

(12) 按照专利合作条约所公布的国际申请

(19) 世界知识产权组织
国际局

(43) 国际公布日
2019年8月15日 (15.08.2019)



(10) 国际公布号
WO 2019/154343 A1

(51) 国际专利分类号:
C07D 207/40 (2006.01) A61K 31/00 (2006.01)
A61K 31/401 (2006.01)

(21) 国际申请号: PCT/CN2019/074527

(22) 国际申请日: 2019年2月2日 (02.02.2019)

(25) 申请语言: 中文

(26) 公布语言: 中文

(30) 优先权:
201810132621.3 2018年2月9日 (09.02.2018) CN

(71) 申请人: 正大天晴药业集团股份有限公司 (CHIA TAI TIANQING PHARMACEUTICAL GROUP CO., LTD.) [CN/CN]; 中国江苏省连云港市郁州南路369号, Jiangsu 222062 (CN)。

(72) 发明人: 张寅生 (ZHANG, Yinsheng); 中国江苏省连云港市郁州南路369号, Jiangsu 222062 (CN)。敖汪伟 (AO, Wangwei); 中国江苏省连云港市郁州南路369号, Jiangsu 222062 (CN)。沈杭州 (SHEN, Hangzhou); 中国江苏省连云港市郁州南路369号, Jiangsu 222062 (CN)。李元 (LI, Yuan); 中国江苏省连云港市郁州南路369号, Jiangsu 222062 (CN)。王辉 (WANG, Hui); 中国江苏省连云港市郁州南路369号, Jiangsu 222062 (CN)。倪杰 (NI, Jie); 中国江苏省连云港市郁州南路369号, Jiangsu 222062 (CN)。张欢 (ZHANG, Huan); 中国江苏省连云港市郁州南路369号, Jiangsu 222062 (CN)。葛兴枫 (GE, Xingfeng); 中国江

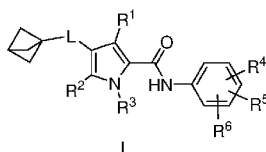
苏省连云港市郁州南路369号, Jiangsu 222062 (CN)。卢丹丹 (LU, Dandan); 中国江苏省连云港市郁州南路369号, Jiangsu 222062 (CN)。张亚琦 (ZHANG, Yaqi); 中国江苏省连云港市郁州南路369号, Jiangsu 222062 (CN)。马雪琴 (MA, Xueqin); 中国江苏省连云港市郁州南路369号, Jiangsu 222062 (CN)。施伟 (SHI, Wei); 中国江苏省连云港市郁州南路369号, Jiangsu 222062 (CN)。王晓金 (WANG, Xiaojin); 中国江苏省连云港市郁州南路369号, Jiangsu 222062 (CN)。徐宏江 (XU, Hongjiang); 中国江苏省连云港市郁州南路369号, Jiangsu 222062 (CN)。

(74) 代理人: 北京英赛嘉华知识产权代理有限公司 (INSIGHT INTELLECTUAL PROPERTY LIMITED); 中国北京市海淀区知春路甲48号盈都大厦A座19A, Beijing 100098 (CN)。

(81) 指定国(除另有指明, 要求每一种可提供的国家保护): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW。

(54) Title: CAPSID PROTEIN ASSEMBLY INHIBITOR, AND PHARMACEUTICAL COMPOSITION AND USE THEREOF

(54) 发明名称: 衣壳蛋白装配抑制剂、其药物组合物和用途



(57) Abstract: The present invention relates to the field of pharmaceutical chemistry, and relates to a capsid protein assembly inhibitor, and in particular, to a compound represented by formula I, a stereoisomer, tautomer, solvate, hydrate, prodrug or pharmaceutically acceptable salt thereof, a preparation method thereof, a pharmaceutical composition thereof, and medical use thereof, comprising use in treating diseases benefiting from the capsid protein assembly inhibitor, and particularly, diseases caused by hepatitis B virus infection.

(57) 摘要: 本发明属于药物化学领域, 涉及一种衣壳蛋白装配抑制剂, 具体而言, 涉及式I所示的化合物、其立体异构体、互变异构体、溶剂化物、水合物、前药或药学上可接受的盐, 其制备方法、药物组合物及医药用途, 包括用于治疗受益于衣壳蛋白装配抑制的疾病的用途, 尤其是乙型肝炎病毒感染引起的疾病。



WO 2019/154343 A1

(84) 指定国 (除另有指明, 要求每一种可提供的地区保护): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 欧亚 (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), 欧洲 (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG)。

本国际公布:

- 包括国际检索报告 (条约第21条(3))。

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 2 月 9 日向中国国家知识产权局提交的第 201810132621.3 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 所示的化合物或其立体异构体、互变异构体、溶剂化物、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，及其作为治疗和预防乙型肝炎病毒感染的药物的应用。

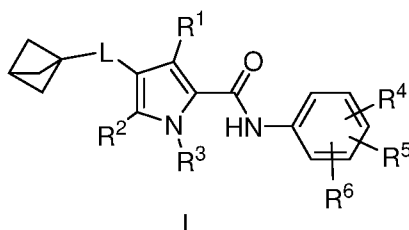
背景技术

当前，针对慢性乙型病毒性肝炎不可治愈只能控制，并且限于两类药剂(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 的新靶点即核心抑制剂(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)。

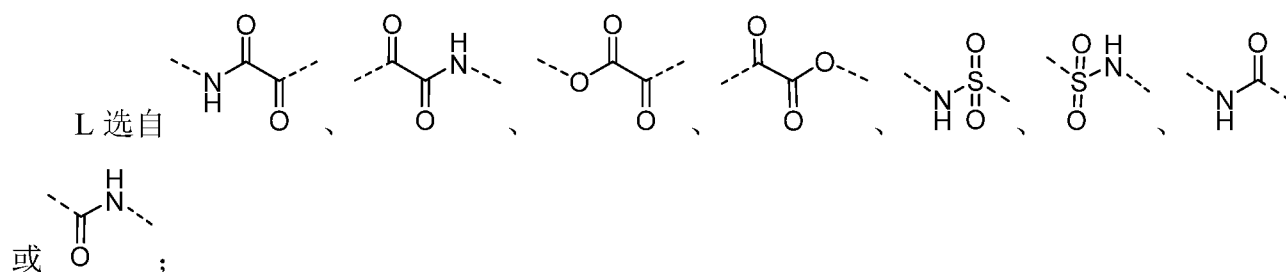
HBV 衣壳由核心蛋白装配而成，在逆转录以前，HBV 逆转录酶、前基因组 RNA(pgRNA) 需要被衣壳蛋白正确包裹。因此，阻断衣壳蛋白装配，或加快衣壳蛋白降解，都会阻断衣壳蛋白装配过程，从而影响病毒复制。近年，研究人员开始开发以衣壳蛋白装配为靶点的抑制剂，例如 WO2014184350、WO2015011281、WO2017156255 等公开了一系列相关化合物。但是大多数处于前期临床研究阶段或者研究已终止，本领域中需要治疗、改善或预防 HBV 感染的更多供选择的有效的衣壳蛋白装配抑制剂。本发明合成了一系列新型衍生物，并对其 HBV 蛋白组装活性进行研究。

发明概述

本申请涉及式 I 化合物或其立体异构体、互变异构体、溶剂化物、水合物、前药或药学上可接受的盐，



其中，



R^1 、 R^2 分别独立地选自氢、氘、-CN、氟、氯、溴、 C_{1-3} 烷基或 C_{3-4} 环烷基，所述 C_{1-3} 烷基或 C_{3-4} 环烷基任选地被一个或多个氟或氘取代；

R^3 选自氢、 C_{1-3} 烷基或 C_{3-4} 环烷基，所述 C_{1-3} 烷基或 C_{3-4} 环烷基任选地被一个或多个氟或氘取代；

R^4 、 R^5 、 R^6 分别独立地选自氢、氘、氟、氯、溴、-CHF₂、-CH₂F、-CF₃、-CN、 C_{1-3} 烷基或 C_{3-4} 环烷基，所述 C_{1-3} 烷基或 C_{3-4} 环烷基任选地被一个或多个氘取代。

另一方面，本申请还提供药物组合物，其包含本申请的式 I 化合物或其立体异构体、互变异构体、溶剂化物、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，包括对有需要的个体给予治疗有效量的上述式 I 所示的化合物或其立体异构体、互变异构体、溶剂化物、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，本申请还提供了上述式 I 化合物或其立体异构体、互变异构体、溶剂化物、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。

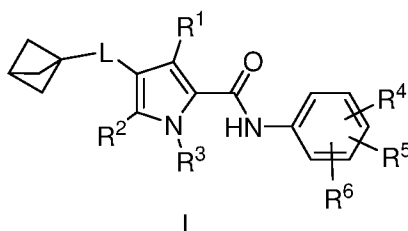
另一方面，本申请还提供了上述式 I 化合物或其立体异构体、互变异构体、溶剂化物、水合物、前药、或药学上可接受的盐、或者其药物组合物在预防或者治疗受益于衣壳蛋白装配抑制的疾病中的用途。

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、或其立体异构体、互变异构体、溶剂化物、水合物、前药或药学上可接受的盐、或者其药物组合物。

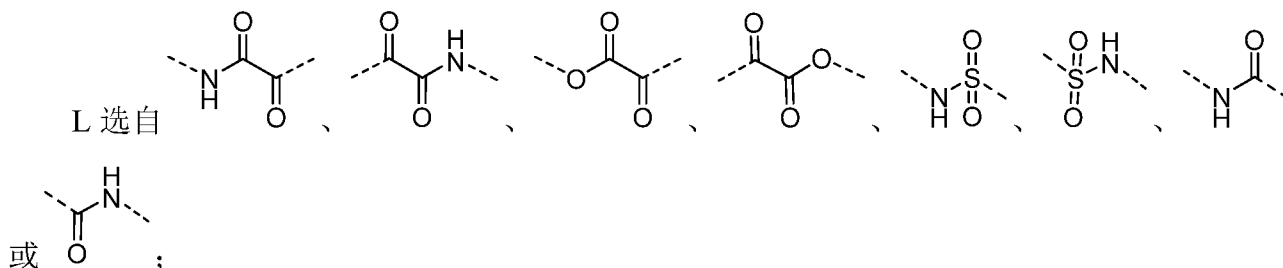
发明详述

本申请涉及式 I 化合物或其立体异构体、互变异构体、溶剂化物、水合物、前药或药学上

可接受的盐，



其中，

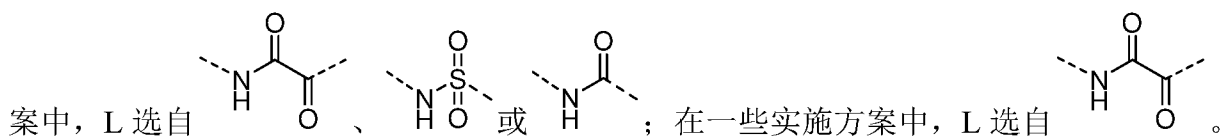
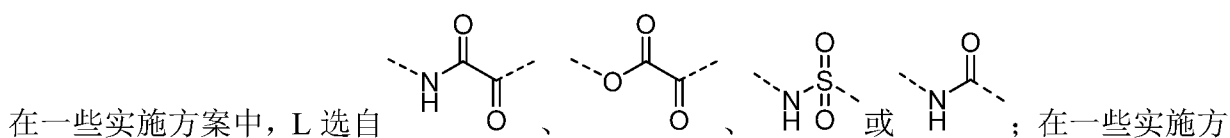


R^1 、 R^2 分别独立地选自氢、氘、-CN、氟、氯、溴、 C_{1-3} 烷基或 C_{3-4} 环烷基，所述 C_{1-3} 烷基或 C_{3-4} 环烷基任选地被一个或多个氟或氘取代；

R^3 选自氢、 C_{1-3} 烷基或 C_{3-4} 环烷基，所述 C_{1-3} 烷基或 C_{3-4} 环烷基任选地被一个或多个氟或氘取代；

R^4 、 R^5 、 R^6 分别独立地选自氢、氘、氟、氯、溴、-CHF₂、-CH₂F、-CF₃、-CN、 C_{1-3} 烷基或 C_{3-4} 环烷基，所述 C_{1-3} 烷基或 C_{3-4} 环烷基任选地被一个或多个氘取代。

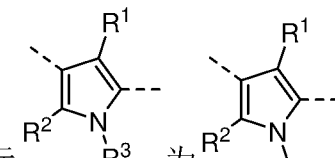
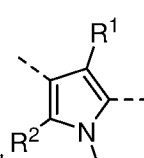
在一些实施方案中， R^4 、 R^5 、 R^6 分别独立地选自氢、氘、氟、氯、溴、-CHF₂、-CH₂F、-CF₃、-CN、 C_{1-3} 烷基或 C_{3-4} 环烷基，所述 C_{1-3} 烷基或 C_{3-4} 环烷基任选地被一个或多个氘取代，且 R^4 、 R^5 、 R^6 仅其中之一可以选自氟。

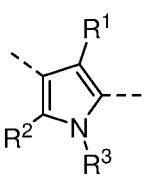
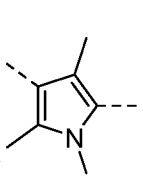
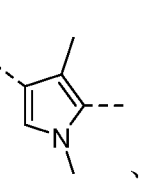
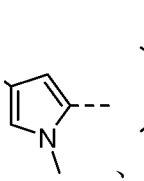
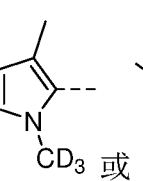
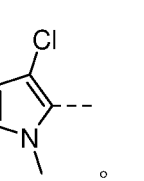
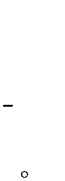


在一些实施方案中， R^1 、 R^2 分别独立地选自氢、氘、-CN、氟、氯、溴或 C_{1-3} 烷基，所述 C_{1-3} 烷基任选地被一个或多个氘取代；在一些实施方案中， R^1 、 R^2 分别独立地选自氢、氘、-CN、氯或 C_{1-3} 烷基，所述 C_{1-3} 烷基任选地被一个或多个氘取代；在一些实施方案中， R^1 、 R^2 分别独立地选自氢、氘、氯或 C_{1-3} 烷基，所述 C_{1-3} 烷基任选地被一个或多个氘取代；在一些实施方案中， R^1 、 R^2 分别独立地选自氢、氯、甲基、乙基、丙基或异丙基，所述甲基、乙基、丙基或异丙基任选地被一个或多个氘取代；在一些实施方案中， R^1 、 R^2 分别独立地选自氢、

氯、三个氟取代的甲基或甲基；在一些实施方案中， R^1 选自氢、氯、三个氟取代的甲基或甲基， R^2 选自氢或甲基。

在一些实施方案中， R^3 选自氢或 C_{1-3} 烷基，所述 C_{1-3} 烷基任选地被一个或多个氟或氟取代；在一些实施方案中， R^3 选自氢或甲基，所述甲基任选地被一个或多个氟或氟取代；在一些实施方案中， R^3 选自任选被三个氟取代的甲基。

在一些实施方案中，式I化合物的结构单元  为 ；在一些实施方案中，

式I化合物的结构单元  为 、、、、或 。

在一些实施方案中， R^5 是氢、氟、氯或溴。在一些实施方案中， R^5 是氢或氟。

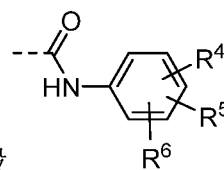
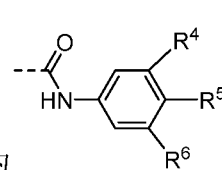
在一些实施方案中， R^4 、 R^6 分别独立地选自氢、氟、氯、溴、 $-CHF_2$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CF_3$ 、 $-CN$ 或甲基；在一些实施方案中， R^4 、 R^6 分别独立地选自氢、氟、氯、 $-CN$ 或甲基。

在一些实施方案中， R^4 选自氢、氟、氯、 $-CHF_2$ 、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 或甲基。在一些实施方案中， R^4 选自氢。

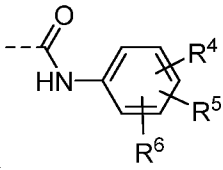
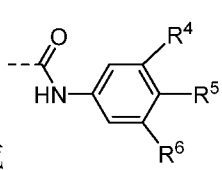
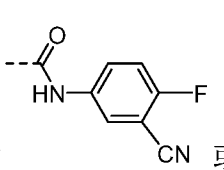
在一些实施方案中， R^6 选自氢、氟、氯、 $-CHF_2$ 、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 或甲基；在一些实施方案中， R^6 选自氯或 $-CN$ 。

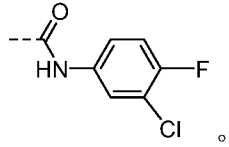
在另一个实施例中， R^6 选自氢、氟、氯、 $-CHF_2$ 、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 或甲基，并且 R^4 和 R^6 中的至少一个是氟或氢。在又一个另外的实施例中， R^4 和 R^6 中至少一个是氢，并且 R^4 和 R^6 中的另一个选自氢、氟、氯、 $-CHF_2$ 、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 或甲基。

在一些实施方案中， R^5 是氢或氟，并且 R^4 、 R^6 分别独立地选自氢、氟、氯或 $-CN$ ；在一些实施方案中， R^5 是氟，并且 R^4 、 R^6 分别独立地选自氢、氯或 $-CN$ ；在一些实施方案中， R^5 是氟， R^4 是氢， R^6 选自氢、氯或 $-CN$ ；在一些实施方案中， R^5 是氟， R^4 是氢， R^6 选自氯或 $-CN$ 。

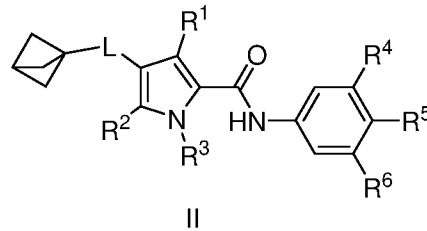
在一些实施方案中，式I化合物的结构片段  为 ；在一些实

施方案中，式I化合物的结构片段  或  为 ；在一

些实施方案中，式I化合物的结构片段  或  为  或

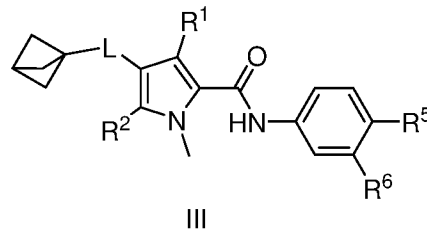


在一些实施方案中，本申请的式I化合物或其立体异构体、互变异构体、溶剂化物、水合物、前药或药学上可接受的盐选自式II化合物或其立体异构体、互变异构体、溶剂化物、水合物、前药或药学上可接受的盐，



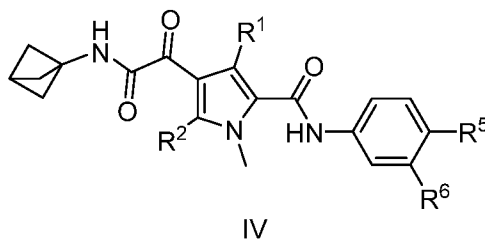
其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 和 L 如上定义。

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



其中 R^1 、 R^2 、 R^5 、 R^6 和 L 如上定义。

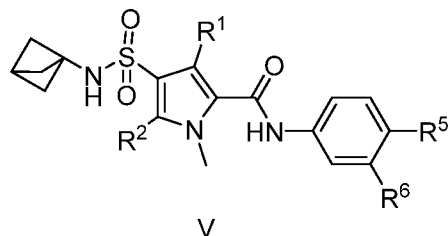
在一些实施方案中，本申请的式I化合物或其立体异构体、互变异构体、溶剂化物、水合物、前药或药学上可接受的盐选自式IV化合物或其立体异构体、互变异构体、溶剂化物、水合物、前药或药学上可接受的盐，



其中 R^1 、 R^2 、 R^5 、 R^6 如上定义。

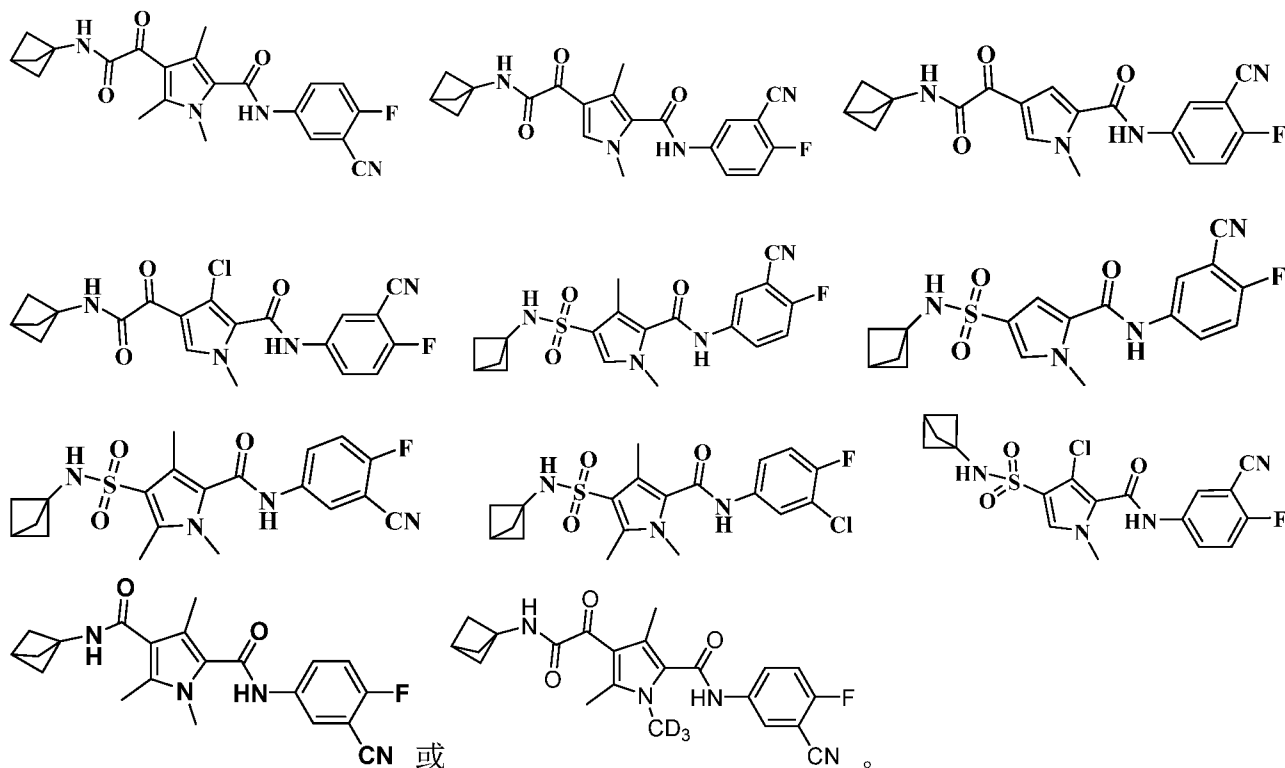
在一些实施方案中，本申请的式I化合物或其立体异构体、互变异构体、溶剂化物、水合

物、前药或药学上可接受的盐选自式 V 化合物或其立体异构体、互变异构体、溶剂化物、水合物、前药或药学上可接受的盐，



其中 R^1 、 R^2 、 R^5 、 R^6 如上定义。

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



另一方面，本申请还提供药物组合物，其包含本申请的式 I 化合物或其立体异构体、互变异构体、溶剂化物、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括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上述式 I 所示的化合物或其立体异构体、互变异构体、溶剂化物、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，本申请还提供一种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

要的个体给予治疗有效量的上述式 I 所示的化合物或其立体异构体、互变异构体、溶剂化物、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，本申请还提供了上述式 I 化合物或其立体异构体、互变异构体、溶剂化物、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，本申请还提供了上述式 I 化合物或其立体异构体、互变异构体、溶剂化物、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，本申请还提供了上述式 I 化合物或其立体异构体、互变异构体、溶剂化物、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 化合物或其立体异构体、互变异构体、溶剂化物、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上述式 I 化合物、或其立体异构体、互变异构体、溶剂化物、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、或其立体异构体、互变异构体、溶剂化物、水合物、前药或药学上可接受的盐、或者其药物组合物。

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

在本申请的部分实施方式中，所述受益于衣壳蛋白装配抑制的疾病是指乙型肝炎病毒 (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。

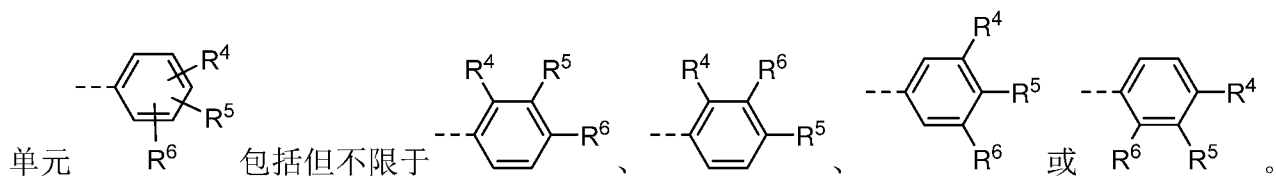
定义

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。

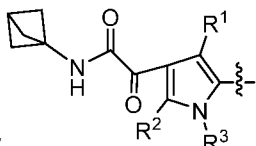
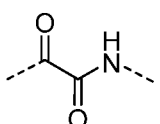
本申请中的某些结构单元或者基团中的共价键未与具体的原子连接时，表示该共价键可

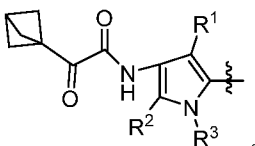
以与该结构单元或者基团中的任意原子连接，只要不违背价键连接规则。因此，例如，结构



本申请中部分片段结构可以左端与其他结构连接，并且同时可以右端与其他结构连接。当虚线或实线表示连接键时，本领域的技术人员通过阅读本申请可以理解得到，该虚线或实

线方向性地表明了片段结构与其他结构的连接状态。例如，当 L 选自  时，表示 L

与两边的基团连接方式为 ，当 L 选自  时，表示 L 与两边的基团

连接方式为 。

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。

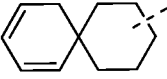

术语“任选”或“任选地”是指随后描述的事件或情况可以发生或不发生，该描述包括发生所述事件或情况和不发生所述事件或情况。例如，乙基“任选”被卤素取代，指乙基可以是未被取代的(CH₂CH₃)、单取代的(如 CH₂CH₂F)、多取代的(如 CHFCH₂F、CH₂CHF₂ 等)或完全被取代的(CF₂CF₃)。本领域技术人员可理解，对于包含一个或多个取代基的任何基团，不会引入任何在空间上不可能存在和/或不能合成的取代或取代模式。

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“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、金刚烷基等。例如， C_{3-4} 环烷基包括环丙基和环丁基。

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“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。

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)。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”。

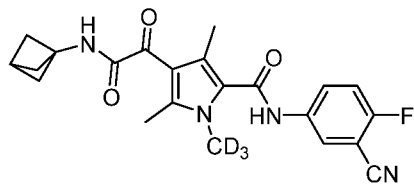
本申请的化合物和中间体还可以以不同的互变异构体形式存在，并且所有这样的形式包含于本申请的范围内。术语“互变异构体”或“互变异构体形式”是指可经由低能垒互变的不同能量的结构异构体。例如，质子互变异构体(也称为质子转移互变异构体)包括经由质子迁移的互变，如酮-烯醇及亚胺-烯胺异构化。质子互变异构体的具体实例是咪唑部分，其中质子可在两个环氮间迁移。价互变异构体包括通过一些成键电子的重组的互变。

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内。例示性的氘代化合物如下所示



本申请化合物可以是不对称的，例如，具有一个或多个立体异构体。除非另有说明，所有立体异构体都包括，如对映异构体和非对映异构体。本申请的含有不对称碳原子的化合物可以以光学活性纯的形式或外消旋形式被分离出来。光学活性纯的形式可以从外消旋混合物拆分，或通过使用手性原料或手性试剂合成。

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。

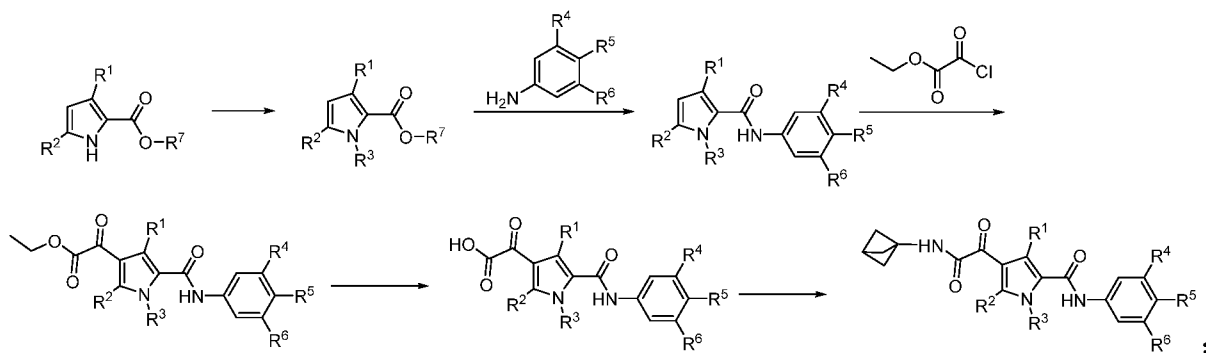
本申请化合物的治疗剂量可根据例如以下而定：治疗的具体用途、给予化合物的方式、患者的健康和状态，以及签处方医师的判断。本申请化合物在药用组合物中的比例或浓度可不固定，取决于多种因素，它们包括剂量、化学特性(例如疏水性)和给药途径。例如可通过含约 0.1~10%w/v 该化合物的生理缓冲水溶液提供本申请化合物，用于肠胃外给药。某些典型剂量范围为约 1 μ g/kg~约 1g/kg 体重/日。在某些实施方案中，剂量范围为约 0.01mg/kg~约 100mg/kg 体重/日。剂量很可能取决于此类变量，如疾病或病症的种类和发展程度、具体患者的一般健康状态、所选择的化合物的相对生物学效力、赋形剂制剂及其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

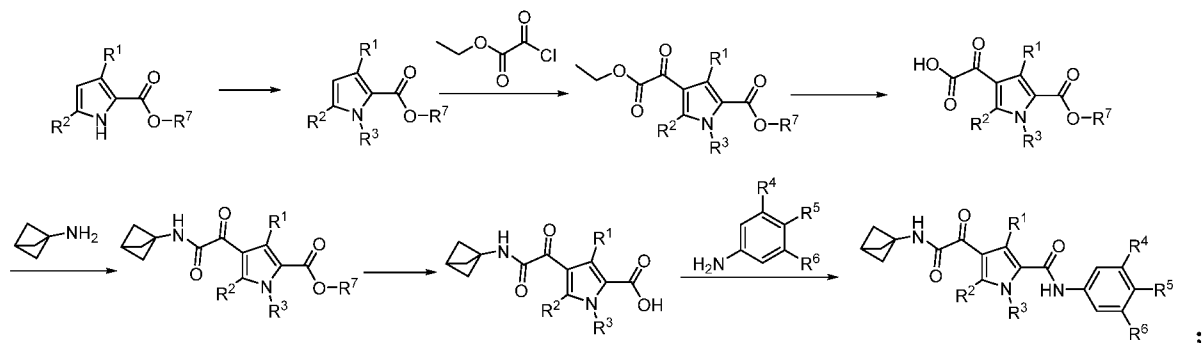
本申请的化合物可以通过本领域技术人员所熟知的多种合成方法来制备，包括下面列举的具体实施方式、其与其他化学合成方法的结合所形成的实施方式以及本领域技术人员所熟知的等同替换方式，优选的实施方式包括但不限于本申请的实施例。

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。

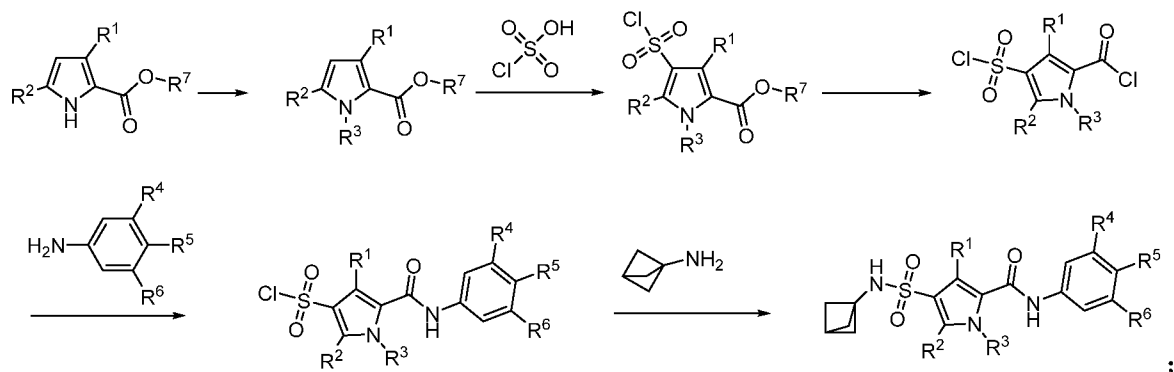
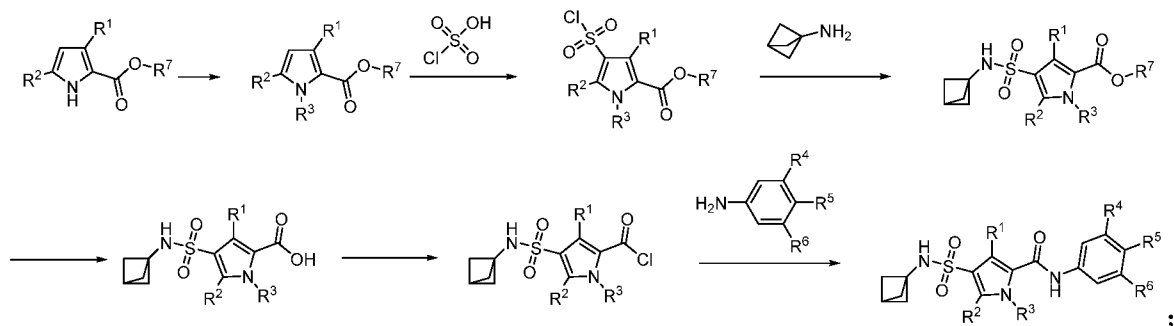
本领域合成路线规划中的一个重要考量因素是为反应性官能团(如本申请中的氨基)选择合适的保护基，例如，可参考 *Greene's Protective Groups in Organic Synthesis (4th Ed)*. Hoboken, New Jersey: John Wiley & Sons, Inc.本申请引用的所有参考文献整体上并入本申请。

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，用本领域的标准方法来制备：





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标准方法来制备：



其中 R^7 选自烷基或环烷基， R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 定义同上。

本申请采用下述缩略词：

aq 代表含水的；DMF 代表 N, N-二甲基甲酰胺；EA 代表乙酸乙酯；THF 代表四氢呋喃；DCM 代表二氯甲烷；LiHMDS 代表六甲基二硅氮烷锂盐；HATU 代表 2-(7-氧化苯并三氮唑)-N,N,N',N'-四甲基脒六氟磷酸酯；DIPEA 代表 N,N-二异丙基乙胺；DMSO 代表二甲基亚砷；po 代表口服。

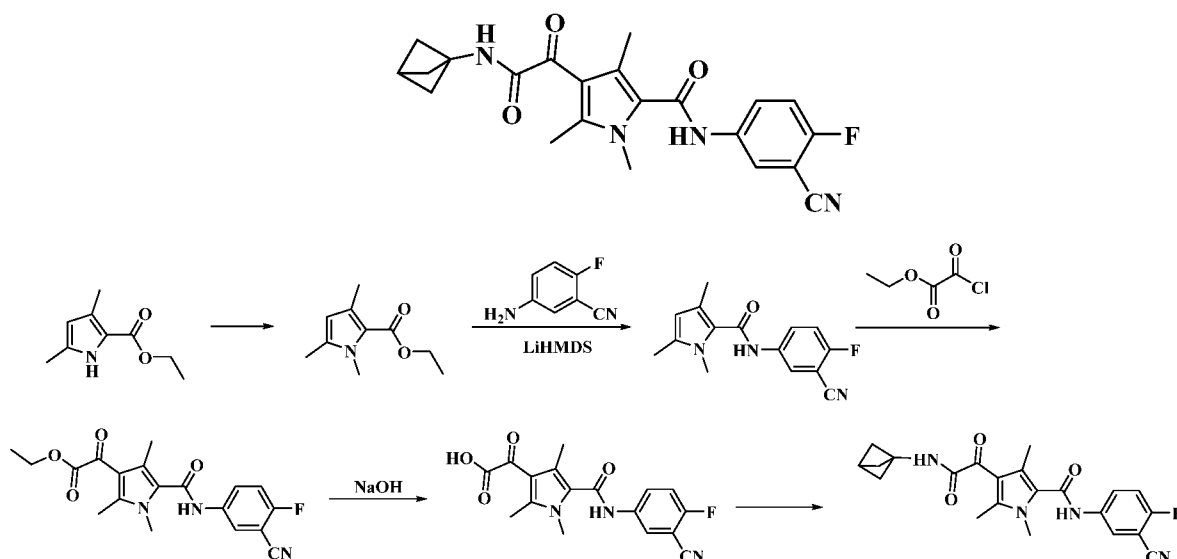
为清楚起见，进一步用实施例来阐述本发明，但是实施例并非限制本申请的范围。本申请所使用的所有试剂是市售的，无需进一步纯化即可使用。

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 4-(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)-1,3,5-三甲基-1H-吡咯-2-甲酰胺



步骤A: 冰浴下,将NaH (20.09 g, 837 mmol)加入到3,5-二甲基-1H-吡咯-2-甲酸乙酯(70 g, 419 mmol)的DMF (700 mL)搅拌液中,10分钟后加完毕,混合物继续在冰浴下搅拌反应30分钟。将碘甲烷(71.3 g, 502 mmol)滴加入到上述反应液中,加料完毕继续冰浴下搅拌10分钟,然后将反应液移至室温搅拌1h。反应结束,向上述反应液中加入饱和氯化铵,然后用EA萃取,用水洗涤所得有机相,无水硫酸钠干燥所得有机相,抽滤,浓缩,经硅胶柱层析纯化得1,3,5-三甲基-1H-吡咯-2-甲酸乙酯(74.3g)。

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, DMSO- d_6): δ 5.78(s, 1H), 4.19(q, $J = 7.5\text{Hz}, 7.0\text{Hz}$, 2H), 3.68(s, 3H), 2.20(s, 3H), 2.16(s, 3H), 1.28(t, $J = 7.0\text{Hz}$, 3H); $^{13}\text{C-NMR}$ (125MHz, DMSO- d_6): δ 161.71, 136.09, 128.56, 118.79, 110.81, 59.30, 32.96, 14.81, 14.58, 12.56. MS (ESI+, $[\text{M}+\text{H}]^+$) m/z : 182.2.

步骤B: 在 0°C 下, N_2 保护下, LiHMDS (27.7 g, 166 mL, 166 mmol)滴入1,3,5-三甲基-1H-吡咯-2-甲酸乙酯(10 g, 55.2 mmol)和5-氨基-2-氟苯腈 (9.39 g, 69.0 mmol)的无水THF (400 mL)搅拌液中,滴加完毕后,混合物在 0°C 搅拌反应30分钟,撤去冰浴,反应液自然升至室温,继续搅拌过夜。反应结束后,向反应液中加入饱和氯化铵水溶液、水及乙酸乙酯,充分搅拌后,分层,有机相分别用水和饱和食盐水洗涤,无水 Na_2SO_4 干燥,浓缩,得固体11.75g N-(3-氰基-4-氟苯基)-1,3,5-三甲基-1H-吡咯-2-甲酰胺,直接用于下一步。

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, DMSO- d_6): δ 9.89(s, 1H), 8.16-8.18(m, 1H), 7.93-7.97(m, 1H), 7.50(t, $J = 9.0\text{Hz}$, 1H), 5.76 (s, 1H), 3.57(s, 3H), 2.18(s, 6H); $^{13}\text{C-NMR}$ (125MHz, DMSO- d_6): δ 161.32,

158.41, 137.13, 133.97, 127.10, 124.27, 123.53, 122.63, 117.43, 114.51, 109.68, 100.26, 32.12, 13.19, 12.31. MS(ESI+, [M+H]⁺)*m/z*: 272.3.

步骤 C: 0°C 下, N₂ 保护下, 草酰氯单乙酯(1.661 g, 12.16 mmol)滴入 N-(3-氰基-4-氟苯基)-1,3,5-三甲基-1H-吡咯-2-甲酰胺 (1.1 g, 4.05 mmol)的 DCM (100 mL)搅拌液中,再分批加入三氯化铝(1.62g, 12.15 mmol)后,混合物在 0°C 继续搅拌 30 分钟,撤去冰浴,室温下搅拌 3 天。反应结束后,将反应液缓慢倒入 50g 碎冰中,然后加入 EA 萃取,分层,有机相无水硫酸钠干燥,浓缩,经硅胶柱层析纯化,烘干得 2-(5-((3-氰基-4-氟苯基)氨基甲酰基)-1,2,4-三甲基-1H-吡咯-3-基)-2-氧代乙酸乙酯(1.0g)。

¹H-NMR(500MHz, DMSO-d₆): δ 10.58 (s, 1H), 8.20-8.21 (m, 1H), 7.95-7.99 (m, 1H), 7.53-7.57 (m, 1H), 4.34 (q, *J* = 7.0Hz, 7.5Hz, 2H), 3.62 (s, 3H), 2.43 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 1.32(t, *J* = 7.5Hz, 3H); ¹³C-NMR(125MHz, DMSO-d₆): δ 183.33, 166.15, 160.16, 157.91, 142.25, 136.32, 127.54, 124.12, 122.53, 117.61, 115.46, 114.35, 100.47, 62.31, 32.51, 31.62, 30.31, 14.24, 11.68. MS(ESI+, [M+H]⁺)*m/z*: 372.3.

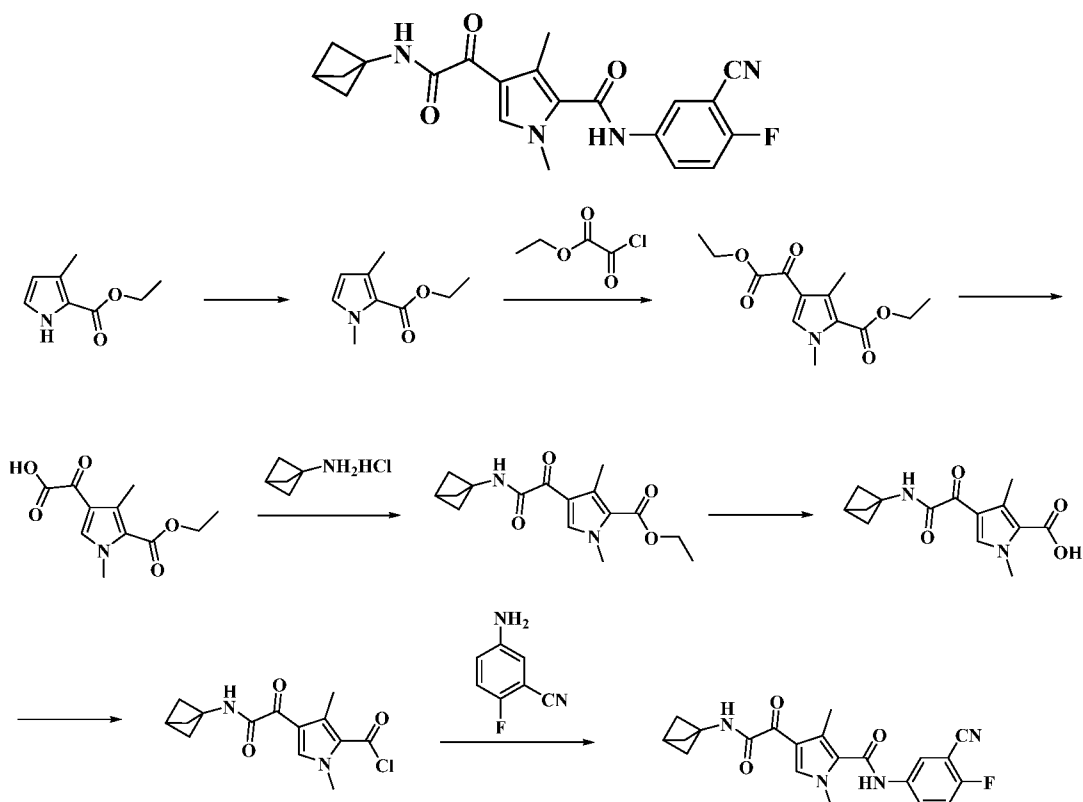
步骤 D: 室温下,将氢氧化钠 (0.540 g, 13.49 mmol)的水溶液(25mL)通过一次性滴管加入 2-(5-((3-氰基-4-氟苯基)氨基甲酰基)-1,2,4-三甲基-1H-吡咯-3-基)-2-氧代乙酸乙酯 (1.67 g, 4.50 mmol)的甲醇搅拌液中,反应液在室温搅拌反应 10 分钟。反应结束,减压旋转蒸除部分溶剂,用 1N HCl 水溶液调节反应液 pH 为 2-3,然后加入 EA,分层,水洗 EA 层,无水 Na₂SO₄ 干燥有机相,浓缩有机相得 2-(5-((3-氰基-4-氟苯基)氨基甲酰基)-1,2,4-三甲基-1H-吡咯-3-基)-2-氧代乙酸(1.4g),直接进行下步反应。

MS(ESI-, [M-H]⁻)*m/z*: 342.2.

步骤 E: 室温下,向 100mL 单口圆底烧瓶中依次加入 2-(5-((3-氰基-4-氟苯基)氨基甲酰基)-1,2,4-三甲基-1H-吡咯-3-基)-2-氧代乙酸(1.4 g, 4.08 mmol)、DMF (40 mL)、HATU (2.016 g, 5.30 mmol)、DIPEA (1.054 g, 1.424 mL, 8.16 mmol)及二环[1.1.1]戊烷-1-胺盐酸盐(0.536 g, 4.49 mmol),加料完毕,室温搅拌过夜,反应结束,向反应液中加入水和 EA,分层,有机相用水洗涤,无水 Na₂SO₄ 干燥,抽滤,浓缩,硅胶柱层析(PE: EA=3:2)纯化得 4-(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)-1,3,5-三甲基-1H-吡咯-2-甲酰胺(0.4 g)。

¹H-NMR(500MHz, DMSO-d₆): δ 10.50(s, 1H), 9.18(s, 1H), 8.20-8.22 (m, 1H), 7.97-8.00 (m, 1H), 7.52-7.56 (m, 1H), 3.60 (s, 3H), 2.48 (s, 1H), 2.41 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 2.07 (s, 6H); ¹³C-NMR (125MHz, DMSO-d₆): δ 188.00, 168.12, 160.70, 159.83, 157.82, 141.29, 136.45, 127.49, 126.94, 124.05, 123.06, 117.58, 116.63, 114.38, 100.42, 53.25, 52.68, 48.58, 32.37, 25.27, 77.76. MS(ESI-, [M-H]⁻)*m/z*: 407.4.

实施例 2 4-(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)-1,3-二甲基-1*H*-吡咯-2-甲酰胺



步骤 A: 100 mL 单口瓶中, 加入 3-甲基-1*H*-吡咯-2-甲酸乙酯 (3g)、DMF(20 mL), 冰浴下加入氢氧化钠 (0.705 g), 反应 30 分钟。滴加碘甲烷(3.34 g), 10 分钟滴加完毕, 升至室温搅拌 1 h。反应结束后加入 EA, 水洗三次, 干燥, 浓缩, 得到 1,3-二甲基-1*H*-吡咯-2-甲酸乙酯 (2.855 g), 直接用于下一步反应。

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 6.94 (s, 1H), 5.94 (s, 1H), 4.17-4.23 (q, $J = 21$ Hz, 2H), 3.79 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 1.27-1.30 (t, $J = 14.5$ Hz, 3H); $^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 161.63, 129.33, 129.20, 119.35, 110.42, 59.57, 37.56, 14.76, 14.62.

步骤 B: 100 mL 三口瓶中, 依次加入 1,3-二甲基-1*H*-吡咯-2-甲酸乙酯(0.2 g)、二氯甲烷(4 mL), 冰浴下加入草酰氯单乙酯(0.490 g), 反应 30 分钟。加入三氯化铝(0.797 g), 反应过夜。反应结束后将反应液滴加进 30 mL 冰水混合物中, 用乙酸乙酯萃取, 干燥, 浓缩, 得到 4-(2-乙氧基-2-氧代乙酰基)-1,3-二甲基-1*H*-吡咯-2-甲酸乙酯(0.345 g), 直接用于下一步反应。

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 7.91-7.92 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 4.31-4.35 (q, $J = 21.5$ Hz, 2H), 4.26-4.30 (q, $J = 21.5$ Hz, 2H), 3.87 (s, 3H), 2.52 (s, 3H), 1.30-1.33 (t, $J = 14$ Hz, 6H).MS(ESI+,[$\text{M}+\text{Na}$] $^+$) m/z : 290.3.

步骤 C: 50 mL 单口瓶中加入 4-(2-乙氧基-2-氧代乙酰基)-1,3-二甲基-1*H*-吡咯-2-甲酸乙酯

(0.325 g)、甲醇(2 mL), 将氢氧化钠(0.122 g)溶于水(2 mL)中, 于冰浴下滴加进上述反应液, 3分钟滴加完毕。室温反应 5 分钟。反应结束后向反应液中加入水, 用 2 mol/L 稀盐酸调节 pH 至 5~6, 用乙酸乙酯萃取, 干燥, 浓缩, 得到 2-(5-(乙氧基羰基)-1,4-二甲基-1H-吡咯-3-基)-2-氧代乙酸(0.279 g), 直接用于下一步反应。

MS(ESI-, [M-H]⁻)*m/z*: 238.2.

步骤 D: 50 mL 单口瓶中, 加入 2-(5-(乙氧基羰基)-1,4-二甲基-1H-吡咯-3-基)-2-氧代乙酸(0.27 g)、二环[1.1.1]戊烷-1-胺盐酸盐(0.175 g)、HATU (0.644 g)、N, N-二甲基甲酰胺(5 mL)及 N, N-二异丙基乙胺(0.292 g), 室温反应 10 h。反应结束后加入乙酸乙酯, 水洗三次, 干燥, 浓缩, 得到 4-(2-(二环[1.1.1]戊烷-1-基氨基)-2-氧代乙酰基)-1,3-二甲基-1H-吡咯-2-甲酸乙酯(0.291 g)粗品, 直接用于下一步反应。

MS(ESI+, [M+H]⁺)*m/z*: 305.1.

步骤 E: 50 mL 单口瓶中, 加入 4-(2-(二环[1.1.1]戊烷-1-基氨基)-2-氧代乙酰基)-1,3-二甲基-1H-吡咯-2-甲酸乙酯(0.29 g)、氢氧化钠(0.114 g)、甲醇(3 mL)、水(3 mL), 45°C 反应 10 h。反应结束后加入 5 mL 水稀释, 用 2 mol/L 稀盐酸调节 pH 至 5~6, 用乙酸乙酯洗涤, 干燥, 浓缩, 得到 4-(2-(二环[1.1.1]戊烷-1-基氨基)-2-氧代乙酰基)-1,3-二甲基-1H-吡咯-2-甲酸(0.282 g)粗品, 直接用于下一步反应。

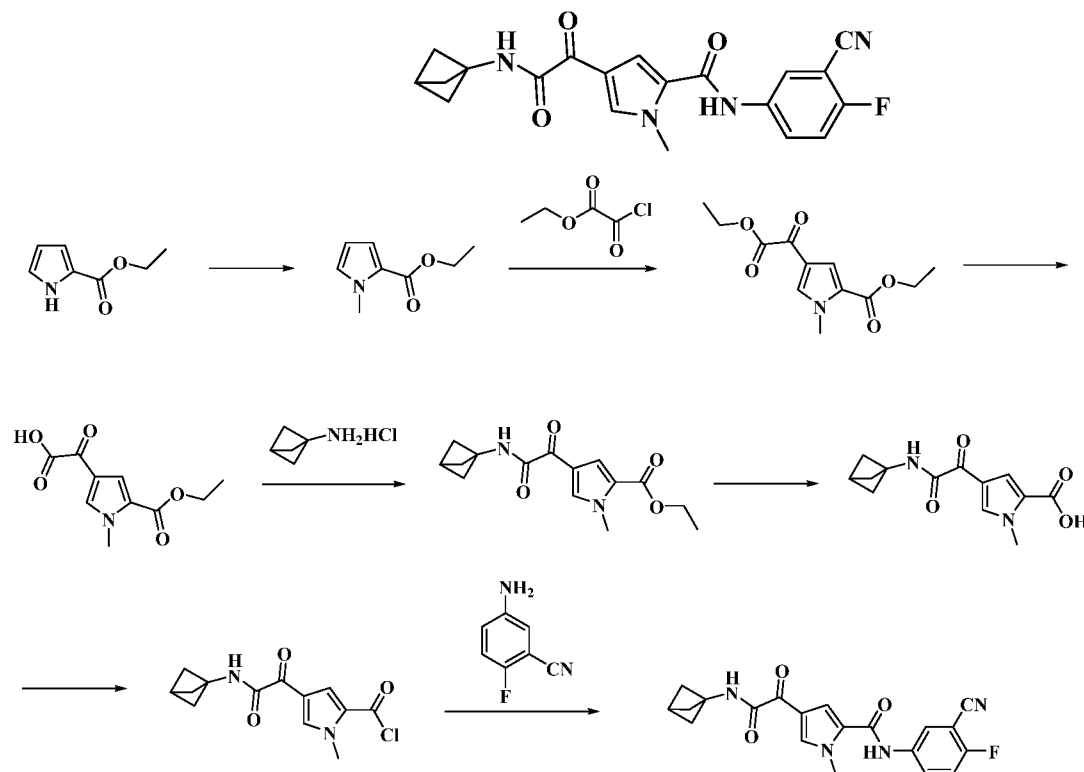
MS(ESI-, [M-H]⁻)*m/z*: 275.2.

步骤 F: 50 mL 单口瓶中, 加入 4-(2-(二环[1.1.1]戊烷-1-基氨基)-2-氧代乙酰基)-1,3-二甲基-1H-吡咯-2-甲酸(0.282 g)、甲苯(10 ml)、氯化亚砷(0.607 g), 115°C 反应 6 h。反应结束后浓缩, 得到 4-(2-(二环[1.1.1]戊烷-1-基氨基)-2-氧代乙酰基)-1,3-二甲基-1H-吡咯-2-甲酰氯(0.25 g)粗品, 直接用于下一步反应。

步骤 G: 50 mL 单口瓶中, 加入 4-(2-(二环[1.1.1]戊烷-1-基氨基)-2-氧代乙酰基)-1,3-二甲基-1H-吡咯-2-甲酰氯(0.25 g)、5-氨基-2-氟苯腈(0.278 g)、N, N-二甲基乙酰胺(5 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, 烘干后得到 4-(2-(二环[1.1.1]戊烷-1-基氨基)-2-氧代乙酰基)-N-(3-氰基-4-氟苯基)-1,3-二甲基-1H-吡咯-2-甲酰胺(0.19 g)。

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10.51 (s, 1H), 9.15 (s, 1H), 8.19-8.21 (m, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.96-7.99 (m, 1H), 7.83-7.56 (m, 1H), 3.77 (s, 3H), 2.46(s, 1H), 2.40 (s, 3H), 2.08 (s, 6H);
¹³C-NMR (125 MHz, DMSO-*d*₆): δ 183.89, 160.42, 159.88, 157.87, 136.39, 136.37, 136.33, 127.86, 127.55, 127.48, 125.14, 124.08, 117.70, 117.54, 117.23, 114.36, 100.53, 100.40, 52.86, 48.76, 25.16. MS(ESI-, [M-H]⁻)*m/z*: 393.3.

实施例3 4-(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-甲基-1H-吡咯-2-甲酰胺



步骤 A: 根据实施例 2, 在步骤 A 中用吡咯-2-甲酸乙酯替代 3-甲基-1H-吡咯-2-甲酸乙酯, 制备 1-甲基-1H-吡咯-2-甲酸乙酯。

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 7.08(t, $J=2$ Hz, 1H), 6.83(q, $J=2$ Hz, 1H), 6.08(dd, $J=2$ Hz, 1H), 4.22(q, $J=7$ Hz, 2H), 3.86(s, 3H), 1.27(t, $J=7$ Hz, 3H); $^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 160.90, 130.67, 122.29, 117.72, 108.04, 59.75, 36.78, 14.77.

步骤 B: 根据实施例 2, 在步骤 B 中用 1-甲基-1H-吡咯-2-甲酸乙酯替代 1,3-二甲基-1H-吡咯-2-甲酸乙酯, 制得 4-(2-乙氧基-2-氧代乙酰基)-1-甲基-1H-吡咯-2-甲酸乙酯。

$\text{MS}(\text{ESI}^+, [\text{M}+\text{H}]^+) m/z$: 254.2

步骤 C: 根据实施例 2, 在步骤 C 中用 4-(2-乙氧基-2-氧代乙酰基)-1-甲基-1H-吡咯-2-甲酸乙酯替代 4-(2-乙氧基-2-氧代乙酰基)-1,3-二甲基-1H-吡咯-2-甲酸乙酯, 制备 2-(5-(乙氧基羰基)-1-甲基-1H-吡咯-3-基)-2-氧代乙酸。

$\text{MS}(\text{ESI}^-, [\text{M}-\text{H}]^-) m/z$: 224.3。

步骤 D: 根据实施例 2, 在步骤 D 中用 2-(5-(乙氧基羰基)-1-甲基-1H-吡咯-3-基)-2-氧代乙酸替代 2-(5-(乙氧基羰基)-1,4-二甲基-1H-吡咯-3-基)-2-氧代乙酸, 制备 4-(2-(二环[1.1.1]戊烷-1-基氨基)-2-氧代乙酰基)-1-甲基-1H-吡咯-2-甲酸乙酯。

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 9.21(s, 1H), 8.17(s, 1H), 7.36(s, 1H), 4.22-4.27(m, 2H),

3.92(s, 3H), 2.45(s, 1H), 2.07(s, 6H), 1.29(t, $J = 7.5\text{Hz}$, 3H). $^{13}\text{C-NMR}$ (125MHz, DMSO- d_6): δ 182.24, 163.48, 160.43, 137.56, 124.41, 119.27, 118.88, 60.61, 52.84, 48.69, 37.55, 25.16, 14.62. MS(ESI+, $[\text{M}+\text{Na}]^+$) m/z : 313.3.

步骤E: 根据实施例2, 在步骤E中用4-(2-(二环[1.1.1]戊烷-1-基氨基)-2-氧代乙酰基)-1-甲基-1H-吡咯-2-甲酸乙酯替代4-(2-(二环[1.1.1]戊烷-1-基氨基)-2-氧代乙酰基)-1,3-二甲基-1H-吡咯-2-甲酸乙酯, 制备4-(2-(二环[1.1.1]戊烷-1-基氨基)-2-氧代乙酰基)-1-甲基-1H-吡咯-2-甲酸。

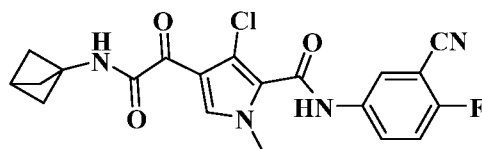
$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, DMSO- d_6): δ 12.74(s, 1H), 9.18(s, 1H), 8.14(s, 1H), 7.29(s, 1H), 3.91(s, 3H), 2.45(s, 1H), 2.07(s, 6H). $^{13}\text{C-NMR}$ (125MHz, DMSO- d_6): δ 182.36, 163.67, 161.97, 137.37, 125.29, 119.09, 52.84, 48.70, 37.54, 25.16. MS(ESI-, $[\text{M-H}]^-$) m/z : 261.3.

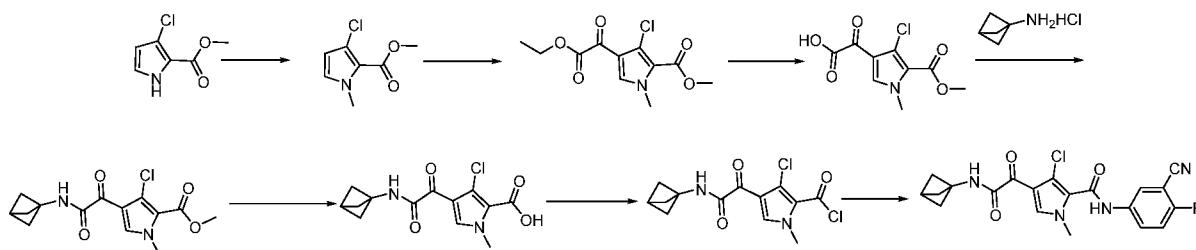
步骤F: 根据实施例2, 在步骤F中用4-(2-(二环[1.1.1]戊烷-1-基氨基)-2-氧代乙酰基)-1-甲基-1H-吡咯-2-甲酸替代4-(2-(二环[1.1.1]戊烷-1-基氨基)-2-氧代乙酰基)-1,3-二甲基-1H-吡咯-2-甲酸, 制备4-(2-(二环[1.1.1]戊烷-1-基氨基)-2-氧代乙酰基)-1-甲基-1H-吡咯-2-甲酰氯, 直接用于下一步反应。

步骤G: 根据实施例2, 在步骤G中用4-(2-(二环[1.1.1]戊烷-1-基氨基)-2-氧代乙酰基)-1-甲基-1H-吡咯-2-甲酰氯替代4-(2-(二环[1.1.1]戊烷-1-基氨基)-2-氧代乙酰基)-1,3-二甲基-1H-吡咯-2-甲酰氯, 制备4-(2-(二环[1.1.1]戊烷-1-基氨基)-2-氧代乙酰基)-N-(3-氰基-4-氟苯基)-1-甲基-1H-吡咯-2-甲酰胺。

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, DMSO- d_6): δ 10.38(s, 1H), 9.23(s, 1H), 8.20-8.23(s, 2H), 8.02-8.05(m, 1H), 7.69(d, $J = 1.5\text{Hz}$, 1H), 7.52(d, $J = 9.0\text{Hz}$, 1H), 3.96(s, 3H), 2.46(s, 1H), 2.08(s, 6H). $^{13}\text{C-NMR}$ (125MHz, DMSO- d_6): δ 182.32, 163.49, 159.74, 157.68, 137.52, 136.61, 127.83, 127.14, 124.35, 118.95, 117.51, 115.94, 114.44, 100.33, 52.87, 48.73, 37.67, 25.17. MS(ESI-, $[\text{M-H}]^-$) m/z : 379.4.

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





步骤A: 根据实施例2, 在步骤A中用3-氯-1H-吡咯-2-甲酸甲酯替代3-甲基-1H-吡咯-2-甲酸乙酯, 制备3-氯-1-甲基-1H-吡咯-2-甲酸甲酯。

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CDCl_3): δ 6.69(s, 1H), 6.13(s, 1H), 3.88(s, 6H). $^{13}\text{C-NMR}$ (125MHz, CDCl_3): δ 161.04, 127.77, 120.29, 118.74, 109.70, 51.15, 38.35.

步骤B: 根据实施例2, 在步骤B中用3-氯-1-甲基-1H-吡咯-2-甲酸甲酯替代1,3-二甲基-1H-吡咯-2-甲酸乙酯, 制得3-氯-4-(2-乙氧基-2-氧代乙酰基)-1-甲基-1H-吡咯-2-甲酸甲酯。

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CDCl_3): δ 7.81(s, 1H), 4.37-4.41(m, 2H), 3.96(s, 3H), 3.93(s, 3H), 1.42(t, $J = 6.5\text{Hz}$, 3H). $^{13}\text{C-NMR}$ (125MHz, CDCl_3): δ 177.49, 162.59, 160.61, 135.26, 122.14, 117.07, 62.41, 51.80, 39.27, 13.98.

步骤C: 根据实施例2, 在步骤C中用3-氯-4-(2-乙氧基-2-氧代乙酰基)-1-甲基-1H-吡咯-2-甲酸甲酯替代4-(2-乙氧基-2-氧代乙酰基)-1,3-二甲基-1H-吡咯-2-甲酸乙酯, 制备2-(4-氯-5-(甲氧基羰基)-1-甲基-1H-吡咯-3-基)-2-氧代乙酸。

$\text{MS}(\text{ESI}^+, [\text{M}+\text{Na}]^+)m/z$: 268.0.

步骤D: 根据实施例2, 在步骤D中用2-(4-氯-5-(甲氧基羰基)-1-甲基-1H-吡咯-3-基)-2-氧代乙酸替代2-(5-(乙氧基羰基)-1,4-二甲基-1H-吡咯-3-基)-2-氧代乙酸, 制备4-(2-(二环[1.1.1]戊烷-1-基氨基)-2-氧代乙酰基)-3-氯-1-甲基-1H-吡咯-2-甲酸甲酯。

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, DMSO-d_6): δ 9.25(s, 1H), 8.26(s, 1H), 3.91(s, 3H), 3.83(s, 3H), 2.46(s, 1H), 2.07(s, 6H). $^{13}\text{C-NMR}$ (125MHz, DMSO-d_6): δ 182.02, 163.75, 160.21, 137.37, 121.60, 120.30, 115.85, 52.84, 52.20, 48.67, 39.00, 25.16. $\text{MS}(\text{ESI}^+, [\text{M}+\text{Na}]^+)m/z$: 333.3.

步骤E: 根据实施例2, 在步骤E中用4-(2-(二环[1.1.1]戊烷-1-基氨基)-2-氧代乙酰基)-3-氯-1-甲基-1H-吡咯-2-甲酸甲酯替代4-(2-(二环[1.1.1]戊烷-1-基氨基)-2-氧代乙酰基)-1,3-二甲基-1H-吡咯-2-甲酸乙酯, 制备4-(2-(二环[1.1.1]戊烷-1-基氨基)-2-氧代乙酰基)-3-氯-1-甲基-1H-吡咯-2-甲酸。

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, DMSO-d_6): δ 13.28(s, 1H), 9.23(s, 1H), 8.21(s, 1H), 3.90(s, 3H), 2.46(s, 1H), 2.07(s, 6H). $^{13}\text{C-NMR}$ (125MHz, DMSO-d_6): δ 182.06, 163.86, 161.17, 136.96, 122.53, 115.73, 111.71, 52.84, 48.67, 39.00, 25.15. $\text{MS}(\text{ESI}^-, [\text{M}-\text{H}]^-)m/z$: 295.2.

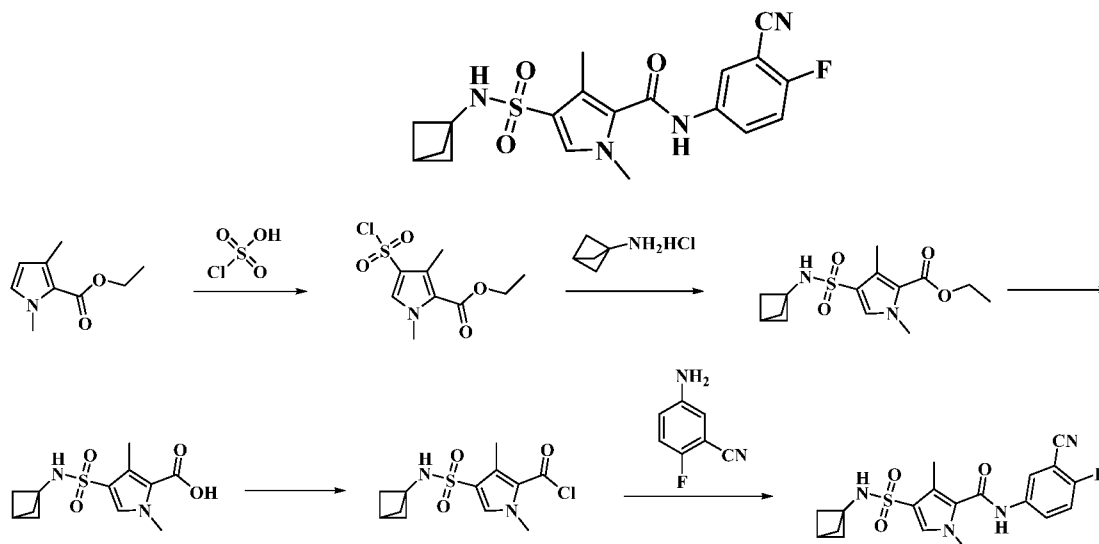
步骤F: 根据实施例2, 在步骤F中用4-(2-(二环[1.1.1]戊烷-1-基氨基)-2-氧代乙酰基)-3-氯-1-

甲基-1H-吡咯-甲酸替代4-(2-(二环[1.1.1]戊-1-基氨基)-2-氧代乙酰基)-1,3-二甲基-1H-吡咯-2-甲酸, 制备4-(2-(二环[1.1.1]戊烷-1-基氨基)-2-氧代乙酰基)-3-氯-1-甲基-1H-吡咯-甲酰氯, 直接用于下一步反应。

步骤G: 根据实施例2, 在步骤G中用4-(2-(二环[1.1.1]戊烷-1-基氨基)-2-氧代乙酰基)-3-氯-1-甲基-1H-吡咯-甲酰氯替代4-(2-(二环[1.1.1]戊烷-1-基氨基)-2-氧代乙酰基)-1,3-二甲基-1H-吡咯-2-甲酰氯, 制备4-(2-(二环[1.1.1]戊-1-基氨基)-2-氧代乙酰基)-3-氯-N-(3-氰基-4-氟苯基)-1-甲基-1H-吡咯-2-甲酰胺。

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, DMSO- d_6): δ 10.71(s, 1H), 9.27(s, 1H), 8.26(s, 1H), 8.20-8.21(m, 1H), 7.97-7.99(m, 1H), 7.56(t, $J = 9.0\text{Hz}$, 1H), 3.82(s, 3H), 2.47(s, 1H), 2.08(s, 6H). $^{13}\text{C-NMR}$ (125MHz, DMSO- d_6): δ 181.96, 163.65, 158.30, 136.01, 135.61, 127.67, 126.93, 124.17, 117.83, 115.19, 114.66, 114.29, 100.66, 52.85, 48.70, 37.02, 25.17. MS(ESI-, [M-H] $^-$) m/z : 413.3.

实施例 5 4-(N-(二环[1.1.1]戊-1-基)氨磺酰)-N-(3-氰基-4-氟苯基)-1,3-二甲基-1H-吡咯-2-甲酰胺



步骤 A: 50 mL 单口瓶中, 加入 1,3-二甲基-1H-吡咯-2-甲酸乙酯(0.2 g), 缓缓滴加氯磺酸(0.279 g), 5 分钟滴加完毕, 反应结束。加入乙酸乙酯, 水洗三次, 干燥, 浓缩, 得到 4-(氯磺酰基)-1,3-二甲基-1H-吡咯-2-甲酸乙酯(0.22 g)粗品, 直接用于下一步反应。

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6): δ 7.10 (s, 1H), 4.20-4.24 (q, $J = 21$ Hz, 2H), 3.74 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 1.27-1.30 (t, $J = 14.5$ Hz, 3H); $^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, DMSO- d_6): δ 161.68, 129.90, 128.89, 126.48, 120.01, 59.83, 37.47, 14.72, 12.02. MS(ESI+, [M+Na] $^+$) m/z : 288.7.

步骤 B: 50 mL 单口瓶中, 加入 4-(氯磺酰基)-1,3-二甲基-1H-吡咯-2-甲酸乙酯(0.21 g)、二环[1.1.1]戊烷-1-胺盐酸盐(0.123 g)、N, N-二甲基甲酰胺(5 mL), 室温反应 6 h。反应结束后加

入乙酸乙酯，水洗三次，干燥，浓缩，得到 4-(N-(二环[1.1.1]戊烷-1-基)氨磺酰基)-1,3-二甲基-1H-吡咯-2-甲酸乙酯(0.215 g)粗品，直接用于下一步反应。

MS(ESI-,[M-H]⁻)*m/z*: 311.3.

步骤 C: 50 mL 单口瓶中，依次加入 4-(N-(二环[1.1.1]戊烷-1-基)氨磺酰基)-1,3-二甲基-1H-吡咯-2-甲酸乙酯(0.21 g)、氢氧化钠(0.081 g)、甲醇(3 mL)、水(3 mL)，45°C 反应 10 h。反应结束后加入 5mL 水稀释，用 2 mol/L 稀盐酸调节 pH 至 5~6，用乙酸乙酯洗涤，干燥，浓缩，得到 4-(N-(二环[1.1.1]戊烷-1-基)氨磺酰基)-1,3-二甲基-1H-吡咯-2-甲酸(97.1 mg)粗品，直接用于下一步反应。

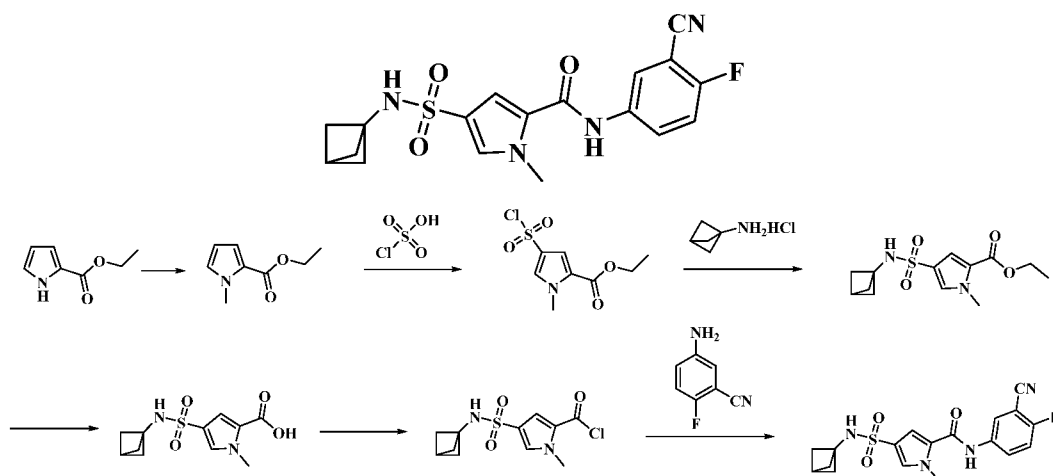
MS(ESI-,[M-H]⁻)*m/z*: 283.2.

步骤 D: 50 mL 单口瓶中，加入 4-(N-(二环[1.1.1]戊烷-1-基)氨磺酰基)-1,3-二甲基-1H-吡咯-2-甲酸(97.1mg)、氯化亚砷(203 mg)、甲苯(5 mL)，115°C 反应 6 h。反应结束后浓缩，得到 4-(N-(二环[1.1.1]戊烷-1-基)氨磺酰基)-1,3-二甲基-1H-吡咯-2-甲酰氯(95 mg)粗品，直接用于下一步反应。

步骤 E: 50 mL 单口瓶中，加入 4-(N-(二环[1.1.1]戊烷-1-基)氨磺酰基)-1,3-二甲基-1H-吡咯-2-甲酰氯(103 mg)、5-氨基-2-氟苯腈(93 mg)、N, N-二甲基乙酰胺(5 mL)，100°C 反应 3 h。反应结束后加入乙酸乙酯，水洗三次，干燥，浓缩，烘干后得到 4-(N-(二环[1.1.1]戊烷-1-基)氨磺酰基)-N-(3-氰基-4-氟苯基)-1,3-二甲基-1H-吡咯-2-甲酰胺(65 mg)。

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10.39 (s, 1H), 8.19-8.21 (m, 2H), 7.97-8.00 (m, 1H), 7.68-7.72 (t, *J* = 20.5 Hz, 1H), 7.46-7.56 (m, 1H), 3.76 (s, 3H), 2.30 (s, 4H), 1.79 (s, 3H); ¹³C-NMR (125 MHz, DMSO-*d*₆): δ167.43, 157.84, 136.44, 136.42, 132.20, 132.02, 129.86, 129.12, 124.21, 122.75, 120.77, 114.37, 52.66, 48.89, 36.10, 24.10, 10.81. MS(ESI-,[M-H]⁻)*m/z*: 401.3.

实施例 6 4-(N-(二环[1.1.1]戊烷-1-基)氨磺酰基)-N-(3-氰基-4-氟苯基)-1-甲基-1H-吡咯-2-甲酰胺



步骤 A: 根据实施例 2，在步骤 A 中用吡咯-2-甲酸乙酯替代 3-甲基-1H-吡咯-2-甲酸乙酯，

制备 1-甲基吡咯-2-甲酸乙酯。

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 7.08(t, $J=2$ Hz, 1H), 6.83(q, $J=2$ Hz, 1H), 6.08(dd, $J=2$ Hz, 1H), 4.22(q, $J=7$ Hz, 2H), 3.86(s, 3H), 1.27(t, $J=7$ Hz, 3H); $^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 160.90, 130.67, 122.29, 117.72, 108.04, 59.75, 36.78, 14.77.

步骤 B: 根据实施例 5, 在步骤 A 中用 1-甲基吡咯-2-甲酸乙酯替代 1,3-二甲基-1H-吡咯-2-甲酸乙酯, 制备 4-(氯磺酰基)-1-甲基-1H-吡咯-2-甲酸乙酯。

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ 7.49(s, 1H), 7.39(d, $J=1.5$ Hz, 1H), 4.35(q, $J=7.0$ Hz, 2H), 4.03(s, 3H), 1.40(t, $J=7.5$ Hz, 3H); $^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): δ 159.90, 130.73, 126.71, 124.95, 116.16, 61.11, 37.97, 14.24.

步骤 C: 根据实施例 5, 在步骤 B 中用 4-(氯磺酰基)-1-甲基-1H-吡咯-2-甲酸乙酯替代 4-(氯磺酰基)-1,3-二甲基-1H-吡咯-2-甲酸乙酯, 制备 4-(N-(二环[1.1.1]戊烷-1-基)氨磺酰基)-1-甲基-1H-吡咯-2-甲酸乙酯。

$\text{MS}(\text{ESI}, [\text{M-H}]^-) m/z$: 297.2。

步骤 D: 根据实施例 5, 在步骤 C 中用 4-(N-(二环[1.1.1]戊烷-1-基)氨磺酰基)-1-甲基-1H-吡咯-2-甲酸乙酯替代 4-(N-(二环[1.1.1]戊烷-1-基)氨磺酰基)-1,3-二甲基-1H-吡咯-2-甲酸乙酯, 制备 4-(N-(二环[1.1.1]戊烷-1-基)氨磺酰基)-1-甲基-1H-吡咯-2-甲酸。

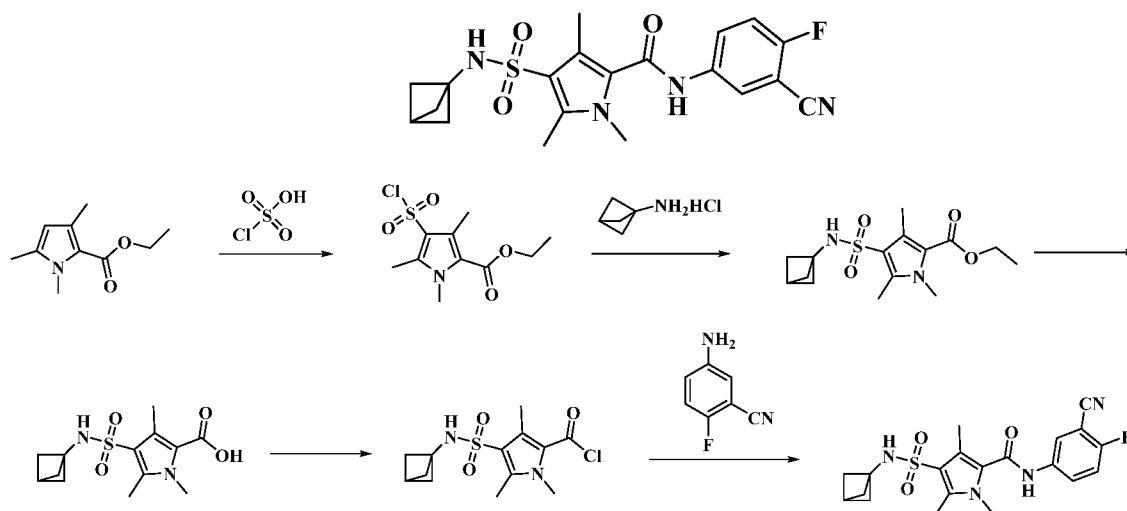
$\text{MS}(\text{ESI}, [\text{M-H}]^-) m/z$: 269.1。

步骤 E: 根据实施例 5, 在步骤 D 中用 4-(N-(二环[1.1.1]戊烷-1-基)氨磺酰基)-1-甲基-1H-吡咯-2-甲酸替代 4-(N-(二环[1.1.1]戊烷-1-基)氨磺酰基)-1,3-二甲基-1H-吡咯-2-甲酸, 制备 4-(N-(二环[1.1.1]戊烷-1-基)氨磺酰基)-1-甲基-1H-吡咯-2-甲酰氯。

步骤 F: 根据实施例 5, 在步骤 E 中用 4-(N-(二环[1.1.1]戊烷-1-基)氨磺酰基)-1-甲基-1H-吡咯-2-甲酰氯替代 4-(N-(二环[1.1.1]戊烷-1-基)氨磺酰基)-1,3-二甲基-1H-吡咯-2-甲酰氯, 制备 4-(N-(二环[1.1.1]戊烷-1-基)氨磺酰基)-N-(3-氰基-4-氟苯基)-1-甲基-1H-吡咯-2-甲酰胺。

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 10.35(s, 1H), 8.22(m, 2H), 8.02(m, 1H), 7.58(s, 1H), 7.53(t, $J=9$ Hz, 1H), 7.36(d, $J=1.5$ Hz, 1H), 3.93(s, 3H), 2.32(s, 1H), 1.82(s, 6H); $^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 159.71, 159.59, 157.70, 136.56, 136.54, 130.84, 127.93, 126.09, 124.47, 117.35, 114.43, 113.27, 100.34, 100.21, 52.71, 49.04, 37.48, 24.12. $\text{MS}(\text{ESI}, [\text{M-H}]^-) m/z$: 387.3。

实施例 7 4-(N-(二环[1.1.1]戊烷-1-基)氨磺酰基)-N-(3-氰基-4-氟苯基)-1,3,5-三甲基-1H-吡咯-2-甲酰胺



步骤A: 根据实施例5, 在步骤A中用1,3,5-三甲基-1H-吡咯-2-甲酸乙酯替代1,3-二甲基-1H-吡咯-2-甲酸乙酯, 制备4-(氯磺酰基)-1,3,5-三甲基-1H-吡咯-2-甲酸乙酯。¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 4.36 (q, *J* = 7.0 Hz, 2H), 3.85 (s, 3H), 2.60 (d, *J* = 3.0 Hz, 6H), 1.41 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H). ¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 161.28, 139.79, 128.49, 123.94, 121.38, 60.78, 33.62, 14.31, 11.64, 11.53.

步骤B: 根据实施例5, 在步骤B中用4-(氯磺酰基)-1,3,5-三甲基-1H-吡咯-2-甲酸乙酯替代4-(氯磺酰基)-1,3-二甲基-1H-吡咯-2-甲酸乙酯, 制备4-(N-(二环[1.1.1]戊烷-1-基)氨磺酰基)-1,3,5-三甲基-1H-吡咯-2-甲酸乙酯。

¹H-NMR(500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8.34(s, 1H), 4.25(q, *J* = 7 Hz, 2H), 3.73(s, 3H), 2.44(s, 3H), 2.39(s, 3H), 2.26(s, 1H), 1.69(s, 6H), 1.31(t, *J* = 7 Hz, 3H); ¹³C-NMR(125 MHz, DMSO-*d*₆): δ 161.47, 138.71, 127.40, 120.18, 119.93, 60.42, 52.47, 48.80, 33.43, 24.00, 14.63, 11.88, 11.38。

步骤C: 根据实施例5, 在步骤C中用4-(N-(二环[1.1.1]戊烷-1-基)氨磺酰基)-1,3,5-三甲基-1H-吡咯-2-甲酸乙酯替代4-(N-(二环[1.1.1]戊烷-1-基)氨磺酰基)-1,3-二甲基-1H-吡咯-2-甲酸乙酯, 制备4-(N-(二环[1.1.1]戊烷-1-基)氨磺酰基)-1,3,5-三甲基-1H-吡咯-2-甲酸。

¹H-NMR(500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 12.67(s, 1H), 8.14(s, 1H), 3.75(s, 3H), 2.44(s, 3H), 2.40(s, 3H), 2.26(s, 1H), 1.69(s, 6H); ¹³C-NMR(125 MHz, DMSO-*d*₆): δ 163.01, 138.36, 127.31, 120.76, 119.77, 52.51, 48.87, 33.35, 23.99, 14.63, 11.90, 11.35. MS(ESI, [M-H]⁻) *m/z*: 297.3.

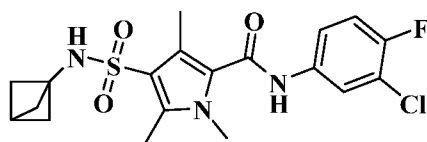
步骤D: 根据实施例5, 在步骤D中用4-(N-(二环[1.1.1]戊烷-1-基)氨磺酰基)-1,3,5-三甲基-1H-吡咯-2-甲酸替代4-(N-(二环[1.1.1]戊烷-1-基)氨磺酰基)-1,3-二甲基-1H-吡咯-2-甲酸, 制备4-(N-(二环[1.1.1]戊烷-1-基)氨磺酰基)-1,3,5-三甲基-1H-吡咯-2-甲酰氯。

步骤E: 根据实施例5, 在步骤E中用-(N-(二环[1.1.1]戊烷-1-基)氨磺酰基)-1,3,5-三甲基-1H-吡咯-2-甲酰氯替代4-(N-(二环[1.1.1]戊烷-1-基)氨磺酰基)-1,3-二甲基-1H-吡咯-2-甲酰氯,

制备 4-(N-(二环[1.1.1]戊-1-基)氨磺酰)-N-(3-氰基-4-氟苯基)-1,3,5-三甲基-1H-吡咯-2-甲酰胺。

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 10.39(s, 1H), 8.21(dd, $J=5.5$ Hz, 1H), 8.14(s, 1H), 7.99(m, 1H), 7.54(dd, $J=9$ Hz, 1H), 3.60(s, 3H), 2.51(m, 3H), 2.29(s, 4H), 1.75(s, 6H); $^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 160.65, 159.83, 136.48, 136.39, 127.65, 127.58, 125.85, 124.20, 120.83, 119.00, 117.63, 114.39, 100.46, 100.33, 52.61, 48.92, 32.48, 24.04, 11.33, 11.11. MS(ESI $^+$, $[\text{M-H}]^-$) m/z : 415.3.

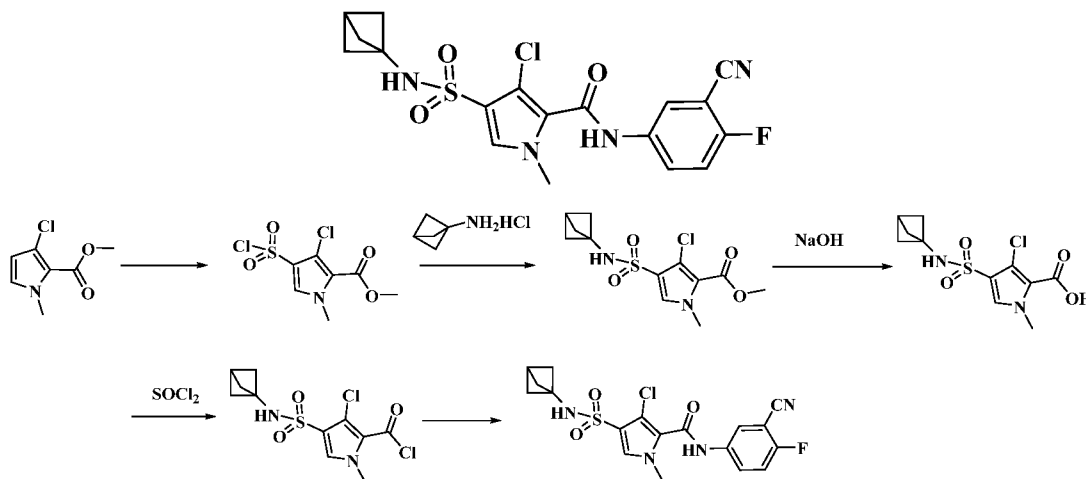
实施例 8 4-(N-(二环[1.1.1]戊-1-基)氨磺酰)-N-(3-氯-4-氟苯基)-1,3,5-三甲基-1H-吡咯-2-甲酰胺



步骤 A: 根据实施例 7, 在步骤 E 中用 3-氯-4-氟苯胺替代 5-氨基-2-氟苯胺, 制备 4-(N-(二环[1.1.1]戊-1-基)氨磺酰)-N-(3-氯-4-氟苯基)-1,3,5-三甲基-1H-吡咯-2-甲酰胺。

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 10.25 (s, 1H), 8.12 (d, $J=13.5$ Hz, 1H), 7.99 (t, $J=3.0$ Hz, 1H), 7.61-7.65 (m, 1H), 7.41 (t, $J=9.0$ Hz, 1H), 3.58 (s, 1H), 3.31 (s, 1H), 2.50 (s, 3H), 2.29 (s, 1H), 2.27 (s, 3H), 1.74 (s, 3H). $^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 160.50, 154.78, 152.85, 136.61, 136.16, 126.13, 121.67, 120.54, 119.66, 118.89, 117.47, 52.61, 48.92, 32.43, 24.04, 11.30. MS(ESI $^+$, $[\text{M+H}]^+$) m/z : 424.3.

实施例 9 4-(N-(二环[1.1.1]戊-1-基)氨磺酰基)-3-氯-N-(3-氰基-4-氟苯基)-1-甲基-1H-吡咯-2-甲酰胺



步骤 A: 根据实施例 5, 在步骤 A 中用 3-氯-1-甲基-1H-吡咯-2-甲酸甲酯替代 1,3-二甲基-1H-吡咯-2-甲酸乙酯, 制备 3-氯-4-(氨磺酰基)-1-甲基-1H-吡咯-2-甲酸甲酯。

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 7.48(s, 1H), 4.00(s, 3H), 3.96(s, 3H). $^{13}\text{C-NMR}$ (125MHz,

DMSO-d₆): δ 159.92, 130.67, 124.97, 122.25, 118.45, 52.14, 39.45.

步骤B: 根据实施例5, 在步骤B中用3-氯-4-(氯磺酰基)-1-甲基-1H-吡咯-2-甲酸甲酯替代4-(氯磺酰基)-1,3-二甲基-1H-吡咯-2-甲酸乙酯, 制备4-(N-(二环[1.1.1]戊烷-1-基)氨磺酰基)-3-氯-1-甲基-1H-吡咯-2-甲酸甲酯。

¹H-NMR(500MHz, DMSO-d₆): δ 8.48(s, 1H), 7.72(s, 1H), 3.88(s, 3H), 3.83(s, 3H), 2.29(s, 1H), 1.75(s, 6H). ¹³C-NMR (125MHz, DMSO-d₆): δ 160.09, 132.04, 122.39, 120.80, 116.15, 52.59, 48.60, 38.80, 24.03. MS(ESI-, [M-H]⁻)*m/z*: 317.3.

步骤C: 根据实施例5, 在步骤C中用4-(N-(二环[1.1.1]戊烷-1-基)氨磺酰基)-3-氯-1-甲基-1H-吡咯-2-甲酸甲酯替代4-(N-(二环[1.1.1]戊烷-1-基)氨磺酰基)-1,3-二甲基-1H-吡咯-2-甲酸乙酯, 制备4-(N-(二环[1.1.1]戊烷-1-基)氨磺酰基)-3-氯-1-甲基-1H-吡咯-2-甲酸。

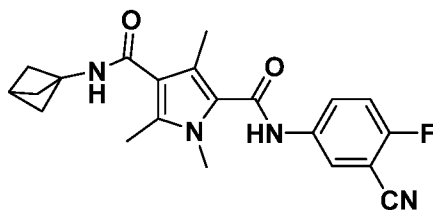
¹H-NMR(500MHz, DMSO-d₆): δ 13.27(s, 1H), 8.42(s, 1H), 7.67(s, 1H), 3.87(s, 3H), 2.29(s, 1H), 1.75(s, 6H). ¹³C-NMR (125MHz, DMSO-d₆): δ 161.07, 131.56, 122.11, 121.64, 115.93, 52.59, 48.64, 38.79, 24.03. MS(ESI-, [M-H]⁻)*m/z*: 303.1.

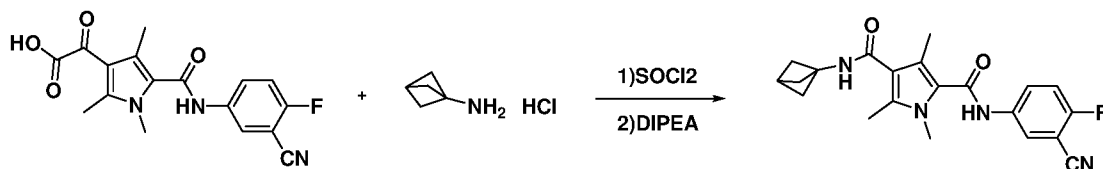
步骤D: 根据实施例5, 在步骤D中用4-(N-(二环[1.1.1]戊烷-1-基)氨磺酰基)-3-氯-1-甲基-1H-吡咯-2-甲酸替代4-(N-(二环[1.1.1]戊烷-1-基)氨磺酰基)-1,3-二甲基-1H-吡咯-2-甲酸, 制备4-(N-(二环[1.1.1]戊烷-1-基)氨磺酰基)-3-氯-1-甲基-1H-吡咯-2-甲酰氯。

步骤E: 根据实施例5, 在步骤E中用4-(N-(二环[1.1.1]戊烷-1-基)氨磺酰基)-3-氯-1-甲基-1H-吡咯-2-甲酰氯替代4-(N-(二环[1.1.1]戊烷-1-基)氨磺酰基)-1,3-二甲基-1H-吡咯-2-甲酰氯, 制备4-(N-(二环[1.1.1]戊烷-1-基)氨磺酰基)-3-氯-N-(3-氰基-4-氟苯基)-1-甲基-1H-吡咯-2-甲酰胺。

¹H-NMR(500MHz, DMSO-d₆): δ 10.62(s, 1H), 8.49(s, 1H), 8.20(d, *J* = 5.0Hz, 1H), 7.99(t, *J* = 4.5Hz, 1H), 7.64(s, 1H), 7.56(t, *J* = 9.0Hz, 1H), 3.79(s, 3H), 2.32(s, 1H), 1.80(s, 6H). ¹³C-NMR (125MHz, DMSO-d₆): δ 160.08, 158.18, 136.02, 129.80, 127.81, 126.07, 124.34, 121.70, 117.78, 114.30, 110.82, 100.63, 52.69, 48.69, 36.92, 24.09. MS(ESI-, [M-H]⁻)*m/z*: 421.2.

实施例10 *N*⁴-(二环[1.1.1]戊-1-基)-*N*²-(3-氰基-4-氟苯基)-1,3,5-三甲基-1H-吡咯-2,4-二甲酰胺

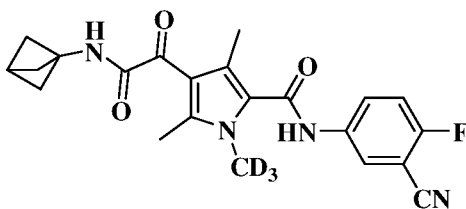


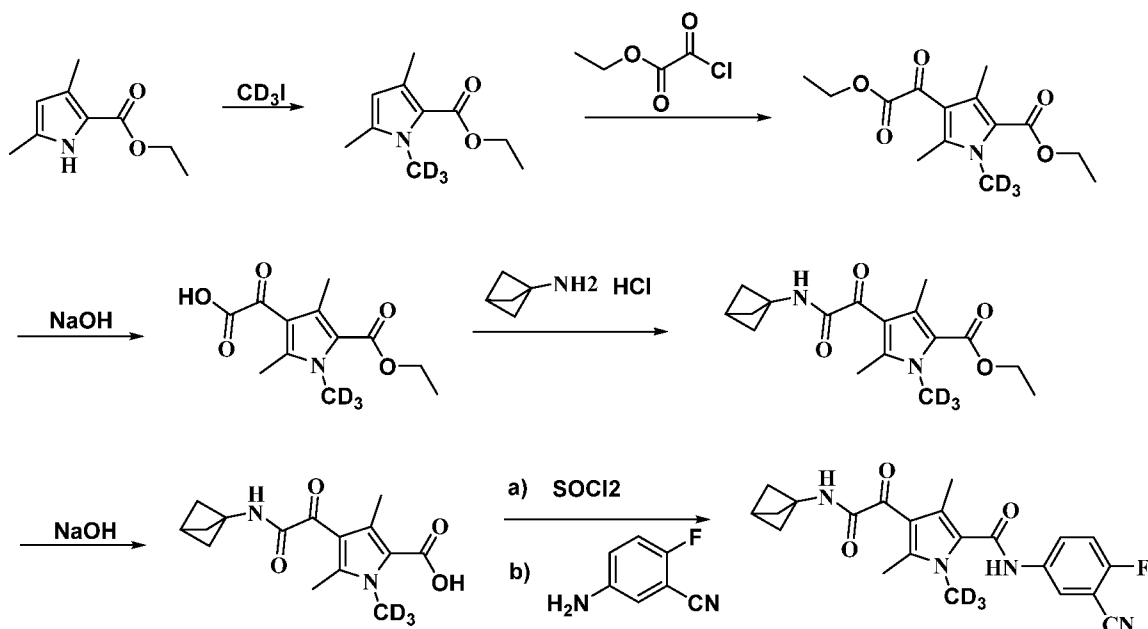


步骤 A: 向装有冷凝管的 50mL 圆底烧瓶中, 依次加入(5-((3-氰基-4-氟苯基)氨基甲酰基)-1,2,4-三甲基-1H-吡咯-3-基)-2-氧代乙酸(100 mg, 0.291 mmol)、甲苯(3 ml)及二氯亚砷(104 mg, 0.874 mmol), 油浴加热至 90℃, 搅拌 1 小时后, 减压蒸除甲苯及剩余的二氯亚砷, 得褐色固体。将此固体溶于 N,N-二甲基乙酰胺 (3.00 ml), 室温下, 依次加入二环[1.1.1]戊烷-1-胺盐酸盐(34.8 mg, 0.291 mmol)和 DIPEA (94 mg, 0.728 mmol), 室温搅拌过夜。反应结束后向反应液中加入水和 EA, 充分搅拌后, 分层, 有机相用无水硫酸钠干燥, 抽滤, 浓缩, 经硅胶柱层析纯化得(N⁴-(二环[1.1.1]戊-1-基)-N²-(3-氰基-4-氟苯基)-1,3,5-三甲基-1H-吡咯-2,4-二甲酰胺(40mg, 36.04%)。

¹H-NMR(500MHz, DMSO-d₆): δ 10.20 (s, 1H), 8.18-8.20 (m, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.94-7.98 (m, 1H), 7.50-7.54 (m, 1H), 3.56 (s, 3H), 2.43 (s, 1H), 2.28 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 2.05 (s, 6H);
¹³C-NMR(125MHz, DMSO-d₆): δ 166.01, 161.17, 159.60, 157.60, 136.84, 133.67, 130.14, 127.26, 124.85, 123.73, 121.10, 118.68, 117.51, 114.45, 100.33, 53.02, 49.43, 32.15, 25.07, 11.59.
 MS(ESI-, [M-H]⁻)m/z: 379.4。

实施例 11 4-(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)-3,5-二甲基-1-(甲基-d₃)-1H-吡咯-2-甲酰胺





步骤 A: 冰浴下, 将 NaH (2.3 g, 96 mmol) 分批加入到含有 3,5-二甲基-1H-吡咯-2-甲酸乙酯(8 g) 的 DMF (90 ml) 搅拌液中, 加毕后, 在冰浴下搅拌反应 30 分钟。将氘代碘甲烷(8.3 g) 加入到上述反应液中, 加料完毕继续冰浴下搅拌 10 分钟, 然后将反应液移至室温搅拌 1h。反应结束, 向上述反应液中加入饱和氯化铵溶液(20ml), 然后用 EA(300ml) 萃取, 用水 30mL*5 洗涤有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 柱层析纯化得 3,5-二甲基-1-(甲基-d₃)-1H-吡咯-2-羧酸乙酯 8.5g。MS (ESI+, [M+H]⁺) m/z: 185.1.

步骤 B: 冰浴下, 将草酰氯单乙酯(10.89 g) 缓慢滴入含有 3,5-二甲基-1-(甲基-d₃)-1H-吡咯-2-羧酸乙酯(9.8 g) 的 DCM (250 ml) 搅拌液中, 滴加完毕, 然后向混合物中加入三氯化铝 (21.27 g, 分批加入), 加料完毕继续冰浴搅拌 5 分钟, 然后将反应液置于室温搅拌 6h 小时, 反应结束, 将反应液倒入碎冰中, 用乙酸乙酯(600ml) 萃取, 分层, 有机相分别用水(50ml*3) 和饱和食盐水(30ml*3) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 浓缩, 柱层析纯化得 4-(2-乙氧基-2-氧代乙酰基)-3,5-二甲基-1-(甲基-d₃)-1H-吡咯-2-羧酸乙酯(14.5g)。MS(ESI+, [M+H]⁺) m/z: 285.4

步骤 C: 冰浴下, 将氢氧化钠水溶液(1.2mol/L, 100 ml) 滴加入含有 4-(2-乙氧基-2-氧代乙酰基)-3,5-二甲基-1-(甲基-d₃)-1H-吡咯-2-羧酸乙酯(13.5 g) 的甲醇 (200 ml) 搅拌液中, 滴加完毕, 然后将反应液置于室温搅拌 30 分钟, 反应结束, 向反应液中加入 100ml 水, 浓缩除去部分甲醇, 向剩余反应液中加入 100ml 乙酸乙酯, 分离水相, 用 1N 盐酸调节水相 pH=2 左右, 有大量固体析出, 过滤, 干燥得 2-(5-(乙氧基羰基)-2,4-二甲基-1-(甲基-d₃)-1H-吡咯-3-基)-2-氧代乙酸(6.89g)。MS(ESI-, [M-H]⁻) m/z: 255.2。

步骤 D: 室温下, 向反应瓶中依次加入 2-(5-(乙氧基羰基)-2,4-二甲基-1-(甲基-d₃)-1H-吡咯-3-基)-2-氧代乙酸(2.68 g)、DMF (100 ml)、HATU (13.29 g) 及 DIPEA (6.95 g), 投料完毕继续

室温搅拌 5 分钟, 然后加入双环[1.1.1]戊烷-1-胺盐酸盐 (3.54 g), 投料完毕, 室温搅拌过夜, 反应结束, 向反应液中加入水(100ml), 有大量固体析出, 过滤, 滤饼真空干燥得(2-(二环[1.1.1]戊烷-1-基氨基)-2-氧代乙酰基)-3,5-二甲基-1-(甲基-d₃)-1H-吡咯-2-羧酸乙酯(8.0g)。
MS(ESI+, [M+H]⁺)*m/z*: 322.3。

步骤 E: 室温下, 将氢氧化钠水溶液(1.4mol/L, 60 ml)滴加到(2-(二环[1.1.1]戊烷-1-基氨基)-2-氧代乙酰基)-3,5-二甲基-1-(甲基-d₃)-1H-吡咯-2-羧酸乙酯(9.0 g)的甲醇 (80 ml)和四氢呋喃 (80 ml)混合溶液中, 加料完毕, 加热至 40℃, 搅拌 4h。反应结束, 向反应液中加入 100ml 水, 浓缩除去部分甲醇, 向剩余反应液中加入 100ml 乙酸乙酯, 分离水相, 用 1N 盐酸调节水相 pH=2 左右, 有固体析出, 抽滤得 4-(2-(二环[1.1.1]戊烷-1-基氨基)-2-氧代乙酰基)-3,5-二甲基-1-(甲基-d₃)-1H-吡咯-2-羧酸(6.4g)。

¹H-NMR(500MHz, DMSO-d₆): δ 12.75(s, 1H), 9.19(s, 1H), 2.47 (s, 1H), 2.37 (s, 6H), 2.05 (s, 6H); ¹³C-NMR (125MHz, DMSO-d₆): δ 188.22, 167.93, 163.08, 142.73, 129.74, 121.75, 117.40, 53.18, 52.62, 48.54, 25.26, 12.07.

步骤 F: 向反应瓶中, 依次加入甲苯(70ml)、4-(2-(二环[1.1.1]戊烷-1-基氨基)-2-氧代乙酰基)-3,5-二甲基-1-(甲基-d₃)-1H-吡咯-2-羧酸(2.0 g)、二氯亚砷(16.22 g), N₂ 保护下, 将混合物加热至 115℃, 搅拌 1 小时。反应结束: 减压旋蒸除去溶剂, 加入 10ml 甲苯进一步旋蒸浓缩, 真空干燥 1.0h, 得 4-(2-(二环[1.1.1]戊-2-基氨基)-2-氧代乙酰基)-3,5-二甲基-1-(甲基-d₃)-1H-吡咯-2-碳酰氯(2.65g)。

向反应瓶中, 依次加入 N,N-二甲基乙酰胺(30 ml)、4-(2-(二环[1.1.1]戊-2-基氨基)-2-氧代乙酰基)-3,5-二甲基-1-(甲基-d₃)-1H-吡咯-2-碳酰氯(2.65 g)、5-氨基-2-氟-苯腈 (2.46g), N₂ 保护下, 将混合物加热至 100℃ 反应 1 小时。反应完毕: 将反应液降至室温, 向反应液中加入水(30 ml), 用乙酸乙酯(100mlx2)萃取, 合并有机层, 饱和氯化钠水洗, 抽滤, 柱层析得到4-(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)-3,5-二甲基-1-(甲基-d₃)-1H-吡咯-2-甲酰胺(200mg)。

¹H-NMR(500MHz, DMSO-d₆): δ 10.49(s, 1H), 9.18(s, 1H), 8.21-8.22 (m, 1H), 7.98-7.99 (m, 1H), 7.52-7.56 (m, 1H), 2.51 (s, 1H), 2.41 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 2.07 (s, 6H); ¹³C-NMR (125MHz, DMSO-d₆): δ 188.01, 168.12, 160.70, 159.83, 157.82, 141.30, 136.48, 127.49, 126.90, 124.05, 123.08, 117.58, 116.63, 114.39, 100.42, 53.25, 52.68, 48.59, 25.27, 11.76. MS(ESI-, [M-H]⁻)*m/z*: 410.4.

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*10⁵ 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。

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 $^{\circ}$ C 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*10⁵ 个/mL。使用排枪接种于 96 孔板上(96 孔板提前使用 50 μ g/mL Collagen I 溶液包被), 100 μ L/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, 10 μ L/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 1 及 2, 其中 A 表示 EC50 \leq 15 nM, B 表示 15nM<EC50 \leq 100 nM, C 表示 EC50 >100nM。

表 1. HepAD38 细胞毒性(CC50)、抗 HBV 活性实验(EC50)结果

化合物编号	EC50(nM)	CC50(μ M)	化合物编号	EC50(nM)	CC50(μ M)
实施例 1	A	>100	实施例 7	B	
实施例 2	A	-	实施例 8	B	-
实施例 3	B	-	实施例 9	B	-
实施例 4	A	-	实施例 5	B	-

表中“-”表示未进行测试。

表 2. HepG2.2.15 细胞毒性(CC50)、抗 HBV 活性实验(EC50)结果

化合物编号	EC50(nM)	CC50(μ M)
实施例 1	A	>100

实验例 2: 体内动物药效-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 含量和定量 ELISA 方法检测 HBeAg 和 HBsAg 的表达。具体结果见表 3。

表 3

实施例编号	血清中 HBV DNA 下降水平(log)
1	1.50

实验例 3: 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(10 μ g)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。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。具体结果见表 4。

表 4

实施例编号	血清中 HBV DNA 下降水平(log)(30mpk QD) (5d)
1	0.97

实验例 4 体外人肝微粒体稳定性

300 μ L 最终的温孵体系中,含 30 μ L 人肝微粒体(蛋白浓度:0.15 mg/mL),30 μ L NADPH+MgCl₂,3 μ L 底物(乙腈配制),237 μ L PBS 缓冲液。做 2 份,每份 0.3 mL。每管先配好总体积为 270 μ L 的底物及酶的混匀液,和 NADPH 分别在 37 $^{\circ}$ C 预温孵 5 min 后,加入 30 μ L

NADPH+ MgCl₂ 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°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。具体结果见表 5。

表 5

实施例编号	60min 剩余量(%)
1	91.8
2	90

实验例 5 大鼠体内药物代谢动力学

SD 大鼠，体重 180~220 g，适应 3~5 天后，随机分为 2 组，每组 3 只，按 30mg/kg 剂量分别灌胃受试化合物。

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。

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

吸取 50 μL 待测血浆样品和标曲样品，加入 500 μL 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 75 μL，加入 75 μL 超纯水稀释，混匀，吸取 1 μL 用于 LC/MS/MS 测定。具体结果见表 6。

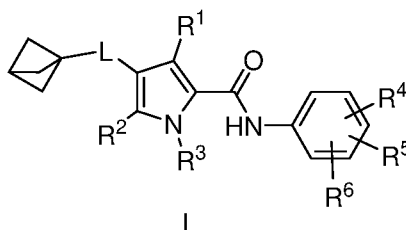
溶媒：Ethanol：Tween 80：PEG400(20:20:60, V/V)。

表 6

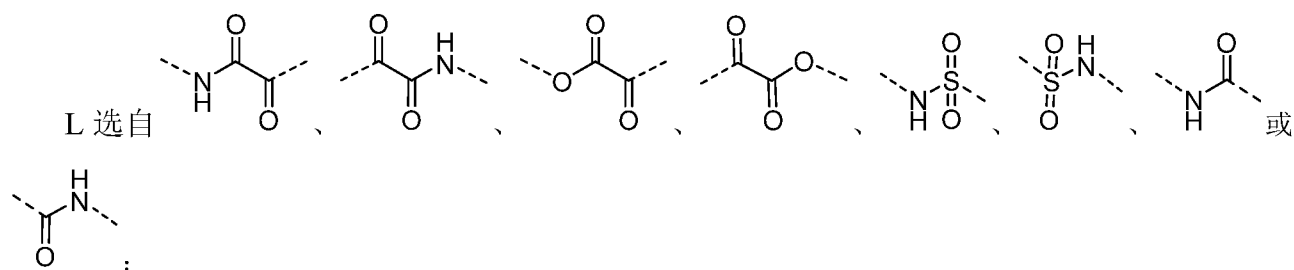
实施例编号	给药方式	剂量 (mg/kg)	血浆 AUC _(0-6h) (ng/mL)	肝脏 AUC _(0-6h) (ng/g)	肝血比
1	po	30	6192	23345	3.8
2	po	30	14082	47771	3.4

权利要求书

1. 式I化合物或其立体异构体、互变异构体、溶剂化物、水合物、前药或者药学上可接受的盐，



其中，



R^1 、 R^2 分别独立地选自氢、氘、-CN、氟、氯、溴、 C_{1-3} 烷基或 C_{3-4} 环烷基，所述 C_{1-3} 烷基或 C_{3-4} 环烷基任选地被一个或多个氟或氘取代；

R^3 选自氢、 C_{1-3} 烷基或 C_{3-4} 环烷基，所述 C_{1-3} 烷基或 C_{3-4} 环烷基任选地被一个或多个氟或氘取代；

R^4 、 R^5 、 R^6 分别独立地选自氢、氘、氟、氯、溴、-CHF₂、-CH₂F、-CF₃、-CN、 C_{1-3} 烷基或 C_{3-4} 环烷基，所述 C_{1-3} 烷基或 C_{3-4} 环烷基任选地被一个或多个氘取代。

2. 如权利要求 1 所述的式 I 化合物或其立体异构体、互变异构体、溶剂化物、水合物、前药

或者药学上可接受的盐，其中 L 选自

；任选地，

L 选自

；任选地，L 选自

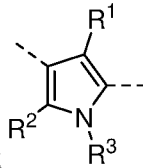
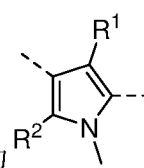
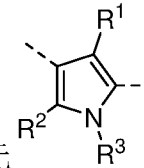
。

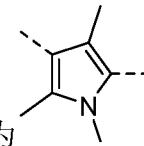
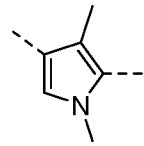
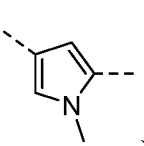
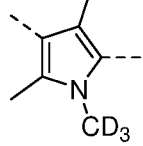
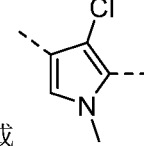
3. 如权利要求 1 所述的式 I 化合物或其立体异构体、互变异构体、溶剂化物、水合物、前药或者药学上可接受的盐，其中 R^1 、 R^2 分别独立地选自氢、氘、-CN、氟、氯、溴或 C_{1-3} 烷基，所述 C_{1-3} 烷基任选地被一个或多个氘取代；任选地， R^1 、 R^2 分别独立地选自氢、氘、-CN、氯或 C_{1-3} 烷基，所述 C_{1-3} 烷基任选地被一个或多个氘取代；任选地， R^1 、 R^2 分别独立地选自氢、氘、氯或 C_{1-3} 烷基，所述 C_{1-3} 烷基任选地被一个或多个氘取代；任选地， R^1 、 R^2 分别独

立地选自氢、氯、甲基、乙基、丙基或异丙基，所述甲基、乙基、丙基或异丙基任选被一个或多个氟取代；任选地， R^1 、 R^2 分别独立地选自氢、氯、三个氟取代的甲基或甲基；任选地， R^1 选自氢、氯、三个氟取代的甲基或甲基， R^2 选自氢或甲基。

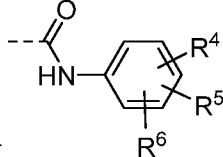
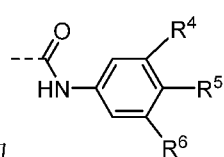
4. 如权利要求1所述的式I化合物或其立体异构体、互变异构体、溶剂化物、水合物、前药或者药学上可接受的盐，其中 R^3 选自氢或 C_{1-3} 烷基，所述 C_{1-3} 烷基任选地被一个或多个氟或氟取代；任选地， R^3 选自氢或甲基，所述甲基任选地被一个或多个氟或氟取代；任选地， R^3 选自任选被三个氟取代的甲基。

5. 如权利要求1所述的式I化合物或其立体异构体、互变异构体、溶剂化物、水合物、前药

或者药学上可接受的盐，结构单元  为  ；任选地，结构单元  。

为  、  、  、  或  。

6. 如权利要求1所述的式I化合物或其立体异构体、互变异构体、溶剂化物、水合物、前药

或者药学上可接受的盐，结构片段  为  。

7. 如权利要求1所述的式I化合物或其立体异构体、互变异构体、溶剂化物、水合物、前药或者药学上可接受的盐， R^5 是氢或氟。

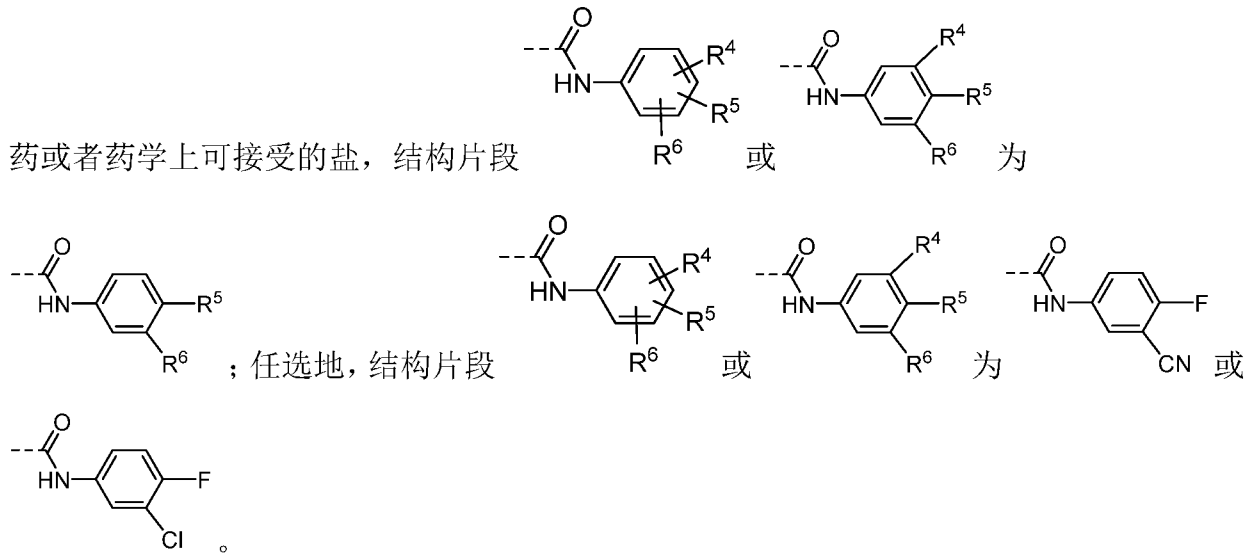
8. 如权利要求1所述的式I化合物或其立体异构体、互变异构体、溶剂化物、水合物、前药或者药学上可接受的盐， R^4 、 R^6 分别独立地选自氢、氟、氯、溴、 $-CHF_2$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CF_3$ 、 $-CN$ 或甲基；任选地， R^4 、 R^6 分别独立地选自氢、氟、氯、 $-CN$ 或甲基。

9. 如权利要求1所述的式I化合物或其立体异构体、互变异构体、溶剂化物、水合物、前药或者药学上可接受的盐， R^4 选自氢、氟、氯、 $-CHF_2$ 、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 或甲基；或者， R^6 选自氢、氟、氯、 $-CHF_2$ 、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 或甲基，并且 R^4 和 R^6 中的至少一个是氟或氢；或者， R^4 和 R^6 中至少一个是氢，并且 R^4 和 R^6 中的另一个选自氢、氟、氯、 $-CHF_2$ 、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 或甲基。

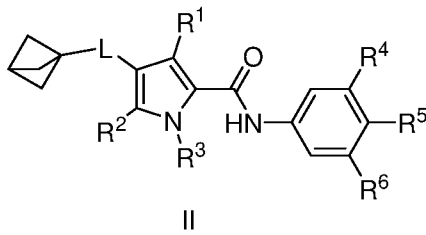
10. 如权利要求1所述的式I化合物或其立体异构体、互变异构体、溶剂化物、水合物、前药或者药学上可接受的盐， R^5 是氢或氟，并且 R^4 、 R^6 分别独立地选自氢、氟、氯或 $-CN$ ；任选地， R^5 是氟，并且 R^4 、 R^6 分别独立地选自氢、氯或 $-CN$ ；任选地， R^5 是氟， R^4 是氢， R^6 选自氢、

氯或-CN；任选地，R⁵是氟，R⁴是氢，R⁶选自氯或-CN。

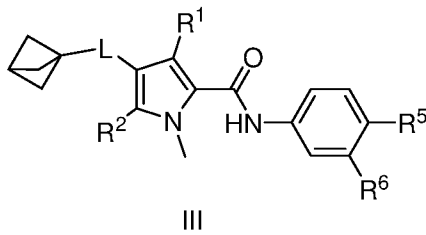
11. 如权利要求1或6所述的式I化合物或其立体异构体、互变异构体、溶剂化物、水合物、前



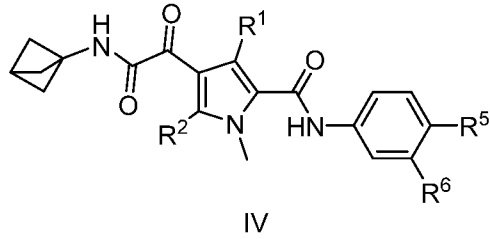
12. 如权利要求1所述的式I化合物或其立体异构体、互变异构体、溶剂化物、水合物、前药或者药学上可接受的盐选自式II化合物或其立体异构体、互变异构体、溶剂化物、水合物、前药或药学上可接受的盐，



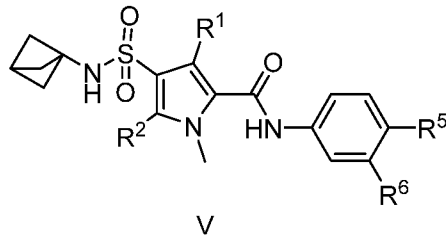
13. 如权利要求1所述的式I化合物或其立体异构体、互变异构体、溶剂化物、水合物、前药或者药学上可接受的盐选自式III化合物或其立体异构体、互变异构体、溶剂化物、水合物、前药或药学上可接受的盐，



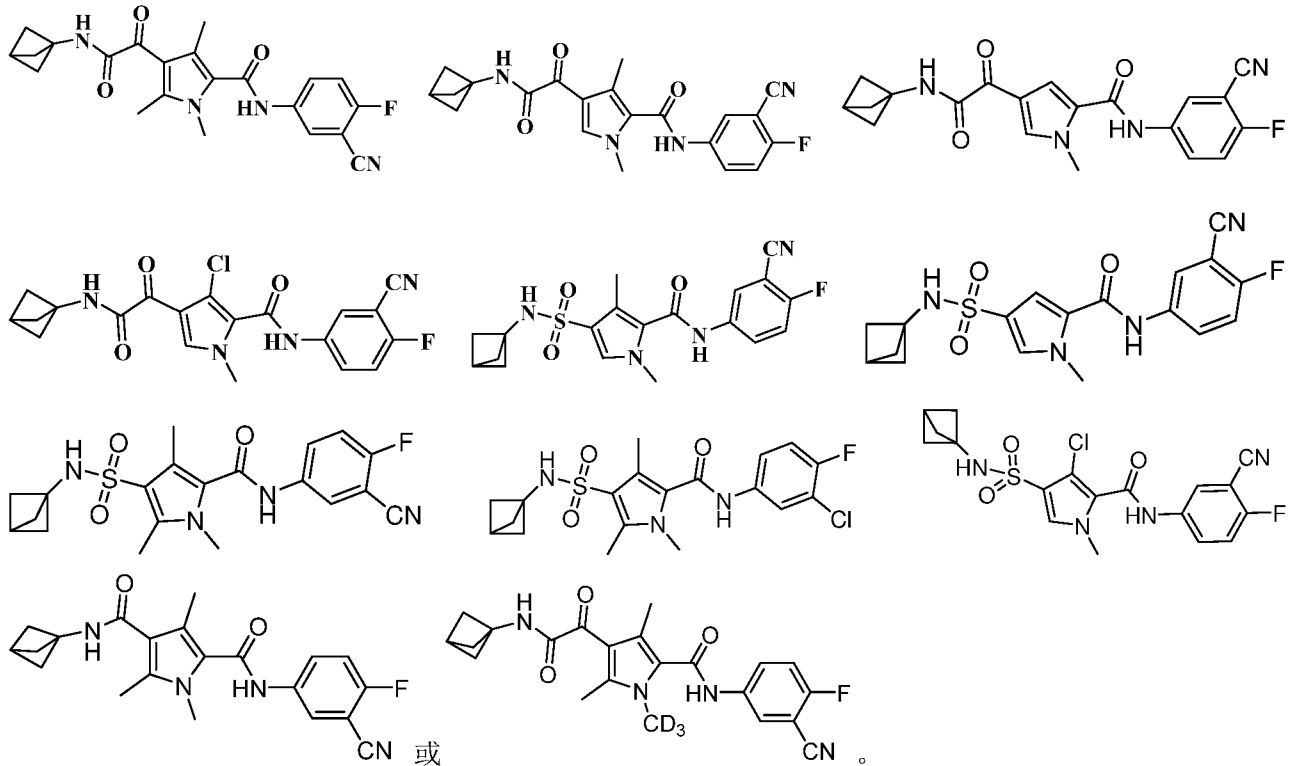
14. 如权利要求1所述的式I化合物或其立体异构体、互变异构体、溶剂化物、水合物、前药或者药学上可接受的盐选自式IV化合物或其立体异构体、互变异构体、溶剂化物、水合物、前药或药学上可接受的盐，



15. 如权利要求 1 所述的式 I 化合物或其立体异构体、互变异构体、溶剂化物、水合物、前药或者药学上可接受的盐选自式 V 化合物或其立体异构体、互变异构体、溶剂化物、水合物、前药或药学上可接受的盐，



16. 以下化合物或其立体异构体、互变异构体、溶剂化物、水合物、前药或药学上可接受的盐：



17. 药物组合物，其包含如权利要求 1-16 任一项所述的化合物或其立体异构体、互变异构体、溶剂化物、水合物、前药或药学上可接受的盐；以及药学上可接受的辅料。

18. 如权利要求 1-16 任一项所述的化合物或者其立体异构体、互变异构体、溶剂化物、水合物、前药或药学上可接受的盐，或者如权利要求 17 所述的药物组合物在制备治疗受益于衣壳蛋白装配抑制的疾病的药物中的用途；任选地，其中受益于衣壳蛋白装配抑制的疾病指乙型

肝炎病毒感染引起的疾病；任选地，其中受益于衣壳蛋白装配抑制的疾病指乙型肝炎病毒感染引起的肝脏疾病。

19. 如权利要求 1-16 任一项所述的化合物或者其立体异构体、互变异构体、溶剂化物、水合物、前药或药学上可接受的盐，或者如权利要求 17 所述的药物组合物在治疗受益于衣壳蛋白装配抑制的疾病中的用途；任选地，其中受益于衣壳蛋白装配抑制的疾病指乙型肝炎病毒感染引起的疾病；任选地，其中受益于衣壳蛋白装配抑制的疾病指乙型肝炎病毒感染引起的肝脏疾病。

20. 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如权利要求 1-16 任一项所述的化合物或者其立体异构体、互变异构体、溶剂化物、水合物、前药或药学上可接受的盐，或者如权利要求 17 所述的药物组合物；任选地，其中受益于衣壳蛋白装配抑制的疾病指乙型肝炎病毒感染引起的疾病；任选地，其中受益于衣壳蛋白装配抑制的疾病指乙型肝炎病毒感染引起的肝脏疾病。

21. 用于治疗受益于衣壳蛋白装配抑制的疾病的如权利要求 1-16 任一项所述的化合物或者其立体异构体、互变异构体、溶剂化物、水合物、前药或药学上可接受的盐，或者如权利要求 17 所述的药物组合物；任选地，其中受益于衣壳蛋白装配抑制的疾病指乙型肝炎病毒感染引起的疾病；任选地，其中受益于衣壳蛋白装配抑制的疾病指乙型肝炎病毒感染引起的肝脏疾病。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2019/074527

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
C07D 207/40(2006.01)i; A61K 31/401(2006.01)i; A61K 31/00(2006.01)i		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) C07D 207; A61K 31		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) CNKI, CNABS, DWPI, SIPOABS, CAPLUS (STN), REGISTRY (STN); 酰胺, 苯, 吡咯, 乙肝, 肝炎, HBV, 衣壳蛋白, +amide+, +phenyl+, +pyrrole+, hepatitis, capsid, search according to the structure of structural formula I of claim 1		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	CN 105452220 A (JANSSEN SCIENCES IRELAND UC) 30 March 2016 (2016-03-30) claim 1, and description, paragraphs [0028] and [0847]-[0849] and table 1	1-18, 21
X	WO 2015011281 A1 (JANSSEN R & D IRELAND) 29 January 2015 (2015-01-29) description, page 2, line 8 to page 3, line 3 and table 1	1-18, 21
X	WO 2017156255 A1 (EMORY UNIVERSITY) 14 September 2017 (2017-09-14) description, page 3, line 5 to page 4, line 4 and page 141, lines 1-20	1-18, 21
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search		Date of mailing of the international search report 08 May 2019
Name and mailing address of the ISA/CN State Intellectual Property Office of the P. R. China No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao Haidian District, Beijing 100088 China		Authorized officer
Facsimile No. (86-10)62019451		Telephone No.

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. Claims Nos.: **19,20**
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
[1] Claim 19 relates to the use of compounds for treating diseases, and claim 20 relates to a method for treating diseases, and both fall within the scope of PCT Rule 39.1(iv).
2. Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2019/074527

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)			Publication date (day/month/year)
CN	105452220	A	30 March 2016	HR	P20181544	T1	30 November 2018
				PH	12015502579	B1	29 February 2016
				UY	35573	A	28 November 2014
				KR	20160008574	A	22 January 2016
				LT	2997011	T	25 October 2018
				CN	105452220	B	25 January 2019
				KR	101867898	B1	15 June 2018
				EP	2997011	A1	23 March 2016
				BR	112015028461	A2	25 July 2017
				IL	264541	D0	28 February 2019
				EP	3121164	A1	25 January 2017
				US	2018141905	A1	24 May 2018
				CA	2909348	A1	20 November 2014
				SI	2997011	T1	30 November 2018
				US	9884818	B2	06 February 2018
				WO	2014184350	A1	20 November 2014
				AU	2014267220	A1	05 November 2015
				HU	E039997	T2	28 February 2019
				DK	2997011	T3	17 December 2018
				JP	6318238	B2	25 April 2018
				AU	2017276170	A1	18 January 2018
				RS	58140	B1	28 February 2019
				HK	1218117	A1	03 February 2017
				UA	117246	C2	10 July 2018
				SG	11201509428P	A	30 December 2015
				GT	201500312	A	17 January 2018
				US	2016115125	A1	28 April 2016
				MX	2015015770	A	11 March 2016
				CL	2015003370	A1	27 May 2016
				JP	2016518434	A	23 June 2016
EP	2997011	B1	29 August 2018				
PH	12015502579	A1	29 February 2016				
ES	2699261	T3	08 February 2019				
JP	2018118990	A	02 August 2018				
SG	10201607294S	A	28 October 2016				
AU	2014267220	B2	28 September 2017				
TW	201522305	A	16 June 2015				
KR	20180066279	A	18 June 2018				
SG	10201607293U	A	28 October 2016				
EA	201592200	A1	31 March 2016				
CA	2909348	C	08 January 2019				
<hr/>							
WO	2015011281	A1	29 January 2015	IL	243410	A	31 December 2018
				PL	3024819	T3	31 August 2018
				TR	201807090	T4	21 June 2018
				HU	E039152	T2	28 December 2018
				RS	57222	B1	31 July 2018
				EP	3024819	A1	01 June 2016
				SG	11201600522U	A	26 February 2016
				PH	12016500027	B1	21 March 2016
				LT	3024819	T	11 June 2018

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2019/074527

Patent document cited in search report	Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)	Publication date (day/month/year)
		HR P20180791 T1	07 September 2018
		DK 3024819 T3	06 June 2018
		AU 2014294997 A1	21 January 2016
		SI 3024819 T1	29 June 2018
		CA 2935719 A1	29 January 2015
		KR 20160034316 A	29 March 2016
		EA 201690277 A1	31 May 2016
		UA 118680 C2	25 February 2019
		PT 3024819 T	25 May 2018
		CR 20160006 A	15 March 2016
		EP 3357906 A1	08 August 2018
		AP 201508968 D0	31 December 2015
		HK 1217326 A1	06 January 2017
		JP 6348978 B2	27 June 2018
		US 2016176817 A1	23 June 2016
		CL 2016000153 A1	29 July 2016
		SG 10201805033X A	30 July 2018
		AU 2018202865 A1	17 May 2018
		PH 12016500027 A1	21 March 2016
		ES 2670571 T3	31 May 2018
		EP 3024819 B1	21 February 2018
		AP 201508968 A0	31 December 2015
		CN 105431413 B	02 January 2018
		JP 2016525141 A	22 August 2016
		CN 105431413 A	23 March 2016
		MX 2016001046 A	26 April 2016
		JP 2018150360 A	27 September 2018
		CN 108047115 A	18 May 2018
		AU 2014294997 B2	22 March 2018
WO	2017156255 A1	14 September 2017	
		JP 2019507774 A	22 March 2019
		CN 109153640 A	04 January 2019
		SG 11201807569W A	30 October 2018
		IL 261650 D0	31 October 2018
		EP 3426633 A1	16 January 2019
		CA 3016879 A1	14 September 2017
		PE 1182019 A1	16 January 2019
		KR 20180119669 A	02 November 2018
		CL 2018002549 A1	28 December 2018
		CO 2018009382 A2	20 September 2018
		AU 2017231817 A1	27 September 2018

国际检索报告

国际申请号

PCT/CN2019/074527

<p>A. 主题的分类</p> <p>C07D 207/40(2006.01)i; A61K 31/401(2006.01)i; A61K 31/00(2006.01)i</p> <p>按照国际专利分类(IPC)或者同时按照国家分类和IPC两种分类</p>														
<p>B. 检索领域</p> <p>检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号)</p> <p>C07D 207; A61K 31</p> <p>包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献</p> <p>在国际检索时查阅的电子数据库(数据库的名称, 和使用的检索词(如使用))</p> <p>CNKI, CNABS, DWPI, SPOABS, CAPLUS (STN), REGISTRY (STN); 酰胺, 苯, 吡咯, 乙肝, 肝炎, HBV, 衣壳蛋白, +amide+, +phenyl+, +pyrrole+, hepatitis, capsid, 根据权利要求1式I化合物的结构检索</p>														
<p>C. 相关文件</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>类型*</th> <th>引用文件, 必要时, 指明相关段落</th> <th>相关的权利要求</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>X</td> <td>CN 105452220 A (JANSSEN SCIENCES IRELAND UC) 2016年 3月 30日 (2016 - 03 - 30) 权利要求1, 说明书第[0028]、[0847]-[0849]段以及表1</td> <td>1-18, 21</td> </tr> <tr> <td>X</td> <td>WO 2015011281 A1 (JANSSEN R & D IRELAND) 2015年 1月 29日 (2015 - 01 - 29) 说明书第2页第8行至第3页第3行以及表1</td> <td>1-18, 21</td> </tr> <tr> <td>X</td> <td>WO 2017156255 A1 (UNIV EMORY) 2017年 9月 14日 (2017 - 09 - 14) 说明书第3页第5行至第4页第4行, 第141页第1-20行</td> <td>1-18, 21</td> </tr> </tbody> </table>			类型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求	X	CN 105452220 A (JANSSEN SCIENCES IRELAND UC) 2016年 3月 30日 (2016 - 03 - 30) 权利要求1, 说明书第[0028]、[0847]-[0849]段以及表1	1-18, 21	X	WO 2015011281 A1 (JANSSEN R & D IRELAND) 2015年 1月 29日 (2015 - 01 - 29) 说明书第2页第8行至第3页第3行以及表1	1-18, 21	X	WO 2017156255 A1 (UNIV EMORY) 2017年 9月 14日 (2017 - 09 - 14) 说明书第3页第5行至第4页第4行, 第141页第1-20行	1-18, 21
类型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求												
X	CN 105452220 A (JANSSEN SCIENCES IRELAND UC) 2016年 3月 30日 (2016 - 03 - 30) 权利要求1, 说明书第[0028]、[0847]-[0849]段以及表1	1-18, 21												
X	WO 2015011281 A1 (JANSSEN R & D IRELAND) 2015年 1月 29日 (2015 - 01 - 29) 说明书第2页第8行至第3页第3行以及表1	1-18, 21												
X	WO 2017156255 A1 (UNIV EMORY) 2017年 9月 14日 (2017 - 09 - 14) 说明书第3页第5行至第4页第4行, 第141页第1-20行	1-18, 21												
<p><input type="checkbox"/> 其余文件在C栏的续页中列出。</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> 见同族专利附件。</p>														
<p>* 引用文件的具体类型:</p> <p>“A” 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件</p> <p>“E” 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利</p> <p>“L” 可能对优先权要求构成怀疑的文件, 或为确定另一篇引用文件的公布日而引用的或者因其他特殊理由而引用的文件(如具体说明的)</p> <p>“O” 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件</p> <p>“P” 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件</p> <p>“T” 在申请日或优先权日之后公布, 与申请不相抵触, 但为了理解发明之理论或原理的在后文件</p> <p>“X” 特别相关的文件, 单独考虑该文件, 认定要求保护的发明不是新颖的或不具有创造性</p> <p>“Y” 特别相关的文件, 当该文件与另一篇或者多篇该类文件结合并且这种结合对于本领域技术人员为显而易见时, 要求保护的发明不具有创造性</p> <p>“&” 同族专利的文件</p>														
国际检索实际完成的日期	国际检索报告邮寄日期													
	2019年 5月 8日													
ISA/CN的名称和邮寄地址	授权官员													
中国国家知识产权局(ISA/CN) 中国北京市海淀区蓟门桥西土城路6号 100088	张春艳													
传真号 (86-10)62019451	电话号码 62086303													

第II栏 某些权利要求被认为是不能检索的意见(续第1页第2项)

根据条约第17条(2)(a)，对某些权利要求未做国际检索报告的理由如下：

1. 权利要求： 19, 20
因为它们涉及不要求本单位进行检索的主题，即：
[1] 权利要求19涉及化合物用于治疗疾病的用途，权利要求20涉及疾病的治疗方法，其均属于PCT实施细则第39.1(IV)的范畴。
2. 权利要求：
因为它们涉及国际申请中不符合规定的要求的部分，以致不能进行任何有意义的国际检索，具体地说：
3. 权利要求：
因为它们是从属权利要求，并且没有按照细则6.4(a)第2句和第3句的要求撰写。

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2019/074527

检索报告引用的专利文件			公布日 (年/月/日)	同族专利			公布日 (年/月/日)
CN	105452220	A	2016年 3月 30日	HR	P20181544	T1	2018年 11月 30日
				PH	12015502579	B1	2016年 2月 29日
				UY	35573	A	2014年 11月 28日
				KR	20160008574	A	2016年 1月 22日
				LT	2997011	T	2018年 10月 25日
				CN	105452220	B	2019年 1月 25日
				KR	101867898	B1	2018年 6月 15日
				EP	2997011	A1	2016年 3月 23日
				BR	112015028461	A2	2017年 7月 25日
				IL	264541	D0	2019年 2月 28日
				EP	3121164	A1	2017年 1月 25日
				US	2018141905	A1	2018年 5月 24日
				CA	2909348	A1	2014年 11月 20日
				SI	2997011	T1	2018年 11月 30日
				US	9884818	B2	2018年 2月 6日
				WO	2014184350	A1	2014年 11月 20日
				AU	2014267220	A1	2015年 11月 5日
				HU	E039997	T2	2019年 2月 28日
				DK	2997011	T3	2018年 12月 17日
				JP	6318238	B2	2018年 4月 25日
				AU	2017276170	A1	2018年 1月 18日
				RS	58140	B1	2019年 2月 28日
				HK	1218117	A1	2017年 2月 3日
				UA	117246	C2	2018年 7月 10日
				SG	11201509428P	A	2015年 12月 30日
				GT	201500312	A	2018年 1月 17日
				US	2016115125	A1	2016年 4月 28日
				MX	2015015770	A	2016年 3月 11日
				CL	2015003370	A1	2016年 5月 27日
				JP	2016518434	A	2016年 6月 23日
				EP	2997011	B1	2018年 8月 29日
				PH	12015502579	A1	2016年 2月 29日
				ES	2699261	T3	2019年 2月 8日
				JP	2018118990	A	2018年 8月 2日
				SG	10201607294S	A	2016年 10月 28日
				AU	2014267220	B2	2017年 9月 28日
				TW	201522305	A	2015年 6月 16日
				KR	20180066279	A	2018年 6月 18日
				SG	10201607293U	A	2016年 10月 28日
				EA	201592200	A1	2016年 3月 31日
				CA	2909348	C	2019年 1月 8日
WO	2015011281	A1	2015年 1月 29日	IL	243410	A	2018年 12月 31日
				PL	3024819	T3	2018年 8月 31日
				TR	201807090	T4	2018年 6月 21日
				HU	E039152	T2	2018年 12月 28日
				RS	57222	B1	2018年 7月 31日
				EP	3024819	A1	2016年 6月 1日
				SG	11201600522U	A	2016年 2月 26日
				PH	12016500027	B1	2016年 3月 21日
				LT	3024819	T	2018年 6月 11日

表 PCT/ISA/210 (同族专利附件) (2015年1月)

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2019/074527

检索报告引用的专利文件	公布日 (年/月/日)	同族专利	公布日 (年/月/日)	
		HR P20180791 T1	2018年 9月 7日	
		DK 3024819 T3	2018年 6月 6日	
		AU 2014294997 A1	2016年 1月 21日	
		SI 3024819 T1	2018年 6月 29日	
		CA 2935719 A1	2015年 1月 29日	
		KR 20160034316 A	2016年 3月 29日	
		EA 201690277 A1	2016年 5月 31日	
		UA 118680 C2	2019年 2月 25日	
		PT 3024819 T	2018年 5月 25日	
		CR 20160006 A	2016年 3月 15日	
		EP 3357906 A1	2018年 8月 8日	
		AP 201508968 D0	2015年 12月 31日	
		HK 1217326 A1	2017年 1月 6日	
		JP 6348978 B2	2018年 6月 27日	
		US 2016176817 A1	2016年 6月 23日	
		CL 2016000153 A1	2016年 7月 29日	
		SG 10201805033X A	2018年 7月 30日	
		AU 2018202865 A1	2018年 5月 17日	
		PH 12016500027 A1	2016年 3月 21日	
		ES 2670571 T3	2018年 5月 31日	
		EP 3024819 B1	2018年 2月 21日	
		AP 201508968 A0	2015年 12月 31日	
		CN 105431413 B	2018年 1月 2日	
		JP 2016525141 A	2016年 8月 22日	
		CN 105431413 A	2016年 3月 23日	
		MX 2016001046 A	2016年 4月 26日	
		JP 2018150360 A	2018年 9月 27日	
		CN 108047115 A	2018年 5月 18日	
		AU 2014294997 B2	2018年 3月 22日	
W0	2017156255 A1	2017年 9月 14日	JP 2019507774 A	2019年 3月 22日
			CN 109153640 A	2019年 1月 4日
			SG 11201807569W A	2018年 10月 30日
			IL 261650 D0	2018年 10月 31日
			EP 3426633 A1	2019年 1月 16日
			CA 3016879 A1	2017年 9月 14日
			PE 1182019 A1	2019年 1月 16日
			KR 20180119669 A	2018年 11月 2日
			CL 2018002549 A1	2018年 12月 28日
			CO 2018009382 A2	2018年 9月 20日
			AU 2017231817 A1	2018年 9月 27日