)氨基)乙酰基)-1H-吡咯-3-甲酰胺(45 mg)。MS(ESI-, [M-H]⁻) *m/z*: 505.3。

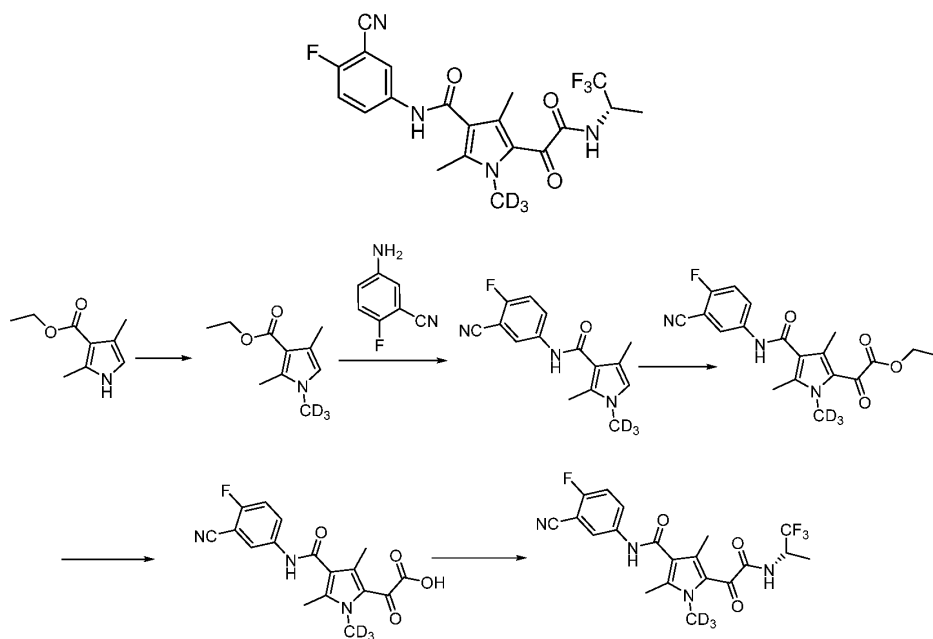
实施例 59 (S)-N-(3-乙酰氨基-4-氟苄基)-1,2,4-三甲基-5-(2-氧代-2-((1,1,1-三氟丙-2-基)氨基)乙酰基)-1H-吡咯-3-甲酰胺

59



参考实施例 58, 用乙酰氯替代甲基磺酰氯, 制得(S)-N-(3-乙酰氨基-4-氟苯基)-1,2,4-三甲基-5-(2-氧代-2-((1,1,1-三氟丙-2-基)氨基)乙酰基)-1H-吡咯-3-甲酰胺。MS(ESI-, [M-H]⁻) m/z: 469.3.

实施例60 (S)-N-(3-氰基-4-氟苯基)-2,4-二甲基-1-(甲基-d₃)-5-(2-氧代-2-((1,1,1-三氟丙-2-基)氨基)乙酰基)-1H-吡咯-3-甲酰胺



步骤 A: 氮气保护下, 向反应瓶中, 加入 *N,N*-二甲基甲酰胺(150 mL), 2,4-二甲基-1H-吡咯-3-羧酸乙酯(10.0 g), 碘甲烷-d₃ (10.4 g), 冰浴下分批加入钠氢 (2.857 g), 加毕后转至室温反应 1.5 h。反应结束后缓慢倒至 500 mL 冰水中淬灭, 乙酸乙酯 (2*300 mL) 萃取, 合并有机层, 饱和氯化钠水溶液洗, 无水硫酸钠干燥, 减压蒸除溶剂。反应混合物经硅胶柱色谱分离, 以 (石油醚: 乙酸乙酯= 50: 1), 制备得到 2,4-二甲基-1-(甲基-d₃)-1H-吡咯-3-羧酸乙酯 (9.7 g)。

¹H-NMR(500MHz, DMSO-d₆) : δ 6.44(s, 1H), 4.19(q, *J* = 7.0Hz, 2H), 2.39(s, 3H), 2.09(s, 3H), 1.25(t, *J* = 7.0Hz, 3H). MS (ESI+, [M+H]⁺) m/z: 185.1.

步骤 B: 氮气保护下, 向反应瓶中, 加入四氢呋喃 (100 mL), 2,4-二甲基-1-(甲基-d₃)-1H-吡咯-3-羧酸乙酯(9.50 g), 5-氨基-2-氟苯腈(8.7 g), 冰浴下缓慢滴加双(三甲基甲硅烷基)氨基锂 (21.5 g, 129 mL 四氢呋喃溶液), 加毕后转至室温反应 4.0 h。反应结束后缓慢倒至 600 mL 冰水中淬灭, 过滤, 滤饼用石油醚 (50 mL) 和乙酸乙酯 (50 mL) 混合溶剂打浆 16.0 h, 过滤, 滤饼真空干燥得到 *N*-(3-氰基-4-氟苯基)-2,4-二甲基-1-(甲基-d₃)-1H-吡咯-3-甲酰胺(10.2 g)。

¹H-NMR(500MHz, DMSO-d₆) : δ 9.65(s, 1H), 8.18(t, *J* = 3.5Hz, 1H), 7.93-7.96(m, 1H), 7.48(t, *J* = 9.0Hz, 1H), 6.49(s, 1H), 2.29(s, 3H), 2.10(s, 3H). MS (ESI-, [M-H]⁻) m/z: 273.3 .

步骤 C: (化合物 IV) 氮气保护下, 冰浴下, 向反应瓶中, 加入氧化锌(1.48 g), 氯草酸单乙酯(100 g), 搅拌 5 分钟后分批加入 *N*-(3-氰基-4-氟苯基)-2,4-二甲基-1-(甲基- d_3)-1*H*-吡咯-3-甲酰胺 (10.0 g), 加毕后转至室温反应 3.0 h。反应结束后缓慢倒入 400 mL 冰水中淬灭, 用二氯甲烷(2*300 mL)萃取, 合并有机层, 饱和氯化钠水洗, 无水硫酸钠干燥, 抽滤, 滤液减压旋蒸除去溶剂。反应混合物经硅胶柱色谱(二氯甲烷: 甲醇= 100: 1)分离, 得到 2-(4-((3-氰基-4-氟苯基)氨基甲酰基)-3,5-二甲基-1-(甲基- d_3)-1*H*-吡咯-2-基)-2-氧代乙酸乙酯(4.5 g)。

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, DMSO- d_6): δ 10.37(s, 1H), 8.21-8.20(m, 1H), 7.93(s, 1H), 7.53(t, J = 9.0Hz, 1H), 4.35(d, J = 7.5Hz, 2H), 2.36(s, 3H), 2.19(s, 3H), 1.32(t, J = 7.0Hz, 3H). MS (ESI $^+$, [M+Na] $^+$) m/z : 397.2 .

步骤 D: 向反应瓶中, 加入 2-(4-((3-氰基-4-氟苯基)氨基甲酰基)-3,5-二甲基-1-(甲基- d_3)-1*H*-吡咯-2-基)-2-氧代乙酸乙酯 (4.5 g), 四氢呋喃 (35 mL), 冰浴下, 缓慢滴加氢氧化锂一水合物(1.02 g)的水(50 mL)溶液, 加毕后转至室温反应 0.2 h。向反应液中加入水(40 mL), 二氯甲烷(50 mL), 分层, 弃去有机层, 水层用浓盐酸调 pH 至约 4, 过滤, 滤饼真空干燥, 得到 2-(4-((3-氰基-4-氟苯基)氨基甲酰基)-3,5-二甲基-1-(甲基- d_3)-1*H*-吡咯-2-基)-2-氧代乙酸(3.8 g)。

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, DMSO- d_6): δ 10.34(s, 1H), 8.21-8.19(m, 1H), 7.96-7.94(m, 1H), 7.52(t, J = 9.0Hz, 1H), 2.35(s, 3H), 2.27(s, 3H). MS (ESI $^+$, [M+H] $^+$) m/z : 347.1 .

步骤 E: 氮气保护及冰浴下, 向反应瓶中, 加入 *N*, *N*-二甲基甲酰胺(50 mL), 2-(4-((3-氰基-4-氟苯基)氨基甲酰基)-3,5-二甲基-1-(甲基- d_3)-1*H*-吡咯-2-基)-2-氧代乙酸(3.8 g), 2-(7-氧化苯并三氮唑)-*N,N,N',N'*-四甲基脲六氟磷酸酯(5.4 g), (*S*)-1,1,1-三氟丙-2-胺盐酸盐(1.96 g), 搅拌 2 分钟, 加入 *N,N*-二异丙基乙胺(3.2 g), 加毕后转至室温搅拌 4.0 h。向反应液中加入水(150 mL), 用乙酸乙酯(2*100 mL)萃取, 合并有机层, 用饱和氯化钠水洗, 无水硫酸钠干燥, 减压蒸除溶剂。反应混合物经硅胶柱色谱(二氯甲烷: 甲醇= 20: 1)分离, 得到 (*S*)-*N*-(3-氰基-4-氟苯基)-2,4-二甲基-1-(甲基- d_3)-5-(2-氧代-2-((1,1,1-三氟丙-2-基)氨基)乙酰基)-1*H*-吡咯-3-甲酰胺(3.95 g)。

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, DMSO- d_6): δ 10.32(s, 1H), 9.40(d, J = 9.0Hz, 1H), 8.20(t, J = 3.0Hz, 1H), 7.94(s, 1H), 7.52(t, J = 9.5Hz, 1H), 4.74-4.79(m, 1H), 2.36(s, 3H), 2.21(s, 3H), 1.31(d, J = 7.0Hz, 3H). MS (ESI $^+$, [M+H] $^+$) m/z : 442.1 .

实验例 1. 体外活性研究

1.1 体外细胞 HBV DNA 抑制活性

取处于指数生长期状态良好的 HepG2.2.15 或 HepAD38 细胞一瓶, 加入 5mL PBS 清洗一遍, 加入 3 mL 胰酶。室温消化 5min, 弃掉 2mL 胰酶后再放入细胞培养箱中消化 10min, 不时取出显微镜下观察(是否为单个圆形, 细胞间无粘连), 加入 10 mL 完全培养基终止消化。吹打成单细胞悬液后, 取 10 μ L 细胞悬液使用细胞计数仪计数, 完全培养基进行稀释, 调整细胞密度至 1×10^5 个/mL。使用排枪接种于 24 孔板上(24 孔板提前使用 50 μ g/mL Collagen I 溶液包被), 1mL/孔, 置恒温 CO₂ 培养箱中培养 48h。

使用完全培养基将 DMSO 溶解的不同化合物稀释, 2 倍梯度, 共 10 个浓度, 进行化合物加样, 每 72h 更换含化合物的新鲜培养基, 化合物处理细胞 6 天。吸去上清后, 每孔加入 300 μ L 裂解液(10mM Tris-HCl, 1mM EDTA, 1% NP-40), 室温放置裂解 10min 后, 提取 DNA, 用实时荧光定量 PCR 仪测定胞内病毒衣

壳中 HBV DNA，根据 Ct 值计算抑制率，四参数法计算 EC50 值。结果如表 1 及表 2 所示。

1.2 体外细胞毒性

取处于指数生长期状态良好的 HepG2.2.15 或 HepAD38 细胞一瓶，加入 5mL PBS 清洗一遍，加入 2 mL 胰酶。放入细胞培养箱中进行消化，不时取出显微镜下观察，待细胞刚脱落时，弃掉 1mL 胰酶，仅仅留下残液，放入 37℃培养箱中消化 8-15min，取出在显微镜下观察细胞(是否为单个圆形，细胞间无粘连)，加入 5mL MEM 培养基进行细胞重悬。使用细胞计数仪计数，完全培养基进行稀释，调整细胞密度至 2×10^5 个/mL。使用排枪接种于 96 孔板上(96 孔板提前使用 50μg/mL Collagen I 溶液包被)，100μL/孔，置恒温 CO₂ 培养箱中培养 24h，给药处理，每隔 3 天，更换含化合物的新鲜培养基，对照孔加不含药物的 DMSO 浓度为 0.5%的培养基，并设普通培养基的对照孔，给药处理 6 天后，加 CCK-8，10μL/孔，1-2h 后酶标仪 450nm 处检测其吸光值，计算抑制率，并计算 CC50。结果如表 3 所示。

表 1 及表 2，其中 A 表示 $EC_{50} \leq 10 \text{ nM}$ ，B 表示 $10 \text{ nM} < EC_{50} \leq 50 \text{ nM}$ ，C 表示 $50 \text{ nM} < EC_{50} \leq 100 \text{ nM}$ 。

表 1. HepAD38 细胞中抗 HBV 活性实验结果

实施例编号	EC50	实施例编号	EC50	实施例编号	EC50
1	B	6	B	11	A
2	A	7	A	12	A
3	C	8	A	13	A
4	B	9	A	14	B
5	B	10	B	15	A
20	B	26	C	32	A
21	B	27	B	34	B
22	B	28	B	35	A
23	A	29	A	36	A
24	A	30	B	37	A
25	A	31	A	50	C
38	A	45	B	54	B
39	A	46	B	55	B
42	B	47	A	60	A

表 2. HepG2.2.15 细胞中抗 HBV 活性实验结果

实施例编号	EC50	实施例编号	EC50	实施例编号	EC50
1	B	12	A	23	A
2	A	15	B	24	A
6	B	16	A	25	A
7	B	17	B	26	C
8	A	20	C	27	B
9	B	21	C	29	B
11	A	22	B	30	A
38	A	45	A	54	A
39	A	46	A	55	B
42	A	47	A		

表 3

细胞	CC50(μM)	实施例编号
HepAD38	>100	1、2、6、7、8、9、11、12、15、16、17、21、22、23、24、25、26、27、29、30

HepG2.2.15	>100	1、6、7、8、9、11、12、17、21、22、23、24、25、26、27、29、30、39、42
------------	------	---

1.3 CYP450 酶诱导研究

500 μL 最终的温孵体系中, 含 50 μL 肝微粒体(蛋白浓度: 0.2 mg/mL), 1 μL 混合的 CYP450 特异性底物(CYP1A2、CYP 2B6、CYP 2C9、CYP2C19、CYP 2D6、CYP 3A4), 398 μL PBS 缓冲液(PH7.4), 1 μL 特异性阳性抑制剂(阳性对照组)或受试化合物(乙腈配制), 50 μL NADPH+ MgCl_2 。每个 CYP450 亚型做 2 份, 每份 0.5 mL。每管先配好总体积为 450 μL 的底物和酶的混匀液及 NADPH 分别在 37 $^{\circ}\text{C}$ 预温孵 5 min 后, 加入 50 μL NADPH+ MgCl_2 混合溶液反应, 于 30min 取出 50 μL 用含内标的冰乙腈 300 μL 终止反应。另外平行做 2 份空白组各 500 μL , 不加 NADPH, 作为阴性对照组。

样品前处理: 50 μL 温孵样品, 加入 300 μL 含内标的冰乙腈沉淀, 涡旋震荡 5 min 后, 离心(12000 rpm, 4 $^{\circ}\text{C}$)10 min。吸取上清液 75 μL , 加入 75 μL 超纯水, 稀释混匀, 1 μL 进样分析。结果见表 4。

表 4

实施例编号	各亚型 IC ₅₀ (μM)					
	3A4	2D6	2C19	2C9	2B6	1A2
12	>200	223.5	60.0	79.7	145.6	46.4
25	76.0	120	24.86	16.63	61.14	228.9

1.4 血浆蛋白结合试验

血浆样品配制: 分别吸取 495 μL 相应种属(小鼠、大鼠、犬、猴及人)的空白血浆, 加入 5 μL 相应受试化合物溶液或阳性对照, 即得血浆样品溶液, 使化合物血浆药物浓度分别为 1 μM 、10 μM (乙腈配制)。

预处理好的透析膜置于高通量平衡透析装置中, 吸取 100 μL 血浆样品溶液及 PBS 缓冲液, 分别加到透析膜的两侧(样品侧及缓冲液侧)(n=3), 用贴膜将平衡装置封好后, 放入 37 $^{\circ}\text{C}$ 温孵过夜(100rpm), 达到透析平衡后, 分别从样品侧及缓冲液侧吸取 50 μL 样品, 用含内标的冰乙腈终止反应。

样品前处理: 50 μL 血浆侧样品, 加入 450 μL 含内标的冰乙腈沉淀, 涡旋震荡 5 min 后, 离心(12000 rpm, 4 $^{\circ}\text{C}$)10 min。吸取上清液 75 μL , 加入 75 μL 超纯水稀释混匀, 1 μL 进样分析; 50 μL PBS 侧样品, 加入 250 μL 含内标的冰乙腈沉淀, 涡旋震荡 5 min 后, 离心(12000 rpm, 4 $^{\circ}\text{C}$)10 min。吸取上清液 75 μL , 加入 75 μL 超纯水稀释混匀, 2 μL 进样分析。结果见表 5。

表 5

实施例编号	浓度	结合率 (%)				
		人	大鼠	小鼠	犬	猴
12	1 μM	94.0	82.0	75.3	85.9	90.7
	10 μM	93.7	79.2	74.5	85.9	90.6
25	1 μM	92.9	79.5	76.5	87.0	87.4
	10 μM	92.2	77.0	74.7	86.8	85.6

实验例 2 体外肝微粒体稳定性

300 μL 最终的温孵体系中, 含 30 μL 肝微粒体(蛋白浓度: 0.15 mg/mL), 30 μL NADPH+ MgCl_2 , 3 μL 底物(乙腈配制), 237 μL PBS 缓冲液。每个种属做 2 份, 每份 0.3 mL。每管先配好总体积为 270 μL 的底物及酶的混匀液, 和 NADPH 分别在 37 $^{\circ}\text{C}$ 预温孵 5 min 后, 加入 30 μL NADPH+ MgCl_2 混合溶液反应, 分别于 0、10、30、60min 取出 50 μL 用含内标的冰乙腈 300 μL 终止反应。

样品前处理: 50 μL 温孵样品, 加入 300 μL 含内标地西洋的冰乙腈沉淀, 涡旋震荡 5 min 后, 离心(12000 rpm, 4 $^{\circ}\text{C}$)10 min。吸取上清液 75 μL 至 96 孔板中用 75 μL 超纯水稀释混匀, 进样 0.5 μL , 进行 LC-MS/MS 分析。结果见下表 6-1、6-2、6-3。

表 6-1 体外人肝微粒体稳定性

实施例编号	60min 剩余量(%)	实施例编号	60min 剩余量(%)
1	69	12	78.8
6	79.1	29	99.6
7	83.8	42	102
8	70.6	45	73

表 6-2 体外大鼠肝微粒体稳定性

实施例编号	60min 剩余量(%)	实施例编号	60min 剩余量(%)
1	44	12	65.0
6	74.9	17	44.9
7	70.5	25	52.0
8	52.0	29	88.7
11	56.8	42	85.3
45	47		

表 6-3 体外小鼠肝微粒体稳定性

实施例编号	60min 剩余量(%)	实施例编号	60min 剩余量(%)
6	55	17	47.4
7	81.6	25	50.8
11	47.7	29	99.2
12	67.1	42	61.9

实验例 3 在 pH 7.4 的 PBS 缓冲液中溶解度

1000μL 最终的体系中，含 990μL pH7.4 的 PBS 缓冲液，10 μL 受试化合物(乙腈配制)。放入 25℃静置 16h 后离心(12000 rpm，室温)10 min，取出 20 μL 上清液，用含内标(地西泮 20ng/mL)的乙腈 400μL 终止反应。吸取上清液 30 μL，加入 150μL50%乙腈水稀释混匀，0.5μL 进样分析。结果见表 7。

表 7

实施例编号	溶解度(μM)	实施例编号	溶解度(μM)
2	22.1	9	9.6
6	81.8	11	7.5
7	19.8	12	8.1
8	80.9	15	4.9

实验例 4：体内动物药效

4.1 AAV 小鼠模型评价抗病毒效果

取 6-8 周龄雄性 C57BL/6 小鼠，按照 1×10^{11} vg 剂量，尾静脉注射 rAAV8-1.3HBV 病毒(adr 亚型)至 C57BL/6 小鼠体内。注射病毒第 2、4 周，小鼠眼眶采血，分离血清，测定血清中 HBeAg 和 HBsAg 表达水平以及 HBV DNA 拷贝数，判断模型构建成功与否。结合血清学 HBeAg、HBsAg 和 HBV DNA 的定量检测结果，挑选出的小鼠各自 HBV DNA 表达水平都大于 1×10^4 IU/mL，HBeAg 大于 1×10^3 NCU/mL 和 HBsAg 大于 1×10^3 ng/mL。小鼠进行分组，设空白对照组、溶媒对照组、受试物组。每组小鼠以灌胃方式连续给药 2-3 周，每日 1 次。实验过程中，隔周分别眼眶采血，分离血清，荧光定量 PCR 方法检测 DNA 含量。

表 8 血清中 HBV DNA 下降水平(log10)(给药 24 天，给药剂量 30mpk)

实施例编号	第 7 天	第 14 天	第 21 天	第 28 天
12	2.42	3.46	5.08	2.48
25	1.16	1.76	2.89	1.28

4.2 HDI 小鼠模型评价抗病毒效果

取 6-8 周龄雄性 C57BL/6 小鼠，将纯化的重组质粒 pHBV1.3(10μg)溶解在 PBS 中，每只小鼠注射体积约为其体重的 10%，通过尾静脉在 3-8s 内注射到小鼠体内。注射质粒 24h 后眼眶取血检测血清 HBV DNA，挑选出模型小鼠血清 DNA 均一的进行分组，设空白对照组、溶媒对照组、受试物组。每组小鼠以灌胃方式连续给药 6 天，每日 1 次，剂量为 30 mg/kg。分别于注射后的 1、3、5、7 天取小鼠血清，第 7 天处死小鼠取肝组织样本，荧光定量 PCR 方法检测小鼠血清和肝脏中 HBV DNA 拷贝数。结果见表 9。

表 9

实施例编号	第 5 天血清中 HBV DNA 下降水平(log10)
12	2.17
25	1.73

实验例 5 体内药物代谢动力学

5.1 小鼠体内药物代谢动力学(PK)研究

ICR 小鼠，体重 18~20 g，适应 3~5 天后，随机分组，每组 3 只，按 30mg/kg 剂量分别灌胃系列化合物。

受试动物(ICR 小鼠)给药前禁食 12h，给药后 4h 给食物，实验前后和实验过程中均自由饮水。

灌胃给药后，于眼眶取血 0.1 mL 左右，EDTA-K₂ 抗凝后，30min 内于 4℃，4000rpm 条件下离心 10min 分离血浆。收集全部血浆后立即于-20℃保存待测。

吸取 20μL 待测血浆样品和标曲样品，加入 200μL 含内标(地西洋 20mg/mL)的乙腈溶液，振荡混匀 5min，12000rpm 离心 10min，取上清 75μL，加入 75μL 超纯水稀释，混匀，吸取 1μL 用于 LC/MS/MS 测定。结果见表 10 及表 11。

表 10

实施例编号	给药方式	剂量 (mg/kg)	血浆 AUC _(0-8h) (ng/mL)	肝脏 AUC _(0-8h) (ng/g)	肝血比
25	po	30	37732	315435	8.36

注：取血时间点为 0.25h、3h、8h

表 11

实施例编号	给药方式	剂量 (mg/kg)	血浆 AUC _(0-6h) (ng/mL)	肝脏 AUC _(0-6h) (ng/g)	肝血比
13	po	30	1759	5834	3.32

注：取血时间点为 0.25h、1h、6h

5.2 大鼠体内药物代谢动力学(PK)研究

SD 大鼠，体重 180~220 g，适应 3~5 天后，随机分组，每组 3 只，按 20mg/kg 剂量分别灌胃系列化合物。

受试动物(SD 大鼠)给药前禁食 12h，给药后 4h 给食物，实验前后和实验过程中均自由饮水。

给药后，于 0min、15min、30min、1h、2h、4h、6h、8h、10h、24h、30h、48h 于眼眶取血 0.2 mL 左右，EDTA-K₂ 抗凝后，30min 内于 4℃，4000rpm 条件下离心 10min 分离血浆。收集全部血浆后立即于-20℃保存待测。

吸取 50μL 待测血浆样品和标曲样品，加入 500μL 含内标(地西洋 20mg/mL)的乙腈溶液，振荡混匀 5min，12000rpm 离心 10min，取上清 75μL，加入 75μL 超纯水稀释，混匀，吸取 1μL 用于 LC/MS/MS 测定。结果见表 12。

表 12

实施例编号	12
-------	----

给药方式及剂量	IV 5mg/kg	PO 20mg/kg
T _{1/2} (h)	3.41	3.65
V _Z (mL/kg)	914	NA
Cl (mL/h/kg)	186	NA
C _{max} (ng/mL)	6274	5019
AUC _(0-48h) (ng*h/mL)	27082	62040
AUC _(0-∞) (ng*h/mL)	27146	62340
F (%)	NA	57%

NA 表示未检测

5.3 比格犬体内药物代谢动力学(PK)研究

比格犬，体重 9~11Kg，随机分为两组，每组 3 只，按 5mg/kg 剂量分别灌胃化合物 12。

受试动物(比格犬)给药前禁食 12h，给药后 4h 给食物，实验前后和实验过程中均自由饮水。

灌胃给药后，于 0min、15min、30min、1h、2h、4h、6h、8h、10h、24h、48、72h 于左前肢静脉采集全血 0.5 mL 左右于 EDTA-K2 抗凝的真空采血管内，30min 内于 4℃，4000rpm 条件下离心 10min 分离血浆。收集全部血浆后立即于-20℃保存待测。收集全部血浆后立即于-20℃保存待测。

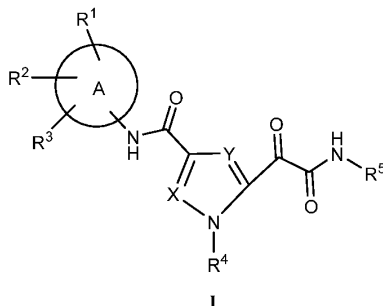
吸取 50μL 待测血浆样品和标曲样品，加入 500μL 含内标(地西洋 20mg/mL)的乙腈溶液，振荡混匀 5min，12000rpm 离心 10min，取上清 75μL，加入 75μL 超纯水稀释，混匀，吸取 1μL 用于 LC/MS/MS 测定。结果见表 13。

表 13

实施例编号	12
给药方式及剂量	PO 5mg/kg
T _{max} (h)	1.67
C _{max} (ng/mL)	1282
AUC _(0-72h) (ng*h/mL)	61881
AUC _(0-∞) (ng*h/mL)	162075
T _{1/2} (h)	105.2
MRT(0-t) (h)	32.9

权利要求书

1. 式I化合物、其立体异构体、互变异构体、几何异构体、溶剂化物、活性代谢物、水合物、前药或药学上可接受的盐，



其中，

X和Y各自独立地表示 CR^7 ，所述 R^7 独立地选自氢、 C_{3-4} 环烷基、-CN、氟、氯、溴或 C_{1-3} 烷基，所述 C_{1-3} 烷基任选地被一个或多个选自氟、氯、溴、 C_{1-6} 烷氧基、-OH、-NH₂或-CN的基团取代；

环A选自苯基或5-10元杂芳基；

R^1 、 R^2 和 R^3 各自独立地选自氢、氟、氯、溴、-CHF₂、-CH₂F、-CF₃、-CN、 C_{1-3} 烷基、-NH₂、 C_{3-4} 环烷基、-NHR^a或-NR^bR^c，其中 R^a 、 R^b 、 R^c 分别独立地选自-C(O) C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷基、-S(O)₂ C_{1-6} 烷基、5-10元杂芳基、 C_{6-10} 芳基、 C_{3-6} 环烷基或3-6元杂环烷基；

R^4 选自氢、 C_{1-3} 烷基或 C_{3-4} 环烷基；

R^5 选自 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、3-7元环烷基或3-7元杂环烷基，所述 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、3-7元环烷基或3-7元杂环烷基任选地被以下基团取代：卤素、3-4元环烷基、3-4元杂环烷基、-OR⁸、氧代、-CN、-C(O)OR⁸、-SO₂R⁸、-C(O)N(R⁸)₂或任选地被一个或多个氟、-CN或-OH取代的 C_{1-3} 烷基；

R^8 各自独立地选自氢或 C_{1-3} 烷基。

2. 如权利要求1所述的式I化合物、其立体异构体、互变异构体、几何异构体、溶剂化物、活性代谢物、水合物、前药或药学上可接受的盐，其中：

R^a 选自-C(O) C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷基、-S(O)₂ C_{1-3} 烷基、5-6元杂芳基、 C_{6-10} 芳基、 C_{3-6} 环烷基、或3-6元杂环烷基；

任选地， R^a 选自-C(O) C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷基、或-S(O)₂ C_{1-3} 烷基；

任选地， R^a 选自-C(O)CH₃、或-S(O)₂CH₃。

3. 如权利要求1或2所述的式I化合物、其立体异构体、互变异构体、几何异构体、溶剂化物、活性代谢物、水合物、前药或药学上可接受的盐，其中：

R^b 、 R^c 各自独立地选自-C(O) C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷基、-S(O)₂ C_{1-3} 烷基、5-6元杂芳基、 C_{6-10} 芳基、 C_{3-6} 环烷基、或3-6元杂环烷基；

任选地， R^b 、 R^c 各自独立地选自-C(O) C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷基、或-S(O)₂ C_{1-3} 烷基。

4. 如权利要求1-3中任一项所述的式I化合物、其立体异构体、互变异构体、几何异构体、溶剂化物、活性代谢物、水合物、前药或药学上可接受的盐，其中：

X和Y各自独立地表示 CR^7 ，所述 R^7 独立地选自氢、氟、氯、溴或 C_{1-3} 烷基，所述 C_{1-3} 烷基任选地被一个或多个选自氟或 C_{1-3} 烷氧基的基团取代；

任选地， R^7 独立地选自氢、氟、氯、溴或任选地被一个或多个甲氧基取代的 C_{1-3} 烷基；

任选地， R^7 独立地选自氢、氟、氯、溴、-CH₂OCH₃或甲基；

任选地, R^7 独立地选自氢、氯、溴或甲基。

5. 如权利要求 1-3 中任一项所述的式 I 化合物、其立体异构体、互变异构体、几何异构体、溶剂化物、活性代谢物、水合物、前药或药学上可接受的盐, 其中 X 和 Y 各自独立地表示 CR^7 , 所述 R^7 独立地选自氢、C3-4 环烷基、-CN、氟、氯、溴或任选地被一个或多个氟取代的 C1-3 烷基;

任选地, R^7 独立地选自氢、氟、氯、溴或任选地被一个或多个氟取代的 C₁₋₃ 烷基;

任选地, R^7 独立地选自氢、氟、氯、溴或 C₁₋₃ 烷基;

任选地, R^7 独立地选自氢、氟、氯、溴或甲基。

6. 如权利要求 1-5 中任一项所述的式 I 化合物、其立体异构体、互变异构体、几何异构体、溶剂化物、活性代谢物、水合物、前药或药学上可接受的盐, 其中:

环 A 选自苯基、5 元杂芳基、6 元杂芳基、7 元杂芳基、8 元杂芳基、9 元杂芳基或 10 元杂芳基;

任选地, 环 A 选自苯基或 6 元杂芳基;

任选地, 环 A 选自苯基或吡啶基;

任选地, 环 A 选自苯基;

任选地, 环 A 的定义中出现的所述杂芳基含有 1 或 2 个 N 原子。

7. 如权利要求 1-6 中任一项所述的式 I 化合物、其立体异构体、互变异构体、几何异构体、溶剂化物、活性代谢物、水合物、前药或药学上可接受的盐, 其中:

R^1 、 R^2 和 R^3 各自独立地选自氢、氟、氯、溴、-CHF₂、-CH₂F、-CF₃、-CN、C₁₋₃ 烷基、-NH₂ 或 C₃₋₄ 环烷基;

任选地, R^1 、 R^2 和 R^3 各自独立地选自氢、氟、氯、溴、-CHF₂、-CH₂F、-CF₃、-CN、C₁₋₃ 烷基或 C₃₋₄ 环烷基;

任选地, R^1 选自氢、氟、氯、-CHF₂、-CN、-CF₃ 或甲基;

任选地, R^1 选自氢或氟。

8. 如权利要求 1-7 中任一项所述的式 I 化合物、其立体异构体、互变异构体、几何异构体、溶剂化物、活性代谢物、水合物、前药或药学上可接受的盐, 其中:

R^2 选自氢、氟、氯或溴;

任选地, R^2 选自氢或氟。

9. 如权利要求 1-8 中任一项所述的式 I 化合物、其立体异构体、互变异构体、几何异构体、溶剂化物、活性代谢物、水合物、前药或药学上可接受的盐, 其中:

R^3 选自氢、氟、氯、-CHF₂、-CN、-CF₃、甲基、-NH₂ 或 -NHR^a;

任选地, R^3 选自氢、氟、氯、-CHF₂、-CN、-CF₃、甲基、-NH₂、-NHC(O)CH₃、或 -NHS(O)₂CH₃;

任选地, R^3 选自氢、氟、氯、-CHF₂、-CN、-CF₃、甲基或 -NH₂;

任选地, R^3 选自氢、氟、氯、-CN、甲基或 -NH₂。

10. 如权利要求 1-9 中任一项所述的式 I 化合物、其立体异构体、互变异构体、几何异构体、溶剂化物、活性代谢物、水合物、前药或药学上可接受的盐, 其中:

R^1 选自氢、氟、氯、-CHF₂、-CN、-CF₃ 或甲基, 并且 R^1 和 R^3 中的至少一个是氟或氢。

11. 如权利要求 1-9 中任一项所述的式 I 化合物、其立体异构体、互变异构体、几何异构体、溶剂化物、活性代谢物、水合物、前药或药学上可接受的盐, 其中:

R^1 和 R^3 中的一个选自氢或氟, 另一个选自氢、氟、氯、-CHF₂、-CN、-CF₃、甲基或 -NH₂;

任选地, R^1 和 R^3 中的一个为氢, 另一个选自氟、氯、 $-\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{CF}_3$ 或甲基;

任选地, R^2 选自氟、氯或溴, R^1 和 R^3 中的一个为氢, 另一个选自氢、氟、氯、 $-\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{CF}_3$ 或甲基;

任选地, R^2 为氟, R^1 和 R^3 中的一个为氢, 另一个选自氟、氯或 $-\text{CN}$;

任选地, R^2 为氟, R^1 为氢, R^3 为 $-\text{CN}$ 或氯;

任选地, R^2 选自氟, R^1 为氢, R^3 为 $-\text{CN}$ 。

12. 如权利要求1-11中任一项所述的式I化合物、其立体异构体、互变异构体、几何异构体、溶剂化物、活性代谢物、水合物、前药或药学上可接受的盐, 其中:

R^4 选自氢或 C_{1-3} 烷基;

任选地, R^4 为甲基或氢;

任选地, R^4 为甲基。

13. 如权利要求1-12中任一项所述的式I化合物、其立体异构体、互变异构体、几何异构体、溶剂化物、活性代谢物、水合物、前药或药学上可接受的盐, 其中:

R^5 选自 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基、3-6元环烷基或4-6元杂环烷基, 所述 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基、3-6元环烷基或4-6元杂环烷基任选地被以下基团取代: 卤素、3-4元环烷基、3-4元杂环烷基、 $-\text{OR}^8$ 、氧代、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^8$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^8$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^8)_2$ 或任选地被一个或多个氟、 $-\text{CN}$ 或 $-\text{OH}$ 取代的 C_{1-3} 烷基;

任选地, R^5 选自 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基、4-6元环烷基或4-6元杂环烷基, 其中所述 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基、4-6元环烷基或4-6元杂环烷基任选地被选自以下基团取代: 卤素、3-4元环烷基、3-4元杂环烷基、 $-\text{OR}^8$ 、氧代、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^8$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^8$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^8)_2$ 或任选地被一个或多个氟、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 取代的 C_{1-3} 烷基;

任选地, R^5 选自 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基、3-6元环烷基或4-6元杂环烷基, 所述 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基、3-6元环烷基或4-6元杂环烷基任选地被以下基团取代: 卤素、氧代、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^8$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^8)_2$ 或任选地被一个或多个氟或 OH 取代的 C_{1-3} 烷基;

任选地, R^5 选自 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基、3-6元环烷基或4-6元杂环烷基, 所述 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基、3-6元环烷基或4-6元杂环烷基任选地被以下基团取代: 卤素、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^8$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^8)_2$ 或任选地被一个或多个氟或 OH 取代的 C_{1-3} 烷基;

任选地, R^5 选自 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基、4-6元环烷基或4-6元杂环烷基, 其中 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基、4-6元环烷基或4-6元杂环烷基任选地被选自以下基团取代: 卤素、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^8$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^8)_2$ 或任选地被一个或多个氟或 OH 取代的 C_{1-3} 烷基;

任选地, R^5 选自 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 炔基、3-6元环烷基或4-6元杂环烷基, 所述 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 炔基、3-6元环烷基或4-6元杂环烷基任选地被选自以下基团取代: 卤素、氧代、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^8)_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^8$ 或任选地被一个或多个 OH 或氟取代的 C_{1-3} 烷基;

任选地, R^5 选自 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 炔基、3-6元环烷基或4-6元杂环烷基, 所述 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 炔基、3-6元环烷基或4-6元杂环烷基任选地被选自以下基团取代: 卤素、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^8)_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^8$ 或任选被 OH 或氟取代的 C_{1-3} 烷基;

任选地, R^5 选自 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 炔基、4-6元环烷基或4-6元杂环烷基, 其中 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 炔基、4-6元环烷基或4-6元杂环烷基任选地被选自以下基团取代: 卤素、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^8$ 或任选被 OH 取代的 C_{1-3} 烷基;

任选地, R^5 选自 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 炔基、3-6元环烷基或4-6元杂环烷基, 其中所述 C_{1-4} 烷基任选地被以下基团取代: 卤素、 $-\text{OH}$ 或 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^8$, 其中所述3-6元环烷基或4-6元杂环烷基任选地被以下基团取代: 氧代、 $-\text{OH}$ 、氟、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^8)_2$ 或任选被一个或多个 OH 或氟取代的 C_{1-3} 烷基;

任选地, R^5 选自 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 炔基、3-6元环烷基、4-6元杂环烷基, 其中所述 C_{1-4} 烷基任选地被以下基团取代: 卤素、-OH 或 $-C(O)OR^8$, 其中所述 3-6 元环烷基或 4-6 元杂环烷基任选地被以下基团取代: -OH、氟、 $-C(O)N(R^8)_2$ 或任选被 OH 或氟取代的 C_{1-3} 烷基;

任选地, R^5 选自 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 炔基、4-6 元环烷基、4-6 元杂环烷基, 其中 C_{1-4} 烷基任选地被选自以下基团取代: 卤素、-OH 或 $-C(O)OR^8$, 其中 4-6 元环烷基、4-6 元杂环烷基任选地被选自以下基团取代: -OH 或任选被 OH 取代的 C_{1-3} 烷基;

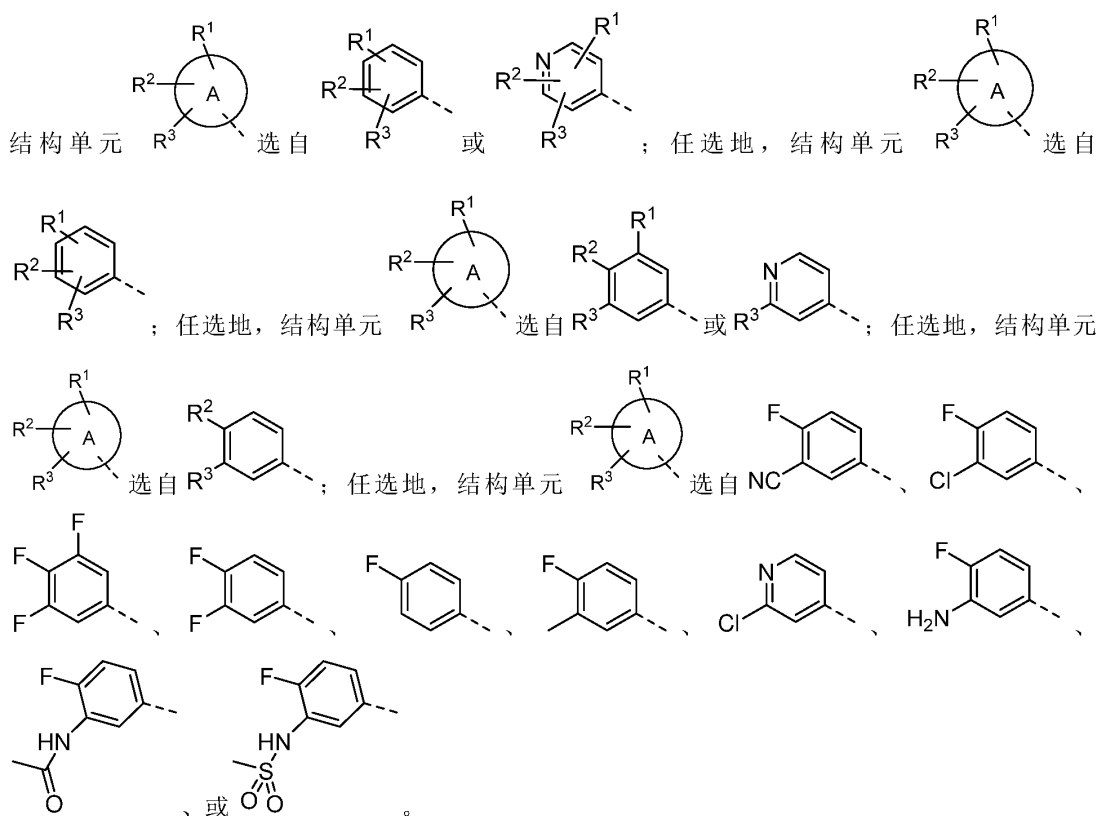
任选地, R^5 选自 C_{1-4} 烷基、 C_3 炔基、3-6 元环烷基或 4-6 元杂环烷基, 其中所述 C_{1-4} 烷基任选地被以下基团取代: 氟、-OH 或 $-C(O)OCH_3$, 其中所述 3-6 元环烷基或 4-6 元杂环烷基任选地被以下基团取代: 氧代、-OH、氟、 $-C(O)NHCH_3$ 或任选被一个或多个 OH 或氟取代的甲基;

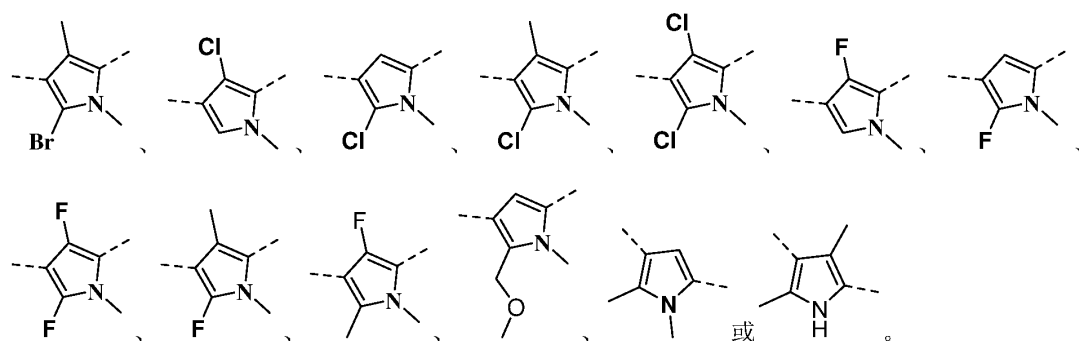
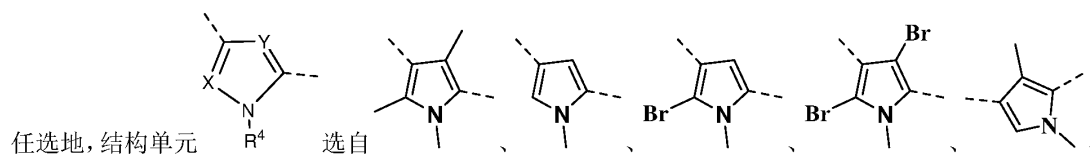
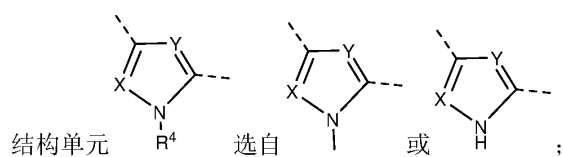
任选地, R^5 选自 C_{1-4} 烷基、 C_3 炔基、3-6 元环烷基、4-6 元杂环烷基, 其中所述 C_{1-4} 烷基任选地被以下基团取代: 氟、-OH 或 $-C(O)OCH_3$, 其中所述 3-6 元环烷基或 4-6 元杂环烷基任选地被以下基团取代: -OH、氟、 $-C(O)NHCH_3$ 或任选被 OH 或氟取代的甲基;

任选地, R^5 的定义中出现的所述杂环烷基含有 1 或 2 个选自 N、O 或 S 的杂原子。

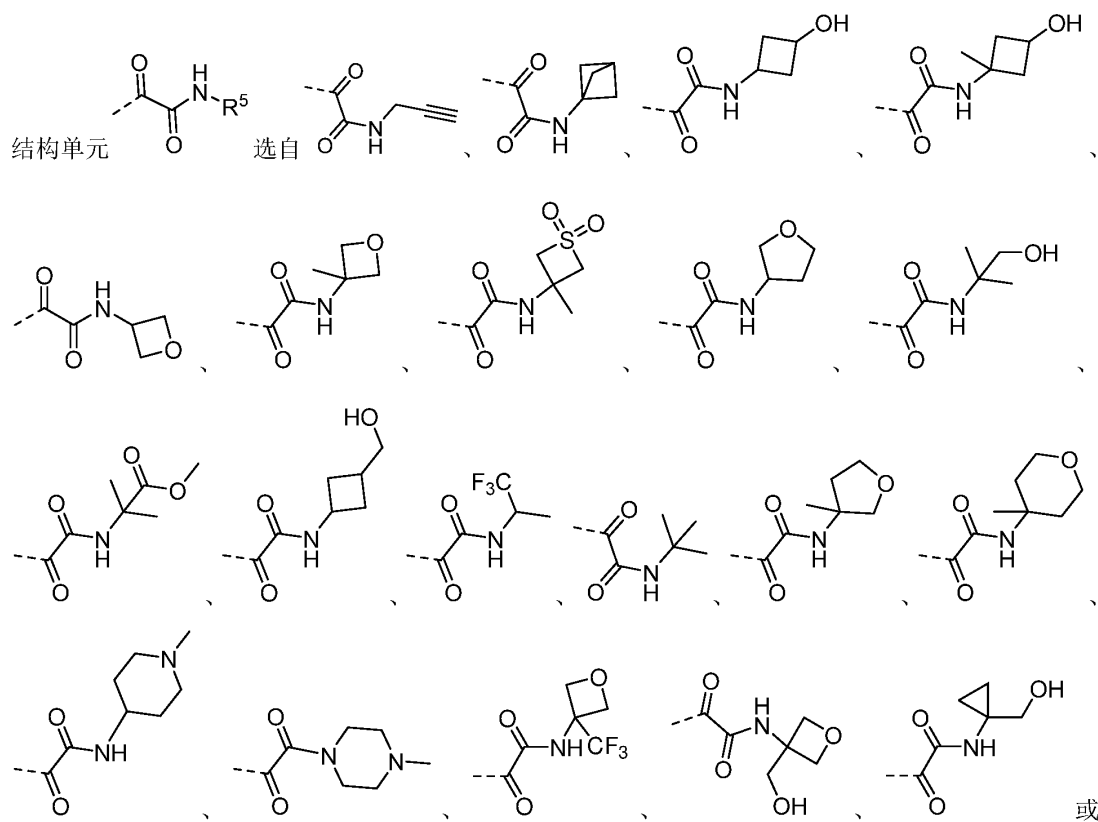
14. 如权利要求 1-13 中任一项所述的式 I 化合物、其立体异构体、互变异构体、几何异构体、溶剂化物、活性代谢物、水合物、前药或药学上可接受的盐, 其中 R^8 选自氢或甲基。

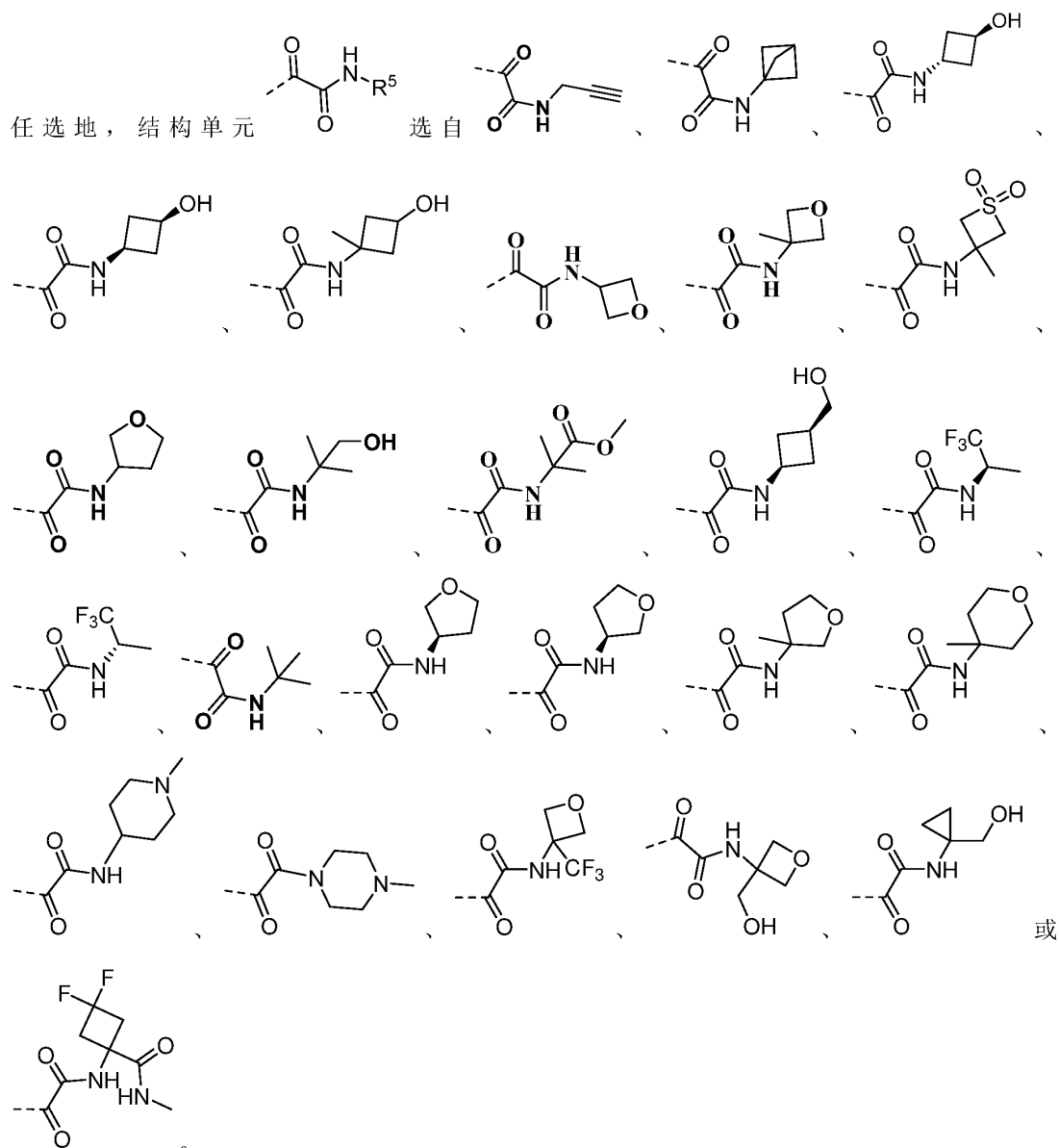
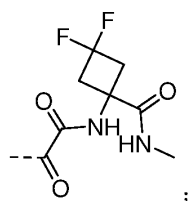
15. 如权利要求 1-14 中任一项所述的式 I 化合物、其立体异构体、互变异构体、几何异构体、溶剂化物、活性代谢物、水合物、前药或药学上可接受的盐, 其中:



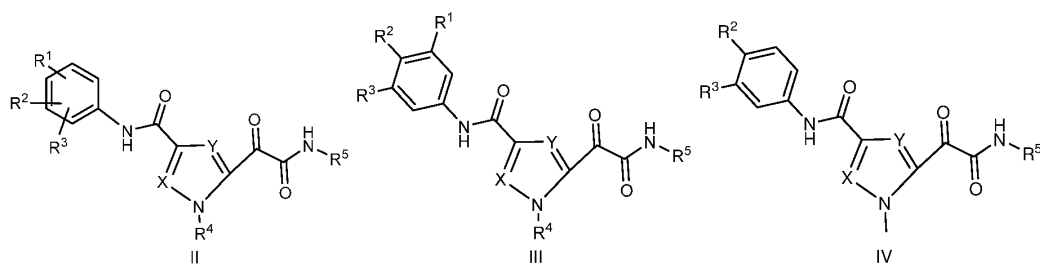


17. 如权利要求 1-16 中任一项所述的式I化合物、其立体异构体、互变异构体、几何异构体、溶剂化物、活性代谢物、水合物、前药或药学上可接受的盐, 其中:



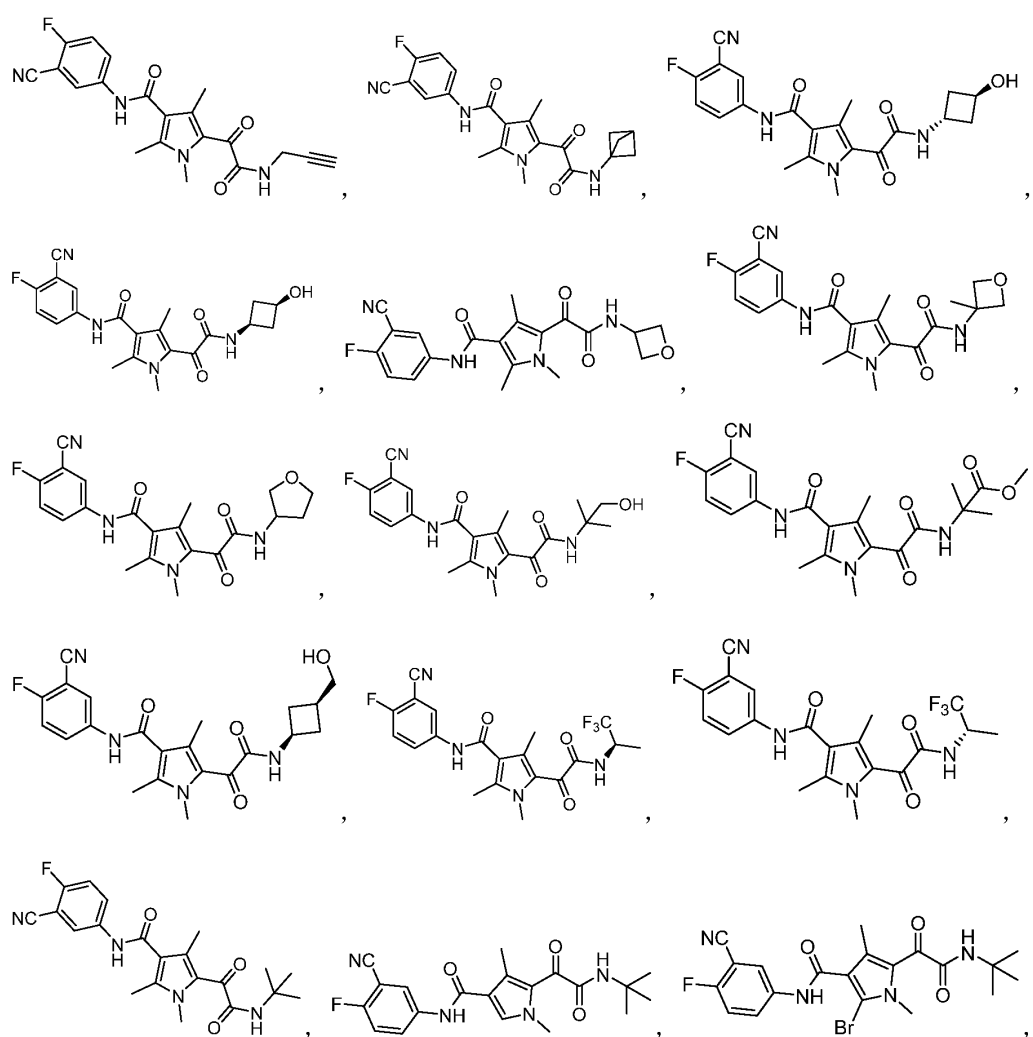


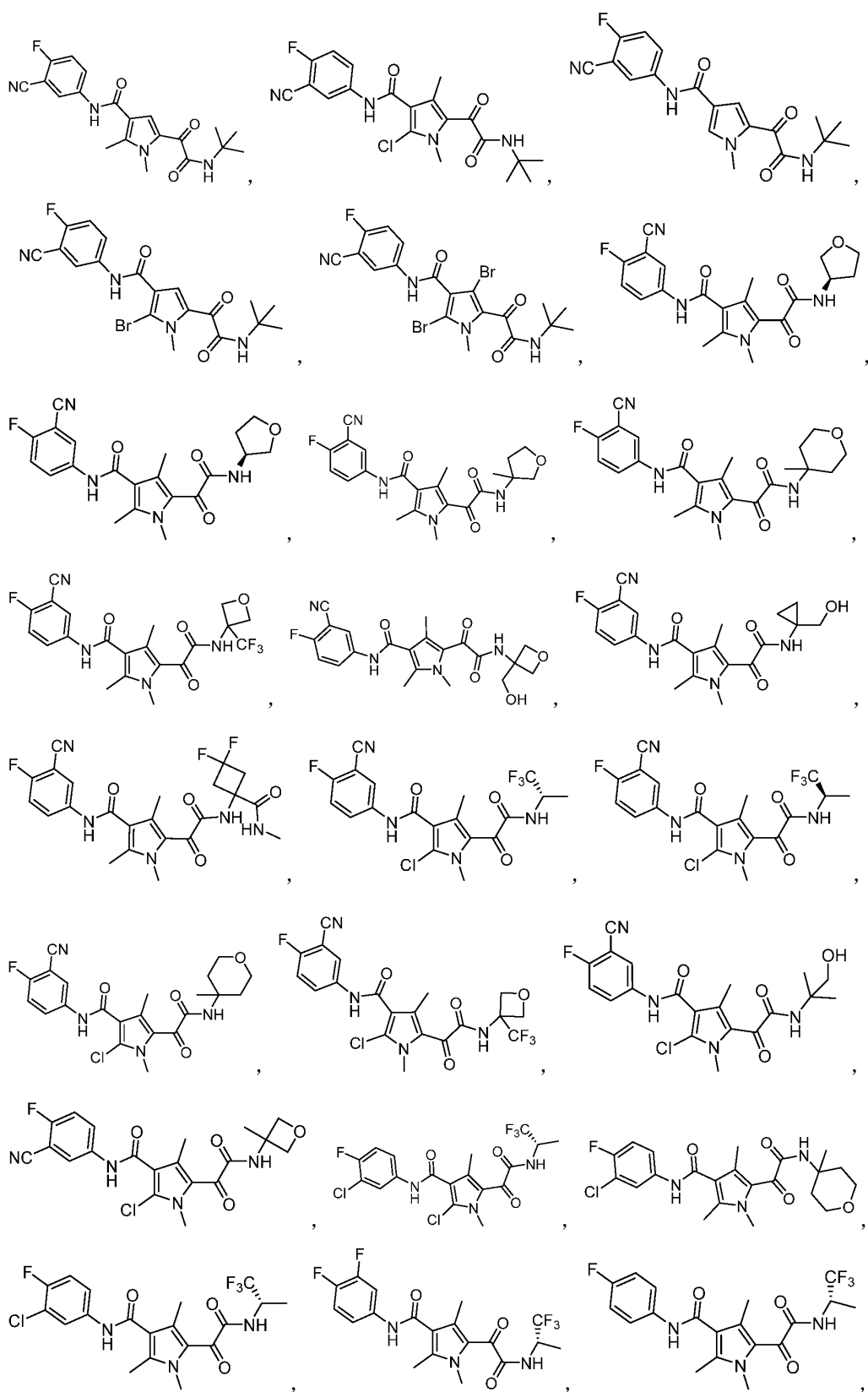
18. 如权利要求 1 所述的式 I 化合物、其立体异构体、互变异构体、几何异构体、溶剂化物、活性代谢物、水合物、前药或药学上可接受的盐，其中所述式 I 化合物、其立体异构体、互变异构体、几何异构体、溶剂化物、活性代谢物、水合物、前药或药学上可接受的盐选自式 II、式 III 或式 IV 化合物、其立体异构体、互变异构体、几何异构体、溶剂化物、活性代谢物、水合物、前药或药学上可接受的盐，

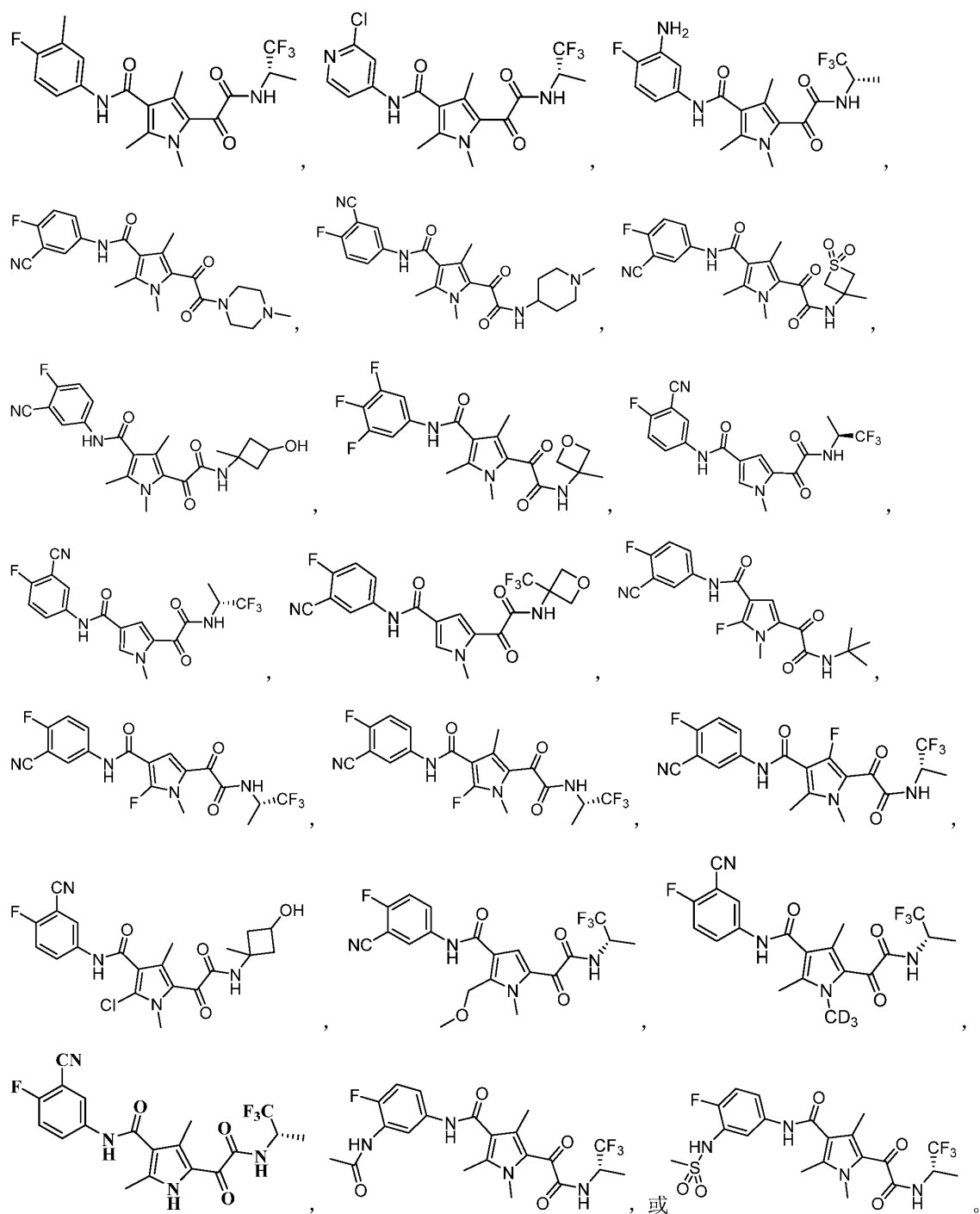


其中，R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、X、Y 的定义如权利要求 1 所述。

19. 以下化合物、其立体异构体、互变异构体、几何异构体、溶剂化物、活性代谢物、水合物、前药或药学上可接受的盐：







20. 药物组合物，其包含如权利要求 1-19 中任一项所述的化合物、其立体异构体、互变异构体、几何异构体、溶剂化物、活性代谢物、水合物、前药或药学上可接受的盐；任选地，所述药物组合物还包含药学上可接受的辅料。
21. 如权利要求 1-19 中任一项所述的化合物、其立体异构体、互变异构体、几何异构体、溶剂化物、活性代谢物、水合物、前药或药学上可接受的盐，或者如权利要求 20 所述的药物组合物在制备用于预防或者治疗受益于衣壳蛋白装配抑制的疾病的药物中的用途。