



(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 105658624 B

(45)授权公告日 2019.01.04

(21)申请号 201480058208.7

B.R.R.科斯特勒恩

(22)申请日 2014.10.22

P.J-M.B.拉博伊斯森

(65)同一申请的已公布的文献号  
申请公布号 CN 105658624 A

(74)专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司 72001

(43)申请公布日 2016.06.08

代理人 罗文锋 彭昶

(30)优先权数据  
13189880.1 2013.10.23 EP

(51)Int.Cl.

C07D 207/16(2006.01)

C07D 209/16(2006.01)

(85)PCT国际申请进入国家阶段日  
2016.04.22

A61P 31/20(2006.01)

A61K 31/445(2006.01)

(86)PCT国际申请的申请数据  
PCT/EP2014/072690 2014.10.22

A61K 31/40(2006.01)

C07D 405/12(2006.01)

(87)PCT国际申请的公布数据  
W02015/059212 EN 2015.04.30

(56)对比文件

WO 2013006394 A1,2013.01.10,

WO 2013096744 A1,2013.06.27,

CN 1390201 A,2003.01.08,

(73)专利权人 爱尔兰詹森科学公司  
地址 爱尔兰科克郡

审查员 李小宏

(72)发明人 K.范德克 G.Y.P.哈彻

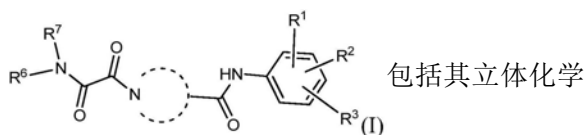
权利要求书2页 说明书34页

(54)发明名称

甲酰胺衍生物及其作为药物用于治疗乙型肝炎的用途

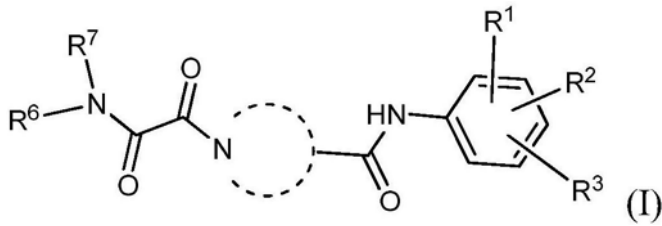
(57)摘要

具有化学式(I)的HBV复制抑制剂

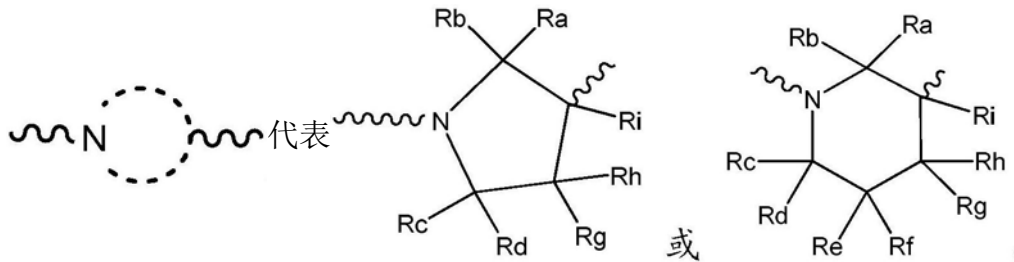


异构形式、和盐、水合物、溶剂化物,其中X、R<sup>1</sup>至R<sup>7</sup>具有如在此定义的含义。本发明还涉及用于制备所述化合物的方法、包含它们的药物组合物以及它们单独地或与其他HBV抑制剂相组合在HBV疗法中的用途。

1. 一种具有化学式 (I) 的化合物



或其立体异构体或互变异构形式, 其中:



Ra、Rb、Rc、Rd、Re、Rf和Rg各自独立地选自下组, 该组由以下各项组成: 氢和甲基;

Rh是氢;

Ri是氢;

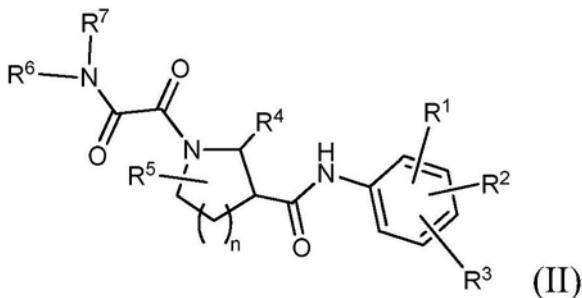
R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>和R<sup>3</sup>独立地选自下组, 该组由以下各项组成: 氢、氟、氯、溴、-CHF<sub>2</sub>、-CH<sub>2</sub>F、-CF<sub>3</sub>、-CN以及甲基;

R<sup>6</sup>选自下组, 该组由以下各项组成: C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基和任选地包含一个或多个各自独立地选自下组的杂原子的3-7元饱和环, 该组由以下各项组成: O、S和N, 该C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基或3-7元饱和环任选地被一个或多个选自下组的取代基取代, 该组由以下各项组成: 氟, 任选地被一个或多个氟、CN、OH取代的C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>烷基;

R<sup>7</sup>表示氢;

或其药学上可接受的盐。

2. 根据权利要求1所述的化合物, 具有化学式 (II)



或其立体异构体或互变异构形式, 其中:

n表示整数1或2;

R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>和R<sup>3</sup>独立地选自下组, 该组由以下各项组成: 氢、氟、氯、溴、-CHF<sub>2</sub>、-CH<sub>2</sub>F、-CF<sub>3</sub>、-CN以及甲基;

R<sup>4</sup>和R<sup>5</sup>独立地选自氢或甲基;

R<sup>6</sup>选自下组, 该组由以下各项组成: C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基和任选地包含一个或多个各自独立地选自下组的杂原子的3-7元饱和环, 该组由以下各项组成: O、S和N, 该C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基或3-7元饱和环

任选地被一个或多个选自下组的取代基取代,该组由以下各项组成:氟,任选地被一个或多个氟、-CN、OH取代的C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>烷基;

R<sup>7</sup>表示氢;

或其药学上可接受的盐。

3. 根据权利要求1或2所述的化合物,其中R<sup>1</sup>选自氢、氟、氯、-CHF<sub>2</sub>、-CN、-CF<sub>3</sub>或甲基。

4. 根据权利要求1至2中任一项所述的化合物,其中R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>和R<sup>3</sup>中的至少两个是氟、氯或溴。

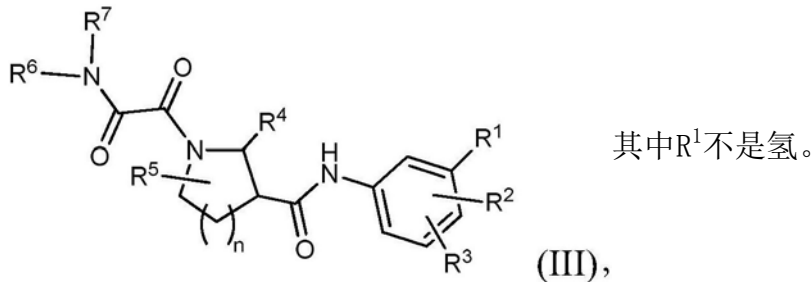
5. 根据权利要求2所述的化合物,其中R<sup>4</sup>是甲基。

6. 根据权利要求1至2中任一项所述的化合物,其中R<sup>6</sup>包含任选地包含一个氧的3-7元饱和环,该3-7元饱和环任选地被甲基取代。

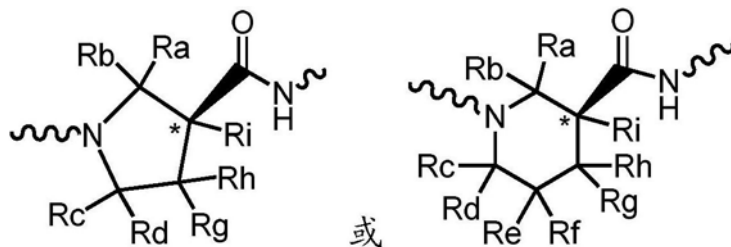
7. 根据权利要求1至2中任一项所述的化合物,其中R<sup>6</sup>是包含一个氧的4元或5元饱和环,该4元或5元饱和环任选地被甲基取代。

8. 根据权利要求1至2中任一项所述的化合物,其中R<sup>6</sup>是任选地被一个或多个氟取代的支链C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基。

9. 根据权利要求1至2中任一项所述的化合物,具有化学式 (III)



10. 根据权利要求1至2中任一项所述的化合物,其中原子(\*)的立体化学构型如下



11. 根据权利要求1至2中任一项所述的化合物,用于在预防或治疗哺乳动物体内的HBV感染中使用。

12. 一种药物组合物,包括根据权利要求1至10中任一项所述的化合物、以及药学上可接受的载体。

13. 根据权利要求1至10中任一项所述的化合物或根据权利要求12所述的药物组合物,与至少一种其他的抗HBV剂相组合。

## 甲酰胺衍生物及其作为药物用于治疗乙型肝炎的用途

### 背景技术

[0001] 乙型肝炎病毒 (HBV) 是嗜肝DNA病毒家族 (嗜肝DNA病毒科 (Hepadnaviridae)) 的一种包膜、部分双链DNA (dsDNA) 病毒。它的基因组包含4个重叠阅读框: 前核心/核心基因; 聚合酶基因; L、M以及S基因, 它们编码3种包膜蛋白; 以及X基因。

[0002] 在感染后, 该部分地双链的DNA基因组 (松环DNA; rcDNA) 在宿主细胞核中转变为共价闭环DNA (cccDNA) 并且该病毒mRNA进行转录。一旦被壳体化, 该前基因组RNA (pgRNA) (它还编码核心蛋白和Pol) 充当反转录的模板, 这种反转录在核衣壳中再生该部分地双链的dsDNA基因组 (rcDNA)。

[0003] HBV在亚洲和非洲的部分地区造成了流行病, 并且它在中国是地方性的。HBV已经在全世界感染了大约20亿人, 其中大约3.5亿人发展成了慢性传染病。该病毒引起疾病乙型肝炎并且慢性传染病与发展肝硬化和肝细胞癌的强烈增加的风险相关。

[0004] 乙型肝炎病毒的传播来源于暴露于传染性的血液或体液, 同时在血清中具有高效价DNA的慢性携带者的唾液、泪液以及尿液中检测到了病毒DNA。

[0005] 存在一种有效的并且被良好耐受的疫苗, 但是直接的治疗选择目前还限于干扰素以及以下抗病毒药: 替诺福韦、拉米夫定、阿德福韦、恩替卡韦以及替比夫定。

[0006] 另外, 杂芳基二氢嘧啶 (HAP) 在组织培养和动物模型中被鉴别为一种类别的HBV抑制剂 (韦伯 (Weber) 等人, 抗病毒研究 (Antiviral Res.) 54:69-78)。

[0007] 2013年1月10日公开的WO 2013/006394涉及有效对抗HBV的氨磺酰基-芳基酰胺。

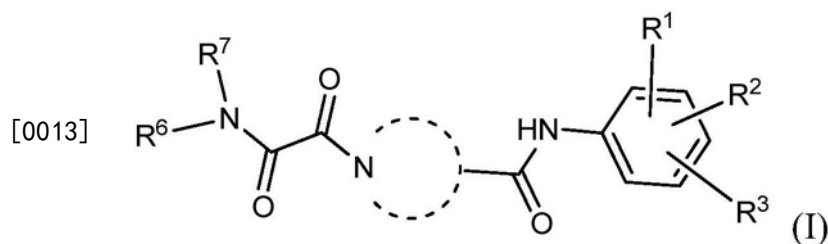
[0008] 2013年6月26日公开的WO/2013/096744涉及对抗HBV的活性化合物。

[0009] 在这些直接的HBV抗病毒药的问题中可能遇到的是毒性、致突变性、缺乏选择性、功效差、生物利用度差以及合成困难。

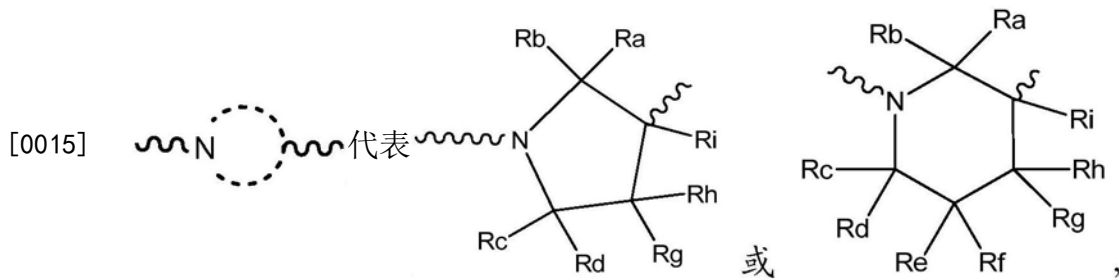
[0010] 对于额外的HBV抑制剂存在一种需要, 这些抑制剂可以克服至少一种这些不利条件或者这些抑制剂具有额外的优势, 如增加的效力或者一种增加的安全窗。

[0011] 发明说明

[0012] 本发明涉及一种具有化学式 (I) 的化合物



[0014] 或其一种立体异构体或互变异构形式, 其中:



[0016] Ra、Rb、Rc、Rd、Re、Rf和Rg各自独立地选自下组，该组由以下各项组成：氢和甲基；

[0017] Rh是氢；

[0018] Ri是氢；

[0019]  $R^1$ 、 $R^2$ 和 $R^3$ 独立地选自下组，该组由以下各项组成：氢、氟、氯、溴、 $-\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CN}$ 以及甲基；

[0020]  $R^6$ 选自下组，该组由以下各项组成： $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ 烷基和任选地包含一个或多个各自独立地选自下组的杂原子的3-7元饱和环，该组由以下各项组成：O、S和N，该 $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ 烷基或3-7元饱和环任选地被一个或多个选自下组的取代基取代，该组由以下各项组成：氟，任选地被一个或多个氟、 $-\text{CN}$ 、 $\text{OH}$ 取代的 $\text{C}_1$ - $\text{C}_3$ 烷基；

[0021]  $R^7$ 表示氢；

[0022] 或其一种药学上可接受的盐或溶剂化物。

[0023] 本发明进一步涉及一种药物组合物，该药物组合物包括一种具有化学式(I)的化合物，以及一种药学上可接受的载体。

[0024] 本发明还涉及具有化学式(I)的化合物用于作为一种药物，优选地用于在哺乳动物中在HBV感染的预防和治疗中使用。

[0025] 在另一个方面，本发明涉及一种具有化学式(I)的化合物和另一种HBV抑制剂的一种组合。

[0026] 定义

[0027] 作为基团或基团的一部分的术语“ $\text{C}_1$ - $\text{C}_3$ 烷基”或 $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ 烷基是指具有化学式 $\text{C}_n\text{H}_{2n+1}$ 的烃基，其中n是在1到3范围内的数字。倘若 $\text{C}_1$ - $\text{C}_3$ 烷基与另一个基团连接，那么它是指化学式 $\text{C}_n\text{H}_{2n}$ 。 $\text{C}_1$ - $\text{C}_3$ 烷基基团包括从1到3个碳原子，更优选地1到2个碳原子。 $\text{C}_1$ - $\text{C}_3$ 烷基包括具有在1与3个之间的碳原子的所有线性或支链烷基基团，并且由此包括如例如甲基、乙基、正丙基以及异丙基。

[0028] 作为一个基团或一个基团的一部分的 $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ 烷基定义了具有从1到4个碳原子的直链或支链饱和和烃基，如针对 $\text{C}_1$ - $\text{C}_3$ 烷基和丁基等定义的基团。


[0029] 作为一个基团或一个基团的一部分的 $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ 烷基、 $\text{C}_2$ - $\text{C}_6$ 烷基和 $\text{C}_3$ - $\text{C}_6$ 烷基定义了具有从1到6个碳原子、或从2到6个碳原子或从3到6个碳原子的直链或支链饱和和烃基，如针对 $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ 烷基和戊基、己基、2-甲基丁基等定义的基团。

[0030] 如在此使用的，术语“3-7元饱和环”意指具有3、4、5、6或7个碳原子的饱和环烃，并且对于环丙基、环丁基、环戊基、环己基和环庚基或者 $\text{C}_3$ -、 $\text{C}_4$ -、 $\text{C}_5$ -、 $\text{C}_6$ -或 $\text{C}_7$ -环烷基是通用的。此种饱和环任选地包含一个或多个杂原子，这样使得至少一个碳原子被选自N、O以及S，尤其选自N和O的杂原子替代。实例包括氧杂环丁烷、四氢-2H-吡喃基、哌啶基、四氢呋喃基、吗啉基、硫杂环戊烷1,1-二氧化物以及吡咯烷基。优选的是饱和的环状烃具有3或4个碳原子

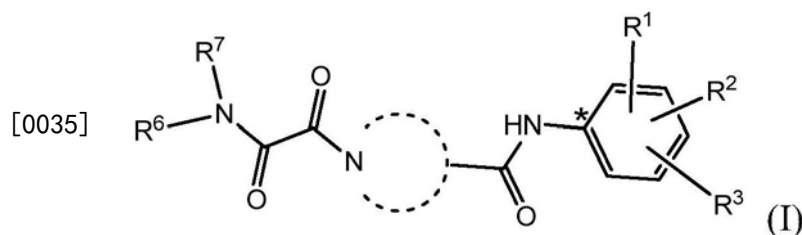
和1个氧原子。实例包括氧杂环丁烷和四氢呋喃基。

[0031] 术语卤基和卤素一般是氟、氯、溴或碘。优选的卤素是氟和氯。

[0032] 还应该注意的是在定义中使用的任何分子部分上的残基位置可以是在此类部分上的任何位置,只要它是化学稳定的。例如,吡啶基包括2-吡啶基、3-吡啶基以及4-吡啶基;戊基包括1-戊基、2-戊基以及3-戊基。

[0033] 用  指出的键表示所指出的片段与该分子的主要结构衔接。

[0034] 在苯基上指出的位置(例如邻位、间位和/或对位)是相对于将苯基连接到主结构上的键指出的。关于R<sup>1</sup>的位置的一个实例,任何位置是相对于连接到主结构的氮(\*)指出的:



[0036] 当任何变量(例如卤素或C<sub>1-4</sub>烷基)在任何组分中出现一次以上时,每一定义是独立的。

[0037] 为了治疗使用,具有化学式(I)的化合物的盐是其中平衡离子是药学上或生理学上可接受的那些。然而,例如在药学上可接受的具有化学式(I)的化合物的制备或纯化中,还可以发现具有非药学上可接受的平衡离子的盐的用途。所有的盐,不论是药学上可接受的还是不可接受的,均被包括在本发明的范围内。

[0038] 本发明的化合物能够形成的药学上可接受的或生理学上可耐受的加成盐形式可以使用适当的酸方便地制备,这些适当的酸如例如是无机酸,如氢卤酸,例如盐酸或氢溴酸;硫酸;半硫酸、硝酸;磷酸以及类似酸;或有机酸,如例如乙酸、天冬氨酸、十二烷基硫酸、庚酸、己酸、烟碱酸、丙酸、羟基乙酸、乳酸、丙酮酸、草酸、丙二酸、琥珀酸、马来酸、富马酸、苹果酸、酒石酸、柠檬酸、甲烷磺酸、乙烷磺酸、苯磺酸、对甲苯磺酸、环拉酸、水杨酸、对氨基水杨酸、双羟萘酸以及类似酸。

[0039] 相反地,可以通过用适当碱的处理将所述酸加成盐形式转化为游离碱形式。

[0040] 术语“盐”还包括本发明的化合物能够形成的水合物和溶剂加成形式。此类形式的实例是例如水合物、醇化物等。

[0041] 本发明化合物还可以按其互变异构形式存在。例如,酰胺(-C(=O)-NH-)基团的互变异构形式是亚氨基醇(-C(OH)=N-)。互变异构形式,虽然没有在此代表的结构式中明确指出,但是也旨在包括在本发明的范围之内。

[0042] 如在上文中使用的术语“本发明的化合物的立体化学异构形式”定义了由通过相同顺序的键键合的相同原子组成的但具有不可互换的不同三维结构的所有可能化合物,本发明的化合物可以具有这些特征。除非另外提及或指明,化合物的化学命名涵盖所述化合物可以具有的所有可能的立体化学异构形式的混合物。所述混合物可以包含所述化合物的基本分子结构的所有非对映异构体和/或对映异构体。处于纯形式的或彼此混合的本发明的化合物的所有立体化学异构形式旨在被涵盖在本发明的范围内。

[0043] 在此提到的化合物和中间体的纯的立体异构形式被定义为基本上不具有所述化合物或中间体的相同基本分子结构的其他对映异构或非对映异构形式的异构体。具体地说,术语‘立体异构纯’涉及具有至少80%立体异构过量(即,最少90%的一种异构体和10%的其他可能的异构体)到100%立体异构过量(即,100%的一种异构体并且没有其他异构体)的化合物或中间物,更尤其是具有90%到100%立体异构过量、甚至更尤其具有94%到100%立体异构过量并且最尤其具有97%到100%立体异构过量的化合物或中间物。应当以类似的方式理解术语‘对映异构纯’和‘非对映异构纯’,但是讨论中的分别是关于混合物中的对映异构过量以及非对映异构过量。

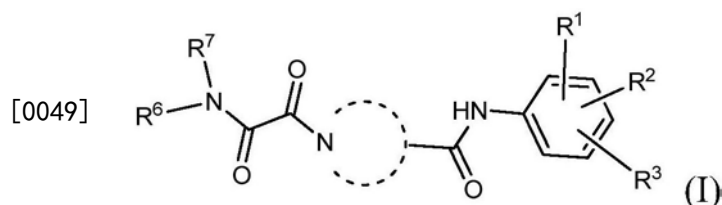
[0044] 本发明的化合物及中间体的纯的立体异构形式可以通过本领域已知的程序的应用来获得。例如,对映异构体可以通过用光学活性酸或碱使它们的非对映异构盐进行选择性的结晶而得以彼此分离。它们的实例是酒石酸、二苯甲酰基酒石酸、二甲苯甲酰基酒石酸以及樟脑磺酸。可替代地,可以通过使用手性固定相的色谱技术分离对映异构体。所述纯的立体化学异构形式还可以衍生自适当起始材料的相对应的纯的立体化学异构形式,其条件是反应立体特异性地发生。优选地,如果一种具体的立体异构体是所希望的,那么所述化合物将通过立体专一的制备方法得以合成。这些方法将有利地使用对映异构体纯的起始材料。

[0045] 可以通过常规方法分别地获得具有化学式(I)的非对映异构体形式。可以有利地采用的适当的物理分离方法是,例如,选择性结晶和色谱(例如柱色谱)。

[0046] 本发明还旨在包括存在于本发明化合物上的原子的所有同位素。同位素包括那些具有相同原子序数而具有不同质量数的原子。通过通用实例的方式并且在无限制的情况下,氢的同位素包括氘和氚。碳的同位素包括C-13和C-14。

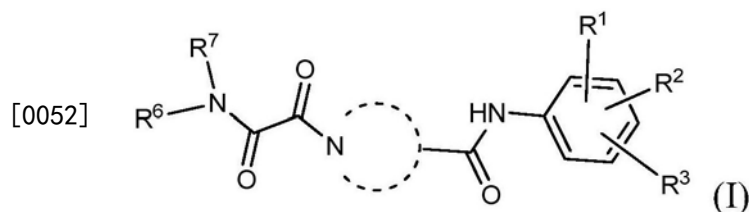
[0047] 发明详细说明

[0048] 每当在下文中使用,术语“具有化学式(I)的化合物”,

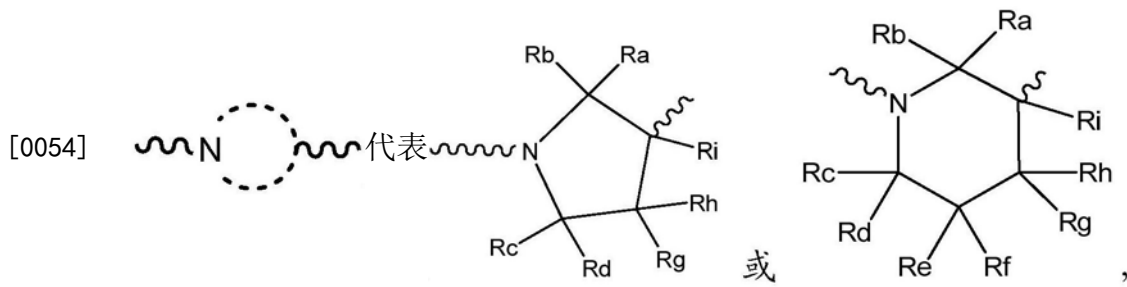


[0050] 或“本发明的化合物”或相似的术语意思是包括具有通式(I)、(II)、(III)的化合物、其盐、立体异构形式和外消旋混合物或任何亚组。

[0051] 在第一方面,本发明提供了具有化学式(I)的化合物



[0053] 或其一种立体异构体或互变异构形式,其中:



[0055] Ra、Rb、Rc、Rd、Re、Rf和Rg各自独立地选自下组，该组由以下各项组成：氢和甲基；

[0056] Rh是氢；

[0057] Ri是氢；

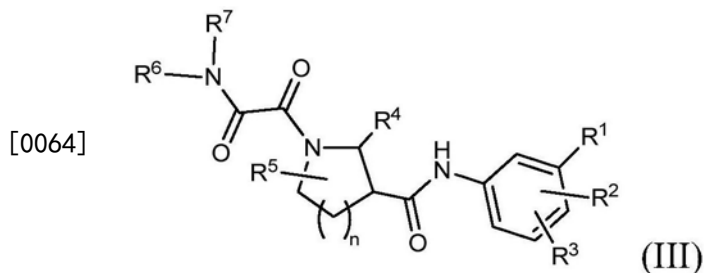
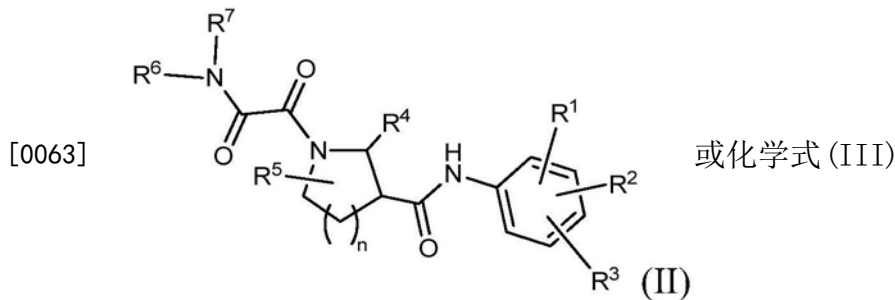
[0058] R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>和R<sup>3</sup>独立地选自下组，该组由以下各项组成：氢、氟、氯、溴、-CHF<sub>2</sub>、-CH<sub>2</sub>F、-CF<sub>3</sub>、-CN以及甲基；

[0059] R<sup>6</sup>选自下组，该组由以下各项组成：C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基和任选地包含一个或多个各自独立地选自下组的杂原子的3-7元饱和环，该组由以下各项组成：O、S和N，该C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基或3-7元饱和环任选地被一个或多个选自下组的取代基取代，该组由以下各项组成：氟，任选地被一个或多个氟、-CN、OH取代的C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>烷基；

[0060] R<sup>7</sup>表示氢；

[0061] 或其一种药学上可接受的盐或溶剂化物。

[0062] 在第二方面，本发明提供了具有化学式 (II) 的化合物



[0065] 或其一种立体异构体或互变异构形式，其中：

[0066] n表示整数1或2；

[0067] R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>和R<sup>3</sup>独立地选自下组，该组由以下各项组成：氢、氟、氯、溴、-CHF<sub>2</sub>、-CH<sub>2</sub>F、-CF<sub>3</sub>、-CN以及甲基；

[0068] R<sup>4</sup>和R<sup>5</sup>独立地选自氢或甲基；

[0069] R<sup>6</sup>选自下组，该组由以下各项组成：C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基和任选地包含一个或多个各自独立地选自下组的杂原子的3-7元饱和环，该组由以下各项组成：O、S和N，该C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基或3-7元饱和环任选地被一个或多个选自下组的取代基取代，该组由以下各项组成：氟，任选地被一个或多个氟、-CN、OH取代的C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>烷基；



或多个氟、-CN、OH取代的C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>烷基；

[0070] R<sup>7</sup>表示氢；

[0071] 或其一种药学上可接受的盐或溶剂化物。

[0072] 在第一实施例中，提供了具有化学式 (I)、(II) 或 (III) 的化学式，其中R<sup>6</sup>选自下组，该组由以下各项组成：C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基和任选地包含一个或多个各自独立地选自下组的杂原子的3-7元饱和环，该组由以下各项组成：O、S和N，该C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基或3-7元饱和环任选地被一个或多个选自下组的取代基取代，该组由以下各项组成：氟、C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>烷基、-CN、OH。

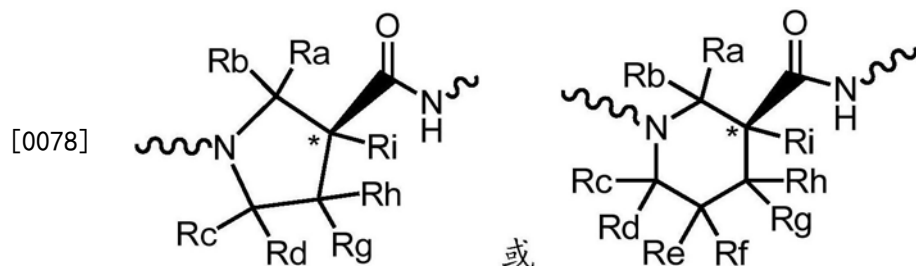
[0073] 在一个实施例中，提供了本发明的化合物，其中R<sup>1</sup>选自氢、氟、氯、-CHF<sub>2</sub>、-CN、-CF<sub>3</sub>或甲基。在一个另外的实施例中，R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>和R<sup>3</sup>中的至少两个是氟、氯或溴。在一个另外的实施例中，R<sup>1</sup>不是氢。

[0074] 在另一个实施例中，R<sup>4</sup>是甲基。

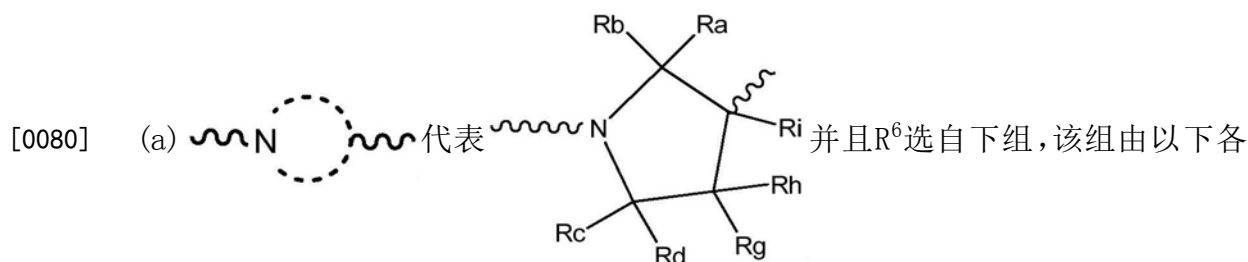
[0075] 在又一个实施例中，指出了根据本发明的化合物，其中R<sup>6</sup>包括任选地包含一个氧的3-7元饱和环，该3-7元饱和环任选地被甲基取代。优选地，R<sup>6</sup>是包含一个氧的4元或5元饱和环，该4元或5元饱和环任选地被甲基取代。

[0076] 在另一个实施例中，R<sup>6</sup>是任选地被一个或多个氟取代的支链C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基。

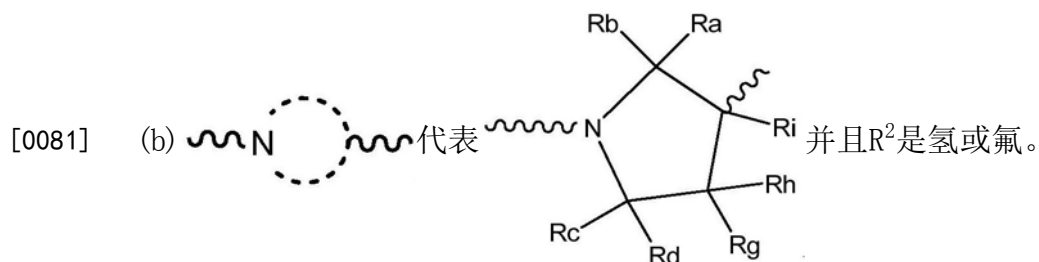
[0077] 提供了根据本发明的优选化合物，其中原子(\*)的立体化学构型如下



[0079] 本发明的另一个实施例涉及具有化学式 (I)、(II) 或 (III) 的那些化合物或其任何亚组，如在任何其他实施例中提及，其中适用以下限制中的一者或多者：



项组成：任选地被一个或多个氟取代的C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基；



[0082] (c) R<sup>1</sup>和R<sup>3</sup>独立地选自下组，该组由以下各项组成：氢、氟、氯、-CN以及甲基。

[0083] (d) R<sup>2</sup>是氢或氟并且R<sup>1</sup>和R<sup>3</sup>独立地选自下组，该组由以下各项组成：氢、氟、氯以及-CN。

[0084] (e) R<sup>6</sup>包括任选地被一个或多个氟取代的支链C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>烷基,或者其中R<sup>6</sup>包括C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>环烷基,其中该C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>环烷基被经一个或多个氟取代的C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>烷基取代。

[0085] 任何这些实施例的进一步组合也处于本发明的范围内。

[0086] 根据本发明的优选化合物是如在表1中提及的化合物1-35或其立体异构体或互变异构形式。

[0087] 在另一个方面,本发明涉及一种药物组合物,包括一种治疗或防治有效量的一种如在此指定的具有化学式(I)的化合物和一种药学上可接受的载体。这种背景下,一种预防有效量是足以预防处于被感染风险中的受试者的HBV感染的量。在这种背景下,一种治疗有效量是一种在已被感染的受试者中足以稳定HBV感染、减轻HBV感染、或根除HBV感染的量。在再另一个方面,本发明涉及一种制备一种如在此指定的药物组合物的方法,它包括将一种药学上可接受的载体与一种治疗或预防有效量的一种如在此指定的具有化学式(I)的化合物均匀混合。

[0088] 因此,可以将本发明的化合物或其任何子群配制为用于给药目的的不同的药用形式。作为适当的组合物,可以引用所有通常用于全身性给药的组合物。为了制备本发明的药物组合物,将一种有效量的特定化合物(任选地呈加成盐形式)作为活性成分与一种药学上可接受的载体组合在均匀掺合物中,该载体可以采用多种形式,取决于用于给药的所希望的制剂的形式。令人希望的是这些药物组合物处于适合于、特别是适合于经口服、直肠、经皮或经肠胃外注射给予的单位剂型。例如,在制备处于口服剂型的组合物中,可使用任何常见药物介质,在口服液体制剂(例如悬浮液、糖浆剂、酏剂、乳液以及溶液)的情况下,例如像水,二醇类、油类、醇类以及类似物;或在粉剂、丸剂、胶囊和片剂的情况下,固体载体如淀粉、糖、高岭土、润滑剂、粘合剂、崩解剂等。因为它们易于给药,片剂和胶囊代表最有利的口服单位剂型,在这种情况下采用固体药物载体。对于肠胃外组合物来说,载体通常将包括至少呈大部分的无菌水,但也可以包括其他成分例如以辅助溶解性。可以制备例如可注射溶液,其中载体包括生理盐水溶液、葡萄糖溶液或生理盐水与葡萄糖溶液的混合物。也可以制备可注射悬浮液,在该情况下可以采用适当的液体载体、助悬剂以及类似物。还包括预期在使用之前不久将其转化为液体形式制品的固体形式制品。在适合用于经皮给予的组合物中,该载体可任选地包括渗透增强剂和/或合适的润湿剂,可任选地与小比例的具有任何性质的合适添加剂组合,这些添加剂并不在皮肤上引入显著的有害作用。本发明的化合物还可以使用任何本领域已知的递送系统经由呈溶液、悬浮液或干粉形式的口腔吸入或吹入来给予。

[0089] 为了便于给药和剂量的均一性,将上述药物组合物配制成单位剂型是特别有利的。如在此所用的单位剂型是指适合作为单元剂量的物理离散单位,各单位含有预定量的活性成分,该预定量的活性成分经计算与所需药物载体相结合而产生所希望的治疗效果。此类单位剂型的实例是片剂(包括刻痕或包衣片剂)、胶囊、丸剂、栓剂、粉剂包、薄片、可注射溶液或悬浮液等,以及其分开的多种剂型。

[0090] 具有化学式(I)的化合物作为HBV复制循环的抑制剂是有活性的并且可以用于治疗和预防HBV感染或与HBV相关的疾病。后者包括进展性肝纤维化、导致肝硬化的炎症和坏死、末期肝病、以及肝细胞癌。

[0091] 由于它们的抗病毒特性,特别是它们抗HBV特性,具有化学式(I)的化合物或其任

何亚组在HBV复制循环的抑制中是有用的,具体地在感染HBV的温血动物的治疗中(具体地人类)以及用于HBV感染的预防方面是有用的。此外本发明涉及治疗被HBV感染或处于被HBV感染的风险的温血动物(具体地人类)的方法,所述方法包括给予治疗上有效量的具有化学式(I)的化合物。

[0092] 如在此指定的具有化学式(I)的化合物,可以因此被作为一种药物,具体地作为治疗或预防HBV感染的药物。作为药物的所述用途或治疗方法包括将有效对抗HBV感染相关病况的量或有效预防HBV感染的量全身性给药到HBV感染的受试者或易受HBV感染的受试者。

[0093] 本发明还涉及本发明的化合物在制造用于治疗或预防HBV感染的药剂中的用途。

[0094] 总体上,考虑的是抗病毒有效的日量将是约0.01mg/kg至约50mg/kg体重,或从约0.01mg/kg至约30mg/kg体重。可以适当地将所需剂量在全天中中以适当的时间间隔作为两个、三个、四个或更多个子剂量给予。所述子剂量可以配制为单位剂型,例如每单位剂型含有约1mg至约500mg、或约1mg至约300mg、或约1mg至约100mg、或约2mg至约50mg的活性成分。

[0095] 本发明还关注如在此指定的具有化学式(I)的化合物或其任何亚组与其他抗HBV剂的组合。术语“组合”还涉及一种产品或试剂盒,该产品和试剂盒包含(a)如以上指定的具有化学式(I)的化合物,以及(b)至少一种能够治疗HBV感染的其他的化合物(在此指作为抗HBV剂),作为用于同时、分开或顺序地用于HBV感染治疗的组合制剂。在一个实施例中,本发明关注具有化学式(I)的化合物或其任何亚组与至少一种抗HBV剂的组合。在一个具体实施例中,本发明关注具有化学式(I)的化合物或其任何亚组与至少两种抗HBV剂的组合。在一个具体实施例中,本发明关注具有化学式(I)的化合物或其任何亚组与至少三种抗HBV剂的组合。在一个具体实施例中,本发明关注具有化学式(I)的化合物或其任何亚组与至少四种抗HBV剂的组合。

[0096] 术语抗HBV剂还包括能够经由免疫调节治疗HBV感染的化合物。免疫调节剂的实例是干扰素- $\alpha$  (IFN- $\alpha$ )、聚乙二醇化干扰素- $\alpha$ 或先天免疫系统的刺激剂,如Toll样受体7和/或8激动剂。本发明的一个实施例涉及一种如在此指定的具有化学式(IA)的化合物或其任何亚组与一种免疫调节化合物(更确切地说一种Toll样受体7和/或8激动剂)的组合。

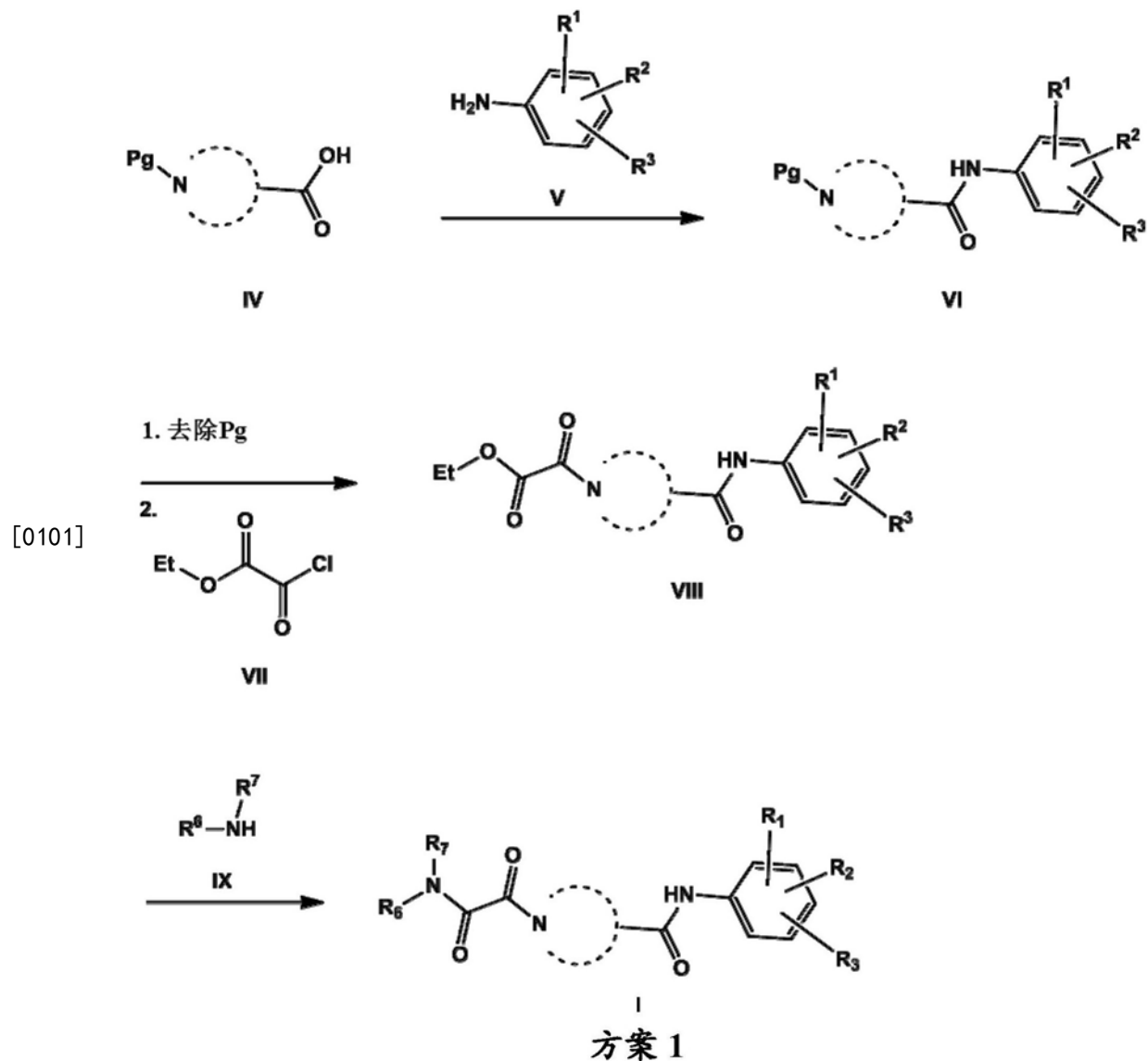
[0097] 先前已知的抗HBV剂(例如干扰素- $\alpha$  (IFN- $\alpha$ )、聚乙二醇化干扰素- $\alpha$ 、3TC、阿德福韦或其组合)与具有化学式(I)的化合物或其任何亚组的组合可以在组合疗法中用作一种药物。

[0098] 通用合成:

[0099] 在此通用合成部分中由 $R^{1,2,3}$ 、 $R^7$ 或 $R^6$ 表示的取代基意在包括在不对本领域普通技术人员造成过度负担的情况下适用于转化成根据本发明的任何 $R^{1,2,3}$ 或 $R^6$ 取代基的任何取代基或反应性物质。

[0100] 具有通式(I)的化合物的一种可能的合成被描述于方案1中。具有通式(IV)的经N-保护的(其中Pg是保护基)氨基酸可以选择性地与具有通式(V)的苯胺反应,例如通过将苯胺(V)添加至化合物(IV)与偶联剂(例如HATU)于一种非质子溶剂(例如二氯甲烷、DMF)、连同一种有机碱(例如三乙胺)中的混合物中,产生化合物(VI)。该保护基(Pg)可以随后根据已知的方法(例如对于boc基团,脱保护涉及添加一种强酸(像HCl)进行脱保护。将苄基保护基通过本领域技术人员已知的方法经由催化氢化去除,形成胺盐,在去除溶剂并添加碱

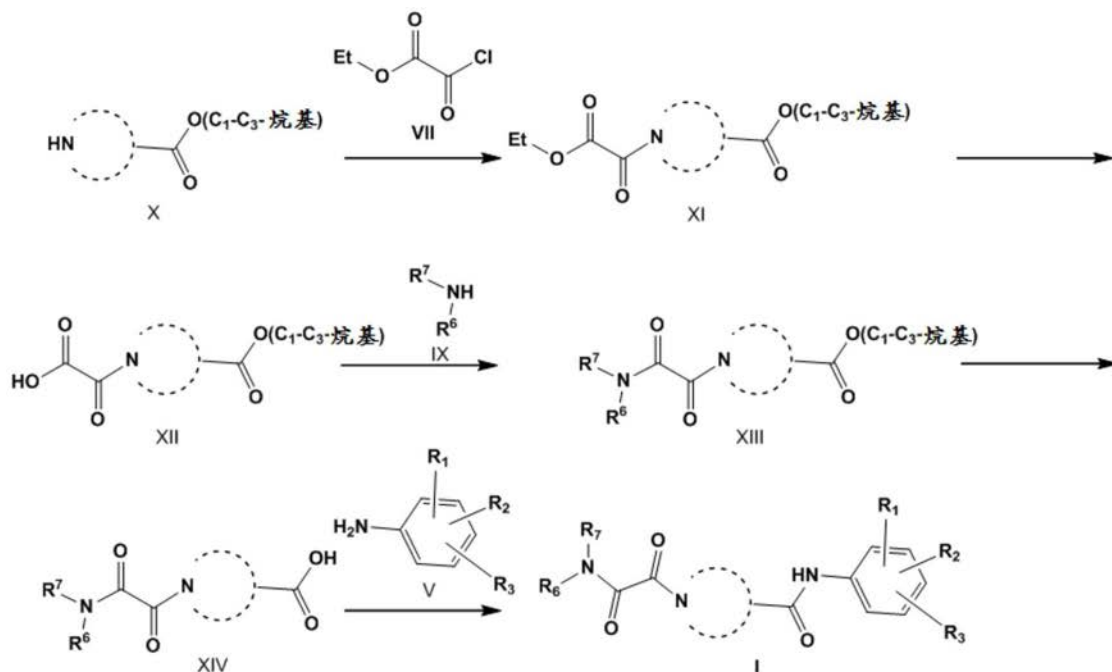
(例如二异丙基乙胺)之后,可以进一步采用一锅法将该胺盐与乙基乙二酰氯酯在降低的温度下在一种非质子溶剂(例如二氯甲烷)中进行反应,以提供类型(VIII)的化合物。然后将该(VIII)的酯基通过已知的方法(例如,添加一种水性碱)进行水解。采用一锅法,在降低pH并在减压下去除溶剂之后,产生新形成的酸。将该酸官能团通过使用一种偶联剂(例如HATU)在一种非质子溶剂(例如二氯甲烷、DMF)、连同一种有机碱(例如三乙胺)以及胺(IX)中转化成酰胺官能团,产生具有化学式(I)的化合物。可替代地,化合物(VIII)中的酯官能团可以经由与胺(IX)在封闭式容器中、或任选地在双(三甲基硅烷基)胺基锂存在下在0°C下在一种溶剂(像THF)中发生的反应而转化成酰胺。



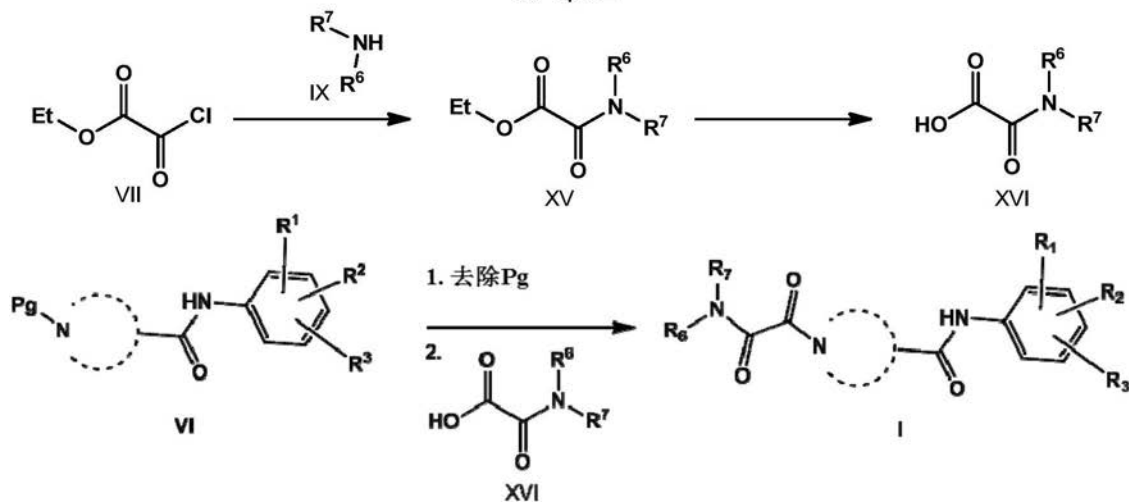
[0102] 方案2描述了具有通式I的化合物的另一个可能合成。将具有通式X的化合物与乙基乙二酰氯酯反应,产生一种具有通式XI的化合物。在选择性水解后,例如在一种碱(像NaOH)的存在下在0°C下在MeOH中,形成化合物XII。这种化合物可与具有通式IX的胺在一种偶联剂(例如HATU)的存在下在一种非质子溶剂(例如二氯甲烷、DMF)、连同一种有机碱(例如三乙胺)中进行偶联。可替代地,化合物XI可以通过与一种胺IX进行反应(例如在IX等于异丙胺的情况下,在EtOH中在60°C下)直接转化为具有通式XIII的化合物,导致具有化学式XIII的化合物的选择性形成。XIII的酯官能团的水解,产生一种具有通式XIV的化合物,该

化合物可以与具有通式V的胺例如在一种偶联剂(例如HATU)的影响下在一种非质子溶剂(例如二氯甲烷、DMF)、连同一种有机碱(例如三乙胺)中偶联,导致具有通式I的化合物的形成。

[0103]



### 方案 2



### 方案 3

[0104] 具有通式XVI的试剂可以从乙基乙二酰氯酯与一种具有通式IX的胺反应起始,随后进行酯水解来形成,如在方案3中所示。这种试剂XVI可以与一种例如在VI在偶联剂(例如HATU)的存在下在一种非质子溶剂(例如二氯甲烷、DMF)、连同一种有机碱(例如三乙胺)中进行脱保护后获得的胺偶联,产生一种具有通式I的化合物。

[0105] 通用程序LCMS方法

[0106] 使用LC泵、二极管阵列(DAD)或UV检测器以及如在对应的方法中所指定的柱进行高效液相色谱(HPLC)测量。如果必要的话,包括另外的检测器(参见以下方法表)。

[0107] 将来自柱的流带至配置有大气压离子源的质谱仪(MS)。设置调谐参数(例如扫描

范围、停留时间等) 以便获得允许鉴定化合物的标称单一同位素分子量 (MW) 的离子在熟练人员的知识内。使用适当的软件进行数据采集。

[0108] 通过其实验保留时间 ( $R_t$ ) 和离子描述化合物。如果未在数据表中不同地指定, 那么所报道的分子离子对应于  $[M+H]^+$  (质子化的分子) 和/或  $[M-H]^-$  (去质子的分子)。在该化合物不是直接可电离的情况下, 指定该加合物的类型 (即  $[M+NH_4]^+$ 、 $[M+HCOO]^-$  等)。所获得的所有结果均具有实验不确定性, 这通常与所使用方法相关。

[0109] 下文中, “SQD” 意指单四极检测器, “MSD” 质量选择性检测器, “RT” 室温, “BEH” 桥连乙基硅氧烷/二氧化硅杂化, “DAD” 二极管阵列检测器, “HSS” 高强度二氧化硅, “Q-ToF” 四极飞行时间质谱仪, “CLND” 化学发光氮检测器, “ELSD” 蒸发光扫描检测器,

[0110] LCMS方法

[0111] (以 mL/min 表示流量; 以  $^{\circ}C$  表示柱温度 (T); 以分钟表示运行时间)。所使用的仪器是沃特斯: Acquity<sup>®</sup> UPLC<sup>®</sup>-DAD 和 SQD。

[0112]

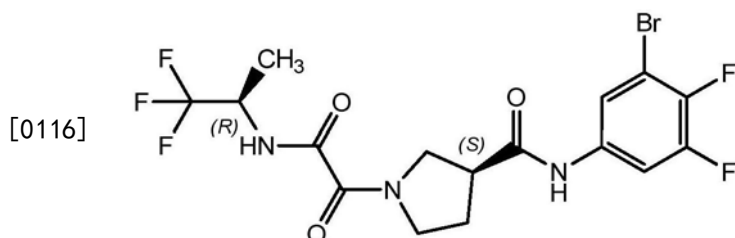
方法代码	柱	流动相	梯度	流量 ----- 柱温度	运行时间
A	沃特斯: BEH C18 (1.7 $\mu$ m, 2.1 x 50 mm)	A: 0.1% HCOOH + 5% CH <sub>3</sub> OH 于 H <sub>2</sub> O 中 B: CH <sub>3</sub> CN	从 95% A 开始, 2.5 min 后至 0% A, 0.5 min 后至 5% A	0.8 ----- 55	3
B	沃特斯: BEH C18 (1.7 $\mu$ m, 2.1 x 50 mm)	A: 10 mM CH <sub>3</sub> COONH <sub>4</sub> 于 95% H <sub>2</sub> O + 5% CH <sub>3</sub> CN 中 B: CH <sub>3</sub> CN	从 95% A 开始, 1.3 min 后至 5% A, 保持 0.7 min.	0.8 ----- 55	2
C	沃特斯: HSS T3 (1.8 $\mu$ m, 2.1 x 100 mm)	A: 10 mM CH <sub>3</sub> COONH <sub>4</sub> 于 95% H <sub>2</sub> O + 5% CH <sub>3</sub> CN 中 B: CH <sub>3</sub> CN	从 100% A 开始, 2.10 min 后至 5% A, 0.90 min 后至 0% A, 0.5 min 后至 5% A	0.8 ----- 55	3.5

[0113]

方法代码	柱	流动相	梯度	流量 ----- 柱温度	运行时间
D	沃特斯: HSS T3 (1.8 μm, 2.1*100 mm)	A: 10 mM CH <sub>3</sub> COONH <sub>4</sub> 于 95% H <sub>2</sub> O + 5% CH <sub>3</sub> CN B: CH <sub>3</sub> CN	从 100% A 开始, 2.10 min 后至 5% A, 0.90 min 后至 0% A, 0.5 min 后至 5% A	0.7 ----- 55	3.5

[0114] 化合物的合成:

[0115] 化合物1: (S)-N-(3-溴-4,5-二氟苯基)-1-(2-氧代-2-((R)-1,1,1-三氟丙烷-2-基)氨基)乙酰基)吡咯烷-3-甲酰胺



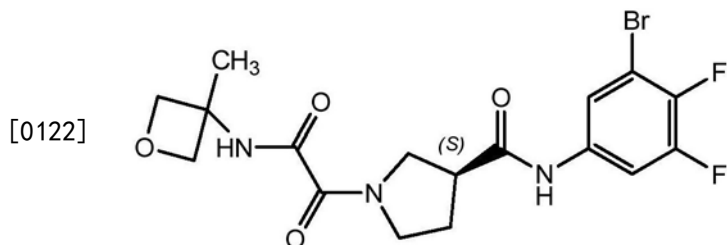
[0117] 步骤1. (S)-N-(3-溴-4,5-二氟苯基)吡咯烷-3-甲酰胺的合成。将N-Boc-(3S)-1-吡咯烷-3-甲酸[CAS 140148-70-5] (1g, 4.65mmol)、3-溴-4,5-二氟苯胺(0.96g, 4.65mmol)和HATU(2.12g, 5.58mmol)添加至CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(10mL)中。添加N,N-二异丙基乙胺(2.4mL, 13.9mmol)并且将所得混合物在室温下搅拌4小时。将该混合物用HCl(1M, 水性, 20mL)进行分配。分离有机层并且将溶剂在减压下去除。将粗品使用庚烷至乙酸乙酯的梯度经由硅胶柱色谱法进行纯化, 以提供一种油。随后的Boc脱保护HCl(6M于异丙醇中, 15h在室温下)提供了(S)-N-(3-溴-4,5-二氟苯基)吡咯烷-3-甲酰胺盐酸盐, 将其按照原样没有进一步纯化而用于下一步骤中。

[0118] 步骤2. (S)-乙基2-(3-((3-溴-4,5-二氟苯基)氨基乙酰基)吡咯烷-1-基)-2-氧代乙酸酯的合成。将(S)-N-(3-溴-4,5-二氟苯基)吡咯烷-3-甲酰胺盐酸盐(1.8g)、和三乙胺(1.47mL, 10.54mmol)在CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(20mL)中的混合物冷却至0℃。向此混合物中逐滴添加乙基乙二酰氯酯(0.65mL, 5.8mmol), 并且该反应混合物在0℃下搅拌一小时, 随后添加乙酸乙酯(100mL)。将有机层洗涤(1M HCl水溶液、NaHCO<sub>3</sub>水溶液、以及盐水), 经硫酸镁干燥, 将固体通过过滤去除并且将滤液的溶剂在减压下去除。将该粗中间体未经进一步纯化而按原样用于下一步骤中。

[0119] 步骤3. 在室温下, 将相应的乙酯使用氢氧化钠在乙醇中水解15分钟之后, 提供(S)-2-(3-((3-溴-4,5-二氟苯基)氨基乙酰基)吡咯烷-1-基)-2-氧代乙酸。将该反应混合物冷却至0℃。添加HCl(1M水溶液), 以使该混合物至大约pH 2。添加盐水(30mL)并且将该混合物用乙酸乙酯(3x50mL)分配。将这些有机层聚池, 用盐水(20mL)洗涤, 经硫酸钠干燥, 将这些固体通过过滤去除, 并且将溶剂在减压下去除, 以提供呈一种油的标题化合物。不进行进一步纯化。

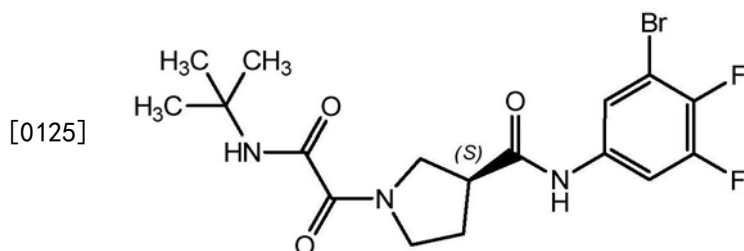
[0120] 步骤4. (S)-N-(3-溴-4,5-二氟苯基)-1-(2-氧代-2-((R)-1,1,1-三氟丙烷-2-基)氨基)乙酰基)吡咯烷-3-甲酰胺。允许将(S)-2-(3-((3-溴-4,5-二氟苯基)氨基)乙酰基)吡咯烷-1-基)-2-氧代乙酸(450mg)、HATU(0.499g,1.31mmol)、二异丙基乙胺(463mg,3.58mmol)、(R)-1,1,1-三氟-2-丙胺(135mg,1.19mmol)以及DMF(8mL)的混合物在室温下搅拌2小时。向该反应混合物中添加乙酸乙酯(100mL)。将有机层用1M HCl(水溶液)、碳酸氢钠(饱和水溶液)以及盐水洗涤。在减压下去除溶剂并且将粗品通过反向制备型HPLC(固定相:RP Vydac Denali C18-10 $\mu$ m,200g,5cm,流动相:0.25%NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>水溶液,CH<sub>3</sub>CN)纯化。将所希望的部分聚池,并且将溶剂在减压下去除以提供呈白色固体的化合物1。方法A,R<sub>t</sub>=1.63min,m/z=470.0(M-H)<sup>-</sup>,精确质量:471.0,<sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) $\delta$ ppm 1.30(d,J=7.0Hz,3H),1.97-2.31(m,2H),3.10-3.27(m,1H),3.39-3.96(m,4H),4.51-4.75(m,1H),7.57-7.80(m,2H),9.26(br.s.,1H),10.41(br.s.,1H)

[0121] 化合物2:(S)-N-(3-溴-4,5-二氟苯基)-1-(2-((3-甲基氧杂环丁烷-3-基)氨基)-2-氧代乙酰基)吡咯烷-3-甲酰胺。



[0123] 根据针对化合物1所描述的方法来制备化合物2,例外的是,在步骤4中,采用3-甲基氧杂环丁烷-3-胺代替(R)-1,1,1-三氟-2-丙胺。方法A,R<sub>t</sub>=1.44min,m/z=444.0(M-H)<sup>-</sup>,精确质量:445.0。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) $\delta$ ppm 1.46-1.57(m,6H),1.92-2.32(m,4H),3.08-3.24(m,2H),3.43(dt,J=12.3,7.5Hz,1H),3.49-3.61(m,2H),3.62-3.77(m,2H),3.78-3.90(m,2H),3.99(dd,J=11.8,7.6Hz,1H),4.25-4.37(m,4H),4.58-4.70(m,4H),7.55-7.86(m,4H),9.18(br.s.,2H),10.40(br.s.,2H),作为旋转异构体的混合物。

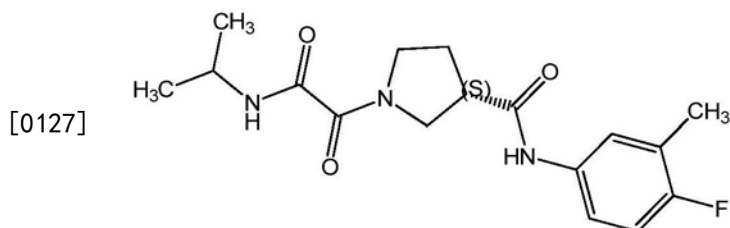
[0124] 化合物3:(S)-N-(3-溴-4,5-二氟苯基)-1-(2-(叔丁基氨基)-2-氧代乙酰基)吡咯烷-3-甲酰胺



根据针对化合物1所描述的方法来制备化合物3,例外的是,在步骤四中,采用2-甲基丙烷-2-胺代替(R)-1,1,1-三氟-2-丙胺。方法A,R<sub>t</sub>=1.63min,m/z=430.0(M-H)<sup>-</sup>,精确质量:431.1。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) $\delta$ ppm 1.24-1.36(m,9H),1.91-2.29(m,2H),3.06-3.25(m,1H),3.37-4.01(m,4H),7.60-7.80(m,2H),7.96-8.03(m,1H),10.39(br.s.,1H)。

[0126] 化合物4:(3S)-N-(4-氟-3-甲基苯基)-1-[[ (1-甲基乙基)氨基] (氧代)乙酰基]吡咯烷-3-甲酰胺



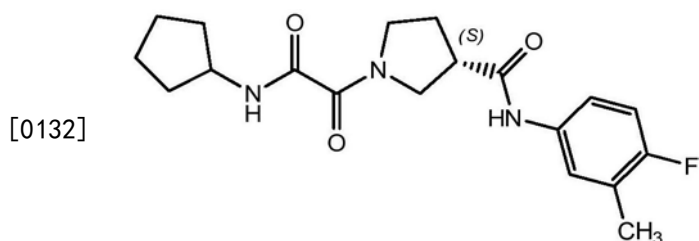


[0128] 步骤1. (S)-叔丁基3-((4-氟-3-甲基苯基)氨基甲酰基)吡咯烷-1-甲酸酯的制备。在室温下,将N-Boc-(3S)-1-吡咯烷-3-甲酸CAS [140148-70-5] (20g, 92.9mmol)、4-氟-3-甲基苯胺 (11.63g, 92.9mmol)、以及N,N-二异丙基乙胺 (48mL, 279mmol) 添加至CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (300mL)。以小部分添加HATU (42.4g, 111.5mmol) 并且将所得混合物在室温下搅拌15小时。将该混合物用HCl (1M, 水性, 20mL) 进行分配。分离有机层并且将溶剂在减压下去除。将粗品使用庚烷至乙酸乙酯的梯度经由硅胶柱色谱法进行纯化, 以提供一种油。随后Boc-脱保护HCl (6M于异丙醇中, 15小时在室温下) 提供了(S)-N-(4-氟-3-甲基苯基)吡咯烷-3-甲酰胺盐酸盐, 将其未经进一步纯化按照原样用于下一步骤中。

[0129] 步骤2. (S)-乙基2-(3-((4-氟-3-甲基苯基)氨基甲酰基)吡咯烷-1-基)-2-氧代乙酸酯的制备。将(S)-N-(4-氟-3-甲基苯基)吡咯烷-3-甲酰胺盐酸盐 (0.5g)、和三乙胺 (587mg, 5.80mmol) 在CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10mL) 中的混合物冷却至0℃。向此混合物中逐滴添加乙基乙二酰氯酯 (290mg, 2.13mmol), 并且将该反应混合物在0℃下搅拌一小时20分钟, 随后添加乙酸乙酯。将有机层洗涤 (1M HCl水溶液、NaHCO<sub>3</sub>水溶液、以及盐水), 经硫酸镁干燥, 将固体通过过滤去除并且将滤液的溶剂在减压下去除。将该粗中间体不经进一步纯化而用于下一个步骤。

[0130] 步骤3. (3S)-N-(4-氟-3-甲基苯基)-1-[[ (1-甲基乙基) 氨基] (氧代) 乙酰基] 吡咯烷-3-甲酰胺的制备。将(S)-乙基2-(3-((4-氟-3-甲基苯基)氨基甲酰基)吡咯烷-1-基)-2-氧代乙酸酯 (300mg) 溶解于乙醇 (8mL) 中并且向此中添加异丙胺 (211mg, 3.58mmol), 作为乙醇 (2mL) 中的溶液。3小时后, 添加异丙胺 (1mL, 11.64mmol)。将该反应混合物在室温下在封闭式容器中搅拌3天。在减压下去除溶剂并且将该粗品通过制备型HPLC (固定相: RP Vydac Denali C18, 10μm, 200g, 5cm, 流动相: 0.25% NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>水溶液, CH<sub>3</sub>CN) 纯化。将这些部分聚池, 并且将溶剂在减压下去除以提供呈白色固体的化合物4。方法A, Rt = 1.35min, m/z = 336.4 (M+H)<sup>+</sup>, 精确质量: 335.2。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δppm 1.02-1.16 (m, 12H), 1.93-2.20 (m, 4H), 2.18-2.22 (m, 6H), 3.04-3.24 (m, 2H), 3.40 (dt, J = 12.1, 7.7Hz, 1H), 3.48-3.60 (m, 2H), 3.60-3.72 (m, 2H), 3.73-3.85 (m, 2H), 3.85-4.01 (m, 3H), 6.97-7.14 (m, 2H), 7.33-7.43 (m, 2H), 7.46-7.61 (m, 2H), 8.44 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 10.02 (s, 1H), 10.05 (s, 1H), 作为旋转异构体的混合物。差示扫描量热法 (以10℃/min从30℃至300℃), 峰值: 137.99℃。

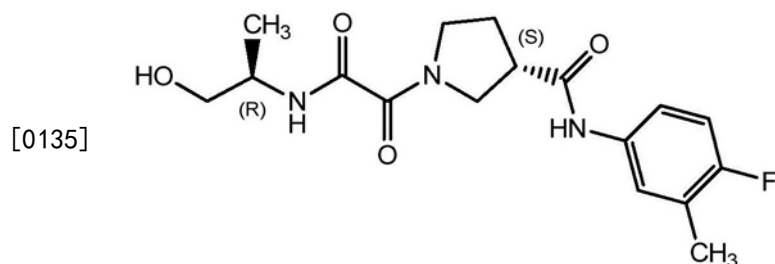
[0131] 化合物5: (S)-1-(2-(环戊基氨基)-2-氧代乙酰基)-N-(4-氟-3-甲基苯基)吡咯烷-3-甲酰胺。



[0133] 根据针对化合物4所描述的方法来制备化合物5, 例外的是在步骤3中采用环戊胺

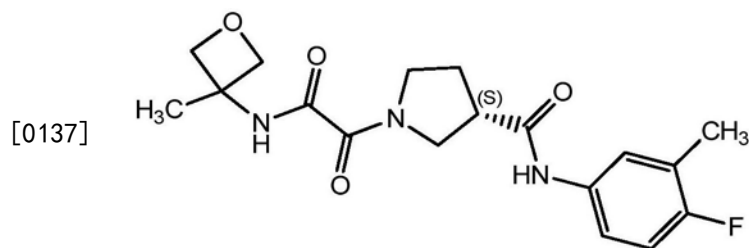
(10eq.) 代替异丙胺并且该反应在室温下的持续时间是两天代替三天。方法A,  $R_t = 1.49\text{min}$ ,  $m/z = 362.1 (M+H)^+$ , 精确质量: 361.2。 $^1\text{H NMR}$  (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta_{\text{ppm}}$  1.37-1.56 (m, 7H), 1.57-1.72 (m, 4H), 1.75-1.89 (m, 4H), 1.96-2.20 (m, 5H), 2.18-2.23 (m, 6H), 3.03-3.25 (m, 2H), 3.34-3.45 (m, 1H), 3.48-3.59 (m, 2H), 3.60-3.70 (m, 2H), 3.71-3.83 (m, 2H), 3.87-3.97 (m, 1H), 3.97-4.11 (m, 2H), 6.99-7.13 (m, 2H), 7.38 (dd,  $J = 8.1, 3.7\text{Hz}$ , 2H), 7.47-7.59 (m, 2H), 8.52 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 10.03 (s, 1H), 10.05 (s, 1H), 作为旋转异构体的混合物。差示扫描量热法 (以  $10^\circ\text{C}/\text{min}$  从  $30^\circ\text{C}$  至  $300^\circ\text{C}$ ), 峰值:  $163.50^\circ\text{C}$ 。

[0134] 化合物6: (S)-N-(4-氟-3-甲基苯基)-1-(2-((R)-1-羟基丙烷-2-基)氨基)-2-氧代乙酰基吡咯烷-3-甲酰胺



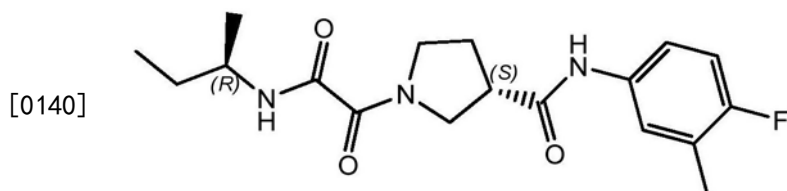
根据针对化合物4所描述的方法来制备化合物6, 例外的是在步骤3中采用(R)-2-氨基丙醇(10eq.) 代替异丙胺并且该反应在室温下的持续时间是两天代替三天。方法A,  $R_t = 1.14\text{min}$ ,  $m/z = 352.0 (M+H)^+$ , 精确质量: 351.2。 $^1\text{H NMR}$  (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta_{\text{ppm}}$  1.06 (d,  $J = 6.6\text{Hz}$ , 6H), 1.93-2.15 (m, 3H), 2.18-2.22 (m, 6H), 3.07-3.18 (m, 3H), 3.26-3.30 (m, 1H), 3.32-3.46 (m, 4H), 3.49-3.61 (m, 2H), 3.61-3.75 (m, 2H), 3.76-3.90 (m, 4H), 3.99 (dd,  $J = 11.7, 7.7\text{Hz}$ , 1H), 4.67-4.80 (m, 2H), 7.00-7.11 (m, 2H), 7.31-7.45 (m, 2H), 7.46-7.58 (m, 2H), 8.29 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 10.03 (s, 1H), 10.05 (s, 1H), 作为旋转异构体的混合物。

[0136] 化合物7: (3S)-N-(4-氟-3-甲基苯基)-1-[[3-甲基氧杂环丁烷-3-基]氨基](氧代)乙酰基吡咯烷-3-甲酰胺



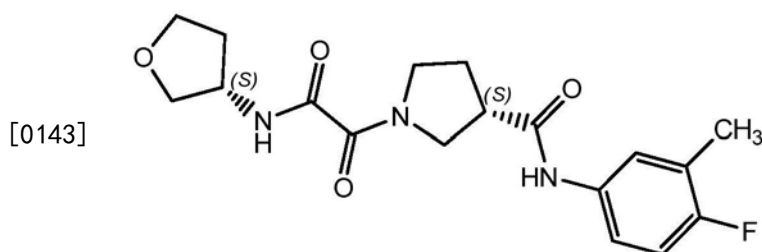
[0138] 根据针对化合物4所描述的方法来制备化合物7, 例外的是, 在步骤3中, 采用3-甲基氧杂环丁烷-3-胺(2eq.) 代替异丙胺。将该反应在  $50^\circ\text{C}$  下进行持续1周代替如针对化合物4描述的在室温下持续三天。方法B,  $R_t = 0.73\text{min}$ ,  $m/z = 364.4 (M+H)^+$ , 精确质量: 363.2。 $^1\text{H NMR}$  (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta_{\text{ppm}}$  1.49-1.56 (m, 6H), 1.93-2.22 (m, 5H), 2.19-2.21 (m, 6H), 3.07-3.25 (m, 2H), 3.37-3.47 (m, 2H), 3.50-3.60 (m, 2H), 3.62-3.75 (m, 2H), 3.76-3.89 (m, 2H), 3.98 (dd,  $J = 11.6, 7.6\text{Hz}$ , 1H), 4.27-4.35 (m, 4H), 4.60-4.70 (m, 4H), 7.01-7.11 (m, 1H), 7.35-7.45 (m, 1H), 7.49-7.57 (m, 2H), 9.20 (br. s., 1H), 9.25 (s, 1H), 10.10 (br. s., 1H), 10.12 (s, 1H), 作为旋转异构体的混合物。

[0139] 化合物8: (3S)-N-(4-氟-3-甲基苯基)-1-[[[1R]-1-甲基丙基]氨基](氧代)乙酰基吡咯烷-3-甲酰胺



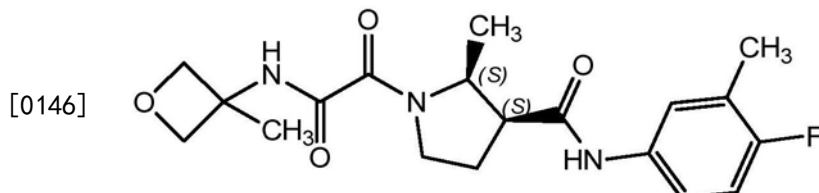
[0141] 根据针对化合物4所描述的方法来制备化合物8,例外的是,在步骤3中,采用(R)-丁烷-2-胺(2eq.)代替异丙胺。该反应在室温下的持续时间是18小时代替如针对化合物4描述的三天。方法B,Rt=0.87min,m/z=348.2 (M-H)<sup>-</sup>,精确质量:349.2。<sup>1</sup>H NMR (400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δppm 0.77-0.87 (m,6H),1.05-1.10 (m,6H),1.37-1.55 (m,4H),1.93-2.27 (m,4H),2.19-2.22 (m,6H),3.07-3.26 (m,2H),3.37-3.46 (m,1H),3.49-3.60 (m,2H),3.62-3.86 (m,6H),3.96 (dd,J=11.7,7.7Hz,1H),7.02-7.11 (m,2H),7.35-7.44 (m,2H),7.49-7.56 (m,2H),8.38 (s,1H),8.40 (s,1H),10.03 (s,1H),10.06 (s,1H),作为旋转异构体的混合物。

[0142] 化合物9:(3S)-N-(4-氟-3-甲基苯基)-1-{氧代[(3S)-四氢呋喃-3-基氨基]乙酰基}吡咯烷-3-甲酰胺



[0144] 根据针对化合物4所描述的方法来制备化合物9,例外的是,在步骤3中,采用(S)-四氢呋喃-3-胺(2eq.)代替异丙胺。将该反应在50℃下进行持续2.5天代替如针对化合物4所描述的在室温下持续三天。方法B,Rt=0.72min,m/z=364.1 (M+H)<sup>+</sup>,精确质量:363.2。<sup>1</sup>H NMR (400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δppm 1.80-1.91 (m,2H),1.96-2.26 (m,6H),2.19-2.21 (m,6H),3.07-3.23 (m,2H),3.36-3.45 (m,1H),3.47-3.59 (m,4H),3.61-3.73 (m,4H),3.74-3.85 (m,6H),3.93 (dd,J=11.4,7.7Hz,1H),4.20-4.35 (m,2H),7.01-7.12 (m,2H),7.33-7.45 (m,2H),7.47-7.57 (m,2H),8.80 (s,1H),8.82 (s,1H),10.03 (s,1H),10.05 (s,1H),作为旋转异构体的混合物。

[0145] 化合物10:(2S,3S)-N-(4-氟-3-甲基苯基)-2-甲基-1-{[(3-甲基氧杂环丁烷-3-yl)氨基](氧代)乙酰基}吡咯烷-3-甲酰胺



[0147] 步骤1.(S)-甲基2-甲基-1-(1-苯基乙基)-4,5-二氢-1H-吡咯-3-甲酰胺的制备。根据以下提供的方法来制备该标题化合物:四面体通讯(Tetrahedron Letters),第33卷,第30期,第4311-4312页,1992以及其中引用的参考文献。

[0148] 步骤2.(2S,3S)-甲基2-甲基-1-((S)-1-苯基乙基)吡咯烷-3-甲酰胺的制备。向(S)-甲基2-甲基-1-(1-苯基乙基)-4,5-二氢-1H-吡咯-3-甲酰胺(5.92g,24.1mmol)在乙腈(190mL)中的溶液里添加乙酸(2.07mL,36.2mmol)。将该反应混合物冷却至0℃,然后添加三

乙酰氧基硼氢化钠 (7.67g, 36.17mmol) 并且继续在 0°C 下搅拌 3 小时。在减压下去除溶剂, 并且将粗品在 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 中重构, 并且添加 Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (饱和水溶液)。将该混合物剧烈地搅拌。将有机层去除, 用水进行洗涤, 然后经硫酸镁干燥。将固体通过过滤去除, 并且将滤液的溶剂在减压下去除。将所获得的粗油使用庚烷/乙酸乙酯梯度 (100/0 至 70/30) 通过硅胶柱色谱法进行纯化。将最好的部分进行聚池, 并且将溶剂在减压下去除。将该油在庚烷中研磨以提供白色固体 (2S, 3S)-2-甲基-1-((S)-1-苯基乙基)吡咯烷-3-甲酸酯。方法 C, Rt=1.75min, m/z=248.4 (M+H)<sup>+</sup>, 精确质量: 247.2。<sup>1</sup>H NMR (氯仿-d) 符合描述于以下中的数据: 四面体通讯 (Tetrahedron Letters), 第 33 卷, 第 30 期, 第 4311-4312 页, 1992。

[0149] 步骤 3. (2S, 3S)-2-甲基-1-((S)-1-苯基乙基)吡咯烷-3-甲酸锂的制备 将 (2S, 3S)-2-甲基-1-((S)-1-苯基乙基)吡咯烷-3-甲酸酯 (100mg, 0.40mmol) 溶解于 THF (1.2mL) 中。向此中添加在蒸馏水 (200μL) 和甲醇 (50μL) 中的氢氧化锂 (14mg, 0.61mmol), 并且该混合物变澄清。将所得混合物搅拌 18 小时。在减压下去除溶剂并且将残余物不经进一步纯化而用于下一步骤中。

[0150] 步骤 4. (2S, 3S)-N-(4-氟-3-甲基苯基)-2-甲基-1-((S)-1-苯基乙基)吡咯烷-3-甲酰胺的制备。将 4-氟-3-甲基苯胺 (253mg, 2.02mmol) 添加至 (2S, 3S)-2-甲基-1-((S)-1-苯基乙基)吡咯烷-3-甲酸锂 (472mg)、HATU (1.15g, 3.03mmol)、和 N,N-二异丙基乙胺 (0.7mL, 4.04mmol) 在 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 中的混合物中。将该混合物在室温下搅拌 1 小时。将该溶液稀释在 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 和水中, 将有机层去除, 经 MgSO<sub>4</sub> 干燥并且通过过滤除去固体。在减压下去除溶剂, 并且将粗品使用庚烷/乙酸乙酯 (100/0 至 70/30) 梯度通过硅胶色谱法进行纯化。将最好的部分进行聚池, 并且将溶剂在减压下去除以提供一种白色固体, (2S, 3S)-N-(4-氟-3-甲基苯基)-2-甲基-1-((S)-1-苯基乙基)吡咯烷-3-甲酰胺。方法 C, Rt=1.87min, m/z=341.2 (M+H)<sup>+</sup>, 精确质量: 340.2。<sup>1</sup>H NMR (360MHz, 氯仿-d) δppm 1.26 (d, J=6.6Hz, 3H), 1.36 (d, J=7.0Hz, 3H), 1.82-1.97 (m, 1H), 2.02-2.18 (m, 1H), 2.26 (d, J=1.8Hz, 3H), 2.56-2.73 (m, 2H), 2.76-2.88 (m, 1H), 2.88-2.99 (m, 1H), 4.08-4.25 (m, 1H), 6.85-6.98 (m, 1H), 7.22-7.45 (m, 7H), 9.52 (br. s., 1H)

[0151] 步骤 5. (2S, 3S)-N-(4-氟-3-甲基苯基)-2-甲基吡咯烷-3-甲酰胺的制备。在氮气气氛下, 向包含 (2S, 3S)-N-(4-氟-3-甲基苯基)-2-甲基-1-((S)-1-苯基乙基)吡咯烷-3-甲酰胺 (395mg, 1.16mmol) 于甲醇 (20mL) 中的溶液里添加 10% Pd/C (123mg)。将该反应混合物放置在氢气气氛下并且搅拌 24 小时。去除氢气, 将该反应混合物通过硅藻土过滤, 并且将残余物在减压下进行浓缩以提供一种无色油状物, 将其未经进一步纯化而用于下一步骤中。

[0152] 步骤 6. 2-((2S, 3S)-3-((4-氟-3-甲基苯基)氨基甲酰基)-2-甲基吡咯烷-1-基)-2-氧代乙酸乙酯的制备。在室温在氮气气氛下, 将草酰氯乙酯 (0.23mL, 2.06mmol) 逐滴添加至 (2S, 3S)-N-(4-氟-3-甲基苯基)-2-甲基吡咯烷-3-甲酰胺 (244mg, 1.03mmol) 和二异丙基乙胺 (0.71mL, 4.12mmol) 在无水 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10mL) 中的溶液里。将该反应混合物在室温下搅拌过夜。将 HCl (0.5M, 水溶液) 添加至反应混合物中。将有机层去除, 用 NaHCO<sub>3</sub> (水溶液, 饱和) 和盐水洗涤, 经 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 干燥, 将固体通过过滤去除并且将滤液的溶剂在减压下去除。将残余物通过硅胶柱色谱法使用庚烷/乙酸乙酯 (100/0 至 30/70) 梯度进行纯化, 以提供呈油状物的标题化合物, 将其在真空下在 50°C 下干燥 2 小时并且未经进一步纯化而使用。

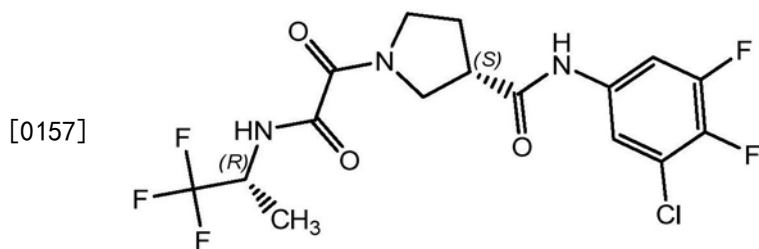
[0153] 步骤 7. 2-((2S, 3S)-3-((4-氟-3-甲基苯基)氨基甲酰基)-2-甲基吡咯烷-1-基)-2-

氧代乙酸的制备。向2-((2S,3S)-3-((4-氟-3-甲基苯基)氨基酰基)-2-甲基吡咯烷-1-基)-2-氧代乙酸酯(204mg,0.61mmol)在乙醇(5mL)中的溶液里逐滴添加NaOH(1M水溶液,1.82mL)。将该反应在室温下搅拌2小时,然后稀释于CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>和水中。将各层分离并且将水层用HCl(1M水溶液)酸化,酸沉淀并且在CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>中重构。将水层用CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>进行萃取。将合并的有机层经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,通过过滤去除固体,并且将滤液的溶剂在减压下去除,以提供该标题化合物。方法C,Rt=1.02min,m/z=307.0(M-H)<sup>-</sup>,精确质量:308.1。

[0154] 步骤8. (2S,3S)-N-(4-氟-3-甲基苯基)-2-甲基-1-[(3-甲基氧杂环丁烷-3-基)氨基](氧代)乙酰基吡咯烷-3-甲酰胺的制备。向2-((2S,3S)-3-((4-氟-3-甲基苯基)氨基酰基)-2-甲基吡咯烷-1-基)-2-氧代乙酸(128mg,0.42mmol)、HATU(236.79mg,1.5eq)和DIPEA(145μL,2eq)在CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(5mL)中的溶液里添加3-甲基氧杂环丁烷-3-胺(36mg,0.42mmol)并且将该反应混合物在室温下搅拌过夜。向该反应混合物中添加CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>和HCl(1M,水溶液)。将各层分离并且将有机层用NaHCO<sub>3</sub>(饱和水溶液)和盐水洗涤。将合并的有机层经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,通过过滤去除固体并且将滤液在减压下进行浓缩。将残余物通过制备型HPLC(固定相:RP X-Bridge Prep C18 OBD-10μm,30x150mm;流动相:于水中的0.25% NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>溶液,CH<sub>3</sub>CN)纯化。将最好的部分进行聚池,并且在减压下除去溶剂以给出标题化合物10。

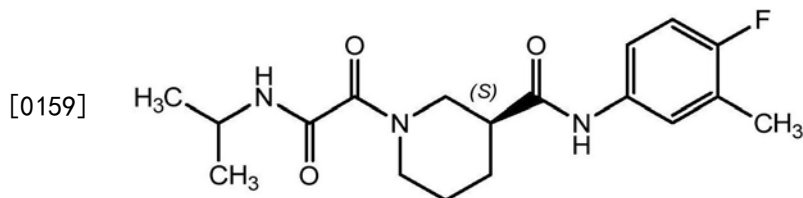
[0155] 方法C,Rt=1.46min,m/z=376.0(M-H)<sup>-</sup>,精确质量:377.2。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>)δppm 0.99-1.05(m,6H),1.53(m,J=4.2Hz,6H),1.86-2.05(m,2H),2.18-2.23(m,6H),2.25-2.36(m,2H),3.02-3.23(m,2H),3.38-3.70(m,3H),3.83-3.95(m,1H),4.27-4.35(m,4H),4.46-4.57(m,1H),4.60-4.66(m,4H),4.81-4.94(m,1H),6.99-7.12(m,2H),7.33-7.42(m,2H),7.45-7.55(m,2H),9.17(s,1H),9.26(s,1H),9.94(s,1H),10.00(s,1H),作为旋转异构体的1/1混合物。

[0156] 化合物11: (S)-N-(3-氯-4,5-二氟苯基)-1-(2-氧代-2-((R)-1,1,1-三氟丙烷-2-基)氨基)乙酰基吡咯烷-3-甲酰胺



根据针对化合物1所描述的方法来制备化合物11,例外的是步骤一采用3-氯-4,5-二氟苯胺代替3-溴-4,5-二氟苯胺。根据针对化合物13描述的的程序进行偶联反应以提供标题化合物,例外的是步骤二采用(R)-1,1,1-三氟-2-丙胺代替1-(三氟甲基)-环丙胺。方法B,Rt=1.02min,m/z=426.1(M-H)<sup>-</sup>,精确质量:427.1。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>)δppm 1.30(d,J=7.0Hz,3H)1.98-2.28(m,2H)3.07-3.27(m,1H)3.41-4.04(m,4H)4.54-4.75(m,1H)7.46-7.72(m,2H)9.17-9.33(m,1H)10.43(m,1H),作为旋转异构体的混合物。

[0158] 化合物12: (3S)-N-(4-氟-3-甲基苯基)-1-[(1-甲基乙基)氨基](氧代)乙酰基哌啶-3-甲酰胺



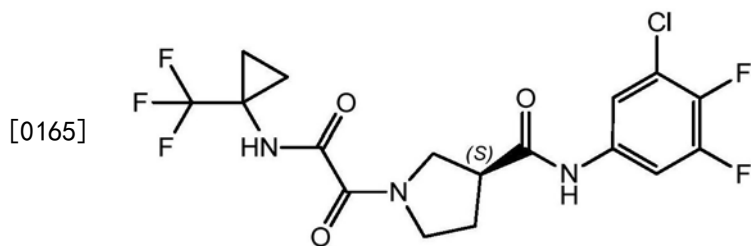
[0160] 步骤1. (S)-叔丁基3-((4-氟-3-甲基苯基)氨基)哌啶-1-甲酸酯的制备。将(S)-1-boc-哌啶-3-甲酸CAS[88495-54-9] (9g, 39.3mmol)、4-氟-3-甲基苯胺(4.91g, 39.3mmol)、和CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(90mL)的混合物冷却至0℃,随后添加二异丙基乙胺(20.5mL, 117.8mmol)和HATU(17.9g, 47.1mmol)。将该反应混合物在0℃下搅拌2小时,随后添加柠檬酸(饱和,水溶液,100mL)、NaHCO<sub>3</sub>(饱和,水溶液,100mL)、以及盐水。将有机层干燥经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,通过过滤去除固体并且将溶剂在减压下去除。将粗品使用石油醚/乙酸乙酯梯度(从100/1至3/1)进行纯化。将最好的部分进行聚池,并且将溶剂在减压下去除。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,氯仿-d) δppm 1.26-1.37(m, 1H), 1.39(s, 9H), 1.59(qd, J=12.1, 3.4Hz, 1H), 1.69(d, J=13.2Hz, 1H), 1.91(d, J=12.6Hz, 1H), 2.19(d, J=1.8Hz, 3H), 2.40(tt, J=11.0, 3.7Hz, 1H), 2.75(t, J=11.7Hz, 1H), 2.97(br. s., 1H), 3.86(d, J=13.1Hz, 1H), 4.03(br. s., 1H), 7.05(t, J=9.3Hz, 1H), 7.31-7.42(m, 1H), 7.51(dd, J=7.0, 2.3Hz, 1H), 9.97(s, 1H)

[0161] 随后boc基团的脱保护可经由添加CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(100mL)和HCl(100mL,于二噁烷中)在室温下持续24小时进行,以提供(S)-N-(4-氟-3-甲基苯基)哌啶-3-甲酰胺盐酸盐中间体。

[0162] <sup>1</sup>H NMR(400MHz,氯仿-d) δppm 1.49-1.87(m, 3H), 1.95-2.08(m, 1H), 2.19(d, J=2.0Hz, 3H), 2.80-2.93(m, 2H), 3.00(q, J=10.4Hz, 1H), 3.17(d, J=12.0Hz, 1H), 3.29(d, J=11.0Hz, 1H), 7.07(t, J=9.2Hz, 1H), 7.35-7.45(m, 1H), 7.52(dd, J=7.0, 2.3Hz, 1H), 8.90(d, J=11.2Hz, 1H), 9.12(m, J=9.5Hz, 1H), 10.31(s, 1H)

[0163] 步骤2. 化合物12的制备遵循与化合物4的合成步骤2类似的程序,例外的是,在与乙基二酰氯酯反应中采用(S)-N-(4-氟-3-甲基苯基)哌啶-3-甲酰胺盐酸盐代替(S)-N-(4-氟-3-甲基苯基)吡咯烷-3-甲酰胺盐酸盐。然后,如在针对化合物4所描述的方法中的随后步骤三中,在封闭式容器中使用异丙胺以提供化合物12。方法C, Rt=1.47min, m/z=350.2(M+H)<sup>+</sup>, 精确质量:349.2。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δppm 1.03-1.12(m, 12H) 1.30-1.52(m, 2H) 1.60-1.71(m, 2H) 1.71-1.81(m, 2H) 1.92-2.09(m, 2H) 2.17-2.21(m, 6H) 2.38-2.46(m, 1H) 2.53-2.58(m, 1H) 2.69-2.81(m, 2H) 3.03(t, J=11.5Hz, 1H) 3.26(dd, J=13.3, 10.5Hz, 1H) 3.68(d, J=13.3Hz, 1H) 3.77(d, J=13.3Hz, 1H) 3.83-3.96(m, 2H) 4.18(d, J=12.9Hz, 1H) 4.36(d, J=12.9Hz, 1H) 7.02-7.09(m, 2H) 7.33-7.44(m, 2H) 7.50(d, J=6.9Hz, 2H) 8.47-8.58(m, 2H) 9.96(s, 2H), 作为旋转异构体的混合物。

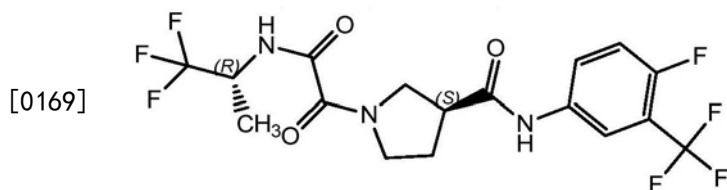
[0164] 化合物13: (S)-N-(3-氯-4,5-二氟苯基)-1-(2-氧代-2-((1-(三氟甲基)环丙基)氨基)乙酰基)吡咯烷-3-甲酰胺



[0166] 步骤1. (S)-叔丁基3-((3-氯-4,5-二氟苯基)氨基乙酰基)吡咯烷-1-甲酸酯的制备。根据化合物1的步骤1中的程序来制备该标题化合物,例外的是采用3-氯-4,5-二氟苯胺代替3-溴-4,5-二氟苯胺。然后根据描述的这些方法进行Boc基团脱保护和与乙基乙二酰氯酯反应。

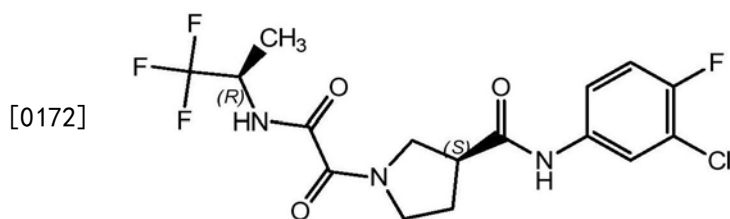
[0167] 步骤2. (S)-N-(3-氯-4,5-二氟苯基)-1-(2-氧代-2-((1-(三氟甲基)环丙基)氨基)乙酰基)吡咯烷-3-甲酰胺的制备。将(S)-2-(3-((3-氯-4,5-二氟苯基)氨基乙酰基)吡咯烷-1-基)-2-氧代乙酸(0.33g,0.99mmol)在DMF(10mL)中的溶液冷却至5℃。然后添加二异丙基乙胺(0.513mL,2.98mmol)和1-(三氟甲基)-环丙胺(0.092mL,0.992mmol)并且在5℃下搅拌。在5℃下,逐滴添加HATU(0.414g,1.091mmol)在DMF(2mL)中的溶液。将该溶液在5℃下搅拌1h。将该反应用水淬灭并用HCl(1M,水溶液)中和,添加盐水(15mL),并且将该化合物用乙酸乙酯进行萃取。去除有机层,经MgSO<sub>4</sub>干燥,通过过滤去除固体并且将溶剂在减压下去除以提供一种固体。将该固体伴随着加热溶解于CH<sub>3</sub>CN中并冷却至环境温度。将沉淀通过过滤除去并且将滤液在减压下浓缩。将粗品通过二氧化硅快速柱色谱法使用庚烷/乙酸乙酯梯度(30/70至0/100)进行纯化。将所希望的部分收集并且蒸发至干燥,以提供呈白色固体的化合物13。方法B,Rt=1.02min,m/z=438.1(M-H)<sup>-</sup>,精确质量:439.1。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δppm 1.04-1.13(m,2H) 1.22-1.31(m,2H) 1.97-2.27(m,2H) 3.09-3.24(m,1H) 3.36-4.00(m,4H) 7.49-7.72(m,2H) 9.44(s,1H) 10.43(br.s.,1H),作为旋转异构体的混合物。

[0168] 化合物14: (S)-N-(4-氟-3-(三氟甲基)苯基)-1-(2-氧代-2-((R)-1,1,1-三氟丙烷-2-基)氨基)乙酰基)吡咯烷-3-甲酰胺



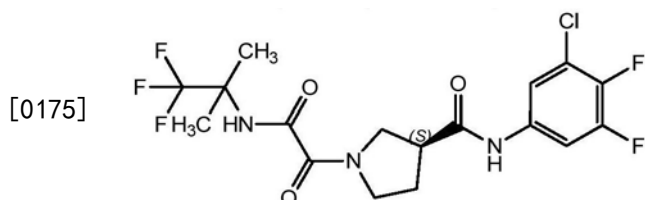
[0170] 根据针对化合物1所描述的方法来制备化合物14,例外的是,在步骤1中,采用4-氟-3-(三氟甲基)苯胺代替3-溴-4,5-二氟苯胺。根据针对化合物13描述的程序进行偶联反应以提供标题化合物,例外的是步骤二采用(R)-1,1,1-三氟-2-丙胺代替1-(三氟甲基)-环丙胺。方法B,Rt=1.01min,m/z=442.1(M-H),精确质量:443.1。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δppm 1.30(d,J=7.0Hz,3H),1.87-2.37(m,2H),3.13-3.27(m,1H),3.37-3.98(m,4H),4.34-4.77(m,1H),7.41-7.55(m,1H),7.76-7.90(m,1H),8.01-8.25(m,1H),9.27(br.s.,1H),10.50(br.s.,1H)

[0171] 化合物15: (S)-N-(3-氯-4-氟苯基)-1-(2-氧代-2-((R)-1,1,1-三氟丙烷-2-基)氨基)乙酰基)吡咯烷-3-甲酰胺



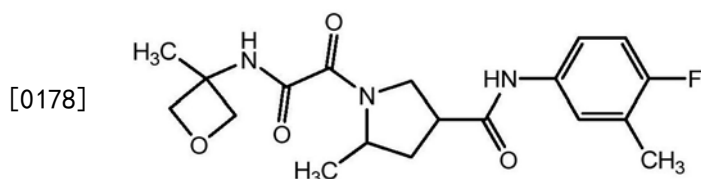
[0173] 根据针对化合物1的合成所描述的方法来制备化合物15,例外的是,在步骤一中,使用3-氯-4-氟苯胺代替3-溴-4,5-二氟苯胺。根据针对化合物13描述的程序进行偶联反应以提供标题化合物,例外的是步骤二采用(R)-1,1,1-三氟-2-丙胺代替1-(三氟甲基)-环丙胺。方法B,  $R_t=0.96\text{min}$ ,  $m/z=408.1$  (M-H)<sup>-</sup>, 精确质量: 409.1。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm 1.30 (d, J=7.0Hz, 3H), 1.91-2.30 (m, 2H), 3.10-3.27 (m, 1H), 3.38-4.02 (m, 4H), 4.52-4.71 (m, 1H), 7.32-7.41 (m, 1H), 7.43-7.51 (m, 1H), 7.86-7.99 (m, 1H), 9.26 (br. s., 1H), 10.34 (br. s., 1H), 作为旋转异构体的混合物。

[0174] 化合物16: (S)-N-(3-氯-4,5-二氟苯基)-1-(2-氧代-2-((1,1,1-三氟-2-甲基丙烷-2-基)氨基)乙酰基)吡咯烷-3-甲酰胺



[0176] 根据制备化合物13的方法来制备化合物16,例外的是,在步骤二中采用1,1,1-三氟-2-甲基丙烷-2-胺代替1-(三氟甲基)-环丙胺。方法B,  $R_t=1.08\text{min}$ ,  $m/z=440.1$  (M-H)<sup>-</sup>, 精确质量: 441.1。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm 1.54 (s, 6H) 1.98-2.31 (m, 2H) 3.06-3.28 (m, 1H) 3.40-3.97 (m, 4H) 7.50-7.80 (m, 2H) 8.56 (m, 1H) 10.44 (br. s., 1H), 作为旋转异构体的混合物。

[0177] 化合物17: N-(4-氟-3-甲基苯基)-5-甲基-1-(2-((3-甲基氧杂环丁烷-3-基)氨基)-2-氧代乙酰基)吡咯烷-3-甲酰胺的合成



[0179] 步骤1. 1-(叔丁氧基羰基)-5-甲基吡咯烷-3-甲酸的制备。将该标题化合物根据发现于W0 2010059658 (第211页) 中的方法、从2-氯-5-甲基-1H-吡咯-3-甲酸甲酯起始(其描述于福利, L. (Foley, L.), 四面体通讯 (Tetrahedron Letters) 1994, 第35卷, 第5989页中) 制备为非对映异构体的混合物。

[0180] 步骤2. 4-((4-氟-3-甲基苯基)氨基甲酰基)-2-甲基吡咯烷-1-甲酸叔丁酯的制备。将4-氟-3-甲基苯胺 (1.09g, 8.72mmol) 添加至1-(叔丁氧基羰基)-5-甲基吡咯烷-3-甲酸 (2g, 8.72mmol)、DIPEA (4.33mL, 26.17mmol)、和HATU (4.98g, 14.09mmol) 在CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (50mL) 中的溶液里。将该反应混合物在室温下搅拌1h, 然后用水分配。将有机层去除, 经MgSO<sub>4</sub>干燥, 通过过滤去除固体, 并且将滤液的溶剂在减压下去除。将粗品经由硅胶柱色谱法进行纯化, 产生该标题化合物。方法C,  $R_t=1.96\text{min}$ ,  $m/z=335.0$  (M-H)<sup>-</sup>, 以及1.98min,  $m/z=335.1$  (M-



H) 精确质量: 336.2。

[0181] 步骤3. 2-(4-((4-氟-3-甲基苯基)氨基甲酰基)-2-甲基吡咯烷-1-基)-2-氧代乙酸乙酯的制备。在氮气气氛下,向4-((4-氟-3-甲基苯基)氨基甲酰基)-2-甲基吡咯烷-1-甲酸叔丁酯在CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>中的溶液里逐滴添加TFA。将该反应混合物在室温下搅拌2小时。将溶剂在减压下去除并且将粗品在CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>和NaOH(1M,水溶液)中重构。将该混合物剧烈搅拌5分钟。将各层分离并将水层用CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>萃取。将合并的有机层用经MgSO<sub>4</sub>干燥,通过过滤去除固体并且将滤液在减压下进行浓缩以提供一种油。向此油中添加无水CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(50mL)、和三乙胺(1.09g, 7.83mmol)。在室温下,向该所得溶液中逐滴添加草酰氯乙酯(0.44mL, 3.92mmol),然后搅拌18小时。将HCl(0.5M水溶液)添加至反应混合物中。将有机层去除,经MgSO<sub>4</sub>干燥,通过过滤去除固体并且将滤液进行浓缩以提供一种油,将该油在50℃在真空下干燥4小时并未经进一步纯化而使用。

[0182] 步骤4. 2-(4-((4-氟-3-甲基苯基)氨基甲酰基)-2-甲基吡咯烷-1-基)-2-氧代乙酸的制备。将2-(4-((4-氟-3-甲基苯基)氨基甲酰基)-2-甲基吡咯烷-1-基)-2-氧代乙酸乙酯的酯水解是根据化合物10的步骤7中所描述的方法来实现。

[0183] 步骤5. N-(4-氟-3-甲基苯基)-5-甲基-1-(2-((3-甲基氧杂环丁烷-3-基)氨基)-2-氧代乙酰基)吡咯烷-3-甲酰胺的制备。根据化合物10的合成步骤8中的程序来制备该标题化合物。将异构体经由制备型SFC(固定相:WheIk-0(R,R) 20x250mm,流动相:CO<sub>2</sub>,含0.2% iPrNH<sub>2</sub>的EtOH/iPrOH(50/50))来分离。将所希望的部分收集,并且将溶剂在减压下去除以提供化合物17a(119mg)、17b(116mg)、17c(78mg)、以及17d(94mg),其以洗脱的顺序命名的。

[0184]

化合物	LC-MS方法, Rt (min)	m/z (M+H) <sup>+</sup>	构型
17a	C, 1.39	378.2	(3R, 5S) 或 (3S, 5R)
17b	C, 1.39	378.2	(3R, 5S) 或 (3S, 5R)
17c	C, 1.37	378.2	(3S, 5S) 或 (3R, 5R)
17d	C, 1.37	378.2	(3S, 5S) 或 (3R, 5R)

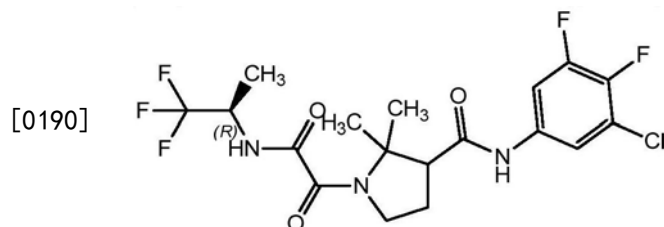
[0185] 化合物17a: <sup>1</sup>H NMR (600MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δppm 1.21 (d, J=6.3Hz, 3H), 1.26 (d, J=6.2Hz, 3H), 1.53 (s, 3H), 1.54 (s, 3H), 1.75 (ddd, J=12.7, 10.1, 8.1Hz, 1H), 1.87 (ddd, J=13.0, 7.5, 5.6Hz, 1H), 2.19-2.22 (m, 6H), 2.41 (dt, J=12.6, 7.5Hz, 1H), 2.46-2.53 (m, 1H), 3.01-3.12 (m, 2H), 3.52 (dd, J=12.2, 7.9Hz, 1H), 3.65 (dd, J=11.4, 9.8Hz, 1H), 3.90 (dd, J=12.2, 8.1Hz, 1H), 4.01-4.07 (m, 1H), 4.09 (dd, J=11.4, 7.5Hz, 1H), 4.29-4.35 (m, 4H), 4.37-4.48 (m, 1H), 4.62-4.67 (m, 4H), 7.05-7.09 (m, 2H), 7.37-7.42 (m, 2H), 7.49-7.53 (m, 2H), 9.19 (s, 1H), 9.23 (s, 1H), 10.02 (s, 1H), 10.04 (s, 1H), 作为旋转异构体的混合物。

[0186] 化合物17b: <sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δppm 1.21 (d, J=6.2Hz, 3H), 1.26 (d, J=6.2Hz, 3H), 1.49-1.56 (m, 6H), 1.75 (ddd, J=12.7, 10.0, 8.0Hz, 1H), 1.87 (ddd, J=13.0, 7.4, 5.8Hz, 1H), 2.17-2.23 (m, 6H), 2.41 (dt, J=12.7, 7.5Hz, 1H), 2.45-2.54 (m, 1H), 2.96-3.13 (m, 2H), 3.52 (dd, J=12.1, 7.9Hz, 1H), 3.65 (dd, J=11.4, 9.8Hz, 1H), 3.91 (dd, J=12.2, 8.0Hz, 1H), 3.98-4.15 (m, 2H), 4.27-4.36 (m, 4H), 4.37-4.49 (m, 1H), 4.59-4.70 (m, 4H), 7.07 (t, J=9.1Hz, 2H), 7.34-7.44 (m, 2H), 7.46-7.55 (m, 2H), 9.18 (s, 1H), 9.22 (s, 1H), 10.01 (s, 1H), 10.03 (br. s., 1H), 作为旋转异构体的混合物。

[0187] 化合物17c:  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ ppm 1.13-1.27 (m, 6H), 1.51 (s, 3H), 1.53 (s, 3H), 1.86 (ddd,  $J=12.3, 6.8, 2.9\text{Hz}$ , 1H), 1.98 (dd,  $J=12.0, 6.9\text{Hz}$ , 1H), 2.07-2.17 (m, 2H), 2.18-2.23 (m, 6H), 3.26-3.31 (m, 2H), 3.58-3.70 (m, 2H), 3.84 (dd,  $J=11.7, 7.9\text{Hz}$ , 1H), 3.92-4.01 (m, 1H), 4.17-4.26 (m, 1H), 4.27-4.36 (m, 4H), 4.54-4.62 (m, 1H), 4.61-4.66 (m, 4H), 7.01-7.12 (m, 2H), 7.32-7.43 (m, 2H), 7.47-7.57 (m, 2H), 9.17 (s, 1H), 9.20 (s, 1H), 10.03 (s, 1H), 10.07 (s, 1H), 作为旋转异构体的混合物。

[0188] 化合物17d:  $^1\text{H}$  NMR (600MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ ppm 1.20 (d,  $J=6.5\text{Hz}$ , 3H), 1.21 (d,  $J=6.5\text{Hz}$ , 3H), 1.51 (s, 3H), 1.53 (s, 3H), 1.86 (ddd,  $J=12.3, 6.8, 2.9\text{Hz}$ , 1H), 1.98 (dd,  $J=12.1, 6.8\text{Hz}$ , 1H), 2.10-2.18 (m, 2H), 2.18-2.23 (m, 6H), 3.28-3.32 (m, 2H), 3.60-3.68 (m, 2H), 3.84 (dd,  $J=11.6, 7.9\text{Hz}$ , 1H), 3.97 (dd,  $J=11.7, 7.8\text{Hz}$ , 1H), 4.18-4.26 (m, 1H), 4.28-4.35 (m, 4H), 4.56-4.61 (m, 1H), 4.62-4.67 (m, 4H), 7.03-7.11 (m, 2H), 7.35-7.42 (m, 2H), 7.48-7.55 (m, 2H), 9.19 (s, 1H), 9.22 (s, 1H), 10.04 (s, 1H), 10.09 (s, 1H), 作为旋转异构体的混合物。

[0189] 化合物18: N-(3-氯-4,5-二氟-苯基)-2,2-二甲基-1-[2-氧代-2-[[ (1R)-2,2,2-三氟-1-甲基-乙基]氨基]乙酰基]吡咯烷-3-甲酰胺



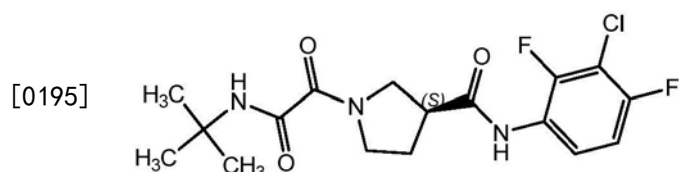
[0191] 将富马酸二乙酯 (19.05mL/113.848mmol) 和2-硝基丙烷 (10.2mL/113.8mmol) 的混合物用KF/碱性氧化铝 (20g) 处理。将该反应混合物搅拌过夜并将该混合物过滤。将滤液浓缩, 得到粗2-(1-甲基-1-硝基-乙基)丁二酸二乙酯 (20g), 将其按原样使用。

[0192]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ ppm 1.10-1.22 (m, 6H) 1.54 (s, 3H) 1.58 (s, 3H) 2.55-2.76 (m, 2H) 3.52 (dd,  $J=11.00, 3.96\text{Hz}$ , 1H) 3.99-4.13 (m, 4H)。在氮气流下, 向粗2-(1-甲基-1-硝基-乙基)丁二酸二乙酯 (2200mg, 8.42mmol)、三乙胺 (1.17mL/8.42mmol) 和乙醇 (100mL) 的溶液里添加Pd/C (10%) (448.04mg/0.421mmol)。将所得混合物在氢气气氛下在环境温度下搅拌直至吸收3当量的氢气。将该催化剂通过经硅藻土过滤而去除并且将该滤液进行蒸发, 以产生呈固体的2,2-二甲基-5-氧代-吡咯烷-3-甲酸乙酯 (1.05g), 将其按原样使用。将2,2-二甲基-5-氧代-吡咯烷-3-甲酸乙酯 (750mg/4.05mmol) 和劳森试剂 (lawesson's reagent) (983mg/2.43mmol) 在分子筛上的甲苯 (15mL) 中的混合物加热至70 $^{\circ}\text{C}$ 持续1小时, 冷却并在真空中浓缩, 产生一种固体残余物。将该粗品使用硅胶柱色谱法 (梯度洗脱: EtOAc-庚烷0:100至100:0) 纯化, 产生呈淡黄色粉末的2,2-二甲基-5-硫代-吡咯烷-3-甲酸乙酯 (432mg), 将其按原样使用。方法B,  $R_t=0.66\text{min}$ ,  $m/z=202.1$  (M+H) $^+$ , 精确质量: 201.1。将2,2-二甲基-5-硫代-吡咯烷-3-甲酸乙酯 (100mg, 0.5mmol) 溶解于四氢呋喃 (2mL) 中。向其中添加乙醇 (2mL) 并且将该混合物搅拌过夜。将该混合物经硅藻土途径过滤, 用乙醇漂洗并在真空中浓缩, 产生呈米色粉末的粗2,2-二甲基吡咯烷-3-甲酸乙酯 (50mg), 将其按原样使用。

[0193] 在室温下, 将草酰氯乙酯 (65.35 $\mu\text{L}$ /0.58mmol) 逐滴添加至粗2,2-二甲基吡咯烷-

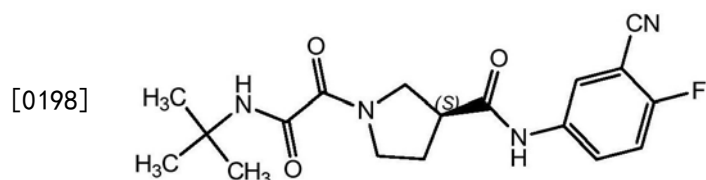
3-甲酸乙酯 (50mg, 0.29mmol) 和DIPEA (0.25mL/1.46mmol) 在CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2mL) 中的溶液里。将该反应混合物在室温下搅拌1小时。将饱和水性NaHCO<sub>3</sub> (5mL) 和CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5mL) 添加至该反应混合物中并分离各层。将有机层经MgSO<sub>4</sub>干燥, 过滤, 并蒸发至干燥。将所获得的残余物使用从庚烷到EtOAc (100:0到0:100) 的梯度洗脱通过硅胶柱色谱法进行纯化。将所希望的部分在真空中浓缩, 产生呈澄清无色油的1-(2-乙氧基-2-氧代-乙酰基)-2,2-二甲基-吡咯烷-3-甲酸乙酯 (80mg), 将其按原样使用。将1-(2-乙氧基-2-氧代-乙酰基)-2,2-二甲基-吡咯烷-3-甲酸乙酯 (80mg, 0.29mmol) 溶解于乙醇 (1mL/17.13mmol) 中并在冰浴上冷却。添加NaOH (0.59mL/1M/0.59mmol), 并且将该混合物搅拌, 同时继续冷却10分钟。在冷却下逐滴添加HCl (0.59mL, 1M, 0.59mmol)。将该混合物在真空中浓缩。将该残余物在水与Me-THF之间分配。将有机层分离, 干燥 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), 过滤并在真空中浓缩, 产生呈油状物的2-(3-乙氧基羰基-2,2-二甲基-吡咯烷-1-基)-2-氧代-乙酸 (70mg), 将其按原样使用。将2-(3-乙氧基羰基-2,2-二甲基-吡咯烷-1-基)-2-氧代-乙酸 (70mg, 0.29mmol) 在DMF (10mL) 中的溶液在冰水浴中冷却至5°C。然后添加DIPEA (0.15mL, 0.75g/mL, 0.86mmol) 与 (R)-1,1,1-三氟-2-丙胺 (39.05mg, 0.35mmol) 并搅拌。在继续冷却的同时, 逐滴添加HATU (120.36mg, 0.32mmol) 在DMF (5mL) 中的溶液。将得到的溶液在冷却下搅拌1小时。将该反应用水淬灭并用1N HCl溶液中和。添加盐水 (10mL) 并将该化合物用EtOAc (3X20mL) 萃取。将合并的有机层用Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥、过滤并蒸发至干燥。将其通过在二氧化硅上庚烷至EtOAc (100/0-0/100) 的快速柱色谱法来纯化。将所希望的部分收集并蒸发至干燥, 以提供呈白色固体的2,2-二甲基-1-[2-氧代-2-[[ (1R)-2,2,2-三氟-1-甲基-乙基]氨基]乙酰基]吡咯烷-3-甲酸乙酯 (70mg), 将其按原样使用。将2,2-二甲基-1-[2-氧代-2-[[ (1R)-2,2,2-三氟-1-甲基-乙基]氨基]乙酰基]吡咯烷-3-甲酸乙酯 (70mg, 0.21mmol) 溶解于THF (5mL) 中。向其中添加在水 (5mL) 中的LiOH (17.7mg, 0.74mmol)。添加MeOH (0.2mL) 以溶解所有反应物。将该混合物在室温下搅拌过夜。然后将其在真空中进行浓缩直至仅剩余水。接着, 添加HCl (0.74mL, 1M, 0.74mmol) 并且将其使用Me-THF (3X10mL) 进行萃取。将合并的萃取物用盐水 (20mL) 洗涤, 在Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上干燥, 过滤并在真空中浓缩, 产生2,2-二甲基-1-[2-氧代-2-[[ (1R)-2,2,2-三氟-1-甲基-乙基]氨基]乙酰基]吡咯烷-3-甲酸 (45mg), 为一种白色粉末, 将其按原样使用。将2,2-二甲基-1-[2-氧代-2-[[ (1R)-2,2,2-三氟-1-甲基-乙基]氨基]乙酰基]吡咯烷-3-甲酸 (45mg, 0.15mmol)、3-氯-4,5-二氟-苯胺 (58.02mg, 0.29mmol)、HATU (110.3mg, 0.29mmol) 和DIPEA (0.12mL, 0.75g/mL, 0.73mmol) 溶解于DMF (0.34mL, 4.34mmol) 中。将此混合物在室温下搅拌2小时。添加额外的DIPEA (0.12mL, 0.75g/mL, 0.73mmol), 并且将该混合物在60°C下振荡2小时。将此混合物使用从庚烷到EtOAc (100:0至0:100) 的梯度洗脱通过硅胶柱色谱法并进一步经由制备型HPLC (固定相:Uptisphere C18 ODB-10μm, 200g, 5cm, 流动相:0.25%NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>水溶液, MeOH) 进行纯化。将所希望的部分在真空中浓缩, 使用MeOH共蒸发两次, 并且在真空烘箱中在55°C下干燥24小时, 产生呈白色固体的N-(3-氯-4,5-二氟-苯基)-2,2-二甲基-1-[2-氧代-2-[[ (1R)-2,2,2-三氟-1-甲基-乙基]氨基]乙酰基]吡咯烷-3-甲酰胺 (6.3mg)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, 氯仿-d) δppm 1.35-1.39 (m, 3H), 1.46-1.49 (m, 3H), 1.69-1.80 (m, 3H), 2.01-2.20 (m, 1H), 2.23-2.43 (m, 1H), 2.58-2.74 (m, 1H), 3.86-4.09 (m, 1H), 4.20-4.47 (m, 1H), 4.48-4.67 (m, 1H), 7.08 (s, 1H), 7.28-7.36 (m, 1H), 7.41-7.49 (m, 1H), 7.49-7.65 (m, 1H)。LC方法 B; Rt:1.11min.m/z:454.2 (M-H)-精确质量:455.1

[0194] 化合物19: (3S)-1-[2-(叔丁基氨基)-2-氧代-乙酰基]-N-(3-氯-2,4-二氟-苯基)吡咯烷-3-甲酰胺



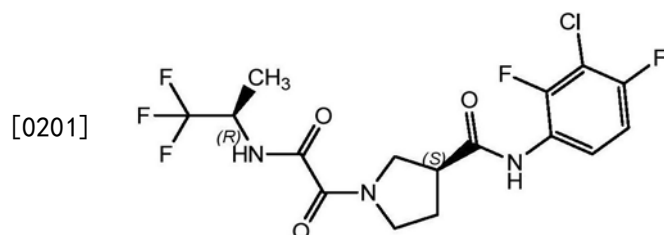
[0196] 与针对(S)-乙基2-(3-((3-溴-4,5-二氟苯基)氨基)吡咯烷-1-基)-2-氧代乙酸酯描述的类似,在步骤一中使用3-氯-2,4-二氟-苯胺代替3-溴-4,5-二氟苯胺,获得2-[(3S)-3-[(3-氯-2,4-二氟-苯基)氨基]吡咯烷-1-基]-2-氧代-乙酸乙酯。将2-[(3S)-3-[(3-氯-2,4-二氟-苯基)氨基]吡咯烷-1-基]-2-氧代-乙酸乙酯(0.6g,1.66mmol)溶解于四氢呋喃(15mL)中。向其中添加叔丁胺(0.18g,2.49mmol)并且将此混合物在冰水浴中冷却。然后,经5分钟的时间逐滴添加双(三甲基硅烷基)胺基锂(1M于甲苯中)(4.99mL,1M,4.99mmol)。在继续冷却的同时将所得混合物搅拌1小时。然后将其使用NH<sub>4</sub>Cl(饱和/50mL)淬灭。将其使用EtOAc(3X50mL)进行萃取。将合并的萃取物用盐水(50mL)洗涤,在Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上干燥,过滤并在减压下浓缩。将所获得的残余物使用从庚烷到EtOAc(100:0至0:100)的梯度洗脱通过硅胶柱色谱法并进一步经由制备型HPLC(固定相:RP XBridge Prep C18 OBD-10μm,30x150mm,流动相:0.25%NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>水溶液,MeOH)进行纯化,产生呈白色粉末的化合物19(136mg)。方法B,Rt=0.95min,m/z=386.2(M-H)<sup>-</sup>,精确质量:387.1。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>)δppm 1.31(s,9H),1.85-2.30(m,2H),3.15-4.33(m,5H),7.26-7.34(m,1H),7.65-7.86(m,1H),8.00(m,1H),10.08(br.s.,1H),作为旋转异构体的混合物。

[0197] 化合物20: (3S)-1-[2-(叔丁基氨基)-2-氧代-乙酰基]-N-(3-氰基-4-氟苯基)吡咯烷-3-甲酰胺



[0199] 将化合物20如针对化合物19所描述的类似地制备,在步骤一中使用5-氨基-2-氟-苯甲腈代替3-氯-2,4-二氟-苯胺。方法D,Rt=1.66min,m/z=359.1(M-H)<sup>-</sup>,精确质量:360.2。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>)δppm 1.30(m,9H),1.92-2.29(m,2H),3.06-3.27(m,1H),3.34-4.01(m,4H),7.38-7.58(m,1H),7.77-7.89(m,1H),7.91-8.07(m,1H),8.09-8.19(m,1H),10.32-10.59(m,1H),作为旋转异构体的混合物。

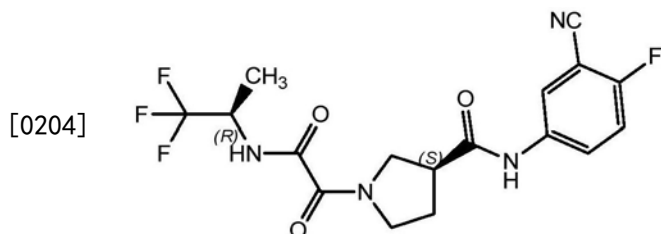
[0200] 化合物21: (3S)-N-(3-氯-2,4-二氟-苯基)-1-[2-氧代-2-[[1(R)-2,2,2-三氟-1-甲基-乙基]氨基]乙酰基]吡咯烷-3-甲酰胺



[0202] 将化合物21如针对化合物19所描述的类似地制备,使用(R)-1,1,1-三氟-2-丙胺

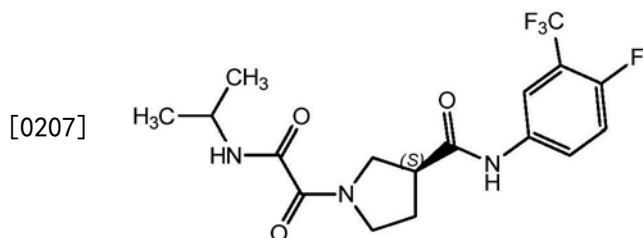
代替叔丁胺。方法B,  $R_t=0.97\text{min}$ ,  $m/z=426.2$  ( $M-H$ )<sup>-</sup>, 精确质量: 427.1。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta_{\text{ppm}}$  1.27-1.33 (m, 3H), 1.95-2.28 (m, 2H), 3.33-4.00 (m, 5H), 4.52-4.72 (m, 1H), 6.97-7.48 (m, 1H), 7.60-7.91 (m, 1H), 9.01-9.47 (m, 1H), 9.90-10.28 (m, 1H), 作为旋转异构体的混合物。

[0203] 化合物22: (3S)-N-(3-氰基-4-氟-苯基)-1-[2-氧代-2-[[ (1R)-2,2,2-三氟-1-甲基-乙基]氨基]乙酰基]吡咯烷-3-甲酰胺



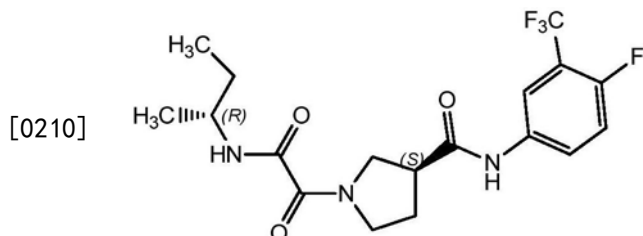
[0205] 将化合物22如针对化合物20所描述的类似地制备,使用(R)-1,1,1-三氟-2-丙胺代替叔丁胺。方法B,  $R_t=0.87\text{min}$ ,  $m/z=399.2$  ( $M-H$ )<sup>-</sup>, 精确质量: 400.1。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta_{\text{ppm}}$  1.30 (d,  $J=7.0\text{Hz}$ , 3H), 1.96-2.30 (m, 2H), 3.11-3.28 (m, 1H), 3.38-4.00 (m, 4H), 4.41-4.77 (m, 1H), 7.42-7.56 (m, 1H), 7.78-7.90 (m, 1H), 8.04-8.23 (m, 1H), 9.26 (br. s., 1H), 10.50 (br. s., 1H), 作为旋转异构体的混合物。

[0206] 化合物23: (3S)-N-[4-氟-3-(三氟甲基)苯基]-1-[2-(异丙基氨基)-2-氧代-乙酰基]吡咯烷-3-甲酰胺



[0208] 将化合物23如针对化合物14所描述的类似地制备,使用异丙胺代替(R)-1,1,1-三氟-2-丙胺。方法B,  $R_t=0.94\text{min}$ ,  $m/z=388.2$  ( $M-H$ )<sup>-</sup>, 精确质量: 389.1。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta_{\text{ppm}}$  1.00-1.17 (m, 6H), 1.94-2.30 (m, 2H), 3.10-3.26 (m, 1H), 3.35-4.02 (m, 5H), 7.36-7.58 (m, 1H), 7.75-7.95 (m, 1H), 8.04-8.19 (m, 1H), 8.36-8.53 (m, 1H), 10.37-10.63 (m, 1H), 作为旋转异构体的混合物。

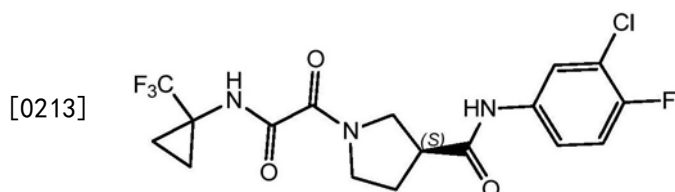
[0209] 化合物24: (3S)-N-[4-氟-3-(三氟甲基)苯基]-1-[2-[[ (1R)-1-甲基丙基]氨基]-2-氧代-乙酰基]吡咯烷-3-甲酰胺



[0211] 将化合物24如针对化合物14所描述的类似地制备,使用(R)-(-)-2-氨基丁烷代替(R)-1,1,1-三氟-2-丙胺。方法B,  $R_t=0.99\text{min}$ ,  $m/z=402.2$  ( $M-H$ )<sup>-</sup>, 精确质量: 403.2。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta_{\text{ppm}}$  0.76-0.88 (m, 3H), 1.00-1.15 (m, 3H), 1.35-1.53 (m, 2H), 1.94-

2.29 (m, 2H), 3.11-3.26 (m, 1H), 3.37-4.01 (m, 5H), 7.40-7.53 (m, 1H), 7.79-7.89 (m, 1H), 8.05-8.16 (m, 1H), 8.29-8.46 (m, 1H), 10.35-10.60 (m, 1H), 作为旋转异构体的混合物。

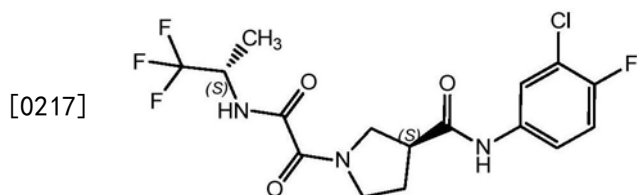
[0212] 化合物25: (3S)-N-(3-氯-4-氟-苯基)-1-[2-氧代-2-[[1-(三氟甲基)环丙基]氨基]乙酰基]吡咯烷-3-甲酰胺



[0214] 将化合物25如针对化合物15所描述的类似地制备,使用1-(三氟甲基)环丙烷-1-胺代替(R)-1,1,1-三氟-2-丙胺。

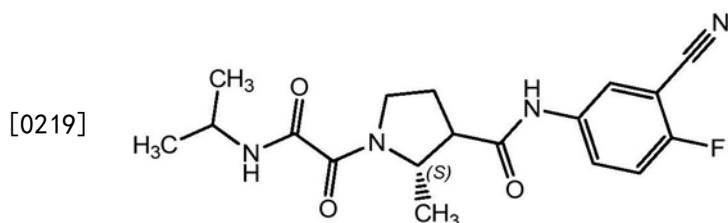
[0215] 方法B,  $R_t = 0.97 \text{ min}$ ,  $m/z = 420.1$  (M-H)<sup>-</sup>, 精确质量: 421.1。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ ppm 0.95-1.14 (m, 2H), 1.22-1.29 (m, 2H), 1.95-2.29 (m, 2H), 3.09-3.24 (m, 1H), 3.34-3.98 (m, 4H), 7.32-7.41 (m, 1H), 7.42-7.53 (m, 1H), 7.88-7.97 (m, 1H), 9.44 (s, 1H), 10.19-10.35 (m, 1H), 作为旋转异构体的混合物。

[0216] 化合物26: (3S)-N-(3-氯-4-氟-苯基)-1-[2-氧代-2-[(1S)-2,2,2-三氟-1-甲基-乙基]氨基]乙酰基]吡咯烷-3-甲酰胺



将化合物26如针对化合物15所描述的类似地制备,使用(S)-1,1,1-三氟-2-丙胺代替(R)-1,1,1-三氟-2-丙胺。方法B,  $R_t = 0.97 \text{ min}$ ,  $m/z = 408.1$  (M-H)<sup>-</sup>, 精确质量: 409.1。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ ppm 1.26-1.37 (m, 3H), 1.95-2.29 (m, 2H), 3.10-3.27 (m, 1H), 3.34-3.98 (m, 4H), 4.52-4.71 (m, 1H), 7.32-7.41 (m, 1H), 7.43-7.52 (m, 1H), 7.86-7.99 (m, 1H), 9.17-9.33 (m, 1H), 10.22-10.35 (m, 1H), 作为旋转异构体的混合物。

[0218] 化合物27: (2S)-N-(3-氰基-4-氟-苯基)-1-[2-(异丙基氨基)-2-氧代-乙酰基]-2-甲基-吡咯烷-3-甲酰胺



[0220] 将(2S,3S)-2-甲基-1-((S)-1-苯基乙基)吡咯烷-3-甲酸酯(1.9g, 7.68mmol)溶解于甲醇(50mL)中。将其在氮气下添加至Pd/C(10%/0.82g, 0.77mmol)。将该混合物在室温在氢气气氛下搅拌24小时。将所得混合物经硅藻土塞过滤并使用甲醇(100mL)漂洗。将滤液在真空中浓缩,产生呈澄清油的(2S,3S)-2-甲基吡咯烷-3-甲酸甲酯(830mg)。在室温下,将2-氯-2-氧代-乙酸乙酯(1.3mL, 11.59mmol)逐滴添加至(2S,3S)-2-甲基吡咯烷-3-甲酸甲酯(0.83g, 5.8mmol)和二异丙基乙胺(4.99mL, 28.98mmol)在无二氯甲烷(5mL)中的溶

液里。将该反应混合物在室温下搅拌1h。

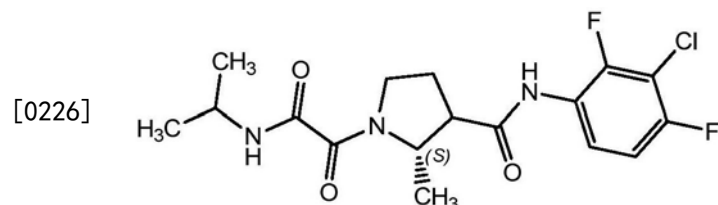
[0221] 将饱和水性NaHCO<sub>3</sub> (5mL) 添加至该反应混合物中并分离各层。然后将其使用二氯甲烷 (2X10mL) 进行萃取。将合并的萃取物在Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上干燥, 过滤并且在真空中浓缩。将所获得的粗品使用从庚烷到EtOAc (100:0到0:100) 的梯度洗脱通过硅胶柱色谱法进行纯化。将所希望的部分在真空中浓缩, 产生呈黄色油的 (2S, 3S)-1-[2-(2-乙氧基-2-氧代-乙酰基)-2-甲基-吡咯烷-3-甲酸甲酯 (890mg)。

[0222] 将 (2S, 3S)-1-[2-(2-乙氧基-2-氧代-乙酰基)-2-甲基-吡咯烷-3-甲酸甲酯 (250mg, 1mmol) 溶解于乙醇 (10mL) 和异丙胺 (1698μL, 19.94mmol) 中并且将该混合物在60℃下搅拌2小时。将该混合物在真空中浓缩。将所获得的油使用从庚烷到EtOAc (100:0到0:100) 的梯度洗脱通过硅胶柱色谱法进行纯化。将所希望的部分在减压下浓缩, 产生呈澄清油的 (2S)-1-[2-(异丙基氨基)-2-氧代-乙酰基]-2-甲基-吡咯烷-3-甲酸甲酯 (380mg), 将其按原样使用。

[0223] 将 (2S)-1-[2-(异丙基氨基)-2-氧代-乙酰基]-2-甲基-吡咯烷-3-甲酸甲酯 (0.38g, 1.48mmol) 溶解于四氢呋喃 (10mL) 中并且将其在室温下搅拌。向其中添加在水 (2mL) 中的LiOH (178mg, 7.41mmol), 随后添加甲醇 (2mL)。将所得混合物在室温下搅拌2小时。然后, 添加HCl (1M于H<sub>2</sub>O中) (7.41mL, 1M, 7.41mmol) 并且将该混合物在真空中浓缩直至仅剩余水为止。添加水 (5mL) 并且将此溶液使用2-甲基-四氢呋喃 (3x15mL) 进行萃取。将合并的萃取物用盐水 (15mL) 洗涤, 在Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上干燥, 过滤并在真空中浓缩, 产生 (2S)-1-[2-(异丙基氨基)-2-氧代-乙酰基]-2-甲基-吡咯烷-3-甲酸 (312mg), 将其按原样使用。

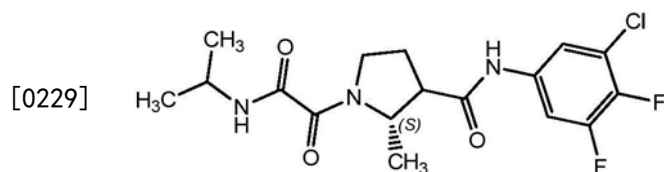
[0224] 将 (2S)-1-[2-(异丙基氨基)-2-氧代-乙酰基]-2-甲基-吡咯烷-3-甲酸 (104mg, 0.43mmol) 溶解于N,N-二甲基甲酰胺 (1mL) 中。然后添加HATU (0.18mL, 0.47mmol), 并且将此混合物搅拌20分钟。然后添加DIPEA (0.22mL, 0.75g/mL, 1.29mmol), 随后添加5-氨基-2-氟苯甲腈 (0.12g, 0.86mmol)。将该反应混合物在50℃下搅拌4小时。然后, 将此混合物冷却至室温并且直接注射在二氧化硅塞上。将该混合物使用从庚烷到EtOAc (100:0到0:100) 的梯度洗脱通过硅胶柱色谱法并进一步通过制备型HPLC (固定相:RP SunFire Prep C180BD-10 μm, 30x150mm, 流动相:0.25%NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>水溶液, MeOH) 进行纯化。将所希望的部分在减压下浓缩, 并用甲醇 (2X15mL) 进行共蒸发两次, 并且在55℃在真空烘箱中干燥18小时, 产生呈白色粉末的化合物27 (57mg)。方法B, Rt=0.81 (31%) 以及0.83min (69%), m/z=359.2 (M-H)<sup>-</sup>, 精确质量:360.2

[0225] 化合物28: (2S)-N-(3-氯-2,4-二氟-苯基)-1-[2-(异丙基氨基)-2-氧代-乙酰基]-2-甲基-吡咯烷-3-甲酰胺



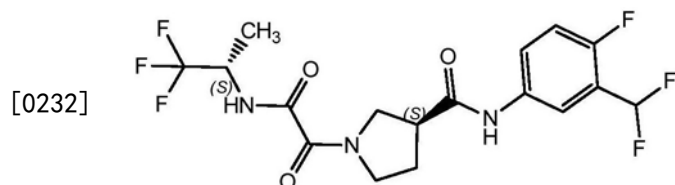
[0227] 如针对化合物27所描述的类似地, 使用3-氯-2,4-二氟-苯胺代替5-氨基-2-氟苯甲腈, 从 (2S)-1-[2-(异丙基氨基)-2-氧代-乙酰基]-2-甲基-吡咯烷-3-甲酸中制备化合物28。方法B, Rt=0.91 (48%) 以及0.92min (52%), m/z=386 (M-H)<sup>-</sup>, 精确质量:387.1。

[0228] 化合物29: (2S)-N-(3-氯-4,5-二氟-苯基)-1-[2-(异丙基氨基)-2-氧代-乙酰基]-2-甲基-吡咯烷-3-甲酰胺



[0230] 如针对化合物27所描述的类似地,使用3-氯-4,5-二氟-苯胺代替5-氨基-2-氟苯甲腈,从(2S)-1-[2-(异丙基氨基)-2-氧代-乙酰基]-2-甲基-吡咯烷-3-甲酸中制备化合物29。将该非对映异构体混合物29(63mg)经由制备型SFC(固定相:Chiralpak Diacel AD 20x250mm,流动相:CO<sub>2</sub>,含0.2% iPrNH<sub>2</sub>的MeOH)分离,产生29a(第二洗脱,20mg)和29b(在使用从庚烷到iPrOH(100:0至65:35)的梯度洗脱通过硅胶柱色谱法进一步纯化之后,第一洗脱,13.2mg)。29:方法B,0.98(42%)以及1.02min(58%),m/z=386(M-H)<sup>-</sup>,精确质量:387.1。29a:方法D,Rt=1.89,m/z=386.1(M-H)<sup>-</sup>,精确质量:387.1;<sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>)δppm 0.95-1.05(m,3H),1.06-1.16(m,6H),1.82-2.11(m,1H),2.14-2.44(m,1H),3.04-3.26(m,1H),3.35-4.10(m,3H),4.32-4.97(m,1H),7.33-7.85(m,2H),8.20-8.73(m,1H),10.07-10.68(m,1H),作为旋转异构体的混合物。29b:方法B,Rt=0.97m/z=386.2(M-H)<sup>-</sup>,精确质量:387.1。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>)δppm 1.03-1.14(m,6H),1.23-1.31(m,3H),1.93-2.11(m,1H),2.14-2.30(m,1H),2.72-2.93(m,1H),3.30-4.70(m,4H),7.56-7.73(m,2H),8.28-8.54(m,1H),10.22-10.60(m,1H),作为旋转异构体的混合物。

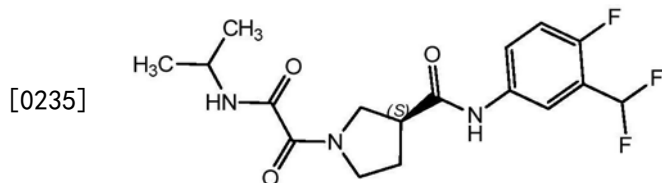
[0231] 化合物30: (3S)-N-[3-(二氟甲基)-4-氟-苯基]-1-[2-氧代-2-[[[(1S)-2,2,2-三氟-1-甲基-乙基]氨基]乙酰基]吡咯烷-3-甲酰胺



[0233] 将2-[(3S)-3-[[3-(二氟甲基)-4-氟-苯基]氨基乙酰基]吡咯烷-1-基]-2-氧代-乙酸乙酯如针对(S)-乙基-2-(3-((3-溴-4,5-二氟苯基)氨基乙酰基)吡咯烷-1-基)-2-氧代乙酸酯所描述的类似地制备,使用3-(二氟甲基)-4-氟-苯胺代替3-溴-4,5-二氟苯胺。与针对从2-[(3S)-3-[[3-氯-2,4-二氟-苯基]氨基乙酰基]吡咯烷-1-基]-2-氧代-乙酸乙酯中合成化合物19所描述类似的,使用(S)-1,1,1-三氟-2-丙胺代替叔丁胺,从2-[(3S)-3-[[3-(二氟甲基)-4-氟-苯基]氨基乙酰基]吡咯烷-1-基]-2-氧代-乙酸乙酯中来制备化合物30。方法B,Rt=0.92min.,m/z=424.1(M-H)<sup>-</sup>,精确质量:425.1。<sup>1</sup>H NMR(400MHz,DMSO-d<sub>6</sub>)δppm 1.19-1.40(m,3H),1.92-2.30(m,2H),3.08-3.27(m,1H),3.37-4.03(m,4H),4.47-4.78(m,1H),7.20(m,J=54.4Hz,1H),7.29-7.41(m,1H),7.55-7.80(m,1H),7.86-8.04(m,1H),9.25(br.s.,1H),10.30-10.40(m,1H),作为旋转异构体的混合物。

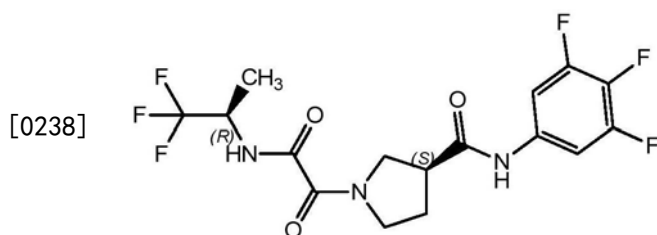
[0234] 化合物31: (3S)-N-[3-(二氟甲基)-4-氟-苯基]-1-[2-(异丙基氨基)-2-氧代-乙酰基]吡咯烷-3-甲酰胺





[0236] 将化合物31如针对化合物30所描述的类似地制备,使用异丙胺代替(S)-1,1,1-三氟-2-丙胺。方法B,  $R_t=0.83\text{min.}$ ,  $m/z=370.2$  (M-H)<sup>-</sup>, 精确质量:371.1。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta_{\text{ppm}}$  0.75-1.42 (m, 6H), 1.95-2.29 (m, 2H), 3.05-3.26 (m, 1H), 3.36-4.04 (m, 5H), 7.20 (m, J=54.1, 1H), 7.28-7.37 (m, 1H), 7.63-7.78 (m, 1H), 7.87-8.03 (m, 1H), 8.40-8.50 (m, 1H), 10.25-10.41 (m, 1H), 作为旋转异构体的混合物。

[0237] 化合物32: (3S)-1-[2-氧代-2-[[ (1R)-2,2,2-三氟-1-甲基-乙基]氨基]乙酰基]-N-(3,4,5-三氟苯基)吡咯烷-3-甲酰胺



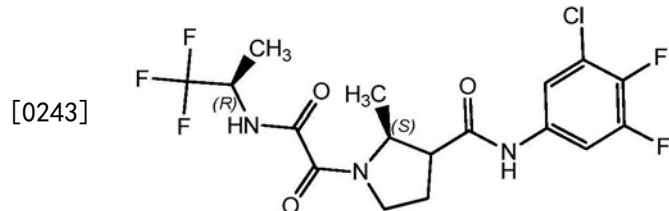
[0239] 将Boc-(3S)-1-吡咯烷-3-甲酸(1.5g, 6.97mmol)和3,4,5-三氟苯胺(2.51g, 17.05mmol)和HATU(3.18g, 8.36mmol)溶解于DMF(5mL)中。向其中添加N,N-二异丙基乙胺(3.6mL, 0.75g/mL, 20.91mmol)。将所得混合物在室温下搅拌2h。将该反应混合物加载到柱上并且使用从庚烷到EtOAc(100:0至0:100)的梯度洗脱通过硅胶柱色谱法进行纯化。将所希望的部分在真空中浓缩,产生(3S)-3-[(3,4,5-三氟苯基)氨基乙酰基]吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(2.32g)。方法B,  $R_t=1.13\text{min.}$ ,  $m/z=343.1$  (M-H)<sup>-</sup>, 精确质量:344.1。将HCl(6M于iPrOH中, 10mL, 6M, 60mmol)添加至于CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(50mL)中的(3S)-3-[(3,4,5-三氟苯基)氨基乙酰基]吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(2.3g, 6.35mmol)并且将其在室温下搅拌5天。将该反应浓缩。将残余物吸收在CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(40mL)中并且形成一种白色沉淀,将该沉淀收集在玻璃过滤器上并在真空烘箱中在55℃下干燥,产生呈亮白色粉末的(3S)-N-(3,4,5-三氟苯基)吡咯烷-3-甲酰胺盐酸盐(1600mg),将其按原样使用。方法B,  $R_t=0.69\text{min.}$ ,  $m/z=243.0$  (M-H)<sup>-</sup>, 精确质量:244.1。

[0240] 将2-氯-2-氧代-乙酸乙酯(1.98mL, 1.22g/mL, 17.69mmol)添加至(R)-1,1,1-三氟-2-丙胺(2g, 17.69mmol)和三乙胺(4.9mL, 35.37mmol)在CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(20mL)中的溶液中。将该反应混合物搅拌1小时。添加NaOH(1M于H<sub>2</sub>O中)(26.5mL, 1M, 26.53mmol)并且将该反应混合物剧烈搅拌2小时。去除有机层并且将水层用HCl酸化。将该化合物用乙醚(4X25mL)萃取。将合并的有机层经Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,过滤并蒸发至干燥,产生呈白色粉末的2-氧代-2-[[ (1R)-2,2,2-三氟-1-甲基-乙基]氨基]乙酸(2.72g)。

[0241] 将(3S)-N-(3,4,5-三氟苯基)吡咯烷-3-甲酰胺盐酸盐(200mg)和2-氧代-2-[[ (1R)-2,2,2-三氟-1-甲基-乙基]氨基]乙酸(118mg, 0.64mmol)溶解于DMF(2mL)中。依次地添加HATU(266.74mg, 0.7mmol)和DIPEA(0.44mL, 0.75g/mL, 2.55mmol)。将该反应混合物在室温下搅拌。将该反应混合物加载到柱上并使用硅胶柱色谱法(乙酸乙酯于庚烷中从0至100%)进行纯化,以提供呈白色粉末的化合物32(83mg)。方法B,  $R_t=1.04\text{min.}$ ,  $m/z=410.1$

(M-H)<sup>-</sup>, 精确质量: 411.1。差式扫描量热法: 熔点在197.3℃下 (以10℃/min从30℃到300℃)。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δppm 1.30 (d, J=7.0Hz, 3H), 1.92-2.30 (m, 2H), 3.09-3.26 (m, 1H), 3.38-3.99 (m, 4H), 4.50-4.70 (m, 1H), 7.40-7.60 (m, 2H), 9.20-9.31 (m, 1H), 10.42-10.49 (m, 1H), 作为旋转异构体的混合物。

[0242] 化合物33: (2S)-N-(3-氯-4,5-二氟-苯基)-2-甲基-1-[2-氧代-2-[(1R)-(2,2,2-三氟-1-甲基-乙基)氨基]乙酰基]吡咯烷-3-甲酰胺



[0244] 将在甲醇 (50mL) 中的 (2S,3S)-1-(2-乙氧基-2-氧代-乙酰基)-2-甲基-吡咯烷-3-甲酸甲酯 (2200mg, 9.04mmol) 在冰水浴中冷却。向其中逐滴添加NaOH (1M于H<sub>2</sub>O中) (9.95mL, 1M, 9.95mmol) 并且将该混合物搅拌30分钟。将该反应用HCl (1M于H<sub>2</sub>O中) (9.5mL, 1M, 9.5mmol) 淬灭并且进行浓缩, 以保持20mL残余物。将残余物用2-甲基THF (2x20mL) 进行萃取。将合并的有机层干燥 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) 并蒸发至干燥, 以提供呈淡黄色固体的2-[(2S,3S)-3-甲氧基羰基-2-甲基-吡咯烷-1-基]-2-氧代-乙酸 (1930mg)。

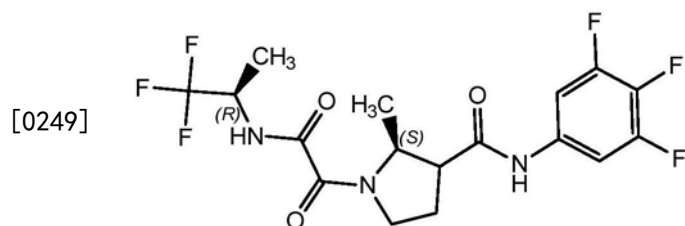
[0245] 将2-[(2S,3S)-3-甲氧基羰基-2-甲基-吡咯烷-1-基]-2-氧代-乙酸 (800mg, 3.64mmol) 在DMF (4mL, 51.44mmol) 和 (R)-1,1,1-三氟-2-丙胺 (494mg, 4.37mmol) 中的溶液在冰水浴中冷却至0℃。然后在继续冷却同时, 添加HATU (1524mg, 4.01mmol)。将该反应混合物在0℃下搅拌30分钟并且允许其达到室温持续1h。将该反应混合物加载到柱上并且使用硅胶柱色谱法 (乙酸乙酯于庚烷中从0至100%) 进行纯化, 以提供呈无色油的 (2S,3S)-2-甲基-1-[2-氧代-2-[[ (1R)-2,2,2-三氟-1-甲基-乙基]氨基]乙酰基]吡咯烷-3-甲酸甲酯 (1000mg)。方法D, Rt=1.59min., m/z=309.3 (M-H)<sup>-</sup>, 精确质量: 310.1。

[0246] 在室温下, 将 (2S,3S)-2-甲基-1-[2-氧代-2-[[ (1R)-2,2,2-三氟-1-甲基-乙基]氨基]乙酰基]吡咯烷-3-甲酸甲酯 (400mg, 1.29mmol) 在甲醇 (10mL) 中搅拌。向其中逐滴添加NaOH (1M于H<sub>2</sub>O中) (1.35mL, 1M, 1.35mmol) 并且将该混合物搅拌20小时。20小时后, 向该反应混合物中添加更多NaOH (1M于H<sub>2</sub>O中) (0.26mL, 1M, 0.26mmol) 并且将其在室温下搅拌2小时。将该反应用HCl (1M于H<sub>2</sub>O中) (1.61mL, 1M, 1.61mmol) 淬灭并且进行浓缩, 以保持3mL残余物。将残余物用2-甲基THF (2x20mL) 进行萃取。将合并的有机层干燥 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) 并蒸发至干燥, 以在静置后提供呈白色固体的 (2S,3S)-2-甲基-1-[2-氧代-2-[[ (1R)-2,2,2-三氟-1-甲基-乙基]氨基]乙酰基]吡咯烷-3-甲酸 (440mg)。

[0247] 将 (2S,3S)-2-甲基-1-[2-氧代-2-[[ (1R)-2,2,2-三氟-1-甲基-乙基]氨基]乙酰基]吡咯烷-3-甲酸 (190mg, 0.64mmol) 在DMF (2mL) 和3-氯-4,5-二氟苯胺 (115.4mg, 0.71mmol) 中的溶液在冰水浴中冷却至0℃。然后在继续冷却同时, 添加HATU (292.6mg, 0.77mmol)。将该反应混合物在0℃下搅拌30分钟并且允许其达到室温持续24h。将该反应混合物加载到柱上, 并且使用硅胶柱色谱法 (乙酸乙酯于庚烷中从0至100%) 并进一步经由制备型HPLC (固定相: RP XBridge Prep C18 OBD-10μm, 30x150mm, 流动相: 0.25% NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>水溶液, CH<sub>3</sub>CN) 进行纯化, 产生化合物33a (40mg) 和化合物33b (33mg)。33a: (2S,3R)-N-(3-氯-4,

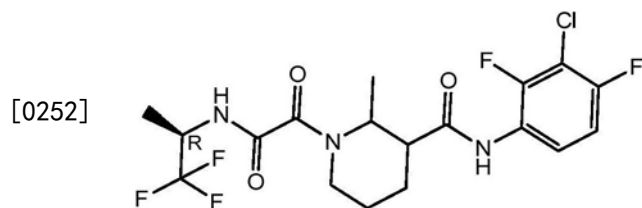
5-二氟-苯基)-2-甲基-1-[2-氧代-2-[[ (1R)-2,2,2-三氟-1-甲基-乙基]氨基]乙酰基]吡咯烷-3-甲酰胺方法B, Rt=1.06min., m/z=440.1 (M-H)<sup>-</sup>, 精确质量:441.1。33b: (2S,3S)-N-(3-氯-4,5-二氟-苯基)-2-甲基-1-[2-氧代-2-[[ (1R)-2,2,2-三氟-1-甲基-乙基]氨基]乙酰基]吡咯烷-3-甲酰胺。方法B, Rt=1.11min., m/z=440.1 (M-H)<sup>-</sup>, 精确质量:441.1。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δppm 0.99-1.05 (m, 3H), 1.26-1.34 (m, 3H), 1.95-2.06 (m, 1H), 2.23-2.39 (m, 1H), 3.11-3.27 (m, 1H), 3.38-3.84 (m, 2H), 4.46-4.87 (m, 2H), 7.60-7.69 (m, 2H), 9.17-9.43 (m, 1H), 10.24-10.51 (m, 1H), 作为旋转异构体的混合物。

[0248] 化合物34: (2S)-2-甲基-1-[2-氧代-2-[[ (1R)-2,2,2-三氟-1-甲基-乙基]氨基]乙酰基]-N-(3,4,5-三氟苯基)吡咯烷-3-甲酰胺



[0250] 将化合物34a (44mg) 和34b (52mg) 如针对化合物33a和33b所描述的类似地制备, 使用3,4,5-三氟苯胺代替3-氯-4,5-二氟苯胺。34a: (2S,3R)-2-甲基-1-[2-氧代-2-[[ (1R)-2,2,2-三氟-1-甲基-乙基]氨基]乙酰基]-N-(3,4,5-三氟苯基)吡咯烷-3-甲酰胺方法B, Rt=1.02min., m/z=424.1 (M-H)<sup>-</sup>, 精确质量:425.1。34b: (2S,3S)-2-甲基-1-[2-氧代-2-[[ (1R)-2,2,2-三氟-1-甲基-乙基]氨基]乙酰基]-N-(3,4,5-三氟苯基)吡咯烷-3-甲酰胺方法B, Rt=1.05min., m/z=424.1 (M-H)<sup>-</sup>, 精确质量:425.1。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δppm 0.99-1.05 (m, 3H), 1.26-1.34 (m, 3H), 1.92-2.07 (m, 1H), 2.19-2.41 (m, 1H), 3.08-3.28 (m, 1H), 3.38-3.85 (m, 2H), 4.45-4.87 (m, 2H), 7.43-7.57 (m, 2H), 9.30 (br. s., 1H), 10.41 (br. s., 1H), 作为旋转异构体的混合物。

[0251] 化合物35: N-(3-氯-2,4-二氟-苯基)-2-甲基-1-[2-氧代-2-[[ (1R)-2,2,2-三氟-1-甲基-乙基]氨基]乙酰基]哌啶-3-甲酰胺



[0253] 将1-(2-乙氧基-2-氧代-乙酰基)-2-甲基-哌啶-3-甲酸乙酯从2-甲基哌啶-3-甲酸乙酯中如针对 (2S,3S)-1-(2-乙氧基-2-氧代-乙酰基)-2-甲基-吡咯烷-3-甲酸甲酯从 (2S,3S)-2-甲基吡咯烷-3-甲酸甲酯中所描述的类似地制备。将化合物35如针对化合物33所描述的类似地制备, 起始于1-(2-乙氧基-2-氧代-乙酰基)-2-甲基-哌啶-3-甲酸乙酯代替 (2S,3S)-1-(2-乙氧基-2-氧代-乙酰基)-2-甲基-吡咯烷-3-甲酸甲酯并且使用3-氯-2,4-二氟-苯胺代替3-氯-4,5-二氟苯胺。将化合物35 (550mg) 经由制备型SFC (固定相: Chiralpak Daicel IC 20x250mm, 流动相: CO<sub>2</sub>, 含0.2% iPrNH<sub>2</sub>的EtOH) 分离为非对映异构体35a、35b、35c和35d。化合物35a ((2S,3S) 或 (2R,3R)), 在SFC上第一洗脱, 70mg, 方法D, Rt=1.86min., m/z=454.1 (M-H)<sup>-</sup>, 精确质量:455.1。化合物35b ((2S,3S) 或 (2R,3R)), 在SFC上第

二洗脱,88mg)

[0254] 方法D,Rt=1.87min.,m/z=454.1 (M-H)<sup>-</sup>,精确质量:455.1。

[0255] 化合物35c ((2S,3R) 或 (2R,3S)),在SFC上第三洗脱,86mg),方法D,Rt=1.89min.,m/z=454.1 (M-H)<sup>-</sup>,精确质量:455.1。化合物35d ((2S,3R) 或 (2R,3S)),在SFC上第四洗脱,106mg),方法D,Rt=1.88min.,m/z=454.1 (M-H)<sup>-</sup>,精确质量:455.1。

[0256] 生物学实例-具有化学式(I)的化合物的抗HBV活性

[0257] 使用稳定的转染细胞系HepG2.2.15来测量抗HBV活性。该细胞系被描述为分泌相对一致高水平的HBV病毒体颗粒,其在黑猩猩中已经显示引起急性和慢性感染和疾病。

[0258] 对于抗病毒,一式两份地用一系列稀释的化合物在96-孔板中处理测定细胞两次持续三天。处理6天之后,通过使用实时PCR以及HBV特异性引物集和探针对来自分泌的病毒体的纯化的HBV DNA进行定量,以测定抗病毒活性。

[0259] 还使用HepG2.117细胞系来测定抗HBV活性,该细胞系是一种稳定的、诱导HBV产生的细胞系,其在强力霉素缺乏(四环素关闭(Tet-off)下系统)复制HBV。对于抗病毒测定,HBV复制被诱导,随后用一系列稀释的化合物在96-孔板中进行处理,重复两次。处理3天之后,通过使用实时PCR和HBV特异引物集和探针进行胞内HBVDNA的定量来测定抗病毒活性。

[0260] 这些化合物的细胞毒性是使用HepG2细胞进行测试的,将这些细胞在化合物存在下孵育4天。使用刃天青测定来评估细胞活力。结果在表1中展示。

[0261] 表1.

[0262]

化合物编号	HepG2 2.15 EC50 (μM)	HepG2 117 EC50 (μM)	HepG2 4天 CC50 (μM)	化合物编号	HepG2 2.15 EC50 (μM)	HepG2 117 EC50 (μM)	HepG2 4天 CC50 (μM)
1	0.020	0.018	> 25	21	0.063	0.063	> 25
2	0.070	0.033	> 25	22	0.110	0.128	> 25
3	0.141	0.026	> 25	23	0.380	0.575	> 25
4	0.126	0.071	> 25	24	0.134	0.384	> 25
5	0.112	0.046	> 25	25	0.042	0.031	> 25
6	0.301	0.257	> 25	26	0.168	0.122	> 25
7	0.067	0.117	> 25	27	0.119	0.126	> 25
8	0.065	0.038	> 25	28	0.050	0.083	> 25
9	0.120	0.134	> 25	29a	0.010	0.011	> 25
10	0.008	0.009	> 25	29b	> 1	> 1	> 25
11	0.032	0.017	> 25	29	0.018	0.048	> 25
12	0.321	0.115	> 25	30	0.161	0.125	> 25
13	0.020	0.035	> 25	31	0.134	0.143	> 25
14	0.064	0.045	> 25	32		0.052	> 25
15	0.025	0.047	> 25	33a		> 0.5	> 25
16	0.058	0.035	> 25	33b		0.005	> 25
17a	> 1	> 1	> 25	34a		> 0.5	> 25
17b	0.918	0.796	> 25	34b		0.004	> 25
17c	> 1	> 1	> 25	35a	> 1	> 1	> 25
17d	0.070	0.032	> 25	35b	0.195	0.483	> 25
18		0.670	> 25	35c	> 1	> 1	> 25
19	0.496	0.449	> 25	35d	> 1	> 1	> 25
20	0.289	0.645	> 25				