

[19] Patents Registry
The Hong Kong Special Administrative Region
香港特別行政區
專利註冊處

[11] 1136820 B
CN 101495458 B

[12]

STANDARD PATENT SPECIFICATION
標準專利說明書

[21] Application No. 申請編號
10100511.8

[51] Int.Cl.⁸ C07D A61K A61P

[22] Date of filing 提交日期
18.01.2010

[54] SUBSTITUTED ARYLIMIDAZOLONE AND TRIAZOLONE AS INHIBITORS OF VASOPRESSIN RECEPTORS 作為加壓素受體抑制劑的取代的芳基咪唑酮和三唑酮

[30] Priority 優先權

23.05.2006 DE 102006024024.3

[43] Date of publication of application 申請發表日期

09.07.2010

[45] Publication of the grant of the patent 批予專利的發表日期

17.10.2014

CN Application No. & Date 中國專利申請編號及日期

CN 200780027634.4 21.05.2007

CN Publication No. & Date 中國專利申請發表編號及日期

CN 101495458 29.07.2009

Date of Grant in Designated Patent Office 指定專利當局批予專利日期

29.01.2014

[73] Proprietor 專利所有人

BAYER INTELLECTUAL PROPERTY GMBH

ALFRED-NOBEL-STRASSE 10

40789 MONHEIM

GERMANY

[72] Inventor 發明人

MEIER, Heinrich

BENDER, Eckhard

BRÜGGEMEIER, Ulf

FLAMME, Ingo

KARTHAUS, Dagmar

KOLKHOF, Peter

MEIBOM, Daniel

SCHNEIDER, Dirk

VOEHRINGER, Verena

FÜRSTNER, Chantal

KELDENICH, Jörg

LANG, Dieter

POOK, Elisabeth

SCHMECK, Carsten

[74] Agent and / or address for service 代理人及/或送達地址

China Patent Agent (H.K.) Ltd.

22/F, Great Eagle Centre

23 Harbour Road

Wanchai HONG KONG



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 101495458 B

(45) 授权公告日 2014.01.29

(21) 申请号 200780027634.4

(22) 申请日 2007.05.21

(30) 优先权数据
102006024024.3 2006.05.23 DE

(85) PCT国际申请进入国家阶段日
2009.01.21

(86) PCT国际申请的申请数据
PCT/EP2007/004615 2007.05.21

(87) PCT国际申请的公布数据
WO2007/134862 DE 2007.11.29

(73) 专利权人 拜耳知识产权有限责任公司
地址 德国蒙海姆

(72) 发明人 H·梅尔 E·本德 U·布鲁格梅尔
I·夫拉梅 D·卡索斯
P·科尔霍夫 D·梅博姆
D·施奈德 V·沃林格
C·富斯特纳 J·克尔德尼克
D·兰格 E·普克 C·施梅克

(74) 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司
72001
代理人 刘维升 李连涛

(51) Int. Cl.
C07D 233/70(2006.01)
C07D 249/12(2006.01)

C07D 401/12(2006.01)
C07D 403/12(2006.01)
C07D 409/04(2006.01)
C07D 409/14(2006.01)
A61K 31/4166(2006.01)
A61K 31/4178(2006.01)
A61K 31/4196(2006.01)
A61P 9/00(2006.01)

(56) 对比文件
Flieger, J.
et al. RP-TLC determination of the lipophilicity of some new derivatives of 1,2,4-triazole and thiosemicarbazide with potential antituberculosis activity. 《Journal of Planar Chromatography》. 2006, 第19卷 32-41.

审查员 薛建强

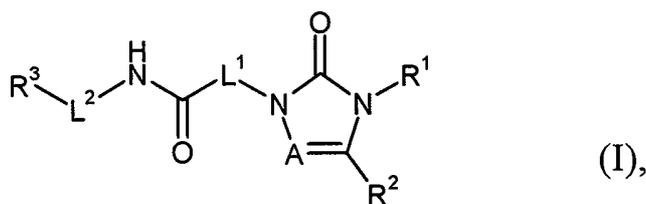
权利要求书3页 说明书360页

(54) 发明名称
作为加压素受体抑制剂的取代的芳基咪唑酮和-三唑酮

(57) 摘要
本申请涉及新的、取代的 4-芳基咪唑-2-酮和 5-芳基-1,2,4-三唑酮,其生产方法,和其单独或者以结合形式对于治疗和/或预防疾病的应用和其对于生产治疗和/或预防疾病,特别是对于治疗和/或预防心血管疾病的药物的应用。

CN 101495458 B

1. 具有下式 (I) 的化合物,



其中

A 代表 N,

R¹ 代表 (C₁-C₆) 烷基, 其可以一或二次地、相同地或者不同地被选自氟、氧代、羟基、甲氧基、乙氧基、三氟甲基、环丙基和苯基的基团取代,

其中苯基本身可以最高达二次地、相同地或者不同地被选自氟、氯、氰基、甲基、羟基甲基、甲氧基、羟基羰基、氨基羰基和二甲基氨基羰基的基团取代,

或者

R¹ 代表乙烯基、烯丙基或者环丙基,

R² 代表苯基或者噻吩基, 其可以一至二次地、相同地或者不同地被选自氟、溴、氯、甲基和甲氧基的基团取代,

L¹ 代表 -CH₂-,

L² 代表具有式 *-CR^{6A}R^{6B}-(CR^{7A}R^{7B})_q- 的基团, 在其中

* 意思是与酰胺基团的 N 原子的结合位置,

q 意思是数字 0 或者 1,

R^{6A} 意思是氢或者甲基,

R^{6B} 意思是氢、甲基、三氟甲基或者具有式 -C(=O)-NR¹⁷R¹⁸ 的基团, 其中

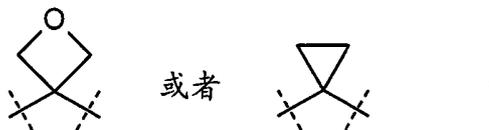
R¹⁷ 和 R¹⁸ 互相独立地表示氢、甲基、乙基或者环丙基

或者

R¹⁷ 和 R¹⁸ 连同它们连接的氮原子形成氮杂环丁烷、吡咯烷、哌啶或者吗啉环,

或者

R^{6A} 和 R^{6B} 彼此连接在一起并且连同它们连接的碳原子形成具有下式的基团



R^{7A} 意思是氢、氟或者甲基,

R^{7B} 意思是氢、氟、甲基或者具有式 -C(=O)-OR²³ 或者 -C(=O)-NR²⁴R²⁵ 的基团, 其中 R²³、R²⁴ 和 R²⁵ 互相独立地表示氢、甲基或者乙基,

或者

R²⁴ 和 R²⁵ 连同它们连接的氮原子形成氮杂环丁烷、吡咯烷、哌啶或者吗啉环,

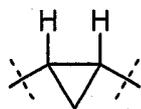
或者

R^{7A} 和 R^{7B} 一起形成氧代基,

或者

R^{7A} 和 R^{7B} 彼此连接并且一起形成 -(CH₂)_s 桥, 其中

s 意思是数字 2、3、4 或者 5，
 并且桥的一个 CH₂ 基团可以换成 -O-，
 或者
 L² 代表具有下式的基团



和

R³ 代表苯基，其可以一或者二次地、相同地或者不同地被氟、氯、三氟甲基和 / 或三氟甲氧基取代，或者代表 1- 萘基，

和其盐。

2. 根据权利要求书 1 所定义的具有式 (I) 的化合物，其中

A 代表 N，

R¹ 代表 (C₁-C₄) 烷基、2- 甲氧基乙基、环丙基、苄基或者 1- 苯基乙基，其中在所说的苄基 - 和 1- 苯基乙基基团中的苯环可以被氟、氯、甲 基、或甲氧基取代，

R² 代表苯基或者噻吩基，其每一个一或二次地、相同地或者不同地被氟、氯、溴、甲基和 / 或甲氧基取代，

L¹ 代表 -CH₂-，

L² 代表 -CH₂-， -CH(CH₃)- 或者 -C(CH₃)₂-，

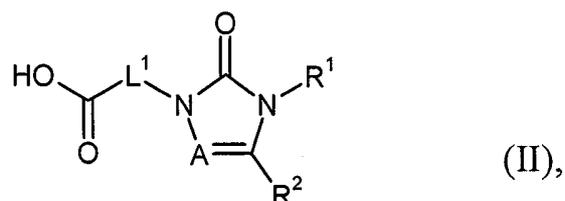
和

R³ 代表苯基，其一或二次地、相同地或者不同地被氟、氯、三氟甲基和 / 或三氟甲氧基取代，或者代表 1- 萘基，

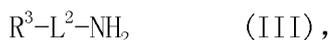
和其盐。

3. 生产如在权利要求 1 或 2 所定义的具有式 (I) 的化合物的方法，特征在于

[A] 在惰性溶剂中，在活化羧酸官能团下，具有下式 (II) 的化合物



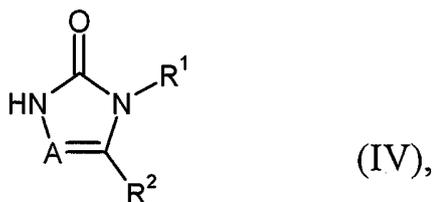
其中 A, L¹, R¹ 和 R² 各自具有权利要求 1-2 中任一项所述的意思，与具有下式 (III) 的化合物偶联



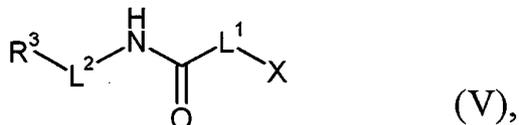
其中 L² 和 R³ 具有权利要求 1-2 中任一项所述的意思，

或者

[B] 在惰性溶剂中，在碱存在的条件下，具有下式 (IV) 的化合物



其中 A, R¹ 和 R² 各自具有权利要求 1-2 中任一项所述的意思,
与具有下式 (V) 的化合物反应



其中 L¹, L² 和 R³ 各自具有权利要求 1-2 中任一项所述的意思,
和

X 代表离去基团,其选自卤素,甲磺酸根或者甲苯磺酸根,并且产生的具有式 (I) 的化合物任选用适当的 (i) 溶剂和碱或者酸或 (ii) 碱或者酸在没有溶剂的情况下转化成它们盐。

4. 如权利要求 1 或 2 所定义的具有式 (I) 的化合物在制备用于治疗 and / 或预防心血管疾病中的用途。

5. 如权利要求 1 或 2 所定义的具有式 (I) 的化合物在制备用于治疗 and / 或预防急性和慢性心功能不全、高血容量性和等血容量性低钠血症、慢性间质性肝炎、腹水、浮肿和加压素分泌异常综合征 (SIADH) 的药物中的应用。

6. 药物组合物,其包含如权利要求 1 或 2 所定义的具有式 (I) 的化合物,并结合惰性的、无毒的、药理学可接受的添加剂。

7. 药物,其包含如权利要求 1 或 2 所定义的具有式 (I) 的化合物,并结合一种或多种选自利尿药、血管紧张素 AII 拮抗剂、ACE 抑制剂、β 受体阻断剂、盐皮质激素受体拮抗剂、有机硝酸酯、NO 供体和具有正性肌力作用的物质的其它的活性物质。

8. 根据权利要求 7 的药物,其用于治疗 and / 或预防急性和慢性心功能不全、高血容量性和等血容量性低钠血症、慢性间质性肝炎、腹水、浮肿和加压素分泌异常综合征 (SIADH)。

作为加压素受体抑制剂的取代的芳基咪唑酮和 - 三唑酮

[0001] 本申请涉及新的、取代的 4-芳基咪唑-2-酮和 5-芳基-1,2,4-三唑酮,其生产方法,和其为治疗和 / 或预防疾病单独的或者结合的应用和其用于生产为治疗和 / 或预防疾病,特别是为治疗和 / 或预防心血管疾病的药物的应用。

[0002] 人体的液体含量受各种生理控制机理的支配,其目的是保持它恒定(容量体内平衡)。在本方法中,血管系统的容量装填和血浆的渗量连续地通过适当的传感器(压力感受器和渗透感受器)记录。这些传感器提供给脑中的相关中心的信息通过体液和神经信号调节饮用行为并且通过肾控制液体排泄。肽激素加压素在这点上具有极其的重要性 [Schrier R. W., Abraham, W. T., New Engl. J. Med. 341, 577-585 (1999)]。

[0003] 加压素在第三脑室(下丘脑)的壁中在视上核(Nucleus supraopticus)和室旁核(N. paraventricularis)中在专门的内分泌神经元中产生并且从那里沿着它的神经突起运输进入脑垂体(神经垂体)后面的叶突。在那里激素根据刺激释放进入血流。例如作为急性失血,大量出汗,拖长的口渴或者腹泻的结果,体积减少刺激激素的加剧流出。相反地,通过血管内容积的增加,例如由于增加液体摄取抑制加压素的分泌。

[0004] 加压素主要通过三种受体结合发挥它的作用,这三种受体归类为 V1a, V1b 和 V2 受体并且属于 G 蛋白-偶联受体类。V1a 受体主要位于血管平滑肌肉组织的细胞。它们的活化作用产生血管收缩,作为其结果外周阻力和血压上升。除了这些,V1a 受体在肝脏中也是可检测的。V1b 受体(也称为 V3 受体)在中枢神经系统中是可检测的。连同促肾上腺皮质激素释放激素(CRH),加压素通过 V1b 受体调节基本的和应激诱发的促肾上腺皮质激素(ACTH)的分泌。V2 受体位于在肾中的肾集合管的末梢管状上皮和上皮。它们的活化作用致使这些上皮透水。该现象应归于在上皮细胞的管腔膜中水通道蛋白(aquaporins)(专门的水通道)的加入。

[0005] 加压素对于来自肾中尿的水的重吸收的重要性由尿崩症的临床现象明朗化,其由激素的不足引起,例如由于脑垂体损害。如果他们不给予替换激素遭受该临床现象的病人排泄最高达 20 升尿 / 24 小时。该体积相当于原尿(primary urine)的大约 10%。因为它对于来自尿的水重吸收的非常的重要性,加压素也同义称为抗利尿激素(ADH)。逻辑上,加压素 / ADH 对于 V2 受体作用的药理学抑制导致增加的排尿。然而,与其它的利尿剂(噻嗪类和环利尿剂)的作用相反,V2 受体拮抗体导致增加的水排泄,基本上没有增加电解质的排泄。这意味着通过 V2 拮抗药,容量体内平衡可以被修复,在过程中没有影响电解质体内平衡。因此具有 V2 拮抗剂活性的药物显得特别地适合于用水治疗与身体超负荷有关的所有疾病情况,同时没有实际上增加电解质。在临床化学如低钠血症中重要的电解质异常是可测量的(钠浓度 < 135mmol/L);它是在医院病人中最重要电解质异常,单单在美国每年发病率是大约 5% 或者 250,000 例。如果血浆钠浓度降到 115mmol/L 之下,逼近昏迷状态和死亡。

[0006] 取决于下列原因,区别低血容量性(hypovolaemic),等血容量性(euvolaemic)和高血容量性(hypervolaemic)低钠血症。伴随浮肿形成的高血容量性的形式临床上是很重要的。其典型的例子是不适当的 ADH/ 加压素分泌(SIAD)综合征(例如颅脑外伤后或者在

癌瘤中作为伴肿瘤效应)和在肝硬化中高血容量性低钠血症,各种肾病和心功能不全 [De Luca L. 等, *Am. J. Cardiol.* 96(补充), 19L-23L(2005)]。特别地,具有心功能不全的病人,尽管他们相对的低钠血症和高血容量症 (hypervolaemia),经常显示升高的加压素水平,在心功能不全中其被视为通常干扰的神经体液调节的结果 [Francis G.S. 等, *Circulation* 82, 1724-1729(1990)]。

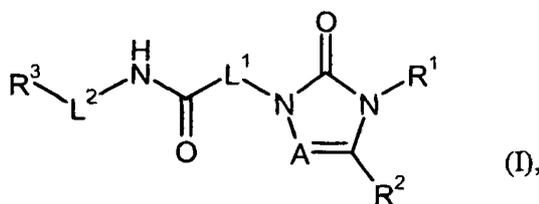
[0007] 干扰神经激素调节在交感神经紧张的上升中和在肾素-血管紧张素-醛固酮系统适当的活化中本质地表现自身。虽然这些组分一方面通过 β 受体阻断剂和另一方面通过 ACE 抑制剂或者血管紧张素受体的抑制现在是心功能不全药理学治疗的可靠组分,在高级心功能不全中不适当的加压素分泌的上升目前仍然不能足够地治疗。就增加的负重而言除了通过 V2 受体调节的水的保留和与此相关的不利的血流动力结果,左心室的排空,在肺血管中的压力和心输出量也受通过 V1a 受体调节的血管收缩的不利影响。此外,在动物试验数据基础上,对心肌直接的异常肥胖促进的作用也归因于加压素。与肾的容量扩展影响相反,其通过 V2 受体的活化调节,对于心肌的直接作用通过 V1a 受体的活化引发。

[0008] 因为这些原因,抑制加压素对于 V2 和 / 或对于 V1a 受体作用的物质看来适合于治疗心功能不全。特别地,对于两种加压素受体 (V1a 和 V2) 具有组合活性的化合物应该既具有希望的肾影响也具有血流动力影响并且因此对于治疗具有心功能不全的病人提供特别理想的性质。这种组合加压素拮抗剂的供给同样看起来有意义因为单独通过 V2 受体阻滞调节的容量减少可以导致渗透感受器的刺激并且结果免除在加压素中进一步代偿性增加。结果,在没有同时阻滞 V1a 受体的组分的情况下,加压素的不良影响,例如血管收缩和心肌萎缩,可能进一步地加剧 [Saghi P. 等, *Europ. Heart J.* 26, 538-543(2005)]。

[0009] 某些咪唑啉酮乙酰胺衍生物的合成和它们的抗菌作用在 J. J. Bronson 等, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 13, 873-875(2003) 中报到。具有药理学活性的咪唑啉酮烷酸在 EP 051829-A1 中描述。在 W099/54315 中,揭示了具有神经保护活性的取代的三唑酮,并且在 W02006/117657 中描述了作为消炎药的三唑酮衍生物。进一步地,在 EP503548-A1 和 EP 587134-A2 中,要求保护环脲衍生物和其对于治疗血栓形成的应用。在 WO 2005/086836, WO 2005/06892 和 WO2005/097112 中揭示了作为离子通道调节剂的取代的咪唑-和三唑硫酮。在 WO 02/066447 中还描述了作为神经磷脂酶抑制剂的三唑硫酮衍生物。

[0010] 本发明的目的是具有以下通式 (I) 的化合物

[0011]



[0012] 其中

[0013] A 代表 N 或者 C-R⁴, 其中

[0014] R⁴ 意思是氢或者 (C₁-C₄) 烷基,

[0015] R¹ 代表 (C₁-C₆) 烷基, (C₂-C₆) 链烯基或者 (C₂-C₆) 炔基, 其每一个可以一-三

次地、相同地或者不同地被选自卤素, 氰基, 氧代 (Oxo), 三氟甲基, (C₃-C₇) 环烷基, 苯基, -OR¹⁰, -NR¹¹R¹², -C(=O)-OR¹³ 和 -C(=O)-NR¹⁴R¹⁵ 的基团取代, 在其中

[0016] (i) (C₃-C₇) 环烷基可以最高达二次地、相同地或者不同地被 (C₁-C₄) 烷基, 氧代, 羟基, (C₁-C₄) 烷氧基和 / 或氨基取代,

[0017] (ii) 苯基可以最高达三次地、相同地或者不同地被选自卤素, 氰基, 硝基, (C₁-C₄) 烷基, 三氟甲基, 羟基, 羟基甲基, (C₁-C₄) 烷氧基, 三氟甲氧基, (C₁-C₄) 烷氧基甲基, 羟基羰基, (C₁-C₄) 烷氧基羰基, 氨基羰基, 一-(C₁-C₄) 烷基氨基羰基和二-(C₁-C₄) 烷基氨基羰基的基团取代,

[0018] (iii) R¹⁰, R¹¹, R¹², R¹³, R¹⁴ 和 R¹⁵ 在各自单独出现时互相独立地意思是氢, (C₁-C₆) 烷基或者 (C₃-C₇) 环烷基, 在其中

[0019] (C₁-C₆) 烷基本身可以最高达二次地、相同地或者不同地被氨基, 羟基, (C₁-C₄) 烷氧基, 羟基羰基和 / 或 (C₁-C₄) 烷氧羰基取代,

[0020] 和

[0021] (C₃-C₇) 环烷基本身可以最高达二次地、相同地或者不同地被 (C₁-C₄) 烷基, 氧代, 羟基, (C₁-C₄) 烷氧基和 / 或氨基取代,

[0022] 和 / 或

[0023] (iv) R¹¹ 和 R¹² 以及 R¹⁴ 和 R¹⁵ 分别成对地连同它们连接的氮原子形成 4-7 元杂环, 其可以包含来自 N, O 和 S 的其它杂原子和最高达二次地、相同地或者不同地被 (C₁-C₄) 烷基, 氧代, 羟基, (C₁-C₄) 烷氧基和 / 或氨基取代,

[0024] 或者

[0025] R¹ 代表 (C₃-C₇) 环烷基, 其可以最高达二次地、相同地或者不同地被 (C₁-C₄) 烷基, (C₁-C₄) 烷氧基, 羟基, 氨基和 / 或氧代取代,

[0026] R² 代表苯基, 萘基, 噻吩基, 苯并噻吩基, 呋喃基或者苯并呋喃基, 其每一个可以一-三次地、相同地或者不同地被选自卤素, 氰基, 硝基, (C₁-C₄) 烷基, 三氟甲基, 羟基, (C₁-C₄) 烷氧基, 三氟甲氧基和苯基的基团取代,

[0027] 在其中, 最后提出的苯基基团本身可以最高达二次地、相同地或者不同地被选自卤素, 氰基, 硝基, (C₁-C₄) 烷基, 三氟甲基, 羟基, (C₁-C₄) 烷氧基, 三氟甲氧基, 羟基-(C₁-C₄)-烷基和 (C₁-C₄) 烷基硫代 (Alkylthio) 范围的基团取代,

[0028] L¹ 代表具有式 -(CR^{5A}R^{5B})_m- 的基团, 在其中

[0029] m 意思是数字 1, 2 或者 3

[0030] 和

[0031] R^{5A} 和 R^{5B} 互相独立地意思是氢或者 (C₁-C₄) 烷基

[0032] 或者

[0033] 两个与相同的碳原子结合的基团 R^{5A} 和 R^{5B} 彼此连接并且一起形成 -(CH₂)_n- 桥, 在其中

[0034] n 意思是数字 2, 3, 4 或者 5,

[0035] 或者, 当 m 代表数字 2 或者 3 时,

[0036] 两个与相邻的 (1, 2- 或 2, 3-) 或者不相邻的 (1, 3-) 碳原子结合的基团 R^{5A} 和 / 或 R^{5B} 彼此连接并且一起形成 -(CH₂)_p 桥, 在其中

[0037] p 意思是数字 1, 2, 3 或者 4,

[0038] 其中, 当基团 $-\text{CR}^{5A}\text{R}^{5B}-$ 出现若干次时, R^{5A} 和 R^{5B} 各自的意思在每一种情况下可以是相同的或者不同的,

[0039] 或者

[0040] L^1 代表具有下式的基团

[0041]



[0042] L^2 代表 $^*\text{-CR}^{6A}\text{R}^{6B}\text{-}(\text{CR}^{7A}\text{R}^{7B})_q\text{-}$ 或者 $^*\text{-CR}^{6A}\text{R}^{6B}(\text{CR}^{7A}\text{R}^{7B})\text{-O-}$ 的基团, 在其中

[0043] * 意思是与酰胺基团的 N 原子的结合位置,

[0044] q 意思是数字 0, 1 或者 2

[0045] R^{6A} 意思是氢或者 $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ 烷基,

[0046] R^{6B} 意思是氢, $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ 烷基, 三氟甲基, $(\text{C}_3\text{-C}_6)$ 环烷基或者苯基, 其可以最高达二次地、相同地或者不同地被卤素, $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ 烷基和 / 或三氟甲基取代, 或者意思是具有式 $-\text{C}(=\text{O})\text{-OR}^{16}$ 或者 $\text{C}(=\text{O})\text{-NR}^{17}\text{R}^{18}$ 的基团, 在其中

[0047] R^{16} , R^{17} 和 R^{18} 互相独立地表示氢, $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ 烷基或者 $(\text{C}_3\text{-C}_6)$ 环烷基

[0048] 或者

[0049] R^{17} 和 R^{18} 连同它们连接的氮原子形成 4 到 6- 元杂环, 其可以包含来自 N, O 和 S 的其它杂原子和最高达二次地、相同地或者不同地被 $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ 烷基, 羟基和 / 或 $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ 烷氧基取代,

[0050] 或者

[0051] R^{6A} 和 R^{6B} 彼此连接并且一起形成 $-(\text{CH}_2)_r$ 桥, 在其中

[0052] r 意思是数字 2, 3, 4 或者 5

[0053] 并且桥的一个 CH_2 基团可以换成 $-\text{O}-$, $-\text{S}-$ 或者 $> \text{N-R}^{19}$, 在其中

[0054] R^{19} 表示氢或者 $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ 烷基,

[0055] R^{7A} 意思是氢, 氟, $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ 烷基或者或者 $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ 烷氧基,

[0056] R^{7B} 意思是氢, 氟, $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ 烷基, 羟基 $-(\text{C}_1\text{-C}_4)$ 烷基或者具有式 $-\text{OR}^{20}$, $-\text{NR}^{21}\text{R}^{22}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{-OR}^{23}$ 或者 $-\text{C}(=\text{O})\text{-NR}^{24}\text{R}^{25}$ 的基团, 在其中

[0057] R^{20} , R^{21} , R^{22} , R^{23} , R^{24} 和 R^{25} 互相独立地表示氢, $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ 烷基或者 $(\text{C}_3\text{-C}_6)$ 环烷基

[0058] 或者

[0059] R^{21} 和 R^{22} 以及 R^{24} 和 R^{25} 分别成对地连同它们连接的氮原子形成 4 到 6- 元杂环, 其可以包含来自 N, O 和 S 的其它杂原子和最高达二次地、相同地或者不同地被 $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ 烷基, 羟基和 / 或 $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ 烷氧基取代,

[0060] 或者

[0061] R^{7A} 和 R^{7B} 一起形成氧代基 (Oxo-Gruppe)

[0062] 或者

[0063] R^{7A} 和 R^{7B} 彼此连接并且一起形成 $-(\text{CH}_2)_s$ 桥, 在其中

[0064] s 意思是数字 2, 3, 4 或者 5

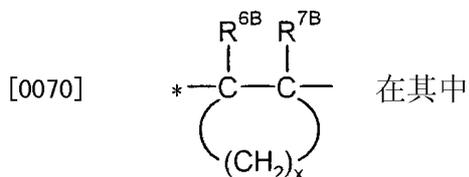
[0065] 并且桥的一个 CH_2 基团可以换成 $-\text{O}-$, $-\text{S}-$ 或者 $> \text{N}-\text{R}^{26}$, 在其中

[0066] R^{26} 表示氢或者 (C_1-C_4) 烷基,

[0067] 其中, 当基团 $-\text{CR}^{7A}\text{R}^{7B}-$ 出现若干次时, R^{7A} 和 R^{7B} 各自的意思在每一种情况下可以是相同的或者不同的,

[0068] 或者

[0069] L^2 代表具有下式的基团



[0071] * 意思是与酰胺基团的 N 原子的结合位置,

[0072] x 意思是数字 1, 2, 3 或者 4,

[0073] 其中环的一个 CH_2 基团可以换成 $-\text{O}-$, $-\text{S}-$ 或者 $> \text{N}-\text{R}^{27}$, 在其中

[0074] R^{27} 表示氢或者 (C_1-C_4) 烷基,

[0075] 和

[0076] R^{6B} 和 R^{7B} 每一个具有上述意思,

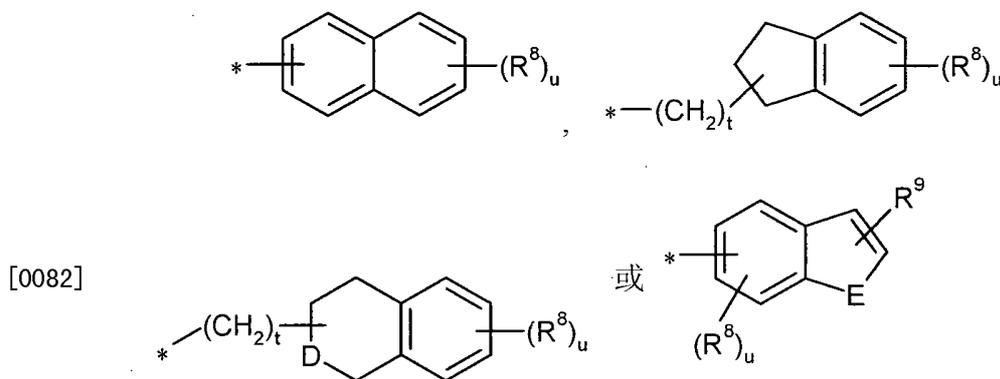
[0077] R^3 代表苯基, 萘基或者具有最高达三个来自 N, O 和 / 或 S 的杂原子的 5 到 10- 元杂芳基, 其每一个可以一 - 三次地、相同地或者不同地被选自卤素, 氰基, 硝基, (C_1-C_4) 烷基, 三氟甲基, 羟基, (C_1-C_4) 烷氧基, 三氟甲氧基, (C_1-C_4) 烷基硫代, (C_1-C_4) 烷基亚硫酰基, (C_1-C_4) 烷基磺酰基, 二 - (C_1-C_4) 烷基氨基和苯基的基团取代,

[0078] 在其中, 最后提出的苯基基团本身可以最高达二次地、相同地或者不同地被卤素, 氰基, 硝基, (C_1-C_4) 烷基, (C_1-C_4) 烷氧基, 三氟甲基和 / 或三氟甲氧基取代,

[0079] 或者基团

[0080] L^2-R^3 一起形成具有下式的基团

[0081]



[0083] 在其中

[0084] * 意思是与酰胺基团的 N 原子的结合位置,

[0085] D 意思是 CH_2 或者 0,

[0086] E 意思是 NH , $\text{N}-\text{CH}_3$, 0 或者 S,

[0087] t 意思是数字 0 或者 1,

[0088] R⁸ 意思是选自卤素, 氰基, 硝基, (C₁-C₄) 烷基, (C₁-C₄) 烷氧基, 三氟甲基和三氟甲氧基的取代基,

[0089] u 意思是数字 0, 1 或者 2,

[0090] 其中, 当取代基 R⁸ 出现若干次时, 它的意思可以是相同的或者不同的,

[0091] 和

[0092] R⁹ 意思是氢或者 (C₁-C₄) 烷基,

[0093] 和其盐, 溶剂化物和盐的溶剂化物。

[0094] 根据本发明的化合物是具有式 (I) 的化合物和它们的盐, 溶剂化物和盐的溶剂化物, 被式 (I) 包括的具有以下提到的式的化合物和它们的盐, 溶剂化物和盐的溶剂化物和被式 (I) 包括的以下作为应用实施例提到的化合物和它们的盐, 溶剂化物和盐的溶剂化物, 只要被式 (I) 包括的具有以下提到的式的化合物不是已经是盐, 溶剂化物和盐的溶剂化物。

[0095] 取决于它们的结构, 根据本发明的化合物可以以位置异构形式 (对映异构体, 非对映异构体) 存在。本发明因此包括对映异构体或者非对映异构体和其各自的混合物。由这种对映异构体和 / 或非对映异构体的混合物, 可以以已知的方式分离位置异构单一的组分。

[0096] 只要根据本发明的化合物可以以互变异构形式存在, 本发明包括所有的互变异构形式。

[0097] 作为在本发明上下文中的盐, 优选根据本发明的化合物的生理无害的盐。还包括的是本身不适合于药物应用但是可以例如用于根据本发明的化合物的分离或者提纯的盐。

[0098] 根据本发明的化合物的生理无害的盐包括无机酸, 羧酸和磺酸的酸加成盐, 例如盐酸, 氢溴酸, 硫酸, 磷酸, 甲烷磺酸, 乙烷磺酸, 甲苯磺酸, 苯磺酸, 萘二磺酸, 乙酸, 三氟乙酸, 丙酸, 乳酸, 酒石酸, 苹果酸, 柠檬酸, 富马酸, 马来酸和苯甲酸的盐。

[0099] 根据本发明的化合物的生理无害的盐还包括常见碱的盐, 例如和优选碱金属盐 (例如钠和钾盐), 碱土金属盐 (例如钙和镁盐) 和铵盐, 该铵盐衍生自氨或者具有 1-16 个 C 原子的有机胺, 例如和优选乙胺, 二乙胺, 三乙胺, 乙基二异丙基胺, 一乙醇胺, 二乙醇胺, 三乙醇胺, 二环己基胺, 二甲氨基乙醇, 普鲁卡因, 二苄基胺, N- 甲基吗啉, 精氨酸, 赖氨酸, 乙二胺和 N- 甲基哌啶。

[0100] 在本发明的上下文中其以固态或者液态通过与溶剂分子配位形成配合物的根据本发明的化合物的那些形式被描述成溶剂化物。水合物是溶剂化物的特殊的形式, 在其中与水进行配位。在本发明的上下文中优选水合物作为溶剂化物。

[0101] 另外, 本发明还包括根据本发明的化合物的药物前体。术语“药物前体”包括本身可以是生物学活性的或者非活性的, 但是在它们在身体内的停留时间期间转变为根据本发明的化合物的化合物 (例如代谢或者水解)。

[0102] 在本发明的上下文中, 除非另外说明, 取代基具有以下意思:

[0103] 在本发明的上下文中, (C₁-C₆) 烷基和 (C₁-C₄) 烷基代表分别具有 1-6 个和 1-4 个碳原子的线性的或者分支的烷基基团。优选具有 1-4 个碳原子的线性的或者分支的烷基基团。例如和优选地可以提到以下: 甲基, 乙基, 正-丙基, 异丙基, 正-丁基, 异-丁基, 仲-丁

基,叔-丁基,1-乙基丙基,正-戊基和正-己基。

[0104] 在本发明的上下文中,羟基-(C₁-C₄)烷基代表具有1-4个碳原子的线性的或者分支的烷基基团,其在链中或者在末端位置具有作为取代基的羟基基团。例如和优选地可以提到以下:羟基甲基,1-羟基乙基,2-羟基乙基,1-羟基-1-甲基乙基,1,1-二甲基-2-羟基乙基,1-羟基丙基,2-羟基丙基,3-羟基丙基,1-羟基-2-甲基丙基,2-羟基-1-甲基丙基,2-羟基-2-甲基丙基,1-羟基丁基,2-羟基丁基,3-羟基丁基和4-羟基丁基。

[0105] 在本发明的上下文中,氧代基代表通过双键连接到碳原子的氧原子。

[0106] 在本发明的上下文中,(C₂-C₆)链烯基和(C₂-C₄)链烯基代表分别具有2-6个或者2-4个碳原子和双键的线性的或者分支的链烯基基团。优选具有2-4个碳原子的线性的或者分支的链烯基基团。例如和优选地可以提到以下:乙烯基,烯丙基,正-丙-1-烯-1-基,异丙烯基,2-甲基-2-丙烯-1-基,正-丁-1-烯-1-基和正-丁-2-烯-1-基。

[0107] 在本发明的上下文中,(C₂-C₆)炔基和(C₂-C₄)炔基代表分别具有2-6个和2-4个碳原子和三键的线性的或者分支的炔基。优选具有2-4个碳原子的线性的或者分支的炔基基团。例如和优选地可以提到以下:乙炔基,正-丙-1-炔-1-基,正-丙-2-炔-1-基,正-丁-2-炔-1-基和正-丁-3-炔-1-基。

[0108] 在本发明的上下文中,(C₁-C₆)烷氧基和(C₁-C₄)烷氧基代表分别具有1-6个和1-4个碳原子的线性的或者分支的烷氧基基团。优选具有1-4个碳原子的线性的或者分支的烷氧基基团。例如和优选地可以提到以下:甲氧基,乙氧基,正-丙氧基,异丙氧基,正-丁氧基,叔-丁氧基,正-戊氧基和正-己氧基。

[0109] 在本发明的上下文中,(C₁-C₄)烷氧基羰基代表具有1-4个碳原子的线性的或者分支的烷氧基基团,其通过羰基基团连接。例如和优选地可以提到以下:甲氧基羰基,乙氧基羰基,正-丙氧基-羰基,异丙氧基羰基,正-丁氧基羰基和叔-丁氧基羰基。

[0110] 在本发明的上下文中,一-(C₁-C₄)烷基氨基代表具有一个线性的或者分支的烷基取代基的氨基基团,其具有1-4个碳原子。例如和优选地可以提到以下:甲基氨基,乙基氨基,正-丙基氨基,异丙基氨基,正-丁基氨基和叔-丁基氨基。

[0111] 在本发明的上下文中,二-(C₁-C₄)烷基氨基代表具有两个相同的或者不同的线性的或者分支的烷基取代基的氨基基团,其每一个具有1-4个碳原子。例如和优选地可以提到以下:N,N-二甲基氨基,N,N-二乙基氨基,N-乙基-N-甲基氨基,N-甲基-N-正-丙基氨基,N-异丙基-N-正-丙基氨基,N,N-二异丙基氨基,N-正-丁基-N-甲基氨基和N-叔-丁基-N-甲基氨基。

[0112] 在本发明的上下文中,一-或者二-(C₁-C₄)烷基氨基羰基代表通过羰基基团连接的氨基基团并且其分别具有一个线性的或者分支的或者两个线性的或者分支的相同的或者不同的烷基取代基,每一个取代基具有1-4个碳原子。例如和优选地可以提到以下:甲基氨基羰基,乙基氨基羰基,正-丙基氨基羰基,异丙基氨基羰基,正-丁基氨基羰基,叔-丁基氨基羰基,N,N-二甲基氨基羰基,N,N-二乙基氨基羰基,N-乙基-N-甲基氨基羰基,N-甲基-N-正-丙基氨基羰基,N-正-丁基-N-甲基氨基羰基和N-叔-丁基-N-甲基氨基羰基。

[0113] 在本发明的上下文中,(C₁-C₄)烷基硫代代表具有线性的或者分支的烷基取代基的硫代基团,该取代基具有1-4个碳原子。例如和优选地可以提到以下:甲硫基,乙硫基,

正-丙硫基, 异丙硫基, 正-丁硫基和叔-丁硫基。

[0114] 在本发明的上下文中, (C_1-C_4) 烷基亚硫酰基代表具有 1-4 个碳原子的线性的或者分支的烷基-亚硫酰基基团。例如和优选地可以提到以下: 甲基亚硫酰基, 乙基亚硫酰基, 正-丙基亚硫酰基, 异丙基亚硫酰基, 正-丁基亚硫酰基和叔-丁基亚硫酰基。

[0115] 在本发明的上下文中, (C_1-C_4) 烷基磺酰基代表具有 1-4 个碳原子的线性的或者分支的烷基磺酰基基团。例如和优选地可以提到以下: 甲基磺酰基, 乙基磺酰基, 正-丙基磺酰基, 异丙基磺酰基, 正-丁基-磺酰基和叔-丁基磺酰基。

[0116] 在本发明的上下文中, (C_3-C_7) 环烷基和 (C_3-C_6) 环烷基代表分别具有 3-7 个和 3-6 个碳原子的单环饱和环烷基基团。优选具有 3-6 个碳原子的环烷基基团。例如和优选地可以提到以下: 环丙基, 环丁基, 环戊基, 环己基和环庚基。

[0117] 在本发明的上下文中, 4 到 7-元或者 4 到 6-元杂环代表分别具有总共 4-7 个和 4-6 个环原子的单环的饱和杂环, 该杂环包含环氮原子, 通过其连接, 并且可以包含来自 N, O 和 S 的其它环杂原子。例如, 可以提到以下: 氮杂环丁烷基, 吡咯烷基, 吡啶烷基, 哌啶基, 哌嗪基, 吗啉基, 硫代吗啉基, 氮杂环庚烷基和六氢-1,4-二吡啶基 (hexahydro-1,4-diazepinyl)。优选 4 到 6-元杂环, 其除了环氮原子还可以包含进一步的来自 N 和 O 的环杂原子。特别优选吡咯烷基, 哌啶基, 哌嗪基和吗啉基。

[0118] 在本发明的上下文中, 5 到 10-元杂芳基代表具有总共 5-10 个环原子的一-或者任选二环的芳族杂环 (杂芳族), 其包含最高三个来自 N, O 和 / 或 S 的环杂原子并且通过环碳原子或者任选通过环氮原子连接。例如, 可以提到以下: 呋喃基, 吡咯基, 噻吩基, 吡啶基, 咪唑基, 噻唑基, 噁唑基, 异噁唑基, 异噻唑基, 三唑基, 噁二唑基, 噻二唑基, 吡啶基, 嘧啶基, 哒嗪基, 吡嗪基, 三嗪基, 苯并呋喃基, 苯并噻吩基, 苯并咪唑基, 苯并噁唑基, 苯并噻唑基, 苯并三唑基, 吡啶基, 吡啶基, 喹啉基, 异-喹啉基, 二氮杂萘基 (naphthyridinyl), 喹啉基, 喹啉基, 酞嗪基和吡啶并 [3,4-b] 吡啶基 (pyrazolo[3,4-b]pyridinyl)。优选具有最高两个来自 N, O 和 / 或 S 的杂原子的一-或者任选双环 5 到 10-元杂芳基基团。特别优选具有最高两个来自 N, O 和 / 或 S 的杂原子的单环 5-或者 6-元杂芳基基团, 例如呋喃基, 噻吩基, 噻唑基, 噁唑基, 异噻唑基, 异噁唑基, 吡啶基, 咪唑基, 吡啶基, 嘧啶基, 哒嗪基和吡嗪基。

[0119] 在本发明的上下文中, 卤素包括氟, 氯, 溴和碘。优选氟或者氯。

[0120] 当在根据本发明的化合物中基团被取代时, 除非另作说明, 该基团可以被单或者多次取代。在本发明的上下文中, 对于所有不止一次出现的基团, 它们的意思相互独立。优选被一个, 两个或者三个相同的或者不同的取代基取代。非常特别优选被一个取代基取代。

[0121] 在本发明的上下文中优选的是具有式 (I) 的化合物, 其中

[0122] A 代表 N 或者 C-R⁴, 在其中

[0123] R⁴ 意思是氢或者 (C_1-C_4) 烷基,

[0124] R¹ 代表 (C_1-C_6) 烷基, 其可以被羟基, (C_1-C_6) 烷氧基, (C_3-C_7) 环烷基或者苯基取代, 或者代表 (C_3-C_7) 环烷基,

[0125] 在其中, 所说的环烷基基团本身可以最高达二次地、相同地或者不同地被 (C_1-C_4) 烷基, (C_1-C_4) 烷氧基, 羟基, 氨基和 / 或氧代取代,

[0126] 和

[0127] 苯基基团最高达三次地、相同地或者不同地被卤素, 氰基, 硝基, (C₁-C₄) 烷基, (C₁-C₄) 烷氧基, 三氟甲基和 / 或三氟甲氧基取代,

[0128] R² 代表苯基, 萘基, 噻吩基, 苯并噻吩基, 呋喃基或者苯并呋喃基, 其每一个可以最高达三次地、相同地或者不同地被卤素, 氰基, 硝基, (C₁-C₄) 烷基, (C₁-C₄) 烷氧基, 三氟甲基, 三氟甲氧基和 / 或苯基取代,

[0129] 在其中, 最后提出的苯基基团本身可以最高达二次地、相同地或者不同地被卤素, 氰基, 硝基, (C₁-C₄) 烷基, (C₁-C₄) 烷氧基, 三氟甲基和 / 或三氟甲氧基取代,

[0130] L¹ 代表具有式 -(CR^{5A}R^{5B})_m- 的基团, 在其中

[0131] m 意思是数字 1, 2 或者 3

[0132] 和

[0133] R^{5A} 和 R^{5B} 互相独立地意思是氢或者 (C₁-C₄) 烷基

[0134] 或者

[0135] 两个与相同的碳原子结合的基团 R^{5A} 和 R^{5B} 彼此连接并且一起形成 -(CH₂)_n 桥, 在其中

[0136] n 意思是数字 2, 3, 4 或者 5,

[0137] 或者, 当 m 代表数字 2 或者 3 时,

[0138] 两个与相邻的 (1, 2- 或 2, 3-) 或者不相邻的 (1, 3-) 碳原子结合的基团 R^{5A} 和 / 或 R^{5B} 彼此连接并且一起形成 -(CH₂)_p 桥, 在其中

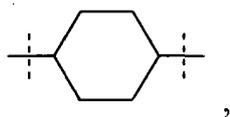
[0139] p 意思是数字 1, 2, 3 或者 4,

[0140] 其中, 当基团 -CR^{5A}R^{5B}- 出现若干次时, R^{5A} 和 R^{5B} 各自的意思在每一种情况下可以是相同的或者不同的,

[0141] 或者

[0142] L¹ 代表具有下式的基团

[0143]



[0144] L² 代表 *-CR^{6A}R^{6B}-(CR^{7A}R^{7B})_q- 或者 *-CR^{6A}R^{6B}(CR^{7A}R^{7B})-O- 的基团,

[0145] 在其中

[0146] * 意思是与酰胺基团的 N 原子的结合位置,

[0147] q 意思是数字 0, 1 或者 2

[0148] R^{6A} 意思是氢或者 (C₁-C₄) 烷基,

[0149] R^{6B} 意思是氢, (C₁-C₄) 烷基, 三氟甲基, (C₃-C₆) 环烷基或者苯基, 其可以最高达二次地、相同地或者不同地被卤素, (C₁-C₄) 烷基和 / 或三氟甲基取代,

[0150] 或者

[0151] R^{6A} 和 R^{6B} 彼此连接并且一起形成 -(CH₂)_r 桥, 在其中

[0152] r 意思是数字 2, 3, 4 或者 5,

[0153] 和

[0154] R^{7A} 和 R^{7B} 互相独立地意思是氢或者 (C₁-C₄) 烷基,

[0155] 其中,当基团 $-CR^{7A}R^{7B}-$ 出现若干次时, R^{7A} 和 R^{7B} 各自的意思在每一种情况下可以是相同的或者不同的,

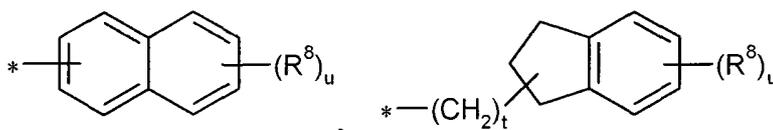
[0156] R^3 代表苯基,萘基或者具有最高达三个来自 N, O 和 / 或 S 的杂原子的 5 到 10- 元杂芳基,其每一个可以最高达三次地、相同地或者不同地被卤素,氰基,硝基, (C_1-C_4) 烷基, (C_1-C_4) 烷氧基,三氟甲基,三氟甲氧基,二- (C_1-C_4) 烷基氨基和 / 或苯基取代,

[0157] 在其中,最后提出的苯基基团本身可以最高达二次地、相同地或者不同地被卤素,氰基,硝基, (C_1-C_4) 烷基, (C_1-C_4) 烷氧基,三氟甲基和 / 或三氟甲氧基取代,

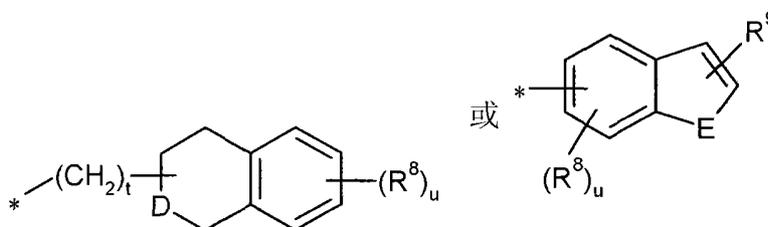
[0158] 或者基团

[0159] L^2-R^3 一起形成具有下式的基团

[0160]



[0161]



[0162] 在其中

[0163] * 意思是与酰胺基团的 N 原子的结合位置,

[0164] D 意思是 CH_2 或者 0,

[0165] E 意思是 NH, N- CH_3 , O 或者 S,

[0166] t 意思是数字 0 或者 1,

[0167] R^8 意思是选自卤素,氰基,硝基, (C_1-C_4) 烷基, (C_1-C_4) 烷氧基,三氟甲基和三氟甲氧基的取代基,

[0168] u 意思是数字 0, 1 或者 2,

[0169] 其中,当取代基 R^8 出现若干次时,它的意思可以是相同的或者不同的,

[0170] 和

[0171] R^9 意思是氢或者 (C_1-C_4) 烷基,

[0172] 和其盐,溶剂化物和盐的溶剂化物。

[0173] 在本发明的上下文中同样优选的是具有式 (I) 的化合物,其中 A 代表 N 或者 $C-R^4$, 在其中

[0174] R^4 意思是氢或者 (C_1-C_4) 烷基,

[0175] R^1 代表 (C_1-C_6) 烷基,其可以一-三次地、相同地或者不同地被选自氟,氯,氰基,氧代,三氟甲基, (C_3-C_6) 环烷基,苯基, $-OR^{10}$, $-NR^{11}R^{12}$, $-C(=O)-OR^{13}$ 和 $-C(=O)-NR^{14}R^{15}$ 的基团取代,在其中

[0176] (i) (C_3-C_6) 环烷基可以最高达二次地、相同地或者不同地被 (C_1-C_4) 烷基,氧代,羟

基, (C₁-C₄) 烷氧基和 / 或氨基取代,

[0177] (ii) 苯基可以最高达三次地、相同地或者不同地被选自氟, 氯, 氰基, (C₁-C₄) 烷基, 三氟甲基, 羟基, 羟基甲基, (C₁-C₄) 烷氧基, 三氟甲氧基, (C₁-C₄) 烷氧基甲基, 羟基羰基, (C₁-C₄) 烷氧基羰基, 氨基羰基, 一-(C₁-C₄) 烷基氨基羰基和二-(C₁-C₄) 烷基氨基羰基的基团取代,

[0178] (iii) R¹⁰, R¹¹, R¹², R¹³, R¹⁴ 和 R¹⁵ 在各自单独出现时互相独立地意思是氢, (C₁-C₄) 烷基或者 (C₃-C₆) 环烷基, 其中

[0179] (C₁-C₄) 烷基本身可以最高达二次地、相同地或者不同地被氨基, 羟基, (C₁-C₄) 烷氧基, 羟基羰基和 / 或 (C₁-C₄) 烷氧基羰基取代,

[0180] 和

[0181] (C₃-C₆) 环烷基本身可以最高达二次地、相同地或者不同地被 (C₁-C₄) 烷基, 氧代, 羟基, (C₁-C₄) 烷氧基和 / 或氨基取代,

[0182] 和 / 或

[0183] (iv) R¹¹ 和 R¹² 以及 R¹⁴ 和 R¹⁵ 分别成对地连同它们连接的氮原子形成 4 到 6- 元杂环, 其可以包含来自 N 和 O 的其它杂原子和最高达二次地、相同地或者不同地被 (C₁-C₄) 烷基, 氧代, 羟基, (C₁-C₄) 烷氧基和 / 或氨基取代,

[0184] 或者

[0185] R¹ 代表 (C₂-C₆) 链烯基, 其可以被羟基, (C₁-C₄) 烷氧基, 羟基羰基和 / 或 (C₁-C₄) 烷氧基羰基取代,

[0186] 或者

[0187] 代表 (C₃-C₆) 环烷基, 其可以最高达二次地、相同地或者不同地被 (C₁-C₄) 烷基, (C₁-C₄) 烷氧基, 羟基, 氨基和 / 或氧代取代,

[0188] R² 代表苯基或者噻吩基, 其可以一-三次地、相同地或者不同地被选自氟, 氯, 氰基, (C₁-C₄) 烷基, 三氟甲基, 羟基, (C₁-C₄) 烷氧基, 三氟甲氧基和苯基的基团取代,

[0189] 在其中, 最后提出的苯基基团本身可以最高达二次地、相同地或者不同地被选自氟, 氯, 氰基, (C₁-C₄) 烷基, 三氟甲基, (C₁-C₄) 烷氧基和三氟甲氧基的基团取代,

[0190] L¹ 代表具有式 -CR^{5A}R^{5B}- 的基团, 在其中

[0191] R^{5A} 和 R^{5B} 互相独立地意思是氢或者 (C₁-C₄) 烷基,

[0192] L² 代表具有式 *-CR^{6A}R^{6B}-(CR^{7A}R^{7B})_q- 的基团, 在其中

[0193] * 意思是与酰胺基团的 N 原子的结合位置,

[0194] q 意思是数字 0 或者 1,

[0195] R^{6A} 意思是氢或者 (C₁-C₄) 烷基,

[0196] R^{6B} 意思是氢, (C₁-C₄) 烷基, 三氟甲基, (C₃-C₆) 环烷基或者苯基, 其可以最高达二次地、相同地或者不同地被氟, 氯, (C₁-C₄) 烷基和 / 或三氟甲基取代, 或者意思是具有式 -C(=O)-OR¹⁶ 或者 -C(=O)-NR¹⁷R¹⁸ 的基团, 在其中

[0197] R¹⁶, R¹⁷ 和 R¹⁸ 互相独立地表示氢, (C₁-C₄) 烷基或者 (C₃-C₆) 环烷基

[0198] 或者

[0199] R¹⁷ 和 R¹⁸ 连同它们连接的氮原子可以形成 4 到 6- 元杂环, 其可以包含来自 N 和 O 范围的其它杂原子和最高达二次地、相同地或者不同地被 (C₁-C₄) 烷基, 羟基和 / 或 (C₁-C₄)

烷氧基取代,

[0200] 或者

[0201] R^{6A} 和 R^{6B} 彼此连接并且一起形成 $-(CH_2)_r$ 桥, 在其中

[0202] r 意思是数字 2, 3, 4 或者 5

[0203] 并且桥的一个 CH_2 基团可以换成 $-O-$,

[0204] R^{7A} 意思是氢, 氟或者 (C_1-C_4) 烷基,

[0205] R^{7B} 意思是氢, 氟, (C_1-C_4) 烷基, 羟基- (C_1-C_4) 烷基或者具有式 $-OR^{20}$, $-NR^{21}R^{22}$, $-C(=O)-OR^{23}$ 或者 $-C(=O)-NR^{24}R^{25}$ 的基团, 在其中

[0206] R^{20} , R^{21} , R^{22} , R^{23} , R^{24} 和 R^{25} 互相独立地表示氢, (C_1-C_4) 烷基或者 (C_3-C_6) 环烷基

[0207] 或者

[0208] R^{21} 和 R^{22} 以及 R^{24} 和 R^{25} 分别成对地连同它们连接的氮原子可以形成 4 到 6- 元杂环, 其可以包含来自 N 和 O 范围的其它杂原子和最高达二次地、相同地或者不同地被 (C_1-C_4) 烷基, 羟基和 / 或 (C_1-C_4) 烷氧基取代,

[0209] 或者

[0210] R^{7A} 和 R^{7B} 一起形成氧代基 (Oxo-Gruppe)

[0211] 或者

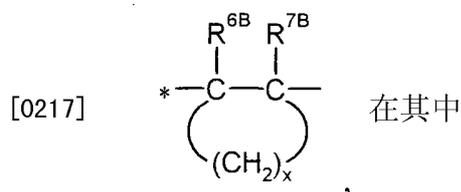
[0212] R^{7A} 和 R^{7B} 彼此连接并且一起形成 $-(CH_2)_s$ 桥, 在其中

[0213] s 意思是数字 2, 3, 4 或者 5

[0214] 并且桥的一个 CH_2 基团可以换成 $-O-$,

[0215] 或者

[0216] L^2 代表具有下式的基团



[0218] * 意思是与酰胺基团的 N 原子的结合位置,

[0219] x 意思是数字 1, 2, 3 或者 4,

[0220] 其中环的一个 CH_2 基团可以换成 $-O-$,

[0221] 和

[0222] R^{6B} 和 R^{7B} 每一个具有上述意思,

[0223] 和

[0224] R^3 代表苯基, 萘基或者具有最高达两个来自 N, O 和 / 或 S 的杂原子的 5 到 10- 元杂芳基, 其每一个可以一 - 三次地、相同地或者不同地被选自氟, 氯, 氰基, (C_1-C_4) 烷基, 三氟甲基, 羟基, (C_1-C_4) 烷氧基, 三氟甲氧基, (C_1-C_4) 烷基硫代, (C_1-C_4) 烷基磺酰基, 二- (C_1-C_4) 烷基氨基和苯基的基团取代,

[0225] 在其中, 最后提出的苯基基团本身可以最高达二次地、相同地或者不同地被氟, 氯, 氰基, (C_1-C_4) 烷基, (C_1-C_4) 烷氧基, 三氟甲基和 / 或三氟甲氧基取代,

[0226] 和其盐, 溶剂化物和盐的溶剂化物。

[0227] 在本发明的上下文中特别优选的是具有式 (I) 的化合物, 其中 A 代表 N 或者 C-R4, 在其中

[0228] R⁴ 意思是氢或者 (C₁-C₄) 烷基,

[0229] R¹ 代表 (C₁-C₆) 烷基, 其可以被羟基, (C₁-C₄) 烷氧基, (C₃-C₆) 环烷基或者苯基取代, 或者代表 (C₃-C₆) 环烷基,

[0230] 在其中, 所说的环烷基基团本身可以最高达二次地、相同地或者不同地被 (C₁-C₄) 烷基, (C₁-C₄) 烷氧基, 羟基和 / 或氨基取代,

[0231] 和

[0232] 苯基基团可以最高达二次地、相同地或者不同地被卤素, 氰基, 硝基, (C₁-C₄) 烷基, (C₁-C₄) 烷氧基, 三氟甲基和 / 或三氟甲氧基取代, R² 代表苯基, 萘基, 噻吩基或者苯并噻吩基, 其每一个可以最高达三次地、相同地或者不同地被卤素, 氰基, 硝基, (C₁-C₄) 烷基, (C₁-C₄) 烷氧基, 三氟甲基, 三氟甲氧基和 / 或苯基取代,

[0233] 在其中, 最后提出的苯基基团本身可以最高达二次地、相同地或者不同地被卤素, 氰基, 硝基, (C₁-C₄) 烷基, (C₁-C₄) 烷氧基, 三氟甲基和 / 或三氟甲氧基取代,

[0234] L¹ 代表具有式 $-(CR^{5A}R^{5B})_m-$ 的基团, 在其中

[0235] m 意思是数字 1, 2 或者 3

[0236] 和

[0237] R^{5A} 和 R^{5B} 互相独立地意思是氢或者甲基

[0238] 或者

[0239] 两个与相同的碳原子结合的基团 R^{5A} 和 R^{5B} 彼此连接并且一起形成 $-(CH_2)_n$ 桥, 在其中

[0240] n 意思是数字 2, 3, 4 或者 5,

[0241] 或者, 当 m 代表数字 2 或者 3 时,

[0242] 两个与相邻的 (1, 2- 或 2, 3-) 或者不相邻的 (1, 3-) 碳原子结合的基团 R^{5A} 和 / 或 R^{5B} 彼此连接并且一起形成 $-(CH_2)_p$ 桥, 在其中

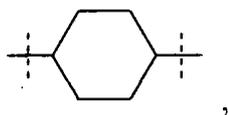
[0243] p 意思是数字 1, 2, 3 或者 4,

[0244] 其中, 当基团 $-CR^{5A}R^{5B}-$ 出现若干次时, R^{5A} 和 R^{5B} 各自的意思在每一种情况下可以是相同的或者不同的,

[0245] 或者

[0246] L¹ 代表具有下式的基团

[0247]



[0248] L² 代表具有式 $*-CR^{6A}R^{6B}-(CH_2)_q-$ 的基团, 在其中

[0249] * 意思是与酰胺基团的 N 原子的结合位置,

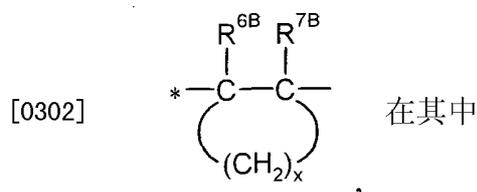
[0250] q 意思是数字 0 或者 1,

[0251] R^{6A} 意思是氢或者甲基,

[0252] R^{6B} 意思是氢, (C₁-C₄) 烷基, 三氟甲基或者 (C₃-C₆) 环烷基,

- [0253] 或者
- [0254] R^{6A} 和 R^{6B} 彼此连接并且一起形成 $-(CH_2)_r$ 桥, 在其中
- [0255] r 意思是数字 2, 3, 4 或者 5,
- [0256] 和
- [0257] R^3 代表苯基, 萘基或者具有最高达两个来自 N, O 和 / 或 S 的杂原子的 5 到 10- 元杂芳基, 其每一个可以最高达三次地、相同地或者不同地被卤素, 氰基, 硝基, (C_1-C_4) 烷基, (C_1-C_4) 烷氧基, 三氟甲基, 三氟甲氧基和 / 或苯基取代,
- [0258] 在其中, 最后提出的苯基基团本身可以最高达二次地、相同地或者不同地被卤素, 氰基, 硝基, (C_1-C_4) 烷基, (C_1-C_4) 烷氧基, 三氟甲基和 / 或三氟甲氧基取代,
- [0259] 和其盐, 溶剂化物和盐的溶剂化物。
- [0260] 在本发明的上下文中同样特别优选的是具有式 (I) 的化合物, 其中 A 代表 N 或者 C-R⁴, 在其中
- [0261] R^4 意思是氢或者甲基,
- [0262] R^1 代表 (C_1-C_6) 烷基, 其可以一或者二次地、相同地或者不同地被选自氟, 氧代, 三氟甲基, (C_3-C_6) 环烷基, 苯基, $-OR^{10}$, $-C(=O)-OR^{13}$ 和 $-C(=O)-NR^{14}R^{15}$ 的基团取代, 在其中
- [0263] (i) (C_3-C_6) 环烷基可以最高达二次地、相同地或者不同地被 (C_1-C_4) 烷基, 羟基和 / 或 (C_1-C_4) 烷氧基取代,
- [0264] (ii) 苯基可以最高达二次地、相同地或者不同地被选自氟, 氯, 氰基, (C_1-C_4) 烷基, 三氟甲基, 羟基甲基, (C_1-C_4) 烷氧基, 羟基羰基, (C_1-C_4) 烷氧基羰基, 氨基羰基, 一 (C_1-C_4) 烷基氨基羰基和二 (C_1-C_4) 烷基氨基羰基的基团取代,
- [0265] 和
- [0266] (iii) R^{10} , R^{13} , R^{14} 和 R^{15} 在各自单独出现时互相独立地意思是氢, (C_1-C_4) 烷基或者 (C_3-C_6) 环烷基, 其中
- [0267] (C_1-C_4) 烷基本身可以最高达二次地、相同地或者不同地被羟基, (C_1-C_4) 烷氧基, 羟基羰基和 / 或 (C_1-C_4) 烷氧基羰基取代,
- [0268] 和
- [0269] (C_3-C_6) 环烷基本身可以最高达二次地、相同地或者不同地被 (C_1-C_4) 烷基, 羟基和 / 或 (C_1-C_4) 烷氧基取代,
- [0270] 或者
- [0271] R^1 代表 (C_2-C_6) 链烯基, 其可以被羟基羰基和 / 或 (C_1-C_4) 烷氧基羰基取代,
- [0272] 或者
- [0273] 代表 (C_3-C_6) 环烷基, 其可以最高达二次地、相同地或者不同地被 (C_1-C_4) 烷基, (C_1-C_4) 烷氧基和 / 或羟基取代,
- [0274] R^2 代表苯基或者噻吩基, 其可以一 - 二次地、相同地或者不同地被选自氟, 氯, (C_1-C_4) 烷基, 三氟甲基, (C_1-C_4) 烷氧基和三氟甲氧基的基团取代,
- [0275] L^1 代表具有式 $-CR^{5A}R^{5B}-$ 的基团, 在其中
- [0276] R^{5A} 和 R^{5B} 互相独立地意思是氢或者甲基,
- [0277] L^2 代表具有式 $*-CR^{6A}R^{6B}-(CR^{7A}R^{7B})_q-$ 的基团, 在其中
- [0278] * 意思是与酰胺基团的 N 原子的结合位置,

- [0279] q 意思是数字 0 或者 1,
- [0280] R^{6A} 意思是氢或者甲基,
- [0281] R^{6B} 意思是氢,甲基,三氟甲基或者具有式 -C(=O)-OR¹⁶ 或者 -C(=O)-NR¹⁷R¹⁸ 的基团,在其中
- [0282] R¹⁶, R¹⁷ 和 R¹⁸ 互相独立地表示氢, (C₁-C₄) 烷基或者 (C₃-C₆) 环烷基
- [0283] 或者
- [0284] R¹⁷ 和 R¹⁸ 连同它们连接的氮原子形成 4 到 6- 元杂环,其可以包含作为另外的杂原子的氧原子,
- [0285] 或者
- [0286] R^{6A} 和 R^{6B} 彼此连接并且一起形成 -(CH₂)_r 桥,在其中
- [0287] r 意思是数字 2, 3, 4 或者 5
- [0288] 并且桥的一个 CH₂ 基团可以换成 -O-,
- [0289] R^{7A} 意思是氢,氟或者甲基,
- [0290] R^{7B} 意思是氢,氟,甲基或者具有式 -C(=O)-OR²³ 或者 -C(=O)-NR²⁴R²⁵ 的基团,在其中
- [0291] R²³, R²⁴ 和 R²⁵ 互相独立地表示氢, (C₁-C₄) 烷基或者 (C₃-C₆) 环烷基
- [0292] 或者
- [0293] R²⁴ 和 R²⁵ 连同它们连接的氮原子形成 4 到 6- 元杂环,其可以包含作为另外的杂原子的氧原子,
- [0294] 或者
- [0295] R^{7A} 和 R^{7B} 一起形成氧代基
- [0296] 或者
- [0297] R^{7A} 和 R^{7B} 彼此连接并且一起形成 -(CH₂)_s 桥,在其中
- [0298] s 意思是数字 2, 3, 4 或者 5
- [0299] 并且桥的一个 CH₂ 基团可以换成 -O-,
- [0300] 或者
- [0301] L² 代表具有下式的基团



- [0303] * 意思是与酰胺基团的 N 原子的结合位置,
- [0304] x 意思是数字 1, 2, 3 或者 4,
- [0305] 其中环的一个 CH₂ 基团可以换成 -O-,
- [0306] 和
- [0307] R^{6B} 和 R^{7B} 每一个具有上述意思,
- [0308] 和
- [0309] R³ 代表苯基,萘基,吡啶基,喹啉基或者异喹啉基,其每一个可以一 - 二次地、相

同地或者不同地被选自氟, 氯, 氰基, (C_1-C_4) 烷基, 三氟甲基, (C_1-C_4) 烷氧基, 三氟甲氧基, (C_1-C_4) 烷基 - 硫代和苯基的基团取代,

[0310] 在其中, 最后提出的苯基基团本身可以最高达二次地、相同地或者不同地被氟, 氯, 氰基, (C_1-C_4) 烷基, (C_1-C_4) 烷氧基, 三氟甲基和 / 或三氟甲氧基取代,

[0311] 和其盐, 溶剂化物和盐的溶剂化物。

[0312] 在本发明的上下文中非常特别优选的是具有式 (I) 的化合物, 其中 A 代表 N 或者 CH,

[0313] R^1 代表 (C_1-C_6) 烷基, 其可以一或者二次地、相同地或者不同地被选自氟, 氧代, 羟基, (C_1-C_4) 烷氧基, 三氟甲基, (C_3-C_6) 环烷基和苯基的基团取代,

[0314] 其中苯基本身可以最高达二次地、相同地或者不同地被选自氟, 氯, 氰基, (C_1-C_4) 烷基, 三氟甲基, 羟基甲基, (C_1-C_4) 烷氧基, 三氟甲氧基, 羟基羰基, 氨基羰基和二- (C_1-C_4) 烷基氨基羰基的基团取代,

[0315] 或者

[0316] R^1 代表 (C_2-C_4) 链烯基或者 (C_3-C_6) 环烷基,

[0317] R^2 代表苯基或者噻吩基, 其可以一 - 二次地、相同地或者不同地被选自氟, 氯, 溴, (C_1-C_4) 烷基和 (C_1-C_4) 烷氧基的基团取代,

[0318] L^1 代表 $-CH_2-$, $-CH(CH_3)-$ 或者 $-CH_2CH_2-$,

[0319] L^2 代表具有式 $*-CR^{6A}R^{6B}-(CR^{7A}R^{7B})_q-$ 的基团, 在其中

[0320] * 意思是与酰胺基团的 N 原子的结合位置,

[0321] q 意思是数字 0 或者 1,

[0322] R^{6A} 意思是氢或者甲基,

[0323] R^{6B} 意思是氢, 甲基, 三氟甲基或者具有式 $-C(=O)-NR^{17}R^{18}$ 的基团, 在其中

[0324] R^{17} 和 R^{18} 互相独立地表示氢, (C_1-C_4) 烷基或者 (C_3-C_6) 环烷基

[0325] 或者

[0326] R^{17} 和 R^{18} 连同它们连接的氮原子形成 4 到 6- 元杂环, 其可以包含作为另外的杂原子的氧原子,

[0327] 或者

[0328] R^{6A} 和 R^{6B} 彼此连接并且一起形成 $-(CH_2)_r$ 桥, 在其中

[0329] r 意思是数字 2, 3, 4 或者 5

[0330] 并且桥的一个 CH_2 基团可以换成 $-O-$,

[0331] R^{7A} 意思是氢, 氟或者甲基,

[0332] R^{7B} 意思是氢, 氟, 甲基或者具有式 $-C(=O)-OR^{23}$ 或者 $-C(=O)-NR^{24}R^{25}$ 的基团, 在其中

[0333] R^{23} , R^{24} 和 R^{25} 互相独立地表示氢或者 (C_1-C_4) 烷基

[0334] 或者

[0335] R^{24} 和 R^{25} 连同它们连接的氮原子形成 4 到 6- 元杂环, 其可以包含作为另外的杂原子的氧原子,

[0336] 或者

[0337] R^{7A} 和 R^{7B} 一起形成氧代基

[0338] 或者

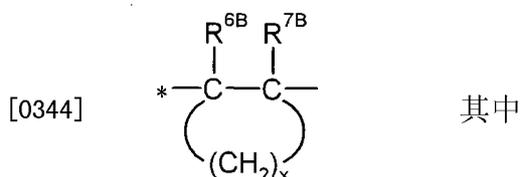
[0339] R^{7A} 和 R^{7B} 彼此连接并且一起形成 $-(CH_2)_s$ 桥, 在其中

[0340] s 意思是数字 2, 3, 4 或者 5

[0341] 并且桥的一个 CH_2 基团可以换成 $-O-$,

[0342] 或者

[0343] L^2 代表具有下式的基团



[0345] * 意思是与酰胺基团的 N 原子的结合位置,

[0346] x 意思是数字 1, 2, 3 或者 4

[0347] 和

[0348] R^{6B} 和 R^{7B} 每一个具有上述意思,

[0349] 和

[0350] R^3 代表苯基或者吡啶基, 其可以一 - 二次地、相同地或者不同地被选自氟, 氯, (C_1-C_4) 烷基, 三氟甲基, (C_1-C_4) 烷氧基和三氟甲氧基的基团取代, 或者代表萘基,

[0351] 和其盐, 溶剂化物和盐的溶剂化物。

[0352] 在本发明的上下文中极特别优选的是具有式 (I) 的化合物, 其中 A 代表 N 或者 CH,

[0353] R^1 代表 (C_1-C_6) 烷基, 其可以一 - 二次地、相同地或者不同地被选自氟, 氧代, 羟基, 甲氧基, 乙氧基, 三氟甲基, 环丙基和苯基的基团取代,

[0354] 其中苯基本身可以最高达二次地、相同地或者不同地被选自氟, 氯, 氰基, 甲基, 羟基甲基, 甲氧基, 羟基羰基, 氨基羰基和二甲基氨基羰基的基团取代,

[0355] 或者

[0356] R^1 代表乙烯基, 烯丙基或者环丙基,

[0357] R^2 代表苯基或者噻吩基, 其可以一 - 二次地、相同地或者不同地被选自氟, 氯, 甲基和甲氧基的基团取代,

[0358] L^1 代表 $-CH_2-$,

[0359] L^2 代表具有式 $*-CR^{6A}R^{6B}-(CR^{7A}R^{7B})_q-$ 的基团, 在其中

[0360] * 意思是与酰胺基团的 N 原子的结合位置,

[0361] q 意思是数字 0 或者 1,

[0362] R^{6A} 意思是氢或者甲基,

[0363] R^{6B} 意思是氢, 甲基, 三氟甲基或者具有式 $-C(=O)-NR^{17}R^{18}$ 的基团, 在其中

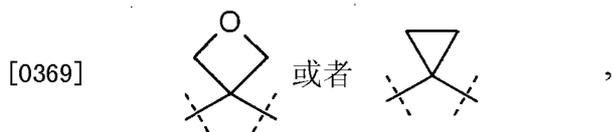
[0364] R^{17} 和 R^{18} 互相独立地表示氢, 甲基, 乙基或者环丙基

[0365] 或者

[0366] R^{17} 和 R^{18} 连同它们连接的氮原子形成氮杂环丁烷, 吡咯烷, 哌啶或者吗啉环,

[0367] 或者

[0368] R^{6A} 和 R^{6B} 彼此连接在一起并且连同它们连接的碳原子形成具有下式的基团



[0370] R^{7A} 意思是氢, 氟或者甲基,

[0371] R^{7B} 意思是氢, 氟, 甲基或者具有式 $-C(=O)-OR^{23}$ 或者 $-C(=O)-NR^{24}R^{25}$ 的基团, 在其中

[0372] R^{23} , R^{24} 和 R^{25} 互相独立地表示氢, 甲基或者乙基

[0373] 或者

[0374] R^{24} 和 R^{25} 连同它们连接的氮原子形成氮杂环丁烷, 吡咯烷, 哌啶或者吗啉环,

[0375] 或者

[0376] R^{7A} 和 R^{7B} 一起形成氧代基

[0377] 或者

[0378] R^{7A} 和 R^{7B} 彼此连接并且一起形成 $-(CH_2)_s$ 桥, 在其中

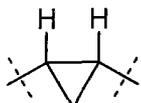
[0379] s 意思是数字 2, 3, 4 或者 5

[0380] 并且桥的一个 CH_2 基团可以换成 $-O-$,

[0381] 或者

[0382] L^2 代表具有下式的基团

[0383]



[0384] 和

[0385] R^3 代表苯基, 其可以一或者二次地、相同地或者不同地被氟, 氯, 三氟甲基和 / 或三氟甲氧基取代, 或者代表 1- 萘基,

[0386] 和其盐, 溶剂化物和盐的溶剂化物。

[0387] 在本发明的上下文中非常特别优选的还是具有式 (I) 的化合物, 其中

[0388] A 代表 N 或者 CH ,

[0389] R^1 代表 (C_1-C_4) 烷基, 2- 甲氧基乙基, 环丙基, 环己基甲基, 苄基或者 1- 苯基乙基,

[0390] 其中在所说的苄基 - 和 1- 苯基乙基基团中的苯环可以被氟, 氯, 甲基, 三氟甲基, 甲氧基或者三氟甲氧基取代,

[0391] R^2 代表苯基或者噻吩基, 其每一个一或二次地、相同地或者不同地被氟, 氯, 溴, 甲基和 / 或甲氧基取代,

[0392] L^1 代表 $-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$ 或者 $-CH(CH_3)-$,

[0393] L^2 代表 $-CH_2-$, $-CH(CH_3)-$ 或者 $-CH(CH_3)_2-$,

[0394] 和

[0395] R^3 代表苯基, 其一或二次地、相同地或者不同地被氟, 氯, 三氟甲基和 / 或三氟甲氧基取代, 或者代表 1- 萘基,

[0396] 和其盐, 溶剂化物和盐的溶剂化物。

[0397] 在各个基团的组合和 / 或优选组合中详细陈述的基团定义不依赖于各个陈述的基团的组合还任意被其它组合的基团定义所替换。

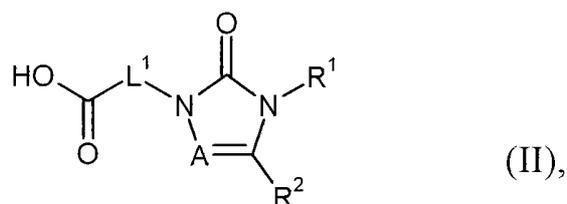
[0398] 非常特别优选的是两个或多个上述优选范围的组合。

[0399] 本发明另外的目的是具有式 (I) 的根据本发明化合物的生产方法,

[0400] 其特征在于

[0401] [A] 在惰性溶剂中,在活化羧酸官能团下,具有下式 (II) 的化合物

[0402]



[0403] 其中 A, L¹, R¹ 和 R² 各自具有上述意思,

[0404] 与具有下式 (III) 的化合物偶联

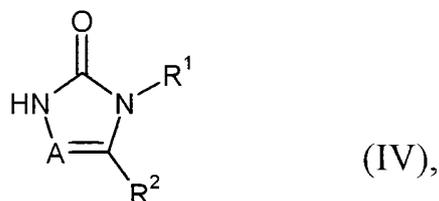
[0405] R³-L²-NH₂ (III),

[0406] 其中 L² 和 R³ 具有上述意思,

[0407] 或者

[0408] [B] 在惰性溶剂中,在碱存在的条件下,具有下式 (IV) 的化合物

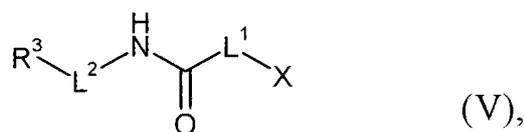
[0409]



[0410] 其中 A, R¹ 和 R² 各自具有上述意思,

[0411] 与具有下式 (V) 的化合物反应

[0412]



[0413] 其中 L¹, L² 和 R³ 每一个具有上述意思,

[0414] 和

[0415] X 代表离去基团,例如卤素,甲磺酸根或者甲苯磺酸根,并且产生的具有式 (I) 的化合物任选用适当的 (i) 溶剂和 / 或 (ii) 碱或者酸转化成它们的溶剂化物,盐和 / 或该盐的溶剂化物。

[0416] 对于方法步骤 (II)+(III) → (I) 的惰性溶剂是例如醚,例如乙醚,二噁烷,四氢呋喃,乙二醇二甲基醚或者二甘醇二甲基醚,碳氢化合物,例如苯,甲苯,二甲苯,己烷,环己

烷或者石油馏分, 卤代烃, 例如二氯甲烷, 三氯甲烷, 四氯甲烷, 1, 2- 二氯乙烷, 三氯乙烯或者氯苯, 或者其它的溶剂, 例如丙酮, 乙酸乙基酯, 乙腈, 吡啶, 二甲基亚砷, N, N- 二甲基甲酰胺, N, N' - 二甲基亚丙基脲 (DMPU) 或者 N- 甲基吡咯烷酮 (NMP)。同样地可以使用所说的溶剂的混合物。优选二氯甲烷, 四氢呋喃, 二甲基甲酰胺, 二甲基亚砷或者这些溶剂的混合物。

[0417] 在方法步骤 (II)+(III) \rightarrow (I) 中作为酰胺化的缩合剂, 合适的是例如碳化二亚胺, 例如 N, N' - 二乙基 -, N, N' - 二丙基 -, N, N' - 二异丙基 -, N, N' - 二环己基碳化二亚胺 (DCC) 或者 N-(3- 二甲基氨基异丙基)-N' - 乙基碳二亚胺盐酸化物 (EDC), 光气衍生物, 例如 N, N' - 羰基二咪唑 (CDI), 1,2- 噁唑鎓 (oxazolium) 化合物, 例如 2- 乙基 -5- 苯基 -1,2- 噁唑鎓 -3 硫酸盐或者 2- 叔 - 丁基 -5- 甲基 - 异噁唑鎓 (isoxazolium) 高氯酸盐, 酰基氨基化合物, 例如 2- 乙氧基 -1- 乙氧基羰基 -1,2- 二氢喹啉, 或者氯甲酸异丁基酯, 丙烷膦酸酐, 氰基膦酸二乙基酯, 双 -(2- 氧 -3- 噁唑烷基) - 膦酰基氯, 苯并三唑 -1- 基氧基 - 三 (二甲基氨基) 磷六氟磷酸盐, 苯并三唑 -1- 基氧基 - 三 (吡咯烷基) 磷六氟磷酸盐 (PyBOP), 0-(苯并三唑 -1- 基)-N, N, N', N' - 四甲基脲鎓四氟硼酸盐 (0-(benzo-triazol-1-yl)-N, N, N', N' -tetramethyluronium tetrafluoroborate) (TBTU), 0-(苯并三唑 -1- 基)-N, N, N', N' - 四甲基脲鎓六氟磷酸盐 (HBTU), 2-(2- 氧代 -1-(2H)- 吡啶基)-1,1,3,3- 四甲基脲鎓四氟硼酸盐 (TPTU), 0-(7- 氮杂苯并三唑 -1- 基)-N, N, N', N' - 四甲基脲鎓六氟磷酸盐 (HATU) 或者 0-(1H-6- 氯苯并三唑 -1- 基)-1,1,3,3- 四甲基脲鎓四氟硼酸盐 (TCTU), 任选联合其它的助剂, 例如 1- 羟基苯并三唑 (HOBt) 或者 N- 羟基琥珀酰亚胺 (HOSu), 和, 作为碱, 碱金属碳酸盐, 例如碳酸钠或者钾或者碳酸氢钠或钾, 或者有机碱, 例如三烷基胺, 例如三乙基胺, N- 甲基吗啉, N- 甲基哌啶或者 N, N- 二异丙基乙基胺。优选 EDC 与 HOBt 联合或者 TBTU 与 N, N- 二异丙基乙基胺联合使用。

[0418] 缩合 (II)+(III) \rightarrow (I) 通常在 -20°C - $+60^{\circ}\text{C}$ 温度范围, 优选在 0°C - $+40^{\circ}\text{C}$ 下进行。反应可以在常压, 增压或者减压 (例如 0.5-5 巴) 下进行。操作通常在常压下进行。

[0419] 对于方法步骤 (IV)+(V) \rightarrow (I) 惰性溶剂是例如卤代烃, 例如二氯甲烷, 三氯甲烷, 四氯甲烷, 三氯乙烯或者氯苯, 醚, 例如乙醚, 二噁烷, 四氢呋喃, 乙二醇二甲醚或者二甘醇二甲醚, 碳氢化合物, 例如苯, 甲苯, 二甲苯, 己烷, 环己烷或者石油馏分, 或者其它的溶剂, 例如丙酮, 甲基乙基酮, 乙酸乙基酯, 乙腈, N, N- 二甲基甲酰胺, 二甲基亚砷, N, N' - 二甲基亚丙基脲 (DMPU), N- 甲基吡咯烷酮 (NMP) 或者吡啶。同样地可以使用所说的溶剂的混合物。优选使用乙腈, 丙酮或者二甲基甲酰胺。

[0420] 作为用于方法步骤 (IV)+(V) \rightarrow (I) 的碱, 通常的无机或者有机碱是合适的。这些优选包括碱金属氢氧化物, 例如氢氧化锂, 氢氧化钠或者氢氧化钾, 碱金属或者碱土金属碳酸盐, 例如碳酸锂, 碳酸钠, 碳酸钾, 碳酸钙或者碳酸铯, 碱金属醇盐, 例如甲醇钠或者甲醇钾, 乙醇钠或者乙醇钾或者叔 - 丁醇钠或者叔 - 丁醇钾, 碱金属氢化物, 例如氢化钠或者氢化钾, 氨基化物, 例如氨基化钠, 双 (三甲基甲硅烷基) 氨基化锂或者双 (三甲基甲硅烷基) 氨基化钾或者二异丙基氨基化锂, 或者有机胺, 例如三乙基胺, N- 甲基吗啉, N- 甲基哌啶, N, N- 二异丙基乙基胺, 吡啶, 1,5- 二氮杂双环 -[4.3.0] 壬 -5- 烯 (DBN), 1,8- 二氮杂双环 [5.4.0] 十一 -7- 烯 (DBU) 或者 1,4- 二氮杂双环 [2.2.2] 辛烷 (DABCO[®])。优选使用

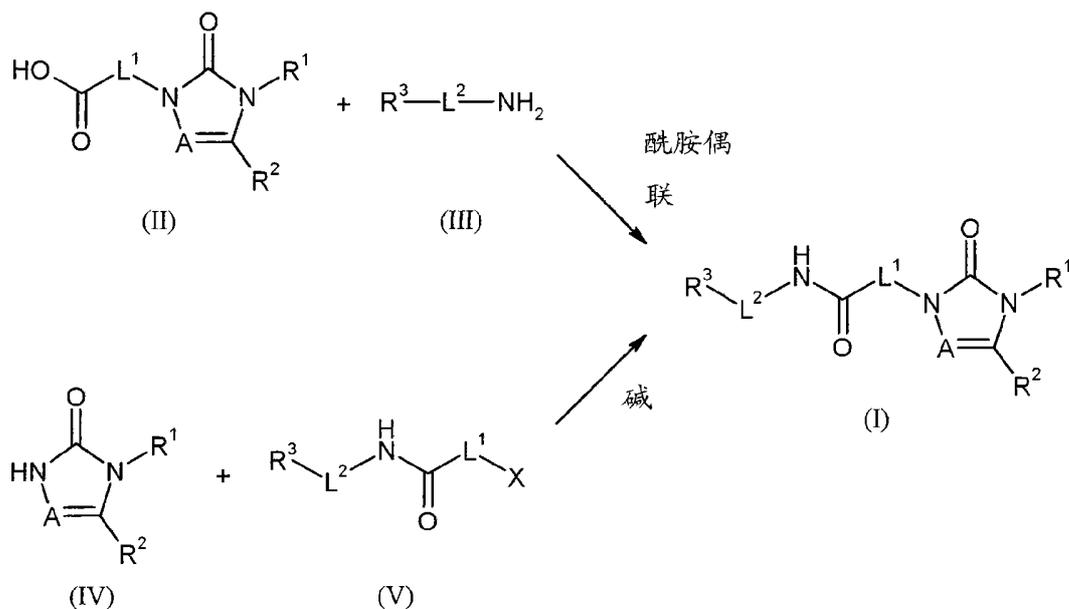
碳酸钾或者碳酸铯。

[0421] 为此,碱以 1-5mol,优选以 1-2.5mol 的量使用,基于 1mol 具有式 (IV) 的化合物计。反应通常在 0°C -+100°C 的温度范围,优选在 +20°C -+80°C 下进行。反应可以在常压,增压或者减压(例如 0.5-5 巴)下进行。操作通常在常压下进行。

[0422] 根据本发明的化合物的生产通过以下合成方案解释:

[0423] 方案 1

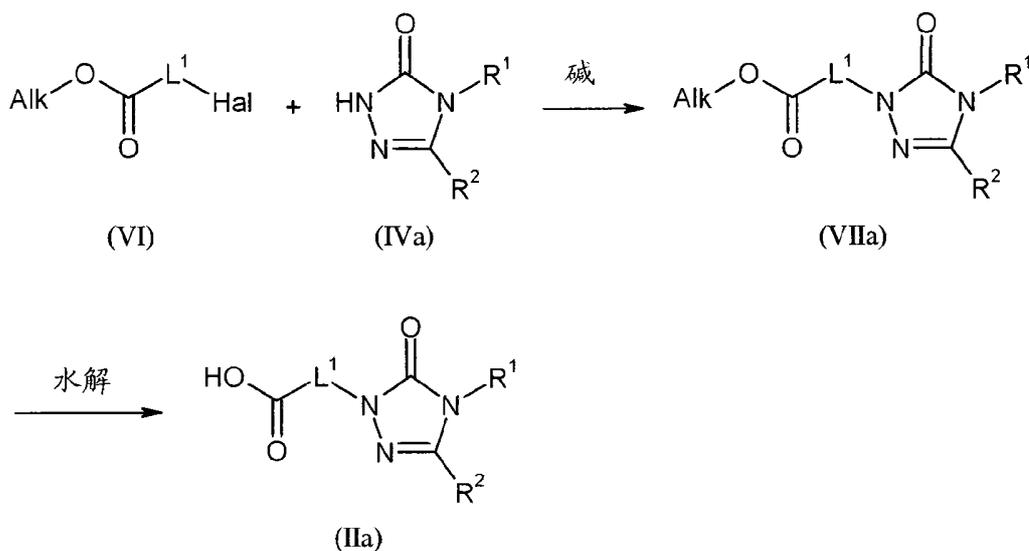
[0424]



[0425] 具有式 (II) 的化合物,其中 A 代表 N,可以通过碱诱导的具有式 (IVa) 的 5-芳基-2,4-二氢-3H-1,2,4-三唑-3-酮的烷基化生成 N^2 -取代的化合物 (VIIa) 和随后的酯水解获得(参见方案 2):

[0426] 方案 2

[0427]

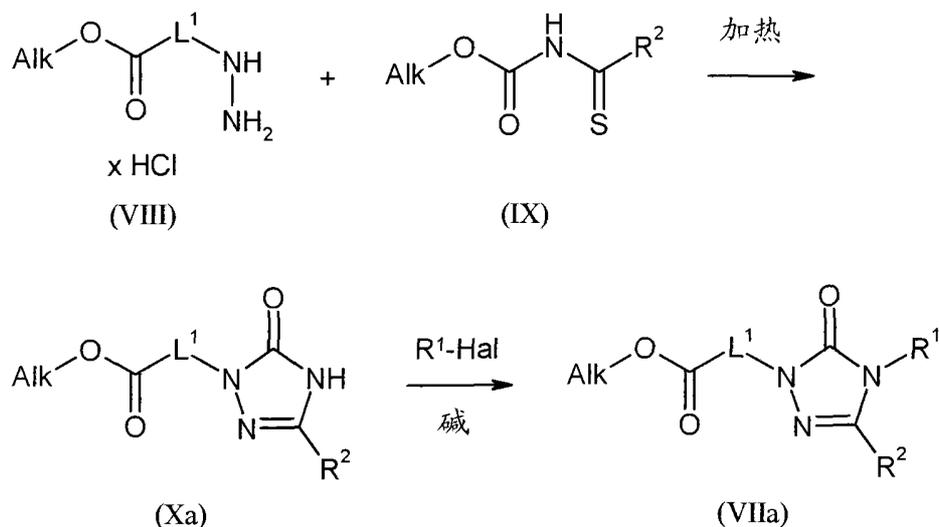


[0428] [Alk = 烷基, Hal = 卤素]。

[0429] 或者, 具有式 (VIIa) 的化合物也可以由在文献 [参见例如 M. Arnsward, W. P. Neumann, J. Org. Chem. 58 (25), 7022-7028 (1993) ; E. P. Papadopoulos, J. Org. Chem. 41 (6), 962-965 (1976)] 中已知的具有式 (IX) 的 N-(烷氧基羰基)- 芳基硫代酰胺通过与具有式 (VIII) 的脒基酯反应和随后的在三唑酮 (Xa) 的 N-4 上烷基化获得 (方案 3) :

[0430] 方案 3

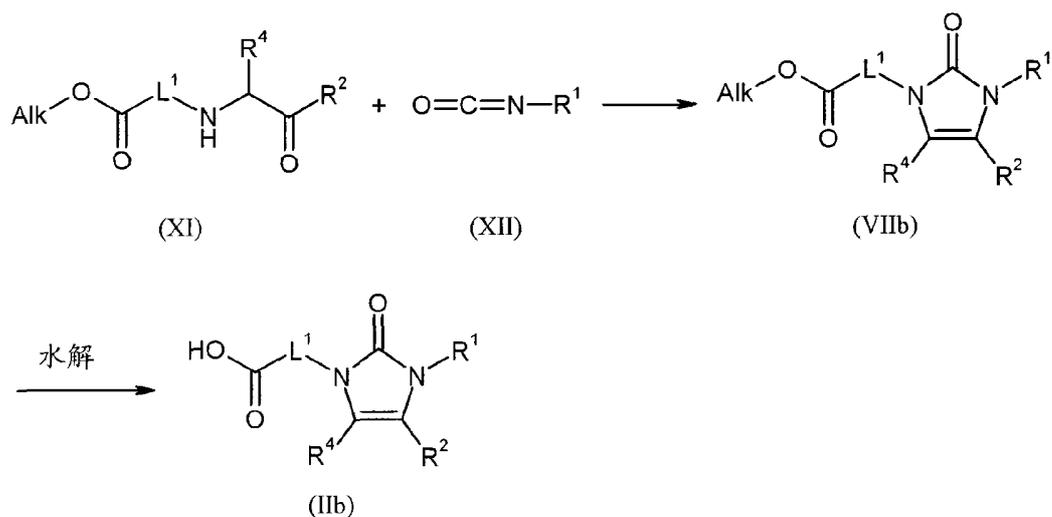
[0431]



[0432] 具有式 (II) 的化合物, 其中 A 代表 C-R^4 , 可通过具有式 (XI) 的 α -氨基酮与具有式 (XII) 的异氰酸酯的反应和随后的酯水解达到 (方案 4)。具有式 (XI) 的化合物本身可以在文献中已知的方式由具有式 (XIV) 的 α -溴酮和具有式 (XV) 的氨基酯合成 (方案 5) :

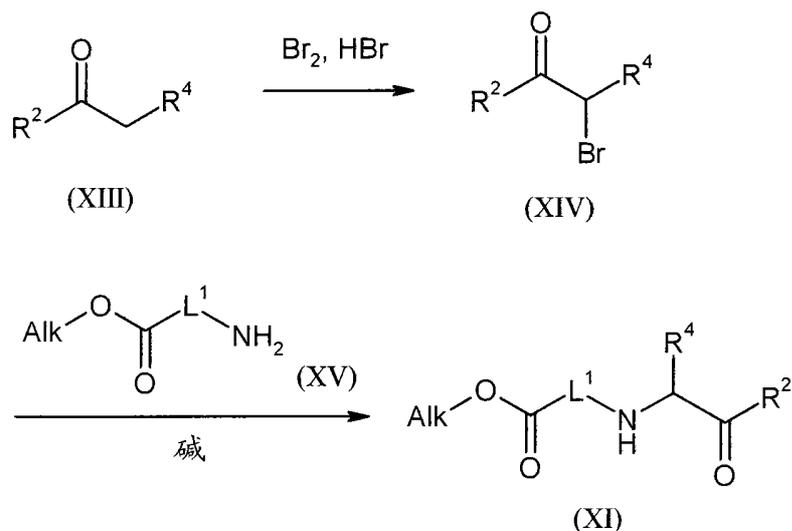
[0433] 方案 4

[0434]



[0435] 方案 5

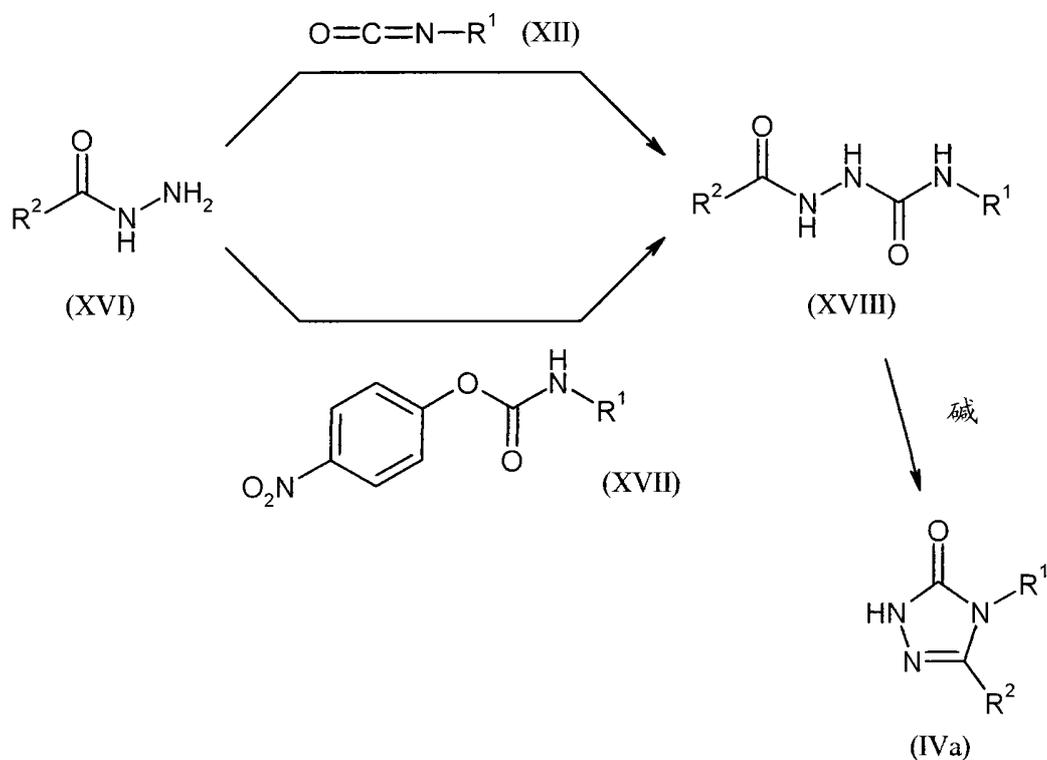
[0436]



[0437] 具有式 (IV) 的化合物, 其中 A 代表 N, 可以从具有式 (XVI) 的羧酰胺开始通过与具有式 (XII) 的异氰酸酯或者具有式 (XVII) 的氨基甲酸硝基苯基酯反应和随后的碱诱导的中间体氨基脒 (XVIII) 的环化产生 (方案 6):

[0438] 方案 6

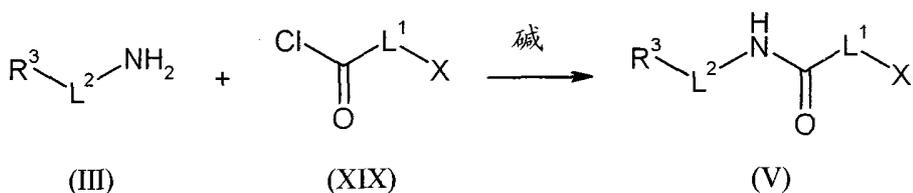
[0439]



[0440] 具有式 (V) 的化合物例如可通过具有式 (III) 的胺与具有式 (XIX) 的酰氯的酰化达到 (方案 7):

[0441] 方案 7

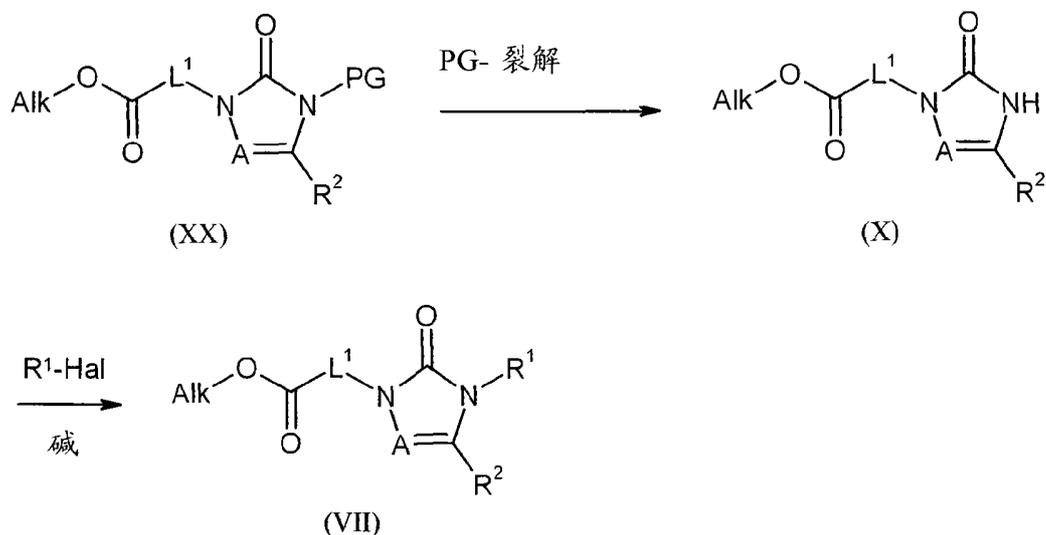
[0442]



[0443] 在特别的变换方法中, 具有式 (VIIa) 或者 (VIIb) 的化合物还可以任选如下产生: 替换在方案 2, 3, 4 或者 6 中描述的方法中的 R1, 首先使用临时保护基团 (PG), 例如烯丙基或者 4-甲氧基苄基; 它们裂解以产生具有式 (X) 的化合物后, 具有式 (VII) 的化合物可以通过适当的 N-烷基化获得 (方案 8):

[0444] 方案 8

[0445]

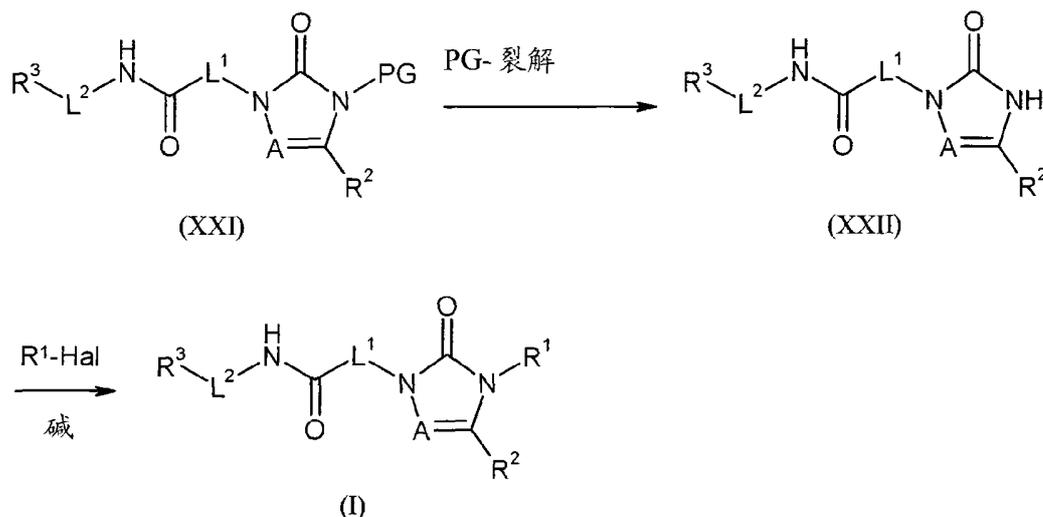


[0446] [PG = 保护基团, 例如烯丙基或者 4-甲氧基苄基]。

[0447] 类似的转化 PG → R1 还可以任选随后在具有式 (IIa), (IIb) 或者 (I) 的化合物的阶段实施:

[0448] 方案 9

[0449]



[0450] 这里保护基团 PG 的引入和裂解通过常规文献方法进行 [参见例如 T. W. Greene 和 P. G. M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, Wiley, New York, 1999]。因此烯丙基基团优选在四(三苯基膦)合钯(0) 催化剂和胺碱例如三乙基胺存在的条件下通过甲酸除去。对 - 甲氧基苄基保护基团的裂解优选通过强酸, 例如三氟乙酸, 或者通过氧化途径, 例如通过用 2,3- 二氯 -5,6- 二氧基 -1,4- 苯醌 (DDQ) 或者硝酸铈 (IV) 铵处理进行。

[0451] 随后的 N- 烷基化 (X) \rightarrow (VII) 或者 (XXII) \rightarrow (I) 类似于之前描述的方法步骤 (IV)+(V) \rightarrow (I) 进行。作为惰性溶剂, 丙酮, 乙腈, 二甲基甲酰胺, 二甲基亚砜, 甲苯, 四氢呋喃, 乙二醇二甲醚或者其混合物是优选的。作为碱, 优选使用氢氧化钠或者碳酸钾或者碳酸铯。任选地, 这些烷基化可有利地添加催化剂, 例如溴化锂, 碘化钠, 溴化四 - 正 - 丁基铵或者氯化苄基三乙基铵进行。反应通常在 0°C - $+150^{\circ}\text{C}$ 温度范围, 优选在 $+20^{\circ}\text{C}$ - $+80^{\circ}\text{C}$ 下进行。

[0452] 具有式 (III), (VI), (VIII), (IX), (XII), (XIII), (XV), (XVI), (XVII) 和 (XIX) 的化合物许多可商购, 在文献中已知或者可通过通常已知的方法获取。

[0453] 根据本发明的化合物具有有价值的药理学性质并可以用于预防和 / 或治疗在人和动物中的各种疾病和疾病 - 诱发的状态。

[0454] 根据本发明的化合物是有效的选择性 V1a, 选择性 V2 和特别是双 V1a/V2 受体拮抗剂, 其抑制体外和活体加压素活性。此外, 根据本发明的化合物同样作为关于催产素受体的拮抗剂。

[0455] 根据本发明的化合物特别适合于预防和 / 或治疗心血管疾病。在这方面, 以下例如并优选作为目标适应症提到: 急性和慢性心功能不全, 高动脉压, 冠心病, 稳定和不稳定型心绞痛, 心肌局部缺血, 心肌梗死, 休克, 动脉硬化, 房和室性心律失常, 暂时性和缺血性发作, 中风, 炎症性心血管疾病, 外围和心血管疾病, 外周循环病, 动脉肺性高血压症, 冠状动脉和外围动脉痉挛, 血栓形成, 血栓栓塞病, 浮肿形成, 例如肺水肿, 脑水肿, 肾源性水肿或者心功能不全 - 有关的浮肿, 和例如血栓溶解治疗后的再狭窄, 经皮腔内血管成形术 (PTA), 腔内冠状动脉成形术 (PTCA), 心脏移植和旁路手术。

[0456] 在本发明意义上, 术语心功能不全还包括更特殊的或者有关疾病形式, 例如右心机能不全, 左心机能不全, 完全性机能不全, 缺血性心肌病, 扩张性心肌病, 先天性

心脏缺陷,心脏瓣膜缺陷,伴随心脏瓣膜缺陷的心机能不全,二尖瓣狭窄,二尖瓣机能不全,主动脉瓣狭窄,主动脉瓣机能不全,有三尖的狭窄,有三尖的机能不全,肺动脉瓣狭窄,肺动脉瓣机能不全,混合性心脏瓣膜缺陷,心肌炎症(心肌炎),慢性心肌炎,急性心肌炎,病毒性心肌炎,糖尿病心机能不全,醇-中毒性心肌病,心存储病(kardiale speicher-erkrankungen),心脏舒张供血不足和心脏收缩供血不足。

[0457] 此外,根据本发明的化合物适于用作治疗浮肿的利尿剂和用于电解质病,特别是用于高血容量性和等血容量性低钠血症。

[0458] 根据本发明的化合物还适合于预防和/或治疗多囊肾疾病(PCKD)和加压素分泌异常综合征(SIADH)。

[0459] 另外,根据本发明的化合物可以用于预防和/或治疗肝硬化,腹水,糖尿病和糖尿病并发症,例如神经病和肾病,急性和慢性肾衰竭和慢性肾功能不全。

[0460] 进一步地,根据本发明的化合物适于预防和/或治疗中枢性神经紊乱,例如焦虑状态和抑郁症,青光眼和肿瘤,特别是肺部肿瘤。

[0461] 此外,根据本发明的化合物可以用于预防和/或治疗炎症性疾病,气喘病,慢性-梗阻性呼吸道疾病(COPD),疼痛状态,前列腺肥大,失禁,膀胱炎,活动亢进的膀胱,肾上腺疾病,例如嗜铬细胞瘤和肾上腺中风,肠疾病,例如克罗恩病和腹泻,或者月经失调,例如痛经。

[0462] 本发明进一步的目的是根据本发明的化合物对于治疗和/或预防疾病,特别是上述疾病的应用。

[0463] 本发明进一步的目的是根据本发明的化合物在制备用于治疗和/或预防疾病,特别是上述疾病的药物中的应用。

[0464] 本发明进一步的目的是借助于有效量至少一种根据本发明的化合物治疗和/或预防疾病,特别是上述疾病的方法。

[0465] 根据本发明的化合物可以单独或者如有必要与其它活性的物质结合使用。本发明进一步的目的是包含至少一种根据本发明的化合物和一种或多种其它的活性物质,特别是对于治疗和/或预防上述疾病的药物。作为适合于此的结合活性物质,例如可以并优选提到以下:

[0466] • 有机硝酸酯(盐)和NO供体,例如硝普酸钠,硝化甘油,单硝酸异山梨醇酯,硝酸异山梨醇酯,吗斯酮胺或者SIN-1,和吸入的NO;

[0467] • 利尿药,特别是袂利尿药和噻嗪类和像噻嗪类的利尿药;

[0468] • 增强收缩力的活性物质,例如强心苷(地高辛),和 β -肾上腺素和多巴胺激动剂,例如异丙基肾上腺素,肾上腺素,去甲肾上腺素,多巴胺和多巴酚丁胺;

[0469] • 抑制环鸟苷酸(cGMP)和/或环腺苷酸(cAMP)降解的化合物,例如磷酸二酯酶(PDE)1,2,3,4和/或5,特别是PDE5抑制剂,例如西登那菲(sildenafil),伐地那非(vardenafil)和他达拉非(tadalafil),和PDE3抑制剂,例如氨利酮和米力农;

[0470] • 钠尿肽,例如“心房钠尿肽”(ANP,阿那立肽),“B-型钠尿肽”或者“脑钠尿肽”(BNP,奈西立肽(nesiritide)),“C-型钠尿肽”(CNP)和利尿素(urodilatin);

[0471] • 钙敏化物,例如和优选levosimendan;

[0472] • NO-和血-无关的鸟苷酸环化酶活化剂,例如特别是在W001/19355, W0

01/19776, WO 01/19778, WO 01/19780, WO02/070462 和 WO 02/070510 中描述的化合物；

[0473] • NO⁻ 无关的,但是血 - 依赖的鸟苷酸环化酶激活剂,例如特别是在 WO 00/06568, WO 00/06569, WO 02/42301 和 WO 03/095451 中描述的化合物；

[0474] • 人嗜中性弹性蛋白酶抑制剂 (HNE), 例如西维来司 (sivelestat) 或者 DX-890 (reltran)；

[0475] • 抑制信号转导串联的化合物,例如酪氨酸激酶抑制剂,特别是索拉非尼 (sorafenib), imatinib, 吉非替尼 (gefitinib) 和 erlotinib；

[0476] • 影响心能量代谢的化合物,例如和优选依托莫司 (etomoxir), 二氯乙酸酯,雷诺嗪 (ranolazine) 或者三甲氧苄嗪；

[0477] • 具有抗血栓形成作用的药剂,例如和优选凝血细胞凝聚抑制剂,抗凝血剂或者前纤维蛋白溶解物质；

[0478] • 降血压活性物质,例如和优选钙拮抗剂,血管紧张素 AII 拮抗剂, ACE 抑制剂,血管肽酶抑制剂,中性内肽酶抑制剂,内肽拮抗剂,血管紧张肽原酶抑制剂, α 受体阻断剂, β 受体阻断剂,盐皮质激素受体拮抗剂和 ρ - 激酶抑制剂;和 / 或

[0479] • 改进脂肪代谢的活性物质,例如和优选甲状腺受体激动剂,胆固醇合成抑制剂,例如和优选 HMG-CoA 还原酶或者角鲨烯合成抑制剂, ACAT 抑制剂, CETP 抑制剂, MTP 抑制剂, PPAR- α -, PPAR- γ - 和 / 或 PPAR- Δ 激动剂,胆固醇吸收抑制剂,脂肪酶抑制剂,聚合五倍子酸吸附剂,五倍子酸再吸收抑制剂和脂蛋白 (a) 拮抗剂。

[0480] 在本发明优选的实施方案中,根据本发明的化合物与利尿药,例如和优选腹安酸 (furosemid), 利尿胺,托西酰胺,苄氟噻嗪,氯草硫安,双氢氯噻嗪,氢氟噻嗪,甲氯噻嗪,多噻嗪,三氯噻嗪,氯噻酮,吡达帕胺,甲磺唑磺胺,喹乙唑酮,乙酰唑胺,二氯氧二苯胺 (dichlorophenamid), 醋甲唑胺,甘油,异山梨醇,甘露糖醇,氨基吡嗪脒或者三氨蝶呤结合服用。

[0481] 具有抗血栓形成作用的药剂优选理解成来自凝血细胞凝聚抑制剂,抗凝血剂或者前纤维蛋白溶解物质的化合物。

[0482] 在本发明优选的实施方案中,根据本发明的化合物与凝血细胞凝聚抑制剂,例如和优选阿斯匹林,氯吡格雷,噻氯匹定或者双嘧啶胺醇结合服用。

[0483] 在本发明优选的实施方案中,根据本发明的化合物与凝血抑制因子,例如和优选希美加群 (ximela-gatran), 美拉加群 (melagatran), 比伐卢定 (bivalirudin) 或者克塞 (clexane) 结合服用。

[0484] 在本发明优选的实施方案中,根据本发明的化合物与 GPIIb/IIIa 拮抗剂,例如和优选替洛非班或者阿昔单抗结合服用。

[0485] 在本发明优选的实施方案中,根据本发明的化合物与因子 Xa 抑制剂,例如和优选 rivaroxaban (BAY 59-7939), DU-176b, apixaban, otamixaban, fidexaban, razaxaban, fondaparinux, idraparinux, PMD-3112, YM-150, KFA-1982, EMD-503982, MCM-17, MLN-1021, DX 9065a, DPC 906, JTV 803, SSR-126512 或者 SSR-128428 结合服用。

[0486] 在本发明优选的实施方案中,根据本发明的化合物与肝素或者低分子量 (LMW) 肝素衍生物结合服用。

[0487] 在本发明优选的实施方案中,根据本发明的化合物与维生素 K 拮抗剂,例如和优

选香豆素结合服用。

[0488] 降血压剂优选理解成意思是来自钙拮抗剂, 血管紧张素 AII 拮抗剂, ACE 抑制剂, 血管肽酶抑制剂, 中性内肽酶抑制剂, 内皮肽拮抗剂, 血管紧张肽原酶抑制剂, α 受体阻断剂, β 受体阻断剂, 盐皮质激素受体拮抗剂, ρ -激酶抑制剂和利尿剂的化合物。

[0489] 在本发明优选的实施方案中, 根据本发明的化合物与钙拮抗剂, 例如和优选硝苯地平, 氨氧地平, 维拉帕米或者地尔硫草结合服用。

[0490] 在本发明优选的实施方案中, 根据本发明的化合物与血管紧张素 AII 拮抗剂, 例如和优选洛沙坦, 坎德沙坦, 缬沙坦, 替米沙坦或者 embusartan 结合服用。

[0491] 在本发明优选的实施方案中, 根据本发明的化合物与 ACE 抑制剂, 例如和优选依那普利, 甲巯丙脯酸, 赖诺普利, 雷米普利, 地拉普利, 福辛普利, 喹那普利 (quinopril), 培哚普利或者群多普利结合服用。

[0492] 在本发明优选的实施方案中, 根据本发明的化合物与血管肽酶抑制剂或者中性的内肽酶 (NEP), 例如和优选 omapatrilat 或者 AVE-7688 结合。

[0493] 在本发明优选的实施方案中, 根据本发明的化合物与内皮肽拮抗剂, 例如和优选波生坦, darusentan, ambrisentan 或者 sitaxsentan 结合服用。

[0494] 在本发明优选的实施方案中, 根据本发明的化合物与血管紧张肽原酶抑制剂, 例如和优选 aliskiren, SPP-600 或者 SPP-800 结合。

[0495] 在本发明优选的实施方案中, 根据本发明的化合物与 α -1 受体阻断剂, 例如和优选哌唑嗪结合服用。

[0496] 在本发明优选的实施方案中, 根据本发明的化合物与 β 受体阻断剂, 例如和优选普萘洛尔, 阿替洛尔, 噻吗洛尔, 吲哚洛尔, 阿普洛尔, 氧烯洛尔, 喷布洛尔, 布拉洛尔, 美替洛尔, 纳多洛尔, 卡拉洛尔, 索他洛尔, 美托洛尔, 倍他洛尔, 塞利洛尔, 比索洛尔, 卡替洛尔, 艾司洛尔, 拉贝洛尔, 卡维地洛, 阿达洛尔, 兰地洛尔, 蔡必洛尔, 依泮洛尔或者布新洛尔结合服用。

[0497] 在本发明优选的实施方案中, 根据本发明的化合物与盐皮质激素受体拮抗剂, 例如和优选类甾醇螺旋内酯, 依匹乐酮 (eplerenon), 坎利酮或者坎利酸钾。

[0498] 在本发明优选的实施方案中, 根据本发明的化合物与 ρ -激酶抑制剂, 例如和优选法舒地尔, Y-27632, SLx-2119, BF-66851, BF-66852, BF-66853, KI-23095 或者 BA-1049 结合服用。

[0499] 脂肪代谢-改性剂优选理解成意思是来自 CETP 抑制剂, 甲状腺受体激动剂, 胆固醇合成抑制剂, 例如 HMG-CoA 还原酶或者角鲨烯合成抑制剂, ACAT 抑制剂, MTP 抑制剂, PPAR- α -, PPAR- γ -和 / 或 PPAR- Δ 激动剂, 胆固醇吸收抑制剂, 聚合五倍子酸吸附剂, 五倍子酸再吸收抑制剂, 脂肪酶抑制剂和脂蛋白 (a) 拮抗剂的化合物。

[0500] 在本发明优选的实施方案中, 根据本发明的化合物与 CETP 抑制剂, 例如和优选 torcetrapib (CP-529414), JJT-705, BAY 60-5521, BAY 78-7499 或者 CETP-疫苗 (Avant) 结合服用。

[0501] 在本发明优选的实施方案中, 根据本发明的化合物与甲状腺受体激动剂, 例如和优选 D-甲状腺素, 3,5,3'-三碘甲腺原氨酸 (T3), CGS23425 或者 Axitirome (CGS 26214) 结合服用。

[0502] 在本发明优选的实施方案中,根据本发明的化合物与来自抑制素一类的 HMG-CoA 还原酶抑制剂,例如和优选洛伐他汀,斯伐他汀,普伐他汀,氟伐他汀,阿托伐他汀,瑞舒伐他汀,西立伐他汀或者匹伐他汀结合服用。

[0503] 在本发明优选的实施方案中,根据本发明的化合物与角鲨烯合成抑制剂,例如和优选 BMS-188494 或者 TAK-475 结合服用。

[0504] 在本发明优选的实施方案中,根据本发明的化合物与 ACAT 抑制剂,例如和优选阿伐麦布,亚油甲苄胺, pactimibe, eflucimibe 或者 SMP-797 结合服用。

[0505] 在本发明优选的实施方案中,根据本发明的化合物与 MTP 抑制剂,例如和优选 implitapide, BMS-201038, R-103757 或者 JTT-130 结合服用。

[0506] 在本发明优选的实施方案中,根据本发明的化合物与 PPAR- γ 激动剂,例如和优选吡格列酮 (pioglitazone) 或者罗格列酮 (rosiglitazone) 结合服用。

[0507] 在本发明优选的实施方案中,根据本发明的化合物与 PPAR- Δ 激动剂,例如和优选 GW-501516 或者 BAY 68-5042 结合服用。

[0508] 在本发明优选的实施方案中,根据本发明的化合物与胆固醇吸收抑制剂,例如和优选依泽替米贝,替喹胺或者帕马喹结合服用。

[0509] 在本发明优选的实施方案中,根据本发明的化合物与脂肪酶抑制剂,例如和优选奥利司他结合服用。

[0510] 在本发明优选的实施方案中,根据本发明的化合物与聚胆汁酸吸附剂,消胆胺,降脂树脂 II 号, colesolvam, cholestagel 或者 colestimid 酸结合服用。

[0511] 在本发明优选的实施方案中,根据本发明的化合物与五倍子酸再吸收抑制剂,例如和优选 ASBT (= IBAT) 抑制剂,例如 AZD-7806, S-8921, AK-105, BARI-1741, SC-435 或者 SC-635 结合服用。

[0512] 在本发明优选的实施方案中,根据本发明的化合物与脂蛋白 (a) 拮抗剂,例如和优选 gemcabene 钙 (CI-1027) 或者烟酸结合服用。

[0513] 本发明进一步地目的是包含至少一种根据发明的化合物,通常连同一种或多种惰性的,无毒的,药理学合适的添加剂的药物,和其对于上述目的的应用。

[0514] 根据本发明的化合物可以全身地和 / 或局部地起作用。为此目的,它们可以以合适的方式,例如通过口,肠胃外,肺,鼻,舌下,舌,颊,直肠,真皮,透过皮肤,结膜或者耳的途径服用或者作为移植物或者支架 (stent) 给药。

[0515] 对于这些给药途径,根据本发明的化合物可以以合适的给药形式服用。

[0516] 对于口服,根据现有技术水平起作用,迅速地释放和 / 或以改进方式释放根据本发明的化合物的给药形式,其包含以结晶和 / 或无定形和 / 或溶解形式,例如片 (无涂层的或者例如具有抗胃液的或者延迟溶解的或者不溶解的涂层的糖衣片剂,其控制根据本发明的化合物的释放),在口腔中快速分解的片剂或者膜 / 薄膜,膜 / 冷冻干产物,胶囊 (例如硬的或者软的凝胶胶囊),糖衣片,颗粒,丸,粉末,乳液,悬浮液,气雾剂或者溶液的根据本发明的化合物是合适的。

[0517] 肠胃外给药可以省略吸收步骤 (例如静脉内,动脉内,心内,脊柱内或者腰内服用) 或者包括吸收 (例如肌肉内,皮下,皮内,经皮或者腹膜内服用) 地实施。对于肠胃外给药法合适的服用形式包括注射和注入以溶液,悬浮液,乳剂,冻干物或者无菌粉末形式的

制剂。

[0518] 对于另一个给药途径,例如吸入制剂(特别地粉末吸入剂和雾化剂),滴鼻剂,溶液或者喷雾,用于舌的片,舌下或者颊服用片,膜/薄片或者胶囊,栓剂,口服或者眼用制剂,阴道胶囊,水悬浮液(洗液,可摇动的混合物),亲脂性的悬浮液,油膏,乳剂,经皮吸收剂型(例如膏药),乳剂,糊剂,泡沫,扑粉,移植物或者支架是合适的。

[0519] 优选的口服或者肠胃外给药,特别是口服和静脉内服用。

[0520] 根据本发明的化合物可以变为所述的服用形式。这可以以本身已知的方式通过与惰性的、无毒的、药理学合适的添加剂混合实施。这些添加剂包括载体(例如微晶纤维素,乳糖,甘露糖醇),溶剂(例如液体聚乙二醇),乳化剂和分散剂或者润湿剂(例如十二烷基硫酸钠,油酸聚氧失水山梨糖醇酯),粘合剂(例如聚乙烯吡咯烷酮),合成的和天然的聚合物(例如白蛋白),稳定剂(例如抗氧化剂,例如抗坏血酸),色素(例如无机颜料,例如氧化铁)和食用香料或者气味改进剂。

[0521] 通常,为在肠胃外给药中实现有效的结果已经发现服用大约 0.001-10mg/kg,优选大约 0.01-1mg/kg 体重的量是有利的。在口服中,剂量大约 0.01-100mg/kg,优选大约 0.01-20mg/kg 和相当特别优选 0.1-10mg/kg 体重。

[0522] 尽管如此有时必须偏离所说的量,即取决于体重,给药途径,个体对活性物质的反应,制剂的性质和服用进行的时间或者间隔。因此有时用小于上述最低数量对付可能是足够的,而在另外情况下必须超过所述的上限。如果大量服用,全天将这些划分成几个单独的服用可能是合理的。

[0523] 以下应用实施例解释了本发明。本发明不局限于该实施例。

[0524] 除非另有说明,在下面试验和实施例中所述的百分比是重量百分数,份是重量份,和关于液体/液体溶液的溶剂比,稀释比和浓度信息各基于体积。

[0525] A. 实施例

[0526] 缩写:

[0527]	Alk	烷基
[0528]	Boc	叔-丁氧基羰基
[0529]	CI	化学电离(在 MS 中)
[0530]	DCI	直接化学电离(在 MS 中)
[0531]	DME	1,2-二甲氧基乙烷
[0532]	DMF	二甲基甲酰胺
[0533]	DMSO	二甲基亚砷
[0534]	of theory	理论的(对于产率)
[0535]	EDC	N'-(3-二甲氨基丙基)-N-乙基碳二亚胺(盐酸盐)
[0536]	EA	乙酸乙基酯
[0537]	eq.	当量
[0538]	ESI	电喷射离子化作用(在 MS 中)
[0539]	FMOC	9-芴基甲氧基羰基
[0540]	GC/MS	气相色谱质谱联机
[0541]	sat.	饱和的

- [0542] hr(s) 小时
- [0543] Hal 卤素
- [0544] HOBt 1-羟基-1H-苯并三唑水合物
- [0545] HPLC 高压高效液相色谱
- [0546] conc. 浓的
- [0547] LC/MS 液相色谱质谱联用
- [0548] LDA 二异丙基氨基化锂
- [0549] LiHMDS 六甲基二硅氮烷锂
- [0550] min(s) 分钟
- [0551] MS 质谱
- [0552] NMR 核磁共振波谱法
- [0553] PG 保护基团
- [0554] rac 外消旋的 / 外消旋物
- [0555] R_f 停留因子 (在硅胶薄层色谱法中)
- [0556] RT 室温
- [0557] R_t 停留时间 (在 HPLC 中)
- [0558] TBTU O-(苯并三唑-1-基)-N,N',N'-四甲基脒鎓四氟硼酸盐
- [0559] THF 四氢呋喃
- [0560] TMOF 原甲酸三甲基酯
- [0561] UV 紫外光谱法
- [0562] v/v (溶液的) 体积与体积比
- [0563] LC/MS-, HPLC- 和 GC/MS- 方法:
- [0564] 方法 1(HPLC): 仪器: 具有 DAD 检测的 HP 1100; 柱: Kromasil100 RP-18, 60mm×2.1mm, 3.5 μm; 洗脱液 A: 5ml HClO₄(70%) / 升水, 洗脱液 B: 乙腈; 梯度: 0min 2% B → 0.5min 2% B → 4.5min 90% B → 9min 90% B → 9.2min 2% B → 10min 2% B; 流速: 0.75ml/min; 柱温: 30℃; UV 检测: 210nm。
- [0565] 方法 2(HPLC): 仪器: 具有 DAD 检测的 HP 1100; 柱: Kromasil100 RP-18, 60mm×2.1mm, 3.5 μm; 洗脱液 A: 5ml HClO₄(70%) 升水, 洗脱液 B: 乙腈; 梯度: 0min 2% B → 0.5min 2% B → 4.5min 90% B → 6.5min 90% B → 6.7min 2% B → 7.5min 2% B; 流速: 0.75ml/min; 柱温: 30℃; UV 检测: 210nm。
- [0566] 方法 3(LC/MS): 仪器: 具有 HPLC Agilent Series 1100 的 Micromass Platform LCZ; 柱: Thermo Hypersil GOLD 3 μm 20mm×4mm; 洗脱液 A: 1l 水 + 0.5ml 50% 甲酸; 洗脱液 B: 1l 乙腈 + 0.5ml 50% 甲酸; 梯度: 0.0min 100% A → 0.2min 100% A → 2.9min 30% A → 3.1min 10% A → 5.5min 10% A; 炉: 50℃; 流速: 0.8ml/min; UV 检测: 210nm。
- [0567] 方法 4(LC/MS): MS 仪器类型: Micromass ZQ; HPLC 仪器类型: HP 1100 Series; UV DAD; 柱: Phenomenex Synergi 2 μm Hydro-RP Mercury 20mm×4mm; 洗脱液 A: 1l 水 + 0.5ml 50% 甲酸, 洗脱液 B: 1l 乙腈 + 0.5ml 50% 甲酸; 梯度: 0.0min 90% A → 2.5min 30% A → 3.0min 5% A → 4.5min 5% A; 流速: 0.0min 1ml/min → 2.5min/3.0min/4.5min 2ml/min; 炉: 50℃; UV 检测: 210nm。

[0568] 方法5(LC/MS):仪器:具有HPLC Agilent Series 1100的Micromass Quattro LCZ;柱:Phenomenex Synergi 2 μ Hydro-RP Mercury 20mm \times 4mm;洗脱液A:1l水+0.5ml 50%甲酸,洗脱液B:1l乙腈+0.5ml 50%甲酸;梯度:0.0min 90% A \rightarrow 2.5min 30% A \rightarrow 3.0min 5% A \rightarrow 4.5min 5% A;流速:0.0min 1ml/min \rightarrow 2.5min/3.0min/4.5min 2ml/min;炉:50 $^{\circ}$ C;UV检测:208-400nm。

[0569] 方法6(LC/MS):仪器MS:Waters ZQ 2000;仪器HPLC:Agilent1100,2-柱转换;自动取样器:HTC PAL;柱:YMC-ODS-AQ,50mm \times 4.6mm,3.0 μ m;洗脱液A:水+0.1%甲酸,洗脱液B:乙腈+0.1%甲酸;梯度:0.0min 100% A \rightarrow 0.2min 95% A \rightarrow 1.8min 25% A \rightarrow 1.9min 10% A \rightarrow 2.0min 5% A \rightarrow 3.2min 5% A \rightarrow 3.21min 100% A \rightarrow 3.35min 100% A;炉:40 $^{\circ}$ C;流速:3.0ml/min;UV检测:210nm。

[0570] 方法7(LC/MS):MS仪器类型:Micromass ZQ;HPLC仪器类型:Waters Alliance 2795;柱:Phenomenex Synergi 2 μ Hydro-RP Mercury 20mm \times 4mm;洗脱液A:1l水+0.5ml 50%甲酸,洗脱液B:1l乙腈+0.5ml 50%甲酸;梯度:0.0min 90% A \rightarrow 2.5min 30% A \rightarrow 3.0min 5% A \rightarrow 4.5min 5% A;流速:0.0min 1ml/min \rightarrow 2.5min/3.0min/4.5min 2ml/min;炉:50 $^{\circ}$ C;UV检测:210nm。

[0571] 方法8(LC/MS):MS仪器类型:Micromass ZQ;HPLC仪器类型:HP 1100 Series;UV DAD;柱:Phenomenex Gemini 3 μ 30mm \times 3.00mm;洗脱液A:1l水+0.5ml 50%甲酸,洗脱液B:1l乙腈+0.5ml 50%甲酸;梯度:0.0min 90% A \rightarrow 2.5min 30% A \rightarrow 3.0min 5% A \rightarrow 4.5min 5% A;流速:0.0min 1ml/min \rightarrow 2.5min/3.0min/4.5min 2ml/min;炉:50 $^{\circ}$ C;UV检测:210nm。

[0572] 方法9(制备HPLC):仪器:Abimed Gilson Pump 305/306, Manometric Module 806;柱:Grom-Sil 120 ODS-4HE,250mm \times 30mm;洗脱液:A=水,B=乙腈;梯度:0.0min 30% B,3min 30% B,31min 95% B,44min 95% B,44.01min 30% B,45min 30% B;流速:50ml/min;柱温:RT;UV检测:210nm。

[0573] 方法10(制备HPLC):仪器:Abimed Gilson Pump 305/306, Manometric Module 806;柱:Grom-Sil 120 ODS-4HE 10 μ m,250mm \times 20mm;洗脱液:A=水,B=乙腈;梯度:0.0min 10% B,5min 10% B,30min 95% B,34min 95% B,34.01min 10% B,38min 10% B;流速:25ml/min;柱温:RT;UV检测:210nm。

[0574] 方法11(制备HPLC):仪器:Abimed Gilson Pump 305/306, Manometric Module 806;柱:Grom-Sil 120 ODS-4HE 10 μ m,250mm \times 20mm;洗脱液:A=水,B=乙腈;梯度:0.0min 10% B,3min 10% B,30min 95% B,42min 95% B,42.01min 10% B,45min 10% B;流速:50ml/min;柱温:RT;UV检测:210nm。

[0575] 方法12(制备HPLC):仪器:Abimed Gilson Pump 305/306, Manometric Module 806;柱:Grom-Sil 120 ODS-4HE 10 μ m,250mm \times 40mm;洗脱液:A=水,B=乙腈;梯度:0.0min 10% B,3min 10% B,27min 98% B,34min 98% B,38min 10% B;流速:50ml/min;柱温:RT;UV检测:214nm。

[0576] 方法13(制备HPLC):仪器:Abimed Gilson Pump 305/306, Manometric Module 806;柱:Macherey-Nagel VP 50/21 Nucleosil 100-5C18 Nautilus 5 μ m;洗脱液:A=乙腈,B=水+0.1%甲酸;梯度:0.0min 10% A,2.00min 10% A,6.00min 90% A,7.00min

90% A, 7.10min 10% A, 8min 10% A; 运行时间: 每次分离大约 10min; 流速: 25ml/min; 柱温: RT; UV 检测: 220nm。

[0577] 方法 14(制备 HPLC): 基于选择剂聚(N-甲基丙烯酰基-L-亮氨酸-叔-丁基酰胺)的手性硅胶相; 柱: 680mm×40mm; 洗脱液: 异-己烷/乙酸乙基酯 1:1(v/v); 流速: 50ml/min; 温度: 24℃; UV 检测: 260nm。分析柱: 250mm×4.6mm; 相同的洗脱液; 流速: 2ml/min。

[0578] 方法 15(制备 HPLC): 基于选择剂聚(N-甲基丙烯酰基-L-亮氨酸-二环丙基甲基酰胺)的手性硅胶相; 柱: 250mm×30mm; 洗脱液: 异-己烷/乙酸乙基酯 3:7(v/v); 流速: 25ml/min; 温度: 24℃; UV 检测: 260nm。分析柱: 250mm×4.6mm; 相同的洗脱液; 流速: 2ml/min。

[0579] 方法 16(制备 HPLC): 基于选择剂聚(N-甲基丙烯酰基-D-缬氨酸-3-戊基酰胺)的手性硅胶相; 柱: 250mm×20mm; 洗脱液: 异-己烷/乙酸乙基酯 1:3(v/v); 流速: 25ml/min; 温度: 24℃; UV 检测: 260nm。分析柱: 250mm×4.6mm; 相同的洗脱液; 流速: 2ml/min。

[0580] 方法 17(LC/MS): 仪器: 具有 HPLC Agilent Series 1100 的 Micromass Quattro LCZ; 柱: Phenomenex Onyx Monolithic C18, 100mm×3mm; 洗脱液 A: 1l 水 + 0.5ml 50% 甲酸, 洗脱液 B: 1l 乙腈 + 0.5ml 50% 甲酸; 梯度: 0.0min 90% A → 2min 65% A → 4.5min 5% A → 6min 5% A; 流速: 2ml/min; 炉: 40℃; UV 检测: 208-400nm。

[0581] 方法 18(LC/MS): 仪器: 具有 HPLC Agilent Series 1100 的 Micromass Quattro LCZ; 柱: Phenomenex Gemini 3μm, 30mm×3.00mm; 洗脱液 A: 1l 水 + 0.5ml 50% 甲酸, 洗脱液 B: 1l 乙腈 + 0.5ml 50% 甲酸; 梯度: 0.0min 90% A → 2.5min 30% A → 3.0min 5% A → 4.5min 5% A; 流速: 0.0min 1ml/min → 2.5min/3.0min/4.5min 2ml/min; 炉: 50℃; UV 检测: 208-400nm。

[0582] 方法 19(LC/MS): MS 仪器类型: Waters ZQ; HPLC 仪器类型: Waters Alliance 2795; 柱: Phenomenex Onyx Monolithic C18, 100mm×3mm; 洗脱液 A: 1l 水 + 0.5ml 50% 甲酸, 洗脱液 B: 1l 乙腈 + 0.5ml 50% 甲酸; 梯度: 0.0min 90% A → 2min 65% A → 4.5min 5% A → 6min 5% A; 流速: 2ml/min; 炉: 40℃; UV 检测: 210nm。

[0583] 方法 20(制备 HPLC): 柱: Grom-Sil 120 ODS-4HE, 10μm, 250mm×30mm; 洗脱液 A: 在水中的 0.1% 甲酸, 洗脱液 B: 乙腈; 流速: 50ml/min; 程序: 0-3min 10% B, 3-27min 梯度-95% B; 27-34min 95% B; 34.01-38min 10% B。

[0584] 方法 21(GC/MS): 仪器: Micromass GCT, GC6890; 柱: Restek RTX-35 15m×200μm×0.33μm; 用氢恒流速: 0.88ml/min; 炉: 70℃; 进口: 250℃; 梯度: 70℃, 30℃/min(310℃(保持 3min))。

[0585] 方法 22(LC/MS): MS 仪器类型: Micromass ZQ; HPLC 仪器类型: Waters Alliance 2795; 柱: Phenomenex Synergi 2.5μ MAX-RP100A Mercury 20mm×4mm; 洗脱液 A: 1l 水 + 0.5ml 50% 甲酸, 洗脱液 B: 1l 乙腈 + 0.5ml 50% 甲酸; 梯度: 0.0min 90% A → 0.1min 90% A → 3.0min 5% A → 4.0min 5% A → 4.01min 90% A; 流速: 2ml/min; 炉: 50℃; UV 检测: 210nm。

[0586] 方法 23(LC/MS): 仪器: 具有 HPLC Agilent Series 1100 的 Micromass Quattro LCZ; 柱: Phenomenex Synergi 2.5μ MAX-RP 100A Mercury 20mm×4mm; 洗脱液 A: 1l 水

+0.5ml 50%甲酸,洗脱液B:1l 乙腈+0.5ml 50%甲酸;梯度:0.0min 90% A → 0.1min 90% A → 3.0min 5% A → 4.0min 5% A → 4.1min 90% A;流速:2ml/min;炉:50℃;UV检测:208-400nm。

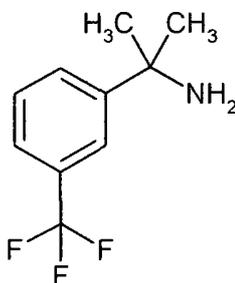
[0587] 方法24(LC/MS):仪器MS: Micromass TOF(LCT);仪器HPLC:水2690;自动取样器: Waters 2700;柱: YMC-ODS-AQ, 50mm×4.6mm, 3.0 μm;洗脱液A:水+0.1%甲酸,洗脱液B:乙腈+0.1%甲酸;梯度:0.0min 100% A → 0.2min 95% A → 1.8min 25% A → 1.9min 10% A → 2.0min 5% A → 3.2min 5% A → 3.21min 100% A → 3.35min 100% A;炉:40℃;流速:3.0ml/min;UV检测:210nm。

[0588] 起始化合物和中间体:

[0589] 实施例 1A

[0590] 2-[3-(三氟甲基)苯基]丙-2-胺

[0591]



[0592] 在室温下,14.0g(56.8mmol)无水氯化铈(III)在60ml四氢呋喃中在氩气氛下搅拌2小时。冷却到-50℃后,在该温度下缓慢滴加35.5ml 1.6M甲基锂在乙醚中的溶液并且混合物在-50℃下进一步地搅拌30分钟。之后在-50℃下滴加溶于30ml四氢呋喃中的3.24g(18.9mmol)3-三氟甲基苯胺,使其能够缓慢地暖到室温和之后搅拌过夜。为了后处理,添加20ml 25%氨水溶液,混合物通过硅藻土过滤并且洗脱液在真空中浓缩。残余物在乙酸乙酯中吸收并且用1N盐酸提取两次。合并的含水相用1N含水的氢氧化钠调节到pH12并且用乙酸乙酯提取两次。合并的有机相通过硫酸镁干燥并且在真空中除去溶剂后残余3.41g(理论的98%)目标化合物。

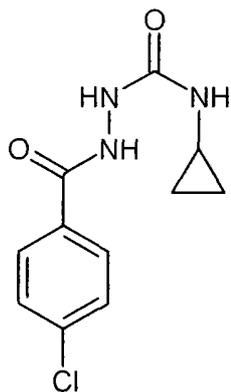
[0593] LC/MS[方法3]: $R_t = 2.44\text{min}$

[0594] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): $\delta = 1.39(\text{s}, 6\text{H}), 2.01(\text{br. s}, 2\text{H}), 7.48-7.56(\text{m}, 2\text{H}), 7.78-7.85(\text{m}, 1\text{H}), 7.90(\text{s}, 1\text{H})$.

[0595] 实施例 2A

[0596] 2-(4-氯苯甲酰基)-N-环丙基氨基脒

[0597]



[0598] 在氩气氛下,在 50ml 四氢呋喃中放入 4.00g (23.4mmol) 4-氯苯甲酰肼。在 50℃ 下滴加溶于 50ml 四氢呋喃中的 1.95g (23.4mmol) 异氰酸环丙基酯,并且混合物进一步在 50℃ 下搅拌过夜。在真空中蒸发溶剂,向残余物中添加乙醚并且通过过滤分离和提纯形成的固体和再用乙醚洗涤。因此获得 5.92g (大约理论的 100%) 目标化合物。

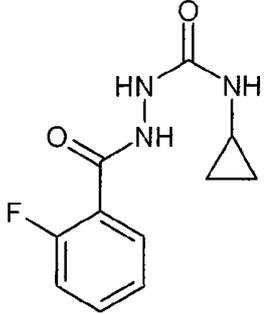
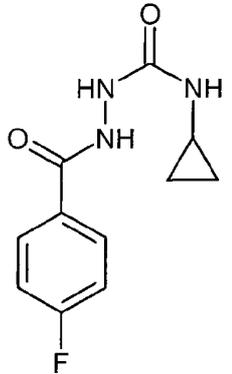
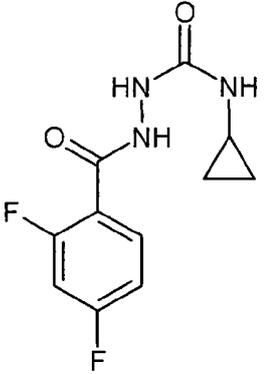
[0599] HPLC [方法 2]: $R_t = 3.69\text{min}$

[0600] MS [CIpos]: $m/z = 371 (M+NH_4)^+, 354 (M+H)^+$

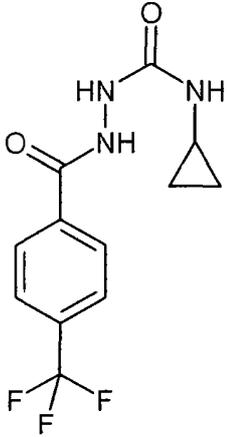
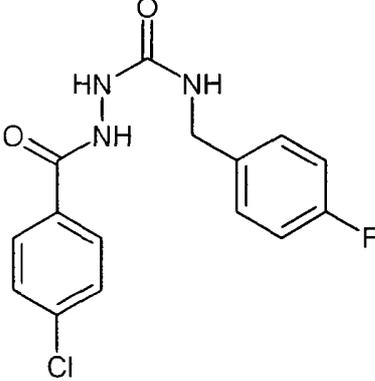
[0601] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6): $\delta = 0.33-0.46 (m, 2H), 0.51-0.65 (m, 2H), 2.44-2.52 (m, 1H), 6.69 (s, 1H), 7.55, 7.57 (AA' BB' \text{ 体系的 } AA' \text{ 部分}, 2H), 7.88 (s, 1H), 7.88, 7.90 (AA' BB' \text{ 体系的 } BB' \text{ 部分}, 2H), 10.16 (s, 1H).$

[0602] 相同地获得以下化合物:

[0603]

实施例号	结构	LC/MS R _t [方法]	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆)
3A		R _t = 0.86 min [7]	δ = 0.33 - 0.46 (m, 2H), 0.52 - 0.66 (m, 2H), 2.45 - 2.52 (m, 1H), 6.57 (s, 1H), 7.26 - 7.34 (m, 2H), 7.51 - 7.59 (m, 1H), 7.62 - 7.69 (m, 1H), 7.98 (s, 1H), 9.86 (s, 1H).
4A		R _t = 1.00 min [7]	δ = 0.33 - 0.46 (m, 2H), 0.51 - 0.65 (m, 2H), 2.44 - 2.52 (m, 1H), 6.67 (d, 1H), 7.32 (t, 2H), 7.86 (s, 1H), 7.95 (dd, 1H), 10.10 (s, 1H).
5A		R _t = 1.00 min [7]	

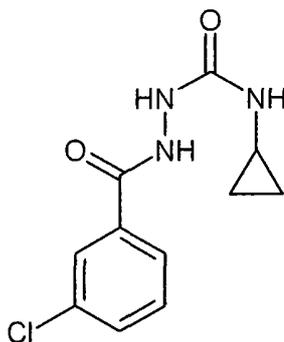
[0604]

实施例号	结构	LC/MS R _t [方法]	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆)
6A		R _t = 1.48 min [7]	
7A		R _t = 1.78 min [7]	δ = 4.22 (d, 2H), 7.09 - 7.18 (m, 2H), 7.27 - 7.34 (m, 2H), 7.56, 7.58 (AA'BB'体系的 AA'部分, 2H), 7.91, 7.93 (AA'BB'体系的 BB'部分, 2H), 8.03 (s, 1H), 10.26 (s, 1H).

[0605] 实施例 8A

[0606] 2-(3-氯苯甲酰基)-N-环丙基氨基脒

[0607]



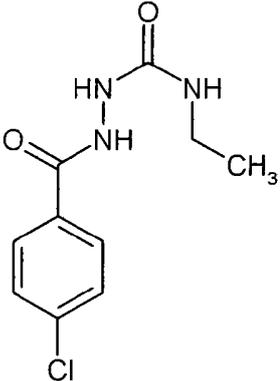
[0608] 在氩气氛下,在 6ml 四氢呋喃中放入 430mg (2.52mmol) 3-氯苯甲酰肼。滴加溶于 2ml 四氢呋喃中的 209mg (2.52mmol) 异氰酸环丙基酯并且进一步在室温下搅拌过夜。浓缩并且通过残余物与乙醚搅拌提纯,过滤,进一步地用乙醚洗涤和在真空中干燥。因此获得 514mg (理论的 80%) 目标化合物。

[0609] LC/MS[方法5]: $R_t = 1.41\text{min}$

[0610] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6): $\delta = 0.34-0.46$ (m, 2H), $0.51-0.65$ (m, 2H), $2.44-2.56$ (m, 1H), 6.71 (s, 1H), 7.52 (t, 1H), 7.64 (dd, 1H), 7.83 (d, 1H), 7.91 (d, 1H), 7.92 (s, 1H), 10.19 (s, 1H).

[0611] 以下化合物相同地获得:

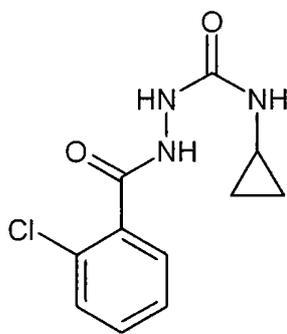
[0612]

实施例号	结构	LC/MS R_t [方法]	$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6)
9A		$R_t = 1.44\text{ min}$ [8]	$\delta = 1.00$ (t, 3H), 3.05 (dq, 2H), 6.50 (br. t, 1H), 7.55 , 7.57 (AA'BB'体系的 AA'部分, 2H), 7.83 (s, 1H), 7.89 , 7.91 (AA'BB'体系的 BB'部分, 2H), 10.17 (s, 1H).

[0613] 实施例 10A

[0614] 2-(2-氯苯甲酰基)-N-环丙基氨基脲

[0615]



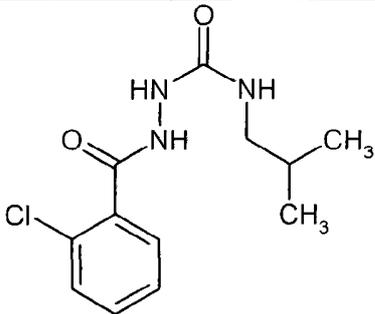
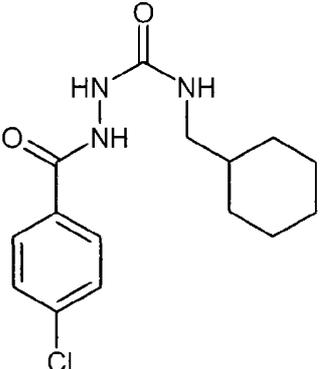
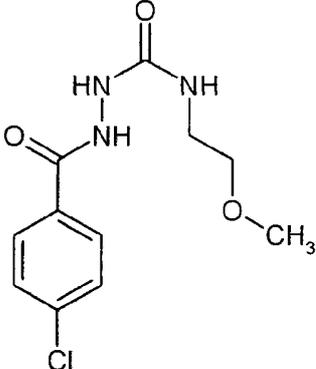
[0616] 在氩气氛下,在 50ml 四氢呋喃中放入 10.0g (58.6mmol) 2-氯苯甲酰肼。在 50°C 下滴加溶于 50ml 四氢呋喃中的 4.87g (58.6mmol) 异氰酸环丙基酯,并且混合物进一步在 50°C 下搅拌过夜。冷却到室温后滤掉产生的沉淀和之后用乙醚洗涤。因此获得 13.9g (理论的 93%) 目标化合物。

[0617] LC/MS[方法7]: $R_t = 1.01\text{min}$

[0618] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6): $\delta = 0.33-0.45$ (m, 2H), $0.53-0.67$ (m, 2H), $2.45-2.53$ (m, 1H), 6.47 (d, 1H), $7.39-7.55$ (m, 4H), 8.00 (s, 1H), 9.95 (s, 1H).

[0619] 以下化合物相同地获得:

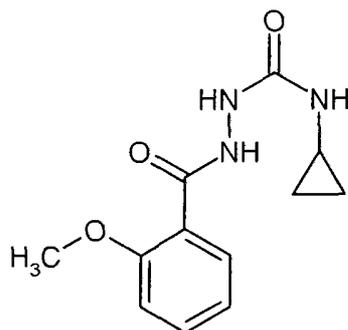
[0620]

实施例号	结构	LC/MS R _t [方法]	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆)
11A		R _t = 1.41 min [7]	δ = 0.85 (d, 6H), 1.60 - 1.75 (m, 1H), 2.89 (t, 2H), 6.27 (t, 1H), 7.39 - 7.57 (m, 4H), 7.96 (s, 1H), 10.00 (s, 1H).
12A		R _t = 1.93 min [7]	δ = 0.77 - 0.92 (m, 2H), 1.04 - 1.23 (m, 3H), 1.31 - 1.43 (m, 1H), 1.56 - 1.71 (m, 5H), 2.87 (t, 2H), 6.49 (br. t, 1H), 7.55, 7.57 (AA'BB'体系的 AA'部分, 2H), 7.78 (s, 1H), 7.89, 7.91 (AA'BB'体系的 BB'部分, 2H), 10.16 (s, 1H).
13A		R _t = 1.18 min [7]	δ = 3.18 (dt, 2H), 3.25 (s, 3H), 3.29 - 3.35 (m, 2H), 6.53 (br. t, 1H), 7.56, 7.58 (AA'BB'体系的 AA'部分, 2H), 7.89, 7.91 (AA'BB'体系的 BB'部分, 2H), 7.94 (s, 1H), 10.21 (s, 1H).

[0621] 实施例 14A

[0622] N-环丙基-2-(2-甲氧基苯甲酰基)-氨基脒

[0623]



[0624] 向溶于 7ml THF 中的 500mg (3.01mmol) 2-甲氧基苯甲酰肼中滴加溶于 3ml THF 中的 250mg (3.01mmol) 异氰酸环丙基酯, 并且混合物在室温下搅拌过夜。滤掉产生的沉淀, 用乙醚洗涤并且在真空中干燥。因此获得 709mg (理论的 94%) 目标化合物。

[0625] LC/MS [方法 5]: $R_t = 1.27\text{min}$

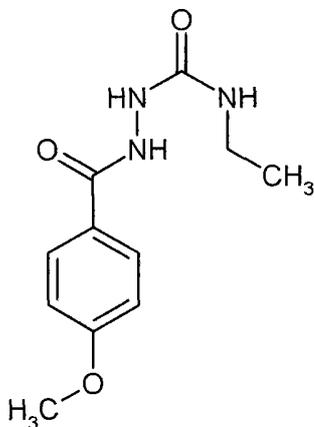
[0626] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6): $\delta = 0.32-0.45$ (m, 2H), $0.53-0.66$ (m, 2H), $2.45-2.53$ (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 7.05 (t, 1H), 7.15 (d, 1H), 7.50 (ddd, 1H), 6.49 (br. s, 1H), 7.72 (dd, 1H), 7.99 (d, 1H), 9.62 (d, 1H).

[0627] 以下相同地获得:

[0628] 实施例 15A

[0629] N-乙基-2-(4-甲氧基苯甲酰基)-氨基脒

[0630]



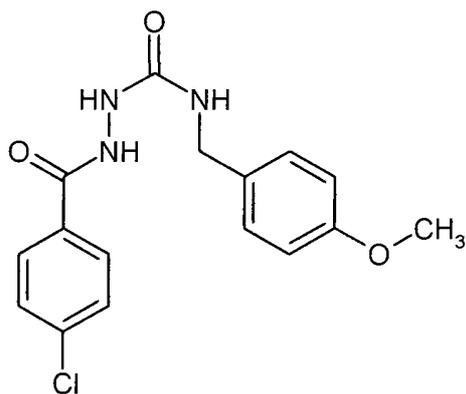
[0631] LC/MS [方法 5]: $R_t = 1.14\text{min}$

[0632] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6): $\delta = 1.00$ (t, 3H), 3.05 (dq, 2H), 3.81 (s, 3H), 6.43 (br. s, 1H), $7.00, 7.02$ (AA' BB' 体系的 AA' 部分, 2H), 7.73 (s, 1H), $7.86, 7.88$ (AA' BB' 体系的 BB' 部分, 2H), 9.94 (s, 1H).

[0633] 实施例 16A

[0634] 2-(2-氯苯甲酰基)-N-(4-甲氧基苯基甲基)-氨基脒

[0635]



[0636] 在室温下,在 30ml 四氢呋喃中放入 2.50g(14.7mmol)4-氯苯甲酰肼。伴随搅拌向该悬浮液中迅速地滴加溶于 6ml 四氢呋喃中的 2.50g(15.3mmol)异氰酸 4-甲氧基苯基甲基酯。混合物在室温下进一步搅拌 6 小时和之后使其能够静止大约 65 小时。之后伴随搅拌添加 50ml 乙醚,反应容器在冰/水浴中冷却,并且滤掉沉淀,进一步用冷的乙醚洗涤和在真空中干燥。因此获得 4.80g(理论的 98%)目标化合物。

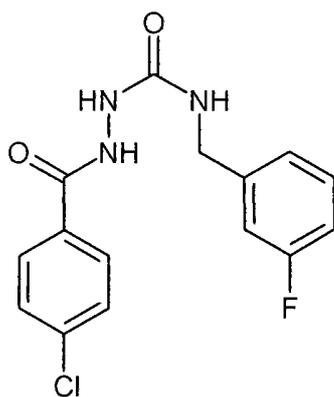
[0637] LC/MS[方法 5]: $R_t = 1.87\text{min}$

[0638] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): $\delta = 3.72(\text{s}, 3\text{H}), 4.17(\text{d}, 2\text{H}), 6.85, 6.87(\text{AA}' \text{ BB}' \text{ 体系的 AA}' \text{ 部分}, 2\text{H}), 7.03(\text{br. t}, 1\text{H}), 7.18, 7.20(\text{AA}' \text{ BB}' \text{ 体系的 BB}' \text{ 部分}, 2\text{H}), 7.56, 7.58(\text{AA}' \text{ BB}' \text{ 体系的 AA}' \text{ 部分}, 2\text{H}), 7.90, 7.93(\text{AA}' \text{ BB}' \text{ 体系的 BB}' \text{ 部分}, 2\text{H}), 7.96(\text{s}, 1\text{H}), 10.24(\text{s}, 1\text{H})$.

[0639] 实施例 17A

[0640] 2-(4-氯苯甲酰基)-N-(3-氟苯基甲基)-氨基脒

[0641]



[0642] 在室温下,在 10ml 四氢呋喃中放入 553mg(3.24mmol)3-氯苯甲酰肼。伴随搅拌向该悬浮液中迅速地滴加溶于 5ml 四氢呋喃中的 500mg(3.31mmol)异氰酸 3-氟苯基甲基酯。混合物进一步在室温下搅拌过夜。反应混合物用 50ml 乙醚处理,并且通过过滤回收沉淀,之后用乙醚洗涤和在真空中干燥。因此获得 965mg(理论的 92%)目标化合物。

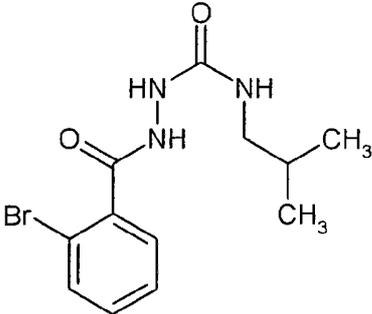
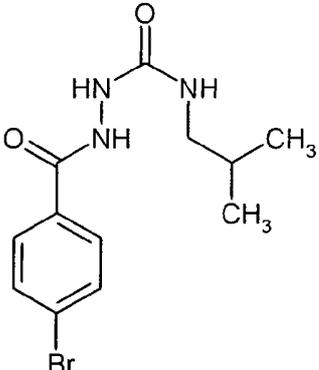
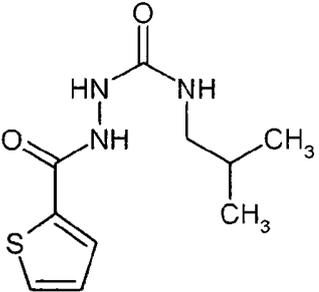
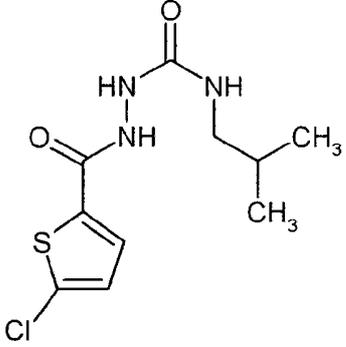
[0643] LC/MS[方法 8]: $R_t = 2.00\text{min}$

[0644] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): $\delta = 4.26(\text{d}, 2\text{H}), 6.98-7.12(\text{m}, 3\text{H}), 7.20(\text{br. s}, 1\text{H}),$

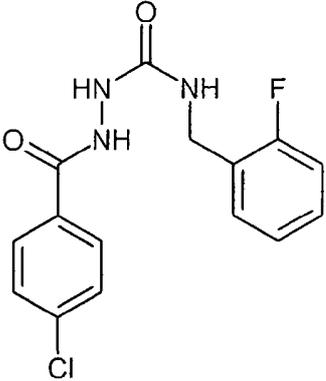
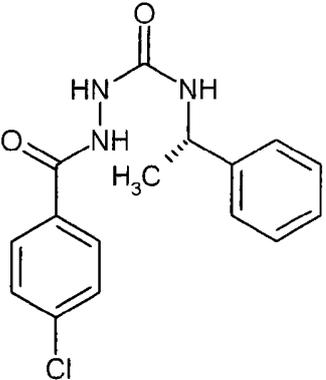
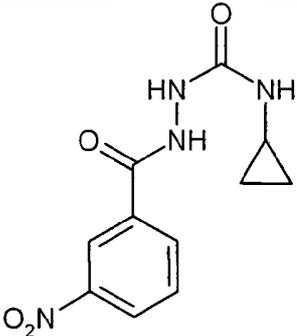
7. 34(q, 1H), 7. 56, 7. 58(AA' BB' 体系的 AA' 部分, 2H), 7. 91, 7. 94(AA' BB' 体系的 BB' 部分, 2H), 8. 08(s, 1H), 10. 28(s, 1H).

[0645] 类似于三个上述实施例, 获得以下:

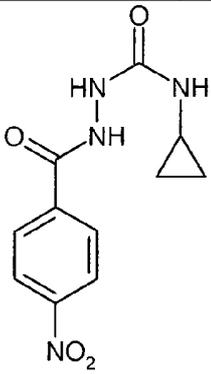
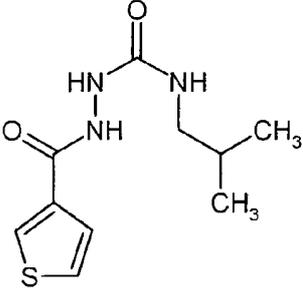
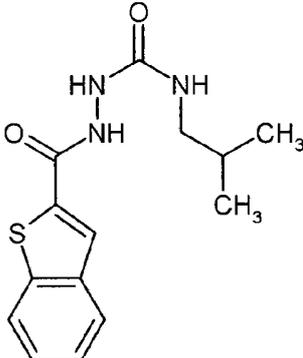
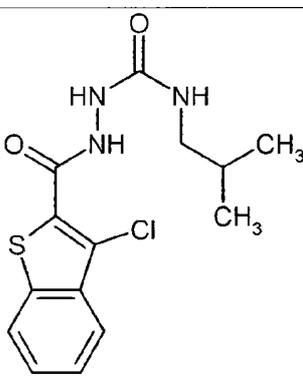
[0646]

实施例号	结构	LC/MS R _t [方法]	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆)
18A		R _t = 1.46 min [7]	δ = 0.85 (d, 6H), 1.60 - 1.75 (m, 1H), 2.89 (t, 2H), 6.25 (t, 1H), 7.40 (td, 1H), 7.46 (td, 1H), 7.51 (dd, 1H), 7.68 (d, 1H), 7.96 (s, 1H), 10.00 (s, 1H).
19A		R _t = 1.63 min [7]	δ = 0.83 (d, 6H), 1.60 - 1.75 (m, 1H), 2.85 (t, 2H), 6.53 (t, 1H), 7.69, 7.71 (AA'BB'体系的 AA'部分, 2H), 7.80 (br. d, 1H), 7.82, 7.84 (AA'BB'体系的 BB'部分, 2H), 10.20 (br. d, 1H).
20A		R _t = 1.39 min [5]	δ = 0.83 (d, 6H), 1.60 - 1.74 (m, 1H), 2.85 (t, 2H), 6.49 (br. t, 1H), 7.17 (t, 1H), 7.77 - 7.85 (m, 3H), 10.13 (s, 1H).
21A		R _t = 1.99 min [8]	δ = 0.82 (d, 6H), 1.59 - 1.74 (m, 1H), 2.84 (t, 2H), 6.53 (br. t, 1H), 7.22 (d, 1H), 7.70 (d, 1H), 7.85 (s, 1H), 10.23 (s, 1H).

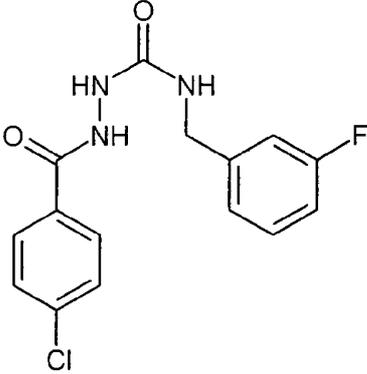
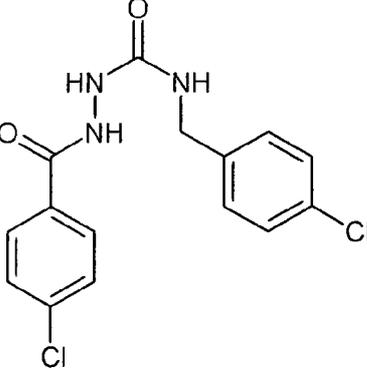
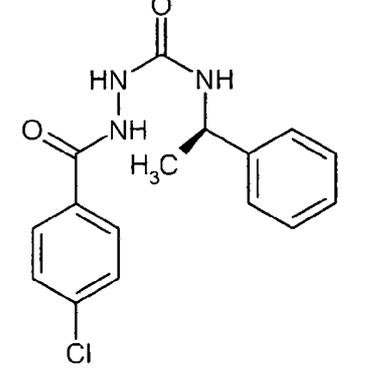
[0647]

实施例号	结构	LC/MS R _t [方法]	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆)
22A		R _t = 1.97 min [8]	δ = 4.28 (d, 2H), 7.03 - 7.19 (m, 3H), 7.24 - 7.32 (m, 1H), 7.37 (t, 1H), 7.56, 7.58 (AA'BB'体系的 AA'部分, 2H), 7.91, 7.93 (AA'BB'体系的 BB'部分, 2H), 8.08 (s, 1H), 10.29 (s, 1H).
23A		R _t = 1.97 min [5]	δ = 1.36 (d, 3H), 4.81 (dq, 1H), 6.93 (d, 1H), 7.18 - 7.25 (m, 1H), 7.28 - 7.35 (m, 4H), 7.55, 7.58 (AA'BB'体系的 AA'部分, 2H), 7.88 (br. s, 1H), 7.89, 7.91 (AA'BB'体系的 BB'部分, 2H), 10.22 (s, 1H).
24A		R _t = 1.01 min [7]	

[0648]

实施例号	结构	LC/MS R _t [方法]	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆)
25A	 <chem>O=C(NC1CC1)NC(=O)c2ccc([N+](=O)[O-])cc2</chem>	R _t = 1.50 min [7]	
26A	 <chem>CC(C)CN(C)C(=O)Nc1ccsc1</chem>	R _t = 1.21 min [7]	
27A	 <chem>CC(C)CN(C)C(=O)Nc1ccc2sc1c2</chem>	R _t = 2.10 min [8]	
28A	 <chem>CC(C)CN(C)C(=O)Nc1c(Cl)ccc2sc1c2</chem>	R _t = 1.78 min [5]	

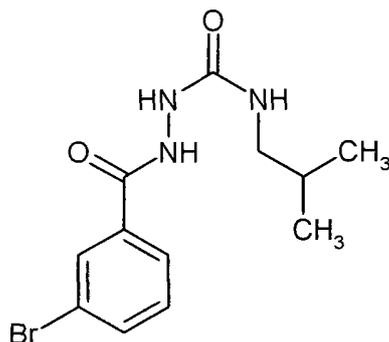
[0649]

实施例号	结构	LC/MS R _t [方法]	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆)
29A		R _t = 2.00 min [8]	
30A		R _t = 2.06 min [5]	
31A		R _t = 1.97 min [5]	

[0650] 实施例 32A

[0651] 2-(3-溴苯甲酰基)-N-异丁基氨基脒

[0652]



[0653] 在室温下,在 50ml 四氢呋喃中放入 5.00g (23.3mmol) 3-溴苯甲酰肼。伴随搅拌向该悬浮液中迅速地滴加溶于 10ml 四氢呋喃中的 2.70g (27.2mmol) 异氰酸异丁基酯。混合物首先进一步在室温下搅拌和之后使其能够静止过夜。添加 100ml 乙醚后滤掉形成的沉淀和之后再用乙醚洗涤。因此获得 1.42g (理论的 19%) 初始数量的目标化合物。浓缩母液,并且残余物再次在乙醚中成浆并且过滤。用乙醚洗涤和在真空中干燥后,还剩余 5.62g (理论的 77%) 目标化合物。

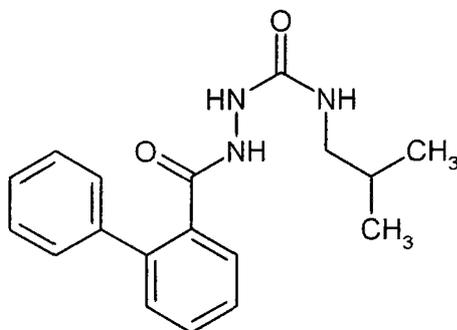
[0654] LC/MS[方法 5]: $R_t = 1.78\text{min}$

[0655] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6): $\delta = 0.83(\text{d}, 6\text{H}), 2.85(\text{t}, 2\text{H}), 6.56(\text{br. t}, 1\text{H}), 7.46(\text{t}, 1\text{H}), 7.77(\text{d}, 1\text{H}), 7.82(\text{s}, 1\text{H}), 7.88(\text{d}, 1\text{H}), 8.07(\text{s}, 1\text{H}), 10.22(\text{s}, 1\text{H})$.

[0656] 实施例 33A

[0657] 2-(2-苯基苯甲酰基)-N-异丁基氨基脒

[0658]



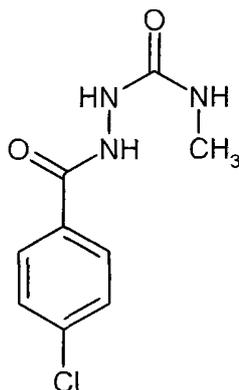
[0659] 在室温下,在 10ml 四氢呋喃中放入 1.00g (4.71mmol) 2-苯基苯甲酰肼。伴随搅拌迅速地滴加溶于 2ml 四氢呋喃中的 0.51g (5.15mmol) 异氰酸异丁基酯。混合物首先进一步在室温下搅拌和之后使其静止过夜。添加等体积的乙醚和 10ml 环己烷导致少量固体的分离,其被滤掉并丢弃。浓缩滤液产生 1.53g (大约理论的 100%) 轻微 THF-润湿的产物,其进一步按原样使用。

[0660] LC/MS[方法 8]: $R_t = 2.1\text{min}$ 。

[0661] 实施例 34A

[0662] 2-(4-氯苯甲酰基)-N-甲基氨基脒

[0663]



[0664] 先后向在 15ml 二氯甲烷中的 500mg (2.93mmol) 4-氯苯甲酰肼中加入 575mg (2.93mmol) 甲基氨基甲酸 4-硝基苯基酯和 417mg (3.22mmol) N,N-二异丙基乙基胺并且混合物在室温下搅拌过夜。浓缩, 残余物通过制备 HPLC [方法 9] 提纯并且因此获得 410mg (理论的 61%) 目标化合物。

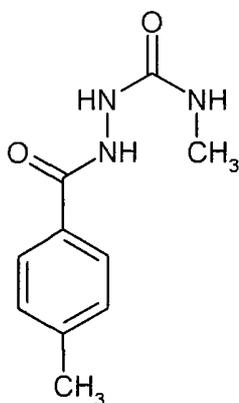
[0665] LC/MS [方法 5]: $R_t = 1.24\text{min}$

[0666] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6): $\delta = 2.57$ (d, 3H), 6.45 (br. d, 1H), 7.56, 7.58 (AA' BB' 体系的 AA' 部分, 2H), 7.89 (br. s, 1H), 7.89, 7.91 (AA' BB' 体系的 BB' 部分, 2H), 10.19 (s, 1H).

[0667] 实施例 35A

[0668] N-甲基-2-(4-甲基苯甲酰基)-氨基脒

[0669]



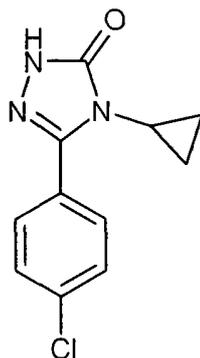
[0670] 向在 15ml 二氯甲烷中的 500mg (3.33mmol) 4-甲基苯甲酰肼中加入 653mg (3.33mmol) 甲基氨基甲酸 4-硝基苯基酯和 473mg (3.22mmol) N,N-二异丙基乙基胺并且混合物在室温下搅拌过夜。通过过滤回收形成的沉淀, 用乙醚洗涤并且在真空中干燥。因此获得 602mg (理论的 87%) 目标化合物。

[0671] LC/MS [方法 7]: $R_t = 0.94\text{min}$ 。

[0672] 实施例 36A

[0673] 5-(4-氯苯基)-4-环丙基-2,4-二氢-3H-1,2,4-三唑-3-酮

[0674]



[0675] 在回流下在 60ml 2N 含水的氢氧化钠中加热 14.65g (57.7mmol) 来自实施例 2A 的 2-(4-氯苯甲酰基)-N-环丙基氨基脒过夜。冷却后,混合物用 2N 盐酸酸化到 pH1 并且用乙酸乙酯提取。有机相通过硫酸钠干燥,过滤并且浓缩。残余物用二氯甲烷搅拌,并且滤掉产生的沉淀,之后用二氯甲烷洗涤并且在真空中干燥。因此获得 10.9g (理论的 69%) 目标化合物。

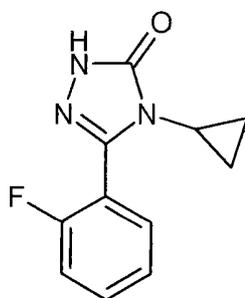
[0676] LC/MS[方法 7]: $R_t = 1.57\text{min}$

[0677] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6): $\delta = 0.50-0.62$ (m, 2H), $0.79-0.93$ (m, 2H), 3.10 (dddd, 1H), $7.57, 7.59$ (AA' BB' 体系的 AA' 部分, 2H), $7.79, 7.81$ (AA' BB' 体系的 BB' 部分, 2H), 11.85 (s, 1H).

[0678] 实施例 37A

[0679] 4-环丙基-5-(2-氟苯基)-2,4-二氢-3H-1,2,4-三唑-3-酮

[0680]



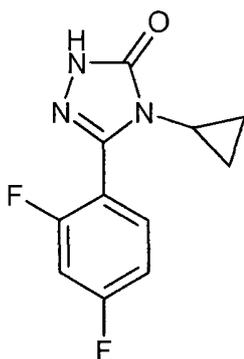
[0681] 在回流下在 3.75ml 2N 含水的氢氧化钠中加热 0.89g (3.75mmol) 来自实施例 3A 的 2-(2-氟苯甲酰基)-N-环丙基氨基脒大约 45 小时。为完成反应,进一步添加 5ml 6N 含水的氢氧化钠并且混合物再一次在回流下加热 6 小时。冷却后,伴随搅拌用 1N 盐酸酸化并且反应混合物用乙酸乙酯提取三次。合并的有机相通过硫酸镁干燥并且浓缩。因此获得 0.74g (理论的 73%) 目标化合物,其没有进一步提纯地进一步反应。

[0682] LC/MS[方法 4]: $R_t = 1.66\text{min}$ 。

[0683] 实施例 38A

[0684] 4-环丙基-5-(2,4-二氟苯基)-2,4-二氢-3H-1,2,4-三唑-3-酮

[0685]



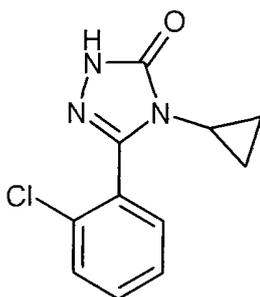
[0686] 在回流下在 4ml 4N 含水的氢氧化钠中加热 1.00g (3.92mmol) 来自实施例 5A 的 N-环丙基-2-(2,4-二氟苯甲酰基)-氨基脒 28 小时。冷却后,用 2N 酸化到大约 pH2 并且用水稀释和用乙酸乙基酯提取四次。合并的有机相通过硫酸镁干燥,过滤,浓缩和残余物在真空中干燥。因此获得 0.415g (理论的 31%) 目标化合物,其同样进一步反应。

[0687] LC/MS[方法 7]: $R_t = 1.38\text{min}$ 。

[0688] 实施例 39A

[0689] 5-(2-氯苯基)-4-环丙基-2,4-二氢-3H-1,2,4-三唑-3-酮

[0690]



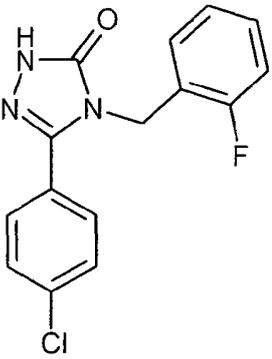
[0691] 在回流下在 30ml 3N 含水的氢氧化钠中加热 7.00g (27.6mmol) 来自实施例 10A 的 2-(2-氯苯甲酰基)-N-环丙基氨基脒大约 60 小时 (通过 LC/MS 分析转化率测试)。冷却后,用 1N 盐酸酸化并且混合物用乙酸乙基酯提取三次。合并的有机相用饱和的碳酸氢钠溶液两次,通过硫酸镁干燥,过滤并且浓缩。因此获得 3.32g (理论的 48%) 目标化合物。

[0692] LC/MS[方法 7]: $R_t = 1.38\text{min}$

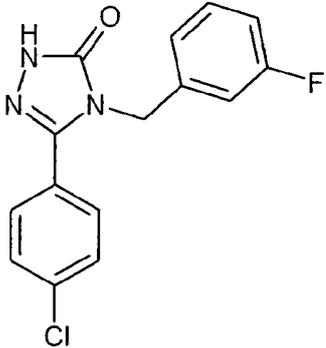
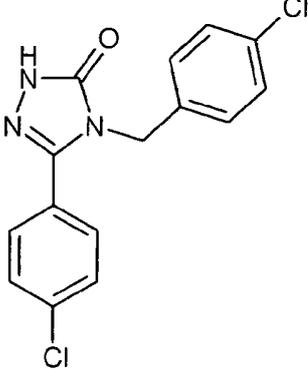
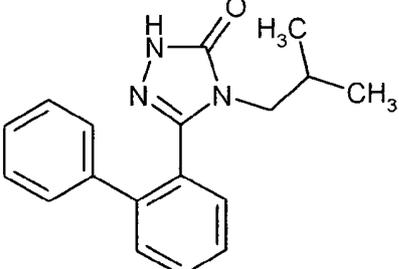
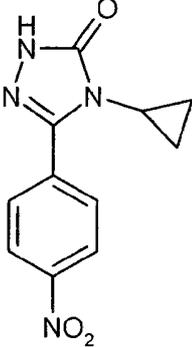
[0693] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): $\delta = 0.49-0.56$ (m, 2H), $0.60-0.67$ (m, 2H), 2.80 (dddd, 1H), $7.46-7.67$ (m, 4H), 11.86 (br. s, 1H).

[0694] 以下相同地获得:

[0695]

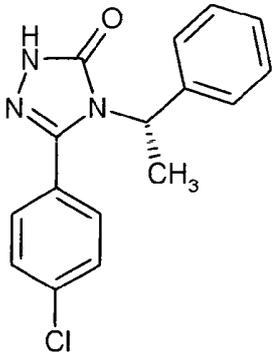
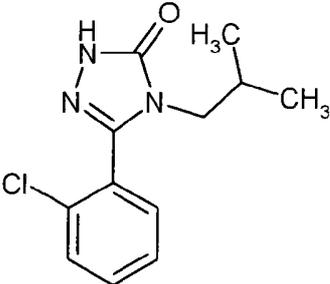
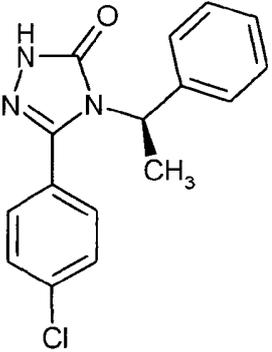
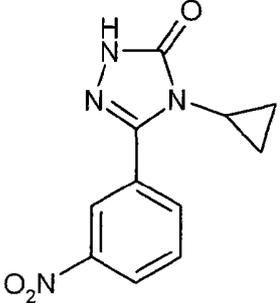
实施例号	结构	LC/MS R _t [方法]	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆)
40A		R _t = 1.97 min [7]	δ = 4.97 (s, 2H), 7.02 (t, 1H), 7.10 (t, 1H), 7.13 (t, 1H), 7.29 (q, 1H), 7.53 (AA'BB'体系的中心, 4H), 12.15 (s, 1H).

[0696]

实施例号	结构	LC/MS R _t [方法]	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆)
41A		R _t = 1.98 min [7]	δ = 4.94 (s, 2H), 6.90 (t, 1H), 7.08 (td, 1H), 7.35 (dt, 1H), 7.53 (AA'BB'体系的中心, 4H), 12.19 (s, 1H).
42A		R _t = 2.33 min [8]	
43A		R _t = 2.17 min [5]	
44A		R _t = 2.01 min [8]	

[0697] 通过制备 HPLC 另外提纯后相同地获得以下 [方法 9] :

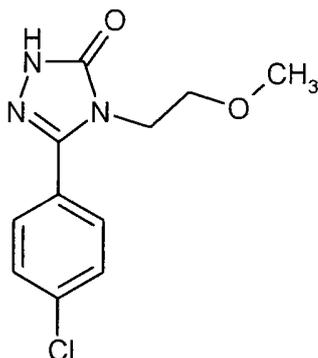
[0698]

实施例号	结构	LC/MS R _t [方法]	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆)
45A		R _t = 2.21 min [5]	δ = 1.76 (d, 3H), 5.19 (q, 1H), 7.18 - 7.36 (m, 5H), 7.36, 7.38 (AA'BB'体系的 AA'部分, 2H), 7.53, 7.55 (AA'BB'体系的 BB'部分, 2H), 12.00 (s, 1H).
46A		R _t = 1.70 min [7]	δ = 0.66 (d, 6H), 1.57 - 1.73 (m, 1H), 3.26 (d, 2H), 7.48 - 7.55 (m, 1H), 7.57 - 7.64 (m, 2H), 7.64 - 7.69 (m, 1H), 12.00 (s, 1H).
47A		R _t = 2.21 min [5]	
48A		R _t = 1.60 min [8]	

[0699] 实施例 49A

[0700] 5-(4-氯苯基)-4-(2-甲氧基乙基)-2,4-二氢-3H-1,2,4-三唑-3-酮

[0701]



[0702] 在回流下在 10ml 3N 含水的氢氧化钠中加热 1.28g (4.71mmol) 来自实施例 13A 的 2-(4-氯苯甲酰基)-N-(2-甲氧基乙基)-氨基脲过夜。冷却后, 伴随冰-冷却用 1N 盐酸酸化到大约 pH2.5 并且滤掉产生的沉淀和在真空中干燥。因此获得 1.09g (理论的 92%) 目标化合物, 其没有进一步提纯地反应。

[0703] LC/MS [方法 7]: $R_t = 1.53\text{min}$

[0704] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6): $\delta = 3.11(\text{s}, 3\text{H}), 3.45(\text{t}, 2\text{H}), 3.83(\text{t}, 2\text{H}), 7.58, 7.60(\text{AA}' \text{ BB}' \text{ 体系的 AA}' \text{ 部分}, 2\text{H}), 7.70, 7.72(\text{AA}' \text{ BB}' \text{ 体系的 BB}' \text{ 部分}, 2\text{H}), 11.98(\text{s}, 1\text{H})$.

[0705] 相同地获得以下:

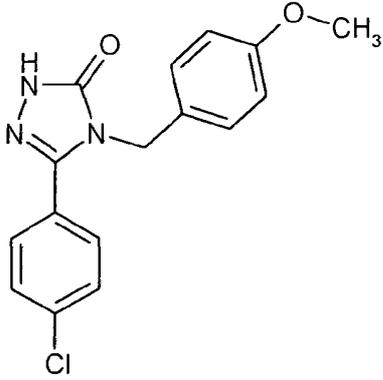
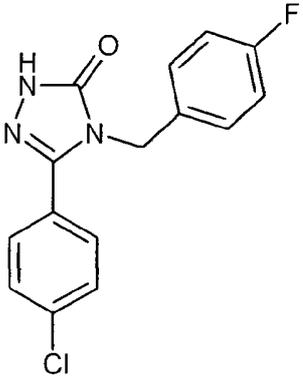
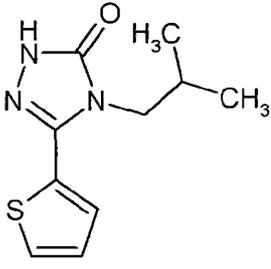
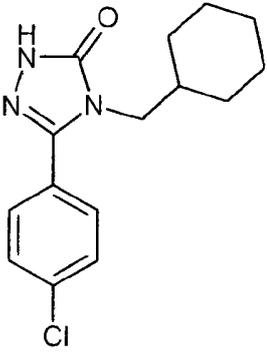
[0706]

实施例号	结构	LC/MS R_t [方法]	$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6)
50A		$R_t = 1.61 \text{ min}$ [8]	$\delta = 0.48 - 0.62 (\text{m}, 2\text{H}), 0.77 - 0.91 (\text{m}, 2\text{H}), 3.08 (\text{dddd}, 1\text{H}), 7.35 (\text{t}, 2\text{H}), 7.81 (\text{dd}, 2\text{H}), 11.77 (\text{s}, 1\text{H})$.

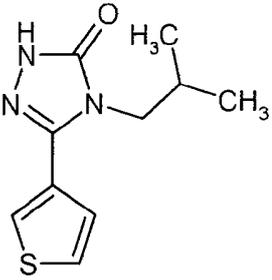
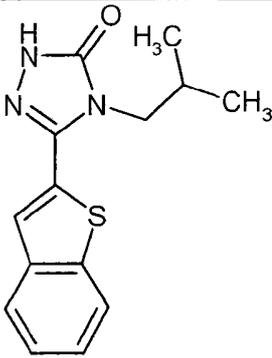
[0707]

实施例号	结构	LC/MS R _t [方法]	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆)
51A		R _t = 1.94 min [8]	δ = 0.51 - 0.64 (m, 2H), 0.80 - 0.95 (m, 2H), 3.15 (dddd, 1H), 7.87, 7.89 (AA'BB'体系的 AA'部分, 2H), 8.01, 8.03 (AA'BB'体系的 BB'部分, 2H), 11.99 (s, 1H).
52A		R _t = 2.27 min [4]	δ = 0.68 (d, 6H), 1.58 - 1.73 (m, 1H), 3.55 (d, 2H), 7.60, 7.62 (AA'BB'体系的 AA'部分, 2H), 7.72, 7.74 (AA'BB'体系的 BB'部分), 11.96 (s, 1H).
53A		R _t = 1.88 min [7]	δ = 0.69 (d, 6H), 1.57 - 1.73 (m, 1H), 3.55 (d, 2H), 7.49 (t, 1H), 7.67 (br. d, 1H), 7.74 (br. d, 1H), 7.85 (t, 1H), 11.98 (br. s, 1H).
54A		R _t = 1.75 min [7]	δ = 0.68 (d, 6H), 1.57 - 1.73 (m, 1H), 3.24 (d, 2H), 7.48 - 7.61 (m, 3H), 7.77 - 7.85 (m, 1H), 11.90 (s, 1H).

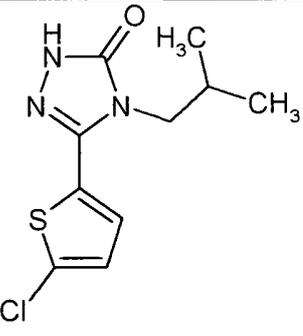
[0708]

实施例号	结构	LC/MS R _t [方法]	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆)
55A		R _t = 2.10 min [5]	δ = 3.69 (s, 3H), 4.86 (s, 2H), 6.83, 6.85 (AA'BB'体系的 AA'部分, 2H), 6.96, 6.99 (AA'BB'体系的 BB'部分, 2H), 7.54 (AA'BB'体系的中心, 4H), 12.11 (br. s, 1H).
56A		R _t = 2.22 min [8]	δ = 4.91 (s, 2H), 7.07 - 7.16 (m, 4H), 7.53 (s, 4H), 12.16 (br. s, 1H).
57A		R _t = 1.56 min [7]	δ = 0.80 (d, 6H), 1.79 - 1.94 (m, 1H), 3.64 (d, 2H), 7.21 (dd, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.75 (d, 1H), 11.96 (s, 1H).
58A		R _t = 2.18 min [7]	

[0709]

实施例号	结构	LC/MS R _t [方法]	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆)
59A		R _t = 1.54 min [7]	
60A		R _t = 2.14 min [5]	

[0710] 通过制备 HPLC 另外提纯后相同地获得以下 [方法 12]：

实施例号	结构	LC/MS R _t [方法]
61A		R _t = 1.88 min [7]

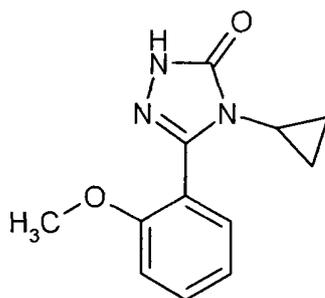
[0712]

实施例号	结构	LC/MS R _t [方法]
62A		R _t = 2.45 min [8]

[0713] 实施例 63A

[0714] 4-环丙基-5-(2-甲氧基苯基)-2,4-二氢-3H-1,2,4-三唑-3-酮

[0715]



[0716] 700mg(2.81mmol) 来自实施例 14A 的 N-环丙基-2-(2-甲氧基苯甲酰基)-氨基脒在 10ml 3N 含水的氢氧化钠中在回流下加热过夜。冷却后,用稀盐酸酸化到 pH5-6,并且浓缩混合物和残余物用制备 HPLC 提纯 [方法 12]。因此获得 240mg(理论的 37%) 目标化合物。

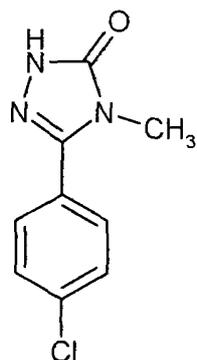
[0717] LC/MS[方法 5]:R_t = 1.49min

[0718] ¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆): δ = 0.37-0.50(m, 2H), 0.53-0.67(m, 2H), 2.76(dddd, 1H), 3.84(s, 3H), 7.05(t, 1H), 7.17(t, 1H), 7.34(dd, 1H), 7.53(ddd, 1H), 大约 11.5-12(宽, 1H)。

[0719] 实施例 64A

[0720] 5-(4-氯苯基)-4-甲基-2,4-二氢-3H-1,2,4-三唑-3-酮

[0721]



[0722] 400mg (1.78mmol) 来自实施例 34A 的 2-(4-氯苯甲酰基)-N-甲基氨基脒在 7ml 3N 含水的氢氧化钠中在回流下加热过夜。冷却后,用柠檬酸水溶液调节到 pH 大约 11 并且滤掉产生的沉淀,用水洗涤和在真空中干燥。因此获得 350mg (理论的 95%) 目标化合物。

[0723] LC/MS [方法 7]: $R_t = 1.39\text{min}$

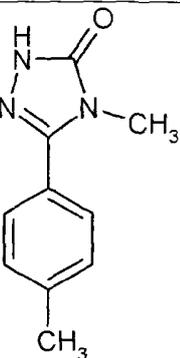
[0724] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6): $\delta = 3.24(\text{s}, 3\text{H}), 7.59, 7.61(\text{AA}' \text{ BB}' \text{ 体系的 AA}' \text{ 部分}, 2\text{H}), 7.71, 7.73(\text{AA}' \text{ BB}' \text{ 体系的 BB}' \text{ 部分}, 2\text{H}), 11.96(\text{s}, 1\text{H})$.

[0725] 相同地获得以下:

[0726]

实施例号	结构	LC/MS R_t [方法]	$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6)
65A		$R_t = 1.55 \text{ min}$ [7]	$\delta = 1.08 (\text{t}, 3\text{H}), 3.70 (\text{q}, 2\text{H}), 7.60, 7.62 (\text{AA}'\text{BB}' \text{ 体系的 AA}' \text{ 部分}, 2\text{H}), 7.66, 7.68 (\text{AA}'\text{BB}' \text{ 体系的 BB}' \text{ 部分}, 2\text{H}), 11.95 (\text{s}, 1\text{H})$.
66A		$R_t = 1.53 \text{ min}$ [8]	

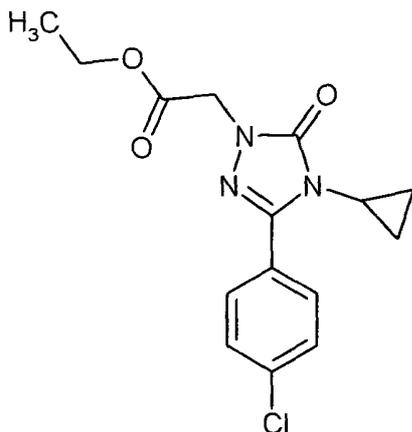
[0727]

实施例号	结构	LC/MS R _t [方法]	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆)
67A		R _t = 1.30 min [7]	

[0728] 实施例 68A

[0729] [3-(4-氯苯基)-4-环丙基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]乙酸乙基酯

[0730]



[0731] 向在 10ml 乙腈中的 500mg (2.12mmol) 来自实施例 36A 的 5-(4-氯苯基)-4-环丙基-2,4-二氢-3H-1,2,4-三唑-3-酮和 260mg (2.12mmol) 氯乙酸乙基酯中添加 586mg (4.24mmol) 碳酸钾并且混合物在回流下伴随搅拌加热 2 小时。之后浓缩,在水中吸收的残余物用二氯甲烷提取,有机相通过硫酸钠干燥和再一次浓缩。通过在硅胶上的快速层析法(洗脱液:首先二氯甲烷,然后二氯甲烷/甲醇 100 : 1)提纯后获得 448mg(理论的 66%)目标化合物。

[0732] MS[CIpos]: m/z = 339 (M+NH₄)⁺, 322 (M+H)⁺

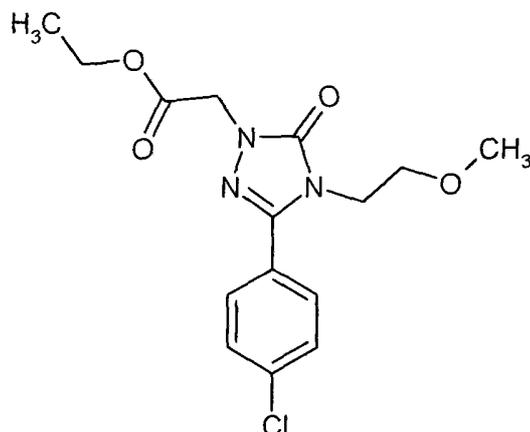
[0733] ¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆): δ = 0.50-0.64(m, 2H), 0.83-0.97(m, 2H), 1.21(t, 3H), 3.21(dddd, 1H), 4.15(q, 2H), 4.62(s, 2H), 7.59, 7.61(AA' BB' 体系的 AA' 部分, 2H), 7.81, 7.83(AA' BB' 体系的 BB' 部分, 2H)。

[0734] 实施例 69A

[0735] [3-(4-氯苯基)-4-(2-甲氧基乙基)-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]

乙酸乙基酯

[0736]



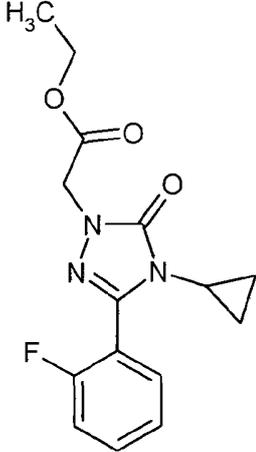
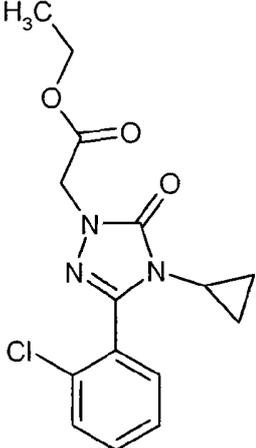
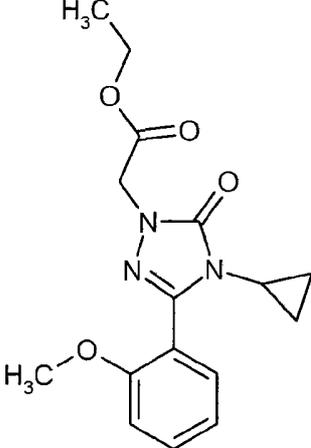
[0737] 向在 20ml 乙腈中的 1.09g (4.30mmol) 来自实施例 49A 的 5-(4-氯苯基)-4-(2-甲氧基乙基)-2,4-二氢-3H-1,2,4-三唑-3-酮和 1.19g (8.59mmol) 碳酸钾中添加 527mg (4.30mmol) 氯乙酸乙基酯并且混合物在回流下伴随搅拌加热 3 小时。产生的粗产物通过制备 HPLC 提纯 [方法 9] 后获得 810mg (理论的 42%) 目标化合物。

[0738] LC/MS [方法 5]: $R_t = 2.16\text{min}$

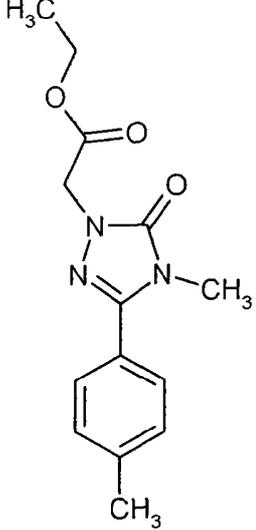
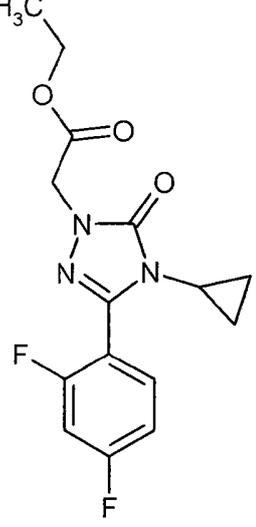
[0739] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6): $\delta = 1.21(\text{t}, 3\text{H}), 3.11(\text{s}, 3\text{H}), 3.47(\text{t}, 2\text{H}), 3.89(\text{t}, 2\text{H}), 4.16(\text{q}, 2\text{H}), 4.67(\text{s}, 2\text{H}), 7.60, 7.63(\text{AA}' \text{ BB}' \text{ 体系的 AA}' \text{ 部分}, 2\text{H}), 7.72, 7.74(\text{AA}' \text{ BB}' \text{ 体系的 BB}' \text{ 部分}, 2\text{H})$.

[0740] 通过制备 HPLC 提纯 [方法 11] 后相同地获得以下:

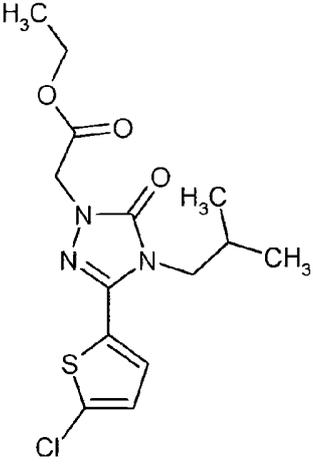
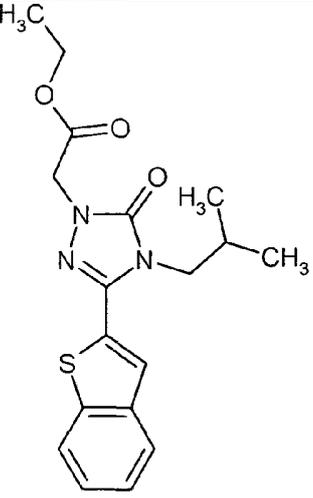
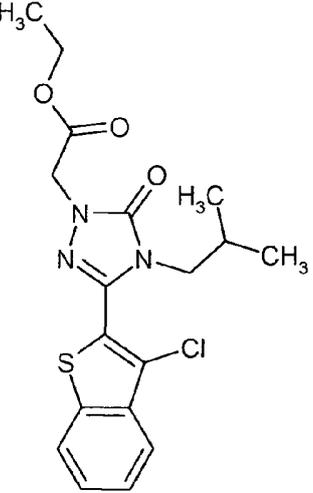
[0741]

实施例号	结构	LC/MS 或者 HPLC, MS R _t [方法]	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆)
70A		R _t = 1.74 min [7]	δ = 0.45 - 0.68 (m, 2H), 0.68 - 0.82 (m, 2H), 1.21 (t, 3H), 2.92 - 3.00 (m, 1H), 4.15 (q, 2H), 4.63 (s, 2H), 7.35 - 7.47 (m, 2H), 7.59 - 7.69 (m, 2H).
71A		R _t = 1.84 min [7]	δ = 0.48 - 0.61 (m, 2H), 0.61 - 0.75 (m, 2H), 1.21 (t, 3H), 2.90 (dddd, 1H), 4.15 (q, 2H), 4.62 (s, 2H), 7.49 - 7.55 (m, 1H), 7.58 - 7.70 (m, 3H).
72A		HPLC [2]: R _t = 4.04 min; MS [ESIpos]: m/z = 318 (M+H) ⁺	δ = 0.38 - 0.52 (m, 2H), 0.58 - 0.72 (m, 2H), 1.21 (t, 3H), 2.86 (dddd, 1H), 3.86 (s, 3H), 4.15 (q, 2H), 4.58 (s, 2H), 7.06 (t, 1H), 7.19 (d, 1H), 7.33 (dd, 1H), 7.56 (ddd, 1H).

[0742]

实施例号	结构	LC/MS 或者 HPLC, MS R _t [方法]	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆)
73A		HPLC [1]: R _t = 4.11 min; MS [CIpos]: m/z = 293 (M+NH ₄) ⁺ , 276 (M+H) ⁺	δ = 1.21 (t, 3H), 2.38 (s, 3H), 3.30 (s, 3H), 4.16 (q, 2H), 4.65 (s, 2H), 7.35, 7.37 (AA'BB'体系的 AA'部分, 2H), 7.58, 7.60 (AA'BB'体系的 BB'部分, 2H).
74A		R _t = 1.83 min [7]	

[0743] 通过制备 HPLC 提纯 [方法 12] 后相同地获得以下：

实施例号	结构	LC/MS R _t [方法]
75A		R _t = 2.36 min [7]
76A		R _t = 2.43 min [7]
77A		R _t = 2.56 min [7]

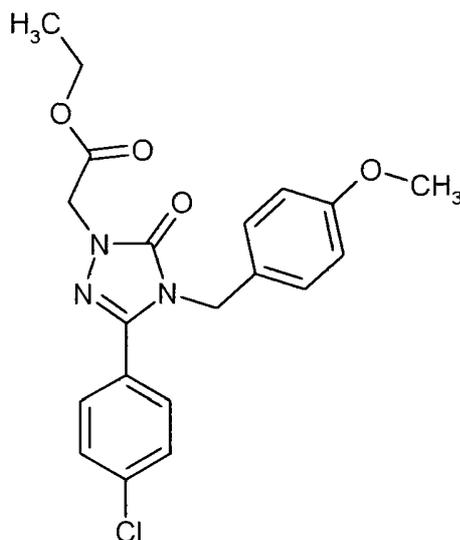
[0744]

[0745] 实施例 78A

[0746] [3-(4-氯苯基)-4-(4-甲氧基苯基甲基)-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三

唑-1-基]乙酸乙基酯

[0747]



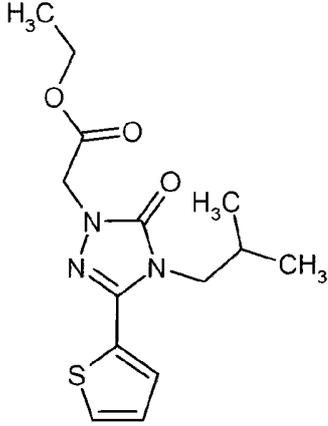
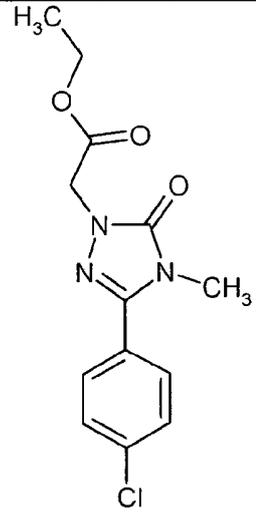
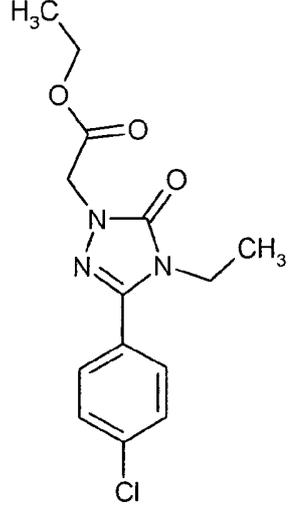
[0748] 向在 60ml 乙腈中的 2.90g (9.18mmol) 来自实施例 55A 的 5-(4-氯苯基)-4-(4-甲氧基苯基甲基)-2,4-二氢-3H-1,2,4-三唑-3-酮和 1.13g (9.18mmol) 氯乙酸乙基酯中添加 2.54g (18.4mmol) 碳酸钾并且混合物在回流下伴随搅拌加热过夜。之后浓缩,残余物在乙酸乙基酯和水之间分配并且含水相再用乙酸乙基酯提取三次。通过蒸发合并并且通过硫酸镁干燥的有机相,获得 3.58g (理论的 97%) 目标化合物。

[0749] LC/MS [方法 8]: $R_t = 2.54\text{min}$

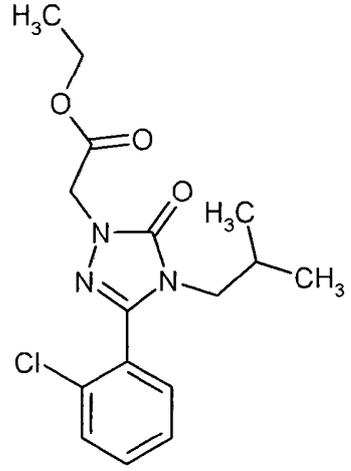
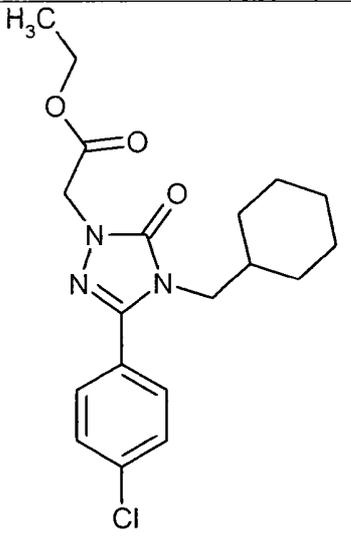
[0750] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6): $\delta = 1.22(\text{t}, 3\text{H}), 3.70(\text{s}, 3\text{H}), 4.18(\text{q}, 2\text{H}), 4.73(\text{s}, 2\text{H}), 4.94(\text{s}, 2\text{H}), 6.83, 6.85(\text{AA}' \text{ BB}' \text{ 体系的 AA}' \text{ 部分}, 2\text{H}), 6.97, 6.99(\text{AA}' \text{ BB}' \text{ 体系的 BB}' \text{ 部分}, 2\text{H}), 7.55(\text{AA}' \text{ BB}' \text{ 体系的中心}, 4\text{H})$.

[0751] 相同地获得以下:

[0752]

实施例号	结构	LC/MS R _t [方法]	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆)
79A		R _t = 3.51 min [3]	δ = 0.81 (d, 6H), 1.20 (t, 3H), 1.80 - 1.95 (m, 1H), 3.71 (d, 2H), 4.15 (q, 2H), 4.67 (s, 2H), 7.24 (dd, 1H), 7.62 (d, 1H), 7.80 (d, 1H).
80A		R _t = 1.84 min [7]	
81A		R _t = 1.98 min [7]	

[0753]

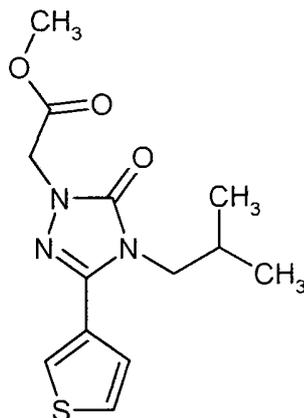
实施例号	结构	LC/MS R _t [方法]	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆)
82A		R _t = 2.13 min [7]	
83A		R _t = 2.80 min [5]	

[0754] 通过制备 HPLC 另外提纯 [方法 12] 后相同地获得以下：

[0755] 实施例 84A

[0756] [4-异丁基-5-氧代-3-(3-噻吩基)-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]乙酸甲酯

[0757]

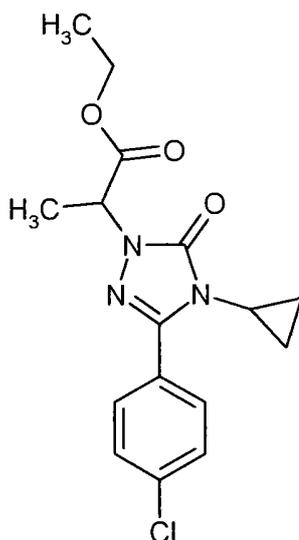


[0758] LC/MS[方法 8]: $R_t = 2.06\text{min}$ 。

[0759] 实施例 85A

[0760] 消旋-2-[3-(4-氯苯基)-4-环丙基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]丙酸乙基酯

[0761]



[0762] 向在 5ml 乙腈中的 500mg(2.12mmol) 来自实施例 36A 的 5-(4-氯苯基)-4-环丙基-2,4-二氢-3H-1,2,4-三唑-3-酮中添加 384mg(2.12mmol) 2-溴丙酸乙基酯和 1.38g(4.24mmol) 碳酸铯并且反应混合物在 85℃ 下加热过夜。之后在真空中浓缩,在水和二氯甲烷之间分配残余物,并且分离的有机相通过硫酸钠干燥和再次蒸发。通过在硅胶上的快速层析法(洗脱液:首先二氯甲烷,然后二氯甲烷/甲醇 200:1)提纯残余物后,获得 729mg(理论的 97%) 目标化合物。

[0763] HPLC[方法 2]: $R_t = 4.47\text{min}$

[0764] MS[CIpos]: $m/z = 353 (M+NH_4)^+, 336 (M+H)^+$

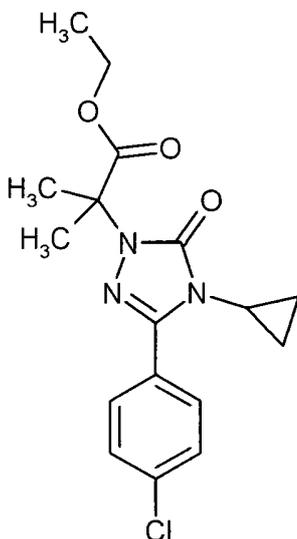
[0765] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): $\delta = 0.49-0.65(\text{m}, 2\text{H}), 0.84-0.96(\text{m}, 2\text{H}), 1.16(\text{t}, 3\text{H}), 1.56(\text{d}, 3\text{H}), 3.21(\text{dddd}, 1\text{H}), 4.12(\text{q}, 2\text{H}), 4.94(\text{q}, 1\text{H}), 7.59, 7.61(\text{AA}' \text{ BB}' \text{ 体系的 AA}' \text{ 部分}, 2\text{H}), 7.81, 7.83(\text{AA}' \text{ BB}' \text{ 体系的 BB}' \text{ 部分}, 2\text{H})$ 。

[0766] 通过制备 HPLC 另外提纯后相同地获得以下：

[0767] 实施例 86A

[0768] 2-[3-(4-氯苯基)-4-环丙基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]-2-甲基-丙酸乙基酯

[0769]



[0770] HPLC[方法 2] : $R_t = 4.75\text{min}$

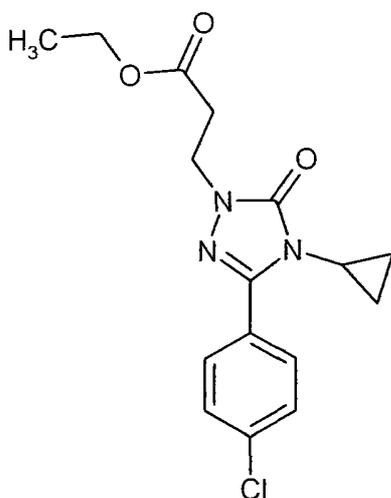
[0771] MS[CIpos] : $m/z = 367 (M+NH_4)^+, 350 (M+H)^+$

[0772] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) : $\delta = 0.48-0.61$ (m, 2H), $0.82-0.96$ (m, 2H), 1.15 (t, 3H), 1.64 (s, 6H), 3.17 (dddd, 1H), 4.12 (q, 2H), $7.59, 7.61$ (AA' BB' 体系的 AA' 部分, 2H), $7.81, 7.84$ (AA' BB' 体系的 BB' 部分, 2H).

[0773] 实施例 87A

[0774] 3-[3-(4-氯苯基)-4-环丙基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]丙酸乙基酯

[0775]



[0776] 向在 5ml 乙腈中的 500mg(2.12mmol) 来自实施例 36A 的 5-(4-氯苯基)-4-环丙基-2,4-二氢-3H-1,2,4-三唑-3-酮中添加 290mg(2.12mmol) 3-氯丙酸乙基酯和 586mg(4.24mmol) 碳酸钾并且反应混合物在 85°C 下加热过夜。添加 1.38g(4.24mmol) 碳酸铯和一刮勺尖碘化钾, 并且混合物在 85°C 下再搅拌 4 小时。之后在真空中浓缩, 在水和二氯甲烷之间分配残余物, 并且分离的有机相通过硫酸钠干燥和再次蒸发。通过在硅胶上的快速层析法(洗脱液: 首先二氯甲烷, 然后二氯甲烷/甲醇 100 : 1) 提纯残余物后, 获得 580mg(理论的 80%) 目标化合物。

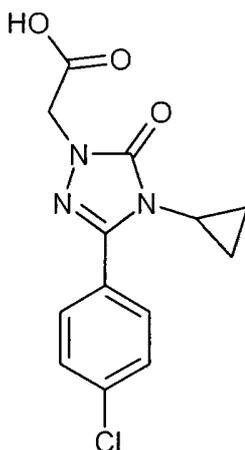
[0777] HPLC[方法 2]: $R_t = 4.18\text{min}$

[0778] MS[ESIpos]: $m/z = 336 (M+H)^+$

[0779] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6): $\delta = 0.50-0.63(\text{m}, 2\text{H}), 0.81-0.95(\text{m}, 2\text{H}), 1.15(\text{t}, 3\text{H}), 3.15(\text{dddd}, 1\text{H}), 2.72(\text{t}, 2\text{H}), 3.96(\text{t}, 2\text{H}), 4.05(\text{q}, 2\text{H}), 7.58, 7.60(\text{AA}' \text{ BB}' \text{ 体系的 AA}' \text{ 部分}, 2\text{H}), 7.78, 7.80(\text{AA}' \text{ BB}' \text{ 体系的 BB}' \text{ 部分}, 2\text{H})$.

[0780] 实施例 88A

[0781] [[3-(4-氯苯基)-4-环丙基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]乙酸
[0782]



[0783] 方法 A:

[0784] 在 12ml 甲醇中放入 4.84g(15.0mmol) 来自实施例 69A 的 [3-(4-氯苯基)-4-环丙基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]-乙酸乙基酯并且在室温下用 4ml 20% 含水的氢氧化钾搅拌 2 小时。浓缩并且用 2N 盐酸调节到大约 pH1。滤掉沉淀固体, 用水和二氯甲烷洗涤和之后在真空中干燥。因此获得 4.06g(理论的 95%) 目标化合物。

[0785] MS[ESIpos]: $m/z = 294 (M+H)^+$; [ESIneg]: $m/z = 292 (M-H)^-$

[0786] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6): $\delta = 0.50-0.64(\text{m}, 2\text{H}), 0.82-0.97(\text{m}, 2\text{H}), 3.20(\text{dddd}, 1\text{H}), 4.47(\text{s}, 2\text{H}), 7.58, 7.61(\text{AA}' \text{ BB}' \text{ 体系的 AA}' \text{ 部分}, 2\text{H}), 7.81, 7.83(\text{AA}' \text{ BB}' \text{ 体系的 BB}' \text{ 部分}, 2\text{H})$.

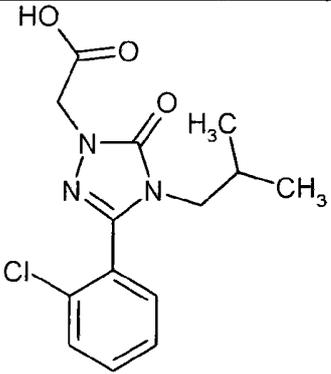
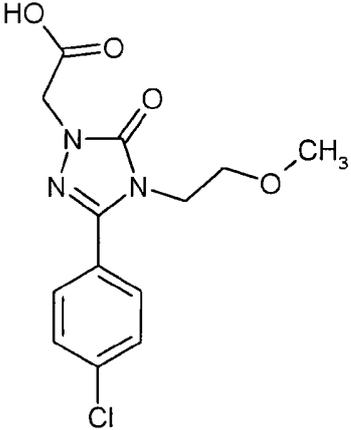
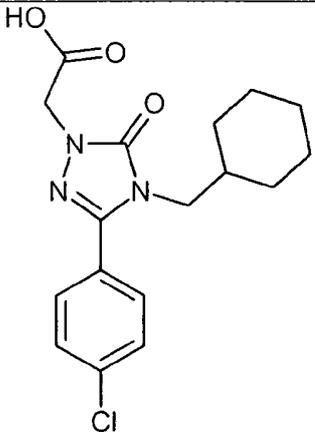
[0787] 方法 B:

[0788] 向在 14.6ml 乙腈中的 700mg(2.97mmol) 来自实施例 49A 的 5-(4-氯-苯基)-4-环丙基-2,4-二氢-3H-1,2,4-三唑-3-酮和 821mg(5.94mmol) 碳酸钾中添加 364mg(2.97mmol) 氯乙酸乙基酯并且混合物伴随搅拌在回流下加热 3 小时。之后浓缩, 在

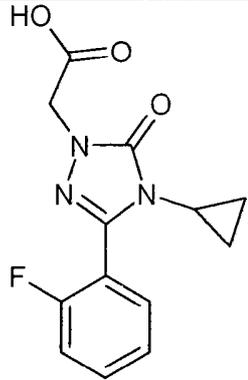
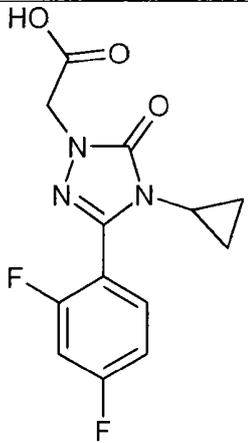
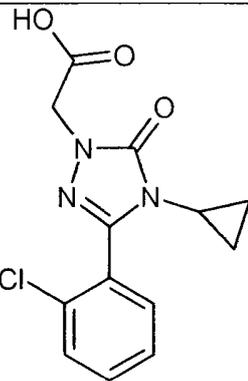
10ml 甲醇中吸收,添加 1ml 20% 含水的氢氧化钾,并且混合物在室温下搅拌 4 小时。为了后处理,反应混合物用水稀释,用 2N 盐酸酸化到大约 pH3 和之后用乙酸乙酯提取五次。合并的有机相通过硫酸镁干燥和浓缩。因此获得 684mg (理论的 79%) 目标化合物。

[0789] 对于实施例 88A/ 方法 A 相同地获得以下:

[0790]

实施例号	结构	LC/MS R _t [方法]	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆)
89A		R _t = 2.01 min [4]	δ = 0.68 (d, 6H), 1.59 - 1.74 (m, 1H), 4.55 (s, 2H), 7.50 - 7.56 (m, 1H), 7.57 - 7.71 (m, 3H), 13.09 (br. s, 1H).
90A		R _t = 1.52 min [7]	δ = 3.11 (s, 3H), 3.47 (t, 2H), 3.89 (t, 2H), 4.54 (s, 2H), 7.60, 7.62 (AA'BB'体系的 AA'部分, 2H), 7.72, 7.75 (AA'BB'体系的 BB'部分, 2H), 13.13 (br. s, 1H).
91A		R _t = 2.16 min [7]	δ = 0.67 - 0.80 (m, 2H), 0.93 - 1.10 (m, 3H), 1.35 - 1.63 (m, 6H), 3.64 (d, 2H), 4.55 (s, 2H), 7.60, 7.63 (AA'BB'体系的 AA'部分, 2H), 7.69, 7.71 (AA'BB'体系的 BB'部分, 2H), 13.11 (br. s, 1H).

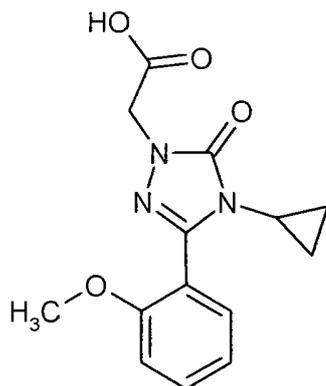
[0791]

实施例号	结构	LC/MS R _t [方法]	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆)
92A		R _t = 1.44 min [5]	
93A		R _t = 1.64 min [4]	
94A		R _t = 1.65 min [4]	

[0792] 实施例 95A

[0793] [4-环丙基-3-(2-甲氧基苯基)-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]乙酸

[0794]



[0795] 在 0.3ml 甲醇中放入 140mg (0.44mmol) 来自实施例 72A 的 [4-环丙基-3-(2-甲氧基苯基)-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基] 乙酸乙基酯并且在室温下用 0.12ml 20% 含水的氢氧化钾搅拌过夜。之后浓缩并且用 1N 盐酸调节到大约 pH1。滤掉沉淀固体，用乙醚洗涤和之后在真空中干燥。因此获得 81mg (理论的 63%) 目标化合物。

[0796] HPLC [方法 1] : $R_t = 3.61\text{min}$

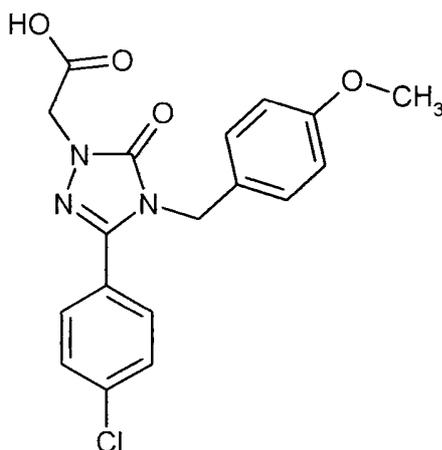
[0797] MS [ESIpos] : $m/z = 290 (M+H)^+$; [ESI neg] : $m/z = 288 (M-H)^-$

[0798] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) : $\delta = 0.38-0.51$ (m, 2H), 0.57-0.72 (m, 2H), 2.86 (dddd, 1H), 3.86 (s, 3H), 4.46 (s, 2H), 7.06 (t, 1H), 7.19 (d, 1H), 7.33 (d, 1H), 7.55 (t, 1H), 13.07 (br. s, 1H).

[0799] 实施例 96A

[0800] [3-(4-氯苯基)-4-(4-甲氧基苯基甲基)-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基] 乙酸

[0801]



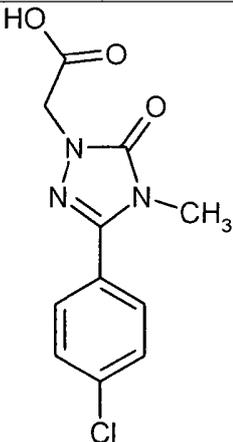
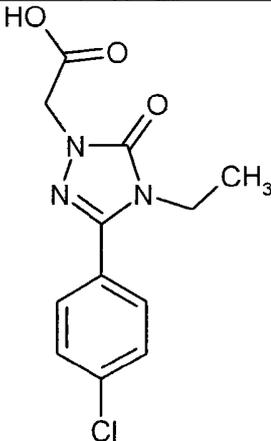
[0802] 在 40ml 甲醇中放入 3.58g (8.91mmol) 来自实施例 78A 的 [3-(4-氯苯基)-4-(4-甲氧基苯基甲基)-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基] 乙酸乙基酯并且在室温下用 4ml 的 20% 含水的氢氧化钾搅拌过夜。用 1N 盐酸调节到 pH6 并且通过制备 HPLC 提纯 [方法 12]。因此获得 2.71g (理论的 81%) 目标化合物。

[0803] LC/MS [方法 5] : $R_t = 1.94\text{min}$

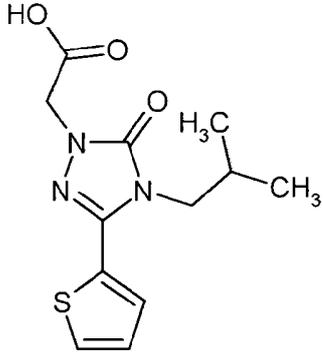
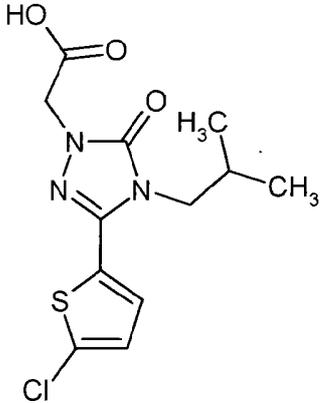
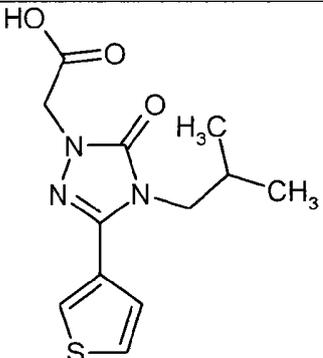
[0804] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) : $\delta = 3.70$ (s, 3H), 4.60 (s, 2H), 4.93 (s, 2H), 6.83, 6.85 (AA' BB' 体系的 AA' 部分, 2H), 6.98, 7.00 (AA' BB' 体系的 BB' 部分, 2H), 7.56 (AA' BB' 体系的中心, 4H), 13.19 (br. s, 1H).

[0805] 相同地获得以下:

[0806]

实施例号	结构	LC/MS R_t [方法]	$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6)
97A		$R_t = 1.56$ min [5]	$\delta = 3.29$ (s, 3H), 3.91 (s, 2H), 7.58, 7.60 (AA'BB' 体系的 AA' 部分, 2H), 7.71, 7.73 (AA'BB' 体系的 BB' 部分, 2H).
98A		$R_t = 1.69$ min [5]	$\delta = 1.11$ (t, 3H), 3.75 (q, 2H), 3.92 (s, 2H), 7.59, 7.61 (AA'BB' 体系的 AA' 部分, 2H), 7.65, 7.67 (AA'BB' 体系的 BB' 部分, 2H).

[0807]

实施例号	结构	LC/MS R _t [方法]	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆)
99A		R _t = 1.55 min [7]	δ = 0.81 (d, 6H), 1.76 - 1.93 (m, 1H), 3.66 (d, 2H), 3.91 (s, 2H), 7.20 (dd, 1H), 7.52 (dd, 1H), 7.72 (dd, 1H).
100A		R _t = 2.32 min [8]	
101A		R _t = 1.72 min [5]	

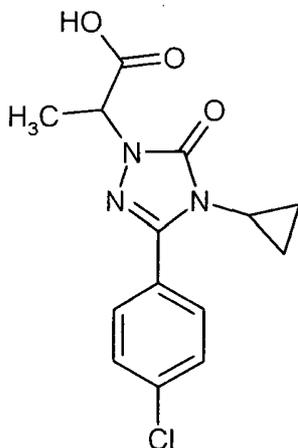
[0808]

[0814] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) : $\delta = 0.52-0.66$ (m, 2H), 0.82-0.97 (m, 2H), 3.25 (dddd, 1H), 7.56 (t, 1H), 7.62 (br. d, 1H), 7.77 (d, 1H), 7.83 (br. s, 1H), 13.17 (br. s, 1H).

[0815] 实施例 105A

[0816] 消旋-2-[3-(4-氯苯基)-4-环丙基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]丙酸

[0817]



[0818] 在 8ml 甲醇中放入 630mg (1.88mmol) 来自实施例 85A 的消旋-2-[3-(4-氯苯基)-4-环丙基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]丙酸乙基酯并且用 4ml 20% 含水的氢氧化钾处理和室温下搅拌 2 小时。在真空中除去甲醇,用 2N 盐酸酸化含水的残余物,用二氯甲烷提取,并且有机相通过硫酸钠干燥和在真空中蒸发。因此获得 463mg (理论的 80%) 目标化合物。

[0819] HPLC [方法 2] : $R_t = 3.96\text{min}$

[0820] MS [ESIpos] : $m/z = 307$ (M+H) $^+$

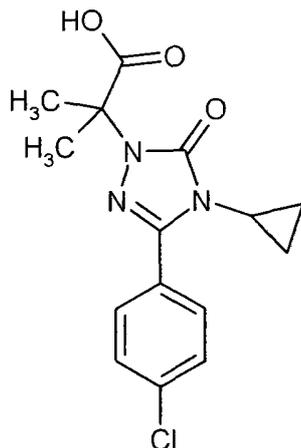
[0821] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) : $\delta = 0.47-0.68$ (m, 2H), 0.82-0.97 (m, 2H), 1.54 (d, 3H), 3.20 (dddd, 1H), 4.83 (q, 1H), 7.58, 7.60 (AA' BB' 体系的 AA' 部分, 2H), 7.81, 7.83 (AA' BB' 体系的 BB' 部分, 2H), 13.02 (s, 1H).

[0822] 相同地获得以下 :

[0823] 实施例 106A

[0824] 2-[3-(4-氯苯基)-4-环丙基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]-2-甲基丙酸

[0825]



[0826] HPLC[方法 2]: $R_t = 4.17\text{min}$

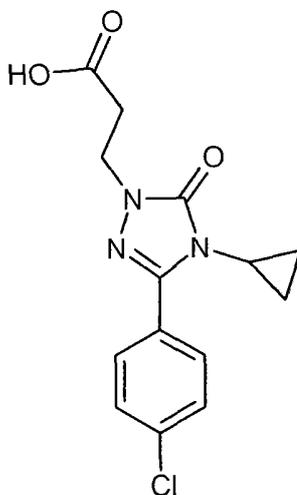
[0827] MS[ESIpos]: $m/z = 322\text{(M+H)}^+$

[0828] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6): $\delta = 0.48\text{--}0.61\text{(m, 2H)}, 0.81\text{--}0.95\text{(m, 2H)}, 1.64\text{(s, 6H)}, 3.17\text{(dddd, 1H)}, 7.58, 7.60\text{(AA' BB' 体系的 AA' 部分, 2H)}, 7.80, 7.83\text{(AA' BB' 体系的 BB' 部分, 2H)}, 12.88\text{(s, 1H)}$.

[0829] 实施例 107A

[0830] 3-[3-(4-氯苯基)-4-环丙基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]丙酸

[0831]



[0832] 在 1.5ml 甲醇中放入 560mg(1.67mmol) 来自实施例 87A 的 3-[3-(4-氯苯基)-4-环丙基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]丙酸乙基酯,用 0.5ml 20% 含水的氢氧化钾处理和室温下搅拌 2 小时。在真空中除去甲醇,含水的残余物用 2N 盐酸酸化到 pH1 并且通过过滤分离产生的沉淀。因此获得 439mg(大约理论的 73%) 目标化合物。

[0833] HPLC[方法 2]: $R_t = 3.81\text{min}$

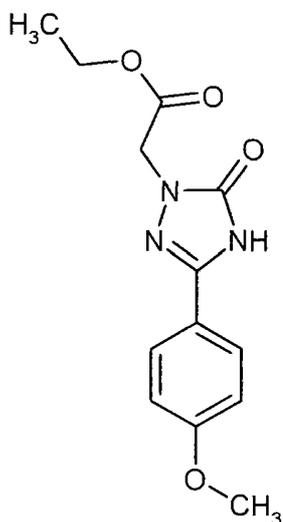
[0834] MS[ESIpos]: $m/z = 308\text{(M+H)}^+$

[0835] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6): $\delta = 0.50\text{--}0.63\text{(m, 2H)}, 0.80\text{--}0.97\text{(m, 2H)}, 2.66\text{(t, 2H)}$.

2H), 3.15 (dddd, 1H), 3.92 (t, 2H), 7.58, 7.60 (AA' BB' 体系的 AA' 部分, 2H), 7.78, 7.80 (AA' BB' 体系的 BB' 部分, 2H), 12.36 (s, 1H).

[0836] 实施例 108A

[0837] [3-(4-甲氧基苯基)-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]乙酸乙基酯
[0838]



[0839] 向在 10ml 乙醇中的 479mg (2.00mmol) N-(乙氧基羰基)-4-甲氧基苯基羧酸硫酸代酰胺 [E. P. Papadopoulos, J. Org. Chem. 41 (6), 962-965 (1976)] 中添加 618mg (4.00mmol) 胍基乙酸乙基酯盐酸盐并且混合物在回流下加热六小时。冷却后,产生的悬浮液用乙醚搅拌并且通过过滤分离沉淀。用水搅拌该粗产物,再次过滤并且在真空中干燥产生 167mg (理论的 30%) 目标化合物。

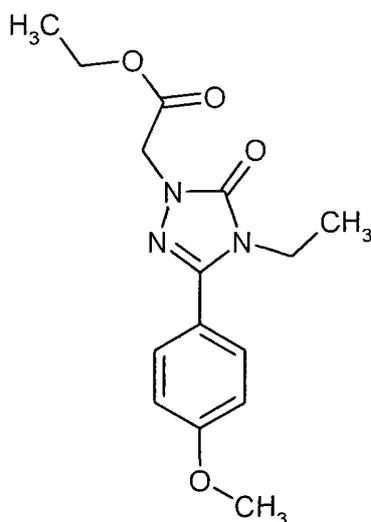
[0840] LC/MS [方法 7]: $R_t = 1.54\text{min}$

[0841] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): $\delta = 1.21$ (t, 3H), 3.81 (s, 3H), 4.16 (q, 2H), 4.57 (s, 2H), 7.04, 7.06 (AA' BB' 体系的 AA' 部分, 2H), 7.72, 7.74 (AA' BB' 体系的 BB' 部分, 2H), 12.20 (s, 1H).

[0842] 实施例 109A

[0843] 4-乙基-[3-(4-甲氧基苯基)-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]乙酸乙基酯

[0844]



[0845] 方法 A:

[0846] 在 0.5ml 二甲基甲酰胺中放入 6.1mg (0.15mmol) 氢化钠 (在矿物油中 60%) 并且用在 2ml 二甲基甲酰胺中的 40mg (0.14mmol) 来自实施例 108A 的 [3-(4-甲氧基苯基)-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基] 乙酸乙基酯处理。在室温下搅拌 10 分钟, 之后添加 22mg (0.012ml, 0.14mmol) 碘乙烷并且在室温下继续搅拌过夜。为了后处理, 反应混合物用 2ml 水处理, 用 1N 盐酸调节到 pH2 并且通过制备 HPLC 提纯。因此获得 4.1mg (理论的 9%) 目标化合物。

[0847] LC/MS [方法 4]: $R_t = 2.20\text{min}$

[0848] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6): $\delta = 1.10$ (t, 3H), 1.21 (t, 3H), 3.74 (q, 2H), 3.83 (s, 3H), 4.15 (q, 2H), 4.63 (s, 2H), 7.09, 7.11 (AA' BB' 体系的 AA' 部分, 2H), 7.72, 7.74 (AA' BB' 体系的 BB' 部分, 2H).

[0849] 另外, 分离 3.8mg (理论的 9%) [5-乙氧基-3-(4-甲氧基苯基)-1H-1,2,4-三唑-1-基]-乙酸乙基酯:

[0850] LC/MS [方法 4]: $R_t = 2.59\text{min}$

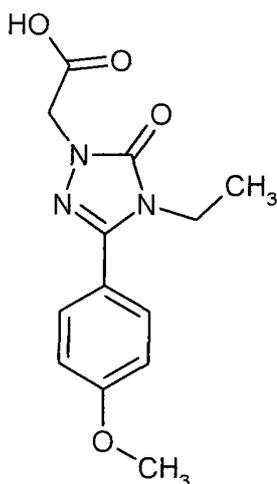
[0851] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6): $\delta = 1.21$ (t, 3H), 1.36 (t, 3H), 3.79 (s, 3H), 4.17 (q, 2H), 4.49 (q, 2H), 4.87 (s, 2H), 6.98, 7.01 (AA' BB' 体系的 AA' 部分, 2H), 7.82, 7.85 (AA' BB' 体系的 BB' 部分, 2H).

[0852] 方法 B:

[0853] 向在 1.8ml 乙腈中的 200mg (0.912mmol) 来自实施例 66A 的 4-乙基-5-(4-甲氧基苯基)-2,4-二氢-3H-1,2,4-三唑-3-酮和 252mg (1.82mmol) 碳酸钾中添加 112mg (0.912mmol) 氯乙酸乙基酯并且混合物伴随搅拌在回流下加热 3 小时。产生的粗产物通过制备 HPLC 提纯后 [方法 9], 获得 212mg (理论的 76%) 目标化合物。

[0854] 实施例 110A

[0855] 4-乙基-[3-(4-甲氧基苯基)-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基] 乙酸
[0856]



[0857] 205mg (0.67mmol) 来自实施例 109A 的 4-乙基-[3-(4-甲氧基苯基)-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]乙酸酯溶于 0.46ml 甲醇,用 0.18ml 20% 含水的氢氧化钾处理并且搅拌过夜。接下来用 1N 盐酸产生 1 的 pH,蒸发并且残余物在真空中干燥。因此获得 207mg 作为粗产物的目标化合物,其同样地进一步反应。

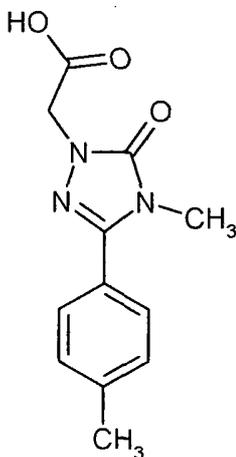
[0858] LC/MS[方法 4]: $R_t = 1.65\text{min}$ 。

[0859] 相同地获得以下:

[0860] 实施例 111A

[0861] 4-甲基-[3-(4-甲基苯基)-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]乙酸

[0862]

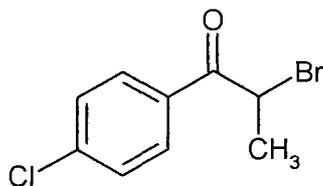


[0863] LC/MS[方法 4]: $R_t = 1.65\text{min}$ 。

[0864] 实施例 112A

[0865] 2-溴-1-(4-氯苯基)丙-1-酮

[0866]



[0867] 在 15ml 二氯甲烷中放入 3000mg (17.791mmol) 1-(4-氯苯基)丙-1-酮并且用一滴氢溴酸处理。混合物在 35℃ 下搅拌,之后滴加 2843mg (17.791mmol) 溴以便反应溶液每次添加后再次脱色。反应开始后三个小时,蒸干混合物。获得 4490mg (理论的 96%) 目标化合物。

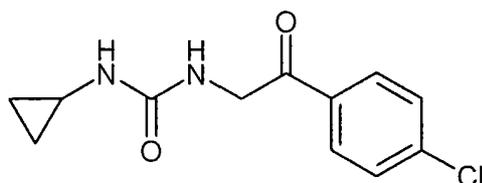
[0868] HPLC[方法 2]: $R_t = 4.92\text{min}$

[0869] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6): $\delta = 1.78$ (d, 3H), 5.82 (q, 1H), 7.64 (d, 2H), 8.05 (d, 2H).

[0870] 实施例 113A

[0871] N-[2-(4-氯苯基)-2-氧代乙基]-N'-环丙基脲

[0872]



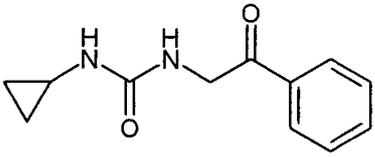
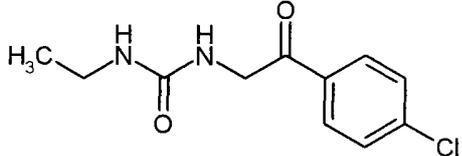
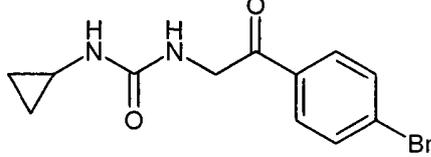
[0873] 在 20ml 二氯甲烷中放入 1000mg (4.853mmol) 2-氨基-1-(4-氯苯基)乙酮盐酸盐,冷却到 0℃ 并且逐滴地用 363mg (4.367mmol) 异氰酸环丙基酯在 2ml 二氯甲烷中的溶液处理。在 0℃ 下再搅拌 10 分钟和之后滴加 627mg (4.853mmol) N, N-二异丙基乙基胺在 4ml 二氯甲烷中的溶液。在室温下搅拌两小时后蒸发反应混合物并且粗产物通过在硅胶上的快速层析法 (洗脱液:二氯甲烷/甲醇 100 : 1) 提纯。获得 1000mg (理论的 73%) 目标化合物。

[0874] MS[CIpos]: $m/z = 270$ ($\text{M}+\text{NH}_4$)⁺

[0875] HPLC[方法 2]: $R_t = 3.99\text{min}$ 。

[0876] 相同地制备以下:

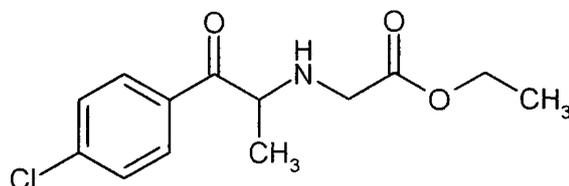
[0877]

实施例号	结构	LC/MS 或者 HPLC, MS R _t [方法]	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆)
114A		R _t = 1.64 min [4]	δ = 0.36 (m, 2H), 0.59 (m, 2H), 2.43 (m, 1H), 4.56 (d, 2H), 6.18 (br. t, 1H), 6.49 (br. d, 1H), 7.54 (t, 2H), 7.66 (t, 1H), 7.97 (d, 2H).
115A		MS [Elpos]: m/z = 241 (M+H) ⁺ ; HPLC [2]: R _t = 3.69 min	δ = 1.00 (t, 3H), 3.02 (dq, 2H), 4.53 (d, 2H), 6.15 (br. t, 1H), 6.22 (br. t, 1H), 7.61 (d, 2H), 7.98 (d, 2H).
116A		R _t = 1.94 min [4]	δ = 0.36 (m, 2H), 0.59 (m, 2H), 2.95 (m, 1H), 4.52 (d, 2H), 6.20 (br. t, 1H), 6.49 (br. d, 1H), 7.75 (d, 2H), 7.91 (d, 2H).

[0878] 实施例 117A

[0879] N-[2-(4-氯苯基)-1-甲基-2-氧代乙基]-甘氨酸乙基酯

[0880]



[0881] 200mg (0.808mmol) 来自实施例 112A 的 2-溴-1-(4-氯苯基)丙-1-酮溶于 1ml 乙腈并且用 226mg (1.616mmol) 甘氨酸乙基酯盐酸盐和 209mg (1.616mmol) N,N-二异丙基乙基胺处理。在室温下搅拌过夜后,蒸发反应混合物并且在水和二氯甲烷之间分配残余物。分离有机相,通过硫酸钠干燥并且浓缩。粗产物通过在硅胶上的快速层析法(洗脱液:首先二氯甲烷,然后二氯甲烷/甲醇 200 : 1)提纯。因此获得 91mg (理论的 42%) 目标化合物。

[0882] MS[CIpos] :m/z = 270 (M+H)⁺

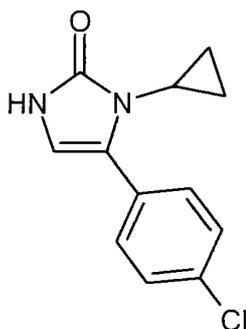
[0883] HPLC[方法 2] :R_t = 3.77min

[0884] ¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆) : δ = 1.15(t, 3H), 1.17(d, 3H), 3.33(s, 2H), 4.05(q, 2H), 4.40(q, 1H), 7.61(d, 2H), 8.01(d, 2H).

[0885] 实施例 118A

[0886] 5-(4-氯苯基)-1-环丙基-1,3-二氢-2H-1,2,1-咪唑-2-酮

[0887]



[0888] 1525mg(6.035mmol) 来自实施例 113A 的 N-[2-(4-氯苯基)-2-氧代乙基]-N'-环丙基脲悬浮于 25ml 浓盐酸中,用 25ml 甲醇处理并且在室温下搅拌一小时。蒸干反应混合物并且残余物通过在硅胶上的快速层析法(洗脱液:二氯甲烷/甲醇 100:1, 之后 50:1)提纯。获得 1300mg(理论的 90%)目标化合物。

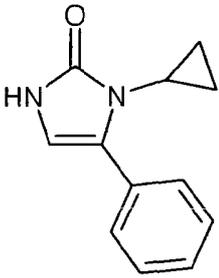
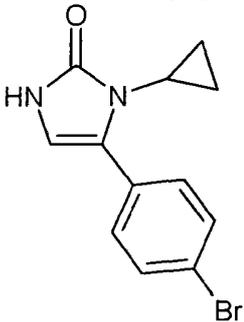
[0889] MS[CIpos] :m/z = 252 (M+NH₄)⁺

[0890] HPLC[方法 2] :R_t = 3.92min

[0891] ¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆) : δ = 0.46(m, 2H), 0.78(m, 2H), 2.95(tt, 1H), 6.62(d, 1H), 7.44(d, 2H), 7.54(d, 2H), 10.17(s, 1H).

[0892] 相同地制备以下:

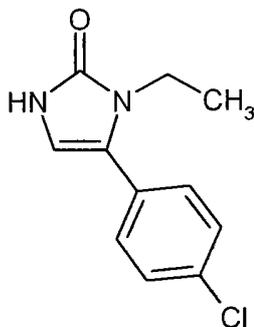
[0893]

实施例号	结构	LC/MS 或者 HPLC, MS R_t [方法]	$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6)
119A		MS [CIpos]: $m/z = 218$ ($\text{M}+\text{NH}_4$) ⁺	$\delta = 0.46$ (m, 2H), 0.76 (m, 2H), 2.95 (tt, 1H), 6.53 (d, 1H), 7.29 (t, 1H), 7.38 (t, 2H), 7.51 (d, 2H), 10.09 (s, 1H).
120A		MS [CIpos]: $m/z = 296$ 和 298 ($\text{M}+\text{NH}_4$) ⁺ HPLC [2]: $R_t = 4.08$ min	$\delta = 0.46$ (m, 2H), 0.79 (m, 2H), 2.95 (tt, 1H), 6.63 (d, 1H), 7.47 (d, 2H), 7.57 (d, 2H), 10.17 (s, 1H).

[0894] 实施例 121A

[0895] 5-(4-氯苯基)-1-乙基-1,3-二氢-2H-咪唑-2-酮

[0896]



[0897] 990mg (4.113mmol) 来自实施例 115A 的 N-[2-(4-氯苯基)-2-氧代乙基]-N'-乙基脲悬浮于 16ml 浓盐酸中, 用 16ml 甲醇处理并且在室温下搅拌一小时。蒸干反应混合物, 残余物用二氯甲烷提取, 并且有机相通过硫酸钠干燥和再次浓缩。粗产物通过在硅胶上的快速层析法 (洗脱液: 二氯甲烷 / 甲醇 100 : 1, 之后 50 : 1) 提纯并因此获得 701mg (理论的 77%) 目标化合物。

[0898] MS[ESIpos] : $m/z = 223$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺

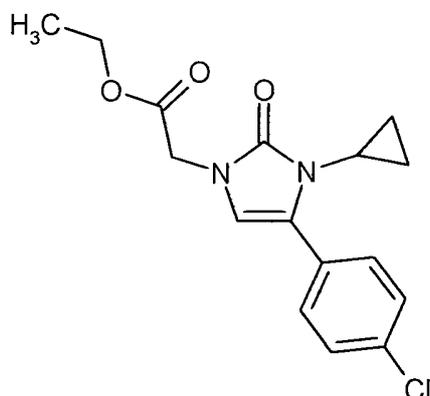
[0899] HPLC [方法 2] : $R_t = 3.94$ min

[0900] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) : $\delta = 0.99$ (t, 3H), 3.66 (q, 2H), 6.60 (d, 1H), 7.43 (d, 2H), 7.48 (d, 2H), 10.28 (s, 1H).

[0901] 实施例 122A

[0902] [4-(4-氯苯基)-3-环丙基-2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑-1-基]-乙酸乙基酯

[0903]



[0904] 740mg(3.15mmol) 来自实施例 118A 的 5-(4-氯苯基)-1-环丙基-1,3-二氢-2H-咪唑-2-酮溶于 15ml 乙腈并且用 386mg(3.15mmol) 氯乙酸乙基酯和 872mg(6.31mmol) 碳酸钾处理。混合物在回流下搅拌过夜。之后浓缩,残余物在二氯甲烷和水之间分配,分离有机相,并且通过硫酸钠干燥和再次浓缩。粗产物通过在硅胶上的快速层析法(洗脱液:首先二氯甲烷,然后二氯甲烷/甲醇 200:1 → 100:1)提纯并因此产生 602mg(理论的 57%) 目标化合物。

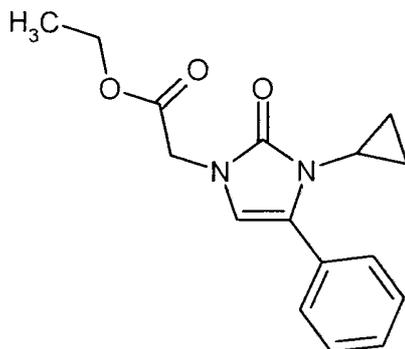
[0905] MS[ESIpos]:m/z = 321 (M+H)⁺[0906] HPLC[方法 2]:R_t = 4.33min

[0907] ¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆): δ = 0.47(m, 2H), 0.81(m, 2H), 1.21(t, 3H), 3.04(tt, 1H), 4.14(q, 2H), 4.40(s, 2H), 6.77(s, 1H), 7.47(d, 2H), 7.55(d, 2H).

[0908] 实施例 123A

[0909] (3-环丙基-2-氧代-4-苯基-2,3-二氢-1H-咪唑-1-基)-乙酸乙基酯

[0910]



[0911] 270mg(1.35mmol) 来自实施例 119A 的 1-环丙基-5-苯基-1,3-二氢-2H-咪唑-2-酮溶于 5ml 乙腈并且用 165mg(1.35mmol) 氯乙酸乙基酯和 373mg(2.70mmol) 碳酸钾处理。混合物在回流下搅拌 4 小时,之后再添加 165mg(1.35mmol) 氯乙酸乙基酯。在回流下搅拌过夜后蒸发反应混合物。残余物在二氯甲烷和水之间分开,分离有机相,并且通过硫

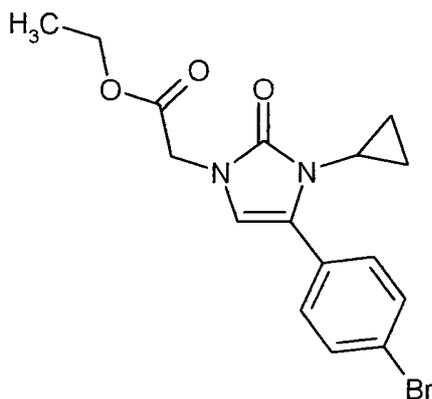
酸钠干燥和再次浓缩。粗产物通过在硅胶上的快速层析法（洗脱液：二氯甲烷 / 甲醇首先 200 : 1, 之后 100 : 1）提纯并因此产生 353mg（理论的 91%）目标化合物。

[0912] MS[ESIpos] :m/z = 287 (M+H)⁺

[0913] ¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆) : δ = 0.47(m, 2H), 0.78(m, 2H), 1.21(t, 3H), 3.04(tt, 1H), 4.14(q, 2H), 4.40(s, 2H), 6.70(s, 1H), 7.32(t, 2H), 7.42(t, 2H), 7.51(d, 2H).

[0914] 实施例 124A

[0915] [4-(4-溴苯基)-3-环丙基-2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑-1-基]-乙酸乙基酯
[0916]



[0917] 392mg(1.40mmol) 来自实施例 120A 的 5-(4-溴苯基)-1-环丙基-1,3-二氢-2H-咪唑-2-酮溶于 7.7ml 乙腈, 用 172mg(1.40mmol) 氯乙酸乙基酯和 388mg(2.81mmol) 碳酸钾处理并回流加热两小时。冷却后, 过滤, 滤液蒸发, 并且残余物在乙酸乙基酯和水之间分配, 分离有机相, 通过硫酸钠干燥和再次浓缩。因此获得 502mg(理论的 98%) 目标化合物, 其没有进一步提纯地反应。

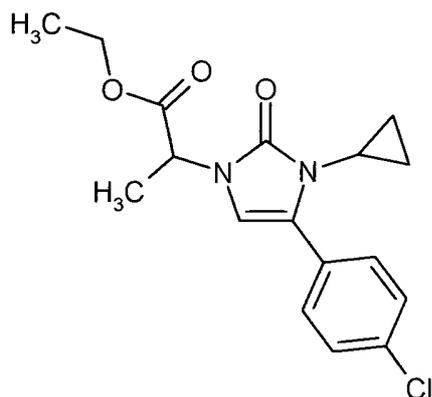
[0918] LC/MS[方法 7] :R_t = 2.07min

[0919] ¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆) : δ = 0.40-0.53(m, 2H), 0.74-0.88(m, 2H), 1.21(t, 3H), 3.04(dddd, 1H), 4.14(q, 2H), 4.40(s, 2H), 6.78(s, 1H), 7.47, 7.49(AA' BB' 体系的 AA' 部分, 2H), 7.59, 7.61(AA' BB' 体系的 BB' 部分, 2H).

[0920] 实施例 125A

[0921] 2-[4-(4-氯苯基)-3-环丙基-2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑-1-基]-丙酸乙基酯

[0922]



[0923] 500mg (2.13mmol) 来自实施例 118A 的 5-(4-氯苯基)-1-环丙基-1,3-二氢-2H-咪唑-2-酮溶于 5ml 乙腈并且用 386mg (2.13mmol) 2-溴丙酸乙基酯和 1388mg (4.26mmol) 碳酸铯处理。混合物在回流下搅拌过夜。之后浓缩,残余物在二氯甲烷和水之间分配,分离有机相,并且通过硫酸钠干燥和再次浓缩。粗产物通过在硅胶上的快速层析法(洗脱液:首先二氯甲烷,然后二氯甲烷/甲醇 200:1 → 100:1)提纯并因此产生 338mg (理论的 45%) 目标化合物。

[0924] MS[ESIpos]: $m/z = 335 (M+H)^+$

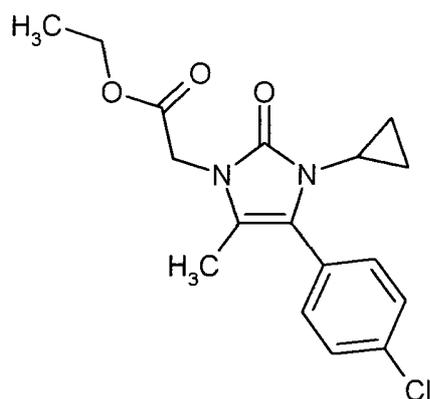
[0925] HPLC[方法 2]: $R_t = 4.50\text{min}$

[0926] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6): $\delta = 0.43 (\text{m}, 1\text{H}), 0.51 (\text{m}, 1\text{H}), 0.81 (\text{m}, 2\text{H}), 1.18 (\text{t}, 3\text{H}), 2.94 (\text{d}, 3\text{H}), 3.04 (\text{tt}, 1\text{H}), 4.12 (\text{q}, 2\text{H}), 4.74 (\text{q}, 1\text{H}), 6.92 (\text{s}, 1\text{H}), 7.47 (\text{d}, 2\text{H}), 7.58 (\text{d}, 2\text{H})$.

[0927] 实施例 126A

[0928] [4-(4-氯苯基)-3-环丙基-5-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑-1-基]-乙酸乙基酯

[0929]



[0930] 355mg (1.32mmol) 来自实施例 117A 的 N-[2-(4-氯苯基)-1-甲基-2-氧代乙基]-甘氨酸乙基酯放入 5ml 四氢呋喃中,用 109mg (1.32mmol) 异氰酸环丙基酯处理并且在室温下搅拌过夜。蒸发反应混合物并且残余物通过在硅胶上的快速层析法(洗脱液:首先二氯甲烷,然后二氯甲烷/甲醇 200:1 → 100:1)提纯。因此获得 425mg (理论的 91%) 目标化合物。

[0931] MS[ESIpos] :m/z = 335 (M+H)⁺

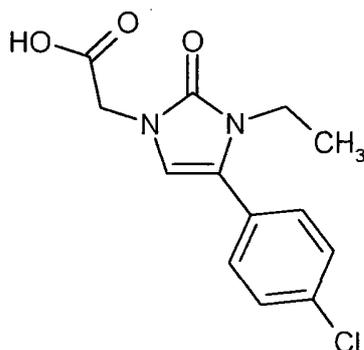
[0932] HPLC[方法 1] :R_t = 4.49min

[0933] ¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆) : δ = 0.14(m, 1H), 0.25(m, 1H), 0.39(m, 1H), 0.78(m, 1H), 1.21(t, 3H), 2.23(tt, 1H), 2.50(s, 3H), 3.32(s, 2H), 4.11(q, 2H), 7.45(d, 2H), 7.51(d, 2H).

[0934] 实施例 127A

[0935] [4-(4-氯苯基)-3-乙基-2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑-1-基]-乙酸

[0936]



[0937] 685mg(3.076mmol) 来自实施例 119A 的 5-(4-氯苯基)-1-乙基-1,3-二氢-2H-咪唑-2-酮放入 10ml 乙腈中,用 377mg(3.076mmol) 氯乙酸乙基酯和 850mg(6.152mmol) 碳酸钾处理并且在回流下搅拌过夜。蒸发反应混合物,残余物在二氯甲烷和水之间分配,分离有机相,并且通过硫酸钠干燥和再次浓缩。粗产物通过在硅胶上的快速层析法(洗脱液:首先二氯甲烷,然后二氯甲烷/甲醇 100 : 1 → 50 : 1) 提纯并且因此产生 226mg(理论的 26%) 目标化合物。

[0938] MS[ESIpos] :m/z = 281 (M+H)⁺

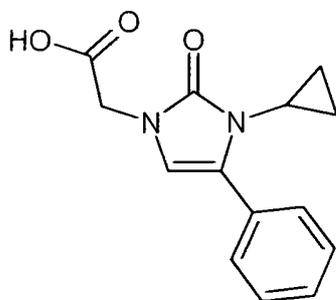
[0939] HPLC[方法 2] :R_t = 3.89min

[0940] ¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆) : δ = 1.02(t, 3H), 3.69(q, 2H), 4.13(s, 2H), 6.70(s, 1H), 7.41(d, 2H), 7.49(d, 2H), 10.30(br. s, 1H).

[0941] 实施例 128A

[0942] (3-环丙基-2-氧代-4-苯基-2,3-二氢-1H-咪唑-1-基)-乙酸

[0943]



[0944] 350mg(1.222mmol) 来自实施例 123A 的 (3-环丙基-2-氧代-4-苯基-2,3-二氢-1H-咪唑-1-基)-乙酸乙基酯放入 2ml 甲醇中,用 0.5ml 20%含水的氢氧化钾处理并

且在室温下搅拌两小时。在旋转蒸发器上除去甲醇,并且残余物用 2N 盐酸酸化和用二氯甲烷提取。分离有机相,通过硫酸钠干燥并浓缩。通过在硅胶上的快速层析法(洗脱液:二氯甲烷/甲醇首先 50 : 1,然后 25 : 1)提纯。因此获得 166mg(理论的 53%)目标化合物。

[0945] MS[ESIpos] :m/z = 259(M+H)⁺

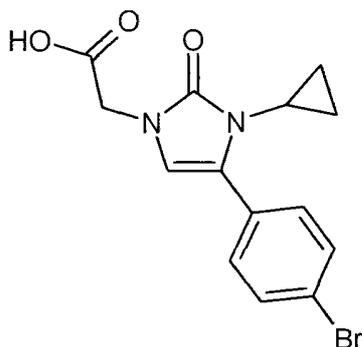
[0946] HPLC[方法 2] :R_t = 3.84min

[0947] ¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆) : δ = 0.47(m, 2H), 0.78(m, 2H), 3.04(tt, 1H), 4.30(s, 2H), 6.69(s, 1H), 7.32(t, 1H), 7.41(t, 2H), 7.51(d, 2H), 12.96(br. s, 1H).

[0948] 实施例 129A

[0949] [4-(4-溴苯基)-3-环丙基-2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑-1-基]-乙酸

[0950]



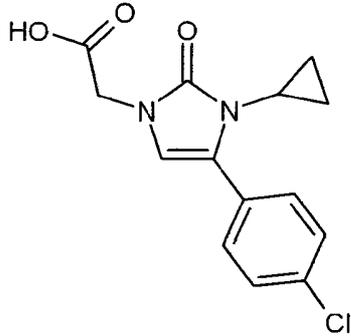
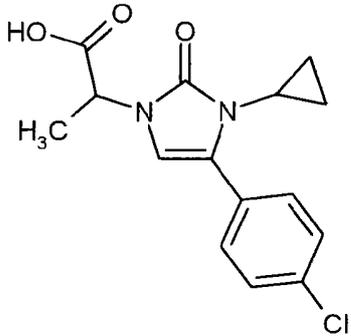
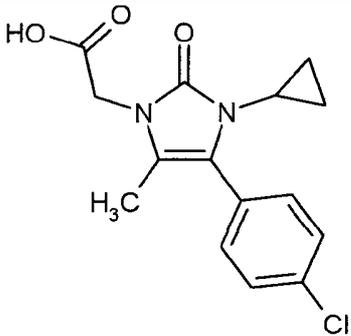
[0951] 502mg(1.28mmol) 来自实施例 124A 的 [4-(4-溴苯基)-3-环丙基-2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑-1-基]-乙酸乙基酯放入 0.94ml 甲醇中,用 0.34ml20%含水的氢氧化钾处理并且在室温下搅拌过夜。用 1N 盐酸调节到 pH3,通过过滤回收产生的沉淀,并且用水洗涤产物和在真空中干燥。因此获得 369mg(理论的 80%)目标化合物,其未进一步提纯地反应。

[0952] LC/MS[方法 7] :R_t = 1.71min

[0953] ¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆) : δ = 0.40-0.53(m, 2H), 0.74-0.88(m, 2H), 3.03(dddd, 1H), 4.30(s, 2H), 6.78(s, 1H), 7.46, 7.49(AA' / BB' 体系的 AA' 部分, 2H), 7.59, 7.61(AA' / BB' 体系的 BB' 部分, 2H), 12.98(br. s, 1H).

[0954] 相同地制备以下:

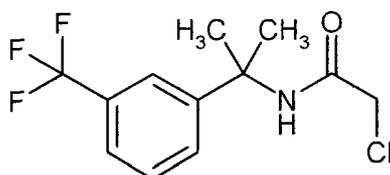
[0955]

实施例号	结构	LC/MS 或者 HPLC, MS R_t [方法]	$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6)
130A		$R_t = 2.42$ min [4]	$\delta = 0.39 - 0.53$ (m, 2H), 0.73 - 0.88 (m, 2H), 3.03 (dddd, 1H), 4.30 (s, 2H), 6.77 (s, 1H), 7.45, 7.48 (AA'BB'体系的 AA'部分, 2H), 7.53, 7.55 (AA'BB' 体系的 BB'部分, 2H), 12.99 (br. s, 1H).
131A		MS [ESIpos]: $m/z = 307$ (M+H) $^+$; HPLC [2]: $R_t = 4.02$ min	$\delta = 0.42$ (m, 1H), 0.52 (m, 1H), 0.81 (m, 2H), 1.51 (d, 3H), 3.04 (tt, 1H), 4.66 (q, 1H), 6.91 (s, 1H), 7.46 (d, 2H), 7.57 (d, 2H), 12.97 (br. s, 1H).
132A		MS [ESIpos]: $m/z = 307$ (M+H) $^+$; HPLC [2]: $R_t = 4.02$ min	$\delta = 0.40$ (m, 2H), 0.67 (m, 2H), 1.96 (s, 3H), 2.89 (tt, 1H), 4.34 (s, 2H), 7.44 (d, 2H), 7.49 (d, 2H), 13.01 (br. s, 1H).

[0956] 实施例 133A

[0957] 2-氯-N-{1-甲基-1-[3-(三氟甲基)苯基]乙基}乙酰胺

[0958]



[0959] 2.5g(12.3mmol) 来自实施例 1A 的化合物和 1.70g(12.3mmol) 碳酸钾放入 30ml 二氯甲烷中并且在 RT 下用 1.46g(12.9mmol) 氯乙酰氯在 5ml 二氯甲烷中的溶液缓慢地处理。混合物在 RT 下搅拌 3 小时和之后用 150ml 水和缓慢地用 30ml 1N 盐酸处理。用二氯甲烷提取三次。合并的有机相通过硫酸镁干燥和在旋转蒸发器上除去溶剂。因此获得 2.65g(理论的 77%) 标题化合物。

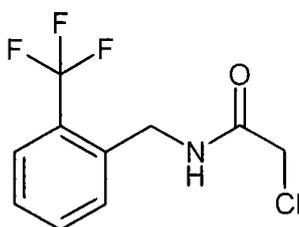
[0960] LC/MS[方法 17]: $R_t = 3.37\text{min}$; $m/z = 280(\text{M}+\text{H})^+$

[0961] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): $\delta = 1.59(\text{s}, 6\text{H}), 4.05(\text{s}, 2\text{H}), 7.50\text{--}7.67(\text{m}, 4\text{H}), 8.60(\text{s}, 1\text{H})$.

[0962] 实施例 134A

[0963] 2-氯-N-[2-(三氟甲基)苄基]乙酰胺

[0964]



[0965] 与实施例 133A 类似, 由 2.5g(14.3mmol) 2-三氟甲基苄基胺和 1.69g(15.0mmol) 氯乙酰氯获得 2.43g(理论的 68%) 标题化合物。

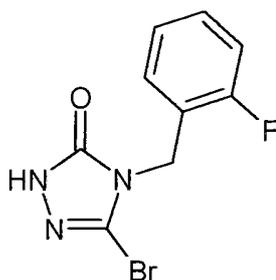
[0966] LC/MS[方法 18]: $R_t = 2.00\text{min}$; $m/z = 252(\text{M}+\text{H})^+$

[0967] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): $\delta = 4.18(\text{s}, 2\text{H}), 4.49(\text{d}, J = 6\text{Hz}, 2\text{H}), 7.47\text{--}7.52(\text{m}, 2\text{H}), 7.68(\text{t}, J = 7.5\text{Hz}, 1\text{H}), 7.73(\text{d}, J = 7.8\text{Hz}, 1\text{H}), 8.81(\text{br. t}, 1\text{H})$.

[0968] 实施例 135A

[0969] 5-溴-4-(2-氟苄基)-2,4-二氢-3H-1,2,4-三唑-3-酮

[0970]



[0971] 步骤 a): N-(2-氟苄基)-2-甲酰基氨基脒的制备

[0972] 在氩气下, 1.99g(33mmol) 甲酰肼放入 80ml THF 中。溶液加热到 50 °C, 用 5.00g(33mmol) 异氰酸 2-氟苄基酯在 50ml THF 中的溶液滴加处理并且产生的混合物在 50 °C 下再搅拌 30 分钟。之后在旋转蒸发器上除去溶剂。残余物用乙醚搅拌, 沉淀抽吸过滤, 之后用乙醚洗涤并且白色固体在高度真空下干燥。获得 5.73g(理论的 82%) 目标产物。

[0973] LC/MS[方法 7]: $R_t = 0.88\text{min}$; $m/z = 212(\text{M}+\text{H})^+$.

[0974] 步骤 b): 4-(2-氟苄基)-2,4-二氢-3H-1,2,4-三唑-3-酮的制备

[0975] 来自步骤 a (5.73g, 27.1mmol) 的产物在 60ml 3M 含水的氢氧化钠中在回流下搅拌 5 小时。混合物之后在冰浴中冷却并且用 1N 盐酸缓慢地酸化到 pH2。在抽吸下滤掉沉淀的固体, 之后再用水洗涤并且在高度真空下干燥。获得 3.38g (理论的 64%) 目标产物。

[0976] LC/MS [方法 17]: $R_t = 1.35\text{min}$; $m/z = 194 (M+H)^+$ 。

[0977] 步骤 c): 5-溴-4-(2-氟苄基)-2,4-二氢-3H-1,2,4-三唑-3-酮的制备

[0978] 来自步骤 b (3.35g, 17.3mmol) 的产物连同氢氧化钠 (970mg, 24.2mmol) 放入 37ml 水中。在 RT 下伴随搅拌滴加溴 (893 μ l, 17.3mmol)。在加入期间, 浅棕色固体沉淀。在 RT 下继续搅拌过夜。在抽吸下滤掉沉淀固体, 再用一点水洗涤和之后在高度真空下干燥。获得 4.25g 具有足够纯度 (通过 LC/MS 大约 83%) 的目标产物。

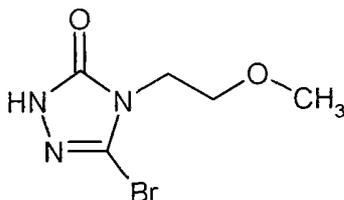
[0979] LC/MS [方法 8]: $R_t = 1.81\text{min}$; $m/z = 272 (M+H)^+$

[0980] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6): $\delta = 4.84(\text{s}, 2\text{H}), 7.14-7.28(\text{m}, 3\text{H}), 7.35-7.42(\text{m}, 1\text{H}), 12.22(\text{s}, 1\text{H})$ 。

[0981] 实施例 136A

[0982] 5-溴-4-(2-甲氧基乙基)-2,4-二氢-3H-1,2,4-三唑-3-酮

[0983]



[0984] 从异氰酸 2-甲氧基乙基酯开始, 类似于实施例 135A 描述的合成顺序制备标题化合物。

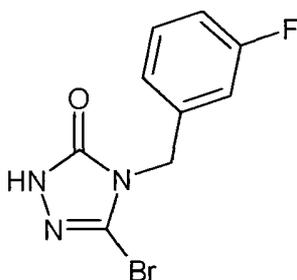
[0985] LC/MS [方法 3]: $R_t = 2.12\text{min}$; $m/z = 222 (M+H)^+$

[0986] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6): $\delta = 3.24(\text{s}, 3\text{H}), 3.51(\text{d}, J = 5.5\text{Hz}, 2\text{H}), 3.72(\text{d}, J = 5.5\text{Hz}, 2\text{H}), 12.10(\text{s}, 1\text{H})$ 。

[0987] 实施例 137A

[0988] 5-溴-4-(3-氟苄基)-2,4-二氢-3H-1,2,4-三唑-3-酮

[0989]



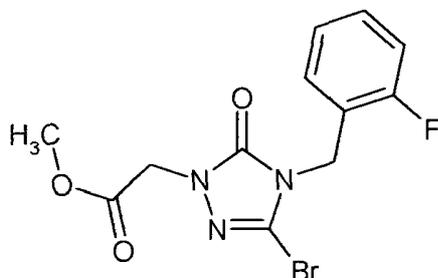
[0990] 从异氰酸 3-氟苄基酯开始, 类似于实施例 135A 描述的合成顺序制备标题化合物。

[0991] LC/MS[方法 8]: $R_t = 1.79\text{min}$; $m/z = 272(M+H)^+$

[0992] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6): $\delta = 4.81(\text{s}, 2\text{H}), 7.04-7.12(\text{m}, 2\text{H}), 7.15(\text{dt}, 1\text{H}), 7.43(\text{q}, 1\text{H}), 12.3(\text{s}, 1\text{H})$.

[0993] 实施例 138A

[0994] [3-溴-4-(2-氟苄基)-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]乙酸甲基酯
[0995]



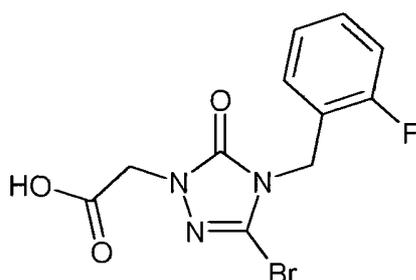
[0996] 300mg(1.1mmol) 来自实施例 135A 的化合物连同 150mg(1.38mmol) 氯乙酸甲基酯和在 10ml 乙腈中的 168mg(1.21mmol) 碳酸钾在回流下搅拌 2 小时。冷却后,混合物用乙酸乙基酯稀释并且用 1N 盐酸处理。分离有机相,用饱和氯化钠溶液洗涤,通过硫酸钠干燥并且在旋转蒸发器上除去挥发性的组分。残余物在高度真空下干燥。因此获得的产物(360mg, 通过 LC/MS 纯度大约 73%) 未进一步提纯地用于接下来的合成步骤。

[0997] LC/MS[方法 17]: $R_t = 2.83\text{min}$; $m/z = 344(M+H)^+$

[0998] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6): $\delta = 3.70(\text{s}, 3\text{H}), 4.59(\text{s}, 2\text{H}), 4.92(\text{s}, 2\text{H}), 7.15-7.30(\text{m}, 3\text{H}), 7.35-7.43(\text{m}, 1\text{H})$.

[0999] 实施例 139A

[1000] [[3-溴-4-(2-氟苄基)-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]乙酸
[1001]



[1002] 来自实施例 138A 的化合物(360mg) 溶于 10ml 甲醇并且用 4.2ml 1M 氢氧化锂水溶液处理。混合物在 RT 下搅拌过夜和之后除去甲醇。残余物用 200ml 水稀释并且用 1N 盐酸缓慢地酸化到 pH2。含水相用乙酸乙基酯提取三次,合并的有机相通过硫酸钠干燥并且在旋转蒸发器上除去溶剂。残余物溶于一点 DMSO 并且通过制备 HPLC 提纯(方法 20)。获得 246mg(0.75mmol) 标题化合物

[1003] LC/MS[方法 19]: $R_t = 2.00\text{min}$; $m/z = 330(M+H)^+$

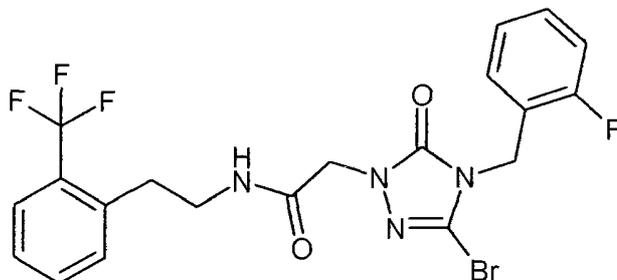
[1004] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6): $\delta = 4.53(\text{s}, 2\text{H}), 4.91(\text{s}, 2\text{H}), 7.15-7.30(\text{m}, 3\text{H}),$

7.35-7.45(m, 1H), 13.10(br. s, 1H).

[1005] 实施例 140A

[1006] 2-[3-溴-4-(2-氟苄基)-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]-N-{2-[(2-三氟甲基)苯基]乙基}-乙酰胺

[1007]



[1008] 246mg(0.64mmol) 来自实施例 139A 的化合物和 121mg HOBt(0.90mmol) 放入 5ml DMF 中并且用 172mg EDC(0.90mmol) 处理。在 RT 下搅拌 20 分钟后,添加 2-(2-三氟甲基苯基)乙胺(139mg,0.74mmol) 并且混合物在 RT 下再搅拌 1 小时。接下来反应混合物直接通过制备 HPLC 分离(方法 20)。分离 321mg(理论的 99%) 标题化合物。

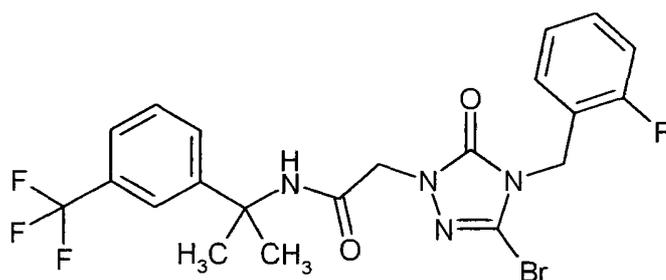
[1009] LC/MS[方法 17]: $R_t = 3.60\text{min}$; $m/z = 503(M+H)^+$

[1010] $^1\text{H-NMR}(400\text{MHz}, \text{DMSO-}d_6)$: $\delta = 2.90(t, 2H), 3.29-3.37(m, 2H), 4.36(s, 2H), 4.90(s, 2H), 7.19-7.29(m, 3H), 7.37-7.50(m, 3H), 7.62(t, 1H), 7.69(d, 1H), 8.33(t, 1H)$.

[1011] 实施例 141A

[1012] 2-[3-溴-4-(2-氟苄基)-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]-N-{1-甲基-1-[(3-三氟甲基)苯基]乙基}-乙酰胺

[1013]



[1014] 703mg(2.15mmol) 来自实施例 135A 的化合物连同在 15ml 乙腈中的 600mg(2.15mmol) 2-氯-N-{1-甲基-1-[3-(三氟甲基)苯基]乙基}-乙酰胺(实施例 133A) 和 593mg(4.29mmol) 碳酸钾在回流下搅拌过夜。冷却后,过滤混合物并且滤液直接通过制备 HPLC 提纯(方法 20)。获得 780mg(理论的 71%) 标题化合物。

[1015] LC/MS[方法 17]: $R_t = 3.73\text{min}$; $m/z = 515(M+H)^+$

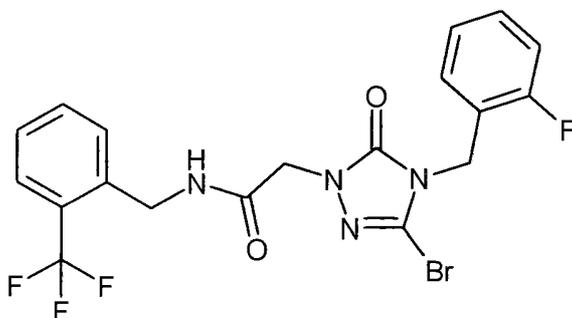
[1016] $^1\text{H-NMR}(400\text{MHz}, \text{DMSO-}d_6)$: $\delta = 1.59(s, 6H), 4.43(s, 2H), 4.86(s, 2H), 7.10-7.26(m, 3H), 7.34-7.41(m, 1H), 7.50-7.58(m, 2H), 7.61(s, 1H), 7.65(\text{br. d}, J \sim$

6. 8Hz, 1H), 8. 54(s, 1H).

[1017] 实施例 142A

[1018] 2-[3-溴-4-(2-氟苄基)-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]-N-[(2-三氟甲基)苄基]-乙酰胺

[1019]



[1020] 312mg(0.95mmol) 来自实施例 135A 的化合物连同在 6ml 乙腈中的 240mg(0.95mmol) 2-氯-N-[2-(三氟甲基)苄基]-乙酰胺(实施例 134A) 和 264mg(1.21mmol) 碳酸钾在回流下搅拌过夜。冷却后,混合物用水处理并且用二氯甲烷提取三次。合并的有机相通过硫酸镁干燥并且在旋转蒸发器上除去挥发性组分。残余物通过制备 HPLC 提纯(方法 20)。获得 385mg(理论的 79%) 标题化合物。

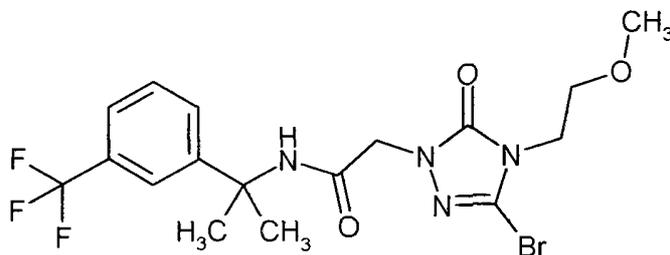
[1021] LC/MS[方法 8]: $R_t = 2.46\text{min}$; $m/z = 487(M+H)^+$

[1022] $^1\text{H-NMR}(400\text{MHz}, \text{DMSO-}d_6)$: $\delta = 4.48(\text{d}, J = 5.6\text{Hz}, 2\text{H}), 4.52(\text{s}, 2\text{H}), 4.90(\text{s}, 2\text{H}), 7.18\text{--}7.29(\text{m}, 3\text{H}), 7.36\text{--}7.43(\text{m}, 1\text{H}), 7.49(\text{t}, J = 7.6\text{Hz}, 1\text{H}), 7.54(\text{d}, J = 7.6\text{Hz}, 1\text{H}), 7.67(\text{t}, J = 7.6\text{Hz}, 1\text{H}), 7.73(\text{d}, J = 7.6\text{Hz}, 1\text{H}), 8.74(\text{t}, J = 5.8\text{Hz}, 1\text{H})$.

[1023] 实施例 143A

[1024] 2-[3-溴-4-(2-甲氧基乙基)-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]-N-{1-甲基-1-[(3-三氟甲基)苄基]乙基}-乙酰胺

[1025]



[1026] 0.82g 来自实施例 136A 的化合物(91%纯度,3.58mmol) 连同在 25ml 乙腈中的 1.0g(3.58mmol) 2-氯-N-{1-甲基-1-[3-(三氟甲基)苄基]-乙基}-乙酰胺(实施例 133A) 和 0.99g(7.15mmol) 碳酸钾在回流下搅拌过夜。冷却后,用水处理混合物并用二氯甲烷提取三次。合并的有机相通过硫酸钠干燥并且在旋转蒸发器上除去挥发性组分。残余物在高度真空下干燥。获得 1.47g(理论的 88%) 标题化合物。

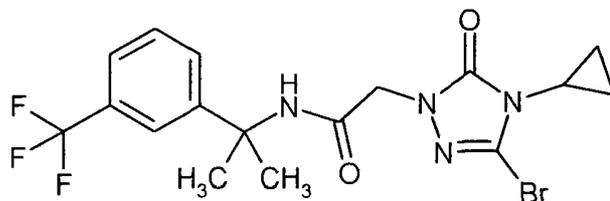
[1027] LC/MS[方法 17]: $R_t = 3.24\text{min}$; $m/z = 465(M+H)^+$

[1028] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) : $\delta = 1.58$ (s, 6H), 3.22 (s, 3H), 3.50 (t, 2H), 3.74 (t, 2H), 4.39 (s, 2H), 7.50-7.57 (m, 2H), 7.60 (s, 1H), 7.65 (br. d, 1H), 8.55 (s, 1H).

[1029] 实施例 144A

[1030] 2-(3-溴-4-环丙基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-N-{1-甲基-1-[(3-三氟甲基)苯基]乙基}-乙酰胺

[1031]



[1032] 438mg (2.15mmol) 5-溴-4-环丙基-2,4-二氢-3H-1,2,4-三唑-3-酮 (为了制备参见 EP 0425948-A2, 实施例 II-3) 连同在 15ml 乙腈中的 600mg (2.15mmol) 2-氯-N-{1-甲基-1-[3-(三氟甲基)乙基]-乙酰胺 (实施例 133A) 和 593mg (4.29mmol) 碳酸钾在回流下搅拌过夜。冷却后, 混合物用水处理并且用乙酸乙酯提取三次。合并的有机相通过硫酸镁干燥并在旋转蒸发器上除去挥发性组分。残余物在高度真空下干燥。获得 860mg (理论的 90%) 作为浅棕色固体的标题化合物。

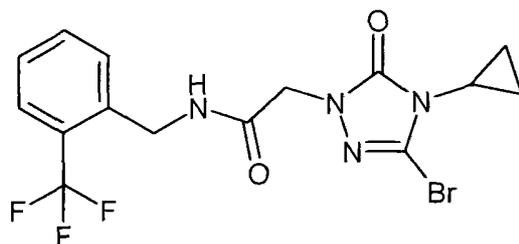
[1033] LC/MS [方法 17] : $R_t = 3.35\text{min}$; $m/z = 447$ (M+H) $^+$

[1034] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) : $\delta = 0.86-0.92$ (m, 2H), 0.92-1.01 (m, 2H), 1.58 (s, 6H), 2.80 (m, 1H), 4.33 (s, 2H), 7.50-7.57 (m, 2H), 7.59 (s, 1H), 7.65 (m, 1H), 8.50 (s, 1H).

[1035] 实施例 145A

[1036] 2-(3-溴-4-环丙基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)-N-[(2-三氟甲基)苄基]-乙酰胺

[1037]



[1038] 通过如在实施例 144A 中描述的相同的方法, 从 487mg (2.38mmol) 5-溴-4-环丙基-2,4-二氢-3H-1,2,4-三唑-3-酮 (为了制备参见 EP 0425948-A2, 实施例 II-3) 和 600mg (2.38mmol) 2-氯-N-[2-(三氟甲基)苄基]-乙酰胺 (实施例 134A) 开始, 获得 900mg (理论的 90%) 作为浅棕色固体的标题化合物。

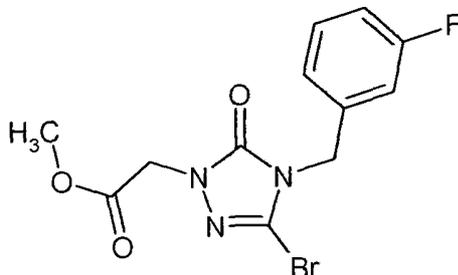
[1039] LC/MS [方法 17] : $R_t = 3.02\text{min}$; $m/z = 419$ (M+H) $^+$

[1040] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) : $\delta = 0.90-1.03$ (m, 4H), 2.85 (m, 1H), 4.41 (s, 2H), 4.48 (d, 2H), 7.45-7.54 (m, 2H), 7.69 (t, 1H), 7.72 (d, 1H), 8.54 (t, 1H).

[1041] 实施例 146A

[1042] [3-溴-4-(3-氟苄基)-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]-乙酸甲基酯

[1043]



[1044] 1.50g(4.69mmol) 来自实施例 137A 的化合物连同在 33ml 乙腈中的 508mg(4.69mmol) 氯乙酸甲基酯和 1.30g(9.4mmol) 碳酸钾在回流下搅拌 4 小时。冷却后, 混合物用 1N 盐酸中和并用乙酸乙酯稀释。分离有机相, 用饱和的氯化钠溶液洗涤, 通过硫酸钠干燥并且在旋转蒸发器上除去挥发性组分。残余物溶于 20ml 二氯甲烷并吸收到 3g 硅藻土上。在旋转蒸发器上除去溶剂后固体转移到硅胶层析柱并通过用环己烷 / 乙酸乙酯 (梯度 5 : 1 → 1 : 1) 洗脱提纯。获得 1.36g (理论的 84%) 标题化合物。

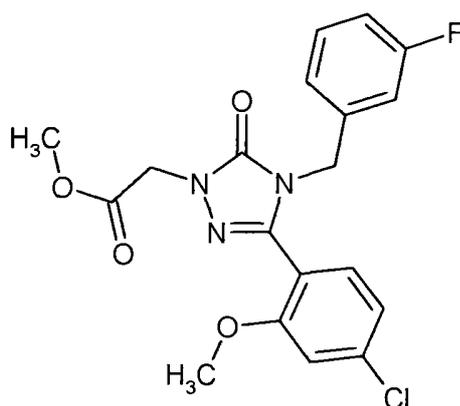
[1045] LC/MS[方法 8]: $R_t = 2.07\text{min}$; $m/z = 344(M+H)^+$

[1046] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6): $\delta = 3.70(\text{s}, 3\text{H}), 4.69(\text{s}, 2\text{H}), 4.90(\text{s}, 2\text{H}), 7.08(\text{br. d}, 2\text{H}), 7.17(\text{br. t}, 1\text{H}), 7.45(\text{q}, 1\text{H})$.

[1047] 实施例 147A

[1048] [3-(4-氯-2-甲氧基苯基)-4-(3-氟苄基)-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]-乙酸甲基酯

[1049]



[1050] 在氩下, 250mg(0.73mmol) 来自实施例 146A 的化合物和 190mg(1.07mmol) 4-氯-2-甲氧基苯基硼酸溶于 7ml 脱气 DMF。添加碳酸钠 (在水中 2N, 1.09ml, 2.18mmol) 的预先脱气溶液和 42mg 四(三苯基磷)合钯 (0.036mmol)。加热产生的混合物并在 90°C 下搅拌 8 小时。冷却到 RT 后用 10% 盐酸酸化并过滤混合物。滤液通过

制备 HPLC 提纯 (方法 20)。获得 159mg (理论的 54%) 标题化合物和 54mg (理论的 18%) 通过水解形成的对应的酸。

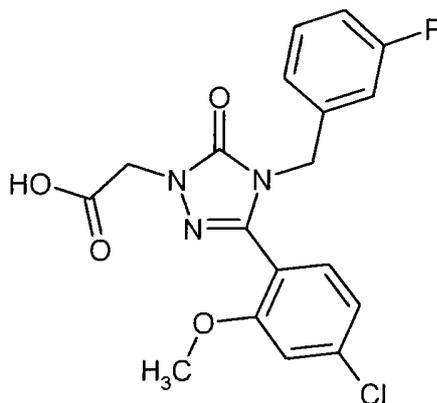
[1051] LC/MS [方法 17] : $R_t = 3.54\text{min}$; $m/z = 406 (M+H)^+$

[1052] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) : $\delta = 3.69 (s, 3H)$, $3.72 (s, 3H)$, $4.72 (s, 4H)$, $6.78 (br. d, 1H)$, $6.82 (d, 1H)$, $7.05 (dt, 1H)$, $7.07 (dd, 1H)$, $7.23 (d, 1H)$, $7.25 (d, 1H)$, $7.31 (dt, 1H)$.

[1053] 实施例 148A

[1054] [3-(4-氯-2-甲氧基苯基)-4-(3-氟苄基)-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]-乙酸

[1055]



[1056] 在 4ml 甲醇中的 159mg (0.39mmol) 来自实施例 147A 的化合物用在水中的 1.57ml 1N 氢氧化锂水溶液 (1.57mmol) 处理并且产生的混合物在 RT 下搅拌过夜。在旋转蒸发器上除去甲醇,残余物用水稀释并且产生的含水相用二氯甲烷提取两次。丢弃这些有机相。之后含水相用 1N 盐酸酸化并且用二氯甲烷提取三次。合并提取物,通过硫酸镁干燥,在旋转蒸发器上除去溶剂并且残余物在高度真空下干燥。获得 144mg (理论的 94%) 标题化合物。

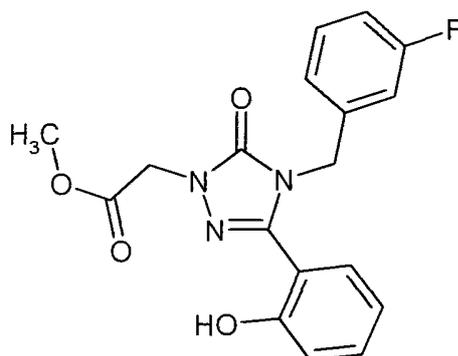
[1057] LC/MS [方法 17] : $R_t = 3.20\text{min}$; $m/z = 392 (M+H)^+$

[1058] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) : $\delta = 3.69 (s, 3H)$, $4.57 (s, 2H)$, $4.71 (s, 2H)$, $6.76-6.84 (m, 2H)$, $7.05 (dt, 1H)$, $7.07 (dd, 1H)$, $7.23 (d, 1H)$, $7.24 (d, 1H)$, $7.29 (dt, 1H)$, $13.2 (br. s, 1H)$.

[1059] 实施例 149A

[1060] [4-(3-氟苄基)-3-(2-羟苯基)-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]-乙酸甲基酯

[1061]



[1062] 通过实施例 147A 描述的方法,从 250mg(0.73mmol) 来自实施例 146A 的化合物和 138mg(1.02mmol) 2-羟基苯基硼酸开始,获得 22mg(理论的 8%) 标题化合物和 222mg(理论的 85%) 通过水解形成的对应的酸(参见实施例 150A)。

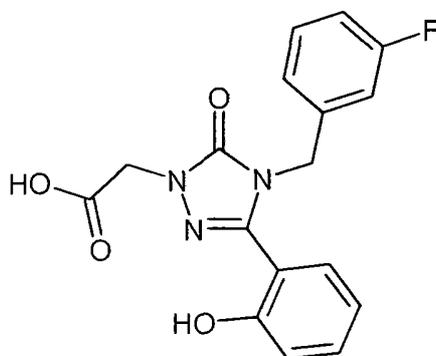
[1063] LC/MS[方法 17]: $R_t = 2.94\text{min}$; $m/z = 358(M+H)^+$

[1064] $^1\text{H-NMR}(400\text{MHz}, \text{DMSO-}d_6)$: $\delta = 3.72(\text{s}, 3\text{H}), 4.70(\text{s}, 2\text{H}), 4.82(\text{s}, 2\text{H}), 6.73(\text{br. d}, 1\text{H}), 6.79(\text{d}, 1\text{H}), 6.83(\text{t}, 1\text{H}), 6.98(\text{d}, 1\text{H}), 7.03(\text{dt}, 1\text{H}), 7.12(\text{dd}, 1\text{H}), 7.28(\text{dt}, 1\text{H}), 7.35(\text{ddd}, 1\text{H}), 10.04(\text{s}, 1\text{H})$.

[1065] 实施例 150A

[1066] [4-(3-氟苄基)-3-(2-羟基苯基)-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]-乙酸

[1067]



[1068] 标题化合物或者直接作为在实施例 149A 合成中的副组分获得或者可以通过如在实施例 148A 中描述的相同的方法通过来自实施例 149A 的甲基酯的水解产生。

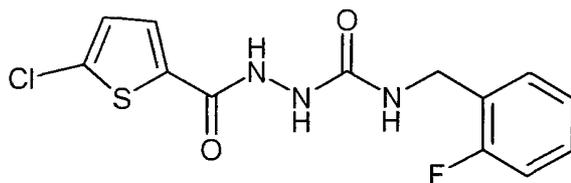
[1069] LC/MS[方法 17]: $R_t = 3.20\text{min}$; $m/z = 392(M+H)^+$

[1070] $^1\text{H-NMR}(400\text{MHz}, \text{DMSO-}d_6)$: $\delta = 4.55(\text{s}, 2\text{H}), 4.82(\text{s}, 2\text{H}), 6.75(\text{br. d}, 1\text{H}), 6.79(\text{d}, 1\text{H}), 6.83(\text{t}, 1\text{H}), 6.98(\text{d}, 1\text{H}), 7.02(\text{dt}, 1\text{H}), 7.12(\text{dd}, 1\text{H}), 7.26(\text{dt}, 1\text{H}), 7.35(\text{ddd}, 1\text{H}), 10.04(\text{s}, 1\text{H}), 13.2(\text{br. s}, 1\text{H})$.

[1071] 实施例 151A

[1072] N-(2-氟苄基)-2-(5-氯噻吩-2-羰基)-氨基脲

[1073]



[1074] 伴随加热在 100ml THF 中溶解 3.53g (20mmol) 5-氯-2-噻吩酰肼并且溶液之后再冷却到 RT。迅速滴加 3.08g (20.4mmol) 异氰酸 2-氟苄基酯, 期间形成稠的悬浮液。进一步在 RT 下搅拌过夜和之后用 100ml 乙醚稀释。通过过滤分离沉淀, 用乙醚洗涤和在高度真空下干燥。获得 6.3g 固体 (理论的 96%), 其没有另外提纯地进一步反应。

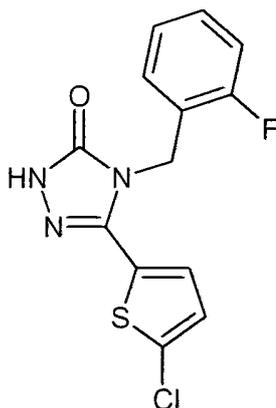
[1075] MS[DCI/NH₃]: m/z = 328 (M+H)⁺, 345 (M+NH₄)⁺

[1076] ¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ = 4.27 (d, 2H), 7.12 (br. s, 1H), 7.12-7.19 (m, 2H), 7.23 (d, 1H), 7.25-7.31 (m, 1H), 7.35 (t, 1H), 7.70 (d, 1H), 8.12 (s, 1H).

[1077] 实施例 152A

[1078] 5-(5-氯噻吩-2-基)-4-(2-氟苄基)-2,4-二氢-3H-1,2,4-三唑-3-酮

[1079]



[1080] 6.3g (19.2mmol) 来自实施例 151A 的化合物在 38.4ml 4N 含水的氢氧化钠中在回流下加热过夜。冷却到 RT 后, 混合物用水稀释并且通过添加 1N 盐酸调节到 pH 10。产物用乙酸乙酯提取几次。合并的有机相用水洗涤到中性的 pH 值, 之后用饱和氯化钠溶液洗涤并且通过硫酸钠干燥。过滤后, 在旋转蒸发器上除去溶剂。获得 4.07g (理论的 68%) 标题化合物。

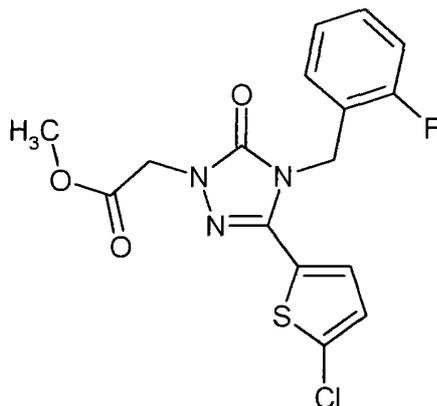
[1081] MS[DCI/NH₃]: m/z = 310 (M+H)⁺, 327 (M+NH₄)⁺

[1082] ¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ = 5.08 (s, 2H), 7.03 (t, 1H), 7.13-7.26 (m, 4H), 7.31-7.38 (m, 1H), 12.25 (br. s, 1H).

[1083] 实施例 153A

[1084] [3-(5-氯噻吩-2-基)-4-(2-氟苄基)-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]-乙酸甲基酯

[1085]



[1086] 2.39g(7.71mmol) 来自实施例 152A 的化合物在 79ml 乙腈中连同 1.05g 氯乙酸甲基酯 (9.6mmol) 和 1.17g 碳酸钾 (8.5mmol) 在回流下加热过夜。冷却到 RT 后,混合物用乙酸乙酯稀释。产生的有机相用 1N 盐酸,之后用饱和的氯化钠溶液洗涤,通过硫酸钠干燥并在旋转蒸发器上除去溶剂。产物在高度真空中干燥。获得 2.9g(理论的 92%) 标题化合物。

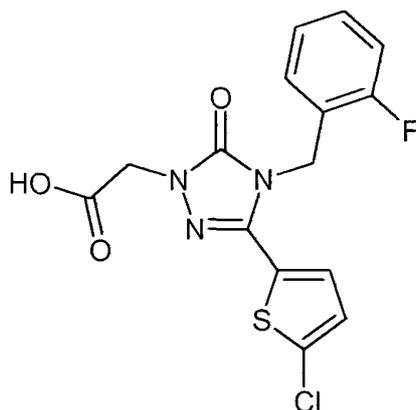
[1087] LC/MS[方法 7]: $R_t = 2.30\text{min}$; $m/z = 382(M+H)^+$

[1088] $^1\text{H-NMR}(400\text{MHz}, \text{DMSO-}d_6)$: $\delta = 3.71(\text{s}, 3\text{H}), 4.75(\text{s}, 2\text{H}), 5.15(\text{s}, 2\text{H}), 7.02(\text{t}, 1\text{H}), 7.13-7.28(\text{m}, 4\text{H}), 7.32-7.39(\text{m}, 1\text{H})$.

[1089] 实施例 154A

[1090] [3-(5-氯噻吩-2-基)-4-(2-氟苄基)-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]-乙酸

[1091]



[1092] 2.90g(7.60mmol) 来自实施例 153A 的酯溶于 77ml 甲醇并用 1N 氢氧化锂水溶液 (30.3ml, 30.4mmol) 处理。混合物在 RT 下搅拌过夜,之后在旋转蒸发器上除去甲醇并用 200ml 水稀释。添加 1N 盐酸到 pH 值 2 后,产物作为白色固体沉淀析出,其通过过滤分离并在高度真空中干燥。获得 2.45g(理论的 88%) 标题化合物。

[1093] LC/MS[方法 7]: $R_t = 1.93\text{min}$; $m/z = 368(M+H)^+$

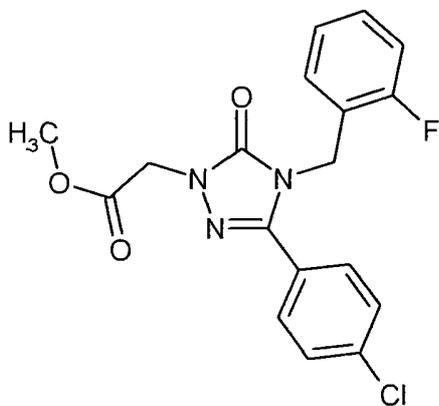
[1094] $^1\text{H-NMR}(400\text{MHz}, \text{DMSO-}d_6)$: $\delta = 4.60(\text{s}, 2\text{H}), 5.13(\text{s}, 2\text{H}), 7.03(\text{t}, 1\text{H}),$

7.12-7.28 (m, 4H), 7.32-7.38 (m, 1H), 13.23 (br. s, 1H).

[1095] 实施例 155A

[1096] [3-(4-氯苯基)-4-(2-氟苄基)-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]-乙酸甲基酯

[1097]



[1098] 来自实施例 40A 的化合物和氯乙酸甲基酯开始,通过如实施例 153A 描述的相同的方法获得标题化合物。

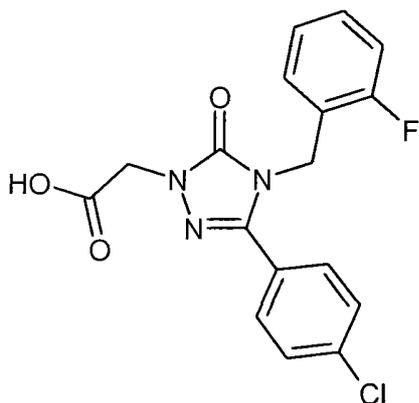
[1099] LC/MS[方法 8]: $R_t = 2.45\text{min}$; $m/z = 375 (M+H)^+$

[1100] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6): $\delta = 3.71 (s, 3H), 4.75 (s, 2H), 5.05 (s, 2H), 7.03 (t, 1H), 7.11 (t, 1H), 7.16 (d, 1H), 7.50-7.60 (m, 4H)$.

[1101] 实施例 156A

[1102] [3-(4-氯苯基)-4-(2-氟苄基)-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]-乙酸

[1103]



[1104] 类似于实施例 154A,通过来自实施例 155A 的酯的水解制备标题化合物。通过 LC/MS 和 NMR,纯度是大约 86%。

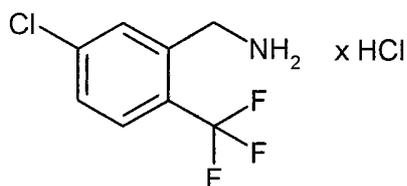
[1105] LC/MS[方法 17]: $R_t = 3.17\text{min}$; $m/z = 361 (M+H)^+$

[1106] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6): $\delta = 4.60 (s, 2H), 5.04 (s, 2H), 7.03 (t, 1H), 7.06-7.17 (m, 2H), 7.27-7.32 (m, 1H), 7.52-7.58 (m, 4H), 13.18 (br. s, 1H)$.

[1107] 实施例 157A

[1108] [5-氯-2-(三氟甲基)苯基]甲胺盐酸盐

[1109]



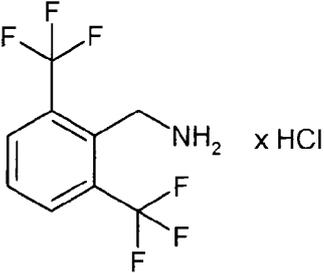
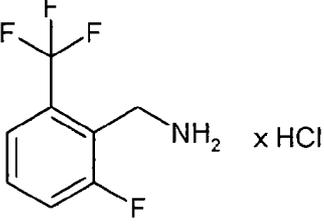
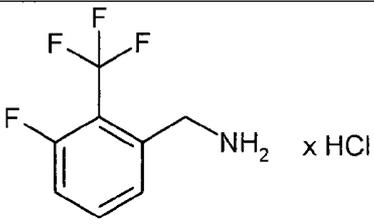
[1110] 在氩下,向冰冷冷却的 5-氯-2-(三氟甲基)苯胺 (1.50g, 7.3mmol) 在 45ml 无水的 THF 中的溶液中缓慢地滴加 29.2ml 硼烷-THF 配合物 (29.2mmol)。添加结束后,混合物在回流下加热 1 小时,之后伴随冷却在 RT 下搅拌过夜。之后伴随冰-冷却滴加 30ml 1N 盐酸。在旋转蒸发器上除去 THF。滤掉沉淀固体并丢弃。滤液用水稀释并用二氯甲烷提取两次。同样丢弃这些有机相。酸性的含水相用 1N 含水的氢氧化钠调节到 pH 14 并用二氯甲烷提取三次。合并的有机相通过硫酸钠干燥并在旋转蒸发器上除去溶剂。残余物在 20ml 乙醚中吸收并用 3ml 4N 氯化氢在二噁烷中的溶液处理,期间产物沉淀。溶剂在旋转蒸发器上,之后在高度真空中完全除去。分离 1.89g (理论的 99%) 标题化合物。

[1111] LC/MS [方法 17]; $R_t = 1.02\text{min}$; $m/z = 210 (M+H)^+$

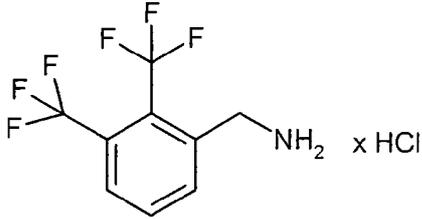
[1112] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): $\delta = 4.17 (s, 2H), 7.85 (d, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.92 (d, 1H), 8.70 (br. s, 3H)$.

[1113] 类似于实施例 157A,由对应胺通过硼烷还原获得以下胺 (作为盐酸盐):

[1114]

实施例号	结构	分析数据
158A		LC/MS [方法 17]: $R_t = 0.69$ min; $m/z = 210 (M+H)^+$ $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 4.24$ (s, 2H), 7.92 (t, 1H), 8.20 (d, 2H), 8.51 (br. s, 3H).
159A		LC/MS [方法 3]: $R_t = 1.77$ min; $m/z = 194 (M+H)^+$ $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 4.16$ (s, 2H), 7.67-7.82 (m, 3H), 8.51 (br. s, 3H).
160A		LC/MS [方法 3]: $R_t = 1.89$ min; $m/z = 194 (M+H)^+$ $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 4.21$ (s, 2H), 7.51-7.58 (m, 2H), 7.80-7.86 (m, 1H), 8.51 (br. s, 3H).

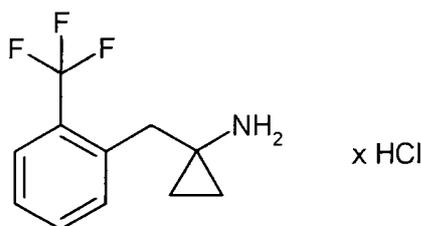
[1115]

实施例号	结构	分析数据
161A		HPLC [方法 2]: $R_t = 3.60$ min; MS (DCI/ NH_3): $m/z = 244 (M+H)^+$, 261 ($M+\text{NH}_4$) ⁺ $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 4.24$ (s, 2H), 7.92 (t, 1H), 8.20 (d, 2H), 8.51 (br. s, 3H).

[1116] 实施例 162A

[1117] 1-[2-(三氟甲基)苯基]环丙胺盐酸盐

[1118]



[1119] 在氩下,在 RT 下向 1.3g 2-(三氟甲基)苯基乙腈 (7.2mmol) 和 2.20g (7.7mmol) 异丙醇钛 (IV) 在 50ml 乙醚中的溶液中缓慢地滴加 4.68ml (14.0mmol) 3M 溴化乙基镁在乙醚中的溶液。在 RT 下搅拌 1 小时,之后用 1.78ml 三氟化硼-乙醚配合物处理并在 RT 下再搅拌 30 分钟。为了后处理,添加 50ml 2M 含水的氢氧化钠并且混合物用乙醚提取三次。合并的有机相每次用 70ml 1N 盐酸提取两次。合并的含水相之后用 2N 含水的氢氧化钠调节到 pH 14 并且用二氯甲烷提取三次。这些合并的有机相通过硫酸钠干燥并在旋转蒸发器上浓缩到大约 30ml 的体积。用 4ml 4N 氯化氢在二噁烷中的溶液处理。在抽吸下滤掉沉淀固体并且在高度真空下干燥。获得 670mg (理论的 38%) 标题化合物。

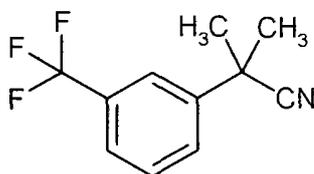
[1120] LC/MS [方法 17]: $R_t = 1.02\text{min}$; $m/z = 210 (M+H)^+$

[1121] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6): $\delta = 0.64 (m, 2H), 1.01 (m, 2H), 3.27 (s, 2H), 7.50 (t, 1H), 7.61 (d, 2H), 7.68 (t, 1H), 7.72 (d, 1H), 8.50 (br. s, 3H)$.

[1122] 实施例 163A

[1123] 2-甲基-2-[3-(三氟甲基)苯基]-丙腈

[1124]



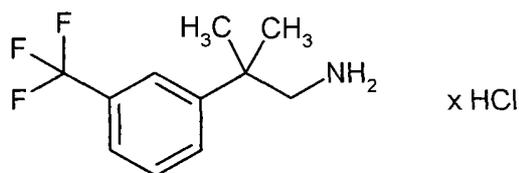
[1125] 在氩下伴随温和冷却在 6ml 无水的乙醚中的 500mg (2.7mmol) 3-(三氟甲基)苯基乙腈用 316mg (8.1mmol) 氨基钠处理。接下来混合物冷却到 0°C 并且用 1.53g (10.8mmol) 碘甲烷处理。30 分钟后,除去冰浴并且反应混合物进一步在 RT 下搅拌过夜。此后,添加 2ml 饱和的氯化铵溶液。混合物用乙醚稀释并且用水洗涤两次。有机相通过硫酸镁干燥并且在旋转蒸发器上除去溶剂。残余物 (微红的液体) 相当于纯的标题化合物 (545mg, 理论的 95%)。

[1126] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6): $\delta = 1.76 (s, 6H), 7.70 (t, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.88 (d, 1H)$.

[1127] 实施例 164A

[1128] 2-甲基-2-[3-(三氟甲基)苯基]-丙胺盐酸盐

[1129]



[1130] 类似于实施例 157A 通过来自实施例 163A 的腈的硼烷还原获得标题化合物。

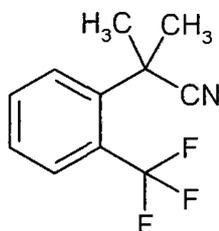
[1131] LC/MS[方法 3]: $R_t = 2.59\text{min}$; $m/z = 218(M+H)^+$

[1132] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6): $\delta = 1.49(\text{s}, 6\text{H}), 3.11(\text{s}, 2\text{H}), 7.59-7.68(\text{m}, 2\text{H}), 7.71(\text{s}, 1\text{H}), 7.76(\text{d}, 1\text{H}), 7.78(\text{br. s}, 3\text{H})$.

[1133] 实施例 165A

[1134] 2-甲基-2-[2-(三氟甲基)苯基]-丙腈

[1135]



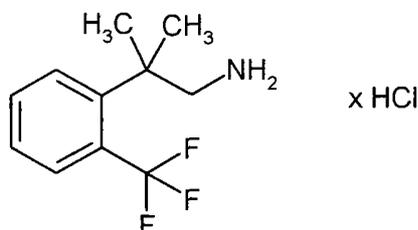
[1136] 2.0g (10.8mmol) 2-(三氟甲基)苯基乙腈和 6.13g (43mmol) 碘甲烷在 16ml DMSO 中的溶液缓慢地用 3.16ml 50% 含水的氢氧化钠处理, 以便反应温度保持在 $40^\circ\text{C}-45^\circ\text{C}$ 。添加完成后, 混合物在 RT 下搅拌过夜。用水稀释并且用二氯甲烷提取三次。合并的有机相用水洗涤, 通过硫酸钠干燥并且在旋转蒸发器上除去溶剂。残余物相当于标题化合物 (2.30g, 理论的 100%)。

[1137] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6): $\delta = 1.80(\text{s}, 6\text{H}), 7.63(\text{t}, 1\text{H}), 7.72-7.82(\text{m}, 2\text{H}), 7.85(\text{d}, 1\text{H})$.

[1138] 实施例 166A

[1139] 2-甲基-2-[2-(三氟甲基)苯基]-丙胺盐酸盐

[1140]



[1141] 类似于实施例 157A 通过来自实施例 165A 的腈的硼烷还原获得标题化合物。

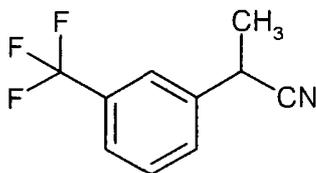
[1142] LC/MS[方法 8]: $R_t = 1.10\text{min}$; $m/z = 218(M+H)^+$

[1143] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6): $\delta = 1.50(\text{s}, 6\text{H}), 3.15(\text{s}, 2\text{H}), 7.53(\text{t}, 1\text{H}), 7.65-7.74(\text{m}, 2\text{H}), 7.85(\text{d}, 1\text{H}), 7.90(\text{br. s}, 3\text{H})$.

[1144] 实施例 167A

[1145] 2-[3-(三氟甲基)苯基]丙腈

[1146]



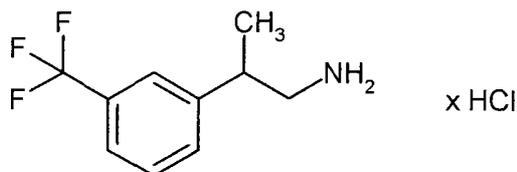
[1147] 在 80°C 下在 5ml 甲苯中放入 1.0g (5.4mmol) 3-(三氟甲基)苯基乙腈和 767mg 碘甲烷 (5.4mmol) 并且缓慢地用 50% 氨基钠在甲苯中的悬浮液处理。接下来混合物在 80°C 下再搅拌 1 小时, 之后冷却到 RT 并用水, 之后二氯甲烷处理。分离有机相, 用水洗涤, 通过硫酸镁干燥并在旋转蒸发器上除去溶剂。残余物 (1.7g, 理论的 84%) 包含具有通过 GC/MS 的大约 53% 纯度的标题化合物并且接下来的反应没有提纯地使用。

[1148] GC/MS [方法 21]: $R_t = 3.42\text{min}$; $m/z = 199 (M)^+$.

[1149] 实施例 168A

[1150] 2-[3-(三氟甲基)苯基]丙胺盐酸盐

[1151]



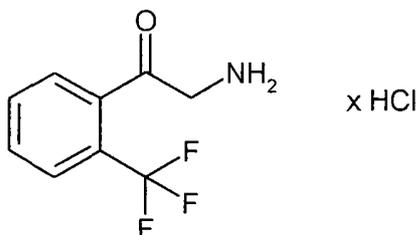
[1152] 类似于实施例 157A 通过来自实施例 167A 的腈的硼烷还原获得标题化合物 (粗产物) (产率理论的 31%)。

[1153] LC/MS [方法 3]: $R_t = 2.52\text{min}$; $m/z = 204 (M+H)^+$ [1154] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6): $\delta = 1.29 (\text{d}, 3\text{H}), 3.00-3.11 (\text{m}, 2\text{H}), 3.13-3.25 (\text{m}, 1\text{H}), 7.55-7.69 (\text{m}, 4\text{H}), 7.98 (\text{br. s}, 3\text{H})$.

[1155] 实施例 169A

[1156] 2-氨基-1-[2-(三氟甲基)苯基]乙酮盐酸盐

[1157]



[1158] 1.0g (3.75mmol) 2-溴-1-[2-(三氟甲基)苯基]乙酮在 4ml 乙腈中的溶液在 RT 下用 413mg (4.34mmol) 二甲酰胺化钠 (diformylamide sodium) 处理并且搅拌 2.5 小时。接下来, 悬浮液加热到 70°C 并热过滤。固体用 2ml 热的乙腈洗涤。合并的滤液在旋转蒸发器

上除去溶剂。根据 LC/MS [方法 8 ; $R_t = 2.00\text{min}$; $m/z = 260 (M+H)^+$] , 深色的油状残余物相当于乙二醛中间体阶段。该残余物用 10ml 5% 乙醇氯化氢溶液处理并且在 RT 下搅拌两天。在旋转蒸发器上除去挥发性组分。获得的黄色固体在 20ml 乙醚中在回流下搅拌 10 分钟并且之后悬浮液冷却到 RT。在抽吸下滤掉白色固体, 用乙醚洗涤并且在高度真空下干燥。获得 570mg (理论的 64%) 标题化合物。

[1159] HPLC [方法 2] : $R_t = 3.19\text{min}$;

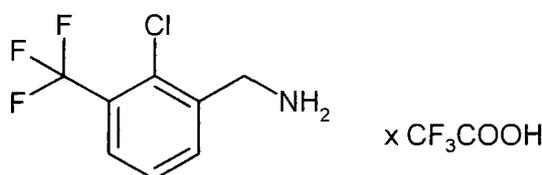
[1160] MS (DCI/ NH_3) : $m/z = 204 (M+H)^+$, $221 (M+\text{NH}_4)^+$

[1161] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) : $\delta = 4.53 (\text{s}, 2\text{H})$, $7.80\text{--}7.90 (\text{m}, 2\text{H})$, $7.95 (\text{d}, 1\text{H})$, $8.03 (\text{d}, 1\text{H})$, $8.49 (\text{br. s}, 3\text{H})$.

[1162] 实施例 170A

[1163] [2-氯-3-(三氟甲基)苯基]-甲基铵-三氟醋酸盐

[1164]



[1165] 通过用 10ml 25% 哌啶在 DMF 中的溶液搅拌 30 分钟, 之后树脂过滤并且用 10ml 25% 哌啶在 DMF 中的溶液重新处理 30 分钟活化 1.75g Rink- **Amid**[®] (0.96mmol)。在抽吸下滤掉聚合物, 每次用 DMF, 甲醇和二氯甲烷连续洗涤三次和之后使其能够在 10ml 原甲酸三甲基酯 (TMOF) 中膨胀。添加 400mg (1.9mmol) 2-氯-3-(三氟甲基)苯甲醛并且悬浮液搅拌 5 小时。之后滤掉聚合物, 每次用 DMF, 甲醇和二氯甲烷连续地洗涤三次并且在旋转蒸发器上干燥。聚合物再次在 10ml TMOF 中预膨胀, 之后添加 987mg (3.84mmol) 氢硼化四丁铵, 和缓慢地添加 878 μl (15mmol) 乙酸。悬浮液在 RT 下搅拌过夜。在抽吸下滤掉聚合物并每次用 DMF, 甲醇和二氯甲烷连续地洗涤五次。接下来用 20ml 三氟乙酸 / 二氯甲烷 (1 : 1) 搅拌。1 小时后, 在抽吸下滤掉聚合物并用二氯甲烷洗涤。滤液在旋转蒸发器上除去挥发性组分并且残余物简短地在高度真空下干燥。以可接受的纯度 ($> 50\%$) 获得 170mg (理论的 27%) 标题化合物, 其进一步以该形式使用。

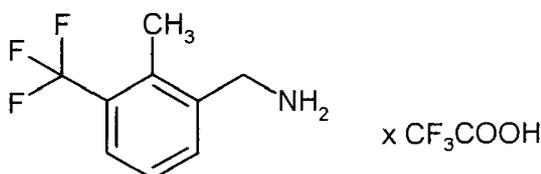
[1166] LC/MS [方法 3] : $R_t = 2.30\text{min}$; $m/z = 210 (M+H)^+$

[1167] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) : $\delta = 4.25 (\text{q}, 2\text{H})$, $7.69 (\text{t}, 1\text{H})$, $7.88 (\text{d}, 1\text{H})$, $7.85 (\text{d}, 1\text{H})$, $8.32 (\text{br. s}, 3\text{H})$.

[1168] 实施例 171A

[1169] [2-甲基-3-(三氟甲基)苯基]-甲基铵-三氟醋酸盐

[1170]



[1171] 通过如实施例 170A 描述的相同的方法由 2-甲基-3-(三氟甲基)苯甲醛产生标题化合物(产率:理论的 49%)。

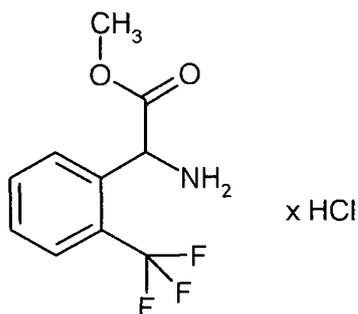
[1172] LC/MS[方法 3]: $R_t = 2.36\text{min}$; $m/z = 190(M+H)^+$

[1173] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): $\delta = 2.44(\text{s}, 3\text{H}), 4.17(\text{q}, 2\text{H}), 7.49(\text{t}, 1\text{H}), 7.68(\text{d}, 1\text{H}), 7.72(\text{d}, 1\text{H}), 8.22(\text{br. s}, 3\text{H})$.

[1174] 实施例 172A

[1175] [2-(三氟甲基)苯基]-甘氨酸甲基酯盐酸盐

[1176]



[1177] 在 9ml 甲醇中放入 300mg(1.37mmol)DL-[2-(三氟甲基)苯基]-甘氨酸并且在 RT 下用 $130\ \mu\text{l}$ 亚硫酸氯缓慢地处理。溶液在回流下加热过夜,之后冷却到 RT 并且在旋转蒸发器上除去挥发性组分。因为通过 LC/MS 残余物仍然包含大约 44% 原料,它再次在以上描述的条件反应。此后,转化完成。获得 371mg(理论的 93%) 标题化合物。

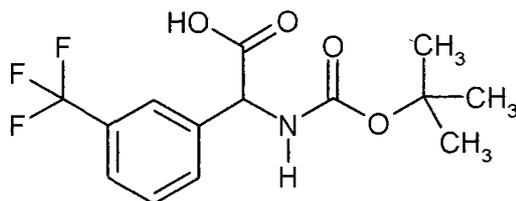
[1178] LC/MS[方法 3]: $R_t = 2.14\text{min}$; $m/z = 233(M+H)^+$

[1179] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): $\delta = 3.72(\text{s}, 3\text{H}), 5.27(\text{s}, 1\text{H}), 7.66-7.78(\text{m}, 2\text{H}), 7.84(\text{t}, 1\text{H}), 7.89(\text{d}, 1\text{H}), 9.21(\text{br. s}, 3\text{H})$.

[1180] 实施例 173A

[1181] N-叔-丁氧基羰基-[3-(三氟甲基)苯基]-甘氨酸

[1182]



[1183] 226mg(1.03mmol)DL-[3-(三氟甲基)苯基]-甘氨酸溶于 10ml 含水的 5% 碳酸氢钠溶液并且用 4ml 二噁烷处理。添加 $261\ \mu\text{l}$ (1.13mmol) 二碳酸二叔-丁基酯并且混合物在 RT 下搅拌过夜。为了后处理,溶液用 1N 盐酸小心地酸化到 pH2。沉淀产物通过添加乙腈再溶解,并且通过制备 HPLC 提纯(方法 20)。获得 135mg(理论的 41%) 标题化合物。

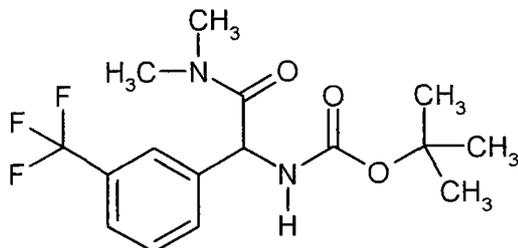
[1184] LC/MS[方法 8]: $R_t = 2.53\text{min}$; $m/z = 319(M+H)^+$

[1185] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): $\delta = 1.39(\text{s}, 9\text{H}), 5.28(\text{d}, 1\text{H}), 7.59(\text{t}, 1\text{H}), 7.68(\text{d}, 1\text{H}), 7.72(\text{d}, 1\text{H}), 7.79(\text{s}, 1\text{H}), 7.80(\text{d}, 1\text{H}), 12.99(\text{br. s}, 1\text{H})$.

[1186] 实施例 174A

[1187] {2-(二甲基氨基)-2-氧代-1-[3-(三氟甲基)苯基]乙基}氨基甲酸叔-丁基酯

[1188]



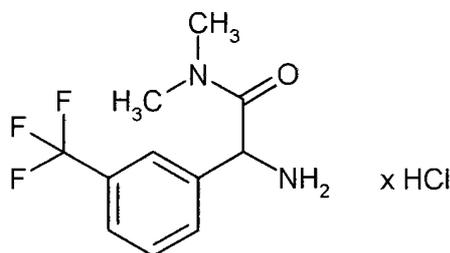
[1189] 在 8ml DMF 中放入 125mg(392 μ mol) 来自实施例 173A 的化合物和 95mg HOBT(705 μ mol) 并且在 RT 下用 135mg(705 μ mol)EDC 处理。20 分钟后,添加 2M 二甲胺在 THF 中的溶液(294 μ l, 587 μ mol) 并且混合物在 RT 下搅拌过夜。添加 1ml 1N 盐酸后,混合物直接通过制备 HPLC 分离(方法 20)。获得 90mg(理论的 64%) 标题化合物。

[1190] LC/MS[方法 17]: $R_t = 3.55\text{min}$; $m/z = 347(M+H)^+$ 。

[1191] 实施例 175A

[1192] 2-二甲基氨基-2-氧代-1-[3-(三氟甲基)苯基]乙烷盐酸盐

[1193]



[1194] 130mg(375 μ mol) 来自实施例 174A 的化合物在 RT 下在 2ml 4M 氯化氢在二噁烷中的溶液中搅拌。完全转化后,在旋转蒸发器上除去挥发性组分并且残余物在高度真空下干燥。获得 105mg(理论的 99%) 标题化合物。

[1195] LC/MS[方法 3]: $R_t = 2.42\text{min}$; $m/z = 247(M+H)^+$

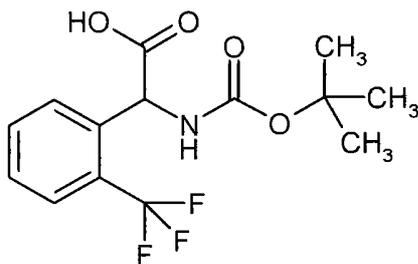
[1196] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): $\delta = 5.70(\text{s}, 1\text{H}), 7.72(\text{t}, 1\text{H}), 7.80(\text{d}, 1\text{H}), 7.83(\text{d}, 1\text{H}), 7.95(\text{s}, 1\text{H}), 8.75(\text{br. s}, 3\text{H})$.

[1197] 或者叔-丁氧基羰基保护基团的裂解可以通过用在二氯甲烷中的过量三氟乙酸处理来自实施例 174A 的化合物实施。在旋转蒸发器上除去挥发性组分后,获得作为三氟乙酸盐的产物。

[1198] 实施例 176A

[1199] N-叔-丁氧基羰基-[2-(三氟甲基)苯基]-甘氨酸

[1200]



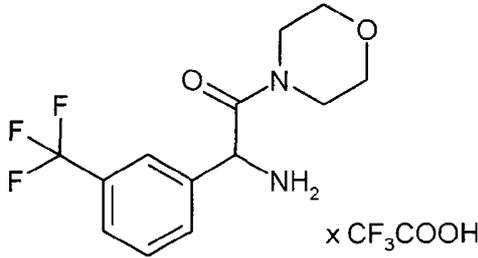
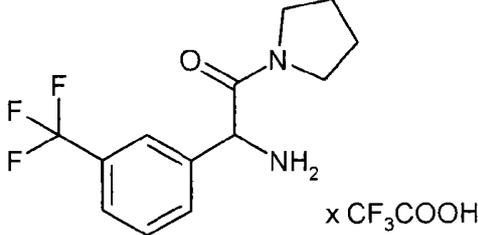
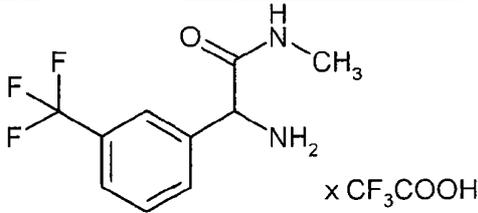
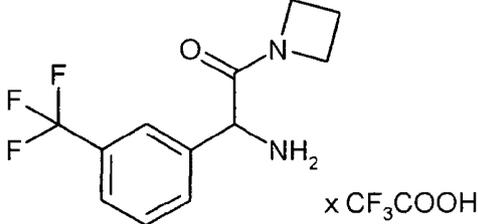
[1201] 1.0g (4.56mmol) DL-[2-(三氟甲基)苯基]-甘氨酸溶于 30ml 含水的 5% 碳酸氢钠溶液并且用 4ml 二噁烷处理。添加 1.15ml (5.02mmol) 二碳酸二叔-丁基酯并且混合物在 RT 下搅拌过夜。为了后处理,反应混合物倒入 100ml 1N 盐酸并且用二氯甲烷提取三次。合并的有机相通过硫酸钠干燥并且在旋转蒸发器上除去挥发性组分。残余物在高度真空下干燥。获得 1.26g (理论的 86%) 标题化合物。

[1202] MS[DCI/NH₃]: m/z = 337 (M+NH₄)⁺

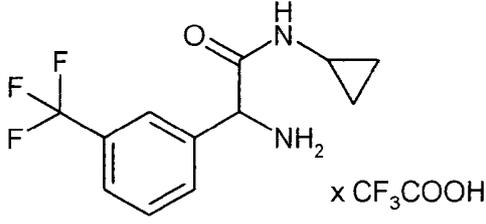
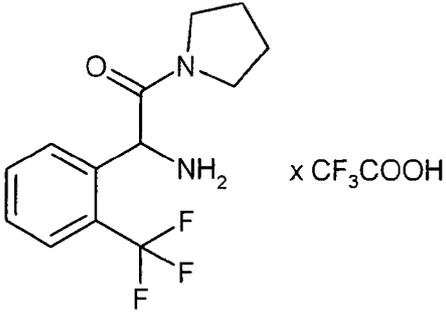
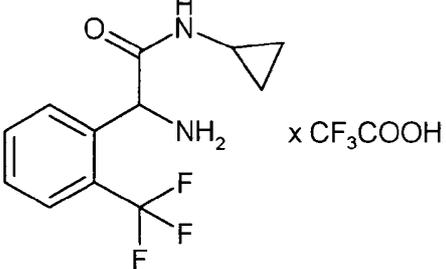
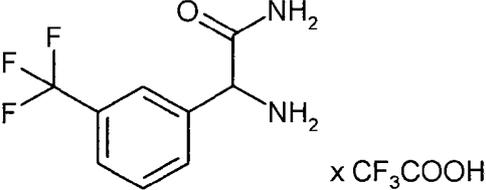
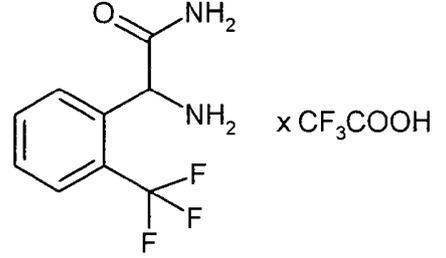
[1203] ¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ = 1.35 (s, 9H), 5.49 (d, 1H), 7.55 (t, 1H), 7.61 (d, 1H), 7.69 (t, 1H), 7.72 (d, 1H), 7.82 (d, 1H), 12.99 (br. s, 1H).

[1204] 通过如在实施例 174A 和 175A 中描述的相同的酰胺化 /Boc 裂解反应顺序,以下化合物由实施例 173A 或者实施例 176A 和对应的胺 (这里甲胺用作在乙醇中的溶液;氨用作 33% 水溶液) 生产:

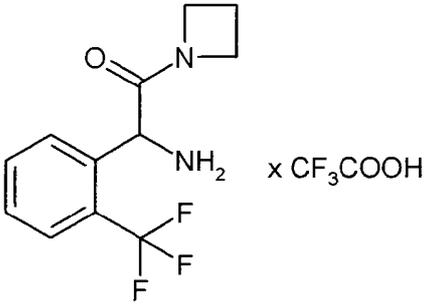
[1205]

实施例号	结构	原料	分析数据
177A	 <p>$\times \text{CF}_3\text{COOH}$</p>	173A	LC/MS [方法 17]: $R_t = 1.12 \text{ min};$ $m/z = 289 (\text{M}+\text{H})^+.$
178A	 <p>$\times \text{CF}_3\text{COOH}$</p>	173A	LC/MS [方法 17]: $R_t = 1.44 \text{ min};$ $m/z = 273 (\text{M}+\text{H})^+.$
179A	 <p>$\times \text{CF}_3\text{COOH}$</p>	173A	LC/MS [方法 17]: $R_t = 0.81 \text{ min};$ $m/z = 233 (\text{M}+\text{H})^+.$
180A	 <p>$\times \text{CF}_3\text{COOH}$</p>	173A	LC/MS [方法 17]: $R_t = 1.19 \text{ min};$ $m/z = 259 (\text{M}+\text{H})^+.$

[1206]

实施例号	结构	原料	分析数据
181A	 <chem>CC(N)C(N)C1=CC=C(C=C1)C(F)(F)F</chem> x CF ₃ COOH	173A	LC/MS [方法 17]: R _t = 1.25 min; m/z = 259 (M+H) ⁺ .
182A	 <chem>CC(N)C(N)C1=CC=C(C=C1)C(F)(F)F</chem> x CF ₃ COOH	176A	LC/MS [方法 3]: R _t = 2.34 min; m/z = 273 (M+H) ⁺ .
183A	 <chem>CC(N)C(N)C1=CC=C(C=C1)C(F)(F)F</chem> x CF ₃ COOH	176A	LC/MS [方法 3]: R _t = 2.14 min; m/z = 259 (M+H) ⁺ .
184A	 <chem>CC(N)C(N)C1=CC=C(C=C1)C(F)(F)F</chem> x CF ₃ COOH	173A	LC/MS [方法 3]: R _t = 1.65 min; m/z = 219 (M+H) ⁺ .
185A	 <chem>CC(N)C(N)C1=CC=C(C=C1)C(F)(F)F</chem> x CF ₃ COOH	176A	LC/MS [方法 3]: R _t = 0.95 min; m/z = 219 (M+H) ⁺ .

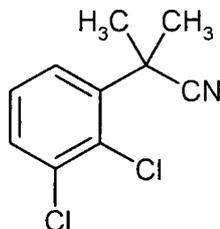
[1207]

实施例号	结构	原料	分析数据
186A		176A	LC/MS [方法 3]: $R_t = 2.20 \text{ min}$; $m/z = 259 (M+H)^+$.

[1208] 实施例 187A

[1209] 2-(2,3-二氯苄基)-2-甲基丙腈

[1210]



[1211] 由 1.00g 2,3-二氯苄基乙腈 (5.37mmol), 通过在实施例 165A 中描述的方法获得 1.10g 标题化合物 (理论的 96%)。

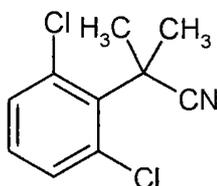
[1212] GC/MS [方法 21] : $R_t = 5.56 \text{ min}$; $m/z = 213 (M)^+$

[1213] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) : $\delta = 1.81 (\text{s}, 6\text{H})$, $7.46 (\text{t}, 1\text{H})$, $7.55 (\text{dd}, 1\text{H})$, $7.72 (\text{dd}, 1\text{H})$.

[1214] 实施例 188A

[1215] 2-(2,6-二氯苄基)-2-甲基丙腈

[1216]



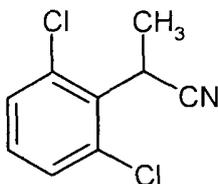
[1217] 由 500mg 2,6-二氯苄基乙腈 (2.69mmol), 通过在实施例 165A 中描述的方法获得 262mg 标题化合物 (理论的 46%) 和 135mg (理论的 25%) 一甲基化衍生物 (参见实施例 189A)。

[1218] GC/MS [方法 21] : $R_t = 5.71 \text{ min}$; $m/z = 213 (M)^+$

[1219] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) : $\delta = 2.01$ (s, 6H), 7.49 (t, 1H), 7.54 (d, 2H).

[1220] 实施例 189A

[1221] 2-(2,3-二氯苯基)丙腈



[1222] 在实施例 188A 的制备中获得作为副产物的标题化合物。

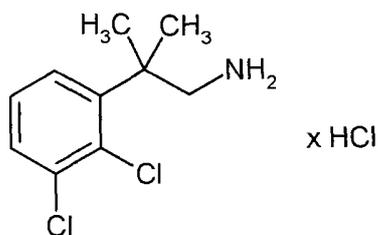
[1223] GC/MS[方法 21] : $R_t = 5.28\text{min}$; $m/z = 199$ (M) $^+$

[1224] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) : $\delta = 1.60$ (d, 3H), 4.97 (q, 1H), 7.42 (t, 1H), 7.56 (d, 2H).

[1225] 实施例 190A

[1226] 2-[2,3-二氯苯基]-2-甲基丙胺盐酸盐

[1227]



[1228] 类似于实施例 157A, 通过来自实施例 187A 的腈的硼烷还原获得标题化合物。

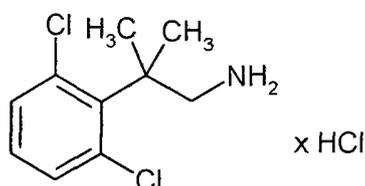
[1229] LC/MS[方法 17] : $R_t = 1.71\text{min}$; $m/z = 218$ (M+H) $^+$

[1230] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) : $\delta = 1.51$ (s, 6H), 3.40 (s, 2H), 7.38 (t, 1H), 7.42 (d, 1H), 7.63 (d, 1H), 7.80 (br. s, 3H).

[1231] 实施例 191A

[1232] 2-[2,6-二氯苯基]-2-甲基丙胺盐酸盐

[1233]



[1234] 类似于实施例 157A, 通过来自实施例 188A 的腈的硼烷还原获得标题化合物。

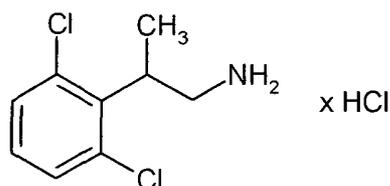
[1235] LC/MS[方法 3] : $R_t = 2.48\text{min}$; $m/z = 218$ (M+H) $^+$

[1236] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) : $\delta = 1.72$ (s, 6H), 3.50 (s, 2H), 7.29 (t, 1H), 7.47 (d, 2H), 8.00 (br. s, 3H).

[1237] 实施例 192A

[1238] 2-(2,6-二氯苯基)-丙胺盐酸盐

[1239]



[1240] 类似于实施例 157A, 通过来自实施例 189A 的腈的硼烷还原获得标题化合物。

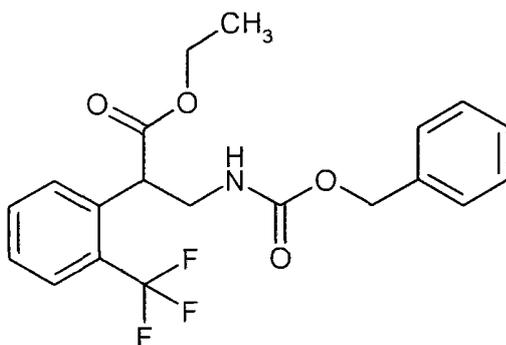
[1241] LC/MS[方法 3]: $R_t = 2.39\text{min}$; $m/z = 204 (M+H)^+$

[1242] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6): $\delta = 1.40$ (d, 3H), 3.25 (dd, 1H), 3.35 (dd, 1H), 3.93 (m, 1H), 7.32 (t, 1H), 7.45 (d, 1H), 7.51 (d, 1H), 8.07 (br. s, 3H).

[1243] 实施例 193A

[1244] 3-[[(苯氧基) 羰基] 氨基]-2-[2-(三氟甲基) 苯基] 丙酸乙基酯

[1245]



[1246] 在氩下, 通过在 -15°C 下向 $591\ \mu\text{l}$ 二异丙基胺 (4.21mmol) 在 3ml 无水 THF 中的溶液中缓慢滴加正-丁基锂溶液 (在己烷中 1.6M, 2.6ml, 4.13mmol) 和在 0°C 下搅拌 10 分钟制备 LDA 溶液。该 LDA 溶液冷却到 70°C 并缓慢地用 500mg 2-(三氟甲基) 苯基乙酸乙基酯和氨基甲酸 N-甲氧基甲基苄基酯 (350mg, 1.79mmol) 在 3ml THF 中的溶液处理。在 -70°C 下 15 分钟后, 添加 1.17ml (3.95mmol) 异丙醇钛 (IV)。混合物在该温度下再搅拌 1 小时, 之后在 -60°C 下过夜。接下来使其能够在 1 小时内暖到 0°C 并在该温度下再搅拌 1 小时。混合物用 20ml 1N 盐酸处理并用二氯甲烷提取三次。合并的有机相通过硫酸镁干燥并在旋转蒸发器上除去挥发性组分。残余物在高度真空下干燥。获得 450mg (理论的 49%, 纯度大约 92%) 标题化合物。

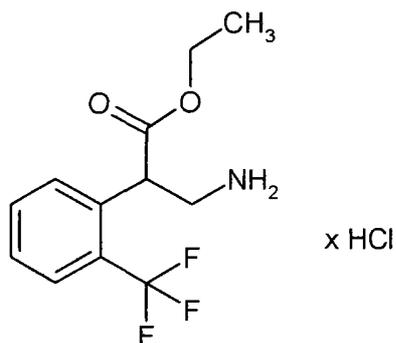
[1247] MS[DCI/ NH_3]: $m/z = 413 (M+\text{NH}_4)^+$

[1248] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6): $\delta = 1.00$ (t, 3H), 3.35 (m, 1H), 3.69 (m, 1H), 3.99-4.11 (m, 2H), 4.23 (t, 1H), 4.99 (s, 2H), 7.26-7.38 (m, 5H), 7.48-7.56 (m, 2H), 7.62-7.75 (m, 3H).

[1249] 实施例 194A

[1250] 3-氨基-2-[2-(三氟甲基) 苯基] 丙酸乙基酯盐酸盐

[1251]



[1252] 450mg (1.05mmol) 来自实施例 193A 的化合物溶于 10ml 乙醇并在氢下 (常压) 用 50mg 作为催化剂的钯 (在活性炭上 10%) 氢化。18 小时后反应试验显示转化完全。滤掉催化剂并且滤液在旋转蒸发器上除去挥发性组分。残余物在 10ml 乙醚中吸收并用 0.4ml 4M 氯化氢在二噁烷中的溶液处理。在抽吸下滤掉沉淀固体并且在高度真空下干燥。获得 262mg (理论的 84%) 标题化合物。

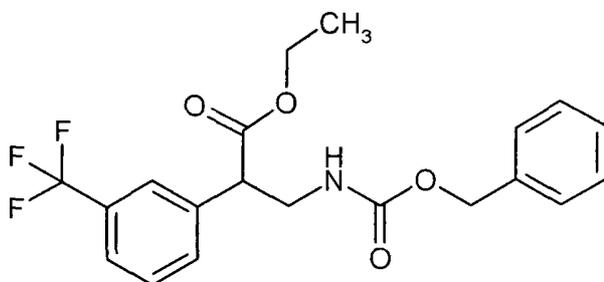
[1253] LC/MS [方法 3]: $R_t = 2.52\text{min}$; $m/z = 262\text{(M+H)}^+$

[1254] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6): $\delta = 1.11\text{(t, 3H)}$, 3.06(m, 1H) , 3.51(m, 1H) , $4.07\text{--}4.18\text{(m, 2H)}$, 4.31(m, 1H) , 7.53(d, 1H) , 7.59(t, 1H) , 7.22(d, 1H) , 7.80(d, 1H) , 8.18(br. s, 3H) .

[1255] 实施例 195A

[1256] 3-[[(苯氧基) 羰基] 氨基]-2-[3-(三氟甲基) 苯基] 丙酸乙基酯

[1257]



[1258] 通过如实施例 193A 描述的相同的方法, 由 700mg (3.02mmol) 3-(三氟甲基) 苯基乙酸乙基酯获得 334mg (理论的 28%) 标题化合物。

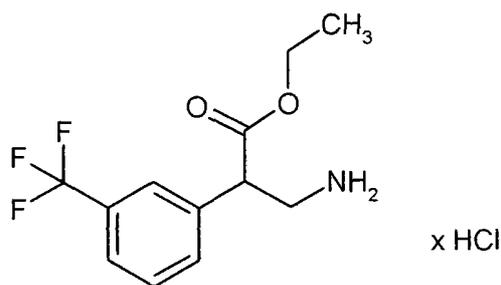
[1259] LC/MS [方法 8]: $R_t = 2.83\text{min}$; $m/z = 396\text{(M+H)}^+$

[1260] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6): $\delta = 1.12\text{(t, 3H)}$, 3.40(m, 1H) , 3.60(m, 1H) , 4.00(t, 1H) , $4.03\text{--}4.15\text{(m, 2H)}$, 4.99(s, 2H) , $7.22\text{--}7.38\text{(m, 5H)}$, 7.46(t, 1H) , $7.52\text{--}7.70\text{(m, 4H)}$.

[1261] 实施例 196A

[1262] 3-氨基-2-[3-(三氟甲基) 苯基] 丙酸乙基酯盐酸盐

[1263]



[1264] 类似于实施例 194A 的制备,由 315mg 来自实施例 195A 的化合物获得 220mg 标题化合物 (纯度大约 87%,理论的 81%)。它没有进一步提纯地使用。

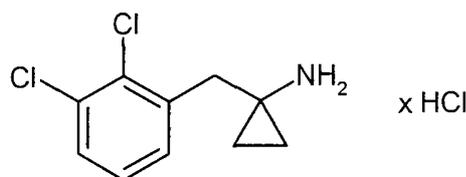
[1265] LC/MS[方法 8]: $R_t = 1.27\text{min}$; $m/z = 262 (M+H)^+$

[1266] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6): $\delta = 1.12 (t, 3H), 3.20 (m, 1H), 3.51 (m, 1H), 4.12 (q, 2H), 4.22 (t, 1H), 7.07-7.25 (m, 4H), 8.11 (br. s, 3H)$.

[1267] 实施例 197A

[1268] 1-(2,3-二氯苯基)环丙胺盐酸盐

[1269]



[1270] 由 1.00g 2,3-二氯苯基乙腈 (5.37mmol),通过在实施例 162A 中描述的方法获得 723mg 标题化合物 (理论的 53%)。

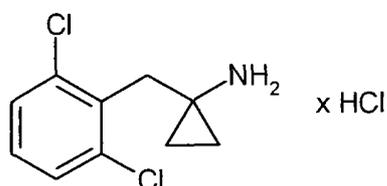
[1271] LC/MS[方法 3]: $R_t = 2.48\text{min}$; $m/z = 216 (M+H)^+$

[1272] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6): $\delta = 0.71 (m, 2H), 0.98 (m, 2H), 3.23 (s, 2H), 7.38 (t, 1H), 7.46 (d, 1H), 7.60 (d, 1H), 8.41 (br. s, 3H)$.

[1273] 实施例 198A

[1274] 1-(2,6-二氯苯基)环丙胺盐酸盐

[1275]



[1276] 由 1.30g 2,6-二氯苯基乙腈 (6.99mmol),通过在实施例 162A 中描述的方法获得 1.24g 标题化合物 (理论的 62%)。

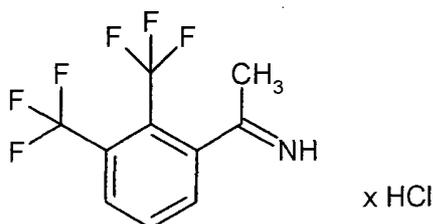
[1277] LC/MS[方法 8]: $R_t = 0.94\text{min}$; $m/z = 216 (M+H)^+$

[1278] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6): $\delta = 0.35 (m, 2H), 0.91 (m, 2H), 3.52 (s, 2H), 7.36 (t, 1H), 7.50 (d, 2H), 8.59 (br. s, 3H)$.

[1279] 实施例 199A

[1280] 1-[2,3-双(三氟甲基)苯基]乙亚铵(ethaniminium)氯化物

[1281]



[1282] 在氩下, 200mg (0.84mmol) 2,3-双(三氟甲基)苄腈在 2.5ml 甲苯中的溶液加热到回流并且用 3.59ml 溴化甲基镁 (1.4M 在甲苯/THF 3:1 中的溶液; 5mmol) 处理。在回流温度下再搅拌 3 小时, 之后冷却到 RT。接下来, 滴加 10ml 饱和的碳酸钠溶液。反应混合物用水稀释并且用乙酸乙酯提取两次。合并的有机相用 1N 盐酸提取两次。合并的含水相用 2N 含水的氢氧化钠调节到 pH 12 并且用二氯甲烷提取两次。这些有机相合并, 通过硫酸钠干燥并过滤。滤液用 1ml 4N 氯化氢在二噁烷中的溶液处理和之后在旋转蒸发器上除去溶剂。获得 172mg (理论的 67%) 标题化合物。

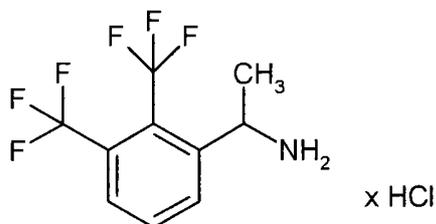
[1283] MS[DCI/NH₃]: m/z = 256 (M+H)⁺, 273 (M+NH₄)⁺

[1284] ¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ = 2.82 (s, 3H), 8.11 (d, 1H), 8.17 (t, 1H), 8.31 (d, 1H), 13.35 (br. s, 2H).

[1285] 实施例 200A

[1286] 1-[2,3-双(三氟甲基)苯基]乙胺盐酸盐

[1287]



[1288] 170mg (0.58mmol) 来自实施例 199A 的化合物溶于 4ml 甲醇并且在 RT 下先后用 147mg (2.33mmol) 氰基硼氢钠和 334 μl 乙酸处理。混合物在 RT 下搅拌过夜, 之后用水稀释并且用二氯甲烷提取两次。酸性的含水相用 2N 含水的氢氧化钠调节到 pH 14 并且用二氯甲烷提取三次。合并的有机相通过硫酸钠干燥并过滤。滤液用 1ml 4N 氯化氢在二噁烷中的溶液处理和之后在旋转蒸发器上除去溶剂。残余物在高度真空下干燥和相当于标题化合物 (160mg, 理论的 93%)。

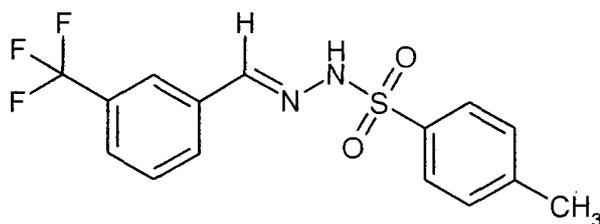
[1289] MS[DCI/NH₃]: m/z = 258 (M+H)⁺, 275 (M+NH₄)⁺

[1290] ¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ = 1.60 (d, 3H), 4.65 (q, 1H), 8.03-8.11 (m, 2H), 8.39 (d, 1H), 8.78 (br. s, 3H).

[1291] 实施例 201A

[1292] [3-(三氟甲基)苯基]-对-甲苯磺酰基脒

[1293]



[1294] 2.35g(12.6mmol) 对-甲苯磺酰肼在 5ml 甲醇中的溶液在 RT 下缓慢地用 2.00g 3-(三氟甲基)苯甲醛处理。在 RT 下搅拌过夜和之后在旋转蒸发器上除去溶剂。残余物在 40ml 环己烷/二氯甲烷(5:1)中吸收并搅拌过夜。在抽吸下滤掉沉淀固体,用一点环己烷/二氯甲烷(5:1)洗涤并在高度真空下干燥。获得 1.27g 标题化合物。因为母液仍然包含许多产物,它在旋转蒸发器浓缩到大约 10ml 的体积。再次抽吸-过滤沉淀固体,用一点环己烷/乙酸乙酯(5:1)洗涤并在高度真空下干燥。再获得 2.02g 标题化合物(总产率理论的 84%)。

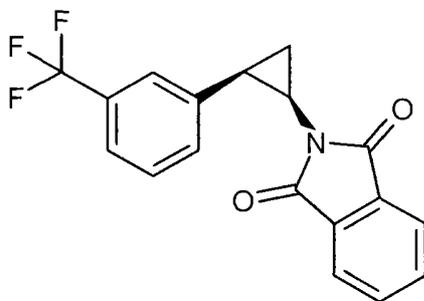
[1295] LC/MS[方法 19]: $R_t = 3.62\text{min}$; $m/z = 343(M+H)^+$

[1296] $^1\text{H-NMR}(400\text{MHz}, \text{DMSO-}d_6)$: $\delta = 3.36(\text{s}, 3\text{H}), 7.40(\text{d}, 2\text{H}), 7.63(\text{t}, 1\text{H}), 7.72-7.79(\text{m}, 3\text{H}), 7.85-7.90(\text{m}, 2\text{H}), 8.00(\text{s}, 1\text{H}), 11.70(\text{s}, 1\text{H})$.

[1297] 实施例 202A

[1298] 顺式-N-{2-[3-(三氟甲基)苯基]环丙基}邻苯二甲酰亚胺

[1299]



[1300] 在 14ml THF 中的 1.00g(2.92mmol) 来自实施例 201A 的化合物在 -78°C 下在氩下缓慢地用 4.38ml LiHMDS(1M 在 THF 中的溶液, 4.38mmol) 处理。在该温度下 15 分钟后, 使反应混合物能够暖到 RT。在旋转蒸发器上除去 THF。向剩余锂盐中添加 67mg 氯化苄基三乙基铵(0.29mmol), 13mg 乙酸铯二聚体(29 μmol), 2.02g N-乙烯基邻苯二甲酰亚胺(11.68mmol) 和之后 14ml 二噁烷。反应混合物在 RT 下搅拌过夜, 之后倒入水并用二氯甲烷提取三次。合并的有机相通过硫酸钠干燥并在旋转蒸发器上除去溶剂。残余物通过制备 HPLC 提纯(通过方法 20, 但是用乙腈/0.3% 盐酸替换乙腈/甲酸)。包含产物的组分在旋转蒸发器上除去挥发性组分并且残余物在高度真空下干燥。获得 346mg 标题化合物(纯度大约 73%, 理论的 26%)。

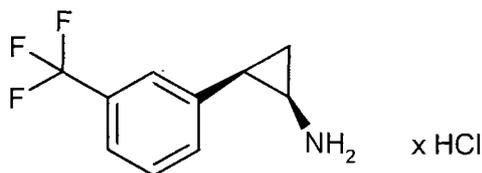
[1301] $^1\text{H-NMR}(400\text{MHz}, \text{DMSO-}d_6)$: $\delta = 1.30(\text{t}, 3\text{H}), 1.68(\text{m}, 1\text{H}), 2.01(\text{m}, 1\text{H}), 2.70(\text{q},$

1H), 3.16 (m, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.32-7.41 (m, 3H), 7.69-7.80 (m, 4H).

[1302] 实施例 203A

[1303] 顺式-2-[3-(三氟甲基)苯基]环丙基胺盐酸盐

[1304]



[1305] 346mg (0.76mmol) 来自实施例 202A 的化合物在 3ml 乙醇中用 185 μ l (3.8mmol) 水合肼在 40°C 下搅拌 3 小时和之后在旋转蒸发器上除去所有的挥发性组分。残余物用 3-4ml DMSO 处理, 过滤并且滤液通过制备 HPLC 提纯 (方法 20)。包含产物的组分用 3ml 1N 盐酸处理并且在旋转蒸发器上除去挥发性组分。残余物在高度真空下干燥并且相当于标题化合物 (66mg, 理论的 36%)。

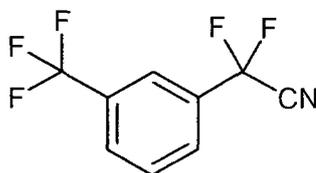
[1306] LC/MS [方法 23] : $R_t = 0.65\text{min}$; $m/z = 202 (M+H)^+$

[1307] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) : $\delta = 1.31-1.37$ (m, 2H), 2.49 (m, 1H), 2.89 (m, 1H), 7.56-7.73 (m, 4H), 8.14 (br. s, 3H).

[1308] 实施例 204A

[1309] 二氟-[3-(三氟甲基)苯基]-乙腈

[1310]



[1311] 500mg [3-(三氟甲基)苯基]-乙腈 (2.70mmol) 在 12ml 无水的 THF 中的溶液在 -78°C 下逐滴地用 3.50ml 叔-丁基锂溶液 (在戊烷中 1.7M, 5.94mmol) 处理。棕色反应混合物在 -78°C 下搅拌 1 小时, 之后添加 2.04g (6.5mmol) N-氟苯磺酸亚胺在 12ml THF 中的溶液。在 -78°C 下再搅拌 2 小时和之后反应通过添加 0.1M 盐酸停止。暖到 RT 后, 混合物用二氯甲烷提取两次。合并的有机相用稀碳酸氢钠溶液之后用饱和的氯化钠溶液洗涤, 和之后通过硫酸钠干燥并且在旋转蒸发器上除去溶剂。残余物通过制备 HPLC 提纯 (方法 20)。包含产物的组分在旋转蒸发器上除去乙腈并且剩余含水相用二氯甲烷提取。有机相通过硫酸镁干燥并且在旋转蒸发器上除去溶剂。获得 85mg 大约 81% 纯度 (理论的 12%) 的标题化合物。

[1312] GC/MS [方法 21] : $R_t = 1.49\text{min}$; $m/z = 221 (M)^+$

[1313] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) : $\delta = 7.35-7.43$ (m, 2H), 7.63-7.70 (m, 2H).

[1314] 实施例 205A

[1315] 2,2-二氟-2-[3-(三氟甲基)苯基]乙胺盐酸盐

[1316]



[1317] 通过在实施例 157A 中描述的方法来自实施例 204A 的化合物的硼烷还原产生 73mg (理论的 68%) 标题化合物。

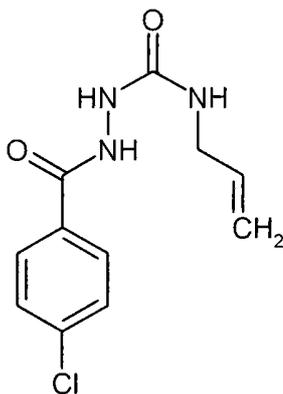
[1318] LC/MS [方法 23] : $R_t = 0.69\text{min}$; $m/z = 226 (M+H)^+$

[1319] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) : $\delta = 3.37 (t, 2H)$, $7.81 (t, 1H)$, $7.94-8.03 (m, 3H)$, $8.71 (br. s, 3H)$.

[1320] 实施例 206A

[1321] 2-(4-氯苯甲酰基)-N-烯丙基氨基脒

[1322]



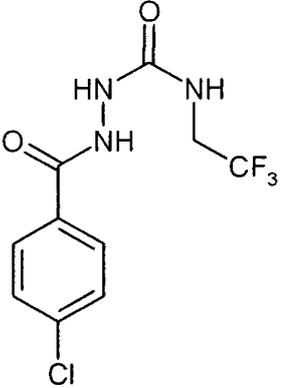
[1323] 在氩气氛下, 在 150ml THF 中放入 19.00g (111.4mmol) 4-氯苯甲酰肼。在 50°C 下滴加溶于 110ml THF 中的 9.44g (111.6mmol) 异氰酸烯丙酯并且混合物在下 50°C 进一步搅拌过夜。之后溶剂在真空中蒸发, 向残余物中添加乙醚并且分离形成的固体并通过过滤提纯和进一步用乙醚洗涤。因此获得 26.80g (理论的 95%) 目标化合物。

[1324] LC/MS [方法 18] : $R_t = 1.51\text{min}$; MS [ESIpos] : $m/z = 254 (M+H)^+$

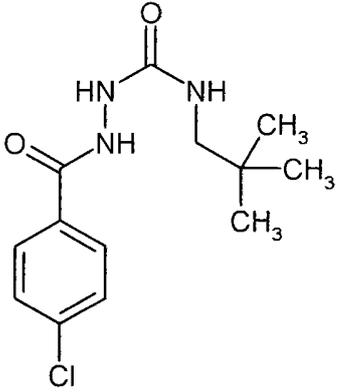
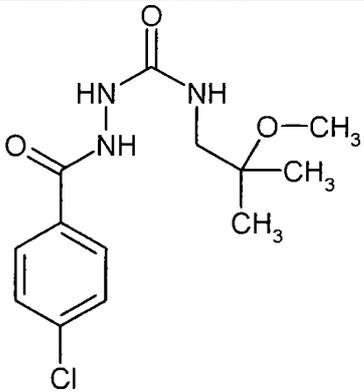
[1325] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) : $\delta = 3.60-3.70 (m, 2H)$, $5.01 (d, 1H)$, $5.15 (d, 1H)$, $5.80 (m, 1H)$, $6.70 (s, 1H)$, $7.56 (d, 2H)$, $7.90 (d, 2H)$, $7.92 (s, 1H)$, $10.21 (s, 1H)$.

[1326] 相同地制备以下化合物 :

[1327]

实施例号	结构	LC/MS 或者 HPLC, MS R_t [方法]
207A		LC/MS: $R_t = 1.66$ min [8] [ESIpos]: $m/z = 296$ (M+H) ⁺

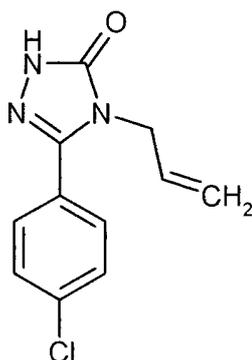
[1328]

实施例号	结构	LC/MS 或者 HPLC, MS R_t [方法]
208A		LC/MS: $R_t = 2.75$ min [17] [ESIpos]: $m/z = 284$ (M+H) ⁺
209A		LC/MS: $R_t = 2.07$ min [17] [ESIpos]: $m/z = 300$ (M+H) ⁺

[1329] 实施例 210A

[1330] 5-(4-氯苯基)-4-烯丙基-2,4-二氢-3H-1,2,4-三唑-3-酮

[1331]



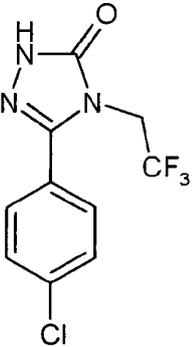
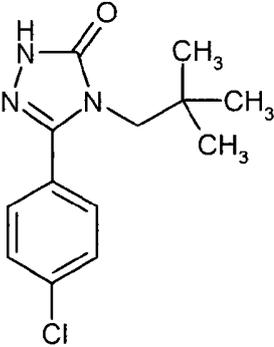
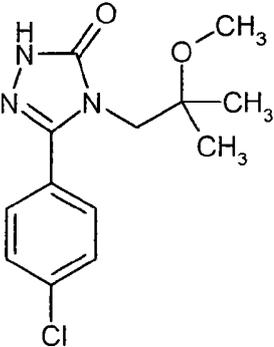
[1332] 26.80g(105.6mmol) 来自实施例 206A 的 2-(4-氯苯甲酰基)-N-烯丙基氨基脒在 211ml 3N 含水的氢氧化钠中在回流下加热过夜。冷却后,用 6N 盐酸调节到 pH 10,期间产物几乎完全沉淀。抽吸 - 过滤沉淀,用大量水洗涤和之后用甲醇搅拌。剩余不能溶解的白色沉淀,其被过滤掉。在真空中浓缩滤液并且剩余残余物在高度真空下干燥。因此获得 21.5g(理论的 86%) 目标化合物。

[1333] LC/MS[方法 18]: $R_t = 1.79\text{min}$;MS[ESIpos]: $m/z = 236(M+H)^+$

[1334] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): $\delta = 4.30\text{-}4.35(\text{m}, 2\text{H}), 4.90(\text{d}, 1\text{H}), 5.12(\text{d}, 1\text{H}), 5.85(\text{m}, 1\text{H}), 7.57(\text{d}, 2\text{H}), 7.63(\text{d}, 2\text{H}), 12.06(\text{s}, 1\text{H})$.

[1335] 相同地制备以下化合物:

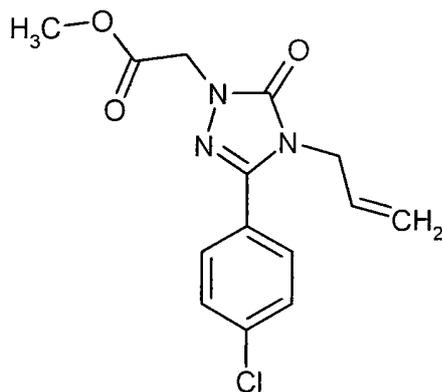
[1336]

实施例号	结构	原料	LC/MS 或者 HPLC, MS R _t [方法]
211A		207A	LC/MS: R _t = 2.66 min [19] [ESIpos]: m/z = 278 (M+H) ⁺
212A		208A	LC/MS: R _t = 2.98 min [19] [ESIpos]: m/z = 266 (M+H) ⁺
213A		209A	LC/MS: R _t = 1.91 min [8] [ESIpos]: m/z = 282 (M+H) ⁺

[1337] 实施例 214A

[1338] [3-(4-氯苯基)-4-烯丙基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]-乙酸
甲基酯

[1339]

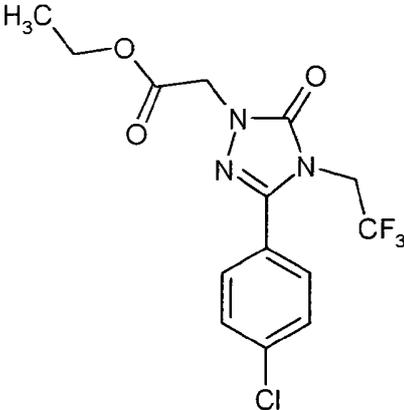
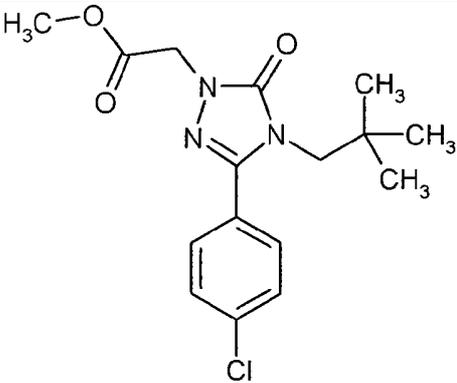
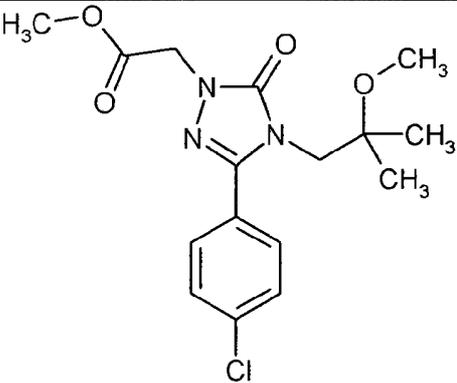


[1340] 向在 350ml 乙腈中的 21.50g (91.2mmol) 来自实施例 210A 的 5-(4-氯苯基)-4-烯丙基-2,4-二氢-3H-1,2,4-三唑-3-酮和 11.88g (109.5mmol) 氯乙酸甲基酯中添加 13.87mg (100.35mmol) 碳酸钾并且混合物在回流下伴随搅拌加热 5 小时。之后浓缩并且在乙酸乙酯中吸收的残余物用 1N 盐酸和之后用饱和氯化钠溶液洗涤。有机相通过硫酸钠干燥。过滤后,滤液在真空中浓缩。通过在硅胶上的快速层析法(洗脱液:环己烷/乙酸乙酯 2:1)提纯后获得 24.00g(理论的 85%)目标化合物。

[1341] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ = 3.70 (s, 3H), 4.36-4.43 (m, 2H), 4.72 (s, 2H), 4.93 (d, 1H), 5.15 (d, 1H), 5.86 (m, 1H), 7.60 (d, 2H), 7.66 (d, 2H).

[1342] 相同地制备以下化合物:

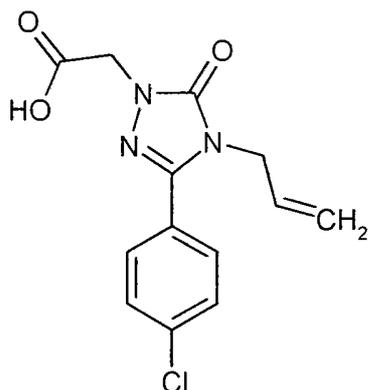
[1343]

实施例号	结构	原料	LC/MS 或者 HPLC, MS R _t [方法]
215A		211A	LC/MS: R _t = 2.39 min [8] [ESIpos]: m/z = 364 (M+H) ⁺
216A		212A	LC/MS: R _t = 3.36 min [19] [ESIpos]: m/z = 338 (M+H) ⁺
217A		213A	LC/MS: R _t = 2.19 min [8] [ESIpos]: m/z = 354 (M+H) ⁺

[1344] 实施例 218A

[1345] [3-(4-氯苯基)-4-烯丙基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]-乙酸

[1346]



[1347] 在 48ml 甲醇中放入 4.88g (15.9mmol) 来自实施例 214A 的 [3-(4-氯苯基)-4-烯丙基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基] 乙酸乙基酯并且在室温下用 5ml 20% 含水的氢氧化钾搅拌 2 小时。溶液浓缩至大约一半,之后用水稀释并且用乙酸乙基酯提取。含水相用大约 2ml 浓盐酸酸化并且每次用 100ml 乙酸乙基酯提取两次。合并最后的有机提取物,通过硫酸钠干燥,过滤并且在真空中浓缩。在高度真空中干燥后,因此获得 4.20g (理论的 90%) 目标化合物。

[1348] LC/MS [方法 8]: $R_t = 2.93\text{min}$; MS [ESIpos]: $m/z = 294 (M+H)^+$

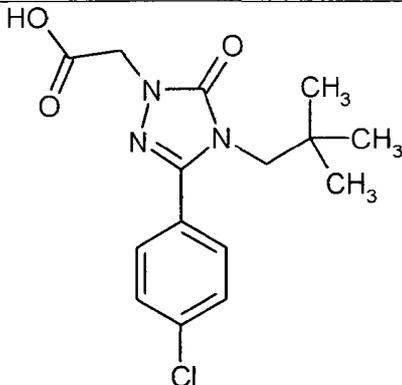
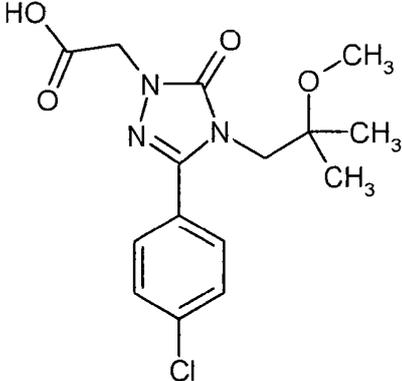
[1349] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): $\delta = 4.36-4.43 (m, 2H), 4.59 (s, 2H), 4.93 (d, 1H), 5.15 (d, 1H), 5.87 (m, 1H), 7.60 (d, 2H), 7.67 (d, 2H), 13.17 (s, 1H)$.

[1350] 相同地制备以下化合物:

[1351]

实施例号	结构	原料	LC/MS 或者 HPLC, MS R_t [方法]
219A		215A	LC/MS: $R_t = 2.69 \text{ min}$ [19] [ESIpos]: $m/z = 336 (M+H)^+$

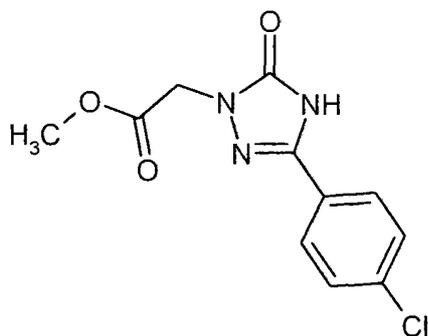
[1352]

实施例号	结构	原料	LC/MS 或者 HPLC, MS R _t [方法]
220A		216A	LC/MS: R _t = 2.98 min [19] [ESIpos]: m/z = 324 (M+H) ⁺
221A		217A	LC/MS: R _t = 2.69 min [17] [ESIpos]: m/z = 340 (M+H) ⁺

[1353] 实施例 222A

[1354] [3-(4-氯苯基)-5-氧代-4,5-二氢-1,2,4-三唑-1-基]-乙酸甲基酯

[1355]



[1356] 在氩气氛下, 200mg (0.65mmol) 来自实施例 214A 的化合物, 49 μl 甲酸 (1.3mmol), 226 μl 三乙胺 (1.63mmol) 和 38mg 四(三苯基膦)合钯(0) (32 μmol) 溶于 2ml 脱气二噁烷并且在回流温度下搅拌过夜。为溶解沉淀固体, 冷却到 RT 后反应混合物用 20ml 甲醇稀释。滤掉钯催化剂并且滤液在旋转蒸发器上除去挥发性组分。残余物用 5ml 乙腈搅拌和之

后抽吸 - 过滤。固体用乙腈洗涤并且在高度真空下干燥。它相当于具有大约 76% 纯度的标题化合物 (130mg, 理论的 57%) 并且未进一步提纯地用于接下来的反应。

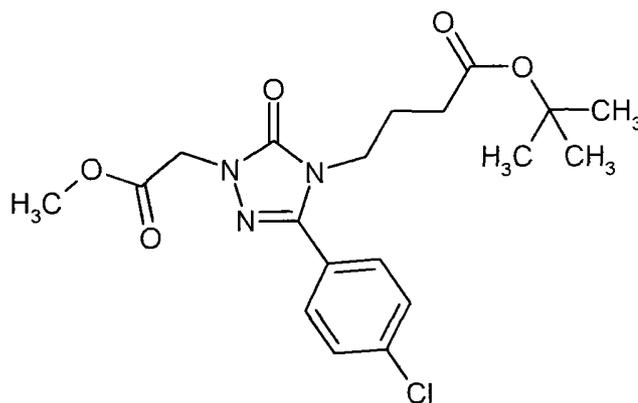
[1357] LC/MS[方法 19]: $R_t = 2.34\text{min}$; $m/z = 268\text{(M+H)}^+$

[1358] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6): $\delta = 3.70\text{(s, 3H)}, 4.63\text{(s, 2H)}, 7.59\text{(d, 2H)}, 7.80\text{(d, 2H)}$.

[1359] 实施例 223A

[1360] {4-[4-(叔-丁氧基)-4-氧代-正-丁基]-3-(4-氯苯基)-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基}-乙酸甲基酯

[1361]



[1362] 在氩气氛下, 在 0°C 下 130mg (0.38mmol) 来自实施例 222A 的化合物在 1ml DMF 和 2ml DME 中的溶液用 $505\mu\text{l}$ LiHMDS 溶液 (在 THF 中 1M, $505\mu\text{mol}$) 处理。添加 113mg ($505\mu\text{mol}$) 4-溴丁酸叔-丁基酯前除去冷却浴并且混合物在 RT 下搅拌 15 分钟。混合物在 70°C 下搅拌过夜。冷却后, 添加 0.5ml 1N 盐酸。之后反应混合物通过制备 HPLC 直接分离 (方法 20)。获得 48mg (理论的 30%) 标题化合物。

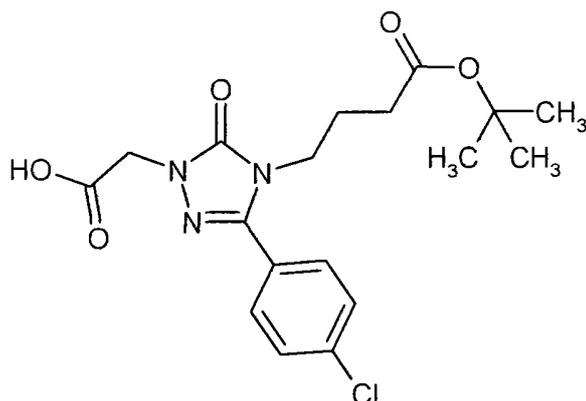
[1363] LC/MS[方法 17]: $R_t = 3.67\text{min}$; $m/z = 410\text{(M+H)}^+$

[1364] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6): $\delta = 1.31\text{(s, 9H)}, 1.69\text{(quin, 2H)}, 2.12\text{(t, 2H)}, 3.70\text{(s, 3H)}, 3.79\text{(t, 2H)}, 4.69\text{(s, 2H)}, 7.52\text{(d, 2H)}, 7.70\text{(d, 2H)}$.

[1365] 实施例 224A

[1366] {4-[4-(叔-丁氧基)-4-氧代-正-丁基]-3-(4-氯苯基)-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基}-乙酸

[1367]



[1368] 48mg (117 μ mol) 来自实施例 223A 的化合物在 2ml 甲醇中的溶液用 1N 氢氧化锂水溶液 (470 μ l, 470 μ mol) 处理。在 RT 下 1 小时后, 在旋转蒸发器上除去甲醇。残余物溶于二甲亚砜并且通过制备 HPLC 提纯。获得 41mg (理论的 88%) 标题化合物。

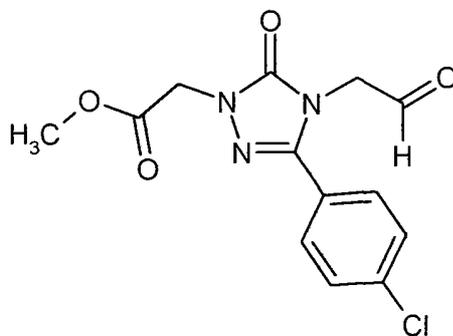
[1369] LC/MS [方法 8] : $R_t = 2.48\text{min}$; $m/z = 396 (M+H)^+$

[1370] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) : $\delta = 1.33 (\text{s}, 9\text{H}), 1.68 (\text{quin}, 2\text{H}), 2.14 (\text{t}, 2\text{H}), 3.77 (\text{t}, 2\text{H}), 4.54 (\text{s}, 2\text{H}), 7.61 (\text{d}, 2\text{H}), 7.70 (\text{d}, 2\text{H}), 13.14 (\text{br. s}, 1\text{H})$.

[1371] 实施例 225A

[1372] [3-(4-氯苯基)-4-(2-氧代乙基)-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]-乙酸甲基酯

[1373]



[1374] 在 20ml 二噁烷和 9ml 水中放入 1.00g (3.25mmol) 来自实施例 214A 的化合物和 217mg OsEnCat40 (微囊密封的四氧化锇, 0.3mmol/g, 65 μ mol) 并在 RT 下缓慢地用 2.09g (9.8mmol) 高碘酸钠处理。使其能够伴随剧烈搅拌反应 (1-4 天) 直到混合物的 HPLC 试验显示充分转化。为了后处理, 通过过滤除去锇催化剂, 之后用二噁烷洗涤并且全部滤液在旋转蒸发器上除去有机溶剂。含水的残余物用更多水稀释并且用二氯甲烷提取三次。合并的有机相通过硫酸钠干燥并且在旋转蒸发器上除去溶剂。在高度真空下干燥油状的残余物。获得 948mg (纯度大约 84%, 理论的 79%) 标题化合物。

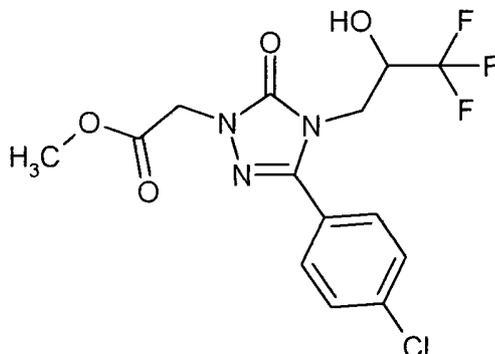
[1375] LC/MS [方法 17] : $R_t = 1.89\text{min}$; $m/z = 310 (M+H)^+$

[1376] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) : $\delta = 3.79 (\text{s}, 3\text{H}), 4.61 (\text{s}, 2\text{H}), 4.67 (\text{s}, 2\text{H}), 7.37-7.59 (\text{m}, 4\text{H}), 9.62 (\text{s}, 1\text{H})$.

[1377] 实施例 226A

[1378] [3-(4-氯苯基)-5-氧代-4-(3,3,3-三氟-2-羟基丙基)-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]-乙酸甲基酯(外消旋物)

[1379]



[1380] 在 0℃下先后向 948mg (2.57mmol) 来自实施例 225A 的化合物在 17ml THF 中的溶液中添加 6.69ml 0.5M (三氟甲基) 三甲硅烷在 THF 中的溶液和 39 μl 1M 氟化四-正-丁基铵在 THF (39 μmol) 中的溶液。使温度能够上升到 RT 并且混合物再搅拌 1 小时。为了后处理,反应混合物用 8ml 1N 盐酸处理。在 RT 下搅拌 1 小时,之后 THF 在旋转蒸发器上除去。含水的残余物用乙酸乙基酯提取。有机相用水洗涤两次和用饱和氯化钠溶液洗涤一次,通过硫酸镁干燥并在旋转蒸发器上除去溶剂。残余物通过硅胶色谱分离(流动剂:二氯甲烷/甲醇 100:1 → 100:2) 提纯。获得 630mg (理论的 65%) 标题化合物。

[1381] LC/MS [方法 8]: $R_t = 2.23\text{min}$; $m/z = 380 (M+H)^+$

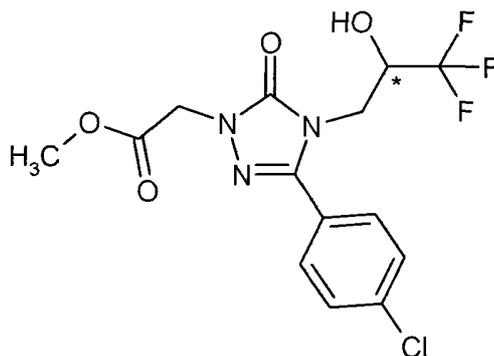
[1382] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): $\delta = 3.70 (s, 3H), 3.84 (dd, 1H), 4.00 (dd, 1H), 4.25 (m, 1H), 4.71 (s, 2H), 6.91 (d, 1H), 7.63 (d, 2H), 7.76 (d, 2H)$.

[1383] 来自实施例 226A 的外消旋物可以通过 HPLC 在手性相分离成对映异构体 [柱:基于选择剂聚(N-甲基丙烯酰基-L-异亮氨酸-3-戊基酰胺)的手性硅胶相, 430mmx40mm; 洗脱液:步骤梯度异-己烷/乙酸乙基酯 1:1 → 乙酸乙基酯 → 异-己烷/乙酸乙基酯 1:1; 流速:80ml/min; 温度:24℃; UV 检测:260 纳米]。用这样的方式,由 615mg 外消旋化合物获得 265mg 第一个洗脱对映异构体 1 (实施例 227A) 和 271mg 后洗脱的对映异构体 2 (实施例 228A)。

[1384] 实施例 227A

[1385] [3-(4-氯苯基)-5-氧代-4-(3,3,3-三氟-2-羟基丙基)-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]-乙酸甲基酯(对映异构体 1)

[1386]



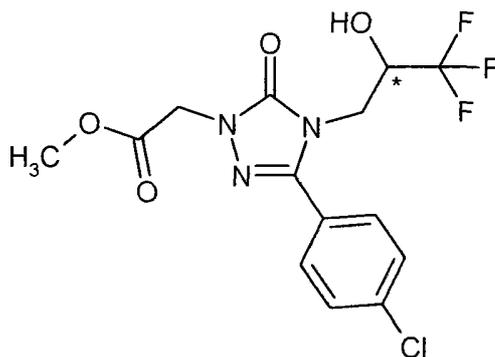
[1387] 首先洗脱的来自实施例 226A 外消旋物分离的对映异构体。

[1388] $R_t = 3.21\text{min}$ [[柱:基于选择剂聚(N-甲基丙烯酰基-L-异亮氨酸-3-戊基酰胺)的手性硅胶相,250mmx4.6mm;洗脱液:异-己烷/乙酸乙基酯 1:1;流速:1ml/min;UV检测:260nm]。

[1389] 实施例 228A

[1390] [3-(4-氯苯基)-5-氧代-4-(3,3,3-三氟-2-羟基丙基)-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]-乙酸甲基酯(对映异构体 2)

[1391]



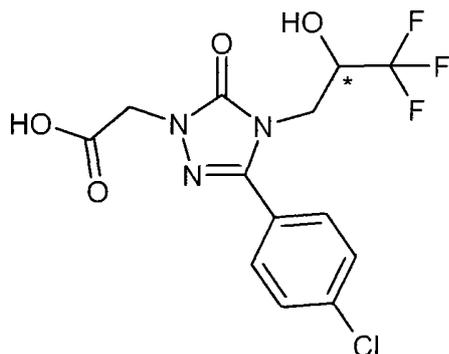
[1392] 最后洗脱来的自实施例 226A 外消旋物分离的对映异构体。

[1393] $R_t = 4.48\text{min}$ [[柱:基于选择剂聚(N-甲基丙烯酰基-L-异亮氨酸-3-戊基酰胺)的手性硅胶相,250mmx4.6mm;洗脱液:异-己烷/乙酸乙基酯 1:1;流速:1ml/min;UV检测:260nm]。

[1394] 实施例 229A

[1395] [3-(4-氯苯基)-5-氧代-4-(3,3,3-三氟-2-羟基丙基)-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]-乙酸(对映异构体 1)

[1396]



[1397] 来自实施例 227A 的对映异构体纯的酯 (265mg, 0.70mmol) 溶于 14ml 甲醇并且用 2.8ml 1M 氢氧化锂水溶液处理。混合物在 RT 下搅拌 1 小时和之后在旋转蒸发器上除去甲醇。残余物用 200ml 水稀释并且用二氯甲烷提取一次。丢弃该有机相。含水相用 1N 盐酸缓慢地酸化到 pH2。产物用二氯甲烷提取三次, 合并的有机相通过硫酸钠干燥并且在旋转蒸发器上除去溶剂。残余物在高度真空下干燥。因此获得 142mg (理论的 56%) 标题化合物。因为含水相仍然包含更多产物, 它在旋转蒸发器上蒸干, 并且残余物溶于一点二甲亚砜和通过制备 HPLC 提纯 (方法 20)。进一步获得 71mg (理论的 28%) 纯的标题化合物。

[1398] $[\alpha]_D^{20} = +3.4^\circ$ (甲醇, $c = 0.37\text{g}/100\text{ml}$)

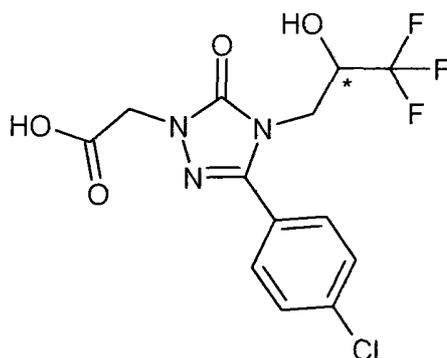
[1399] LC/MS [方法 17] : $R_t = 2.83\text{min}$; $m/z = 366 (M+H)^+$

[1400] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) : $\delta = 3.84 (\text{dd}, 1\text{H}), 4.00 (\text{dd}, 1\text{H}), 4.25 (\text{m}, 1\text{H}), 4.58 (\text{s}, 2\text{H}), 6.91 (\text{d}, 1\text{H}), 7.63 (\text{d}, 2\text{H}), 7.78 (\text{d}, 2\text{H}), 13.20 (\text{br. s}, 1\text{H})$.

[1401] 实施例 230A

[1402] [[3-(4-氯苯基)-5-氧代-4-(3,3,3-三氟-2-羟基丙基)-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]-乙酸 (对映异构体 2)]

[1403]



[1404] 类似于实施例 229A, 由 271mg 来自实施例 228A 的对映异构体纯的酯获得 210mg (理论的 80%) 标题化合物。

[1405] $[\alpha]_D^{20} = -4.6^\circ$ (甲醇, $c = 0.44\text{g}/100\text{ml}$)

[1406] LC/MS [方法 17] : $R_t = 2.83\text{min}$; $m/z = 366 (M+H)^+$

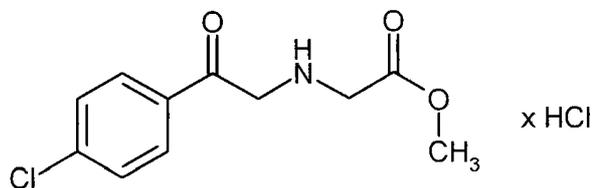
[1407] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) : $\delta = 3.84 (\text{dd}, 1\text{H}), 4.00 (\text{dd}, 1\text{H}), 4.25 (\text{m}, 1\text{H}), 4.58 (\text{s},$

2H), 6.91 (d, 1H), 7.63 (d, 2H), 7.78 (d, 2H), 13.20 (br. s, 1H).

[1408] 实施例 231A

[1409] {[2-(4-氯苯基)-2-氧代乙基]氨基}乙酸甲基酯

[1410]



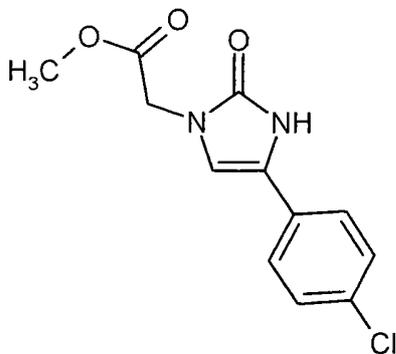
[1411] 甘氨酸甲基酯盐酸盐 (5.00g, 39.8mmol) 在 80ml 甲基异丁基酮中的溶液用 12.6g 碳酸钠处理并且混合物在 RT 下搅拌过夜。接下来, 向该悬浮液中滴加 2-溴-1-(4-氯苯基)乙酮 (8.37g, 35.8mmol) 在 40ml 甲基异丁基酮中的溶液。混合物在 RT 下再搅拌 1 小时, 之后固体抽吸-过滤并且用 55ml 甲基异丁基酮洗涤。滤液用 12ml 6N 盐酸酸化, 之后用 6.4ml 异丙醇处理。在抽吸下滤掉沉淀固体, 用一点甲基异丁基酮洗涤, 之后在 240ml 乙腈中搅拌并再次抽吸-过滤。因此获得 3.41g (理论的 34%) 纯的标题化合物。

[1412] LC/MS [方法 3]: $R_t = 2.20\text{min}$; $m/z = 242 (M+H)^+$.

[1413] 实施例 232A

[1414] [4-(4-氯苯基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑-1-基]-乙酸甲基酯

[1415]



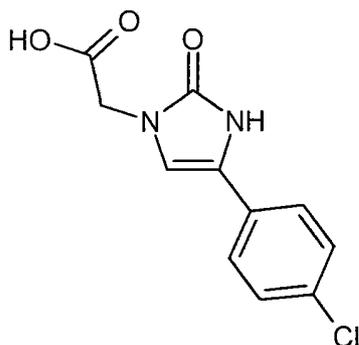
[1416] 向 995mg (12.27mmol) 异氰酸钾在 11ml 甲醇/水 (7:3) 中的溶液中滴加 3.41g (12.27mmol) 来自实施例 231A 的化合物在 14ml 甲醇/水 (7:3) 中的溶液。其在 RT 下搅拌 1 小时。稠的悬浮液用 7.4ml 水和 39ml 甲醇稀释以促进搅拌, 之后在回流下加热 1 小时和之后任其在 RT 下静止过夜。冷却到 0°C 后, 滤掉沉淀, 用冰冻水洗涤并在干燥箱中在 60°C 下干燥过夜。获得 2.84g (理论的 76%) 标题化合物。

[1417] LC/MS [方法 4]: $R_t = 2.03\text{min}$; $m/z = 267 (M+H)^+$.

[1418] 实施例 233A

[1419] [4-(4-氯苯基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑-1-基]-乙酸

[1420]



[1421] 在 20ml 甲醇中放入 770mg (2.89mmol) 来自实施例 232A 的 [4-(4-氯苯基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑-1-基]-乙酸甲基酯, 用 5.8ml 1M 含水的氢氧化锂溶液处理并在室温下搅拌 18 小时。之后在旋转蒸发器上除去甲醇并且残余物用 1N 盐酸酸化。在抽吸下滤掉产生的沉淀, 用水洗涤和在高度真空下干燥。因此获得 690mg (理论的 94%) 目标化合物。

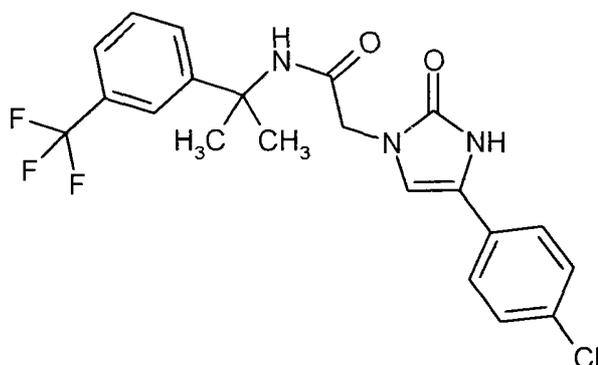
[1422] LC/MS [方法 17] : $R_t = 2.19\text{min}$; MS [ESIpos] : $m/z = 253 (M+H)^+$

[1423] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) : $\delta = 4.30 (s, 2H), 7.08 (s, 1H), 7.41 (d, 2H), 7.51 (d, 2H), 10.08 (s, 1H), 13.01 (s, 1H)$.

[1424] 实施例 234A

[1425] 2-[4-(4-氯苯基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑-1-基]-N-{1-甲基-1-[3-(三氟甲基)-苯基]乙基}-乙酰胺

[1426]



[1427] 在 10ml DMF 中放入 318mg (1.26mmol) 来自实施例 233A 的 [4-(4-氯苯基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑-1-基]-乙酸并且用 221mg (1.64mmol) HOBt 和 314mg (1.64mmol) EDC 盐酸盐处理。搅拌 10 分钟后, 添加 332mg (1.64mmol) 来自实施例 1A 的 1-甲基-1-[3-(三氟甲基)苯基]乙胺并且混合物在室温下搅拌过夜。为了后处理, 反应混合物用 100ml 水搅拌。接下来, 产生的沉淀抽吸-过滤, 用水洗涤并且在高度真空下干燥。通过制备 HPLC 进行进一步提纯 [方法 10]。因此获得 209mg (理论的 38%) 目标化合物。

[1428] LC/MS [方法 17] : $R_t = 3.57\text{min}$; MS [ESIpos] : $m/z = 438 (M+H)^+$

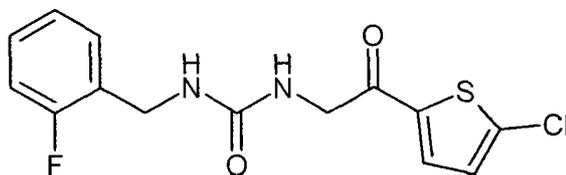
[1429] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) : $\delta = 1.60 (s, 6H), 4.26 (s, 2H), 6.96 (s, 1H)$,

7. 32-7. 69(m, 8H), 8. 71(s, 2H), 10. 71(s, 1H).

[1430] 实施例 235A

[1431] 1-[2-(5-氯-2-噻吩基)-2-氧代乙基]-3-(2-氟苄基)-脲

[1432]



[1433] 在 26ml 二氯甲烷中放入 850mg(4. 007mmol) 2-氨基-1-(4-氯-2-噻吩基) 乙酮盐酸盐, 冷却到 0°C 并用 606mg(4. 007mmol) 异氰酸 2-氟苄基酯在 2ml 二氯甲烷中的溶液逐滴地处理。它在 0°C 下再搅拌 10 分钟和之后滴加 518mg(4. 007mmol) N, N-二异丙基乙基胺在 4ml 二氯甲烷中的溶液。在室温下搅拌两小时后蒸发反应混合物并且粗产物(1300mg, 理论的 99%) 没有提纯地进一步反应。

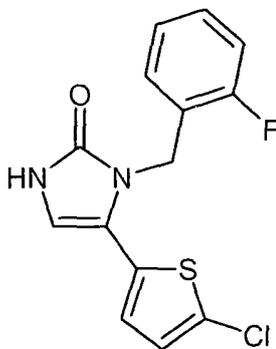
[1434] LC/MS[方法 8]: $R_t = 2. 11\text{min}$; MS[ESIpos]: $m/z = 327(M+H)^+$

[1435] $^1\text{H-NMR}(400\text{MHz}, \text{DMSO-d}_6)$: $\delta = 1. 60(\text{s}, 6\text{H}), 4. 26(\text{s}, 2\text{H}), 6. 96(\text{s}, 1\text{H}), 7. 32-7. 69(\text{m}, 8\text{H}), 8. 71(\text{s}, 2\text{H}), 10. 71(\text{s}, 1\text{H})$.

[1436] 实施例 236A

[1437] 5-(5-氯-2-噻吩基)-1-(2-氟苄基)-1, 3-二氢-2H-咪唑-2-酮

[1438]



[1439] 1300mg(大约 4. 0mmol) 1-[2-(5-氯-2-噻吩基)-2-氧代乙基]-3-(2-氟苄基)-脲(实施例 235A) 悬浮于 15ml 浓盐酸中, 用 15ml 甲醇稀释并且在 RT 下搅拌 2 小时。过滤悬浮液, 滤液在真空中浓缩并且残余物通过制备 HPLC 提纯[方法 10]。因此获得 220mg(理论的 18%) 目标化合物。

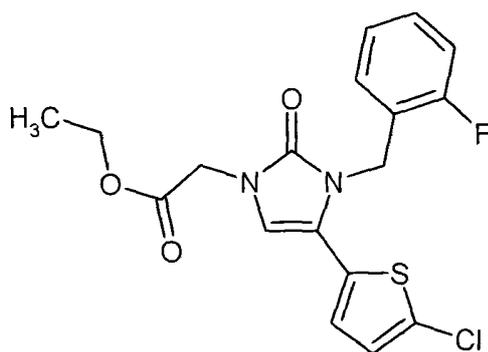
[1440] LC/MS[方法 7]: $R_t = 2. 10\text{min}$; MS[ESIpos]: $m/z = 309(M+H)^+$

[1441] $^1\text{H-NMR}(400\text{MHz}, \text{DMSO-d}_6)$: $\delta = 4. 90(\text{s}, 2\text{H}), 6. 78-7. 38(\text{m}, 7\text{H}), 10. 61(\text{s}, 1\text{H})$.

[1442] 实施例 237A

[1443] [4-(5-氯-2-噻吩基)-3-(2-氟苄基)-2-氧代-2, 3-二氢-1H-咪唑-1-基]-乙酸乙基酯

[1444]



[1445] 650mg (2.15mmol) 来自实施例 236A 的 5-(5-氯-2-噻吩基)-1-(2-氟苄基)-1,3-二氢-2H-咪唑-2-酮, 516mg (4.21mmol) 氯乙酸乙基酯和 582mg (4.21mmol) 碳酸钾在 80°C 下在 12ml 乙腈中搅拌 7 小时。反应溶液用乙酸乙基酯稀释并且用饱和的氯化钠溶液洗涤三次。有机相通过硫酸钠干燥。由于干燥剂过滤后, 滤液在真空中浓缩。通过在硅胶上的快速层析法 (洗脱液: 环己烷 / 乙酸乙基酯首先 5 : 1, 然后 1 : 1) 提纯后, 获得 610mg (理论的 74%) 目标化合物。

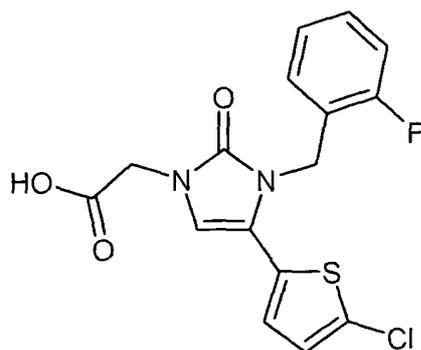
[1446] LC/MS [方法 17] : $R_t = 3.74\text{min}$; MS [ESIpos] : $m/z = 395 (M+H)^+$

[1447] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) : $\delta = 1.22 (\text{t}, 3\text{H}), 4.18 (\text{q}, 2\text{H}), 4.51 (\text{s}, 2\text{H}), 4.97 (\text{s}, 2\text{H}), 6.86-6.94 (\text{m}, 2\text{H}), 6.98 (\text{s}, 1\text{H}), 7.05 (\text{d}, 1\text{H}), 7.10-7.22 (\text{m}, 2\text{H}), 7.27-7.36 (\text{m}, 1\text{H})$.

[1448] 实施例 238A

[1449] [4-(5-氯-2-噻吩基)-3-(2-氟苄基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑-1-基]-乙酸

[1450]



[1451] 类似于实施例 129A 的步骤, 由 165mg (0.418mmol) 来自实施例 237A 的化合物获得 150mg (理论的 99%) 目标化合物。

[1452] LC/MS [方法 7] : $R_t = 2.01\text{min}$; MS [ESIpos] : $m/z = 367 (M+H)^+$

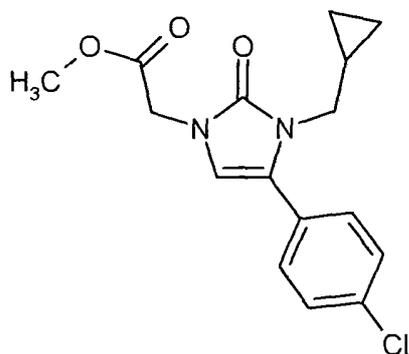
[1453] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) : $\delta = 4.40 (\text{s}, 2\text{H}), 4.97 (\text{s}, 2\text{H}), 6.82-6.95 (\text{m}, 2\text{H}), 6.98 (\text{s}, 1\text{H}), 7.04-7.22 (\text{m}, 3\text{H}), 7.25-7.36 (\text{m}, 1\text{H})$.

[1454] 实施例 239A

[1455] [4-(4-氯苯基)-3-(环丙基甲基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑-1-基]-乙酸

甲基酯

[1456]



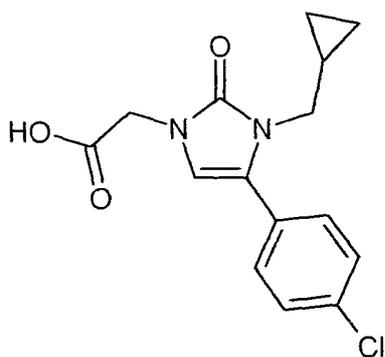
[1457] 在 12ml 丙酮中放入 300mg(1.13mmol) 来自实施例 232A 的化合物连同 1.10g(3.38mmol) 碳酸铯并用 456mg(3.38mmol) 溴-甲基环丙烷处理。其在 50°C 下搅拌 2 小时。之后反应混合物用各 10ml 乙酸乙基酯和水稀释并用 1N 盐酸酸化。相分离并且含水相再次用 10ml 乙酸乙基酯提取。合并的有机相通过硫酸钠干燥, 过滤并且在真空中浓缩。通过制备 HPLC 进行进一步提纯 [方法 10]。因此获得 60mg(理论的 17%) 目标化合物。

[1458] LC/MS[方法 8] : $R_t = 2.28\text{min}$; MS[ESIpos] : $m/z = 321 (M+H)^+$

[1459] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) : $\delta = 0.05 (m, 2H), 0.39 (m, 2H), 0.76 (m, 1H), 3.60 (d, 2H), 3.70 (s, 3H), 4.46 (s, 2H), 6.73 (s, 1H), 7.40-7.55 (m, 4H)$.

[1460] 实施例 240A

[1461] [4-(4-氯苯基)-3-(环丙基甲基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑-1-基]-乙酸
[1462]



[1463] 类似于实施例 129A 的步骤, 从 87mg(0.271mmol) 来自实施例 239A 的 [4-(4-氯苯基)-3-(环丙基甲基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑-1-基]-乙酸甲基酯开始获得 84mg(理论的 100%) 目标化合物。

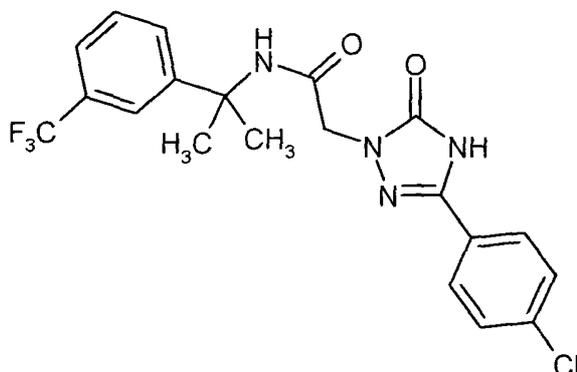
[1464] LC/MS[方法 17] : $R_t = 2.86\text{min}$; MS[ESIpos] : $m/z = 307 (M+H)^+$

[1465] $^1\text{H-NMR}$ (500MHz, DMSO-d_6) : $\delta = 0.05 (m, 2H), 0.28 (m, 2H), 0.65 (m, 1H), 3.60 (d, 2H), 4.33 (s, 2H), 6.73 (s, 1H), 7.40-7.55 (m, 4H), 13.03 (br. s, 1H)$.

[1466] 实施例 241A

[1467] 2-[3-(4-氯苯基)-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]-N-{1-甲基-1-[3-(三氟甲基)苯基]乙基}-乙酰胺

[1468]



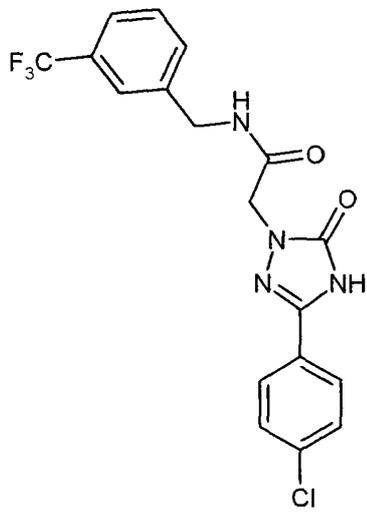
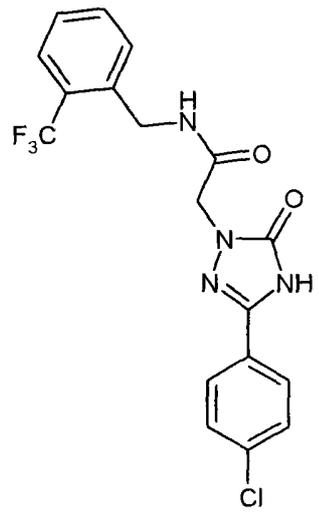
[1469] 2.00g (4.12mmol) 来自实施例 371 的 2-[3-(4-氯苯基)-4-烯丙基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]-N-{1-甲基-1-[3-(三氟甲基)苯基]乙基}-乙酰胺溶于 20ml 脱气二噁烷并且在氩下用 97mg 四(三苯基膦)-合钯(0) (0.084mmol), 1.46ml (10.44mmol) 三乙胺和 0.32ml (8.35mmol) 甲酸处理并且在 85°C 下搅拌两小时。之后使悬浮液能够冷却到室温并且在抽吸下滤掉沉淀结晶和用异丙醇洗涤。母液在真空中浓缩并且用异丙醇处理, 期间结晶进一步沉淀, 其同样地被抽吸-过滤并且用异丙醇洗涤。因此共获得 1.56g (理论的 85%) 目标化合物

[1470] LC/MS[方法 8]: $R_t = 2.47\text{min}$; MS[ESIpos]: $m/z = 439\text{(M+H)}^+$

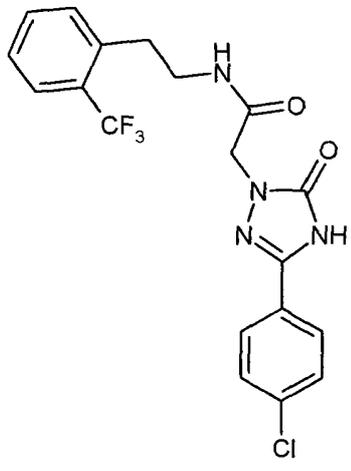
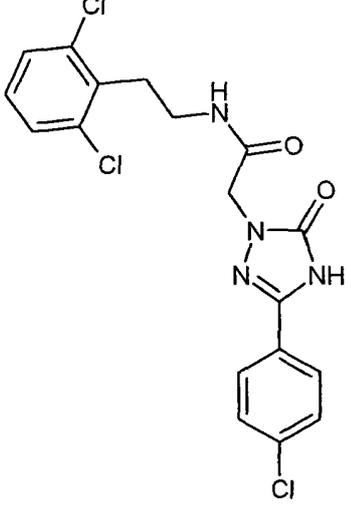
[1471] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6): $\delta = 1.60\text{(s, 6H)}, 4.61\text{(s, 2H)}, 7.50\text{--}7.70\text{(m, 6H)}, 7.78\text{(d, 2H)}, 8.55\text{(s, 1H)}, 12.27\text{(s, 1H)}$.

[1472] 相同地获得以下化合物:

[1473]

实施例号	结构	LC/MS 或者 HPLC, MS R_t [方法]
242A	 <chem>CC(=O)N(Cc1ccc(C(F)(F)F)cc1)c2nc3ccc(Cl)cc3n2</chem>	LC/MS: $R_t = 2.09$ min [7] [ESIpos]: $m/z = 411$ (M+H) ⁺
243A	 <chem>CC(=O)N(Cc1ccccc1C(F)(F)F)c2nc3ccc(Cl)cc3n2</chem>	LC/MS: $R_t = 2.06$ min [7] [ESIpos]: $m/z = 411$ (M+H) ⁺

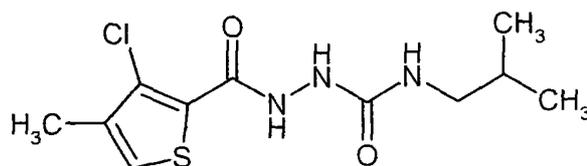
[1474]

实施例号	结构	LC/MS 或者 HPLC, MS R_t [方法]
244A		LC/MS: $R_t = 2.37$ min [8] [ESIpos]: $m/z = 425$ (M+H) ⁺
245A		LC/MS: $R_t = 2.37$ min [8] [ESIpos]: $m/z = 424/426$ (M+H) ⁺

[1475] 实施例 246A

[1476] 2-[(3-氯-4-甲基-2-噻吩基)羰基]-N-异丁基氨基脒

[1477]



[1478] 在室温下在 10ml THF 中放入 1.00g (5.25mmol) 3-氯-4-甲基噻吩-2-基羧酰肼 (carboxylic acid hydrazide)。伴随搅拌迅速地添加溶于 2ml THF 中的 520mg (5.25mmol) 异氰酸异丁基酯。混合物进一步在室温下搅拌过夜。为了后处理, 反应混合物用 10ml 乙醚

处理,在水 / 冰浴中冷却到大约 0℃,并通过过滤回收产生的沉淀,用乙醚洗涤和在真空中干燥。因此获得 1.29g(理论的 85%)目标化合物。

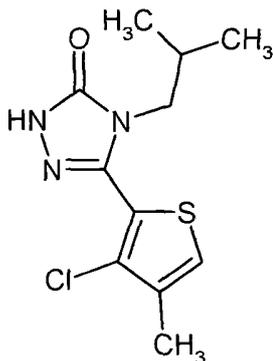
[1479] LC/MS[方法 7]: $R_t = 1.63\text{min}$

[1480] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): $\delta = 0.84(\text{d}, 6\text{H}), 1.59-1.73(\text{m}, 1\text{H}), 2.18(\text{s}, 3\text{H}), 2.86(\text{t}, 2\text{H}), 6.37(\text{t}, 1\text{H}), 7.60(\text{s}, 1\text{H}), 7.92(\text{s}, 1\text{H}), 9.70(\text{s}, 1\text{H})$.

[1481] 实施例 247A

[1482] 5-(3-氯-4-甲基-2-噻吩基)-4-异丁基-2,4-二氢-3H-1,2,4-三唑-3-酮

[1483]



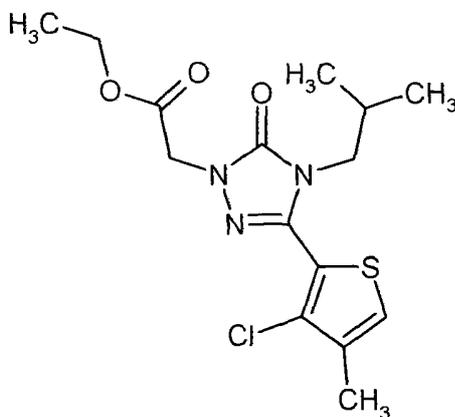
[1484] 1.28g(4.42mmol)来自实施例 246A 的 2-[(3-氯-4-甲基-2-噻吩基)羰基]-N-异丁基氨基脒在 12ml 3N 含水的氢氧化钠中的悬浮液首先在回流下加热过夜。冷却后,它被过滤。滤液包含不纯的产物。而滤掉的固体主要相当于原料。该固体再次在大约 15ml 3N 乙醇含水的氢氧化钠中吸收并再次在回流下加热过夜。用 1N 盐酸中和和浓缩后,残余物连同来自含水的反应的浓缩滤液通过制备 HPLC 提纯[方法 12]。蒸发并干燥产物组分后,因此获得 562mg(理论的 47%)目标化合物。

[1485] LC/MS[方法 8]: $R_t = 2.13\text{min}$.

[1486] 实施例 248A

[1487] 2-[3-(3-氯-4-甲基-2-噻吩基)-4-异丁基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]-乙酸乙基酯

[1488]



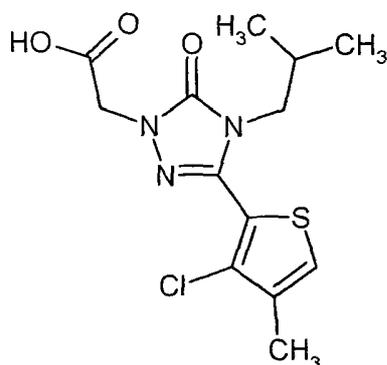
[1489] 向 560mg (2.06mmol) 来自实施例 247A 的 5-(3-氯-4-甲基-2-噻吩基)-4-异丁基-2,4-二氢-3H-1,2,4-三唑-3-酮和 253mg (2.06mmol) 氯乙酸乙基酯在 10ml 乙腈中的悬浮液中添加 570mg (4.12mmol) 碳酸钾并在回流下加热 4 小时。为了后处理,其被浓缩,残余物在水中吸收并用乙酸乙基酯提取三次。浓缩合并的有机相,作为残余物剩余的粗产物通过制备 HPLC 提纯 [方法 12]。因此获得 705mg (理论的 96%) 目标化合物。

[1490] LC/MS [方法 5]: $R_t = 2.49\text{min}$ 。

[1491] 实施例 249A

[1492] 2-[3-(3-氯-4-甲基-2-噻吩基)-4-异丁基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]-乙酸

[1493]



[1494] 在 10ml 甲醇中放入 700mg (1.96mmol) 来自实施例 248A 的 2-[3-(3-氯-4-甲基-2-噻吩基)-4-异丁基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]-乙酸乙基酯并用 1ml 20% 含水的氢氧化钾处理。其在室温下搅拌过夜,反应混合物之后用 1N 盐酸调节到 pH 6 并直接通过制备 HPLC 提纯 [方法 12]。因此获得 555mg (理论的 86%) 目标化合物。

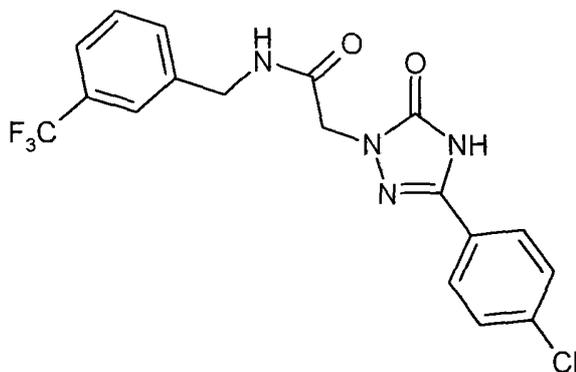
[1495] LC/MS [方法 8]: $R_t = 2.17\text{min}$;

[1496] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6): $\delta = 0.72$ (d, 6H), 1.71-1.86 (m, 1H), 2.23 (s, 3H), 3.45 (d, 2H), 4.56 (s, 2H), 7.72 (s, 1H), 13.15 (br. s, 1H)。

[1497] 实施例 250A

[1498] 2-[3-(4-氯苯基)-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]-N-[3-(三氟甲基)苯基甲基]-乙酰胺

[1499]



[1500] 向在 10ml 三氟乙酸中的 780mg (1.47mmol) 来自实施例 153 的 2-[3-(4-氯苯基)-4-(4-甲氧基苯基甲基)-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]-N-[3-(三氟甲基)苯基-甲基]-乙酰胺中添加 31.8mg (0.294mmol) 茴香醚并在回流下搅拌 72 小时。为了后处理,冷却后向水中添加反应混合物并且混合物用乙酸乙酯提取。浓缩有机相,并且残余物在甲醇中吸收并通过制备 HPLC 提纯 [方法 12]。以这种方式,获得 360mg (理论的 60%) 目标化合物。

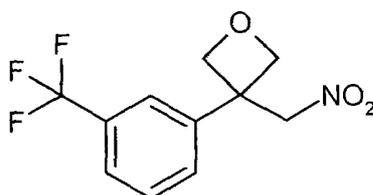
[1501] LC/MS [方法 5]: $R_t = 2.22\text{min}$;

[1502] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): $\delta = 4.40$ (d, 2H), 4.45 (s, 2H), 7.54-7.65 (m, 6H), 7.79, 7.81 (AA' BB' 体系的 BB' 部分, 2H), 8.70 (t, 1H), 12.35 (s, 1H).

[1503] 实施例 251A

[1504] 3-(硝基甲基)-3-[3-(三氟甲基)苯基]氧杂环丁烷

[1505]



[1506] 103mg 1-溴-3-(三氟甲基)苯 (0.46mmol) 在 4ml 无水的 THF 中的溶液在 -78°C 下缓慢地用正-丁基锂溶液 (在己烷中 1.6M, 312 μl , 0.50mmol) 处理。在 -78°C 下搅拌 15 分钟后,添加 50mg (0.43mmol) 3-硝基亚甲基氧杂环丁烷 [制备:G. Wuitschik 等, Angew. Chem. Int. Ed. 45 (46), 7736-7739 (2006)] 在 2ml THF 中的溶液。混合物在 -78°C 下搅拌过夜和之后反应通过在 -78°C 下添加 5ml 饱和的氯化铵溶液停止。暖到 RT 后,混合物用水稀释并且用二氯甲烷提取三次。合并的有机相通过硫酸钠干燥并且在旋转蒸发器上除去挥发性组分。油状的残余物简短地在高度真空下干燥。获得 53mg (理论的 33%) 大约 70% 纯度的标题化合物。

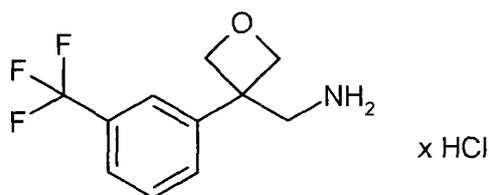
[1507] GC/MS [方法 21]: $R_t = 5.44\text{min}$; $m/z = 201$ [$\text{M}-\text{CH}_2\text{NO}_2$] $^+$

[1508] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3): $\delta = 4.95$ (d, 2H), 5.07 (s, 2H), 5.09 (d, 2H), 7.31 (d, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.53 (t, 1H), 7.60 (d, 1H).

[1509] 实施例 252A

[1510] 1-{3-[3-(三氟甲基)苯基]氧杂环丁烷-3-基}-甲胺盐酸盐

[1511]



[1512] 在 1atm 氢下在 RT 下在 15mg (0.11mmol) 氢氧化钯 (在活性炭上 20%) 存在的条件下,50mg 来自实施例 251A 的化合物 (0.134mmol) 在 2ml 乙醇中氢化过夜。之后滤掉催化

剂,并且滤液用水稀释,用 1N 盐酸调节到 pH 1 并用二氯甲烷洗涤两次。含水相用 2N 含水的氢氧化钠调节到 pH 13 并用二氯甲烷提取三次。合并较后的有机相,通过硫酸钠干燥并过滤。滤液用 200 μ l 4N 氯化氢在二噁烷中的溶液处理并在旋转蒸发器浓缩。残余物在高度真空下干燥。获得 20mg 标题化合物,其进一步作为粗产物(纯度大约 60%)使用。

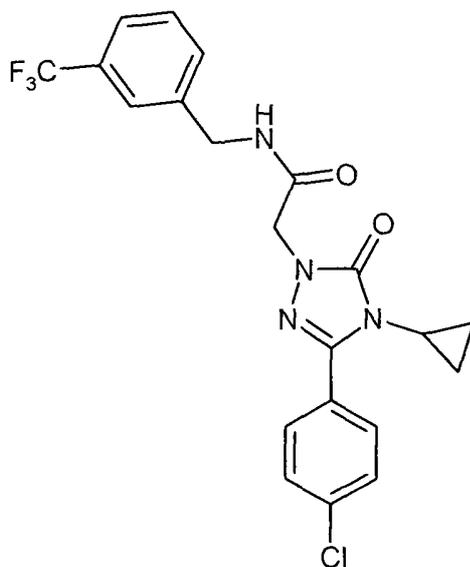
[1513] LC/MS[方法 22]: $R_t = 0.47\text{min}$; $m/z = 231$ [M+H]⁺.

[1514] 应用实施例:

[1515] 实施例 1

[1516] 2-[3-(4-氯苯基)-4-环丙基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]-N-[3-(三氟甲基)苯基甲基]乙基}-乙酰胺

[1517]



[1518] 在 2ml 二甲基甲酰胺中放入 50.0mg(0.170mmol) 来自实施例 88A 的 [3-(4-氯苯基)-4-环丙基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]-乙酸和 32.8mg(0.187mmol) 3-三氟甲基苯基胺并用 27.6mg(0.204mmol) HOBt 处理。搅拌 10 分钟后,添加 42.4mg(0.221mmol) EDC 盐酸盐并且混合物在室温下搅拌过夜。为了后处理,反应混合物在二氯甲烷和水之间分配,分离有机相,通过硫酸钠干燥并浓缩。残余物通过在硅胶上的快速层析法(洗脱液:二氯甲烷/甲醇首先 200:1,然后 100:1)提纯并因此产生 76mg(理论的 99%)目标化合物

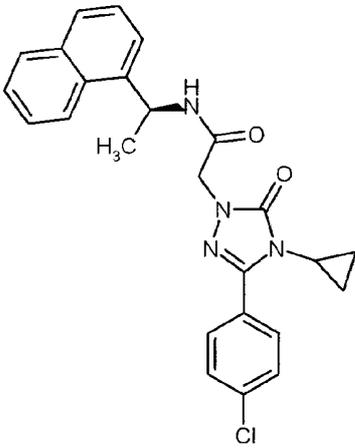
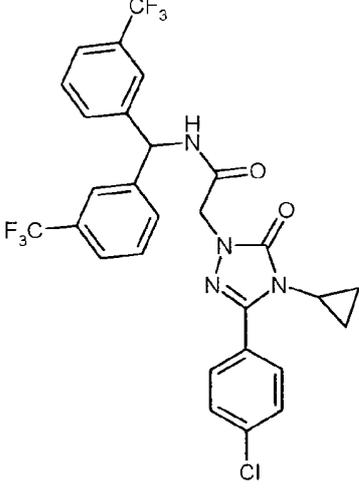
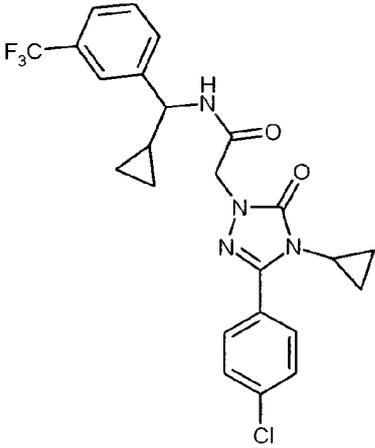
[1519] MS[ESIpos]: $m/z = 451$ (M+H)⁺

[1520] HPLC[方法 1]: $R_t = 4.74\text{min}$

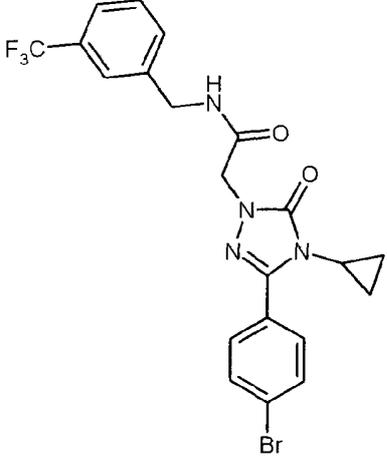
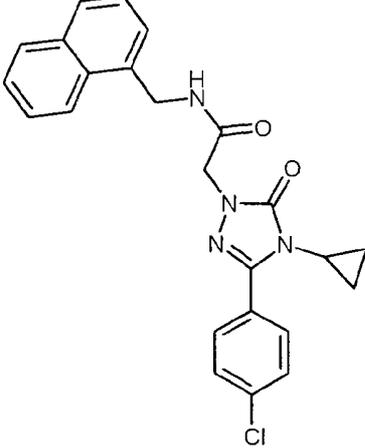
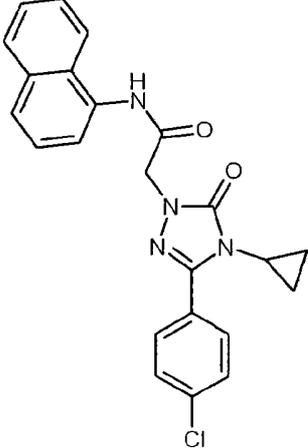
[1521] ¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆): $\delta = 0.59$ (m, 2H), 0.90 (m, 2H), 3.18 (tt, 1H), 4.40 (d, 2H), 4.44 (s, 2H), 7.53-7.66 (m, 6H), 7.80 (d, 2H), 8.67 (t, 1H).

[1522] 相同地制备以下化合物:

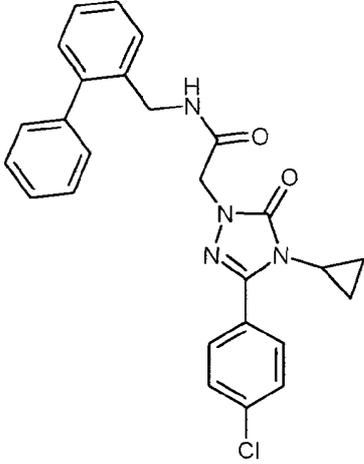
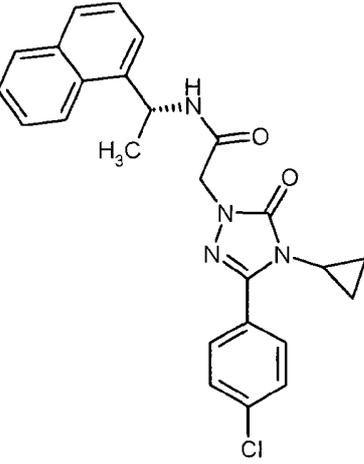
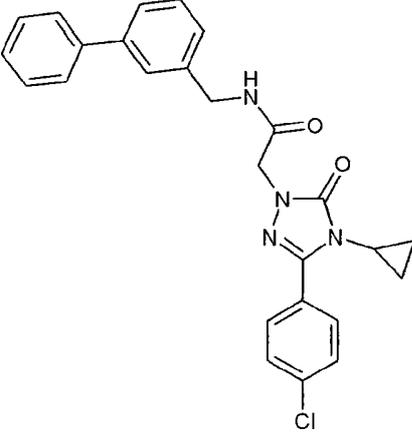
[1523]

实施例号	结构	LC/MS 或者 HPLC, MS R_t [方法]	$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6)
2		MS [ESIpos]: $m/z = 447$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$; $R_t = 4.73$ min [2]	$\delta = 0.56$ (m, 2H), 0.89 (m, 2H), 1.51 (d, 3H), 3.16 (tt, 1H), 4.42 (s, 2H), 5.71 (dq, 1H), 7.46-7.56 (m, 4H), 7.58 (d, 2H), 7.78 (d, 2H), 7.83 (d, 1H), 7.94 (d, 1H), 8.09 (d, 1H), 8.75 (d, 1H).
3		MS [ESIpos]: $m/z = 595$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$; $R_t = 5.16$ min [1]	$\delta = 0.57$ (m, 2H), 0.89 (m, 2H), 3.17 (tt, 1H), 4.46 (s, 2H), 6.38 (d, 1H), 7.56-7.69 (m, 8H), 7.73 (br. s, 2H), 7.78 (d, 2H), 9.28 (d, 1H).
4		MS [ESIpos]: $m/z = 491$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$; $R_t = 4.86$ min [1]	$\delta = 0.32$ -0.60 (m, 6H), 0.89 (m, 2H), 1.17 (m, 1H), 3.17 (tt, 1H), 4.30 (m, 1H), 4.45 (s, 2H), 7.54-7.73 (m, 6H), 7.79 (d, 2H), 8.84 (d, 1H).

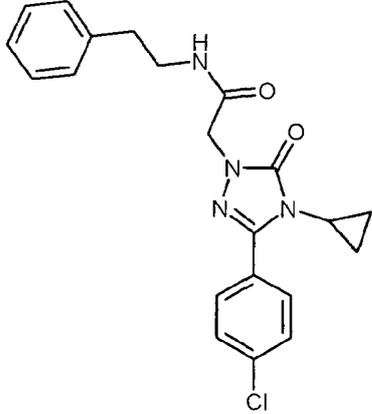
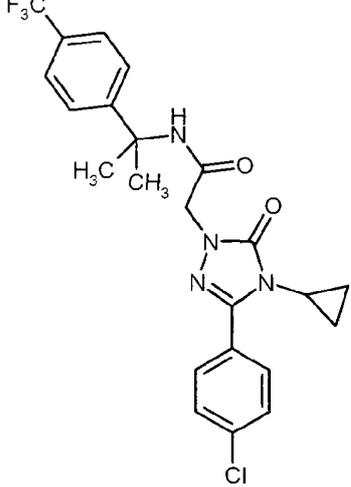
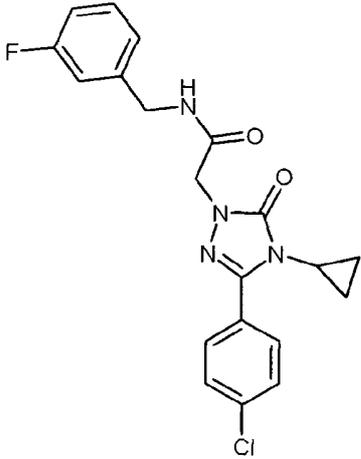
[1524]

实施例号	结构	LC/MS 或者 HPLC, MS R _t [方法]	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆)
5		MS [ESIpos]: m/z = 495/497 (M+H) ⁺ ; R _t = 4.69 min [1]	δ = 0.60 (m, 2H), 0.90 (m, 2H), 3.17 (tt, 1H), 4.41 (d, 2H), 4.45 (s, 2H), 7.53-7.64 (m, 4H), 7.73 (br. s, 4H), 8.66 (t, 1H).
6		MS [ESIpos]: m/z = 433 (M+H) ⁺ ; R _t = 4.60 min [2]	δ = 0.60 (m, 2H), 0.91 (m, 2H), 3.18 (tt, 1H), 4.45 (s, 2H), 4.78 (d, 2H), 7.44-7.50 (m, 2H), 7.52-7.58 (m, 2H), 7.61 (d, 2H), 7.82 (d, 2H), 7.86 (m, 1H), 7.96 (m, 1H), 8.07 (m, 1H), 8.63 (t, 1H).
7		MS [ESIpos]: m/z = 419 (M+H) ⁺ ; R _t = 4.52 min [2]	δ = 0.62 (m, 2H), 0.92 (m, 2H), 3.21 (tt, 1H), 4.78 (s, 2H), 7.50 (t, 1H), 7.56 (t, 2H), 7.62 (d, 2H), 7.67 (d, 1H), 7.80 (d, 1H), 7.86 (d, 2H), 7.95 (t, 1H), 8.13 (m, 1H), 10.14 (s, 1H).

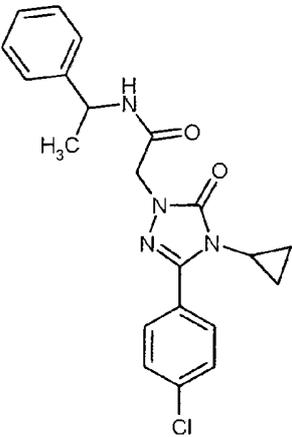
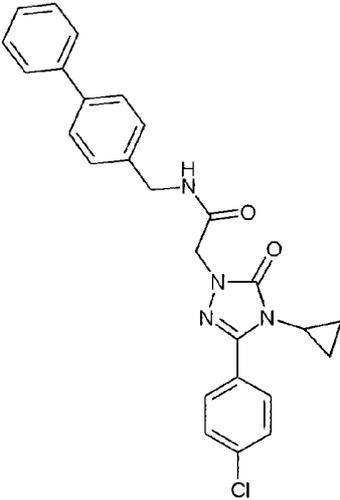
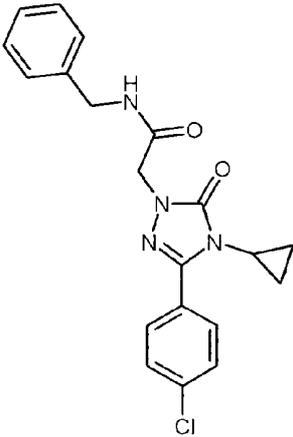
[1525]

实施例号	结构	LC/MS 或者 HPLC, MS R _t [方法]	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆)
8		MS (CIpos): m/z = 476 (M+NH ₄) ⁺ , 459 (M+H) ⁺ ; R _t = 4.79 min [2]	δ = 0.58 (m, 2H), 0.90 (m, 2H), 3.17 (tt, 1H), 4.22 (d, 2H), 4.40 (s, 2H), 7.22 (m, 1H), 7.31-7.48 (m, 8H), 7.60 (d, 2H), 7.81 (d, 2H), 8.49 (t, 1H).
9		MS [ESIpos]: m/z = 447 (M+H) ⁺ ; R _t = 4.52 min [1]	δ = 0.57 (m, 2H), 0.89 (m, 2H), 1.52 (d, 3H), 3.16 (tt, 1H), 4.43 (s, 2H), 5.71 (dq, 1H), 7.46-7.61 (m, 6H), 7.78 (d, 2H), 7.84 (d, 1H), 7.94 (d, 1H), 8.09 (br. d, 1H), 8.75 (d, 1H).
10		MS [ESIpos]: m/z = 459 (M+H) ⁺	δ = 0.60 (m, 2H), 0.90 (m, 2H), 3.17 (tt, 1H), 4.39 (d, 2H), 4.45 (s, 2H), 7.27 (br. d, 1H), 7.33-7.47 (m, 4H), 7.52-7.60 (m, 4H), 7.65 (d, 2H), 7.80 (d, 2H), 8.61 (t, 1H).

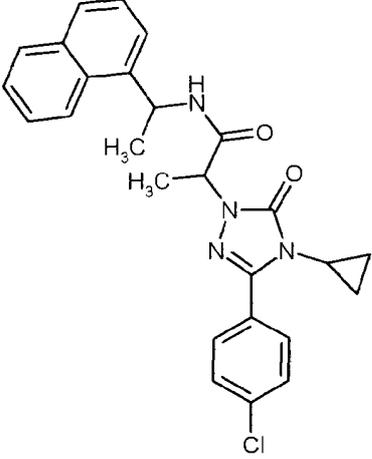
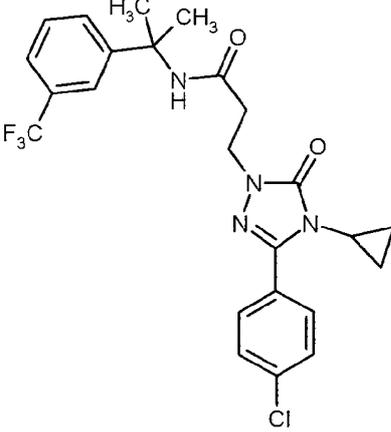
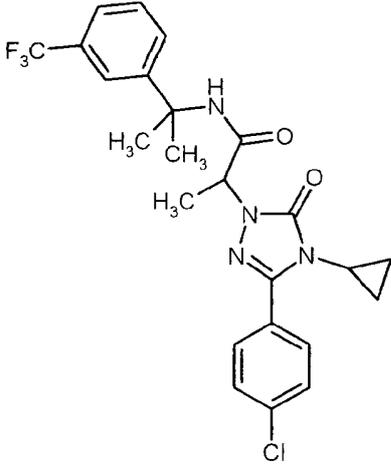
[1526]

实施例号	结构	LC/MS 或者 HPLC, MS R_t [方法]	$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6)
11		$R_t = 2.28$ min [5]	$\delta = 0.59$ (m, 2H), 0.91 (m, 2H), 2.72 (t, 2H), 3.18 (tt, 1H), 4.33 (s, 2H), 7.17-7.31 (m, 5H), 7.60 (d, 2H), 7.81 (d, 2H), 8.14 (t, 1H).
12		MS [ESIpos]: $m/z = 479$ $(\text{M}+\text{H})^+$; $R_t = 4.85$ min [1]	$\delta = 0.55$ (m, 2H), 0.88 (m, 2H), 1.57 (s, 6H), 3.15 (tt, 1H), 4.43 (s, 2H), 7.53-7.64 (m, 6H), 7.78 (d, 2H), 8.55 (s, 1H).
13		MS [ESIpos]: $m/z = 401$ $(\text{M}+\text{H})^+$	$\delta = 0.60$ (m, 2H), 0.90 (m, 2H), 3.18 (tt, 1H), 4.33 (d, 2H), 4.45 (s, 2H), 7.03-7.14 (m, 3H), 7.36 (dd, 1H), 7.60 (d, 2H), 7.82 (d, 2H), 8.61 (t, 1H).

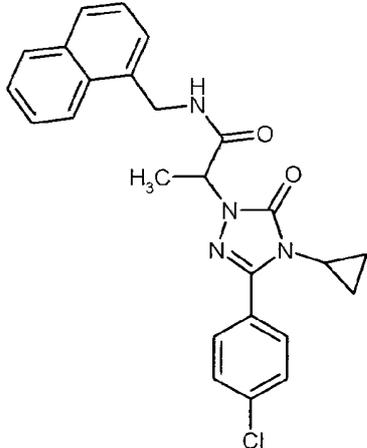
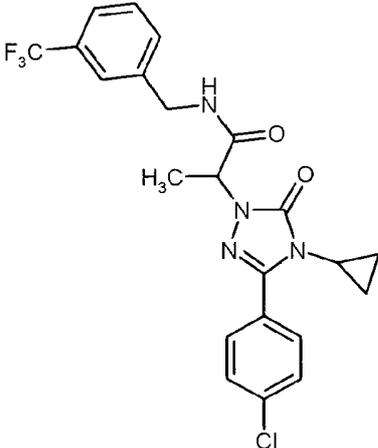
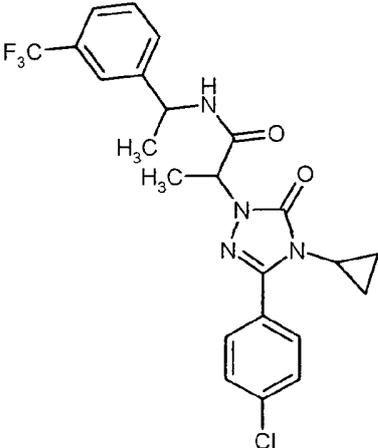
[1527]

实施例号	结构	LC/MS 或者 HPLC, MS R_t [方法]	$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6)
14		MS [ESIpos]: $m/z = 397$ (M+H) ⁺	$\delta = 0.57$ (m, 2H), 0.89 (m, 2H), 1.37 (d, 3H), 3.17 (tt, 1H), 4.41 (s, 2H), 4.91 (dq, 1H), 7.20-7.35 (m, 5H), 7.59 (d, 2H), 7.80 (d, 2H), 8.58 (d, 1H).
15		MS [CIpos]: $m/z = 476$ (M+NH ₄) ⁺ , 459 (M+H) ⁺ ; $R_t = 4.79$ min [2]	$\delta = 0.60$ (m, 2H), 0.91 (m, 2H), 3.18 (tt, 1H), 4.35 (d, 2H), 4.44 (s, 2H), 7.33-7.49 (m, 5H), 7.58-7.68 (m, 6H), 7.82 (d, 2H), 8.60 (t, 1H).
16		$R_t = 2.20$ min [5]	$\delta = 0.59$ (m, 2H), 0.90 (m, 2H), 3.18 (tt, 1H), 4.31 (d, 2H), 4.43 (s, 2H), 7.21-7.36 (m, 5H), 7.60 (d, 2H), 7.81 (d, 2H), 8.56 (t, 1H).

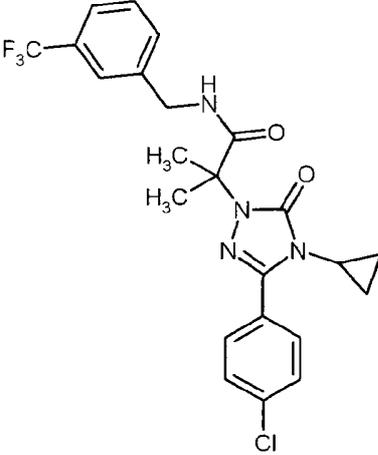
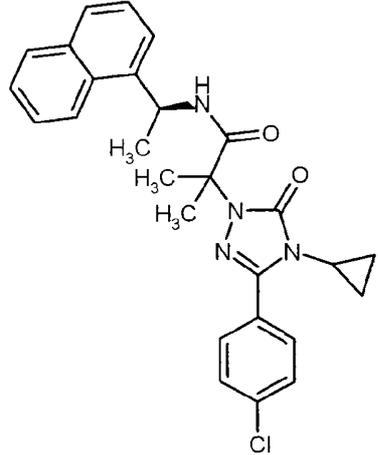
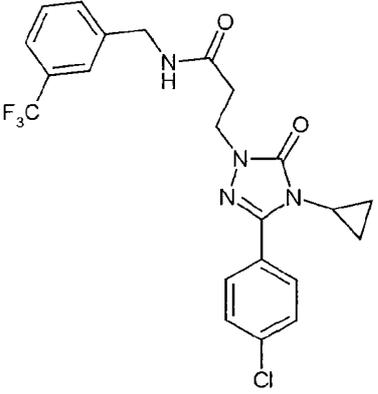
[1528]

实施例号	结构	LC/MS 或者 HPLC, MS R_t [方法]	$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6)
17		MS [CIpos]: $m/z = 478$ $(\text{M}+\text{NH}_4)^+$, $461 (\text{M}+\text{H})^+$; $R_t = 4.88 \text{ min}$ [2]	
18		MS [ESIpos]: $m/z = 493$ $(\text{M}+\text{H})^+$; $R_t = 4.80 \text{ min}$ [1]	$\delta = 0.56 \text{ (m, 2H)}$, 0.89 (m, 2H) , 1.52 (s, 6H) , 2.59 (t, 2H) , 3.15 (tt, 1H) , 3.87 (t, 2H) , 7.43 (t, 1H) , $7.49\text{-}7.64 \text{ (m, 5H)}$, 7.81 (d, 2H) , 8.32 (t, 1H) .
19		MS [ESIpos]: $m/z = 493$ $(\text{M}+\text{H})^+$; $R_t = 4.96 \text{ min}$ [1]	$\delta = 0.56 \text{ (m, 2H)}$, 0.89 (m, 2H) , 1.53 (d, 3H) , 1.56 (s, 3H) , 1.58 (s, 3H) , 3.15 (tt, 1H) , 4.81 (q, 1H) , $7.47\text{-}7.60 \text{ (m, 5H)}$, 7.64 (br. d, 1H) , 7.78 (d, 2H) , 8.43 (s, 1H) .

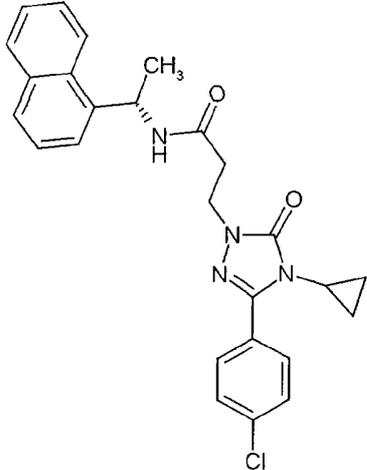
[1529]

实施例号	结构	LC/MS 或者 HPLC, MS R _t [方法]	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆)
20		MS [CIpos]: m/z = 464 (M+NH ₄) ⁺ , 447 (M+H) ⁺ ; R _t = 4.77 min [2]	δ = 0.58 (m, 2H), 0.89 (m, 2H), 1.55 (d, 3H), 3.16 (tt, 1H), 4.73 (dd, 1H), 4.79 (dd, 1H), 4.82 (q, 1H), 7.42-7.48 (m, 2H), 7.50-7.56 (m, 2H), 7.60 (d, 2H), 7.80 (d, 2H), 7.84 (m, 1H), 7.94 (m, 1H), 8.04 (m, 1H), 8.44 (t, 1H).
21		MS [CIpos]: m/z = 482 (M+NH ₄) ⁺ , 465 (M+H) ⁺ ; R _t = 4.78 min [2]	δ = 0.61 (m, 2H), 0.90 (m, 2H), 1.53 (d, 3H), 3.16 (tt, 1H), 4.34 (dd, 1H), 4.44 (dd, 1H), 4.80 (q, 1H), 7.51-7.63 (m, 6H), 7.80 (d, 2H), 8.48 (s, 1H).
22		MS [ESIpos]: m/z = 479 (M+H) ⁺ ; R _t = 4.87 min [1]	

[1530]

实施例号	结构	LC/MS 或者 HPLC, MS R_t [方法]	$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6)
23		MS [ESIpos]: $m/z = 479$ $R_t = 4.89$ min [2]	$\delta = 0.56$ (m, 2H), 0.87 (m, 2H), 1.64 (s, 6H), 3.13 (tt, 1H), 4.37 (d, 2H), 7.50-7.67 (m, 6H), 7.82 (d, 2H), 8.31 (s, 1H).
24		MS [ESIpos]: $m/z = 475$ $R_t = 4.99$ min [2]	$\delta = 0.55$ (m, 2H), 0.89 (m, 2H), 1.49 (d, 3H), 1.62 (d, 6H), 3.13 (tt, 1H), 5.71 (dq, 1H), 7.42-7.61 (m, 6H), 7.80 (m, 3H), 7.93 (m, 1H), 8.08 (br. d, 1H), 8.17 (d, 1H).
25		MS [ESIpos]: $m/z = 465$ $R_t = 4.55$ min [1]	$\delta = 0.56$ (m, 2H), 0.88 (m, 2H), 2.62 (t, 2H), 3.13 (tt, 1H), 3.95 (t, 2H), 4.35 (d, 2H), 7.43-7.61 (m, 6H), 7.77 (d, 2H), 8.57 (t, 1H).

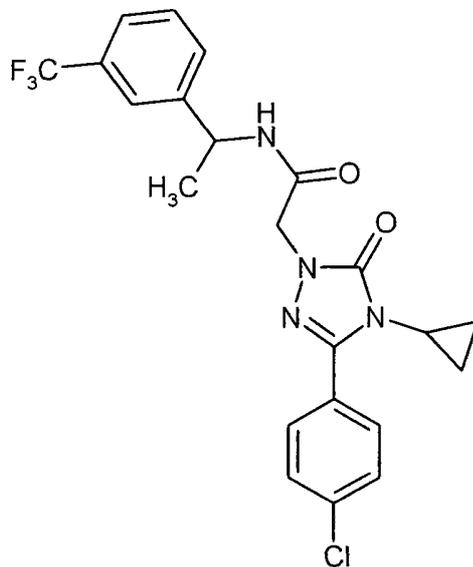
[1531]

实施例号	结构	LC/MS 或者 HPLC, MS R _t [方法]	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆)
26		MS [ESIpos]: m/z = 461 (M+H) ⁺ ; R _t = 4.63 min [1]	δ = 0.54 (m, 2H), 0.87 (m, 2H), 1.45 (d, 3H), 2.60 (t, 2H), 3.12 (tt, 1H), 3.92 (m, 2H), 5.69 (dq, 1H), 7.39 (t, 1H), 7.47-7.55 (m, 3H), 7.58 (d, 2H), 7.75 (d, 2H), 7.80 (d, 1H), 7.93 (m, 1H), 8.07 (m, 1H), 8.56 (d, 1H).

[1532] 实施例 27

[1533] 2-[3-(4-氯苯基)-4-环丙基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]-N-{1-[3-(三氟甲基)苯基]乙基}乙酰胺

[1534]



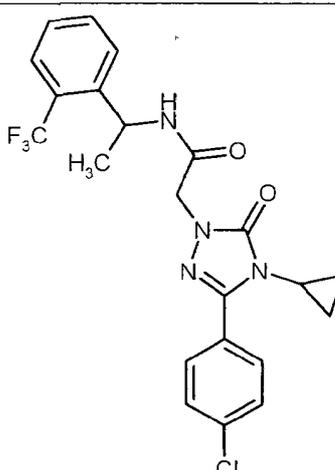
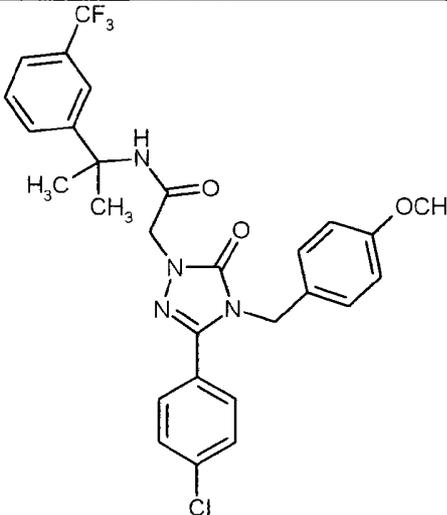
[1535] 在 1ml 二甲基甲酰胺中放入 40.0mg(0.136mmol) 来自实施例 88A 的 [3-(4-氯苯基)-4-环丙基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]-乙酸, 28.3mg(0.150mmol) 1-[3-(三氟甲基)苯基]-乙胺和 22.1mg(0.163mmol) HOBt 并用 33.9mg(0.177mmol) EDC 盐酸盐处理。混合物在室温下搅拌过夜和之后为了后处理用 15ml 水处理。产生的沉淀通过过滤分离和之后通过制备 HPLC 提纯 [方法 9]。因此获得 20mg (理论的 32%) 目标化合物。

[1536] LC/MS[方法7]: $R_t = 2.34\text{min}$

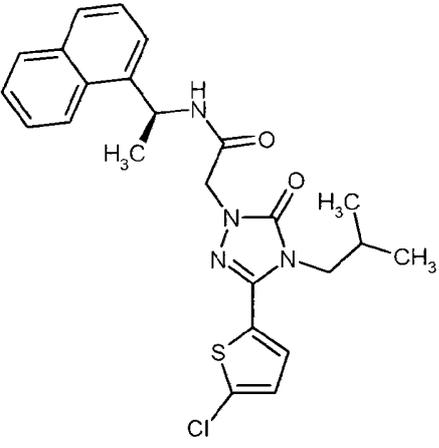
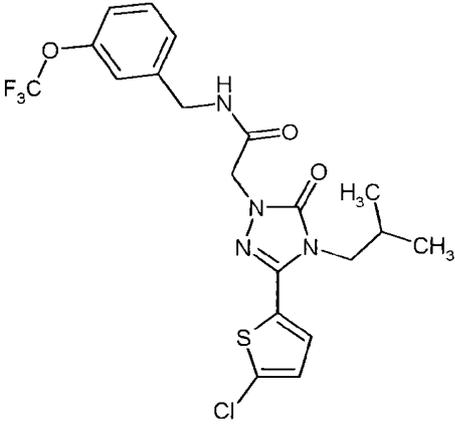
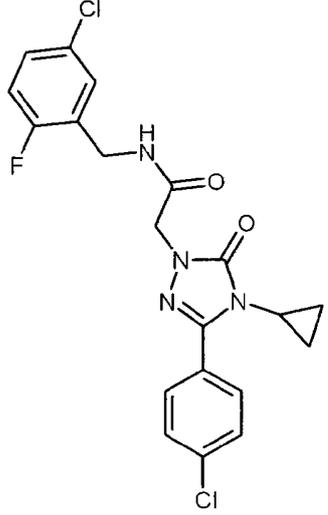
[1537] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6): $\delta = 0.50-0.64$ (m, 2H), 0.82-0.96 (m, 2H), 1.39 (d, 3H), 3.17 (dddd, 1H), 4.42 (s, 2H), 5.00 (dq, 1H), 7.52-7.69 (m, 4H), 7.57, 7.60 (AA' BB' 体系的 AA' 部分, 2H), 7.78, 7.80 (AA' BB' 体系的 BB' 部分, 2H), 8.71 (d, 1H).

[1538] 相同地制备以下化合物:

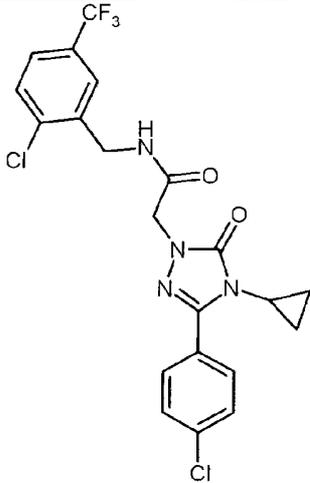
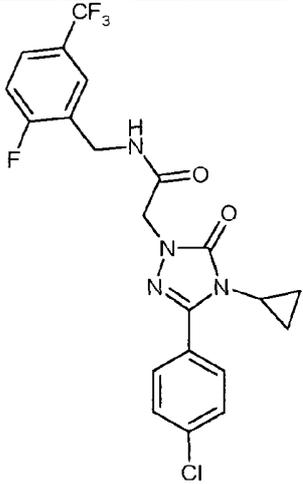
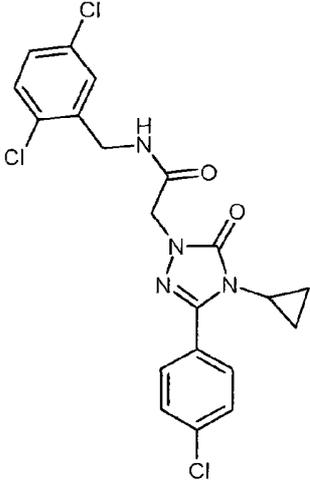
[1539]

实施例号	结构	LC/MS R_t [方法]	$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6)
28		$R_t = 2.48\text{ min}$ [5]	$\delta = 0.49 - 0.62$ (m, 2H), 0.81 - 0.96 (m, 2H), 1.36 (d, 3H), 3.16 (dddd, 1H), 4.41 (AB 体系的中心, 2H), 5.20 (dq, 1H), 7.45 (t, 1H), 7.57, 7.59 (AA'BB'体系的 AA'部分, 2H), 7.64 - 7.73 (m, 3H), 7.77, 7.79 (AA'BB'体系的 BB'部分, 2H), 8.83 (d, 1H).
29		$R_t = 2.68\text{ min}$ [7]	$\delta = 1.60$ (s, 6H), 3.68 (s, 3H), 4.52 (s, 2H), 4.89 (s, 2H), 6.80, 6.82 (AA'BB'体系的 AA'部分, 2H), 6.96, 6.98 (AA'BB'体系的 BB'部分, 2H), 7.49 - 7.57 (m, 6H), 7.63 (s, 1H), 7.68 (d, 1H), 8.59 (s, 1H).

[1540]

实施例号	结构	LC/MS R _t [方法]	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆)
30		R _t = 2.62 min [7]	δ = 0.81 (d, 6H), 1.51 (d, 3H), 1.87 (m, 1H), 3.67 (d, 2H), 4.47 (s, 2H), 5.70 (dq, 1H), 7.26 (d, 1H), 7.45 - 7.60 (m, 5H), 7.84 (d, 1H), 7.91 - 7.97 (m, 1H), 8.09 (d, 1H), 8.80 (d, 1H).
31		R _t = 2.58 min [7]	δ = 0.83 (d, 6H), 1.90 (m, 1H), 3.69 (d, 2H), 4.36 (d, 2H), 4.49 (s, 2H), 7.21 - 7.34 (m, 4H), 7.43 - 7.50 (m, 2H), 8.70 (t, 1H).
32		R _t = 2.36 min [5]	δ = 0.53 - 0.67 (m, 2H), 0.83 - 0.97 (m, 2H), 3.18 (dddd, 1H), 4.33 (d, 2H), 4.46 (s, 2H), 7.21 - 7.28 (m, 1H), 7.34 - 7.40 (m, 2H), 7.59, 7.61 (AA'BB'体系的 AA'部分, 2H), 7.81, 7.83 (AA'BB'体系的 BB'部分, 2H), 8.62 (t, 1H).

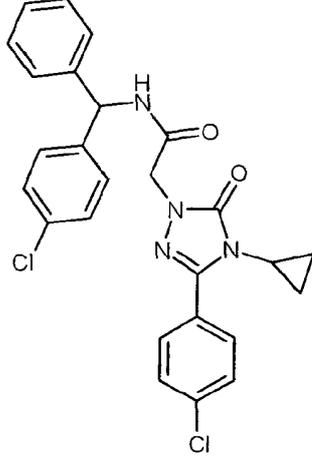
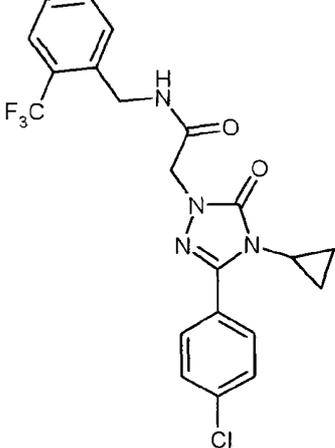
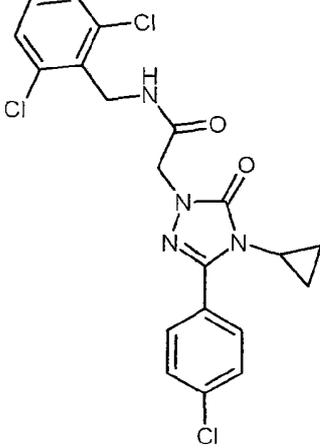
[1541]

实施例号	结构	LC/MS R _t [方法]	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆)
33		R _t = 2.53 min [5]	δ = 0.56 - 0.63 (m, 2H), 0.83 - 0.97 (m, 2H), 3.18 (dddd, 1H), 4.44 (d, 2H), 4.49 (s, 2H), 7.58, 7.60 (AA'BB'体系的 AA'部分, 2H), 7.65 - 7.73 (m, 3H), 7.80, 7.82 (AA'BB'体系 的 BB'部分, 2H), 8.71 (t, 1H).
34		R _t = 2.44 min [5]	δ = 0.53 - 0.66 (m, 2H), 0.83 - 0.97 (m, 2H), 3.17 (dddd, 1H), 4.41 (d, 2H), 4.45 (s, 2H), 7.44 (t, 1H), 7.58, 7.60 (AA'BB'体系 的 AA'部分, 2H), 7.68 - 7.75 (m, 2H), 7.79, 7.81 (AA'BB'体系的 BB'部分, 2H), 8.67 (t, 1H).
35		R _t = 2.46 min [5]	δ = 0.54 - 0.67 (m, 2H), 0.84 - 0.98 (m, 2H), 3.18 (dddd, 1H), 4.36 (d, 2H), 4.49 (s, 2H), 7.35 - 7.43 (m, 2H), 7.49 (d, 1H), 7.59, 7.61 (AA'BB'体系 的 AA'部分, 2H), 7.82, 7.84 (AA'BB'体系的 BB' 部分, 2H), 8.65 (t, 1H).

[1542]

实施例号	结构	LC/MS R _t [方法]	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆)
36		R _t = 2.99 min [5]	δ = 0.66 - 0.79 (m, 2H), 0.92 - 1.09 (m, 3H), 1.34 - 1.45 (m, 3H), 1.46 - 1.57 (m, 3H), 1.51 (d, 3H), 3.62 (d, 2H), 4.47 (s, 2H), 5.70 (dq, 1H), 7.46 - 7.67 (m, 8H), 7.84 (d, 1H), 7.92 - 7.97 (m, 1H), 8.07 - 8.12 (m, 1H), 8.78 (d, 1H).
37		R _t = 2.91 min [5]	δ = 0.68 - 0.82 (m, 2H), 0.94 - 1.10 (m, 3H), 1.36 - 1.62 (m, 6H), 3.63 (d, 2H), 4.49 (d, 2H), 4.54 (s, 2H), 7.48 (t, 1H), 7.56 (d, 1H), 7.60 - 7.74 (m, 6H), 8.70 (t, 1H).
38		R _t = 2.68 min [4]	δ = 0.49 - 0.64 (m, 2H), 0.81 - 0.96 (m, 2H), 3.18 (dddd, 1H), 4.57 (AB 体 系的中心, 2H), 6.17 - 6.29 (m, 1H), 7.44 - 7.54 (m, 2H), 7.54 - 7.62 (m, 1H), 7.57, 7.59 (AA'BB' 体系的 AA'部分, 2H), 7.74 (d, 1H), 7.77, 7.80 (AA'BB'体系的 BB'部分, 2H), 9.67 (d, 1H).

[1543]

实施例号	结构	LC/MS R _t [方法]	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆)
39		R _t = 2.83 min [4]	δ = 0.49 - 0.64 (m, 2H), 0.82 - 0.97 (m, 2H), 3.17 (dddd, 1H), 4.52 (s, 2H), 6.11 (d, 1H), 7.23 - 7.43 (m, 9H), 7.58, 7.60 (AA'BB'体系的 AA'部分, 2H), 7.78, 7.81 (AA'BB' 体系的 BB'部分, 2H), 9.09 (d, 1H).
40		R _t = 2.55 min [4]	δ = 0.52 - 0.67 (m, 2H), 0.83 - 0.98 (m, 2H), 3.18 (dddd, 1H), 4.49 (br. s, 4H), 7.48 (t, 1H), 7.56 (d, 1H), 7.60, 7.62 (AA'BB'体系的 AA'部分, 2H), 7.66 (t, 1H), 7.72 (d, 1H), 7.81, 7.83 (AA'BB'体系的 BB'部分, 2H), 8.66 (t, 1H).
41		R _t = 2.51 min [4]	δ = 0.50 - 0.65 (m, 2H), 0.82 - 0.97 (m, 2H), 3.18 (dddd, 1H), 4.37 (s, 2H), 4.53 (d, 2H), 7.38 (t, 1H), 7.50 (d, 2H), 7.58, 7.60 (AA'BB'体系的 AA' 部分, 2H), 7.80, 7.82 (AA'BB'体系的 BB'部分, 2H), 8.39 (t, 1H).

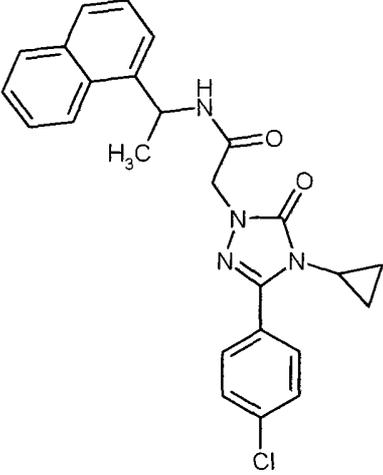
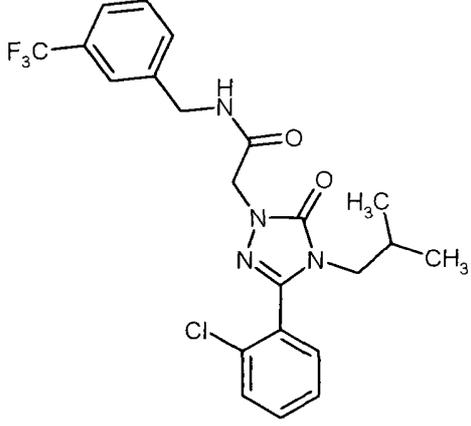
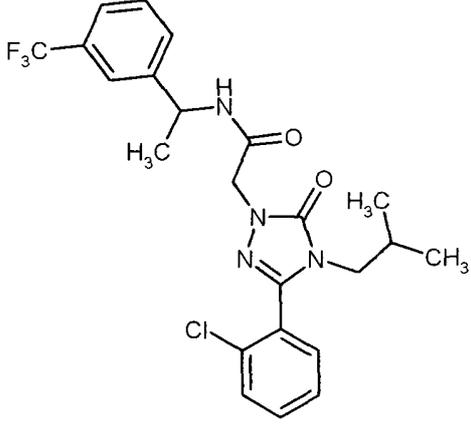
[1544]

实施例号	结构	LC/MS R _t [方法]	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆)
42		R _t = 2.42 min [5]	δ = 0.50 - 0.64 (m, 2H), 0.82 - 0.97 (m, 2H), 1.37 (d, 3H), 3.17 (dddd, 1H), 4.42 (AB 体系的中心, 2H), 4.91 (dq, 1H), 7.26 - 7.40 (m, 4H), 7.58, 7.60 (AA'BB'体系的 AA'部分, 2H), 7.79, 7.81 (AA'BB' 体系的 BB'部分, 2H), 8.63 (t, 1H).

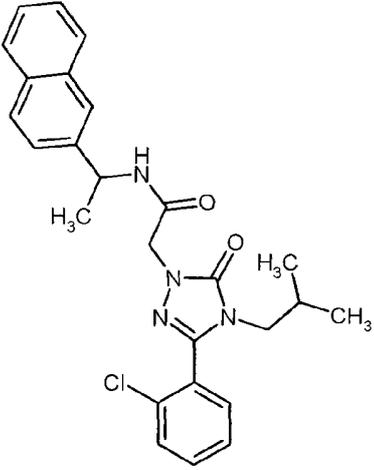
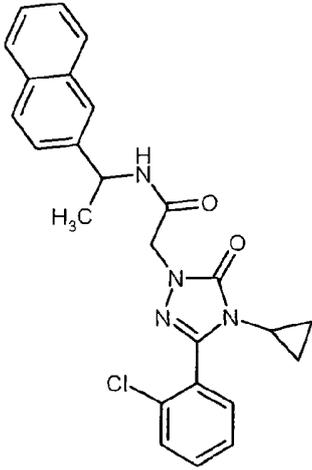
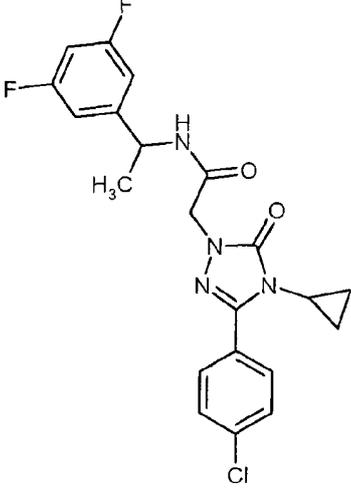
[1545] 进一步地, 相同地获得以下:

实施例号	结构	LC/MS R _t [方法]
43		R _t = 2.67 min [4]

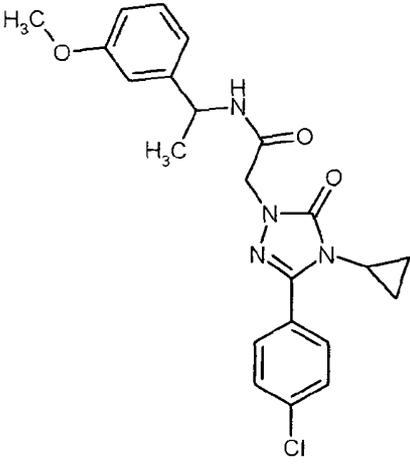
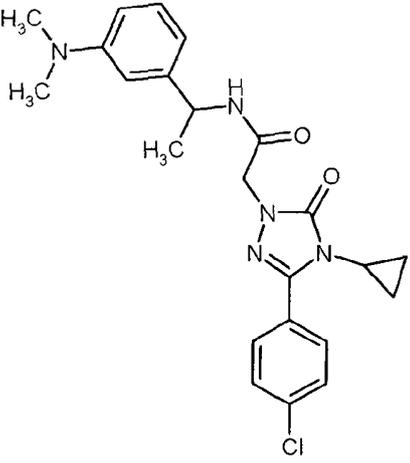
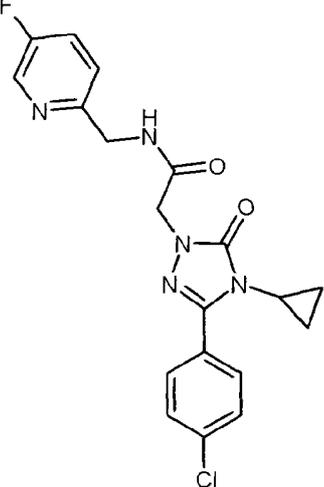
[1546]

实施例号	结构	LC/MS R _t [方法]
44		R _t = 2.33 min [7]
45		R _t = 2.37 min [7]
46		R _t = 2.45 min [7]

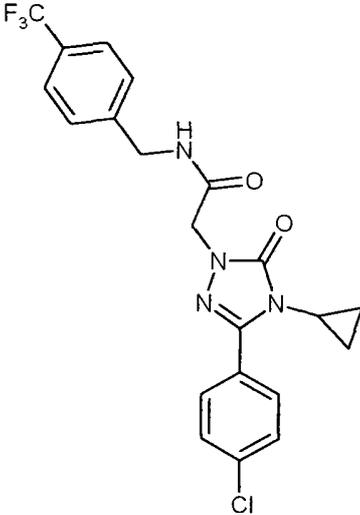
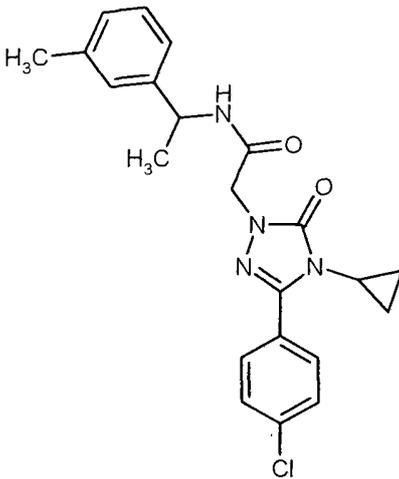
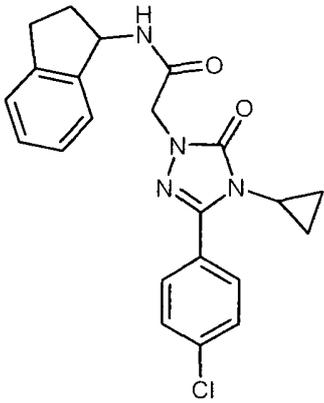
[1547]

实施例号	结构	LC/MS R _t [方法]
47		R _t = 2.45 min [7]
48		R _t = 2.22 min [7]
49		R _t = 2.20 min [7]

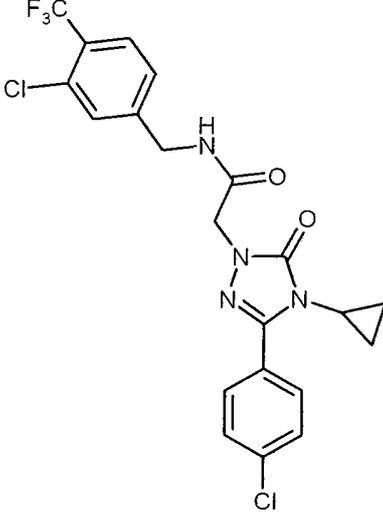
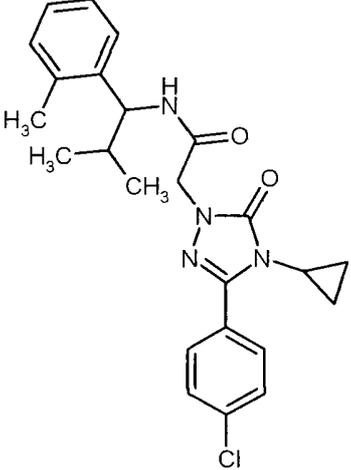
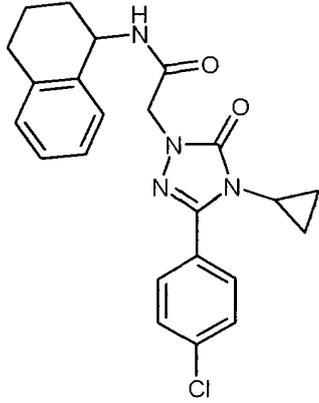
[1548]

实施例号	结构	LC/MS R _t [方法]
50		R _t = 2.42 min [4]
51		R _t = 1.76 min [7]
52		R _t = 1.75 min [7]

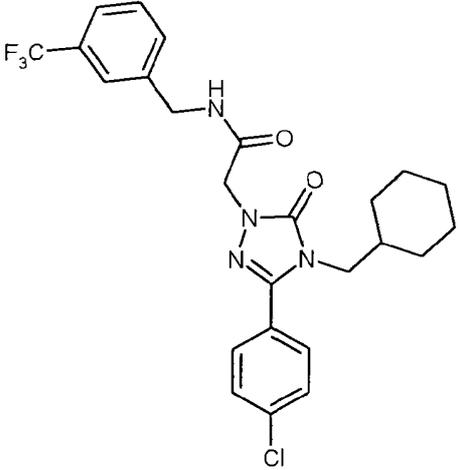
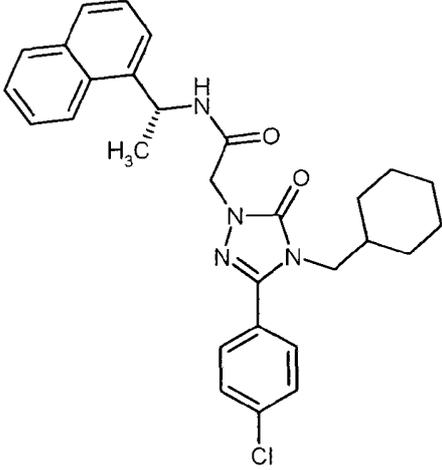
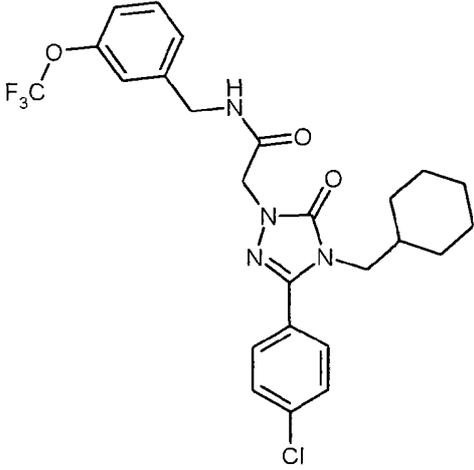
[1549]

实施例号	结构	LC/MS R _t [方法]
53		R _t = 2.62 min [4]
54		R _t = 2.22 min [7]
55		R _t = 2.42 min [4]

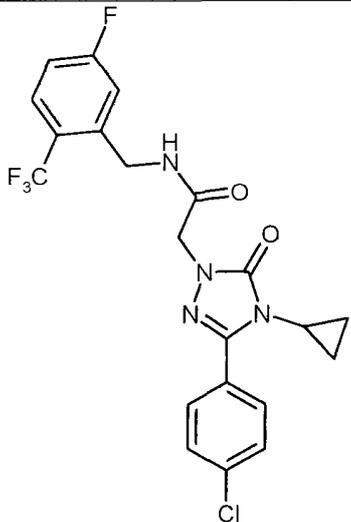
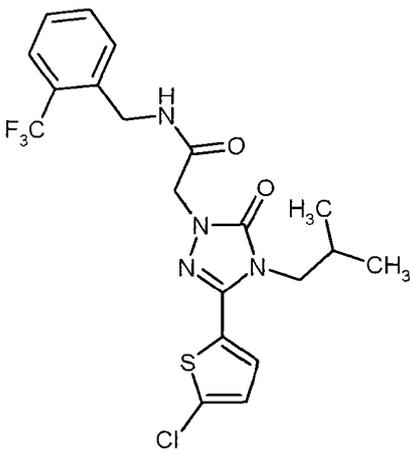
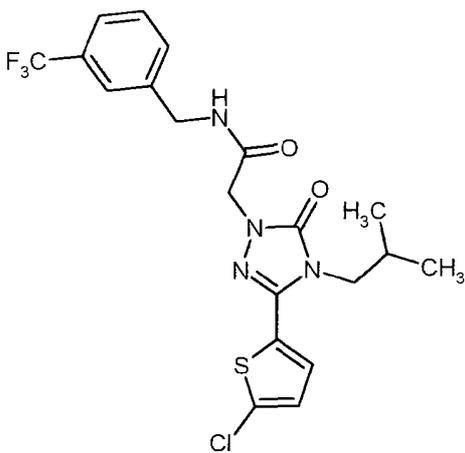
[1550]

实施例号	结构	LC/MS R _t [方法]
56		R _t = 2.64 min [4]
57		R _t = 2.70 min [4]
58		R _t = 2.51 min [4]

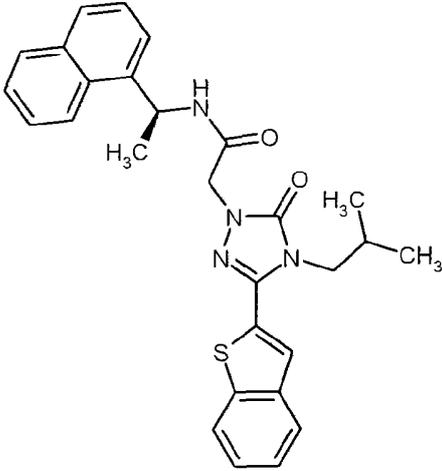
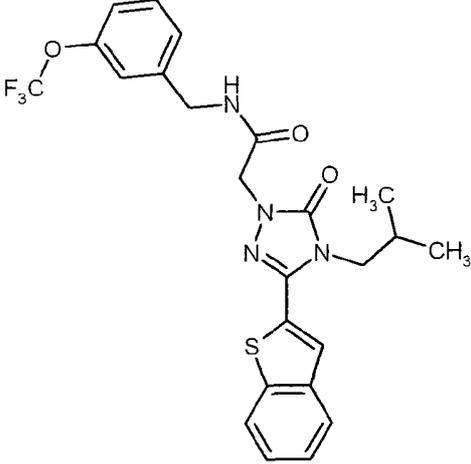
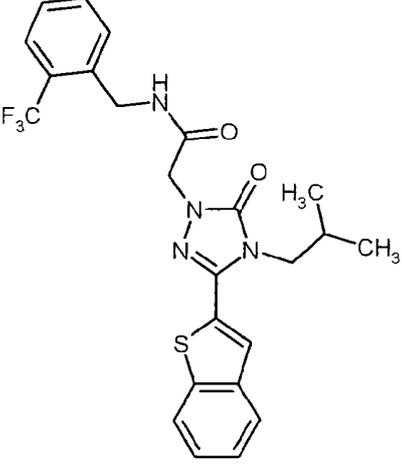
[1551]

实施例号	结构	LC/MS R _t [方法]
59		R _t = 2.91 min [5]
60		R _t = 2.99 min [5]
61		R _t = 2.96 min [5]

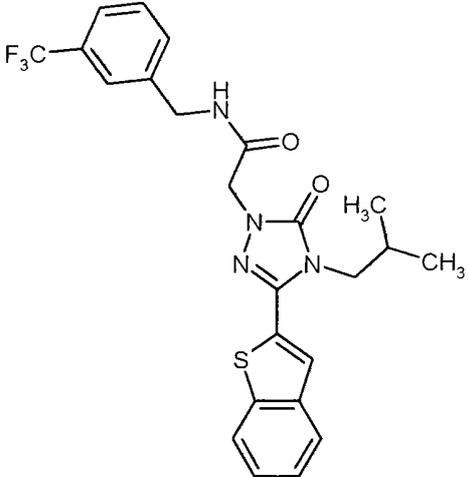
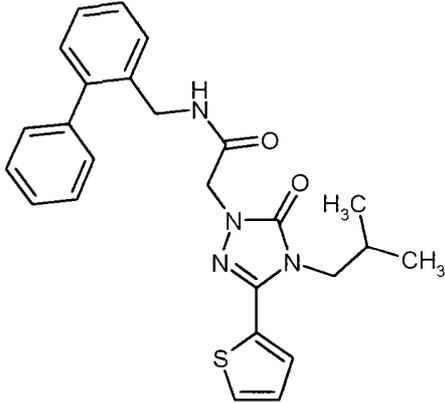
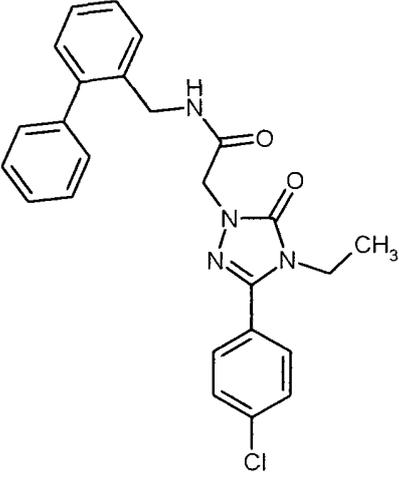
[1552]

实施例号	结构	LC/MS R _t [方法]
62		R _t = 2.46 min [5]
63		R _t = 2.68 min [5]
64		R _t = 2.53 min [7]

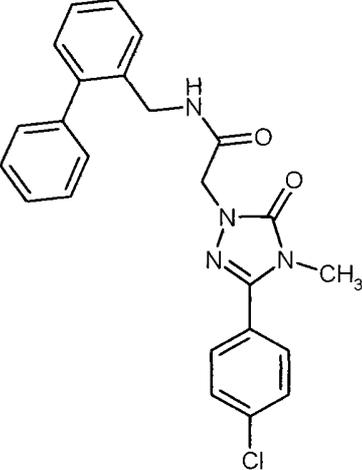
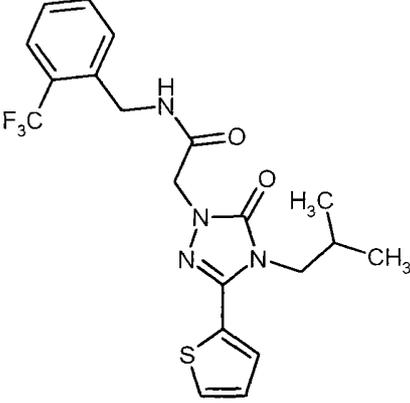
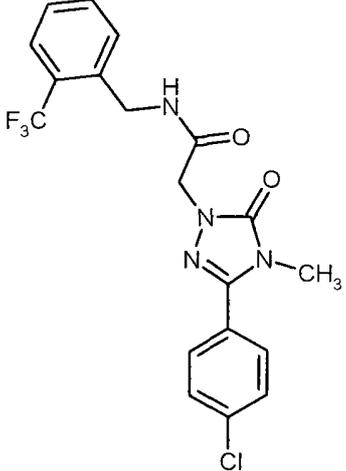
[1553]

实施例号	结构	LC/MS R _t [方法]
65		R _t = 2.67 min [7]
66		R _t = 2.64 min [7]
67		R _t = 2.59 min [7]

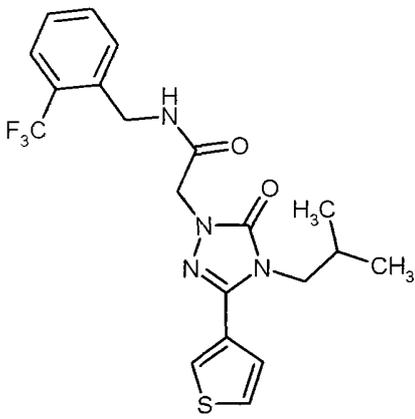
[1554]

实施例号	结构	LC/MS R _t [方法]
68		R _t = 2.58 min [7]
69		R _t = 2.42 min [7]
70		R _t = 2.56 min [5]

[1555]

实施例号	结构	LC/MS R _t [方法]
71		R _t = 2.46 min [5]
72		R _t = 2.27 min [7]
73		R _t = 2.27 min [7]

[1556]

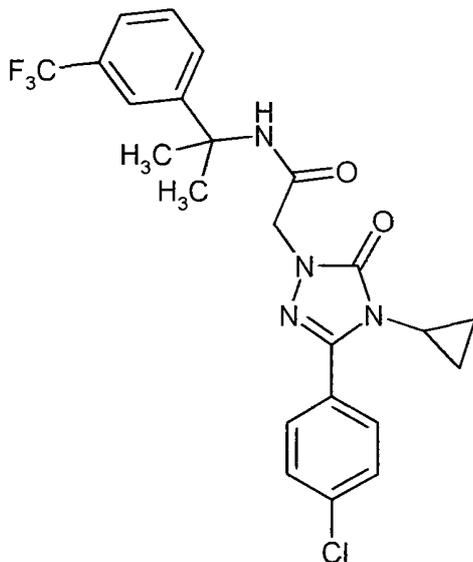
实施例号	结构	LC/MS R _t [方法]
74		R _t = 2.45 min [8]

[1557]

[1558] 实施例 75

[1559] 2-[3-(4-氯苯基)-4-环丙基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]-N-{1-甲基-1-[3-(三氟甲基)苯基]乙基}乙酰胺

[1560]



[1561] 在 2ml 二甲基甲酰胺中放入 70.0mg(0.238mmol) 来自实施例 88A 的 [3-(4-氯苯基)-4-环丙基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]-乙酸和 53.3mg(0.262mmol) 来自实施例 1A 的 1-甲基-1-[3-(三氟甲基)-苯基]乙胺并用 38.6mg(0.286mmol) HOBt 处理。搅拌 10 分钟后,添加 59.4mg(0.310mmol) EDC 盐酸盐并且混合物在室温下搅拌过夜。为了后处理,反应混合物在二氯甲烷和水之间分配,并分离有机相,通过硫酸钠干燥并浓缩。残余物通过在硅胶上的快速层析法(洗脱液:二氯甲烷/甲醇首先 200 : 1,然后 100 : 1)提纯。因此获得 76mg(理论的 85%) 目标化合物。

[1562] HPLC [方法 1] :R_t = 4.79min

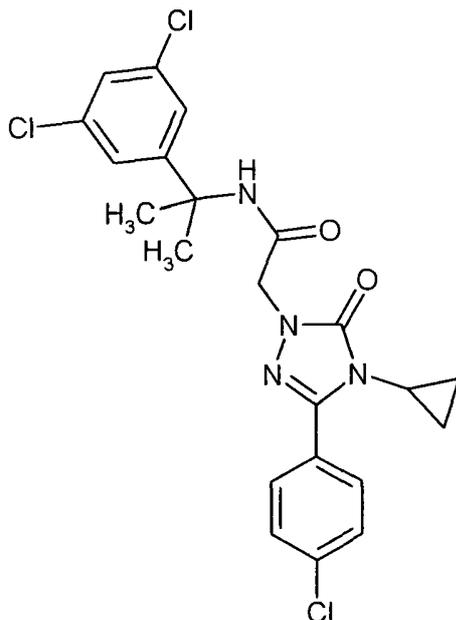
[1563] MS[ESIpos] :m/z = 479 (M+H)⁺; [ESIneg] :m/z = 477 (M-H)⁻

[1564] ¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) : δ = 0.48-0.61 (m, 2H), 0.81-0.95 (m, 2H), 1.59 (s, 6H), 3.15 (dddd, 1H), 4.42 (s, 2H), 7.48-7.69 (m, 4H), 7.57, 7.59 (AA' BB' 体系的 AA' 部分, 2H), 7.77, 7.79 (AA' BB' 体系的 BB' 部分, 2H), 8.55 (s, 1H).

[1565] 实施例 76

[1566] 2-[3-(4-氯苯基)-4-环丙基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]-N-[1-(3,5-二氯苯基)-1-甲基乙基]乙酰胺

[1567]



[1568] 在 2ml 二甲基甲酰胺中放入 70.0mg (0.238mmol) 来自实施例 88A 的 [3-(4-氯苯基)-4-环丙基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]-乙酸和 48.6mg (0.238mmol) 2-(3,5-二氯苯基)丙-2-胺并用 38.6mg (0.286mmol) HOBt 处理。搅拌 10 分钟后,添加 59.4mg (0.310mmol) EDC 盐酸盐并且混合物在室温下搅拌过夜。没有进一步地后处理,混合物直接通过制备 HPLC 提纯 [方法 10]。因此获得 70mg (理论的 61%) 目标化合物。

[1569] MS[ESIpos] :m/z = 479 (M+H)⁺

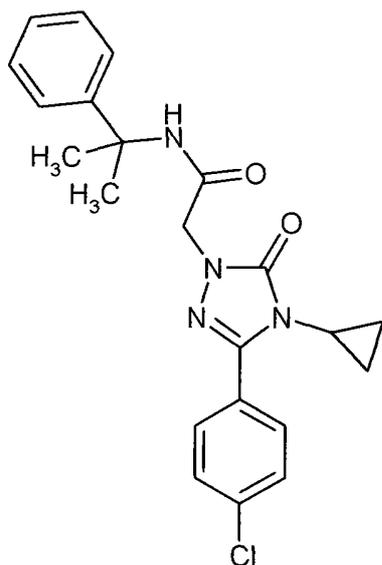
[1570] HPLC [方法 1] :R_t = 4.99min

[1571] ¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) : δ = 0.57 (m, 2H), 0.89 (m, 2H), 1.54 (s, 6H), 3.16 (tt, 1H), 4.42 (s, 2H), 7.33 (d, 2H), 7.39 (t, 1H), 7.58 (d, 2H), 7.80 (d, 2H), 8.53 (s, 1H).

[1572] 实施例 77

[1573] 2-[3-(4-氯苯基)-4-环丙基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]-N-(1-甲基-1-苯基乙基)乙酰胺

[1574]



[1575] 在 2ml 二甲基甲酰胺中放入 70.0mg(0.238mmol) 来自实施例 88A 的 [3-(4-氯苯基)-4-环丙基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]-乙酸和 32.2mg(0.238mmol) 2-苯基丙-2-胺并用 38.7mg(0.286mmol) HOBt 处理。搅拌 10 分钟后,添加 59.4mg(0.310mmol) EDC 盐酸盐并且混合物在室温下搅拌过夜。此后,再次向反应混合物中加入 32.2mg(0.238mmol) 2-苯基丙-2-胺,38.7mg(0.286mmol) HOBt 和 59.4mg(0.310mmol) EDC 盐酸盐并在室温下再搅拌两小时。没有进一步地后处理,混合物直接通过制备 HPLC 提纯 [方法 10]。因此获得 44mg(理论的 45%) 目标化合物。

[1576] MS[ESIpos] :m/z = 411 (M+H)⁺

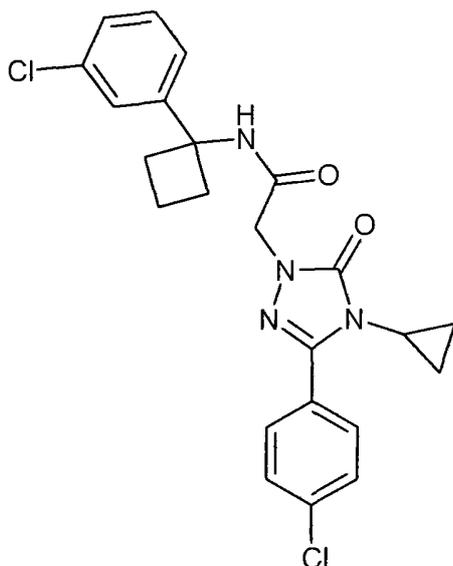
[1577] HPLC[方法 1] :R_t = 4.99min

[1578] ¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆) : δ = 0.55(m, 2H), 0.89(m, 2H), 1.56(s, 6H), 3.15(tt, 1H), 4.41(s, 2H), 7.17(t, 1H), 7.27(t, 2H), 7.35(d, 2H), 7.59(d, 2H), 7.79(d, 2H), 8.34(s, 1H).

[1579] 实施例 78

[1580] N-[1-(3-氯苯基)环丁基]-2-[3-(4-氯苯基)-4-环丙基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]乙酰胺

[1581]



[1582] 在 2ml 二甲基甲酰胺中放入 57.2mg(0.262mmol) 1-(3-氯苯基)环丁胺盐酸盐并用 26.5mg(0.262mmol) 三乙胺处理。搅拌 10 分钟后,添加 70.0mg(0.238mmol) 来自实施例 88A 的 [3-(4-氯苯基)-4-环丙基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]-乙酸和 38.7mg(0.286mmol) HOBt。再搅拌 10 分钟后,混合物用 59.4mg(0.310mmol) EDC 盐酸盐处理并在室温下搅拌过夜。为了后处理,反应混合物在二氯甲烷和水之间分配,并分离有机相,通过硫酸钠干燥并浓缩。残余物通过在硅胶上的快速层析法(洗脱液:二氯甲烷/甲醇首先 200 : 1,然后 100 : 1) 提纯并因此产生 66mg(理论的 61%) 目标化合物。

[1583] MS[ESIpos] :m/z = 457 (M+H)⁺

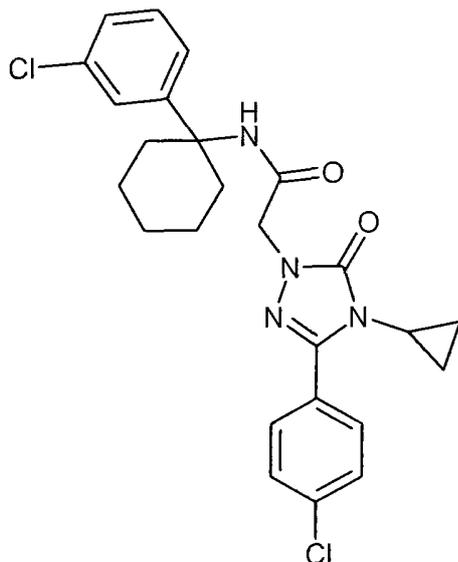
[1584] HPLC[方法 2] :R_t = 4.82min

[1585] ¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆) : δ = 0.57(m, 2H), 0.89(m, 2H), 1.83(m, 1H), 2.02(m, 1H), 2.44(t, 4H), 3.16(tt, 1H), 4.39(s, 2H), 7.25(br. d, 1H), 7.31-7.41(m, 3H), 7.58(d, 2H), 7.79(d, 2H), 8.83(s, 1H).

[1586] 实施例 79

[1587] N-[1-(3-氯苯基)环己基]-2-[3-(4-氯苯基)-4-环丙基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]乙酰胺

[1588]



[1589] 在 2ml 二甲基甲酰胺中放入 70.0mg(0.238mmol) 来自实施例 88A 的 [3-(4-氯苯基)-4-环丙基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]-乙酸和 50.0mg(0.238mmol) 1-(3-氯苯基)-环己胺并用 38.7mg(0.286mmol) HOBt 处理。搅拌 10 分钟后,添加 59.4mg(0.310mmol) EDC 盐酸盐并且混合物在室温下搅拌过夜。此后,再次向反应混合物中加入 50.0mg(0.238mmol) 1-(3-氯苯基)-环己胺,38.7mg(0.286mmol) HOBt 和 59.4mg(0.310mmol) EDC 盐酸盐并首先在室温下搅拌两小时,然后在 60°C 下过夜。在 80°C 下最后搅拌两小时并通过制备 HPLC 直接提纯混合物 [方法 10] 没有进一步后处理地生产 6mg(理论的 5%) 目标化合物。

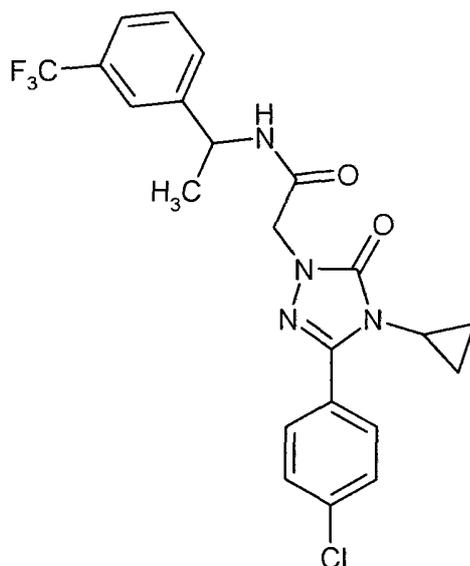
[1590] LC/MS[方法 7]: $R_t = 2.64\text{min}$

[1591] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): $\delta = 0.56$ (m, 2H), 0.89(m, 2H), 1.49-1.69(m, 8H), 2.25(m, 2H), 3.16(tt, 1H), 4.49(s, 2H), 7.22(br. d, 1H), 7.27-7.38(m, 3H), 7.59(d, 2H), 7.79(d, 2H), 8.11(s, 1H).

[1592] 实施例 80

[1593] 2-[3-(4-氯苯基)-4-环丙基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]-N-{1-[3-(三氟甲基)苯基]乙基}乙酰胺(对映异构体 A)

[1594]



[1595] 在 10ml 二甲基甲酰胺中放入 2000.0mg(6.809mmol) 来自实施例 88A 的 [3-(4-氯苯基)-4-环丙基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]-乙酸和 1417.0mg(7.490mmol) 1-[3-(三氟甲基)-苯基]乙胺并用 1104.0mg(8.171mmol) HOBt 处理。搅拌 10 分钟后,添加 1697.0mg(8.852mmol) EDC 盐酸盐并且混合物在室温下搅拌过夜。为了后处理,反应混合物在二氯甲烷和水之间分配,并分离有机相,通过硫酸钠干燥并浓缩。残余物通过在硅胶上的快速层析法(洗脱液:二氯甲烷/甲醇首先 200:1,然后 100:1)提纯。随后在手性相上通过制备 HPLC 的对映异构体分离[方法 14]产生 1460mg(理论的 46%) 对映异构体纯的目标化合物(参见实施例 81)。

[1596] MS[ESIpos]: $m/z = 465 (M+H)^+$

[1597] HPLC[方法 2]: $R_t = 4.74\text{min}$

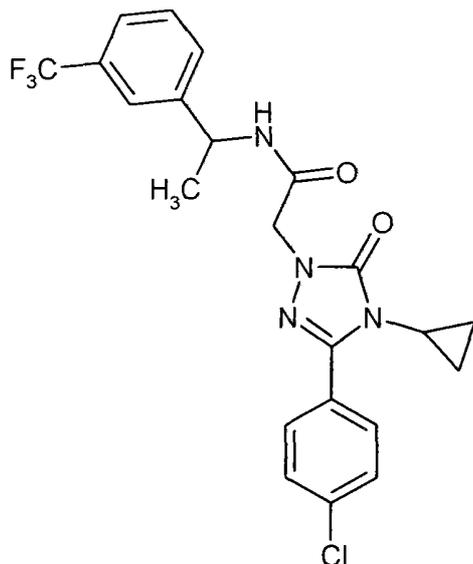
[1598] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): $\delta = 0.57(\text{m}, 2\text{H}), 0.89(\text{m}, 2\text{H}), 1.39(\text{d}, 3\text{H}), 3.17(\text{tt}, 1\text{H}), 4.42(\text{s}, 2\text{H}), 5.00(\text{dq}, 1\text{H}), 7.52-7.68(\text{m}, 6\text{H}), 7.79(\text{d}, 2\text{H}), 8.69(\text{d}, 1\text{H})$.

[1599] 手性的 HPLC[方法 14]: $R_t = 2.02\text{min}$.

[1600] 实施例 81

[1601] 2-[3-(4-氯苯基)-4-环丙基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]-N-{1-[3-(三氟甲基)苯基]乙基}乙酰胺(对映异构体 B)

[1602]



[1603] 在 10ml 二甲基甲酰胺中放入 2000.0mg(6.809mmol) 来自实施例 88A 的 [3-(4-氯苯基)-4-环丙基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]-乙酸和 1417.0mg(7.490mmol) 1-[(3-三氟甲基)-苯基]乙胺并用 1104.0mg(8.171mmol) HOBt 处理。搅拌 10 分钟后,添加 1697.0mg(8.852mmol) EDC 盐酸盐并且混合物在室温下搅拌过夜。为了后处理,反应混合物在二氯甲烷和水之间分配,并分离有机相,通过硫酸钠干燥并浓缩。残余物通过在硅胶上的快速层析法(洗脱液:二氯甲烷/甲醇首先 200 : 1, 然后 100 : 1) 提纯。随后在手性相上通过制备 HPLC 的对映异构体分离 [方法 14] 产生 1260mg(理论的 40%) 对映异构体纯的目标化合物(参见实施例 80)。

[1604] MS[ESIpos] :m/z = 465(M+H)⁺

[1605] HPLC[方法 2] :R_t = 4.74min

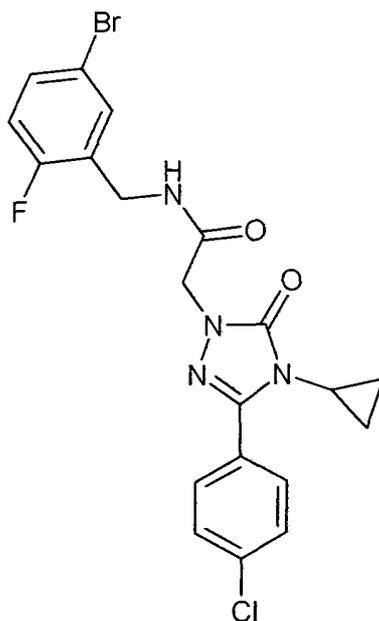
[1606] ¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆) : δ = 0.58(m, 2H), 0.89(m, 2H), 1.40(d, 3H), 3.17(tt, 1H), 4.43(s, 2H), 5.01(dq, 1H), 7.52-7.68(m, 6H), 7.79(d, 2H), 8.70(d, 1H).

[1607] 手性的 HPLC[方法 14] :R_t = 2.71min.

[1608] 实施例 82

[1609] N-(5-溴-2-氟苯基甲基)-2-[3-(4-氯苯基)-4-环丙基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]乙酰胺

[1610]



[1611] 在 1.5ml 二甲基甲酰胺中放入 40.0mg(0.144mmol) 来自实施例 93A 的 [3-(4-氯苯基)-4-环丙基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]-乙酸, 36.0mg(0.150mmol) 5-溴-2-氟苄基胺盐酸盐, 22.1mg(0.163mmol) HOBt 和 17.6mg(0.136mmol) N,N-二异丙基乙胺并用 33.9mg(0.177mmol) EDC 盐酸盐处理。在室温下搅拌过夜, 之后用 15ml 水稀释并用乙酸乙酯提取。有机相蒸发后, 粗产物通过制备 HPLC 提纯 [方法 13]。因此获得 21mg(理论的 32%) 目标化合物。

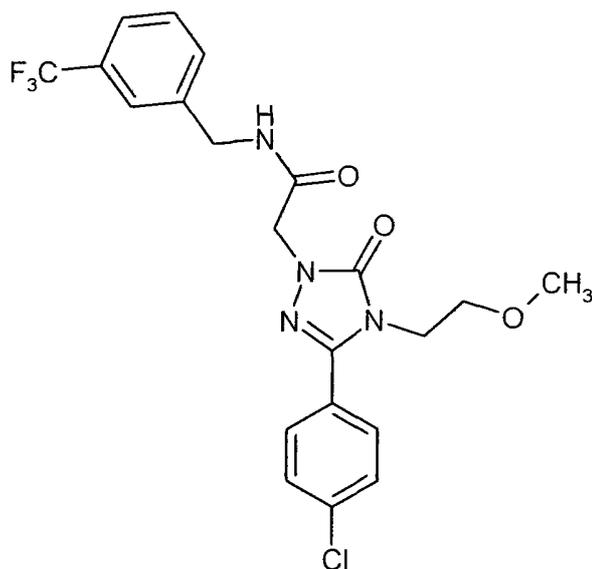
[1612] LC/MS[方法 5]: $R_t = 2.39\text{min}$

[1613] $^1\text{H-NMR}(400\text{MHz}, \text{DMSO-d}_6)$: $\delta = 0.53-0.67(\text{m}, 2\text{H}), 0.83-0.98(\text{m}, 2\text{H}), 3.18(\text{dddd}, 1\text{H}), 4.34(\text{d}, 2\text{H}), 4.45(\text{s}, 2\text{H}), 7.15-7.23(\text{m}, 1\text{H}), 7.47-7.53(\text{m}, 2\text{H}), 7.59, 7.61(\text{AA}' \text{ BB}' \text{ 体系的 AA}' \text{ 部分}, 2\text{H}), 7.82, 7.84(\text{AA}' \text{ BB}' \text{ 体系的 BB}' \text{ 部分}, 2\text{H}), 8.62(\text{t}, 1\text{H})$.

[1614] 实施例 83

[1615] 2-[3-(4-氯苯基)-4-(2-甲氧基乙基)-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]-N-[3-(三氟甲基)苯基甲基]乙酰胺

[1616]



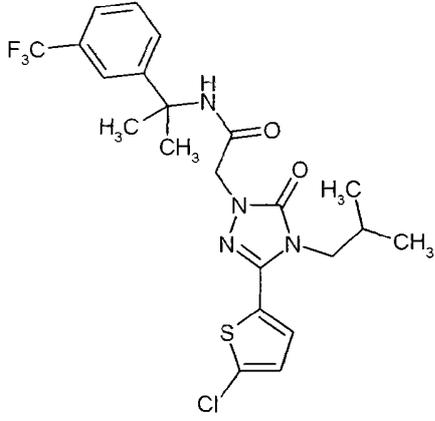
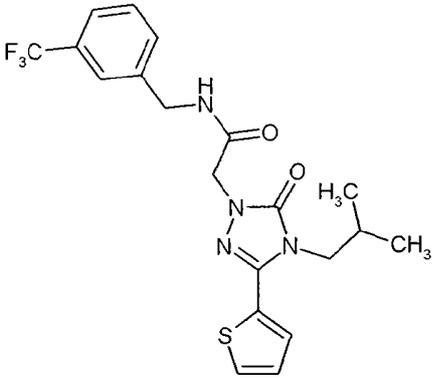
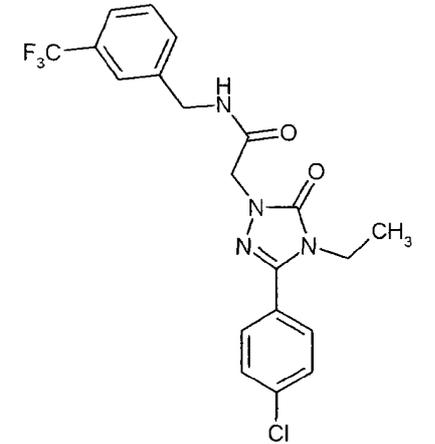
[1617] 在 2ml 二甲基甲酰胺中放入 50.0mg(0.160mmol) 来自实施例 90A 的 2-[3-(4-氯苯基)-4-(2-甲氧基乙基)-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]-乙酸, 30.9mg(0.176mmol) 3-三氟甲基苄基胺和 40.0mg(0.209mmol) HOBt 并用 26.0mg(0.192mmol) EDC 盐酸盐处理。在室温下搅拌过夜, 之后用 15ml 水稀释并且产生的沉淀通过过滤回收。粗产物用水洗涤并在真空中干燥。因此获得 66.9mg(理论的 89%) 目标化合物。

[1618] LC/MS[方法 7]: $R_t = 2.24\text{min}$

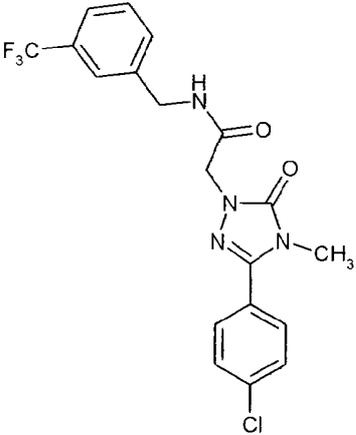
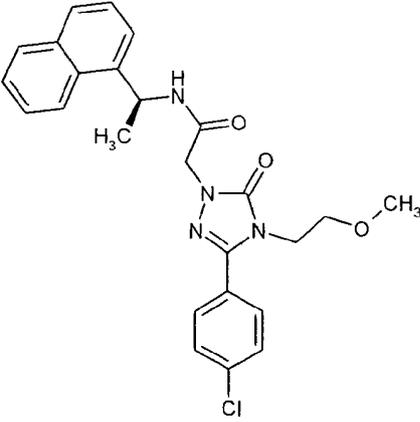
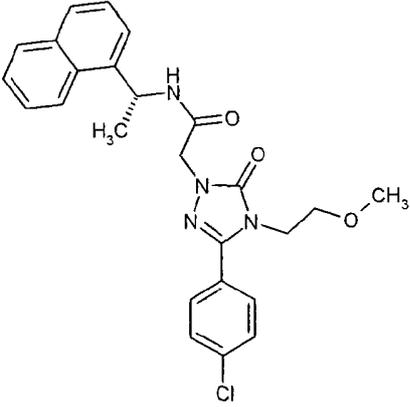
[1619] ¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆): $\delta = 3.13(\text{s}, 3\text{H}), 3.50(\text{t}, 2\text{H}), 3.88(\text{t}, 2\text{H}), 4.41(\text{d}, 2\text{H}), 4.50(\text{s}, 2\text{H}), 7.54-7.65(\text{m}, 6\text{H}), 7.70-7.75(\text{m}, 2\text{H}), 8.71(\text{t}, 1\text{H})$.

[1620] 相同地获得以下化合物:

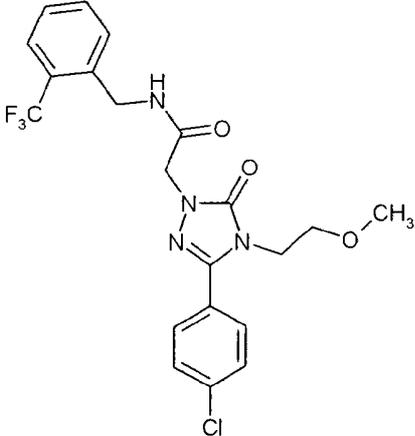
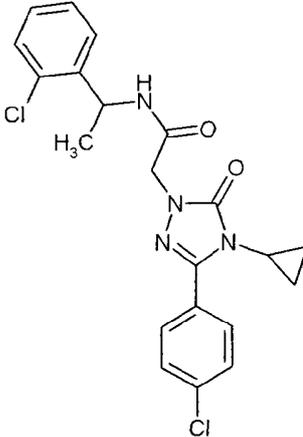
[1621]

实施例号	结构	LC/MS R _t [方法]	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆)
84		R _t = 2.71 min [7]	δ = 0.80 (d, 6H), 1.58 (s, 6H), 1.79 – 1.91 (m, 1H), 3.65 (d, 2H), 4.46 (s, 2H), 7.25 (d, 1H), 7.45 (d, 1H), 7.48 – 7.56 (m, 2H), 7.60 (s, 1H), 7.66 (d, 1H), 8.56 (s, 1H).
85		R _t = 2.43 min [5]	δ = 0.83 (d, 6H), 1.83 – 1.95 (m, 1H), 3.70 (d, 2H), 4.41 (d, 2H), 4.50 (s, 2H), 7.23 (dd, 1H), 7.54 – 7.64 (m, 5H), 7.79 (dd, 1H), 8.72 (t, 1H).
86		R _t = 2.41 min [5]	δ = 1.13 (t, 3H), 3.76 (q, 2H), 4.41 (d, 2H), 4.49 (s, 2H), 7.54 – 7.70 (m, 8H), 8.70 (t, 1H).

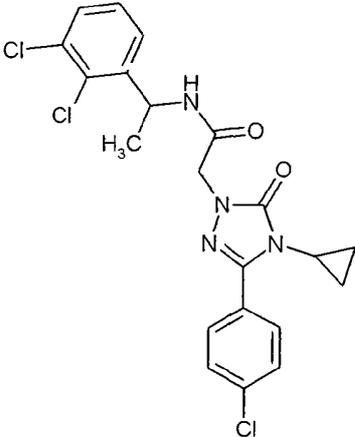
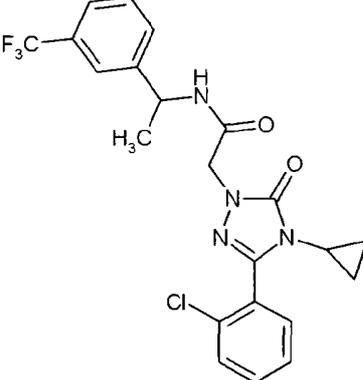
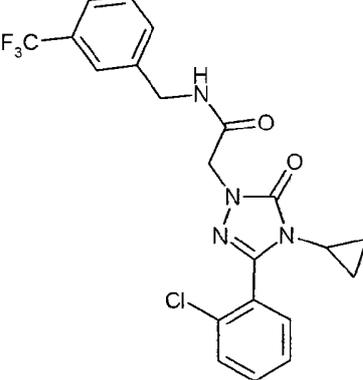
[1622]

实施例号	结构	LC/MS R _t [方法]	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆)
87		R _t = 2.31 min [5]	δ = 3.30 (s, 3H), 4.41 (d, 2H), 4.50 (s, 2H), 7.54 – 7.65 (m, 6H), 7.70 – 7.76 (m, 2H), 8.68 (t, 1H).
88		R _t = 2.30 min [7]	δ = 1.52 (d, 3H), 3.11 (s, 3H), 3.47 (t, 2H), 3.86 (t, 2H), 4.47 (AB 体系的中心, 2H), 5.71 (dq, 1H), 7.47 – 7.63 (m, 6H), 7.67 – 7.72 (m, 2H), 7.84 (d, 1H), 7.91 – 7.97 (m, 1H), 8.10 (d, 1H), 8.78 (d, 1H).
89		R _t = 2.30 min [7]	δ = 1.52 (d, 3H), 3.11 (s, 3H), 3.47 (t, 2H), 3.86 (t, 2H), 4.47 (AB 体系的中心, 2H), 5.71 (dq, 1H), 7.47 – 7.63 (m, 6H), 7.67 – 7.72 (m, 2H), 7.84 (d, 1H), 7.91 – 7.97 (m, 1H), 8.10 (d, 1H), 8.78 (d, 1H).

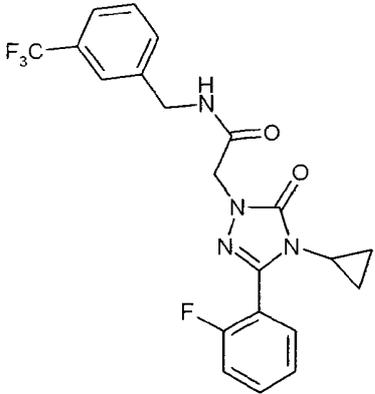
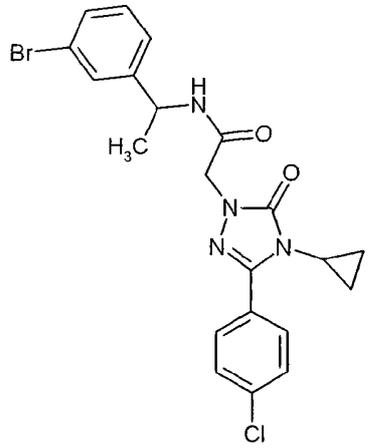
[1623]

实施例号	结构	LC/MS R _t [方法]	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆)
90		R _t = 2.23 min [7]	δ = 3.13 (s, 3H), 3.50 (t, 2H), 3.88 (t, 2H), 4.49 (d, 2H), 4.54 (s, 2H), 7.48 (t, 1H), 7.55 – 7.77 (m, 7H), 8.71 (t, 1H).
91		R _t = 2.44 min [5]	δ = 0.49 – 0.63 (m, 2H), 0.81 – 0.97 (m, 2H), 1.34 (d, 3H), 3.16 (dddd, 1H), 4.43 (s, 2H), 5.20 (dq, 1H), 7.26 (dt, 1H), 7.33 (dt, 1H), 7.40 dd, 1H), 7.47 (dd, 1H), 7.58, 7.60 (AA'BB'体系的 AA'部分, 2H), 7.78, 7.80 (AA'BB'体系的 BB'部分, 2H), 8.77 (d, 1H).

[1624]

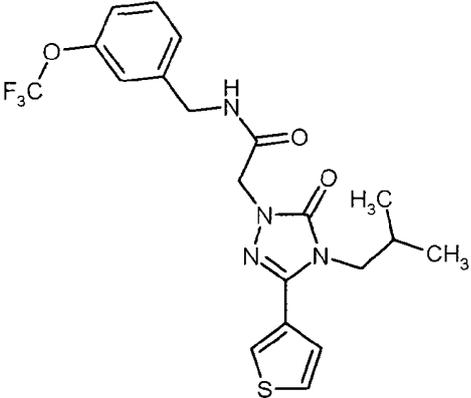
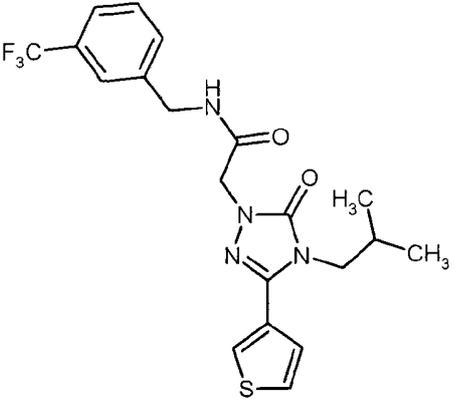
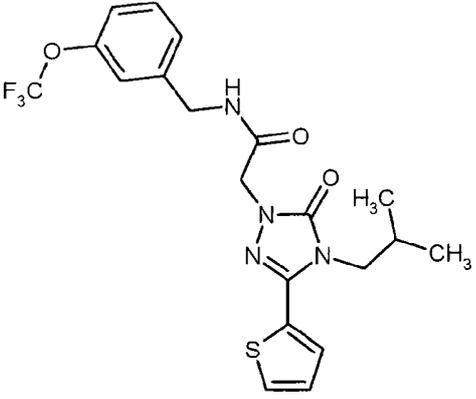
实施例号	结构	LC/MS R _t [方法]	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆)
92		R _t = 2.57 min [5]	δ = 0.49 – 0.62 (m, 2H), 0.81 – 0.96 (m, 2H), 1.35 (d, 3H), 3.16 (dddd, 1H), 4.43 (s, 2H), 5.20 (dq, 1H), 7.36 (t, 1H), 7.44 (dd, 1H), 7.53 (dd, 1H), 7.58, 7.60 (AA'BB'体系的 AA'部分, 2H, 2H), 7.77, 7.80 (AA'BB'体系的 BB'部分, 2H), 8.85 (d, 1H).
93		R _t = 2.23 min [7]	δ = 0.45 – 0.59 (m, 2H), 0.59 – 0.74 (m, 2H), 1.40 (d, 3H), 2.87 (dddd, 1H), 4.43 (s, 2H), 5.01 (dq, 1H), 7.37 – 7.69 (m, 8H), 8.69 (d, 1H).
94		R _t = 2.15 min [7]	δ = 0.51 – 0.58 (m, 2H), 0.64 – 0.71 (m, 2H), 2.89 (dddd, 1H), 4.42 (d, 2H), 4.46 (s, 2H), 7.48 – 7.69 (m, 8H), 8.65 (t, 1H).

[1625]

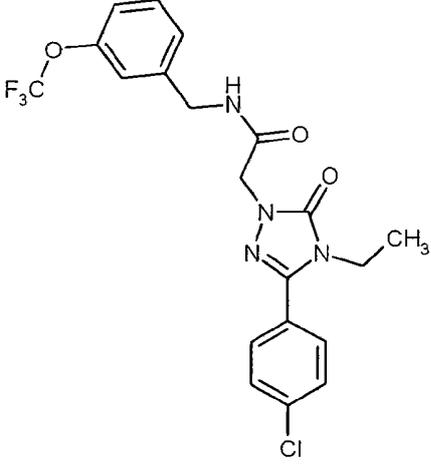
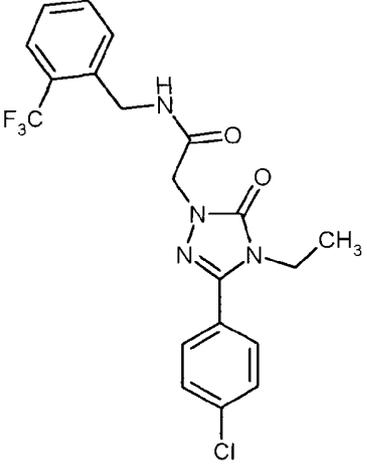
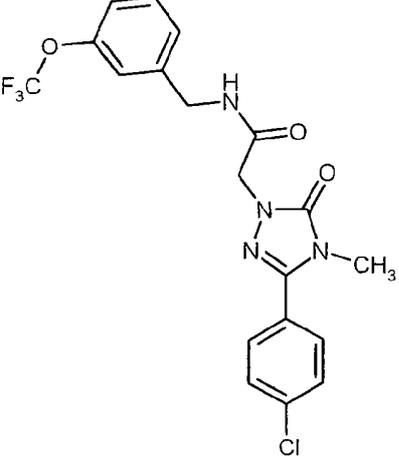
实施例号	结构	LC/MS R _t [方法]	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆)
95		R _t = 2.08 min [7]	δ = 0.44 – 0.59 (m, 2H), 0.67 – 0.81 (m, 2H), 2.90 – 2.98 (m, 1H), 4.41 (d, 2H), 4.46 (s, 2H), 7.37 (t, 1H), 7.43 (dd, 1H), 7.53 – 7.68 (m, 6H), 8.69 (t, 1H).
96		R _t = 2.48 min [5]	δ = 0.51 – 0.64 (m, 2H), 0.82 – 0.97 (m, 2H), 1.36 (d, 3H), 3.17 (dddd, 1H), 4.41 (AB 体系的中心, 2H), 4.90 (dq, 1H), 7.25 – 7.35 (m, 2H), 7.43 (dt, 1H), 7.51 (t, 1H), 7.58, 7.60 (AA'BB'体系的 AA' 部分, 2H, 2H), 7.79, 7.81 (AA'BB'体系的 BB'部分, 2H), 8.62 (d, 1H).

[1626] 进一步地,相同地获得以下:

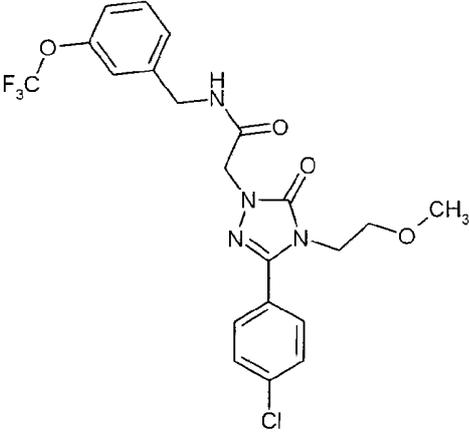
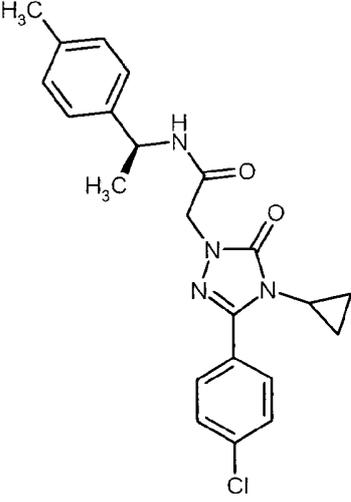
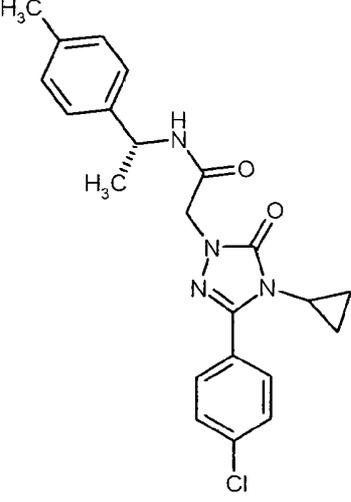
[1627]

实施例号	结构	LC/MS R _t [方法]
97		R _t = 2.49 min [5]
98		R _t = 2.43 min [5]
99		R _t = 2.48 min [5]

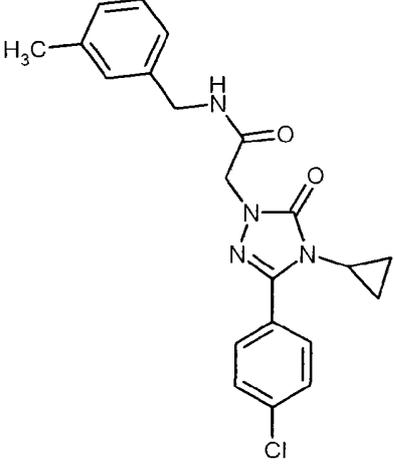
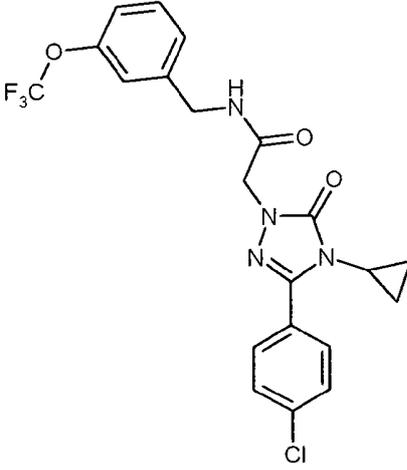
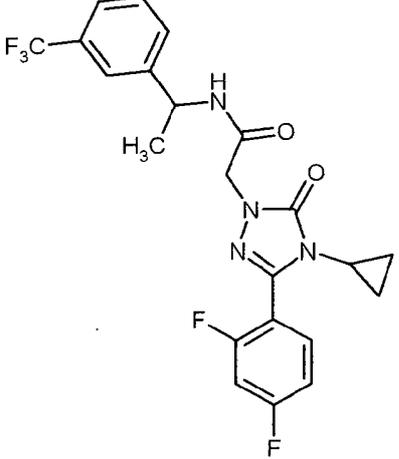
[1628]

实施例号	结构	LC/MS R _t [方法]
100		R _t = 2.46 min [5]
101		R _t = 2.40 min [5]
102		R _t = 2.22 min [7]

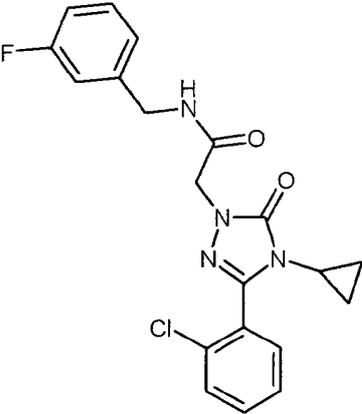
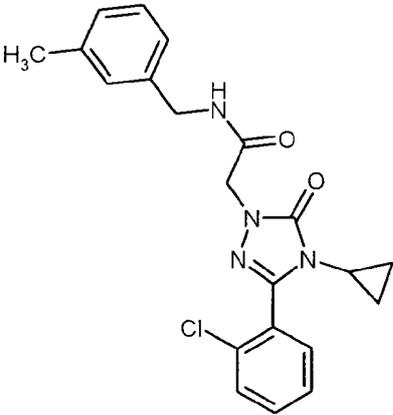
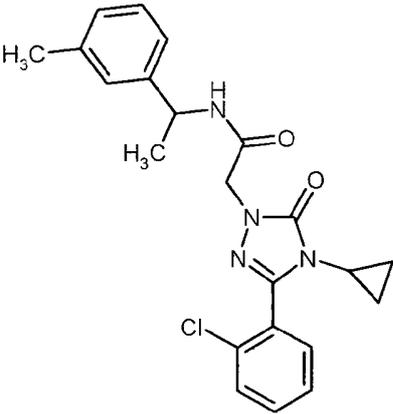
[1629]

实施例号	结构	LC/MS R _t [方法]
103		R _t = 2.29 min [7]
104		R _t = 2.42 min [5]
105		R _t = 2.42 min [5]

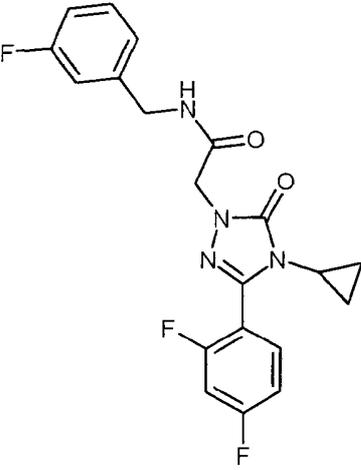
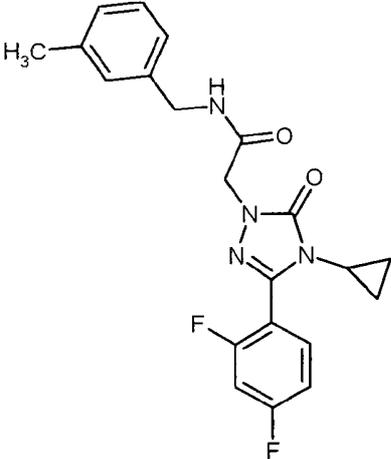
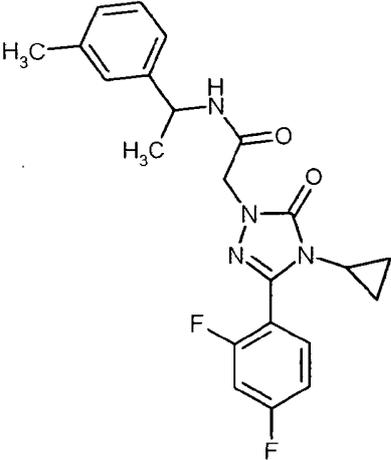
[1630]

实施例号	结构	LC/MS R _t [方法]
106	 <chem>Cc1ccc(cc1)CN(C(=O)CN2C(=O)N(C3CC3)N=C2)c4ccc(Cl)cc4</chem>	R _t = 2.40 min [4]
107	 <chem>COc1ccc(cc1)CN(C(=O)CN2C(=O)N(C3CC3)N=C2)c4ccc(Cl)cc4</chem>	R _t = 2.57 min [4]
108	 <chem>Cc1ccc(cc1)C(N(C(=O)CN2C(=O)N(C3CC3)N=C2)c4cc(F)cc(F)c4)</chem>	R _t = 2.22 min [7]

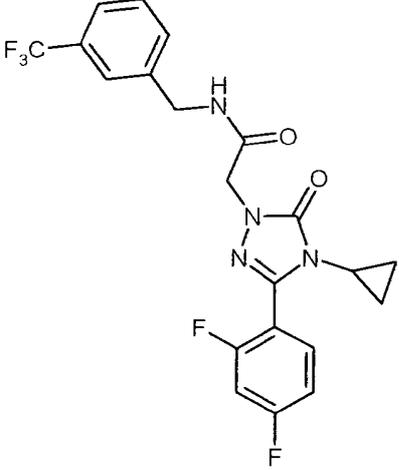
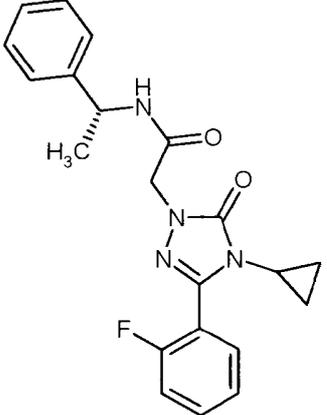
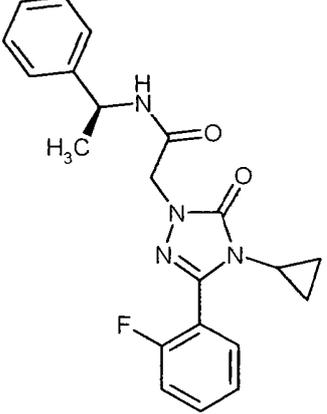
[1631]

实施例号	结构	LC/MS R _t [方法]
109		R _t = 1.94 min [7]
110		R _t = 2.02 min [7]
111		R _t = 2.10 min [7]

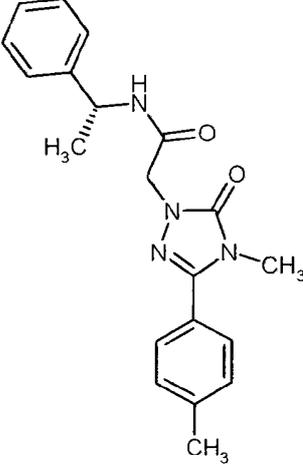
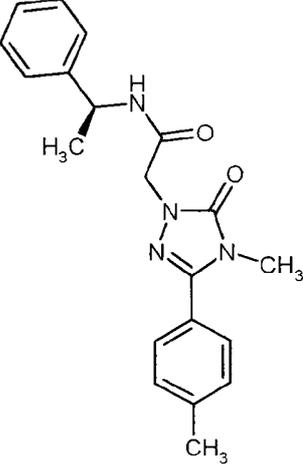
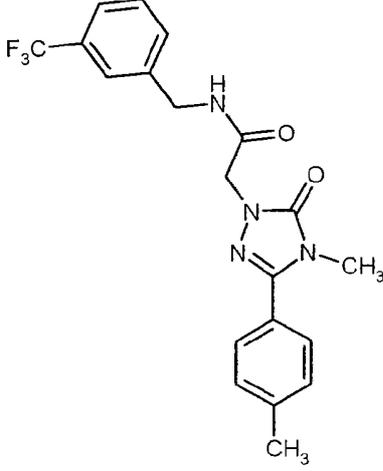
[1632]

实施例号	结构	LC/MS R _t [方法]
112		R _t = 1.93 min [7]
113		R _t = 2.01 min [7]
114		R _t = 2.09 min [7]

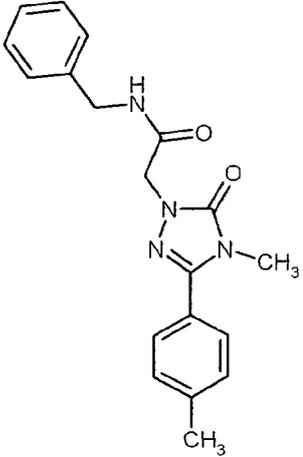
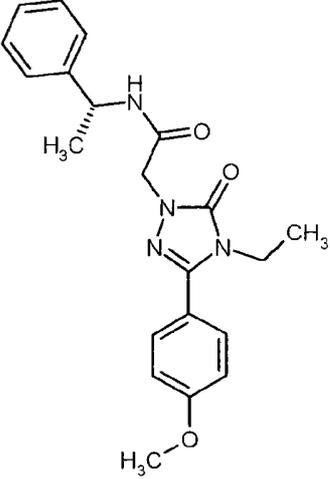
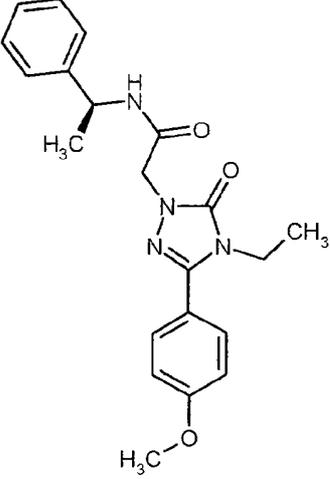
[1633]

实施例号	结构	LC/MS R _t [方法]
115		R _t = 2.13 min [7]
116		R _t = 1.88 min [7]
117		R _t = 1.89 min [7]

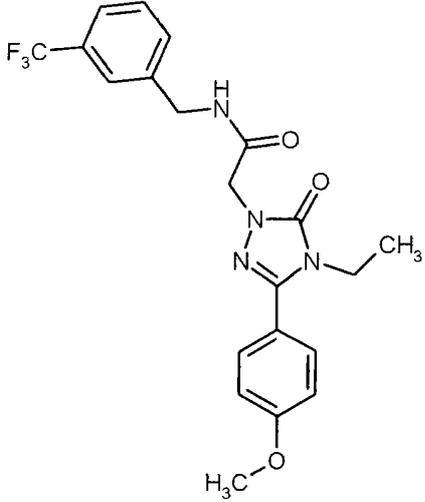
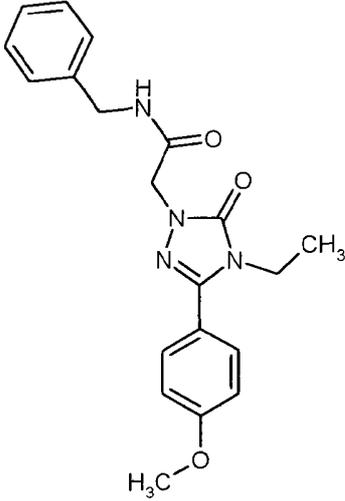
[1634]

实施例号	结构	LC/MS R _t [方法]
118		R _t = 2.13 min [5]
119		R _t = 2.12 min [5]
120		R _t = 2.30 min [5]

[1635]

实施例号	结构	LC/MS R _t [方法]
121		R _t = 2.03 min [5]
122		R _t = 2.09 min [5]
123		R _t = 2.09 min [5]

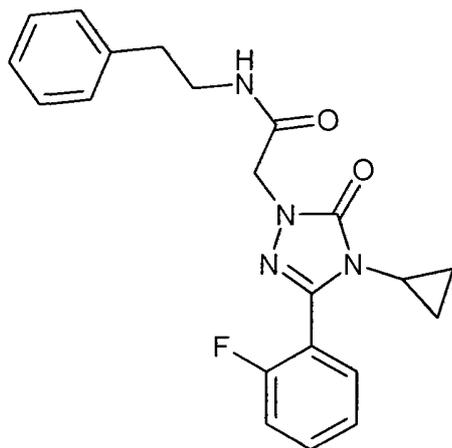
[1636]

实施例号	结构	LC/MS R _t [方法]
124		R _t = 2.28 min [5]
125		R _t = 2.01 min [5]

[1637] 实施例 126

[1638] 2-[4-环丙基-3-(2-氟苯基)-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]-N-(2-苯乙基)-乙酰胺

[1639]



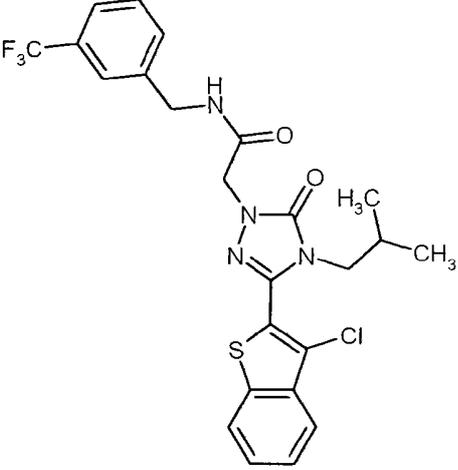
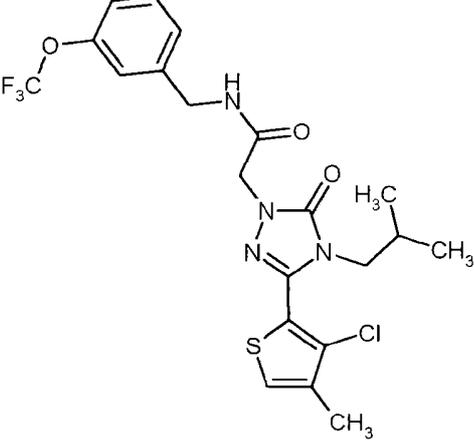
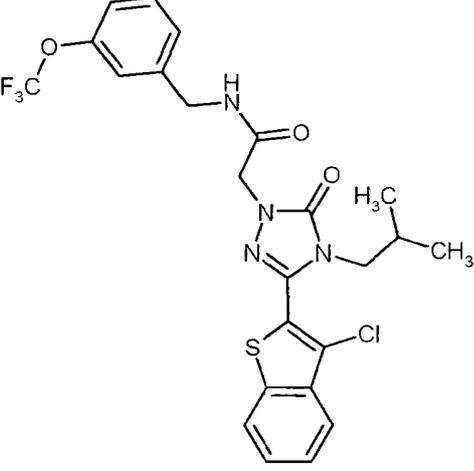
[1640] 在 2ml 二甲基甲酰胺中放入 40.0mg(0.144mmol) 来自实施例 92A 的 [4-环丙基-3-(2-氟苯基)-2,4-二氢-3H-1,2,4-三唑-3-基]-乙酸, 19.2mg(0.159mmol) 2-苯基乙基胺和 23.4mg(0.173mmol) HOBt 并用 36.0mg(0.188mmol) EDC 盐酸盐处理。在室温下搅拌过夜, 之后用 10ml 水稀释并用乙酸乙酯提取。有机相蒸发后, 粗产物通过制备 HPLC 提纯 [方法 9]。因此获得 32.0mg(理论的 58%) 目标化合物。

[1641] LC/MS[方法 4]: $R_t = 2.13\text{min}$

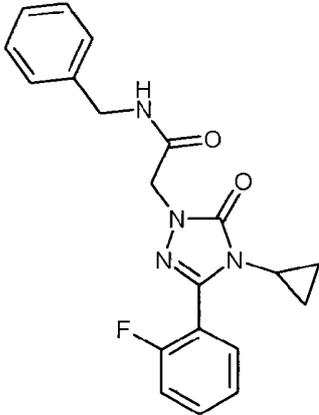
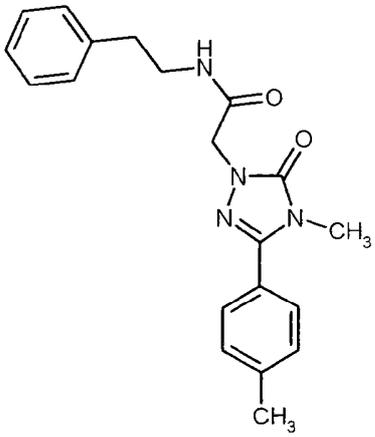
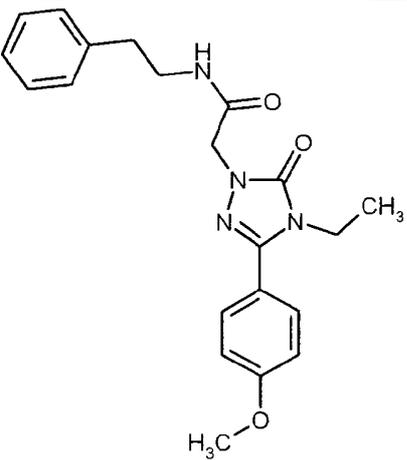
[1642] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6): $\delta = 0.45-0.58(\text{m}, 2\text{H}), 0.68-0.82(\text{m}, 2\text{H}), 2.72(\text{t}, 2\text{H}), 2.90-2.98(\text{m}, 1\text{H}), 3.29(\text{t}, 2\text{H}), 4.34(\text{s}, 2\text{H}), 7.17-7.24(\text{m}, 3\text{H}), 7.24-7.31(\text{m}, 2\text{H}), 7.35-7.47(\text{m}, 2\text{H}), 7.57-7.69(\text{m}, 2\text{H}), 8.17(\text{t}, 1\text{H})$.

[1643] 相同地获得以下:

[1644]

实施例号	结构	LC/MS R _t [方法]
127		R _t = 2.87 min [8]
128		R _t = 2.73 min [8]
129		R _t = 2.92 min [8]

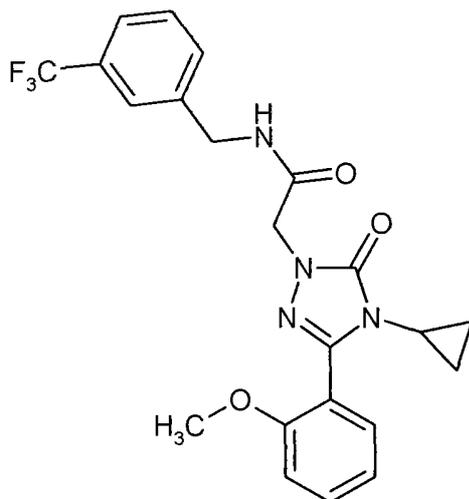
[1645]

实施例号	结构	LC/MS R _t [方法]
133		R _t = 2.06 min [4]
134		R _t = 2.15 min [4]
135		R _t = 1.88 min [7]

[1647] 实施例 136

[1648] 2-[4-环丙基-3-(2-甲氧基苯基)-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]-N-[3-(三氟甲基)苯基甲基]乙酰胺

[1649]



[1650] 方法 a) :

[1651] 76mg (0.26mmol) 来自实施例 95A 的 [4-环丙基-3-(2-甲氧基苯基)-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基] 乙酸和 45mg (0.28mmol) 羰基二咪唑在 1ml 1,2-二氯乙烷中搅拌,直到最初的气体逸出结束。添加 51mg (0.29mmol) 3-三氟甲基苄基胺在 0.55ml 1,2-二氯乙烷中的溶液并在 70℃ 下搅拌过夜。为了后处理,在真空中除去溶剂并且残余物通过制备 HPLC 提纯 [方法 11]。因此获得 46mg (理论的 39%) 目标化合物。

[1652] 方法 b) :

[1653] 在 3.2ml 二甲基甲酰胺中放入 150mg (0.52mmol) 来自实施例 95A 的 [4-环丙基-3-(2-甲氧基苯基)-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]-乙酸, 100mg (0.57mmol) 3-三氟甲基苄基胺和 84mg (0.62mmol) HOBt 并用 129mg (0.67mmol) EDC 盐酸盐处理。在室温下搅拌过夜和之后直接通过制备 HPLC 提纯 [方法 11]。因此获得 222mg (理论的 96%) 目标化合物。

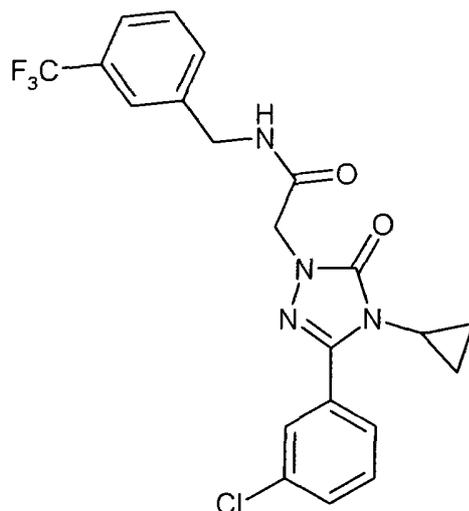
[1654] LC/MS [方法 7] : $R_t = 2.05\text{min}$

[1655] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) : $\delta = 0.41-0.55$ (m, 2H), $0.58-0.72$ (m, 2H), 2.86 (dddd, 1H), 3.86 (s, 3H), 4.42 (d, 2H), 4.43 (s, 2H), 7.06 (t, 1H), 7.19 (d, 1H), 7.33 (dd, 1H), $7.52-7.65$ (m, 5H), 8.65 (t, 1H).

[1656] 实施例 137

[1657] 2-[3-(3-氯苯基)-4-环丙基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]-N-[3-(三氟甲基)苯基甲基]-乙酰胺

[1658]



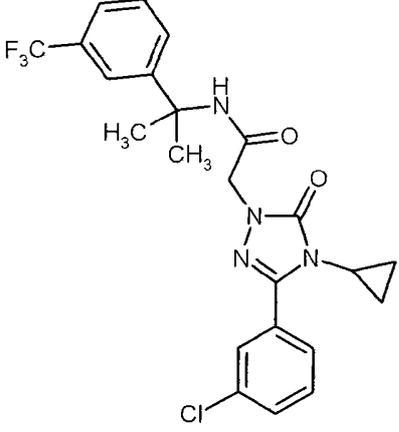
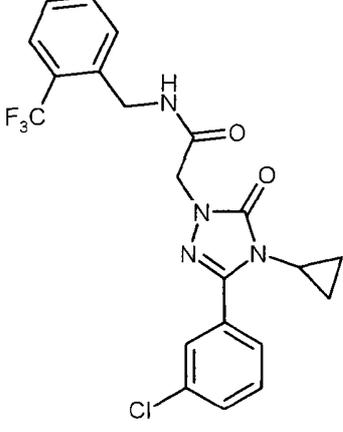
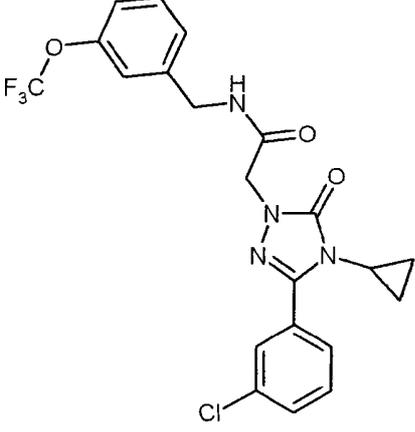
[1659] 在 0.75ml 二甲基甲酰胺中放入 30.0mg (0.102mmol) 来自实施例 104A 的 [3-(3-氯苯基)-4-环丙基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]-乙酸, 19.7mg (0.112mmol) 3-三氟甲基苄基胺和 16.6mg (0.123mmol) HOBt 并用 25.5mg (0.133mmol) EDC 盐酸盐处理。在室温下搅拌过夜并且反应溶液直接通过制备 HPLC 提纯 [方法 9]。因此获得 20mg (理论的 43%) 目标化合物。

[1660] LC/MS [方法 7]: $R_t = 2.27\text{min}$

[1661] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6): $\delta = 0.53-0.68$ (m, 2H), $0.83-0.98$ (m, 2H), 3.22 (dddd, 1H), 4.41 (d, 2H), 4.46 (s, 2H), $7.53-7.64$ (m, 6H), $7.74-7.83$ (m, 2H), 8.66 (t, 1H).

[1662] 相同地获得以下:

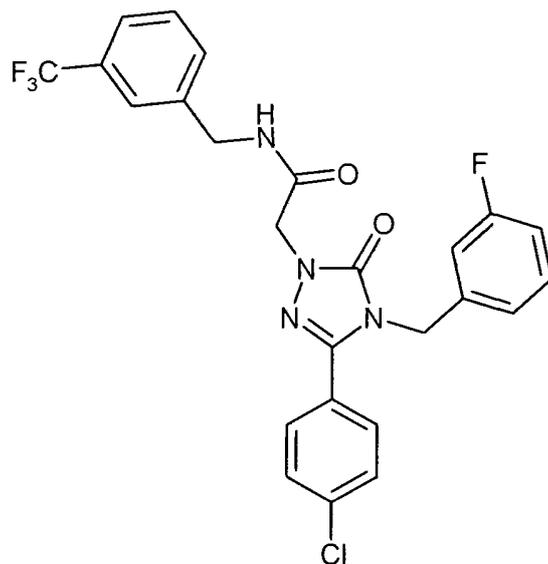
[1663]

实施例号	结构	LC/MS R _t [方法]
138		R _t = 2.42 min [7]
139		R _t = 2.25 min [7]
140		R _t = 2.32 min [7]

[1664] 实施例 141

[1665] 2-[3-(4-氯苯基)-4-(3-氟苯基甲基)-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]-N-[3-(三氟甲基)苯基甲基]乙酰胺

[1666]



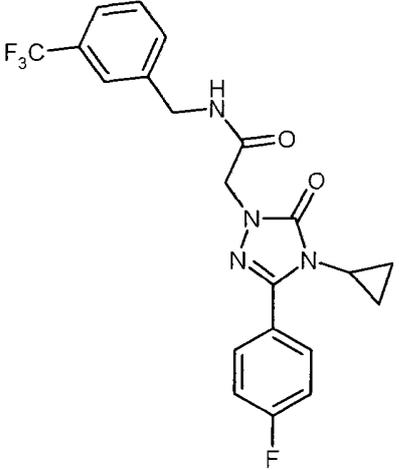
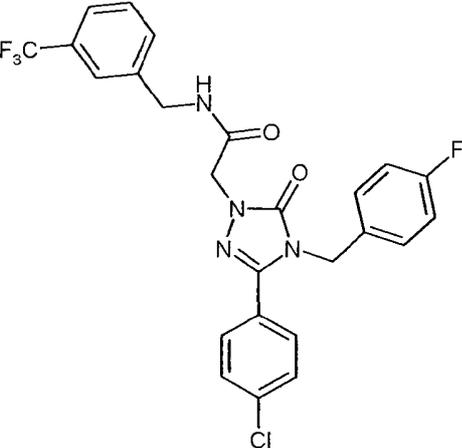
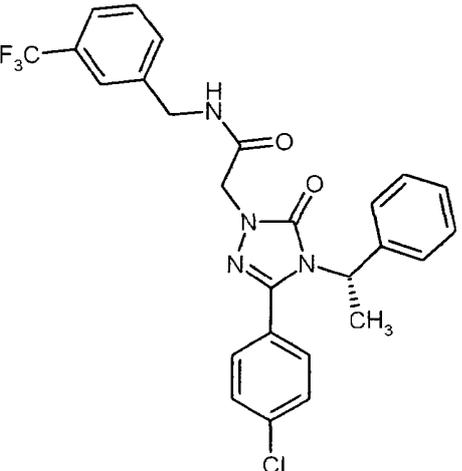
[1667] 200mg (0.66mmol) 来自实施例 41A 的 5-(4-氯苯基)-4-(3-氟苯基甲基)-2,4-二氢-3H-1,2,4-三唑-3-酮, 193mg (0.69mmol) 2-氯-N-[3-(三氟甲基)苯基甲基]乙酰胺 [可根据 EP 0 163 607, 实施例 28 制备] 和 182mg (1.32mmol) 碳酸钾悬浮于 2.5ml 乙腈中并且在回流下加热过夜。冷却后, 其被用水稀释, 并且通过制备 HPLC 提纯 [方法 9] 并因此获得 219mg (理论的 64%) 目标化合物。

[1668] LC/MS [方法 7]: $R_t = 2.57\text{min}$

[1669] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6): $\delta = 4.44$ (d, 2H), 4.58 (s, 2H), 5.01 (s, 2H), 6.93-7.01 (m, 2H), 7.09 (td, 1H), 7.36 (dt, 1H), 7.49-7.67 (m, 8H), 8.76 (t, 1H).

[1670] 相同地获得以下:

[1671]

实施例号	结构	LC/MS R _t [方法]	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆)
142		R _t = 2.16 min [7]	δ = 0.52 – 0.66 (m, 2H), 0.81 – 0.96 (m, 2H), 3.17 (dddd, 1H), 4.41 (d, 2H), 4.44 (s, 2H), 7.37 (t, 2H), 7.52 – 7.66 (m, 4H), 7.79 – 7.88 (m, 2H), 8.65 (t, 1H).
143		R _t = 2.58 min [7]	δ = 4.43 (d, 2H), 4.57 (s, 2H), 4.98 (s, 2H), 7.09 – 7.20 (m, 4H), 7.49 – 7.67 (m, 8H), 8.75 (t, 1H).
144		R _t = 2.82 min [8]	δ = 1.78 (d, 3H), 4.43 (d, 2H), 4.50 (s, 2H), 5.26 (q, 1H), 7.24 – 7.39 (m, 7H), 7.51 – 7.66 (m, 6H), 8.73 (t, 1H).

[1672]

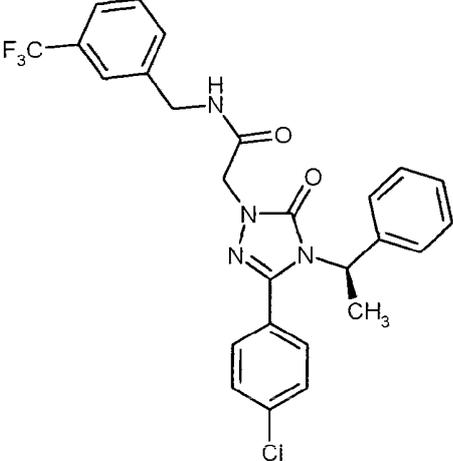
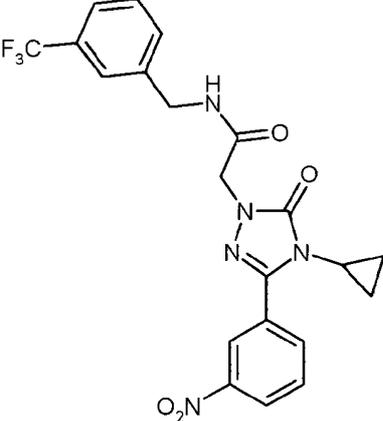
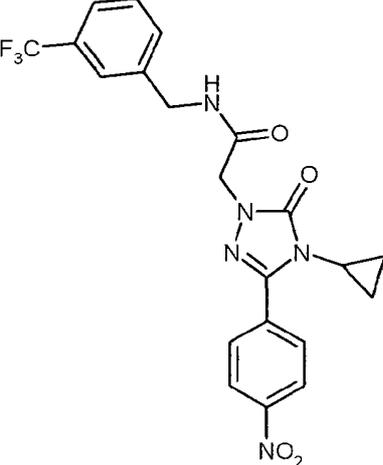
实施例号	结构	LC/MS R _t [方法]	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆)
145		R _t = 2.55 min [7]	δ = 4.43 (d, 2H), 4.56 (s, 2H), 5.03 (s, 2H), 7.06 – 7.19 (m, 3H), 7.26 – 7.35 (m, 1H), 7.51 – 7.66 (m, 8H), 8.75 (t, 1H).

[1673] 同样相同地获得以下：

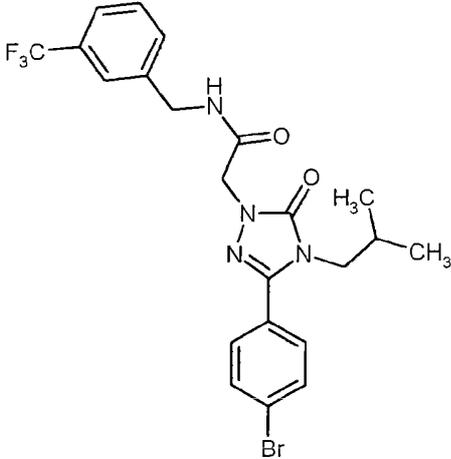
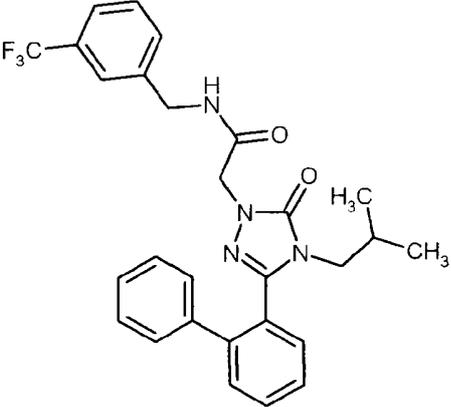
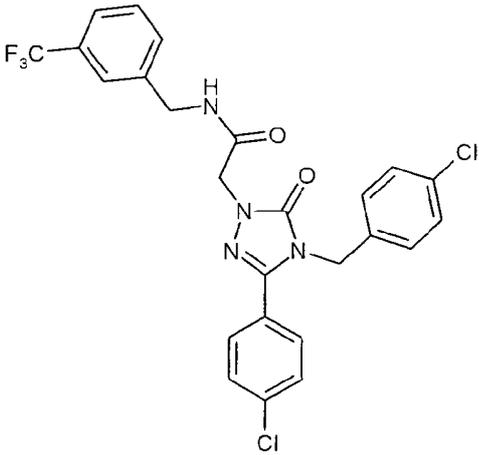
[1674]

实施例号	结构	LC/MS R _t [方法]
146		R _t = 2.53 min [5]

[1675]

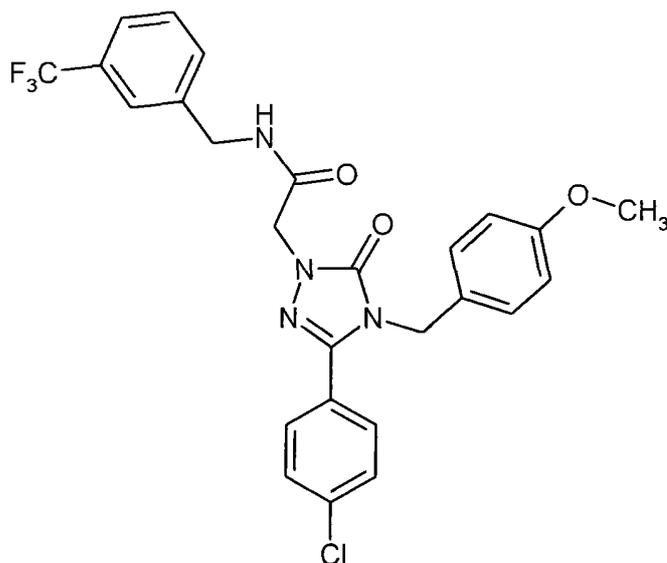
实施例号	结构	LC/MS R _t [方法]
147	 <chem>C[C@@H](c1ccccc1)n2nc(cc2N(COCC3=CC=C(C=C3)C(F)(F)F)C4=CC=C(C=C4)Cl)C(=O)NCC5=CC=C(C=C5)C(F)(F)F</chem>	R _t = 2.65 min [7]
148	 <chem>C1CC1N2C(=O)N(COCC3=CC=C(C=C3)C(F)(F)F)C(=N2)C4=CC=C(C=C4)[N+](=O)[O-]</chem>	R _t = 2.27 min [5]
149	 <chem>C1CC1N2C(=O)N(COCC3=CC=C(C=C3)C(F)(F)F)C(=N2)C4=CC=C(C=C4)[N+](=O)[O-]</chem>	R _t = 2.29 min [5]

[1676]

实施例号	结构	LC/MS R _t [方法]
150		R _t = 2.69 min [5]
151		R _t = 2.77 min [5]
152		R _t = 2.86 min [8]

[1677] 实施例 1532-[3-(4-氯苯基)-4-(4-甲氧基苯基甲基)-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]-N-[3-(三氟甲基)苯基甲基]乙酰胺

[1678]



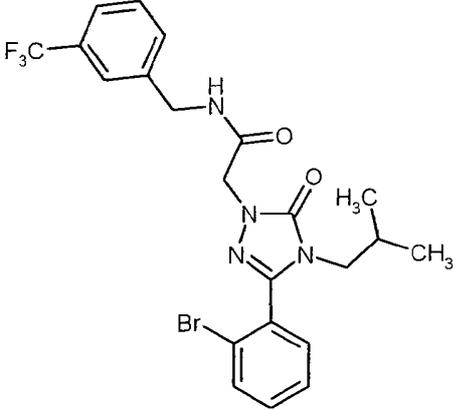
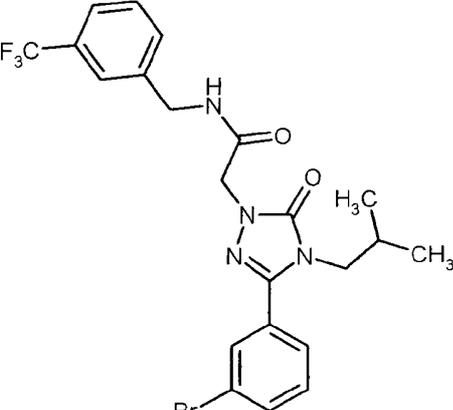
[1679] 1.00g(3.17mmol) 来自实施例 55A 的 5-(4-氯苯基)-4-(4-甲氧基苯基甲基)-2,4-二氢-3H-1,2,4-三唑-3-酮, 0.80g(3.17mmol) 2-氯-N-[3-(三氟甲基)苯基甲基]乙酰胺和 0.88g(6.33mmol) 碳酸钾悬浮于 20ml 乙腈中并且在回流下加热 8 小时。之后混合物在真空中浓缩, 并且残余物在水中吸收并用乙酸乙酯提取三次。浓缩合并的有机相并且残余物通过制备 HPLC 提纯 [方法 12]。并因此获得 1.07g(理论的 64%) 目标化合物。

[1680] LC/MS [方法 5]: $R_t = 2.67\text{min}$

[1681] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6): $\delta = 3.70(\text{s}, 3\text{H}), 4.43(\text{d}, 2\text{H}), 4.6(\text{s}, 2\text{H}), 4.92(\text{s}, 2\text{H}), 6.83, 6.86(\text{AA}' \text{ BB}' \text{ 体系的 AA}' \text{ 部分}, 2\text{H}), 7.02, 7.04(\text{AA}' \text{ BB}' \text{ 体系的 BB}' \text{ 部分}, 2\text{H}), 7.51-7.66(\text{m}, 8\text{H}), 8.75(\text{t}, 1\text{H})$.

[1682] 相同地获得以下:

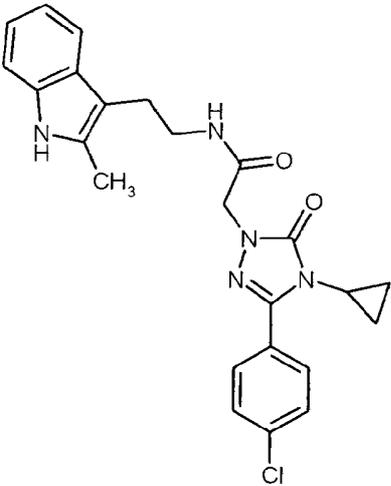
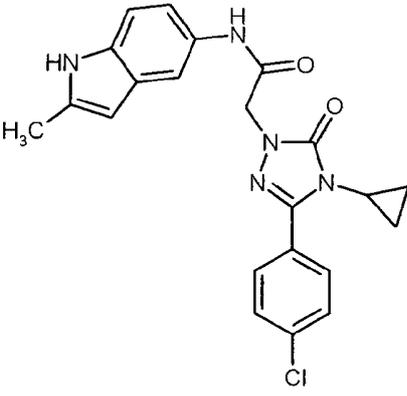
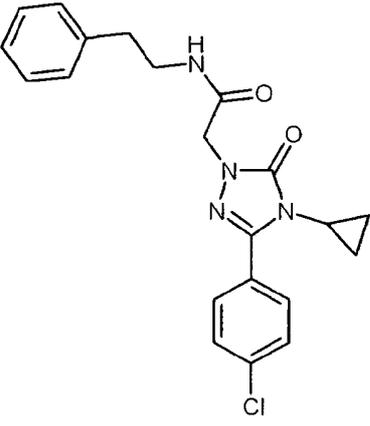
[1683]

实施例号	结构	LC/MS R _t [方法]	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆)
154		R _t = 2.42 min [7]	δ = 0.69 (d, 2H), 1.59 – 1.75 (m, 1H), 3.30 (d, 2H), 4.42 (d, 2H), 4.51 (s, 2H), 7.50 – 7.65 (m, 7H), 7.83 (br. d, 1H), 8.69 (t, 1H).
155		R _t = 2.80 min [8]	δ = 0.71 (d, 6H), 1.62 – 1.76 (m, 1H), 3.62 (d, 2H), 4.42 (d, 2H), 4.51 (s, 2H), 7.51 (t, 1H), 7.52 – 7.65 (m, 4H), 7.69 (d, 1H), 7.77 (d, 1H), 7.83 (br. s, 1H), 8.69 (t, 1H).

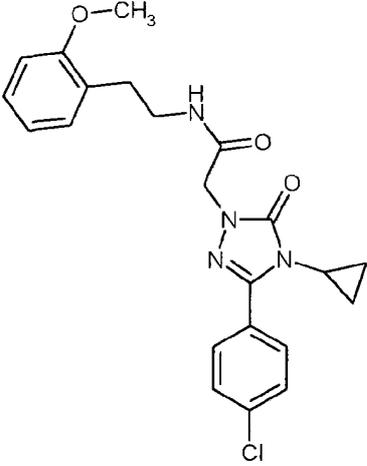
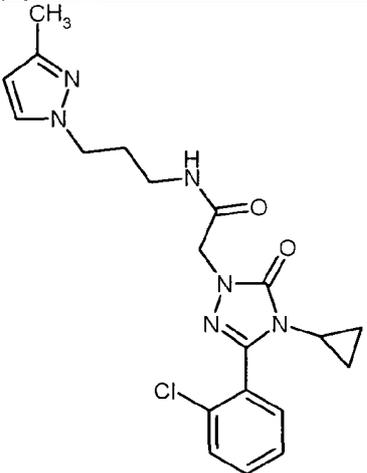
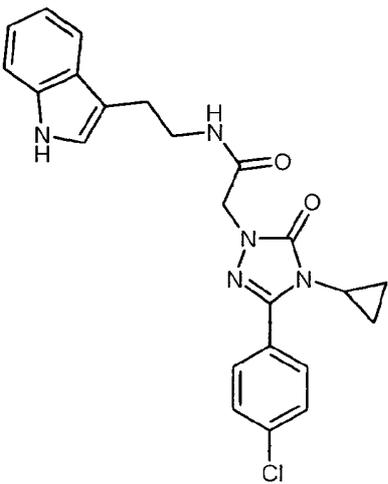
[1684] 通过如下平行合成制备进一步的应用实施例的数据库：

[1685] 0.12mmol 相应的胺和 0.10mmol 相应的三唑基乙酸溶于 0.6ml 二甲基亚砜，用 25.8mg (0.2mmol) N,N-二异丙基乙基胺和 41.7mg (0.130mmol) TBTU 处理并且在室温下振荡过夜。过滤反应溶液并且滤液通过制备的 LC/MS 提纯 [方法 6]。以这种方式获得以下：

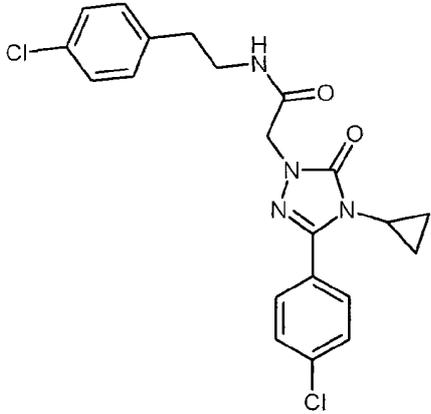
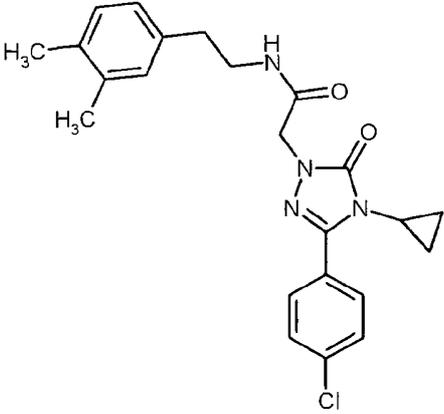
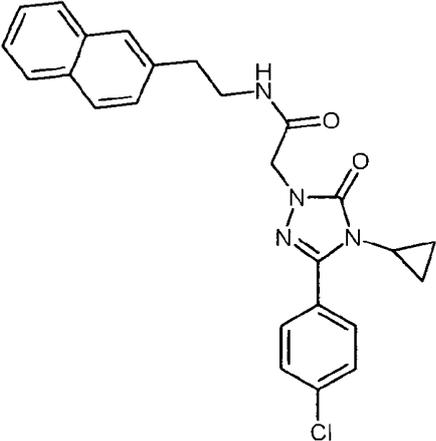
[1686]

实施例号	结构	LC/MS [方法 6]
156		$R_t = 2.01 \text{ min};$ MS [ESIpos]: $m/z = 450 (M+H)^+$
157		$R_t = 1.93 \text{ min};$ MS [ESIpos]: $m/z = 422 (M+H)^+$
158		$R_t = 2.00 \text{ min};$ MS [ESIpos]: $m/z = 397 (M+H)^+$

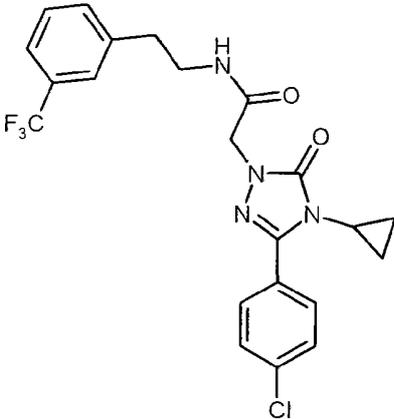
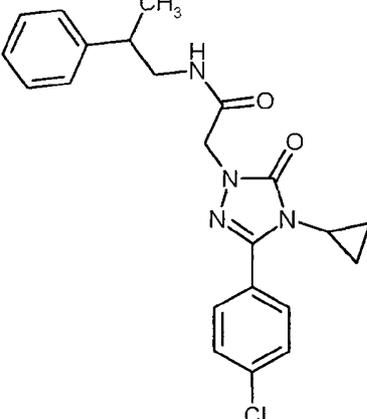
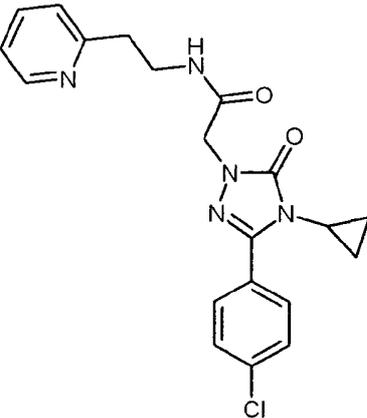
[1687]

实施例号	结构	LC/MS [方法 6]
159		$R_t = 2.02 \text{ min};$ MS [ESIpos]: $m/z = 427 (M+H)^+$
160		$R_t = 1.73 \text{ min};$ MS [ESIpos]: $m/z = 415 (M+H)^+$
161		$R_t = 1.97 \text{ min};$ MS [ESIpos]: $m/z = 436 (M+H)^+$

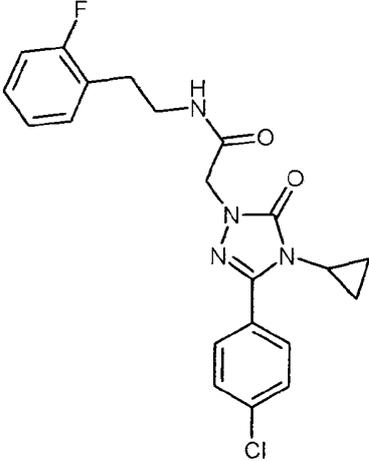
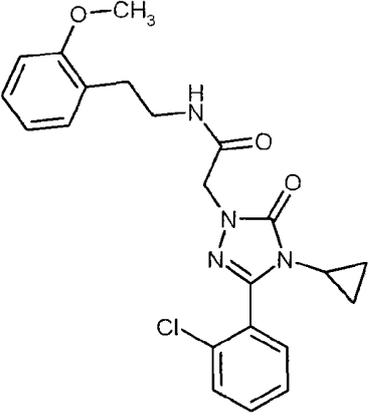
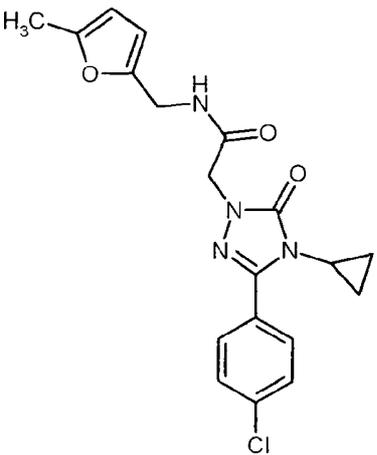
[1688]

实施例号	结构	LC/MS [方法 6]
162		$R_t = 2.11 \text{ min};$ MS [ESIpos]: $m/z = 431 (M+H)^+$
163		$R_t = 2.14 \text{ min};$ MS [ESIpos]: $m/z = 425 (M+H)^+$
164		$R_t = 2.15 \text{ min};$ MS [ESIpos]: $m/z = 447 (M+H)^+$

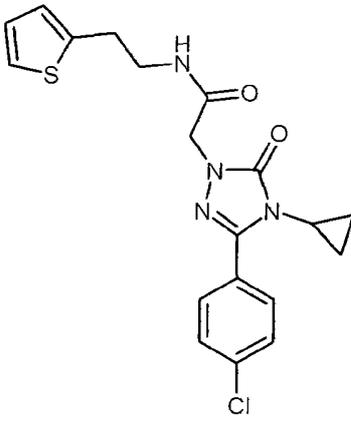
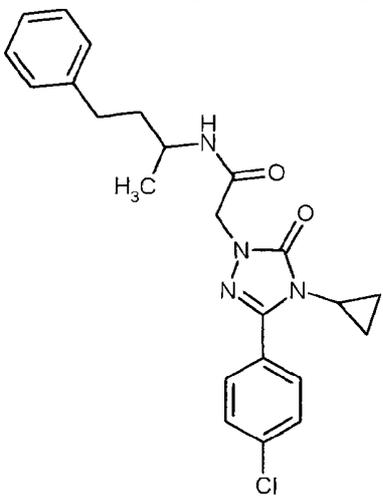
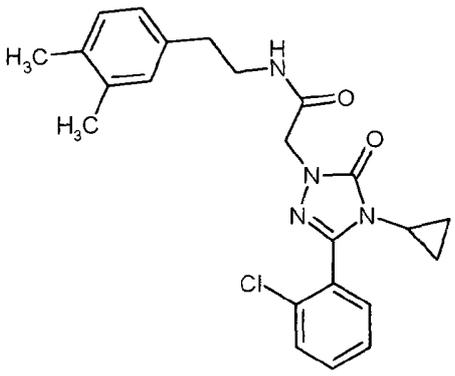
[1689]

实施例号	结构	LC/MS [方法 6]
165		$R_t = 2.12 \text{ min};$ MS [ESIpos]: $m/z = 465 (M+H)^+$
166		$R_t = 2.06 \text{ min};$ MS [ESIpos]: $m/z = 411 (M+H)^+$
167		$R_t = 1.35 \text{ min};$ MS [ESIpos]: $m/z = 398 (M+H)^+$

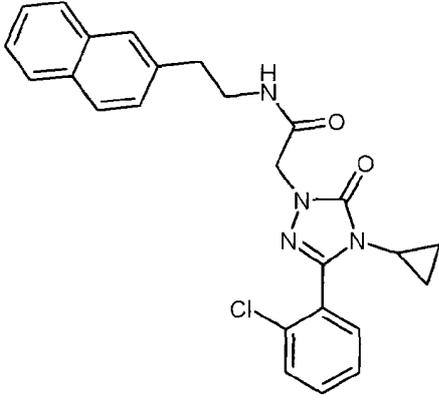
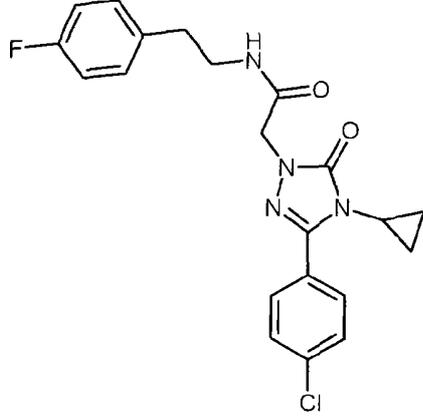
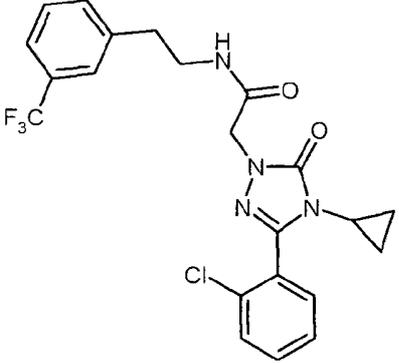
[1690]

实施例号	结构	LC/MS [方法 6]
168		$R_t = 2.02 \text{ min};$ MS [ESIpos]: $m/z = 415 (M+H)^+$
169		$R_t = 1.97 \text{ min};$ MS [ESIpos]: $m/z = 427 (M+H)^+$
170		$R_t = 1.93 \text{ min};$ MS [ESIpos]: $m/z = 387 (M+H)^+$

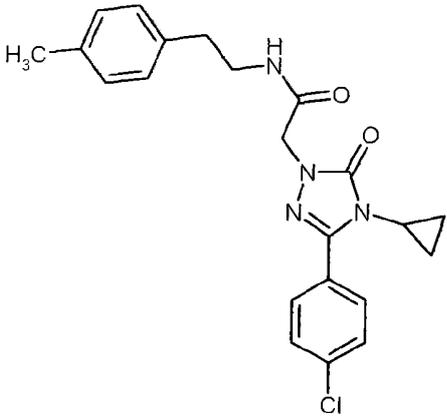
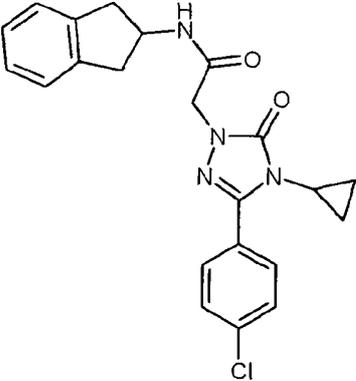
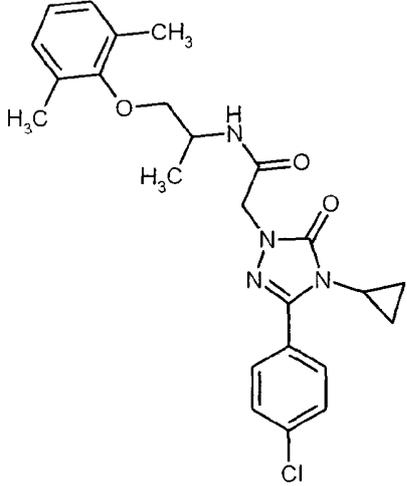
[1691]

实施例号	结构	LC/MS [方法 6]
171		$R_t = 1.97 \text{ min};$ MS [ESIpos]: $m/z = 403 (M+H)^+$
172		$R_t = 2.11 \text{ min};$ MS [ESIpos]: $m/z = 425 (M+H)^+$
173		$R_t = 2.08 \text{ min};$ MS [ESIpos]: $m/z = 425 (M+H)^+$

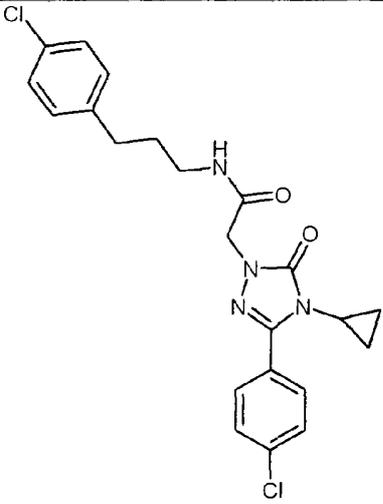
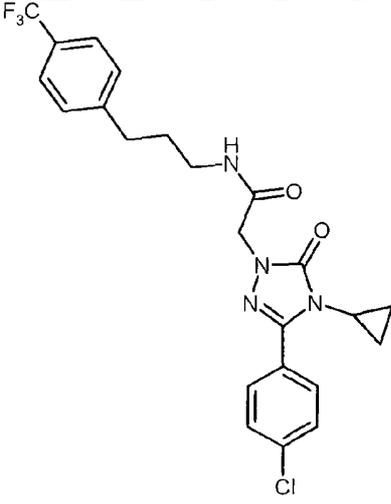
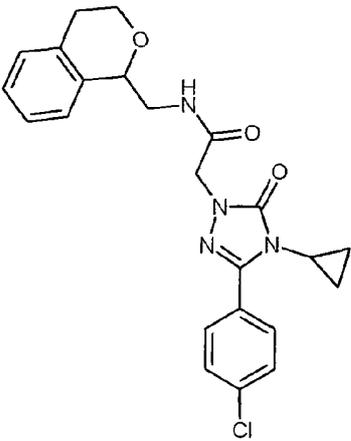
[1692]

实施例号	结构	LC/MS [方法 6]
174		$R_t = 2.09 \text{ min};$ MS [ESIpos]: $m/z = 447 (M+H)^+$
175		$R_t = 2.01 \text{ min};$ MS [ESIpos]: $m/z = 415 (M+H)^+$
176		$R_t = 2.07 \text{ min};$ MS [ESIpos]: $m/z = 465 (M+H)^+$

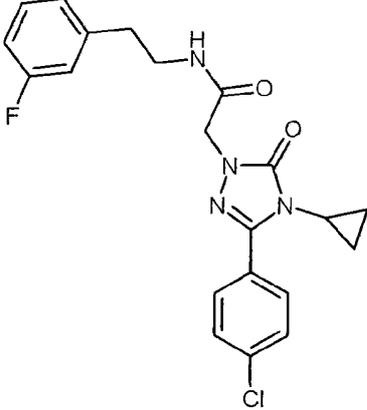
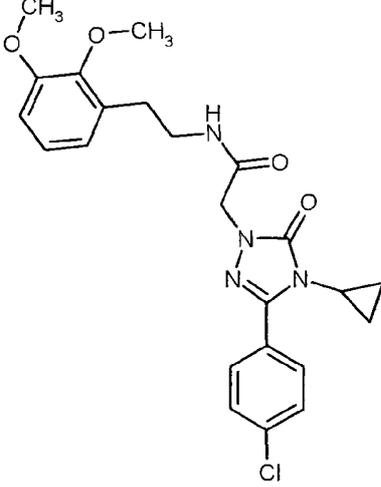
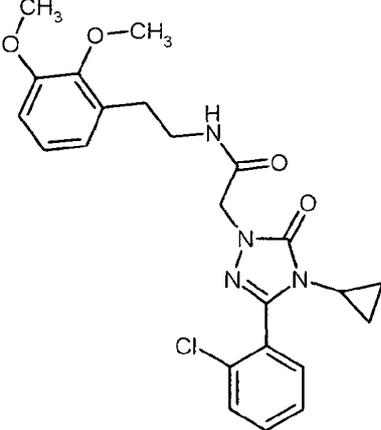
[1693]

实施例号	结构	LC/MS [方法 6]
177		$R_t = 2.08 \text{ min};$ MS [ESIpos]: $m/z = 411 (M+H)^+$
178		$R_t = 2.03 \text{ min};$ MS [ESIpos]: $m/z = 409 (M+H)^+$
179		$R_t = 2.18 \text{ min};$ MS [ESIpos]: $m/z = 455 (M+H)^+$

[1694]

实施例号	结构	LC/MS [方法 6]
180		$R_t = 2.14 \text{ min};$ MS [ESIpos]: $m/z = 445 \text{ (M+H)}^+$
181		$R_t = 2.19 \text{ min};$ MS [ESIpos]: $m/z = 479 \text{ (M+H)}^+$
182		$R_t = 2.00 \text{ min};$ MS [ESIpos]: $m/z = 439 \text{ (M+H)}^+$

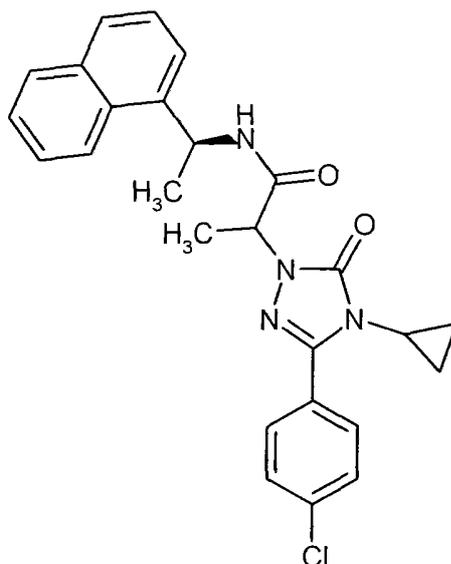
[1695]

实施例号	结构	LC/MS [方法 6]
183		$R_t = 2.03 \text{ min};$ MS [ESIpos]: $m/z = 415 (M+H)^+$
184		$R_t = 2.02 \text{ min};$ MS [ESIpos]: $m/z = 457 (M+H)^+$
185		$R_t = 1.94 \text{ min};$ MS [ESIpos]: $m/z = 457 (M+H)^+$

[1696] 实施例 186

[1697] 2-[3-(4-氯乙基)-4-环丙基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]-N-[(1S)-1-(1-萘基)乙基]丙酰胺 (非对映异构体 A)

[1698]



[1699] 在 2ml DMF 中放入 100.0mg (0.325mmol) 来自实施例 105A 的 2-[3-(4-氯苯基)-4-环丙基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]-丙酸并用 61.2mg (0.357mmol) (1S)-1-(1-萘基)乙胺, 52.7mg (0.390mmol) HOBt 和 81.0mg (0.422mmol) EDC 盐酸盐处理。混合物在室温下搅拌过夜, 之后在二氯甲烷和水之间分配, 并分离有机相, 通过硫酸钠干燥并浓缩。残余物通过在硅胶上的快速层析 (洗脱液: 首先二氯甲烷, 然后二氯甲烷/甲醇 100:1) 提纯和之后进一步在手性相上通过制备 HPLC 分离 [方法 15]。因此获得 52mg (理论的 35%) 非对映异构体纯的目标化合物 (参见实施例 187)。

[1700] MS[ESIpos]: $m/z = 461 (M+H)^+$

[1701] HPLC [方法 2]: $R_t = 4.84\text{min}$

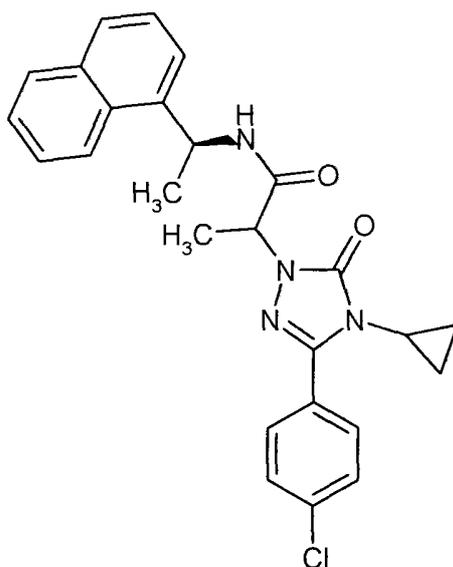
[1702] 手性的 HPLC [方法 15]: $R_t = 2.49\text{min}$

[1703] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6): $\delta = 0.52 (\text{m}, 2\text{H}), 0.87 (\text{m}, 2\text{H}), 1.50 (\text{d}, 3\text{H}), 1.53 (\text{d}, 3\text{H}), 3.13 (\text{tt}, 1\text{H}), 4.80 (\text{q}, 1\text{H}), 5.68 (\text{dq}, 1\text{H}), 7.43 (\text{t}, 1\text{H}), 7.48-7.61 (\text{m}, 5\text{H}), 7.74 (\text{d}, 2\text{H}), 7.82 (\text{d}, 1\text{H}), 7.93 (\text{m}, 1\text{H}), 8.05 (\text{m}, 1\text{H}), 8.54 (\text{d}, 1\text{H})$.

[1704] 实施例 187

[1705] 2-[3-(4-氯乙基)-4-环丙基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]-N-[(1S)-1-(1-萘基)乙基]丙酰胺 (非对映异构体 B)

[1706]



[1707] 在 2ml DMF 中放入 100.0mg (0.325mmol) 来自实施例 105A 的 2-[3-(4-氯苯基)-4-环丙基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]-丙酸并用 61.2mg (0.357mmol) (1S)-1-(1-萘基)乙胺, 52.7mg (0.390mmol) HOBt 和 81.0mg (0.422mmol) EDC 盐酸盐处理。混合物在室温下搅拌过夜, 之后在二氯甲烷和水之间分配, 并分离有机相, 通过硫酸钠干燥并浓缩。残余物通过在硅胶上的快速层析 (洗脱液: 首先二氯甲烷, 然后二氯甲烷/甲醇 100 : 1) 提纯和之后进一步在手性相上通过制备 HPLC 分离 [方法 15]。因此获得 51mg (理论的 34%) 非对映异构体纯的目标化合物 (参见实施例 186)。

[1708] MS[ESIpos] :m/z = 461 (M+H)⁺

[1709] HPLC [方法 2] :R_t = 4.84min

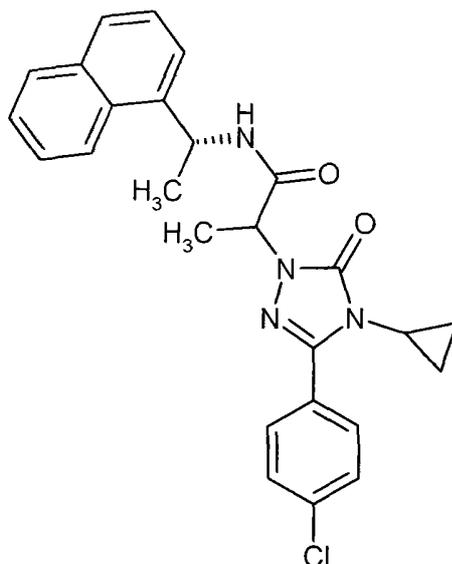
[1710] 手性的 HPLC [方法 15] :R_t = 5.03min

[1711] ¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) : δ = 0.57 (m, 2H), 0.89 (m, 2H), 1.51 (br. d, 6H), 3.16 (tt, 1H), 4.78 (q, 1H), 5.67 (dq, 1H), 7.46-7.61 (m, 6H), 7.78 (d, 2H), 7.83 (d, 1H), 7.94 (br. d, 1H), 8.06 (br. d, 1H), 8.60 (d, 1H).

[1712] 实施例 188

[1713] 2-[3-(4-氯乙基)-4-环丙基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]-N-[(1R)-1-(1-萘基)乙基]丙酰胺 (非对映异构体 A)

[1714]



[1715] 在 2ml DMF 中放入 100.0mg (0.325mmol) 来自实施例 105A 的 2-[3-(4-氯苯基)-4-环丙基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]-丙酸并用 61.2mg (0.357mmol) (1R)-1-(1-萘基)乙胺, 52.7mg (0.390mmol) HOBt 和 81.0mg (0.422mmol) EDC 盐酸盐处理。混合物在室温下搅拌过夜, 之后在二氯甲烷和水之间分配, 并分离有机相, 通过硫酸钠干燥并浓缩。残余物通过在硅胶上的快速层析 (洗脱液: 首先二氯甲烷, 然后二氯甲烷/甲醇 100:1) 提纯和之后进一步在手性相上通过制备 HPLC 分离 [方法 16]。因此获得 44mg (理论的 29%) 非对映异构体纯的目标化合物 (参见实施例 189)。

[1716] MS[ESIpos]: $m/z = 461 (M+H)^+$

[1717] HPLC [方法 2]: $R_t = 4.84\text{min}$

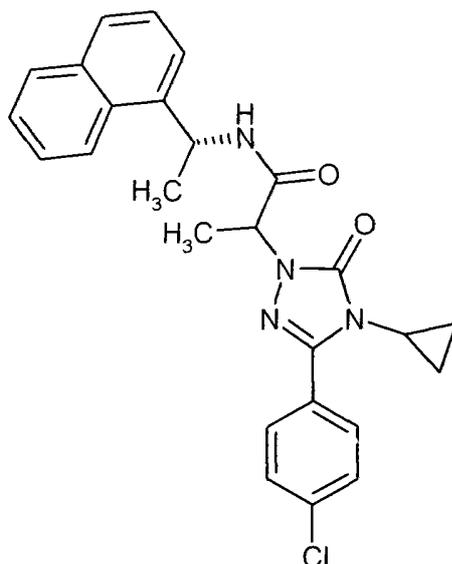
[1718] 手性的 HPLC [方法 16]: $R_t = 2.43\text{min}$

[1719] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6): $\delta = 0.52 (\text{m}, 2\text{H}), 0.87 (\text{m}, 2\text{H}), 1.50 (\text{d}, 3\text{H}), 1.53 (\text{d}, 3\text{H}), 3.13 (\text{tt}, 1\text{H}), 4.80 (\text{q}, 1\text{H}), 5.68 (\text{dq}, 1\text{H}), 7.43 (\text{t}, 1\text{H}), 7.47-7.61 (\text{m}, 5\text{H}), 7.74 (\text{d}, 2\text{H}), 7.82 (\text{d}, 1\text{H}), 7.93 (\text{m}, 1\text{H}), 8.05 (\text{m}, 1\text{H}), 8.53 (\text{d}, 1\text{H})$.

[1720] 实施例 189

[1721] 2-[3-(4-氯乙基)-4-环丙基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]-N-[(1R)-1-(1-萘基)乙基]丙酰胺 (非对映异构体 B)

[1722]



[1723] 在 2ml DMF 中放入 100.0mg (0.325mmol) 来自实施例 105A 的 2-[3-(4-氯苯基)-4-环丙基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]-丙酸并用 61.2mg (0.357mmol) (1R)-1-(1-萘基)乙胺, 52.7mg (0.390mmol) HOBt 和 81.0mg (0.422mmol) EDC 盐酸盐处理。混合物在室温下搅拌过夜, 之后在二氯甲烷和水之间分配, 并分离有机相, 通过硫酸钠干燥并浓缩。残余物通过在硅胶上的快速层析 (洗脱液: 首先二氯甲烷, 然后二氯甲烷 / 甲醇 100 : 1) 提纯和之后进一步在手性相上通过制备 HPLC 分离 [方法 16]。因此获得 58mg (理论的 39%) 非对映异构体纯的目标化合物 (参见实施例 188)。

[1724] MS[ESIpos] :m/z = 461 (M+H)⁺

[1725] HPLC[方法 2] :R_t = 4.84min

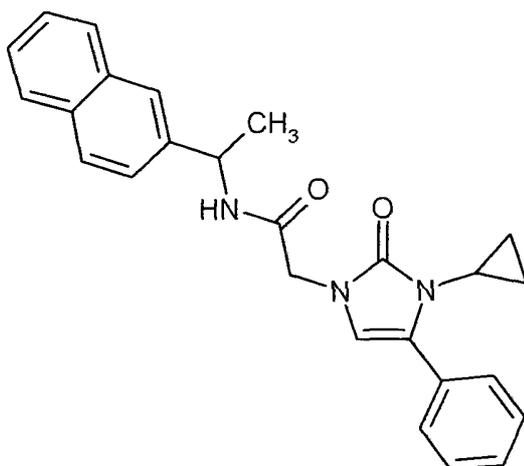
[1726] 手性的 HPLC[方法 16] :R_t = 6.14min

[1727] ¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) : δ = 0.57 (m, 2H), 0.89 (m, 2H), 1.51 (br. d, 6H), 3.16 (tt, 1H), 4.77 (q, 1H), 5.67 (dq, 1H), 7.46-7.61 (m, 6H), 7.78 (d, 2H), 7.83 (br. d, 1H), 7.94 (br. d, 1H), 8.06 (br. d, 1H), 8.60 (d, 1H).

[1728] 实施例 190

[1729] 消旋-2-(3-环丙基-2-氧代-4-苯基-2,3-二氢-1H-咪唑-1-基)-N-[1-(2-萘基)乙基]-乙酰胺

[1730]



[1731] 40mg(0.155mmol) 来自实施例 128A 的 (3-环丙基-2-氧代-4-苯基-2,3-二氢-1H-咪唑-1-基)-乙酸, 29.2mg(0.17mmol) 1-(2-萘基)乙胺, 38.6mg(0.20mmol) EDC 盐酸盐和 25.1mg(0.19mmol) HOBt 溶于 1.5ml 无水 DMF 中并且在 RT 下搅拌过夜。粗产物通过制备 HPLC 提纯 [方法 10, 伴随添加 0.01M 在水中盐酸。获得 41mg (理论的 63%) 产率的目标化合物。

[1732] HPLC [方法 2] : $R_t = 4.44\text{min}$

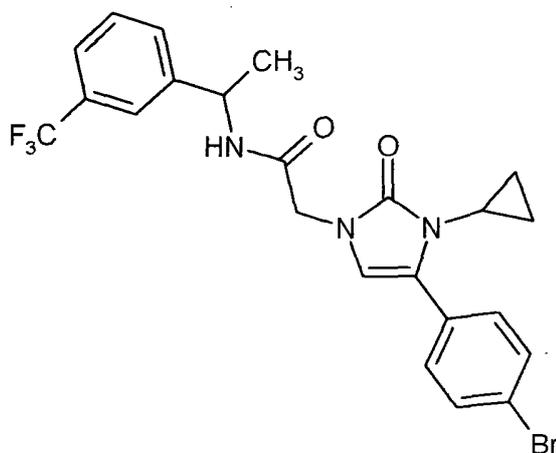
[1733] MS [ESIpos] : $m/z = 412 (M+H)^+$

[1734] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) : $\delta = 0.46 (m, 2H), 0.78 (m, 2H), 1.47 (d, 3H), 3.00 (m, 1H), 4.28 (s, 2H), 5.08 (m, 1H), 6.65 (s, 1H), 7.25-7.54 (m, 8H), 7.77-7.93 (m, 4H), 8.70 (d, 1H)$.

[1735] 实施例 191

[1736] 消旋-2-[4-(4-溴苯基)-3-环丙基-2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑-1-基]-N-{1-[3-(三氟-甲基)苯基]乙基}乙酰胺

[1737]



[1738] 在 1.5ml 二甲基甲酰胺中放入 40.0mg(0.119mmol) 来自实施例 129A 的 4-(4-溴苯基)-3-环丙基-2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑-1-基]-乙酸, 24.7mg(0.130mmol) 1-[3-(三

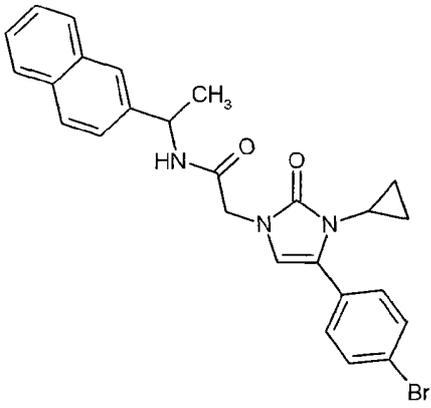
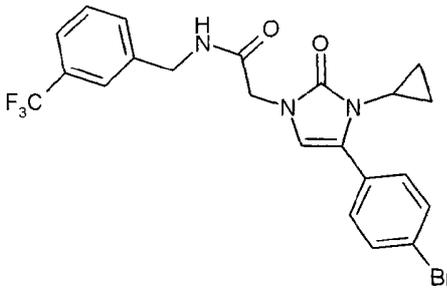
氟甲基)苯基]-乙胺和 19.2mg(0.142mmol)HOBt 并用 29.6mg(0.154mmol)EDC 盐酸盐处理。其在室温下搅拌过夜,之后用 15ml 水搅拌,并且分离产生的沉淀和该粗产物通过制备 HPLC 提纯[方法 13]。因此获得 23mg(理论的 38%)目标化合物。

[1739] LC/MS[方法 7]: $R_t = 2.43\text{min}$

[1740] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): $\delta = 0.39-0.53$ (m, 2H), 0.73-0.88(m, 2H), 1.39(d, 3H), 3.00(dddd, 1H), 4.25(AB 体系的中心, 2H), 4.99(dq, 1H), 6.72(s, 1H), 7.44, 7.46(AA' BB' 体系的 AA' 部分, 2H), 7.52-7.68(m, 4H), 7.57, 7.59(AA' BB' 体系的 BB' 部分, 2H), 8.71(d, 1H).

[1741] 相同地获得以下:

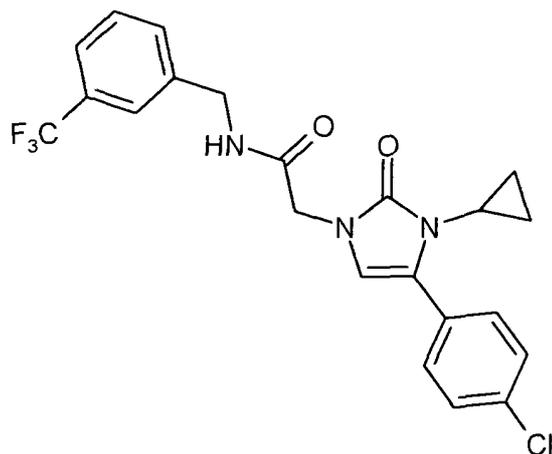
[1742]

实施例号	结构	LC/MS R_t [方法]	$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6)
192		$R_t = 2.42\text{ min}$ [7]	$\delta = 0.42 - 0.50$ (m, 2H), 0.77 - 0.84 (m, 2H), 1.47 (d, 3H), 3.00 (dddd, 1H), 4.27 (s, 2H), 5.07 (dq, 1H), 6.73 (s, 1H), 7.42 - 7.60 (m, 7H), 7.81 (br. s, 1H), 7.83 - 7.91 (m, 3H), 8.70 (d, 1H).
193		$R_t = 2.34\text{ min}$ [7]	$\delta = 0.45 - 0.52$ (m, 2H), 0.78 - 0.85 (m, 2H), 3.02 (dddd, 1H), 4.27 (s, 2H), 4.39 (d, 2H), 6.78 (s, 1H), 7.46, 7.48 (AA'BB'体系的 AA'部分, 2H), 7.54 - 7.64 (m, 4H), 7.58, 7.60 (AA'BB'体系的 BB'部分, 2H), 8.66 (t, 1H).

[1743] 实施例 194

[1744] 2-[4-(4-氯苯基)-3-环丙基-2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑-1-基]-N-[3-(三氟甲基)苯基甲基]乙酰胺

[1745]



[1746] 在 1.5ml 二甲基甲酰胺中放入 50.0mg(0.171mmol) 来自实施例 130A 的 4-(4-氯苯基)-3-环丙基-2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑-1-基]-乙酸, 32.9mg(0.188mmol) 3-三氟甲基苄基胺和 27.7mg(0.205mmol) HOBt 并用 42.6mg(0.222mmol) EDC 盐酸盐处理。其在室温下搅拌过夜, 之后用 19ml 水搅拌并且通过过滤回收产生的沉淀。粗产物用水洗涤并在真空中干燥。因此获得 65mg(理论的 85%) 目标化合物。

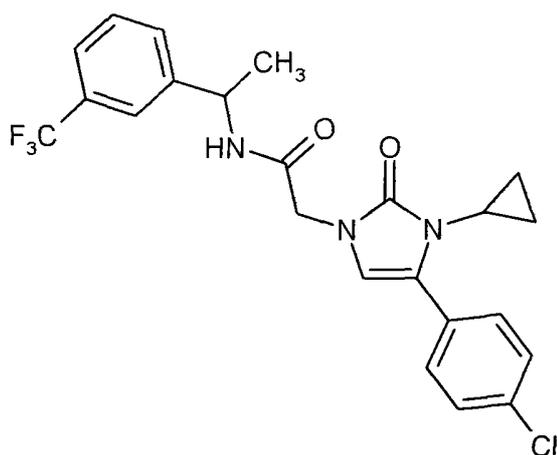
[1747] LC/MS[方法 4]: $R_t = 2.59\text{min}$

[1748] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6): $\delta = 0.42\text{--}0.55(\text{m}, 2\text{H}), 0.73\text{--}0.88(\text{m}, 2\text{H}), 3.02(\text{dddd}, 1\text{H}), 4.27(\text{s}, 2\text{H}), 4.39(\text{d}, 2\text{H}), 6.76(\text{s}, 1\text{H}), 7.43\text{--}7.66(\text{m}, 8\text{H}), 8.66(\text{t}, 1\text{H})$.

[1749] 实施例 195

[1750] 消旋-2-[4-(4-氯苯基)-3-环丙基-2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑-1-基]-N-{1-[3-(三氟-甲基)苯基]乙基}乙酰胺

[1751]



[1752] 在 1.5ml 二甲基甲酰胺中放入 50.0mg(0.171mmol) 来自实施例 130A 的 4-(4-氯苯基)-3-环丙基-2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑-1-基]-乙酸, 35.5mg(0.188mmol) 1-[3-(三氟甲基)苯基]-乙胺和 27.7mg(0.205mmol) HOBt 并用 42.6mg(0.222mmol) EDC 盐酸盐处理。其在室温下搅拌过夜, 之后用 19ml 水搅拌并通过过滤回收产生的沉淀。粗产物用水洗

涤,在真空中干燥并通过制备 HPLC 提纯 [方法 9]。因此获得 14mg(理论的 18%) 目标化合物。

[1753] LC/MS[方法 7]: $R_t = 2.38\text{min}$

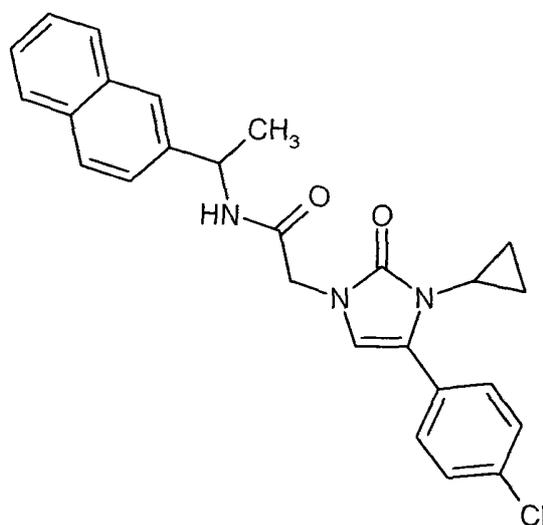
[1754] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): $\delta = 0.39-0.53$ (m, 2H), 0.73-0.87(m, 2H), 1.39(d, 3H), 3.00(dddd, 1H), 4.25(AB 体系的中心, 2H), 7.54-7.64(m, 4H), 7.58, 7.60(AA' BB' 体系的 AA' 部分, 2H), 7.51, 7.53(AA' BB' 体系的 BB' 部分, 2H), 7.54-7.69(m, 4H), 8.71(d, 1H).

[1755] 相同地获得以下:

[1756] 实施例 196

[1757] 消旋 2-[4-(4-氯苯基)-3-环丙基-2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑-1-基]-N-[1-(2-萘基)乙基]乙酰胺

[1758]



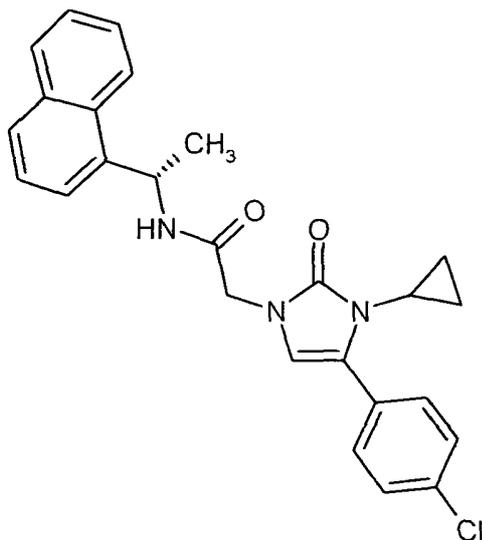
[1759] LC/MS[方法 7]: $R_t = 2.38\text{min}$

[1760] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): $\delta = 0.39-0.53$ (m, 2H), 0.73-0.88(m, 2H), 1.47(d, 3H), 3.01(dddd, 1H), 4.27(s, 2H), 5.07(dq, 1H), 6.72(s, 1H), 7.41-7.54(m, 7H), 7.81(s, 1H), 7.84-7.91(m, 3H), 8.70(d, 1H).

[1761] 实施例 197

[1762] 2-[4-(4-氯苯基)-3-环丙基-2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑-1-基]-N-[(1S)-1-(1-萘基)乙基]乙酰胺

[1763]



[1764] 150mg(0.512mmol) 来自实施例 130A 的 [4-(4-氯苯基)-3-环丙基-2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑-1-基]-乙酸, 96.5mg(0.564mmol) (1R)-1-(1-萘基)乙胺, 128mg(0.67mmol)EDC 盐酸盐和 83.1mg(0.62mmol)HOBt 溶于 2ml 无水的二甲基甲酰胺中并在室温下搅拌过夜。粗产物通过在硅胶上的快速层析(洗脱液:首先二氯甲烷,然后二氯甲烷/甲醇 100 : 1) 提纯。获得 172mg(理论的 75%) 产率的目标化合物。

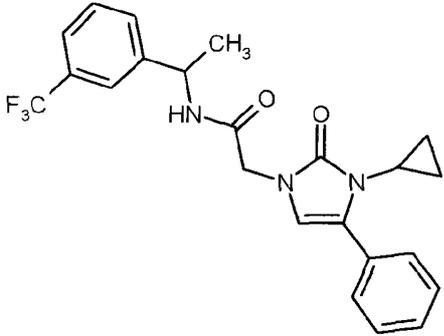
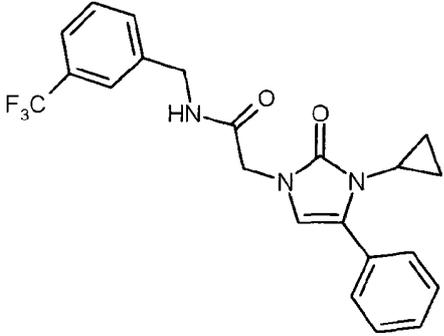
[1765] HPLC[方法 2]: $R_t = 4.78\text{min}$

[1766] MS[ESIpos]: $m/z = 446 (M+H)^+$

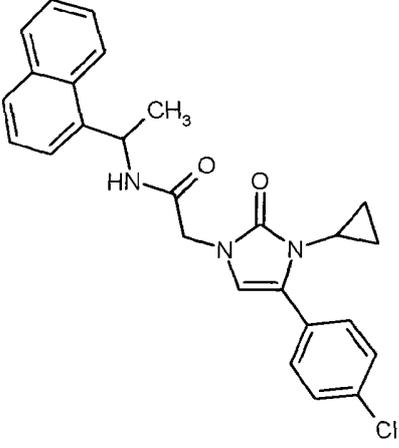
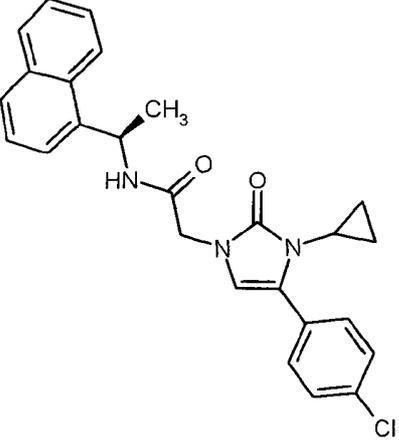
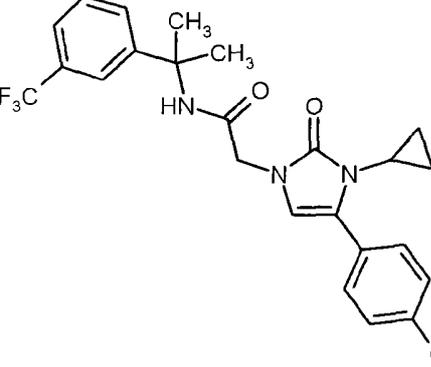
[1767] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6): $\delta = 0.45 (\text{m}, 2\text{H}), 0.79 (\text{m}, 2\text{H}), 1.51 (\text{d}, 3\text{H}), 3.00 (\text{m}, 1\text{H}), 4.25 (\text{d}, 2\text{H}), 5.70 (\text{m}, 1\text{H}), 6.70 (\text{s}, 1\text{H}), 7.40-7.61 (\text{m}, 8\text{H}), 7.84 (\text{d}, 1\text{H}), 7.95 (\text{d}, 1\text{H}), 8.10 (\text{d}, 1\text{H}), 8.76 (\text{d}, 1\text{H})$.

[1768] 类似于实施例 190 和 197 获得以下:

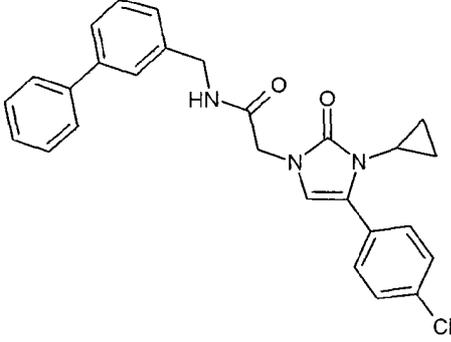
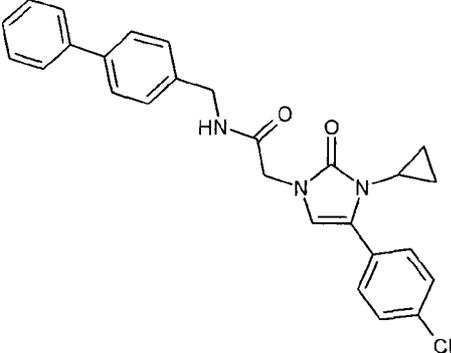
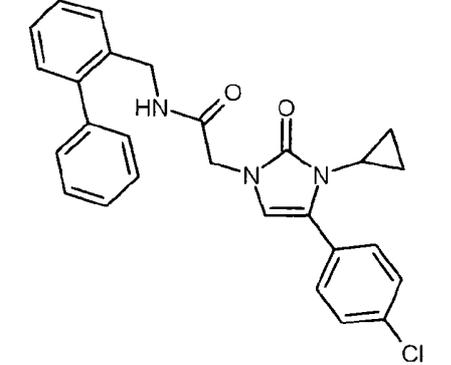
[1769]

实施例号	结构	LC/MS 或者 HPLC, MS R_t [方法]	$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6)
198		MS [ESIpos]: $m/z = 430$ ($\text{M}+\text{H}^+$); [ESIneg]: $m/z = 428$ ($\text{M}-\text{H}^-$) $R_t = 4.44$ min [2]	$\delta = 0.46$ (m, 2H), 0.77 (m, 2H), 1.40 (d, 3H), 3.00 (m, 1H), 4.25 (s, 2H), 5.00 (m, 1H), 6.63 (s, 1H), 7.26-7.73 (m, 9H), 8.70 (d, 1H).
199		MS [ESIpos]: $m/z = 416$ ($\text{M}+\text{H}^+$); [ESIneg]: $m/z = 414$ ($\text{M}-\text{H}^-$) $R_t = 4.38$ min [2]	$\delta = 0.49$ (m, 2H), 0.78 (m, 2H), 3.02 (m, 1H), 4.28 (s, 2H), 4.40 (d, 2H), 6.69 (s, 1H), 7.26-7.65 (m, 9H), 8.66 (t, 1H).

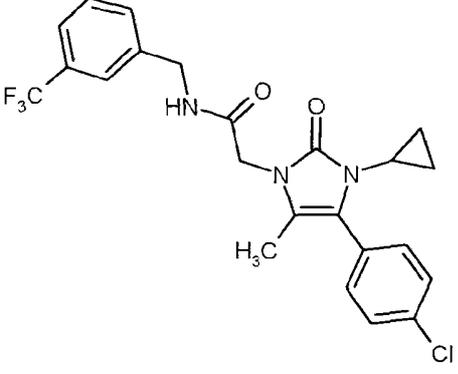
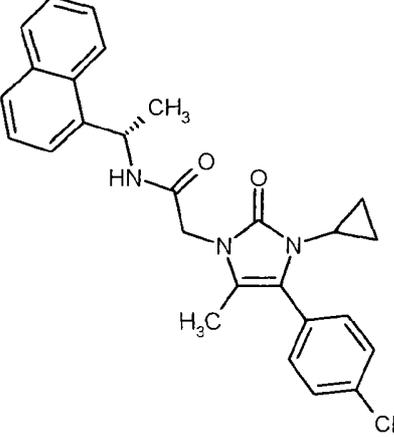
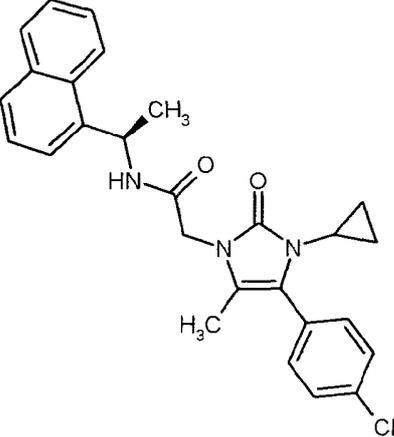
[1770]

实施例号	结构	LC/MS 或者 HPLC, MS R _t [方法]	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆)
200		MS [ESIpos]: m/z = 446 (M+H) ⁺ ; [ESI _{neg}]: m/z = 444 (M-H) ⁻ R _t = 4.78 min [2]	δ = 0.45 (m, 2H), 0.79 (m, 2H), 1.51 (d, 3H), 3.00 (m, 1H), 4.26 (d, 2H), 5.70 (m, 1H), 6.69 (s, 1H), 7.40-7.60 (m, 8H), 7.84 (d, 1H), 7.94 (d, 1H), 8.10 (d, 1H), 8.75 (d, 1H).
201		MS [ESIpos]: m/z = 446 (M+H) ⁺ ; [ESI _{neg}]: m/z = 444 (M-H) ⁻ R _t = 4.77 min [2]	δ = 0.45 (m, 2H), 0.79 (m, 2H), 1.52 (d, 3H), 3.00 (m, 1H), 4.26 (d, 2H), 5.70 (m, 1H), 6.70 (s, 1H), 7.40-7.60 (m, 8H), 7.84 (d, 1H), 7.94 (d, 1H), 8.11 (d, 1H), 8.76 (d, 1H).
202		MS [ESIpos]: m/z = 478 (M+H) ⁺ ; [ESI _{neg}]: m/z = 476 (M-H) ⁻ R _t = 4.88 min [2]	δ = 0.44 (m, 2H), 0.79 (m, 2H), 1.58 (s, 6H), 2.99 (m, 1H), 4.25 (s, 2H), 6.65 (s, 1H), 7.41-7.56 (m, 6H), 7.60 (s, 1H), 7.66 (d, 1H), 8.54 (s, 1H).

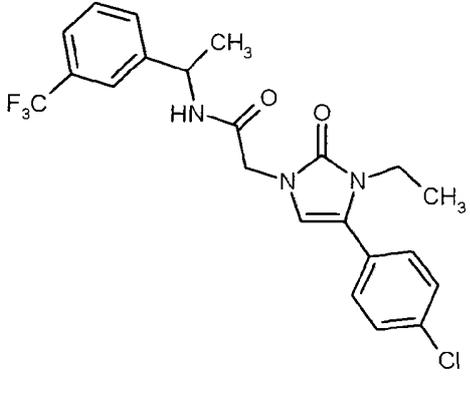
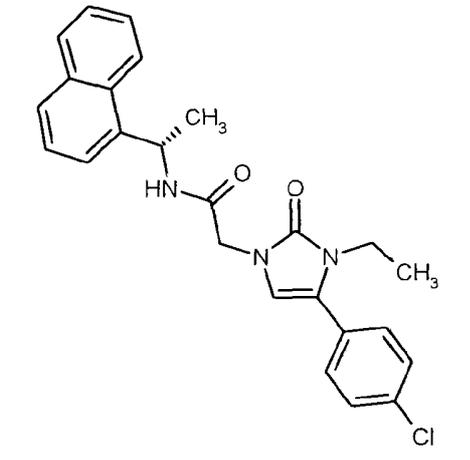
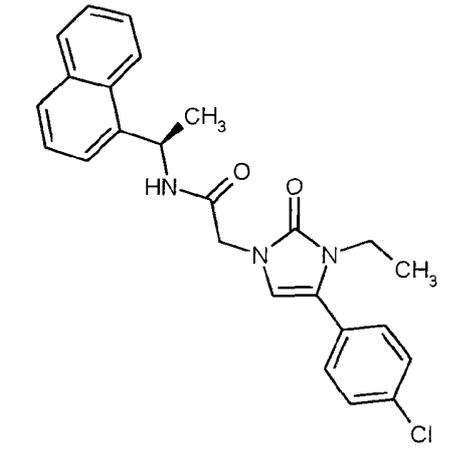
[1771]

实施例号	结构	LC/MS 或者 HPLC, MS R_t [方法]	$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6)
203		MS [CI]: $m/z = 458$ $(\text{M}+\text{H})^+$ $R_t = 4.84 \text{ min}$ [2]	$\delta = 0.49$ (m, 2H), 0.81 (m, 2H), 3.02 (m, 1H), 4.28 (s, 2H), 4.38 (d, 2H), 6.77 (s, 1H), 7.23-7.70 (m, 13H), 8.63 (t, 1H).
204		MS [CI]: $m/z = 458$ $(\text{M}+\text{H})^+$ $R_t = 4.84 \text{ min}$ [2]	$\delta = 0.49$ (m, 2H), 0.82 (m, 2H), 3.03 (m, 1H), 4.28 (s, 2H), 4.34 (d, 2H), 6.78 (s, 1H), 7.33-7.68 (m, 13H), 8.61 (t, 1H).
205		$R_t = 2.44 \text{ min}$ [7]	$\delta = 0.47$ (m, 2H), 0.81 (m, 2H), 3.01 (m, 1H), 4.17-4.27 (m, 4H), 6.72 (s, 1H), 7.22 (d, 1H), 7.31-7.57 (m, 12H), 8.50 (t, 1H).

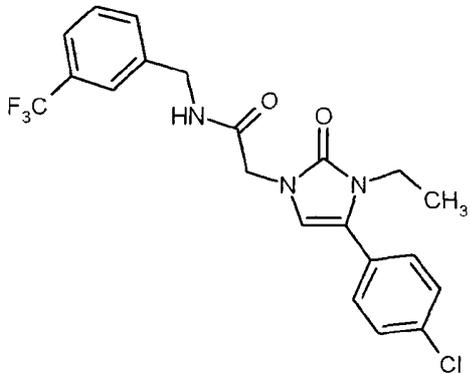
[1772]

实施例号	结构	LC/MS 或者 HPLC, MS R_t [方法]	$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6)
206		MS [CI]: $m/z = 464$ ($\text{M}+\text{H}$) ⁺ $R_t = 4.78$ min [2]	$\delta = 0.41$ (m, 2H), 0.67 (m, 2H), 1.94 (s, 3H), 2.87 (m, 1H), 4.32 (s, 2H), 4.40 (d, 2H), 7.39-7.65 (m, 8H), 8.72 (t, 1H).
207		MS [ESIpos]: $m/z = 460$ ($\text{M}+\text{H}$) ⁺ ; [ESIneg]: $m/z = 458$ ($\text{M}-\text{H}$) ⁻ $R_t = 4.87$ min [2]	$\delta = 0.37$ (m, 2H), 0.66 (m, 2H), 1.52 (d, 3H), 1.91 (s, 3H), 2.86 (m, 1H), 4.29 (q, 2H), 5.71 (m, 1H), 7.37-7.60 (m, 8H), 7.84 (d, 1H), 7.95 (d, 1H), 8.09 (d, 1H), 8.78 (d, 1H).
208		MS [ESIpos]: $m/z = 460$ ($\text{M}+\text{H}$) ⁺ ; [ESIneg]: $m/z = 458$ ($\text{M}-\text{H}$) ⁻ $R_t = 4.87$ min [2]	$\delta = 0.37$ (m, 2H), 0.66 (m, 2H), 1.52 (d, 3H), 1.90 (s, 3H), 2.86 (m, 1H), 4.29 (q, 2H), 5.71 (m, 1H), 7.37-7.60 (m, 8H), 7.84 (d, 1H), 7.95 (d, 1H), 8.09 (d, 1H), 8.78 (d, 1H).

[1773]

实施例号	结构	LC/MS 或者 HPLC, MS R_t [方法]	$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6)
209		MS [ESIpos]: $m/z = 452$ ($\text{M}+\text{H}^+$); [ESIneg]: $m/z = 450$ ($\text{M}-\text{H}^-$) $R_t = 4.78$ min [2]	$\delta = 1.00$ (s, 3H), 1.40 (d, 3H), 3.68 (q, 2H), 4.29 (s, 2H), 5.00 (m, 1H), 6.68 (s, 1H), 7.37-7.70 (m, 8H), 8.72 (d, 1H).
210		MS [ESIpos]: $m/z = 434$ ($\text{M}+\text{H}^+$); [ESIneg]: $m/z = 432$ ($\text{M}-\text{H}^-$) $R_t = 4.78$ min [2]	$\delta = 1.00$ (t, 3H), 1.52 (d, 3H), 3.67 (q, 2H), 4.30 (d, 2H), 5.71 (m, 1H), 6.67 (s, 1H), 7.37-7.60 (m, 8H), 7.84 (d, 1H), 7.95 (d, 1H), 8.10 (d, 1H), 8.78 (d, 1H).
211		MS [ESIpos]: $m/z = 434$ ($\text{M}+\text{H}^+$); [ESIneg]: $m/z = 432$ ($\text{M}-\text{H}^-$) $R_t = 4.78$ min [2]	$\delta = 1.00$ (t, 3H), 1.52 (d, 3H), 3.67 (q, 2H), 4.30 (d, 2H), 5.71 (m, 1H), 6.67 (s, 1H), 7.36-7.61 (m, 8H), 7.84 (d, 1H), 7.94 (d, 1H), 8.10 (d, 1H), 8.78 (d, 1H).

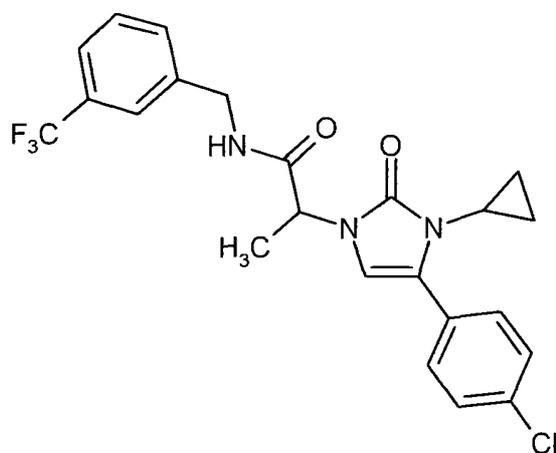
[1774]

实施例号	结构	LC/MS 或者 HPLC, MS R_t [方法]	$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6)
212		MS [ESIpos]: $m/z = 438$ ($\text{M}+\text{H}^+$); [ESIneg]: $m/z = 436$ ($\text{M}-\text{H}^-$) $R_t = 4.69$ min [2]	$\delta = 1.02$ (t, 3H), 3.69 (q, 2H), 4.32 (s, 2H), 4.40 (d, 2H), 6.74 (s, 1H), 7.39-7.66 (m, 8H), 8.69 (t, 1H).

[1775] 实施例 213

[1776] 2-[4-(4-氯苯基)-3-环丙基-2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑-1-基]-N-[3-(三氟甲基)苯基甲基]丙酰胺

[1777]



[1778] 50mg (0.163mmol) 来自实施例 131A 的 2-(4-[4-氯苯基]-3-环丙基-2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑-1-基)-丙酸, 31.4mg (0.179mmol) 3-三氟甲基苄基胺, 40.6mg (0.212mmol) EDC 盐酸盐和 26.4mg (0.196mmol) HOBt 溶于 1ml 无水的二甲基甲酰胺中并在室温下搅拌过夜。混合物在水和二氯甲烷之间分配, 并且分离的有机相通过硫酸钠干燥并浓缩。剩余的粗产物通过在硅胶上的快速层析 (流动剂: 首先二氯甲烷, 然后二氯甲烷/甲醇 100 : 1 \rightarrow 50 : 1) 提纯。因此获得 42mg (理论的 56%) 目标化合物。

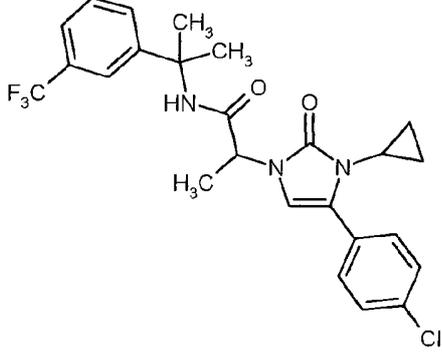
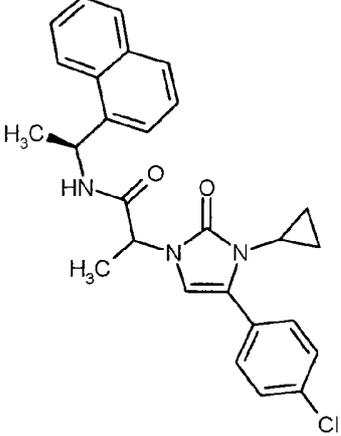
[1779] MS [ESIpos] : $m/z = 464$ ($\text{M}+\text{H}^+$); [ESIneg] : $m/z = 462$ ($\text{M}-\text{H}^-$)

[1780] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) : $\delta = 0.42-0.54$ (m, 2H), 0.75-0.87 (m, 2H), 1.47 (d, 3H), 3.02 (dddd, 1H), 4.37 (d, 2H), 4.74 (q, 1H), 6.91 (s, 1H), 7.44, 7.47 (AA' BB' 体系的 AA' 部分, 2H), 7.53-7.63 (m, 4H), 7.55, 7.57 (AA' BB' 体系的 BB' 部分, 2H), 8.75 (t,

1H).

[1781] 相同地获得以下：

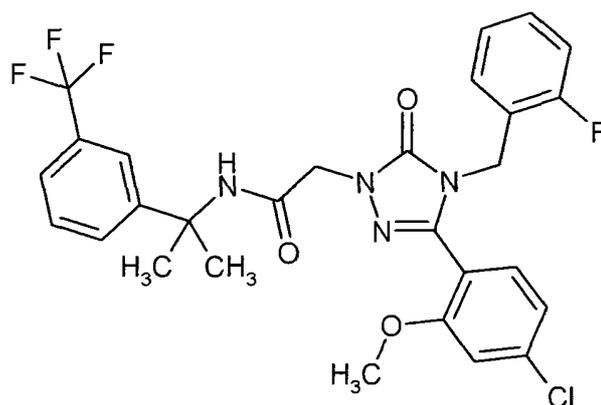
[1782]

实施例号	结构	HPLC, MS R _t [方法]
214		MS [CIpos]: m/z = 509 (M+NH ₄) ⁺ , 492 (M+H) ⁺ R _t = 5.06 min [1]
215	 <p data-bbox="403 1377 1061 1413">(1:1 diastereomer mixture 1:1 非对映异构体混合物)</p>	MS [CIpos]: m/z = 477 (M+NH ₄) ⁺ , 460 (M+H) ⁺ R _t = 4.95 min [1]

[1783] 实施例 216

[1784] 2-[3-(4-氯-2-甲氧基苯基)-4-(2-氟苄基)-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]-N-[1-甲基-1-(3-三氟甲基-苯基)乙基]-乙酰胺

[1785]



[1786] 在氩下, 70mg (0.14mmol) 来自实施例 141A 的溴化物和 35.4mg (2-甲氧基-4-氯苯基) 硼酸 (0.19mmol) 溶于 1.75 脱气 DMF 中并用 204 μ l 脱气的 2M 碳酸钠在水中的溶液 (0.41mmol) 处理。添加大约 8mg 四(三苯基膦)合钯 (大约 7 μ mol) 并且混合物在 90°C 下加热 5 小时。冷却后, 过滤, 固体用一点 DMSO 洗涤并通过制备 HPLC 分离全部滤液 (方法 20)。获得 65mg (理论的 83%) 标题化合物。

[1787] LC/MS [方法 7]: $R_t = 2.63\text{min}$; $m/z = 577 (M+H)^+$

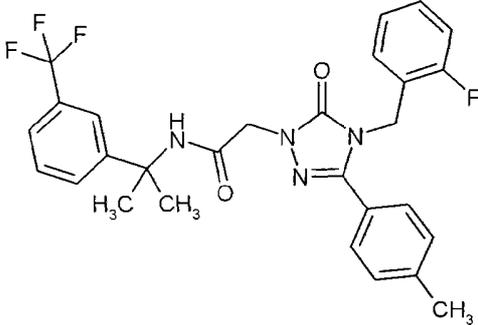
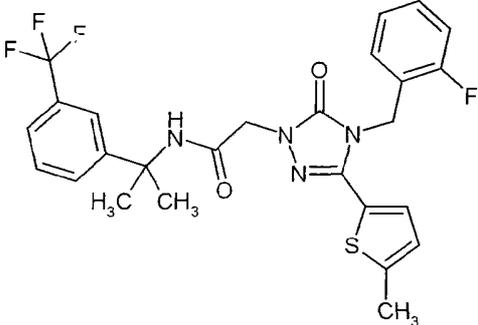
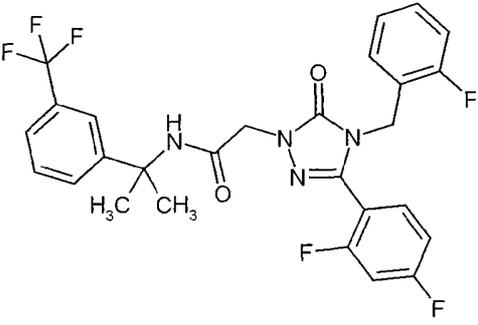
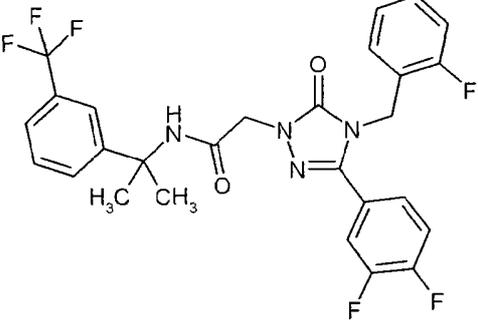
[1788] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6): $\delta = 1.60 (s, 6H), 3.68 (s, 3H), 4.49 (s, 2H), 4.71 (s, 2H), 6.96-7.08 (m, 4H), 7.16 (d, 1H), 7.19-7.28 (m, 2H), 7.48-7.57 (m, 2H), 7.62 (s, 1H), 7.67 (d, 1H), 8.51 (br. s, 1H)$.

[1789] 通过相同的方法, 由对应的硼酸 (所有的可商购) 和所述的原料溴化物制备以下实施例。在一些情况下, 使用对应的 4,4,5,5-四甲基-1,2,3-环戊硼烷衍生物 (环状的硼酸四甲基乙二醇酯) 替换硼酸。

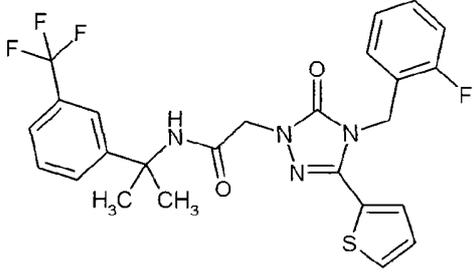
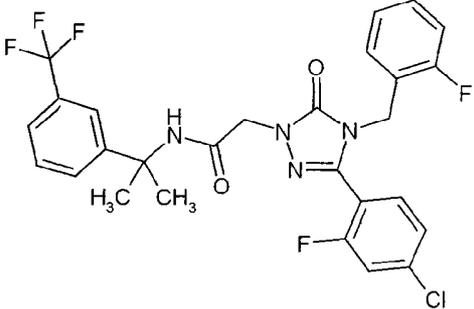
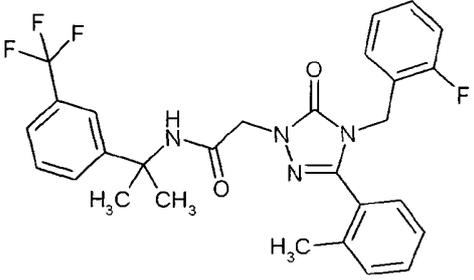
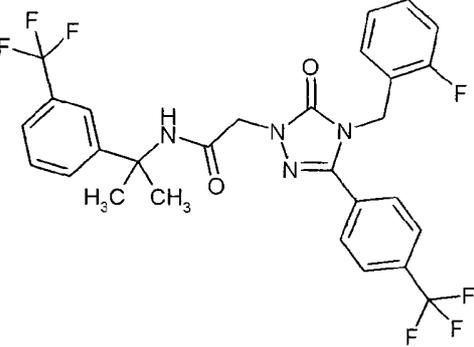
[1790]

实施例号	结构	原料; 产率	LC/MS: R_t [方法], m/z
217		141A; 87%	$R_t = 2.81 \text{ min}$ [8] $m/z = 531 (M+H)^+$

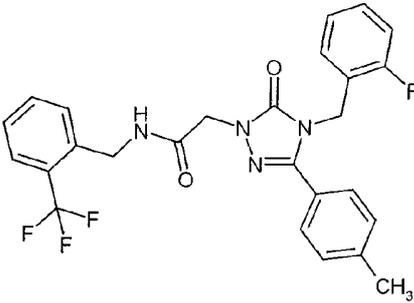
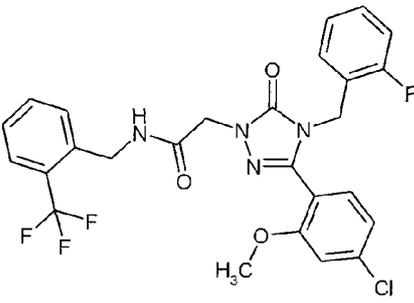
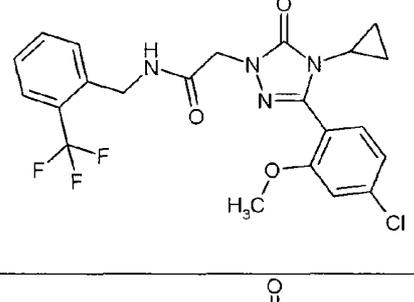
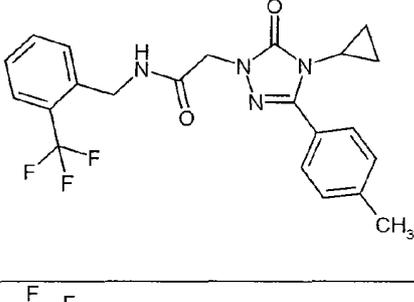
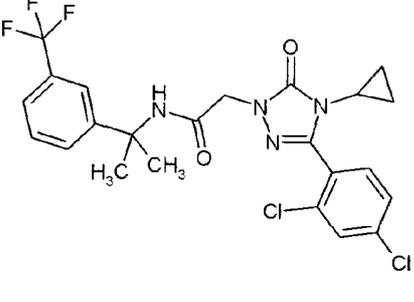
[1791]

实施例号	结构	原料; 产率	LC/MS: R_t [方法], m/z
218		141A; 71%	$R_t = 2.90$ min [8] $m/z = 527$ (M+H) ⁺
219		141A; 70%	$R_t = 2.58$ min [7] $m/z = 533$ (M+H) ⁺
220		141A; 78%	$R_t = 2.53$ min [7] $m/z = 549$ (M+H) ⁺
221		141A; 63%	$R_t = 2.58$ min [7] $m/z = 549$ (M+H) ⁺

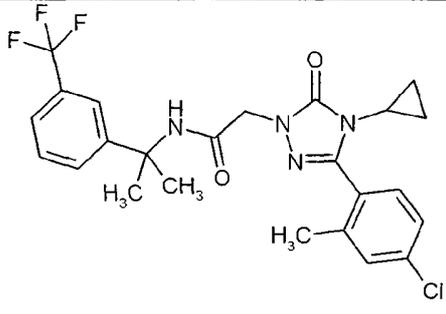
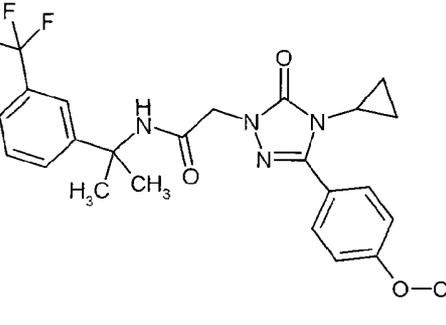
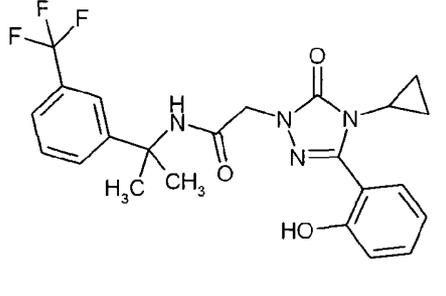
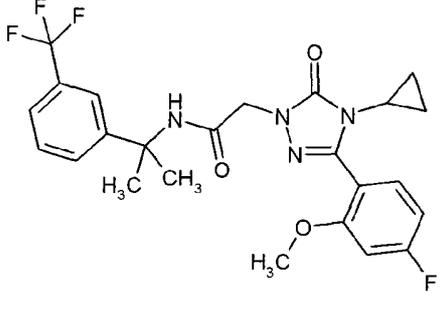
[1792]

实施例号	结构	原料; 产率	LC/MS: R _t [方法], m/z
222		141A; 77%	R _t = 2.66 min [8] m/z = 519 (M+H) ⁺
223		141A; 27%	R _t = 2.94 min [8] m/z = 565 (M+H) ⁺
224		141A; 63%	R _t = 2.85 min [8] m/z = 527 (M+H) ⁺
225		141A; 82%	R _t = 4.15 min [17] m/z = 581 (M+H) ⁺

[1793]

实施例号	结构	原料; 产率	LC/MS: R_t [方法], m/z
226		142A; 68%	$R_t = 2.45$ min [7] $m/z = 499$ (M+H) ⁺
227		142A; 68%	$R_t = 2.47$ min [7] $m/z = 549$ (M+H) ⁺
228		145A; 98%	$R_t = 2.39$ min [18] $m/z = 481$ (M+H) ⁺
229		145A; 66%	$R_t = 2.21$ min [7] $m/z = 431$ (M+H) ⁺
230		144A; 28%	$R_t = 2.63$ min [18] $m/z = 513$ (M+H) ⁺

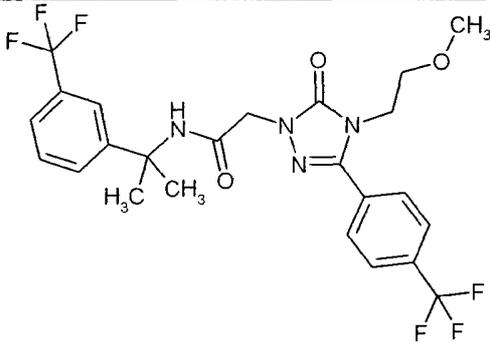
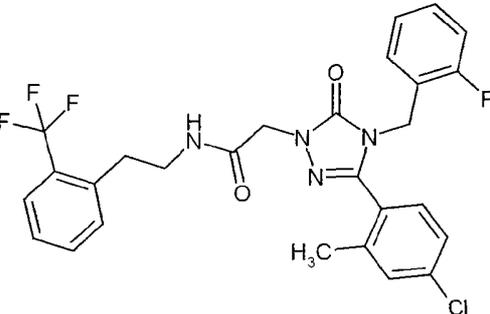
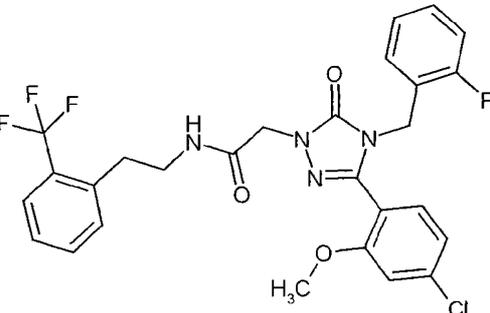
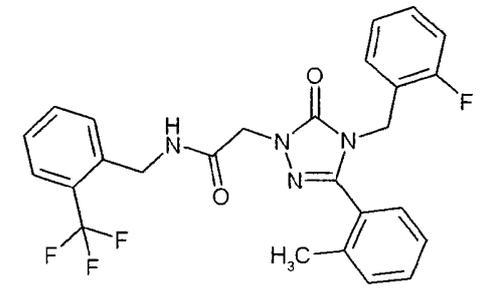
[1794]

实施例号	结构	原料; 产率	LC/MS: R_t [方法], m/z
231		144A; 80%	$R_t = 3.89$ min [17] $m/z = 493$ (M+H) ⁺
232		144A; 77%	$R_t = 2.26$ min [7] $m/z = 475$ (M+H) ⁺
233		144A; 52%	$R_t = 2.15$ min [7] $m/z = 461$ (M+H) ⁺
234		144A; 66%	$R_t = 2.42$ min [18] $m/z = 493$ (M+H) ⁺

[1795]

实施例号	结构	原料; 产率	LC/MS: R_t [方法], m/z
235		144A; 82%	$R_t = 2.56$ min [8] $m/z = 489$ (M+H) ⁺
236		144A; 25%	$R_t = 2.56$ min [18] $m/z = 497$ (M+H) ⁺
237		144A; 81%	$R_t = 3.70$ min [8] $m/z = 473$ (M+H) ⁺
238		143A; 42%	$R_t = 2.32$ min [7] $m/z = 483$ (M+H) ⁺
239		143A; 79%	$R_t = 2.17$ min [7] $m/z = 469$ (M+H) ⁺

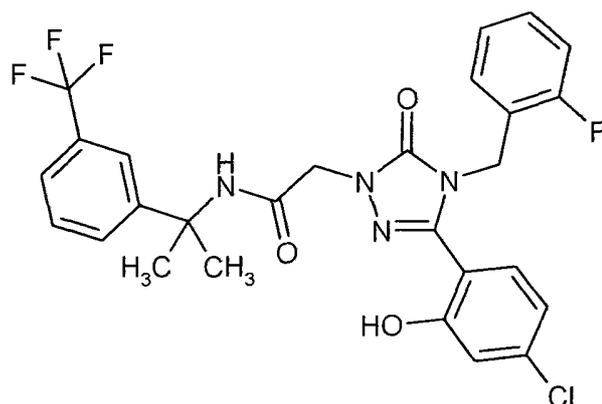
[1796]

实施例号	结构	原料; 产率	LC/MS: R_t [方法], m/z
240		143A; 74%	$R_t = 3.85$ min [17] $m/z = 531$ (M+H) ⁺
241		140A; 64%	$R_t = 2.68$ min [8] $m/z = 547$ (M+H) ⁺
242		140A; 67%	$R_t = 3.93$ min [17] $m/z = 563$ (M+H) ⁺
243		142A; 68%	$R_t = 2.61$ min [8] $m/z = 499$ (M+H) ⁺

[1797] 实施例 244

[1798] 2-[3-(4-氯-2-羟苯基)-4-(2-氟苄基)-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]-N-[1-甲基-1-(3-三氟甲基-苯基)乙基]-乙酰胺

[1799]



[1800] 在氩下, 41mg (71 μmol) 来自实施例 216 的化合物的溶液在 -20°C 下用 355 μl 三溴化硼在二氯甲烷 (355 μmol) 中的溶液处理。除去冷却浴并且反应混合物进一步地在 RT 下搅拌过夜。反应通过添加 750 μl 甲醇停止。在旋转蒸发器上除去挥发性组分并且残余物通过制备 HPLC 提纯 (方法 20)。获得 15mg (理论的 38%) 标题化合物。

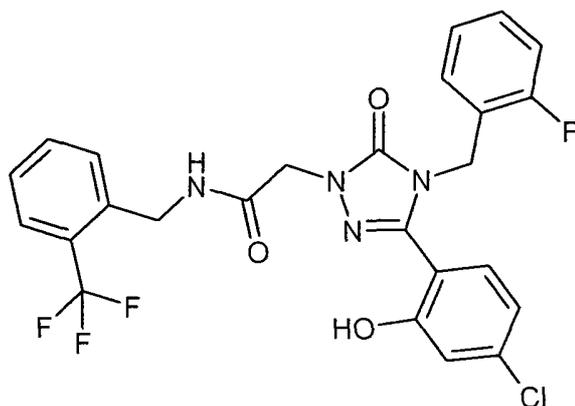
[1801] LC/MS [方法 8]: $R_t = 2.72\text{min}$; $m/z = 563 (M+H)^+$

[1802] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6): $\delta = 1.60 (s, 6H)$, $4.49 (s, 2H)$, $4.71 (s, 2H)$, $6.86 (dd, 1H)$, $6.96 (d, 1H)$, $6.96-7.07 (m, 4H)$, $7.23 (m, 1H)$, $7.49-7.56 (m, 2H)$, $7.52 (s, 1H)$, $7.58 (d, 1H)$, $8.52 (s, 1H)$, $10.89 (br. s, 1H)$.

[1803] 实施例 245

[1804] 2-[3-(4-氯-2-羟基苯基)-4-(2-氟苄基)-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]-N-[(2-三氟甲基-苯基)甲基]-乙酰胺

[1805]



[1806] 标题化合物通过相同的方法如实施例 244 描述, 从实施例 227 开始制备。

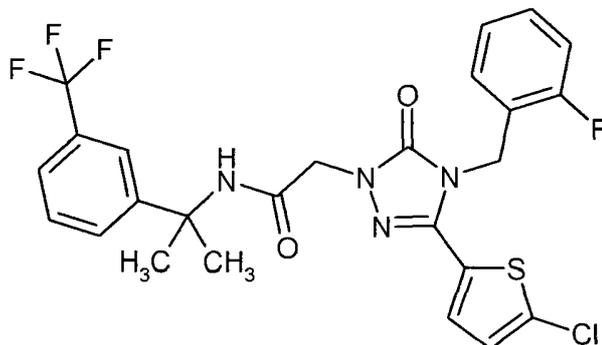
[1807] LC/MS [方法 7]: $R_t = 2.33\text{min}$; $m/z = 535 (M+H)^+$

[1808] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6): $\delta = 4.50 (d, 2H)$, $4.55 (s, 2H)$, $4.86 (s, 2H)$, $6.89 (dd, 1H)$, $6.98 (d, 1H)$, $7.02-7.10 (m, 3H)$, $7.12 (d, 1H)$, $7.25 (m, 1H)$, $7.49 (t, 1H)$, $7.59 (d, 1H)$, $7.65 (t, 1H)$, $7.72 (d, 1H)$, $8.54 (t, 1H)$, $10.90 (br. s, 1H)$.

[1809] 实施例 246

[1810] 2-[3-(5-氯噻吩-2-基)-4-(2-氟苄基)-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三

唑-1-基]-N-[1-甲基-1-(3-三氟甲基-苯基)乙基]-乙酰胺
[1811]



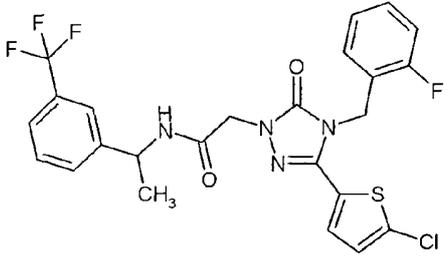
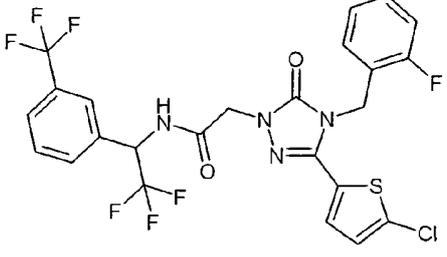
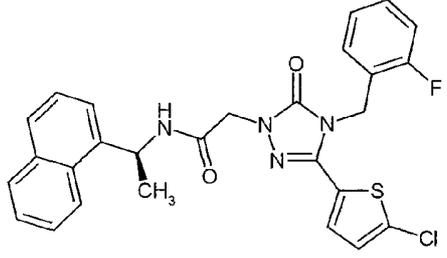
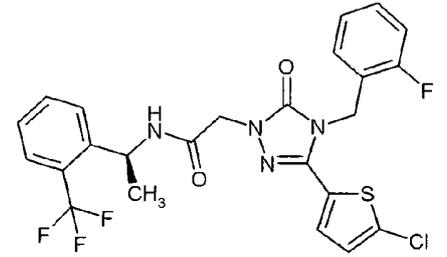
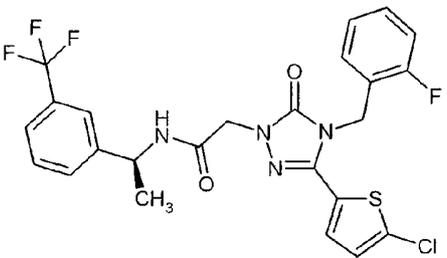
[1812] 在4ml DMF中放入来自实施例 154A 的羧酸 (150mg, 0.41mmol) 和 1-甲基-1-(3-三氟甲基-苯基)乙胺 (实施例 1A, 91.2mg, 0.45mmol) 并且在 RT 下用 66.1mg (0.49mmol) HOBt 处理。10 分钟后, 添加 101.6mg (0.53mmol) EDC 并且混合物在 RT 下搅拌过夜。之后用水和乙酸乙酯处理。分离相, 并且含水相用乙酸乙酯提取。合并的有机相用水, 之后用饱和氯化钠溶液洗涤, 通过滤过 Extrelut 滤芯干燥并且在旋转蒸发器上除去挥发性组分。残余物通过在硅胶上色谱分离提纯 (Biotage 滤芯 25M, 洗脱液: 环己烷 / 乙酸乙酯 1 : 1)。因此获得 192mg (理论的 85%) 标题化合物。

[1813] LC/MS [方法 8]: $R_t = 2.92\text{min}$; $m/z = 553 (M+H)^+$

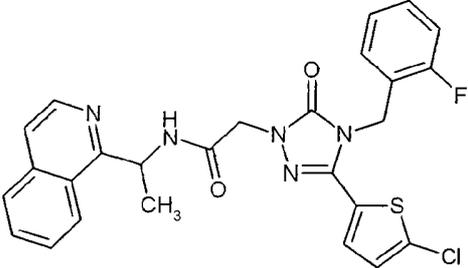
[1814] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6): $\delta = 1.72 (s, 6H), 4.53 (s, 2H), 5.15 (s, 2H), 6.63 (s, 1H), 6.86 (d, 1H), 6.94 (d, 1H), 7.04-7.11 (m, 3H), 7.30 (m, 1H), 7.43 (t, 1H), 7.49 (d, 1H), 7.58 (d, 1H), 7.59 (s, 1H)$.

[1815] 相同地制备在下表中的化合物。这里使用的胺可商购。

[1816]

实施例号	结构	原料; 产率	LC/MS: R_t [方法], m/z 或 R_f 值
247		154A; 86%	$R_t = 2.86$ min [8] $m/z = 539$ (M+H) ⁺
248		154A; 87%	$R_t = 3.00$ min [8] $m/z = 593$ (M+H) ⁺
249		154A; 56%	$R_t = 2.67$ min [7] $m/z = 521$ (M+H) ⁺
250		154A; 98%	$R_f = 0.17$ (环己烷/EA 1:1) MS [DCI]: $m/z = 556$ (M+NH ₄) ⁺
251		154A; 96%	$R_f = 0.18$ (环己烷/EA 1:1) MS [ESIpos]: $m/z = 539$ (M+H) ⁺

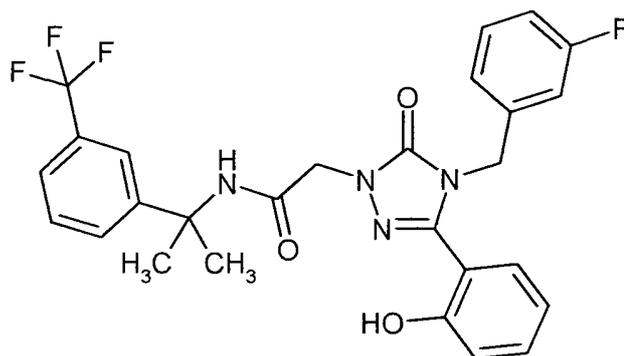
[1817]

实施例号	结构	原料; 产率	LC/MS: R _t [方法], m/z 或 R _f 值
252		154A; 94%	R _f = 0.09 (环己烷/EA 1:1) MS [ESIpos]: m/z = 522 (M+H) ⁺

[1818] 实施例 253

[1819] 2-[4-(3-氟苄基)-3-(2-羟基苯基)-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]-N-[1-甲基-1-(3-三氟甲基-苯基)乙基]-乙酰胺

[1820]



[1821] 在 1ml DMF 中放入来自实施例 150A 的羧酸 (50mg, 0.15mmol) 和 HOBT (35.4mg, 0.26mmol) 并在 RT 下用 50.3mg (0.26mmol) EDC 处理。20 分钟后, 添加 1-甲基-1-(3-三氟甲基-苯基)乙胺 (实施例 1A, 44.4mg, 0.22mmol) 并且混合物在 RT 下搅拌过夜。反应混合物之后直接通过制备 HPLC 分离 (方法 20)。获得 24mg (理论的 31%) 标题化合物。

[1822] LC/MS [方法 17]: R_t = 3.68min; m/z = 529 (M+H)⁺

[1823] ¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ = 1.59 (s, 6H), 4.48 (s, 2H), 4.78 (s, 2H), 6.72 (d, 1H), 6.76 (d, 1H), 6.82 (t, 1H), 6.94-7.03 (m, 2H), 7.08 (dd, 1H), 7.23 (dt, 1H), 7.33 (dt, 1H), 7.48-7.56 (m, 2H), 7.63 (s, 1H), 7.67 (d, 1H), 8.53 (s, 1H), 10.33 (s, 1H).

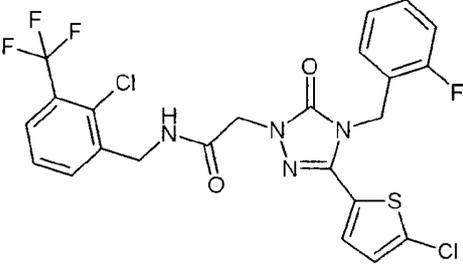
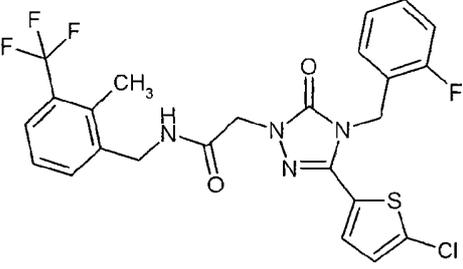
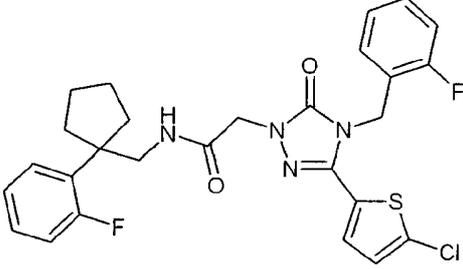
[1824] 后处理备选方案:

[1825] 反应结束, 溶液直接通过制备 HPLC 分离 (方法 20) 之前, 反应混合物可以用 1N 盐酸 (每 mmol 使用的羧酸 2-8ml) 处理。对于较大的量 (使用的羧酸 > 0.4mmol), 粗产物通过制备 HPLC 提纯之前进行提取后处理, 例如在实施例 246 中描述的。

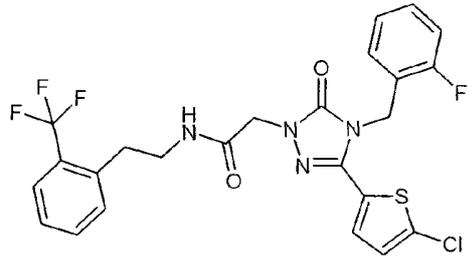
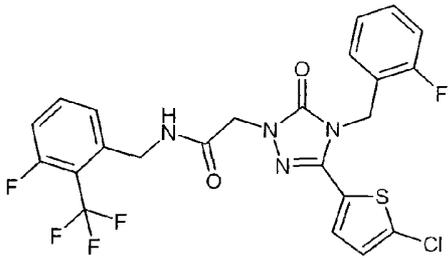
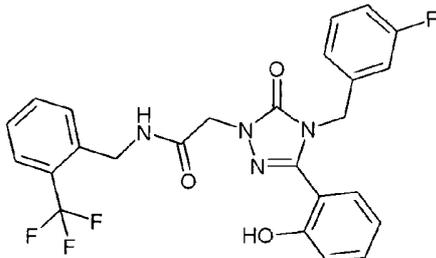
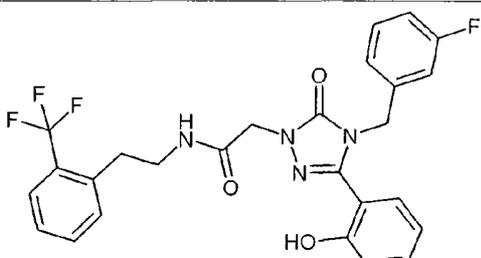
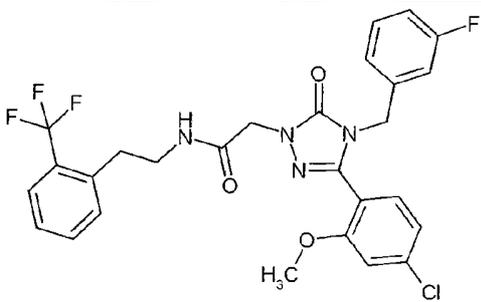
[1826] 类似于实施例 253, 制备在下表中的化合物。除非另有说明, 胺原料可商购。当胺原料用作盐 (盐酸盐或者三氟醋酸盐) 时, 向反应混合物中添加 1 当量 N, N-二异丙基乙

胺。

[1827]

实施例号	结构	原料; 产率	LC/MS: R _t [方法], m/z
254		154A + 170A; 39%	R _t = 2.66 min [7] m/z = 559 (M+H) ⁺
255		154A + 171A; 75%	R _t = 2.65 min [7] m/z = 539 (M+H) ⁺
256		154A; 96%	R _t = 2.80 min [7] m/z = 543 (M+H) ⁺

[1828]

实施例号	结构	原料; 产率	LC/MS: R_t [方法], m/z
257		154A; 91%	$R_t = 2.60$ min [7] $m/z = 539$ (M+H) ⁺
258		154A + 160A; 98%	$R_t = 2.56$ min [7] $m/z = 534$ (M+H) ⁺
259		150A; 66%	$R_t = 3.31$ min [19] $m/z = 501$ (M+H) ⁺
260		150A; 61%	$R_t = 3.37$ min [19] $m/z = 515$ (M+H) ⁺
261		148A; 81%	$R_t = 3.76$ min [19] $m/z = 563$ (M+H) ⁺

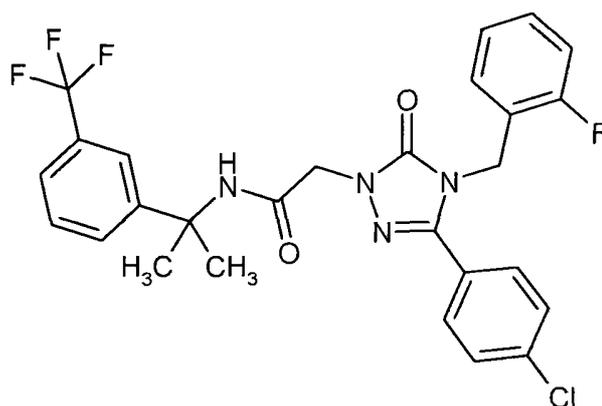
[1829]

实施例号	结构	原料; 产率	LC/MS: R_t [方法], m/z
262		148A + 1A; 83%	$R_t = 4.06 \text{ min [17]}$ $m/z = 577 (M+H)^+$

[1830] 实施例 263

[1831] 2-[3-(4-氯苯基)-4-(2-氟苄基)-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]-N-[1-甲基-1-(3-三氟甲基-苯基)乙基]-乙酰胺

[1832]



[1833] 100mg (0.36mmol) 来自实施例 133A 的化合物, 108.6mg (0.36mmol) 来自实施例 40A 的化合物和 98.8mg (0.72mmol) 碳酸钾在回流温度下在 2.7ml 乙腈中搅拌过夜。冷却后, 混合物用水稀释并且用乙酸乙酯提取三次。合并的有机相通过硫酸钠干燥并且在旋转蒸发器上除去挥发性组分。残余物在高度真空下干燥。获得 192mg (理论的 98%) 标题化合物。

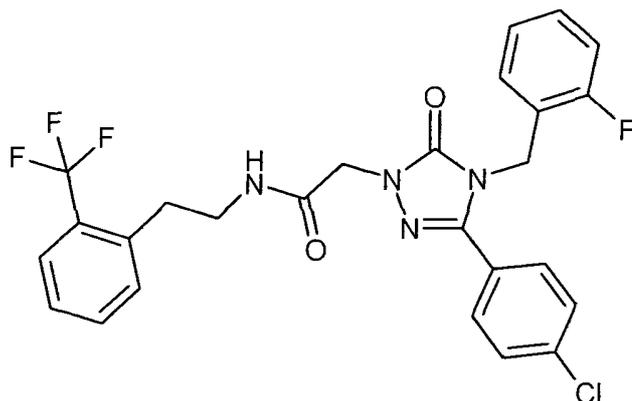
[1834] LC/MS [方法 7]: $R_t = 2.70 \text{ min}$; $m/z = 547 (M+H)^+$

[1835] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): $\delta = 1.60 (s, 6H), 4.52 (s, 2H), 5.00 (s, 2H), 6.98-7.16 (m, 3H), 7.25-7.32 (m, 1H), 7.48-7.56 (m, 6H), 7.62 (s, 1H), 7.67 (d, 1H), 8.58 (s, 1H)$.

[1836] 实施例 264

[1837] 2-[3-(4-氯苯基)-4-(2-氟苄基)-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]-N-[2-(2-三氟甲基-苯基)乙基]-乙酰胺

[1838]



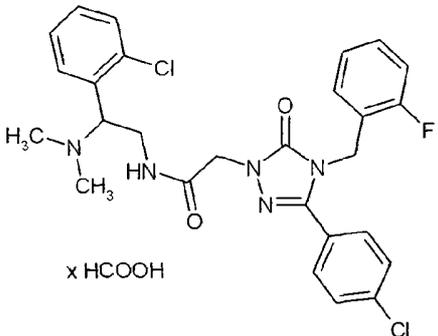
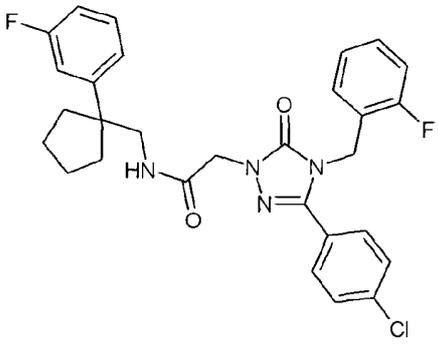
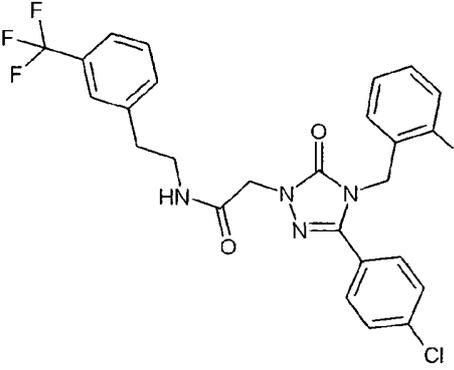
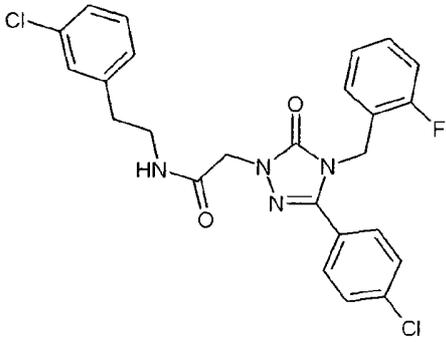
[1839] 在 0.86ml DMF 中放入来自实施例 156A 的羧酸 (60mg, 0.14mmol) 和 HOBt (27.0mg, 0.20mmol) 并在 RT 下用 38.2mg (0.20mmol) EDC 处理。20 分钟后, 添加 27mg 2-(2-三氟甲基-苯基) 乙胺 (0.14mmol) 并且混合物在 RT 下搅拌过夜。反应混合物之后直接通过制备 HPLC 分离 (方法 20)。获得 69mg (理论的 91%) 标题化合物。

[1840] LC/MS [方法 7]: $R_t = 2.57\text{min}$; $m/z = 533 (M+H)^+$

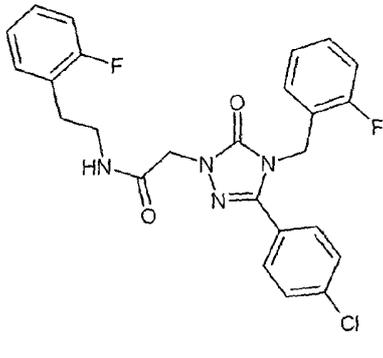
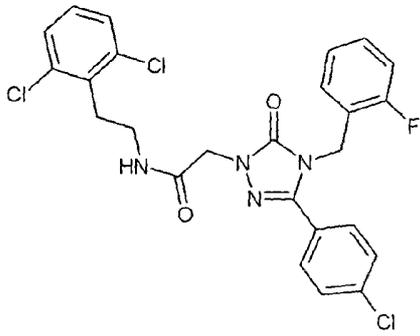
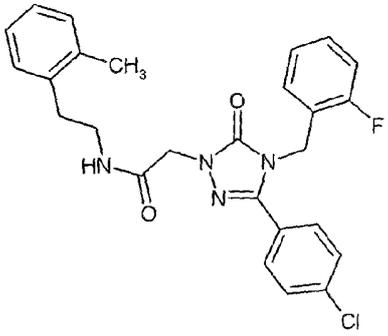
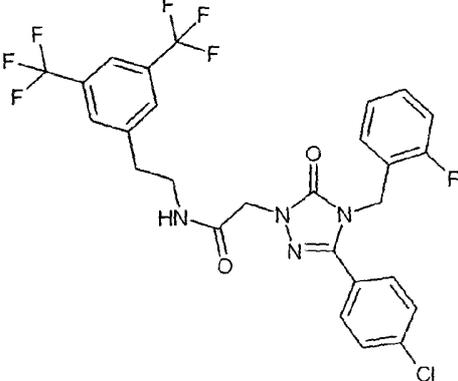
[1841] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6): $\delta = 2.92 (t, 2H), 3.35 (q, 2H), 4.44 (s, 2H), 5.03 (s, 2H), 7.06-7.19 (m, 3H), 7.28-7.35 (m, 1H), 7.43 (t, 1H), 7.49 (d, 1H), 7.60 (t, 1H), 7.68 (d, 1H), 8.32 (t, 1H)$.

[1842] 相同地制备在下表中的化合物。除非另有说明, 胺原料可商购。如果胺原料用作盐 (盐酸盐或者三氟醋酸盐) 时, 向反应混合物中添加 1 当量的 N, N-二异丙基乙胺。

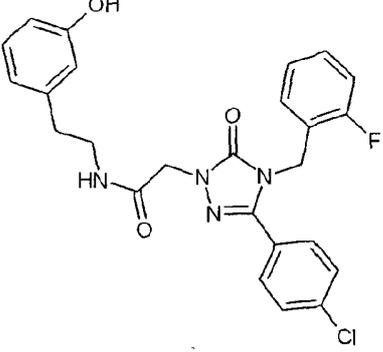
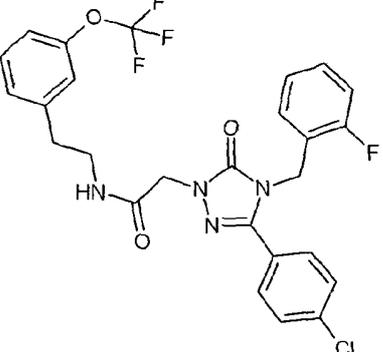
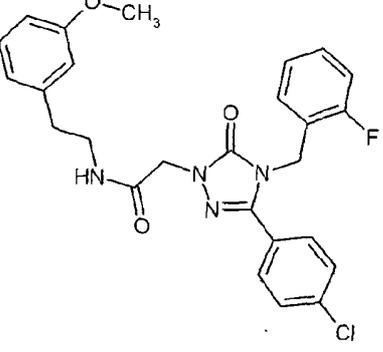
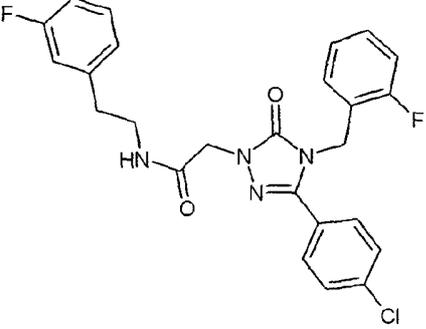
[1843]

实施例号	结构	原料; 产率	LC/MS: R _t [方法], m/z
265	 <p>x HCOOH</p>	156A; 60%	R _t = 1.63 min [8] m/z = 542 (M+H) ⁺
266		156A; 85%	R _t = 2.93 min [8] m/z = 537 (M+H) ⁺
267		156A; 79%	R _t = 3.79 min [17] m/z = 533 (M+H) ⁺
268		156A; 81%	R _t = 3.90 min [17] m/z = 499 (M+H) ⁺

[1844]

实施例号	结构	原料; 产率	LC/MS: R_t [方法], m/z
269		156A; 80%	$R_t = 3.76$ min [17] $m/z = 483$ (M+H) ⁺
270		156A; 66%	$R_t = 3.98$ min [17] $m/z = 533$ (M+H) ⁺
271		156A; 79%	$R_t = 3.68$ min [17] $m/z = 479$ (M+H) ⁺
272		156A; 90%	$R_t = 4.02$ min [17] $m/z = 601$ (M+H) ⁺

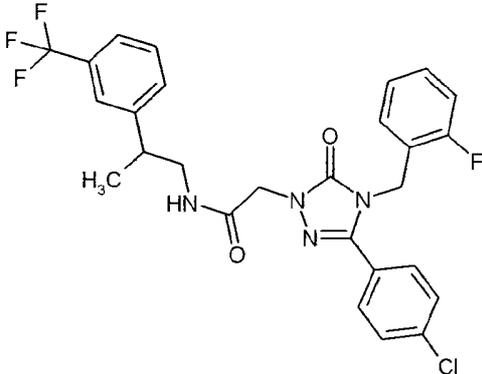
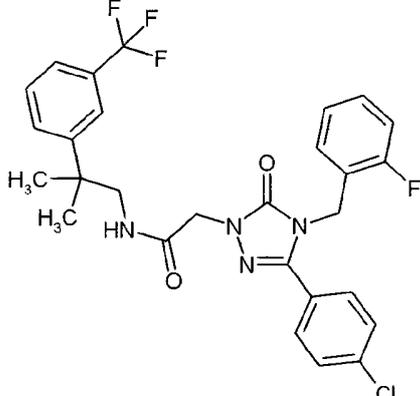
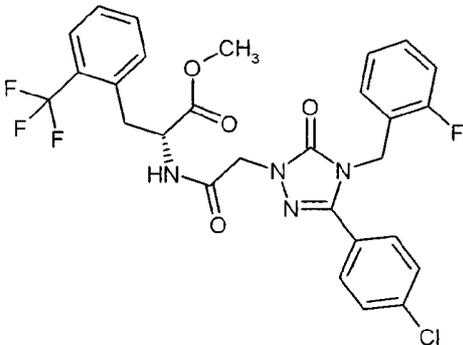
[1845]

实施例号	结构	原料; 产率	LC/MS: R _t [方法], m/z
273		156A; 97%	R _t = 2.34 min [8] m/z = 481 (M+H) ⁺
274		156A; 72%	R _t = 2.81 min [8] m/z = 549 (M+H) ⁺
275		156A; 93%	R _t = 3.56 min [19] m/z = 495 (M+H) ⁺
276		156A; 83%	R _t = 3.60 min [19] m/z = 483 (M+H) ⁺

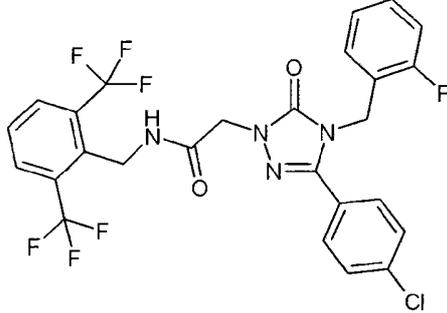
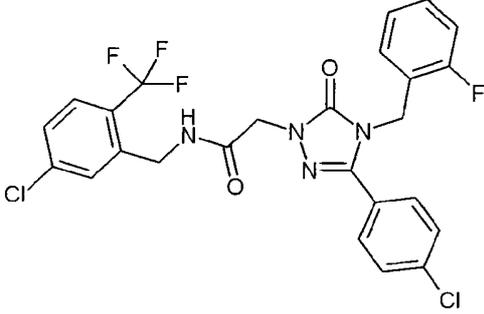
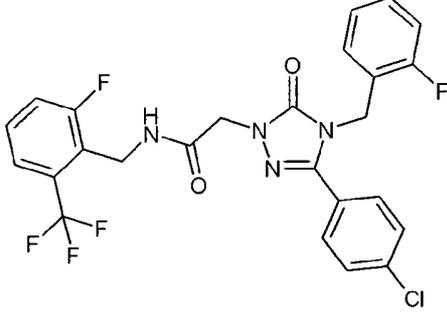
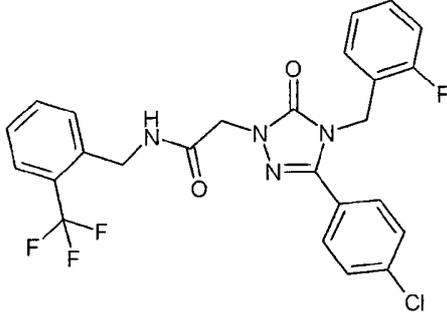
[1846]

实施例号	结构	原料; 产率	LC/MS: R_t [方法], m/z
277		156A; 93%	$R_t = 4.04$ min [17] $m/z = 533$ (M+H) ⁺
278		156A; 100%	$R_t = 3.70$ min [19] $m/z = 517$ (M+H) ⁺
279		156A; 97%	$R_t = 3.81$ min [17] $m/z = 495$ (M+H) ⁺
280		156A; 94%	$R_t = 2.77$ min [8] $m/z = 499$ (M+H) ⁺

[1847]

实施例号	结构	原料; 产率	LC/MS: R_t [方法], m/z
285		156A + 168A; 70%	$R_t = 2.91$ min [8] $m/z = 547$ (M+H) ⁺
286		156A + 164A; 91%	$R_t = 3.00$ min [8] $m/z = 561$ (M+H) ⁺
287	 <p data-bbox="427 1592 791 1630">(R enantiomer 对映异构体)</p>	156A; 63%	$R_t = 4.01$ min [17] $m/z = 591$ (M+H) ⁺

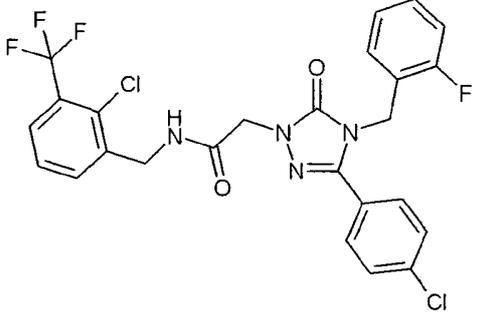
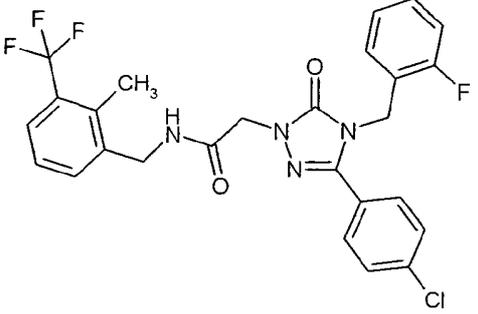
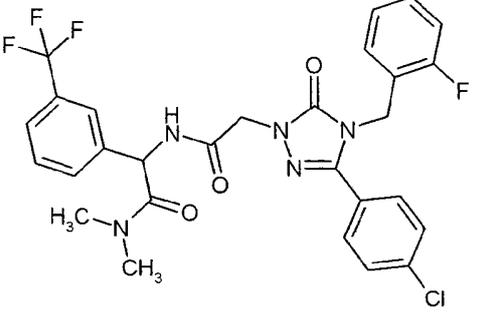
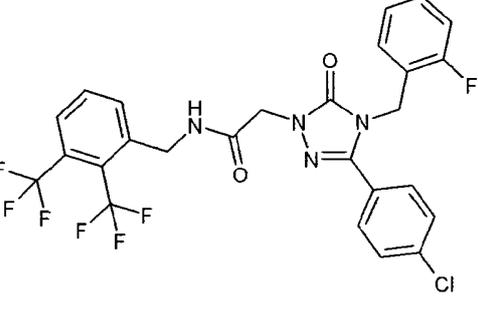
[1849]

实施例号	结构	原料; 产率	LC/MS: R_t [方法], m/z
288		156A + 158A; 72%	$R_t = 2.58$ min [7] $m/z = 587$ (M+H) ⁺
289		156A + 157A; 70%	$R_t = 2.66$ min [7] $m/z = 553$ (M+H) ⁺
290		156A + 159A; 82%	$R_t = 2.48$ min [7] $m/z = 537$ (M+H) ⁺
291		156A; 87%	$R_t = 2.53$ min [7] $m/z = 519$ (M+H) ⁺

[1850]

实施例号	结构	原料; 产率	LC/MS: R_t [方法], m/z
292		156A + 160A; 81%	$R_t = 3.91$ min [17] $m/z = 537$ (M+H) ⁺
293		156A + 172A; 73%	$R_t = 2.77$ min [8] $m/z = 577$ (M+H) ⁺
294		156A; 81%	$R_t = 3.70$ min [17] $m/z = 469$ (M+H) ⁺
295		156A; 86%	$R_t = 2.67$ min [8] $m/z = 483$ (M+H) ⁺

[1851]

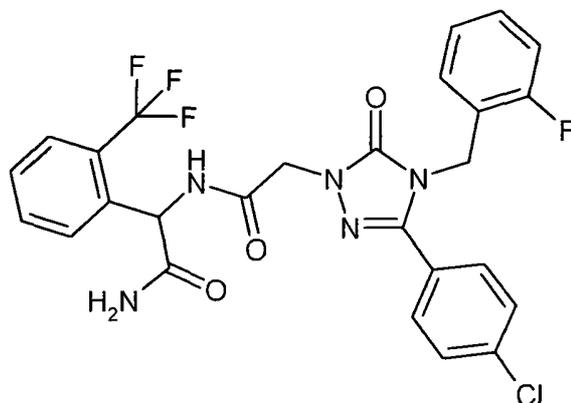
实施例号	结构	原料; 产率	LC/MS: R_t [方法], m/z
296		156A + 170A; 68%	$R_t = 4.03$ min [17] $m/z = 553$ (M+H) ⁺
297		156A + 171A; 79%	$R_t = 3.84$ min [19] $m/z = 533$ (M+H) ⁺
298		156A + 175A; 81%	$R_t = 3.70$ min [17] $m/z = 469$ (M+H) ⁺
299		156A + 161A; 86%	$R_t = 2.93$ min [8] $m/z = 587$ (M+H) ⁺

[1852] 实施例 300

[1853] N-[[3-(4-氯苯基)-4-(2-氟苄基)-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]乙酰基]-(2-三氟甲基)-D-苯基丙氨酸

[1854]

苄基)-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]-乙酰胺
[1864]



[1865] 在 RT 下 200mg 来自实施例 293 的化合物 (347 μ mol) 在 36ml 甲醇中用 3.47ml 1N 氢氧化锂水溶液搅拌 2 小时。接下来混合物用 1N 盐酸调节到 pH 2。在旋转蒸发器上除去甲醇,并且残余的混合物用水稀释并且用乙酸乙酯提取三次。合并的有机相通过硫酸钠干燥并且在旋转蒸发器上除去挥发性组分。因此获得的羧酸在高度真空下干燥 [定量产率, LC/MS [方法 17] : $R_t = 3.67\text{min}$; $m/z = 563(M+H)^+$]。

[1866] 在 0.9ml DMF 中放入 23mg (41 μ mol) 以上获得的羧酸和 10mg HOBt (74 μ mol) 并在 RT 下用 14mg (74 μ mol) EDC 处理。20 分钟后,添加氨水溶液 (32%, 1.09g, 20mmol) 并且混合物在 RT 下搅拌过夜。添加 1ml 1N 盐酸后,混合物直接通过制备 HPLC 分离 (方法 20)。获得 13mg (理论的 57%) 标题化合物。

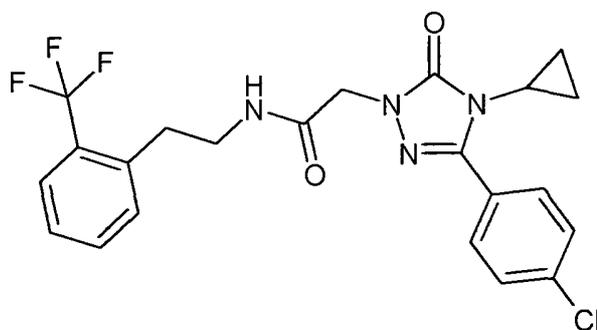
[1867] LC/MS [方法 22] : $R_t = 1.94\text{min}$; $m/z = 562(M+H)^+$

[1868] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) : $\delta = 4.50$ (d, 1H), 4.68 (d, 1H), 5.02 (s, 2H), 5.66 (d, 1H), 7.01-7.18 (m, 3H), 7.27-7.34 (m, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.52 (s, 4H), 7.54 (t, 1H), 7.64 (d, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.69-7.75 (m, 2H), 9.04 (d, 1H)。

[1869] 实施例 303

[1870] 2-[3-(4-氯苯基)-4-(环丙基)-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]-N-[2-(2-三氟甲基-苯基)乙基]-乙酰胺

[1871]



[1872] 在 3ml DMF 中放入来自实施例 88A 的羧酸 (50mg, 0.14mmol) 和 HOBt (35mg, 0.26mmol) 并在 RT 下用 49mg (0.26mmol) EDC 处理。20 分钟后,添加 41mg 2-(2-三氟甲基-苯

基) 乙胺 (0.21mmol) 并且混合物在 RT 下搅拌过夜。添加 1ml 1N 盐酸后, 混合物直接通过制备 HPLC 分离 (方法 20)。获得 51mg (理论的 77%) 标题化合物。

[1873] LC/MS [方法 19]: $R_t = 3.50\text{min}$; $m/z = 465 (M+H)^+$

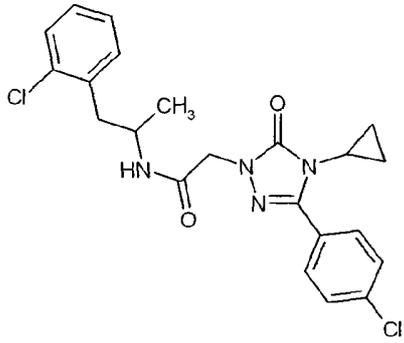
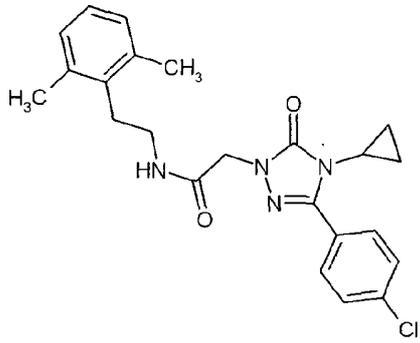
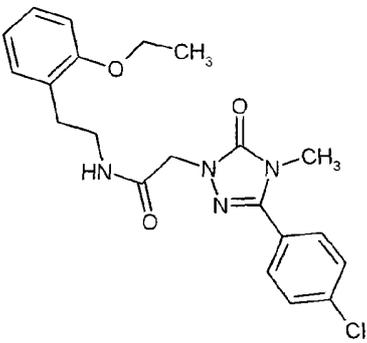
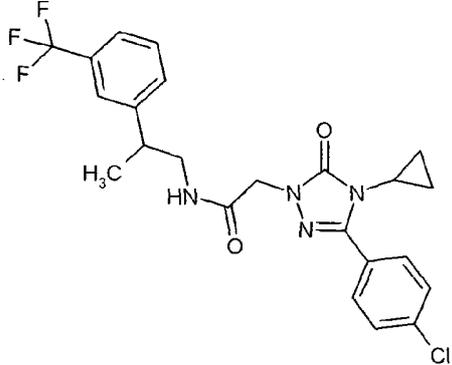
[1874] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6): $\delta = 0.56-0.63$ (m, 2H), 0.87-0.94 (m, 2H), 2.89 (t, 2H), 3.17 (m, 1H), 3.30-3.37 (m, 2H), 4.33 (s, 2H), 7.43 (t, 1H), 7.47 (d, 1H), 7.57-7.64 (m, 3H), 7.68 (d, 1H), 7.81 (d, 2H), 8.25 (t, 1H).

[1875] 相同地制备在下表中的化合物。除非另有说明, 胺原料可商购。如果胺原料用作盐 (盐酸盐或者三氟醋酸盐) 时, 向反应混合物中添加 1 当量的 N, N-二异丙基乙胺。

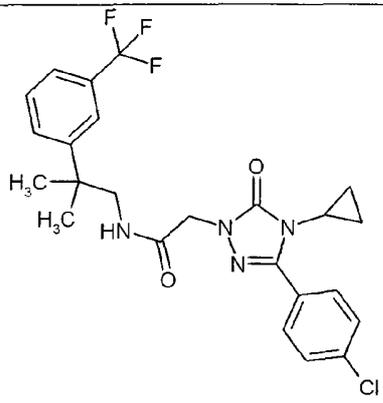
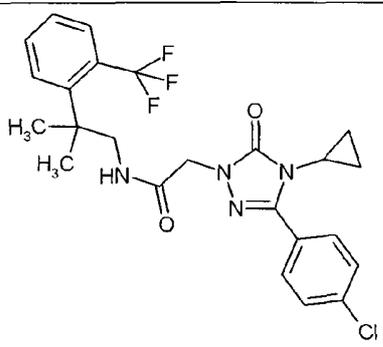
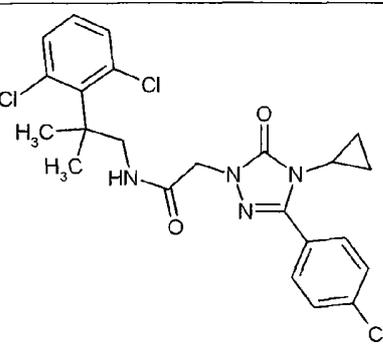
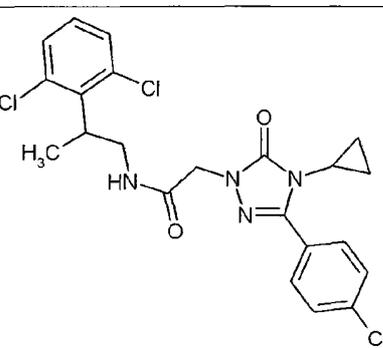
[1876]

实施例号	结构	原料; 产率	LC/MS: R_t [方法], m/z
304		88A; 98%	$R_t = 2.75$ min [8] $m/z = 469$ (M+H) ⁺
305		88A; 91%	$R_t = 2.74$ min [8] $m/z = 469$ (M+H) ⁺
306		88A; 89%	$R_t = 2.47$ min [8] $m/z = 431$ (M+H) ⁺
307		88A; 71%	$R_t = 2.56$ min [8] $m/z = 467$ (M+H) ⁺

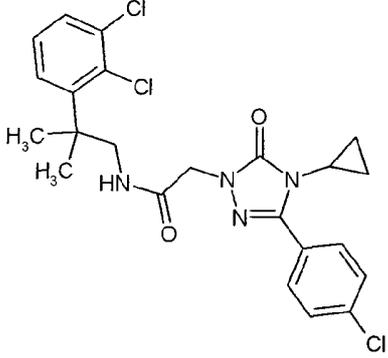
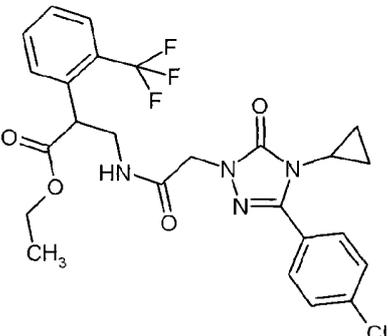
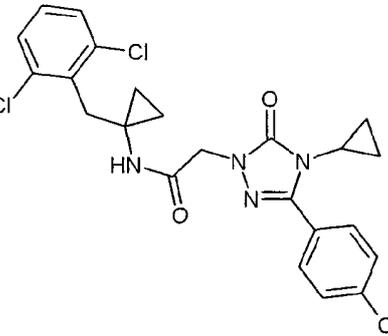
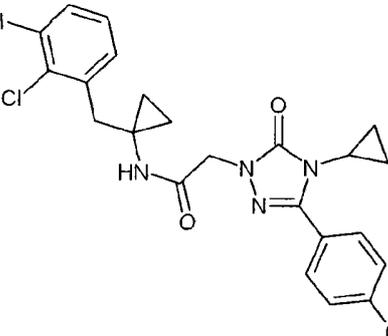
[1877]

实施例号	结构	原料; 产率	LC/MS: R _t [方法], m/z
308		88A; 97%	R _t = 3.62 min [17] m/z = 445 (M+H) ⁺
309		88A; 74%	R _t = 3.51 min [19] m/z = 425 (M+H) ⁺
310		88A; 78%	R _t = 2.53 min [8] m/z = 441 (M+H) ⁺
311		88A + 168A; 74%	R _t = 3.76 min [17] m/z = 479 (M+H) ⁺

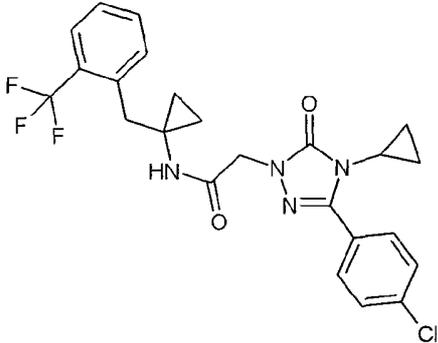
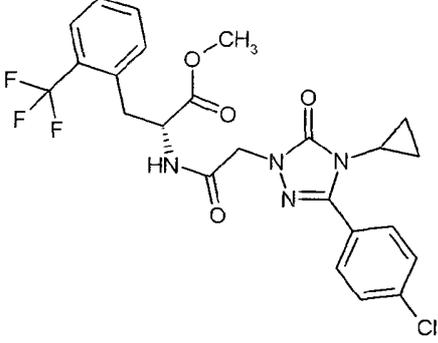
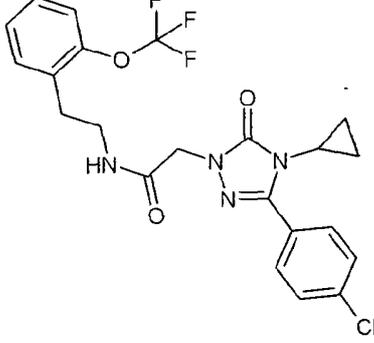
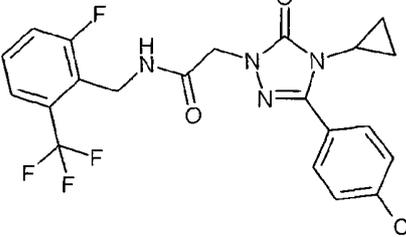
[1878]

实施例号	结构	原料; 产率	LC/MS: R _t [方法], m/z
312		88A + 164A; 85%	R _t = 3.88 min [17] m/z = 493 (M+H) ⁺
313		88A + 166A; 79%	R _t = 3.86 min [17] m/z = 493 (M+H) ⁺
314		88A + 191A; 74%	R _t = 3.76 min [19] m/z = 493 (M+H) ⁺
315		88A + 192A; 83%	R _t = 3.60 min [19] m/z = 479 (M+H) ⁺

[1879]

实施例号	结构	原料; 产率	LC/MS: R_t [方法], m/z
316		88A + 190A; 95%	$R_t = 2.42$ min [23] $m/z = 493$ (M+H) ⁺
317		88A + 194A; 79%	$R_t = 3.63$ min [8] $m/z = 537$ (M+H) ⁺
318		88A + 198A; 64%	$R_t = 3.72$ min [17] $m/z = 491$ (M+H) ⁺
319		88A + 197A; 90%	$R_t = 2.29$ min [23] $m/z = 491$ (M+H) ⁺

[1880]

实施例号	结构	原料; 产率	LC/MS: R _t [方法], m/z
320		88A + 162A; 68%	R _t = 2.60 min [8] m/z = 491 (M+H) ⁺
321	 <p data-bbox="491 1115 703 1151">(R 对映异构体)</p>	88A; 69%	R _t = 3.50 min [19] m/z = 523(M+H) ⁺
322		88A; 80%	R _t = 2.59 min [8] m/z = 481(M+H) ⁺
323		88A + 159A; 85%	R _t = 3.37 min [19] m/z = 469 (M+H) ⁺

[1881]

实施例号	结构	原料; 产率	LC/MS: R_t [方法], m/z
324		88A + 170A; 47%	$R_t = 3.70$ min [17] $m/z = 485$ (M+H) ⁺
325		88A + 171A; 72%	$R_t = 3.69$ min [17] $m/z = 465$ (M+H) ⁺
326		88A + 160A; 82%	$R_t = 3.58$ min [17] $m/z = 469$ (M+H) ⁺
327		88A + 172A; 81%	$R_t = 3.58$ min [17] $m/z = 509$ (M+H) ⁺
328		88A + 161A; 88%	$R_t = 3.79$ min [17] $m/z = 519$ (M+H) ⁺

[1882]

实施例号	结构	原料; 产率	LC/MS: R_t [方法], m/z
329		88A + 200A; 88%	$R_t = 2.74$ min [8] m/z = 533 (M+H) ⁺
330		88A + 175A; 84%	$R_t = 3.37$ min [19] m/z = 522 (M+H) ⁺
331		88A + 177A; 73%	$R_t = 2.47$ min [8] m/z = 564 (M+H) ⁺
332		88A + 178A; 79%	$R_t = 2.19$ min [23] m/z = 548 (M+H) ⁺
333		88A + 179A; 55%	$R_t = 1.99$ min [23] m/z = 508 (M+H) ⁺

[1883]

实施例号	结构	原料; 产率	LC/MS: R_t [方法], m/z
334		88A + 180A; 91%	$R_t = 2.08$ min [23] $m/z = 534$ (M+H) ⁺
335		88A + 181A; 91%	$R_t = 2.54$ min [8] $m/z = 534$ (M+H) ⁺
336		88A + 184A; 81%	$R_t = 1.92$ min [22] $m/z = 494$ (M+H) ⁺
337		88A + 185A; 29%	$R_t = 1.66$ min [22] $m/z = 494$ (M+H) ⁺
338		88A + 182A; 64%	$R_t = 1.93$ min [23] $m/z = 548$ (M+H) ⁺

[1884]

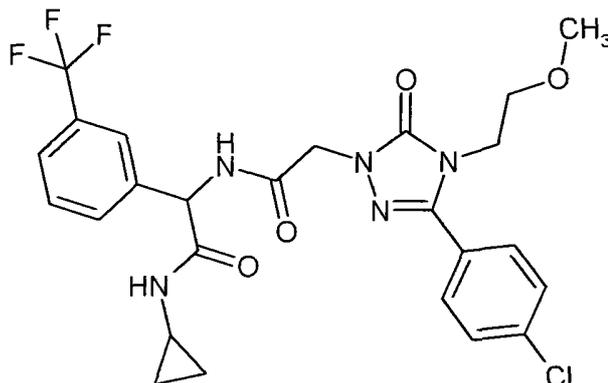
[1888] 通过在实施例 303 中描述的方法,由来自实施例 88A 的羧酸和 2-(2-氯苯基)-3-羟基丙胺 [制备:参见 Arch. Pharm. 301,750(1968)] 以 83% 的产率获得标题化合物。

[1889] LC/MS[方法 19]: $R_t = 2.99\text{min}$; $m/z = 461(M+H)^+$.

[1890] 实施例 343

[1891] 2-({[3-(4-氯苯基)-4-(2-甲氧基乙基)-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]乙酰基}氨基)-N-环丙基-2-[3-(三氟甲基)苯基]-乙酰胺

[1892]



[1893] 在 1.7ml DMF 中放入来自实施例 90A 的羧酸 (25mg, 81 μmol) 和 HOBt (20mg, 145 μmol) 并在 RT 下用 28mg (145 μmol) EDC 处理。20 分钟后,添加 36mg (97 μmol) 来自实施例 181A 的三氟醋酸胺和 28 μl (161 μmol) N,N-二异丙基乙基胺并且混合物在 RT 下搅拌过夜。添加 1ml 1N 盐酸后,混合物直接通过制备 HPLC 分离 (方法 20)。获得 30mg (理论的 67%) 标题化合物。

[1894] LC/MS[方法 23]: $R_t = 2.09\text{min}$; $m/z = 552(M+H)^+$

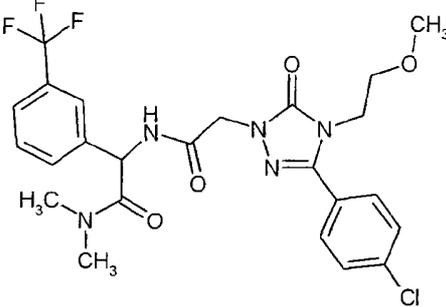
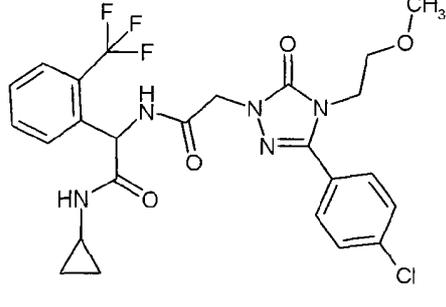
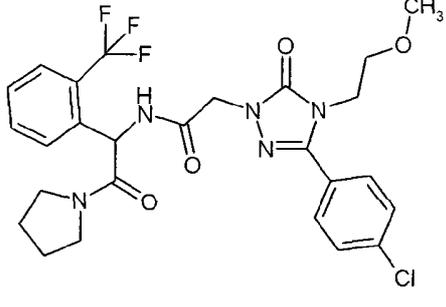
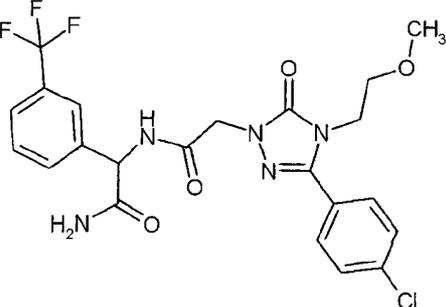
[1895] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6): $\delta = 0.27-0.35$ (m, 1H), 0.39-0.47 (m, 1H), 0.56-0.70 (m, 2H), 2.58-2.66 (m, 1H), 3.11 (s, 3H), 3.46 (t, 2H), 3.87 (t, 2H), 4.57 (m[AB], 2H), 5.48 (d, 1H), 7.57-7.63 (m, 3H), 7.65-7.73 (m, 4H), 7.76 (s, 1H), 8.53 (d, 1H), 9.05 (d, 1H).

[1896] 相同地在下表中的化合物制备。除非另有说明,胺原料可商购。

[1897]

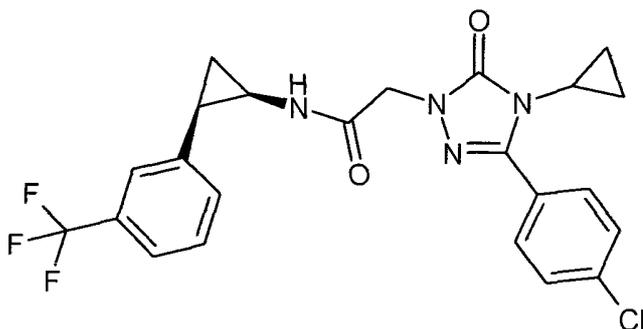
实施例号	结构	原料; 产率	LC/MS: R_t [方法], m/z
344		90A + 180A; 86%	$R_t = 2.07$ min [23] $m/z = 552$ (M+H) ⁺
345		90A + 179A; 37%	$R_t = 1.98$ min [23] $m/z = 526$ (M+H) ⁺
346		90A + 178A; 52%	$R_t = 3.46$ min [19] $m/z = 566$ (M+H) ⁺
347		90A + 177A; 60%	$R_t = 2.46$ min [8] $m/z = 582$ (M+H) ⁺

[1898]

实施例号	结构	原料; 产率	LC/MS: R _t [方法], m/z
348		90A + 175A; 99%	R _t = 2.43 min [8] m/z = 540 (M+H) ⁺
349		90A + 183A; 72%	R _t = 1.99 min [23] m/z = 552 (M+H) ⁺
350		90A + 182A; 72%	R _t = 1.91 min [22] m/z = 566 (M+H) ⁺
351		90A + 184A; 85%	R _t = 1.73 min [22] m/z = 512 (M+H) ⁺

[1899]

[1907]



[1908] 在 1ml DMF 中放入来自实施例 88A 的羧酸 (28mg, 96 μ mol) 和 HOBT (19mg, 0.14mmol) 并在 RT 下用 28mg (0.14mmol) EDC 处理。20 分钟后, 添加 25mg (0.11mmol) 来自实施例 203A 的化合物和 23 μ l 1N, N-二异丙基乙基胺 (134 μ mol) 并且混合物在 RT 下搅拌 5 小时。之后混合物直接通过制备 HPLC 分离 (方法 20)。获得 39mg (理论的 86%) 标题化合物。

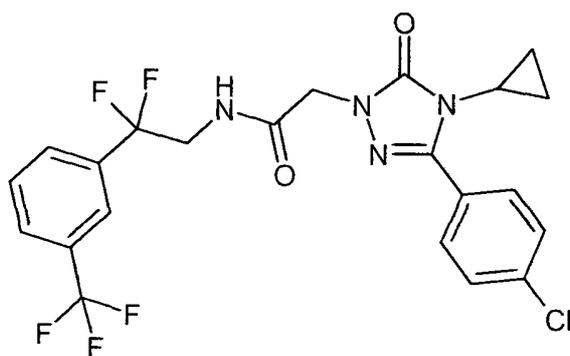
[1909] LC/MS [方法 8] : $R_t = 2.57\text{min}$; $m/z = 477 (M+H)^+$

[1910] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) : $\delta = 0.50-0.60$ (m, 2H), 0.83-0.92 (m, 2H), 1.14 (m, 1H), 1.35 (m, 1H), 2.31 (m, 1H), 3.01 (m, 1H), 3.14 (m, 1H), 4.01 (d, 1H), 4.19 (d, 1H), 7.38-7.52 (m, 4H), 7.59 (d, 2H), 7.73 (d, 2H), 8.20 (d, 1H).

[1911] 实施例 356

[1912] 2-[3-(4-氯苯基)-4-(环丙基)-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]-N-(2,2-二氟-2-[3-(三氟甲基)苯基]乙基)-乙酰胺

[1913]



[1914] 从实施例 88A 和实施例 205A 开始, 通过在实施例 355 中描述的方法以 68% 的产率获得标题化合物。

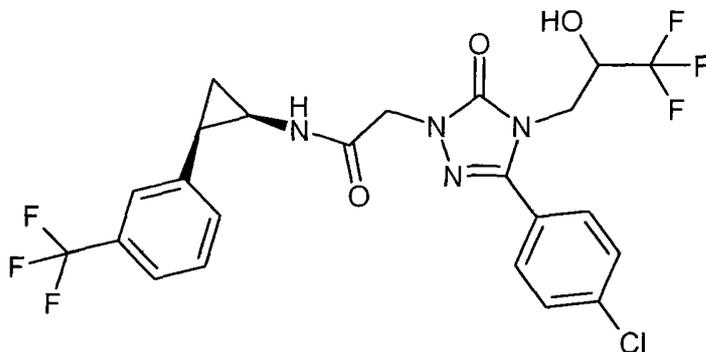
[1915] LC/MS [方法 23] : $R_t = 2.30\text{min}$; $m/z = 501 (M+H)^+$

[1916] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) : $\delta = 0.54-0.60$ (m, 2H), 0.86-0.93 (m, 2H), 3.17 (m, 1H), 3.94 (dt, 2H), 4.36 (s, 2H), 7.59 (d, 2H), 7.71-7.81 (m, 3H), 7.82-7.88 (m, 2H), 7.91 (d, 1H), 8.59 (t, 1H).

[1917] 实施例 357

[1918] 2-[3-(4-氯苯基)-5-氧代-4-(3,3,3-三氟-2-羟基丙基)-4,5-二氢-1H-1,2,

4-三唑-1-基]-N-[(1RS,2RS)-[2-(3-三氟甲基-苯基)环丙基]]-乙酰胺
[1919]



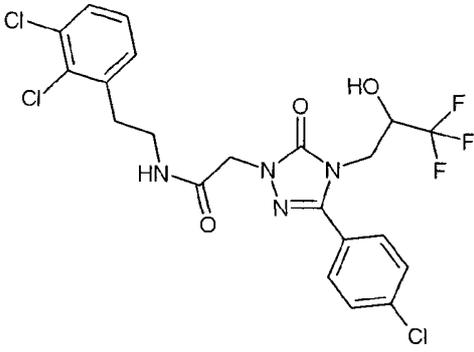
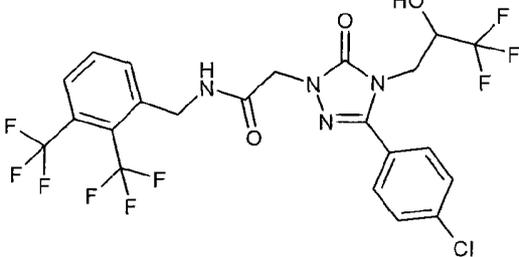
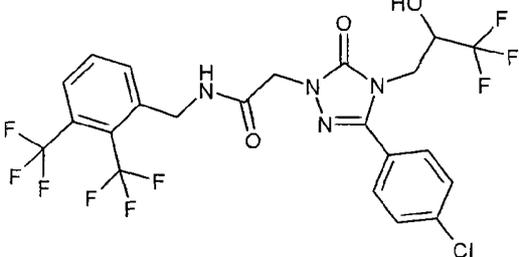
[1920] 在 1ml DMF 中放入来自实施例 229A 的羧酸 (对映异构体 1; 35mg, 96 μ mol) 和 HOBt (19mg, 0.14mmol) 并在 RT 下用 28mg (0.14mmol) EDC 处理。20 分钟后, 添加 25mg (0.11mmol) 来自实施例 203A 的化合物和 23 μ l (0.13mmol) N,N-二异丙基乙基胺并且混合物在 RT 下搅拌过夜。之后混合物直接通过制备 HPLC 分离 (方法 20)。获得 46mg (理论的 88%) 标题化合物。

[1921] LC/MS [方法 8]: $R_t = 2.67\text{min}$; $m/z = 549 (M+H)^+$

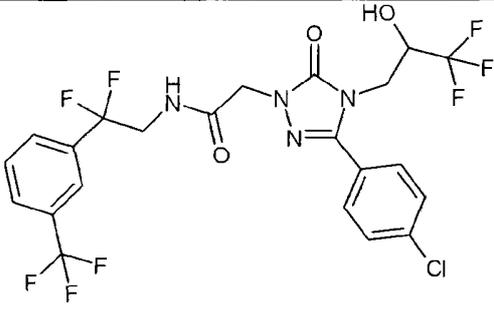
[1922] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): $\delta = 1.15$ (q, 1H), 1.37 (dt, 1H), 2.33 (q, 1H), 3.03 (m, 1H), 3.80 (dd, 1H), 3.93 (br. d, 1H), 4.06 (dd, 1H), 4.25 (m, 1H), 4.26 (dd, 1H), 6.89 (d, 1H), 7.40-7.52 (m, 4H), 7.60-7.65 (m, 2H), 7.66-7.72 (m, 2H), 8.25 (dd, 1H).

[1923] 相同地在下表中的化合物制备。除非另有说明, 胺原料可商购。

[1924]

实施例号	结构	原料; 产率	LC/MS: R_t [方法], m/z
361	 <p>(对映异构体 2)</p>	230A; 82%	$R_t = 3.70 \text{ min}$ [19] $m/z = 537 (M+H)^+$
362	 <p>(对映异构体 1)</p>	229A; 80%	$R_t = 3.79 \text{ min}$ [19] $m/z = 591 (M+H)^+$
363	 <p>(对映异构体 2)</p>	230A; 74%	$R_t = 3.78 \text{ min}$ [19] $m/z = 591 (M+H)^+$

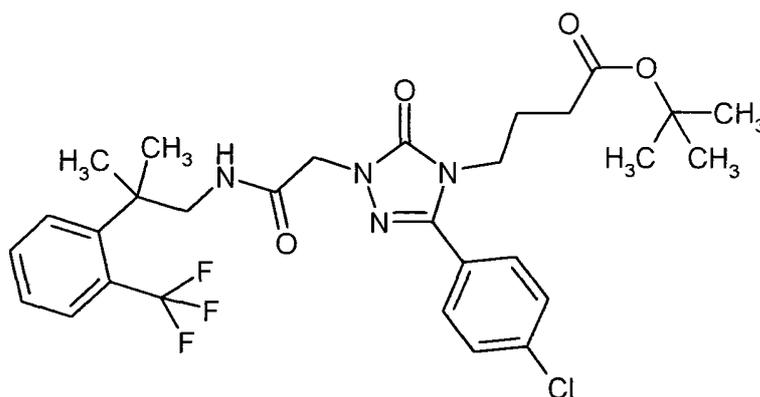
[1926]

实施例号	结构	原料; 产率	LC/MS: R_t [方法], m/z
364	 <p>(对映异构体 1)</p>	229A; 80%	$R_t = 2.39 \text{ min}$ [23] $m/z = 573 (M+H)^+$

[1927] 实施例 365

[1928] 4-{3-(4-氯苯基)-1-[2-({2-甲基-2-[2-(三氟甲基)苯基]丙基}氨基)-2-氧代乙基]-5-氧代-1,5-二氢-4H-1,2,4-三唑-4-基}-丁酸叔-丁基酯

[1929]



[1930] 在 0.75ml DMF 中放入来自实施例 224A 的羧酸 (20mg, 51 μmol), HOBt (13mg, 91 μmol) 和 N, N-二异丙基乙基胺 (13 μl , 76 μmol) 并且在 RT 下用 17.4mg (91 μmol) EDC 处理。20 分钟后, 添加 17mg (66 μmol) 来自实施例 166A 的化合物并且混合物在 RT 下搅拌过夜。之后混合物直接通过制备 HPLC 分离 (方法 20)。获得 24mg (理论的 80%) 标题化合物。

[1931] LC/MS [方法 22]: $R_t = 2.54 \text{ min}$; $m/z = 595 (M+H)^+$

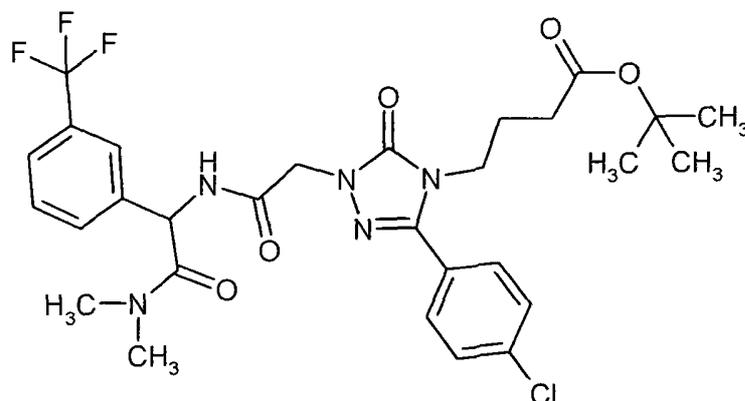
[1932] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): $\delta = 1.35 (s, 9H), 1.39 (s, 6H), 1.69 (quin, 2H), 2.14 (t, 2H), 3.45 (d, 2H), 3.75 (t, 2H), 4.45 (s, 2H), 7.45 (t, 1H), 7.56-7.69 (m, 6H), 7.75 (d, 1H), 7.91 (t, 1H)$.

[1933] 实施例 366

[1934] 4-{3-(4-氯苯基)-1-[2-({2-(二甲基氨基)-2-氧代-1-[3-(三氟甲基)苯基]-乙基}-氨基)-2-氧代乙基]-5-氧代-1,5-二氢-4H-1,2,4-三唑-4-基}-丁酸叔-丁基酯

叔-丁基酯

[1935]



[1936] 从实施例 224A 和实施例 175A (作为三氟醋酸盐) 开始, 类似于实施例 365 获得标题化合物。

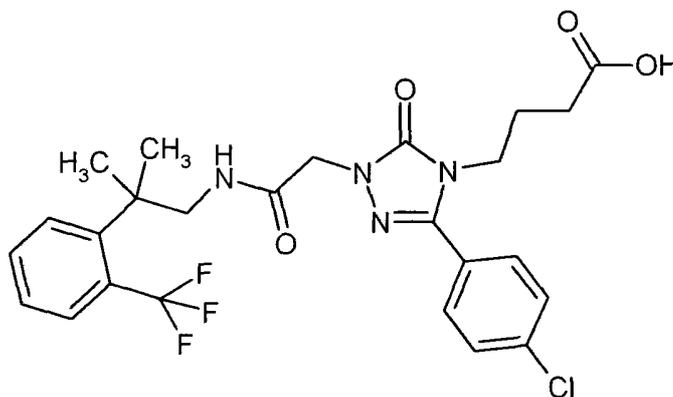
[1937] LC/MS [方法 22] : $R_t = 2.32\text{min}$; $m/z = 624(M+H)^+$

[1938] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) : $\delta = 1.32(\text{s}, 9\text{H}), 1.69(\text{quin}, 2\text{H}), 2.14(\text{t}, 2\text{H}), 2.85(\text{s}, 3\text{H}), 2.99(\text{s}, 3\text{H}), 3.75(\text{t}, 2\text{H}), 4.50(\text{m}, 2\text{H}), 5.99(\text{d}, 1\text{H}), 7.58-7.72(\text{m}, 7\text{H}), 7.77(\text{s}, 1\text{H}), 8.99(\text{d}, 1\text{H})$.

[1939] 实施例 367

[1940] 4-{3-(4-氯苯基)-1-[2-({2-甲基-2-[2-(三氟甲基)苯基]丙基}氨基)-2-氧代乙基]-5-氧代-1,5-二氢-4H-1,2,4-三唑-4-基}-丁酸

[1941]



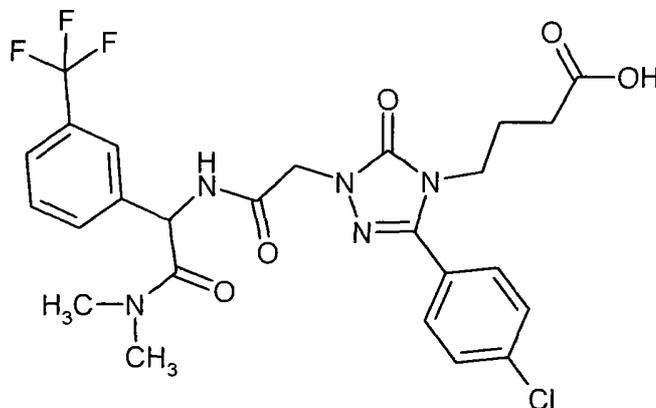
[1942] 来自实施例 365 的化合物 (22mg, 37 μmol) 在 RT 下用 1ml 4M 氯化氢在二噁烷中的溶液搅拌过夜。之后在旋转蒸发器上除去溶剂。残余物在 DMSO 中吸收和通过制备 HPLC 提纯 (方法 20)。获得 14mg (理论的 70%) 标题化合物。

[1943] LC/MS [方法 22] : $R_t = 1.98\text{min}$, $m/z = 539(M+H)^+$

[1944] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) : $\delta = 1.39(\text{s}, 6\text{H}), 1.69(\text{quin}, 2\text{H}), 2.18(\text{t}, 2\text{H}), 3.45(\text{d}, 2\text{H}), 3.74(\text{t}, 2\text{H}), 4.35(\text{s}, 2\text{H}), 7.44(\text{t}, 1\text{H}), 7.56-7.63(\text{m}, 3\text{H}), 7.63-7.68(\text{m}, 3\text{H}), 7.77(\text{d}, 1\text{H}), 7.91(\text{t}, 1\text{H}), 12.12(\text{br. s}, 1\text{H})$.

[1945] 实施例 368

[1946] 4-[3-(4-氯苯基)-1-[2-({2-(二甲基氨基)-2-氧代-1-[3-(三氟甲基)苯基]-乙基}-氨基)-2-氧代乙基]-5-氧代-1,5-二氢-4H-1,2,4-三唑-4-基]-丁酸
[1947]



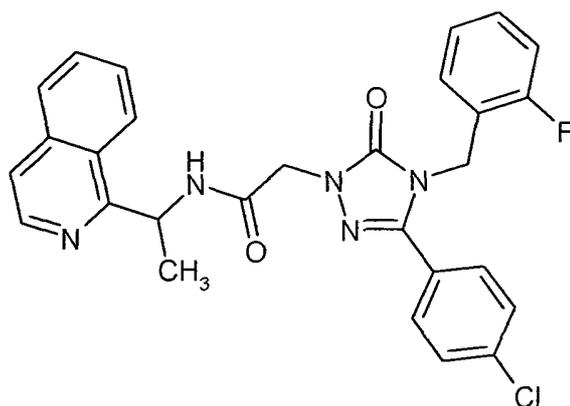
[1948] 从实施例 366 开始,类似于实施例 367 获得标题化合物。

[1949] LC/MS[方法 22]: $R_t = 1.80\text{min}$; $m/z = 568\text{(M+H)}^+$

[1950] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6): $\delta = 1.69(\text{quin}, 2\text{H}), 2.17(\text{t}, 2\text{H}), 2.85(\text{s}, 3\text{H}), 2.99(\text{s}, 3\text{H}), 3.75(\text{t}, 2\text{H}), 4.50(\text{m}, 2\text{H}), 5.99(\text{d}, 1\text{H}), 7.57-7.73(\text{m}, 7\text{H}), 7.76(\text{s}, 1\text{H}), 8.99(\text{d}, 1\text{H}), 12.11(\text{br. s}, 1\text{H})$.

[1951] 实施例 369

[1952] 2-[3-(4-氯苯基)-4-(2-氟苄基)-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]-N-[1-(异喹啉-1-基)乙基]-乙酰胺
[1953]



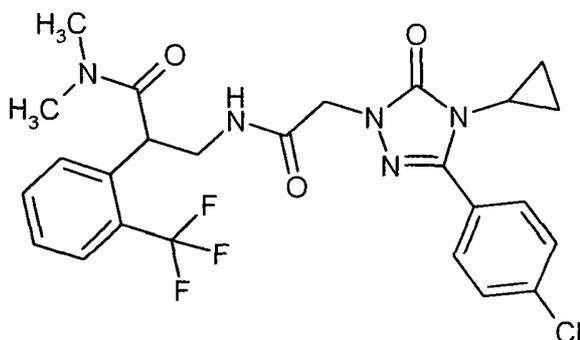
[1954] 类似于实施例 264 由来自实施例 156A 的羧酸 (40mg, 0.11mmol) 和 26.7mg (0.16mmol) 1-异喹啉-1-基乙胺 [制备: 参见 Chem. Ber. 108, 3771-3778 (1975)] 制备标题化合物。产率: 理论的 70%

[1955] LC/MS[方法 17]: $R_t = 3.47\text{min}$; $m/z = 516\text{(M+H)}^+$.

[1956] 实施例 370

[1957] 2-[3-(4-氯苯基)-4-(环丙基)-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]-N-{3-二甲基氨基-3-氧代-2-[2-(三氟甲基)苯基]丙基}-乙酰胺

[1958]



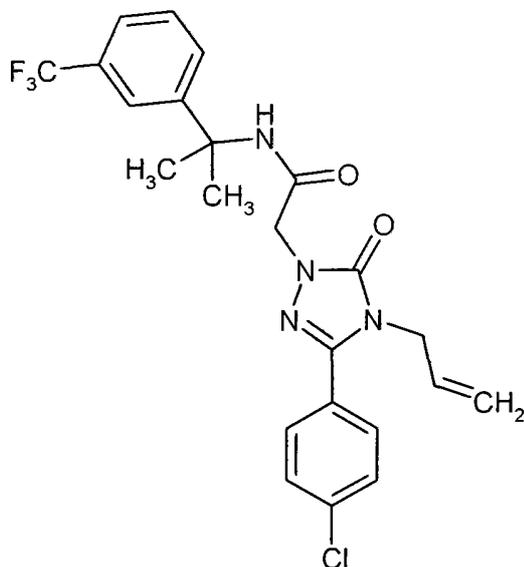
[1959] 来自实施例 317 的化合物 (55mg, 102 μ mol) 类似于实施例 300 水解成相应的羧酸 (52mg)。30mg 该酸 (59 μ mol) 之后类似于实施例 301 与二甲胺反应以产生标题化合物 (31mg, 理论的 98%)。

[1960] LC/MS[方法 22]: $R_t = 1.93\text{min}$; $m/z = 536 (M+H)^+$.

[1961] 实施例 371

[1962] 2-[3-(4-氯苯基)-4-烯丙基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]-N-{1-甲基-1-[3-(三氟甲基)苯基]乙基}乙酰胺

[1963]



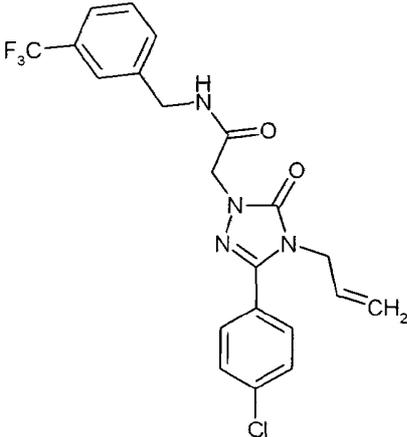
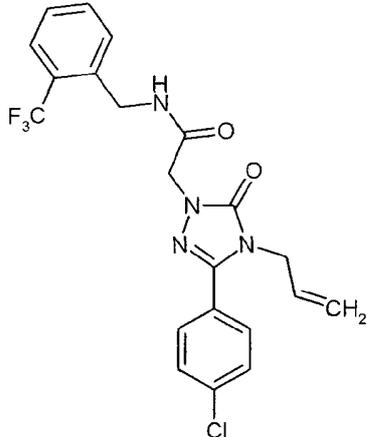
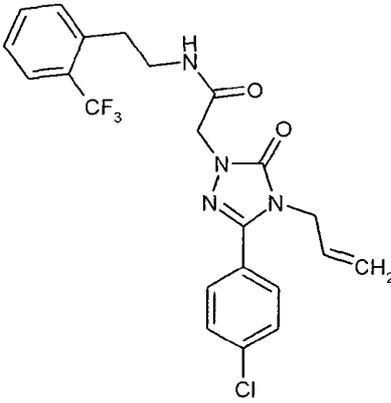
[1964] 在 50ml 二甲基甲酰胺中放入 1.98g (6.74mmol) 来自实施例 218A 的 [3-(4-氯苯基)-4-烯丙基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]-乙酸和 1.51g (7.42mmol) 来自实施例 1A 的 1-甲基-1-[3-(三氟甲基)-苯基]乙胺并用 1.09g (8.09mmol) HOBt 处理。搅拌 10 分钟后,添加 1.68g (8.76mmol) EDC 盐酸盐并且混合物在 RT 下搅拌过夜。为了后处理,反应混合物用 500ml 水搅拌。接下来,产生的沉淀抽吸-过滤,用水洗涤和在高度真空下干燥。因此获得 2.41g (理论的 75%) 目标化合物。

[1965] LC/MS[方法 7]: $R_t = 2.49\text{min}$; MS[ESIpos]: $m/z = 479 (M+H)^+$

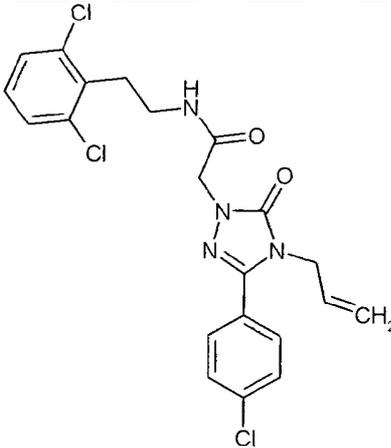
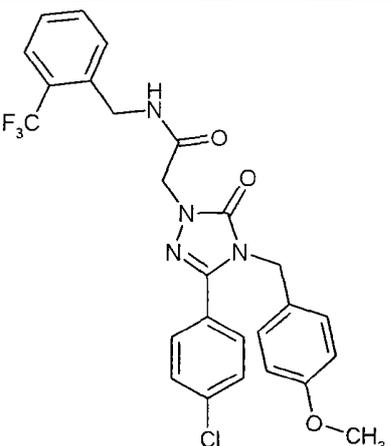
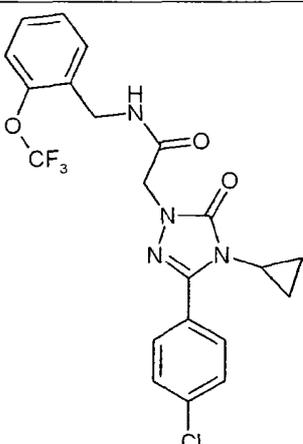
[1966] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) : $\delta = 1.60$ (s, 6H), 4.30-4.38 (m, 4H), 4.50 (s, 2H), 4.92 (d, 1H), 5.11 (d, 1H), 5.82 (m, 1H), 7.50-7.70 (m, 8H), 8.55 (s, 1H).

[1967] 相同地制备以下化合物 :

[1968]

实施例号	结构	LC/MS 或者 HPLC, MS R_t [方法]
372		LC/MS: $R_t = 2.55$ min [8] [ESIpos]: $m/z = 451$ (M+H) ⁺
373		LC/MS: $R_t = 2.60$ min [8] [ESIpos]: $m/z = 451$ (M+H) ⁺
374		LC/MS: $R_t = 3.72$ min [17] [ESIpos]: $m/z = 465$ (M+H) ⁺

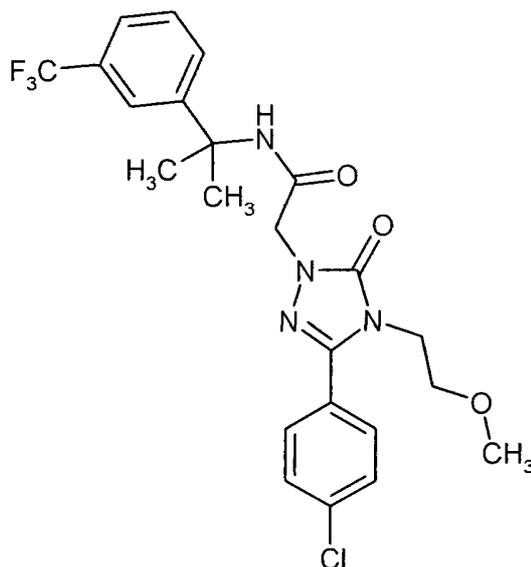
[1969]

实施例号	结构	LC/MS 或者 HPLC, MS R _t [方法]
375		LC/MS: R _t = 3.72 min [17] [ESIpos]: m/z = 465 (M+H) ⁺
376		LC/MS: R _t = 2.51 min [7] [ESIpos]: m/z = 531 (M+H) ⁺
377		[ESIpos]: m/z = 467 (M+H) ⁺

[1970] 实施例 378

[1971] 2-[3-(4-氯苯基)-4-(2-甲氧基乙基)-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三

唑-1-基]-N-1-甲基-1-[3-(三氟甲基)苯基]乙基-乙酰胺
[1972]



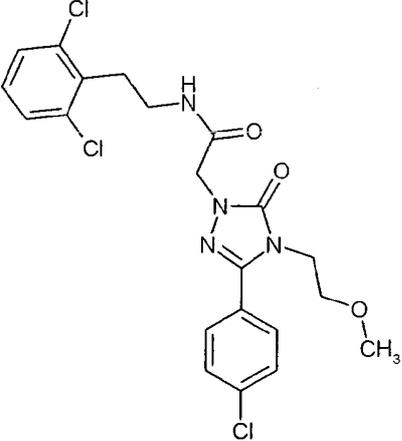
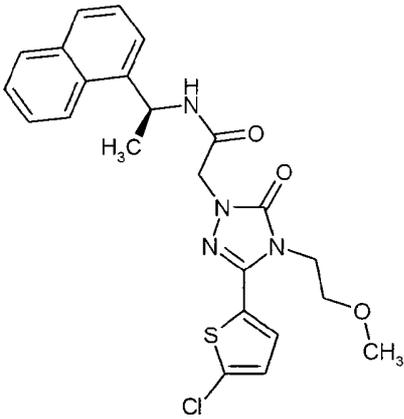
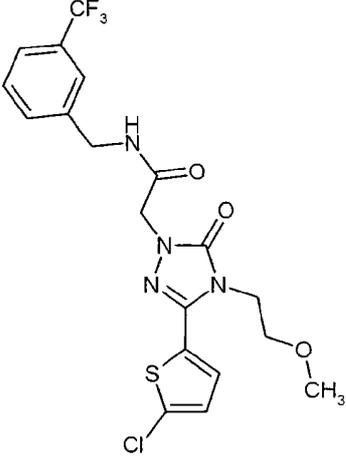
[1973] 在 60ml 二甲基甲酰胺中放入 2.90g(9.30mmol) 来自实施例 90A 的 [3-(4-氯苯基)-4-(2-甲氧基乙基)-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]-乙酸和 2.08g(10.23mmol) 来自实施例 1A 的 1-甲基-1-[3-(三氟甲基)-苯基]乙胺并用 1.51g(11.2mmol) HOBt 处理。搅拌 10 分钟后,添加 2.32g(12.1mmol) EDC 盐酸盐并且混合物在 RT 下搅拌过夜。为了后处理,反应混合物用 500ml 水搅拌。接下来,产生的沉淀抽吸-过滤,用水洗涤和在高度真空下干燥。因此获得 3.27g(理论的 71%)-目标化合物。

[1974] LC/MS[方法 19]: $R_t = 3.60\text{min}$; MS[ESIpos]: $m/z = 497(M+H)^+$

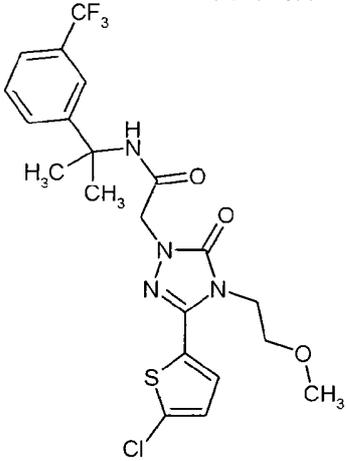
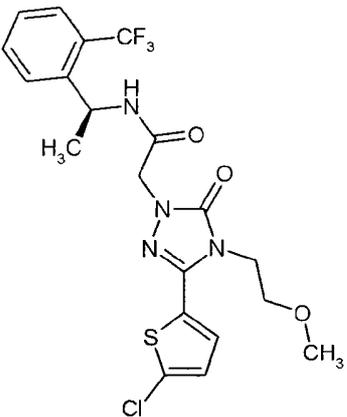
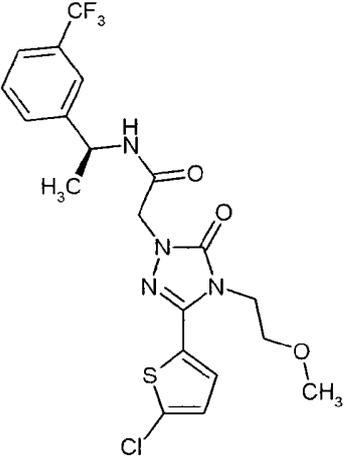
[1975] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6): $\delta = 1.60(\text{s}, 6\text{H}), 3.10(\text{s}, 3\text{H}), 3.45(\text{t}, 2\text{H}), 3.84(\text{t}, 2\text{H}), 4.47(\text{s}, 2\text{H}), 7.48-7.72(\text{m}, 8\text{H}), 8.56(\text{s}, 1\text{H})$.

[1976] 相同地制备以下化合物:

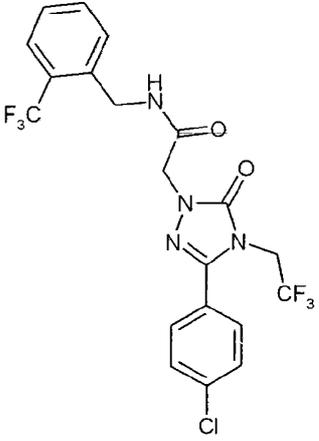
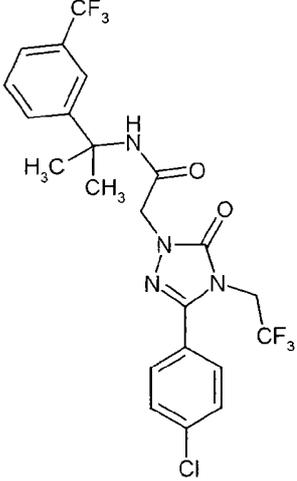
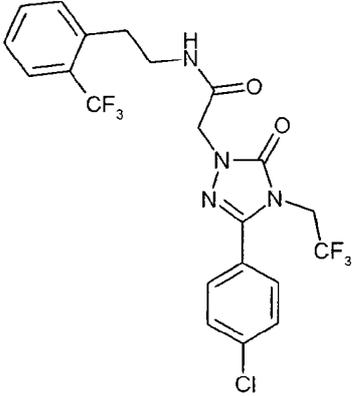
[1977]

实施例号	结构	LC/MS 或者 HPLC, MS R_t [方法]
379		LC/MS: $R_t = 2.56$ min [8] [ESIpos]: $m/z = 483/485$ $(M+H)^+$
380		LC/MS: $R_t = 2.36$ min [7] [ESIpos]: $m/z = 471$ $(M+H)^+$
381		LC/MS: $R_t = 2.51$ min [8] [ESIpos]: $m/z = 475$ $(M+H)^+$

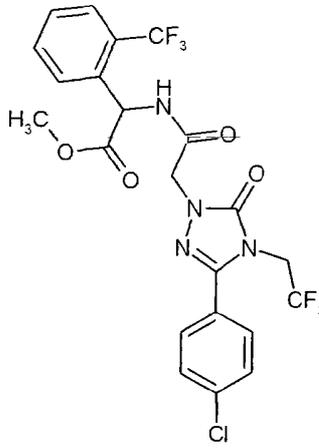
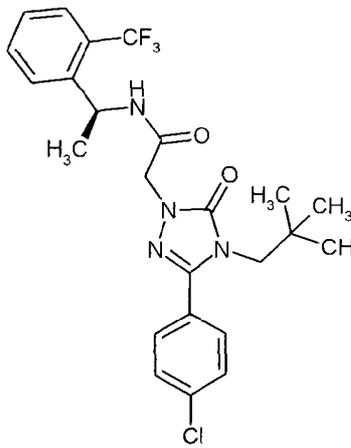
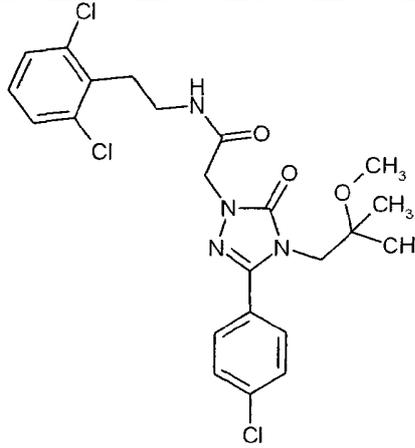
[1978]

实施例号	结构	LC/MS 或者 HPLC, MS R_t [方法]
382		LC/MS: $R_t = 3.02$ min [8] [ESIpos]: $m/z = 503$ (M+H) ⁺
383		LC/MS: $R_t = 3.66$ min [17] [ESIpos]: $m/z = 489$ (M+H) ⁺
384		LC/MS: $R_t = 3.66$ min [8] [ESIpos]: $m/z = 489$ (M+H) ⁺

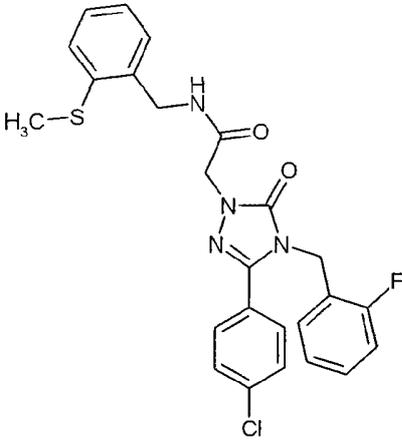
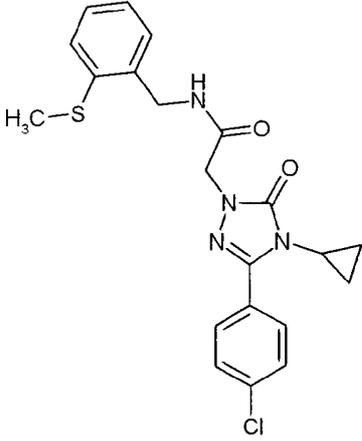
[1979]

实施例号	结构	LC/MS 或者 HPLC, MS R_t [方法]
385		LC/MS: $R_t = 2.59$ min [8] [ESIpos] $m/z = 493$ (M+H) ⁺
386		LC/MS: $R_t = 3.95$ min [17] [ESIpos]: $m/z = 521$ (M+H) ⁺
387		LC/MS: $R_t = 3.82$ min [17] [ESIpos]: $m/z = 507$ (M+H) ⁺

[1980]

实施例号	结构	LC/MS 或者 HPLC, MS R_t [方法]
388		LC/MS: $R_t = 3.60$ min [19] [ESIpos]: $m/z = 551$ (M+H) ⁺
389		LC/MS: $R_t = 4.02$ min [17] [ESIpos]: $m/z = 495$ (M+H) ⁺
390		LC/MS: $R_t = 3.78$ min [17] [ESIpos]: $m/z = 511/513$ (M+H) ⁺

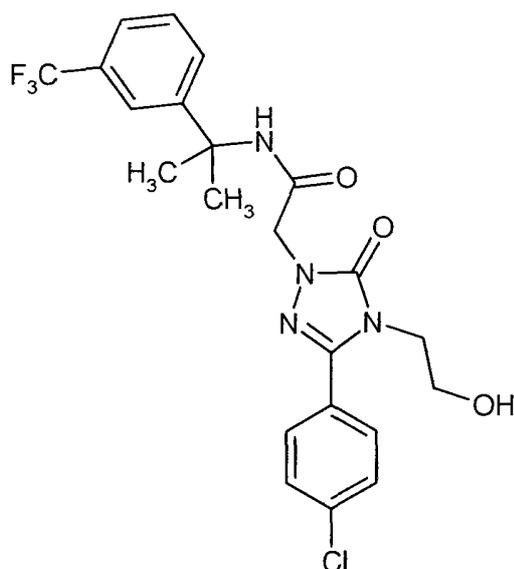
[1981]

实施例号	结构	LC/MS 或者 HPLC, MS R _t [方法]
394		LC/MS: R _t = 2.16 min [22] [ESIpos]: m/z = 497 (M+H) ⁺
395		MS [DCI]: m/z = 429 (M+H) ⁺ , 446 (M+NH ₄) ⁺

[1983] 实施例 396

[1984] 2-[3-(4-氯苯基)-4-(2-羟基乙基)-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]-N-1-甲基-1-[3-(三氟甲基)苯基]乙基-乙酰胺

[1985]



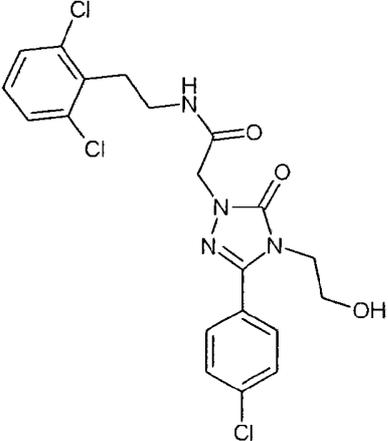
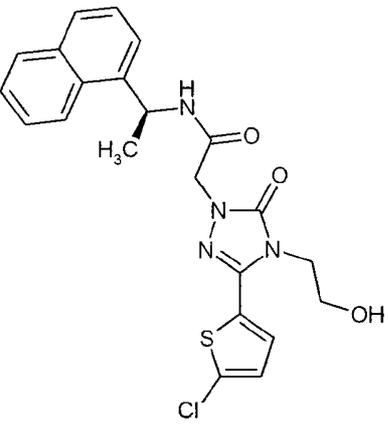
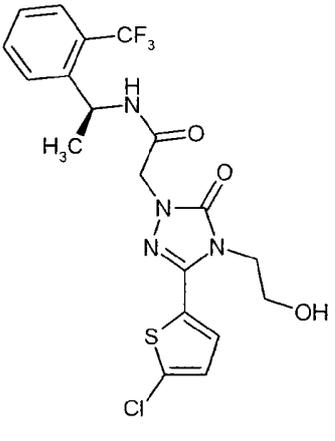
[1986] 2.95g (5.94mmol) 来自实施例 378 的 2-[3-(4-氯苯基)-4-(2-甲氧基乙基)-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]-N-1-甲基-1-[3-(三氟甲基)苯基]乙基-乙酰胺溶于 40ml 三氯甲烷并在 RT 下用 6.76ml (47.5mmol) 碘代-三甲硅烷处理。在 RT 下搅拌 1 小时。接下来,伴随剧烈搅拌伴随冰-冷却添加 40ml 甲醇和 5.99g (47.5mmol) 亚硫酸钠的混合物。反应溶液用 100ml 水稀释并每次用 50ml 乙酸乙酯提取两次。合并的有机相通过硫酸钠干燥,过滤并且在真空中浓缩。粗产物溶于 50ml 异丙醇。添加大约 50ml 水后,期望产物沉淀出来。混合物在 RT 下搅拌一小时。接下来,结晶抽吸-过滤并用一点水和一点环己烷洗涤。在高度真空下干燥后,因此获得 2.56g (理论的 89%) 目标化合物。

[1987] LC/MS [方法 17]: $R_t = 3.45\text{min}$; MS [ESIpos]: $m/z = 483 (M+H)^+$

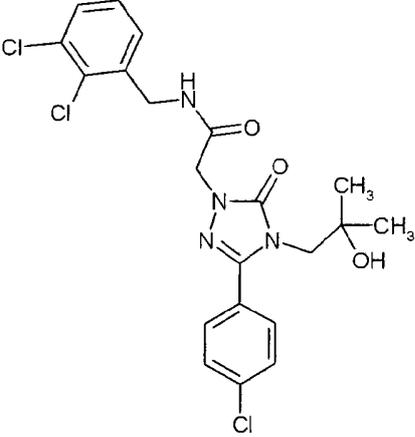
[1988] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): $\delta = 1.60 (s, 6H), 3.54 (q, 2H), 3.75 (t, 2H), 4.47 (s, 2H), 5.00 (t, 1H), 7.48-7.78 (m, 8H), 8.55 (s, 1H)$.

[1989] 相同地制备以下化合物:

[1990]

实施例号	结构	LC/MS 或者 HPLC, MS R_t [方法]
397		LC/MS: $R_t = 3.12$ min [19] [ESIpos]: $m/z = 469/471$ $(M+H)^+$
398		LC/MS: $R_t = 2.09$ min [7] [ESIpos]: $m/z = 457 (M+H)^+$
399		LC/MS: $R_t = 2.07$ min [7] [ESIpos]: $m/z = 475 (M+H)^+$

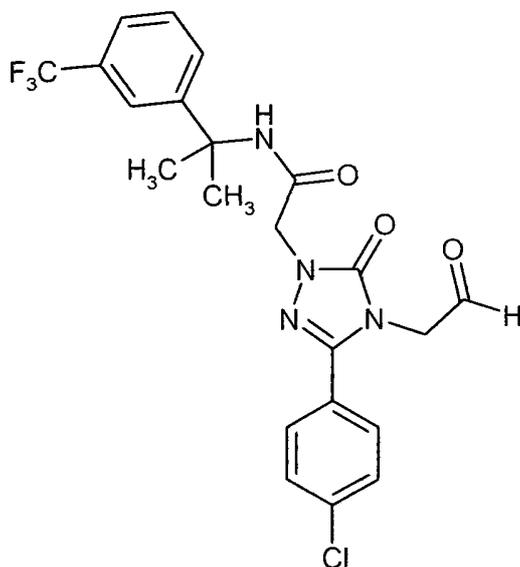
[1991]

实施例号	结构	LC/MS 或者 HPLC, MS R _t [方法]
400		LC/MS: R _t = 3.52 min [17] [ESIpos]: m/z = 497/499 (M+H) ⁺

[1992] 实施例 401

[1993] 2-[3-(4-氯苯基)-4-(2-氧代乙基)-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]-N-1-甲基-1-[3-(三氟甲基)苯基]乙基-乙酰胺

[1994]



[1995] 0.5g(1.04mmol) 来自实施例 396 的 2-[3-(4-氯苯基)-4-(2-羟基乙基)-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]-N-1-甲基-1-[3-(三氟甲基)苯基]乙基-乙酰胺溶于 30ml 二氯甲烷并在 0°C 下用 0.57g(1.35mmol) 1,1,1-三-(乙酰氧基)-1,1-二氢-1,2-苯碘酰 (benziodoxol)-3-(1H)-酮 (戴斯-马丁试剂 (Dess-Martin Periodinan)) 处理。在 RT 下搅拌 18 小时。之后进一步添加 0.38g(0.90mmol) 戴斯-马丁试剂。3 小时后,悬浮液在硅胶上直接通过快速层析提纯 (洗脱液:二氯甲烷/乙酸乙基酯/甲醇 100:100:1)。

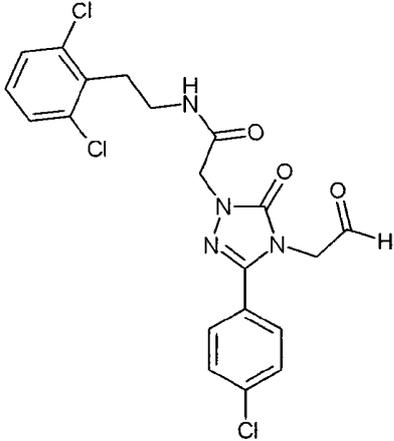
因此获得的产物在 50ml 乙酸乙酯中吸收并用 50ml 0.05N 盐酸洗涤一次。有机相通过硫酸钠干燥, 过滤并且在真空中浓缩。因此获得 0.32g (理论的 64%) 目标化合物。

[1996] LC/MS [方法 19] : $R_t = 3.21 \text{ min}$; MS [ESIpos] : $m/z = 481 (M+H)^+$

[1997] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) : $\delta = 1.71 (s, 6H), 4.52 (s, 2H), 4.49 (s, 2H), 6.55 (s, 1H), 7.44-7.70 (m, 8H), 9.61 (s, 1H)$.

[1998] 相同地制备以下化合物 :

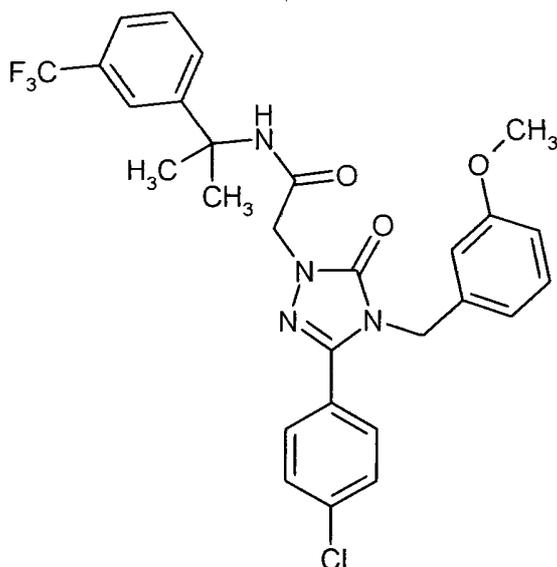
[1999]

实施例号	结构	LC/MS 或者 HPLC, MS R_t [方法]
402		LC/MS: $R_t = 2.20 \text{ min}$ [8] [ESIpos]: $m/z = 467/469$ $(M+H)^+$

[2000] 实施例 403

[2001] 2-[3-(4-氯苯基)-4-(3-甲氧基苄基)-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]-N-1-甲基-1-[3-(三氟甲基)苯基]乙基-乙酰胺

[2002]



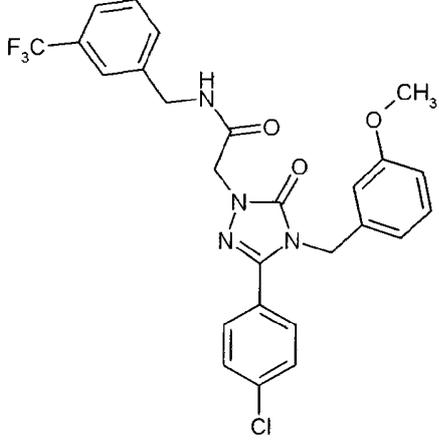
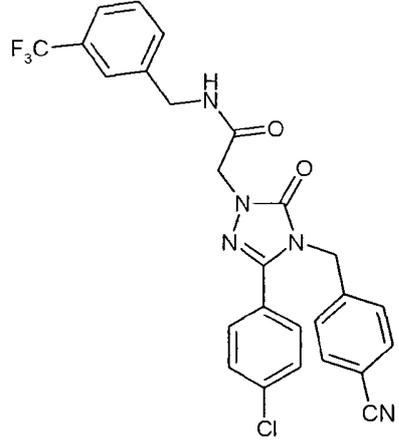
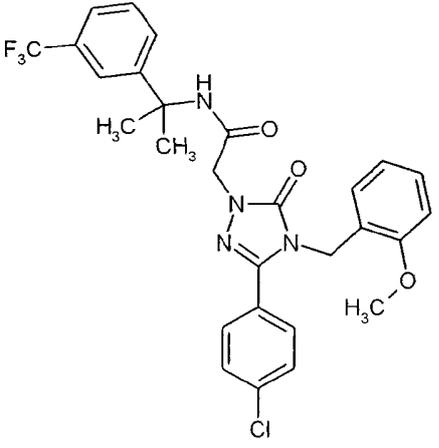
[2003] 75mg (0.17mmol) 来自实施例 241A 的 2-[3-(4-氯苯基)-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]-N-(1-甲基-1-[3-(三氟甲基)苯基]乙基)-乙酰胺和 84mg (0.26mmol) 碳酸铯悬浮于 2.5ml 丙酮中并用 45mg (0.22mmol) 3-甲氧基苄基氯处理。在 50℃ 下搅拌 6 小时和之后在 RT 下 18 小时。该悬浮液用 1ml 水处理并用乙酸乙酯提取三次。合并的有机相通过硫酸钠干燥并过滤。有机相蒸发后,粗产物通过制备 HPLC 提纯 [方法 10]。因此获得 55.6mg (理论的 58%) 目标化合物。

[2004] LC/MS [方法 18] : $R_t = 2.78\text{min}$; MS [ESIpos] : $m/z = 559 (M+H)^+$

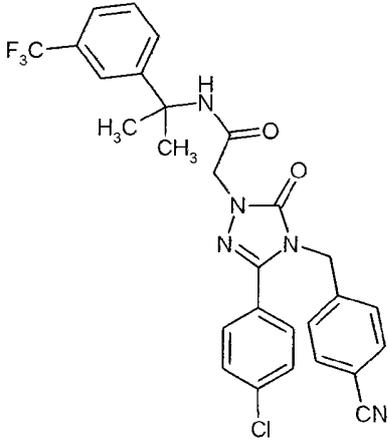
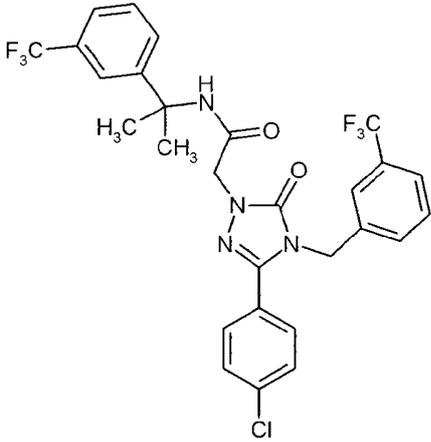
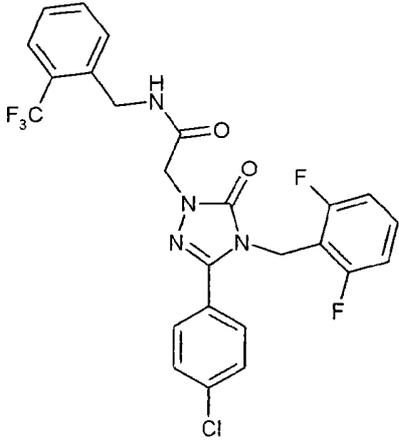
[2005] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) : $\delta = 1.60 (s, 6H), 3.60 (s, 3H), 4.54 (s, 2H), 4.95 (s, 2H), 6.59-6.64 (m, 2H), 6.75-6.80 (m, 1H), 7.18 (t, 1H), 7.46-7.72 (m, 8H), 8.58 (s, 1H)$.

[2006] 相同地制备以下化合物:

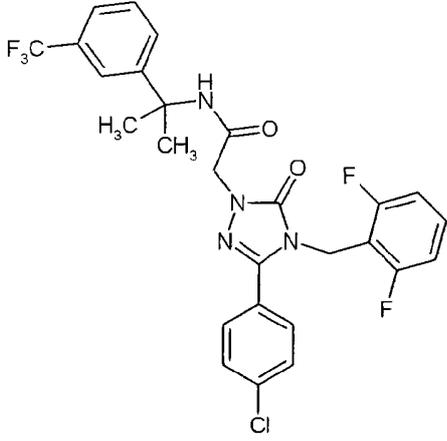
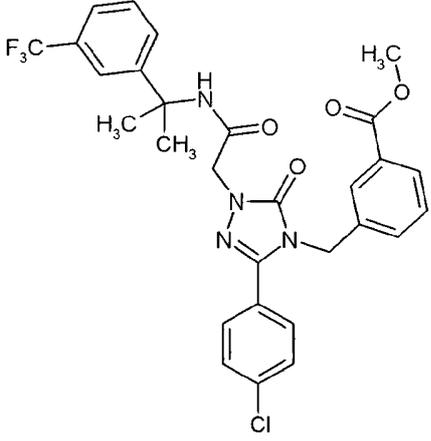
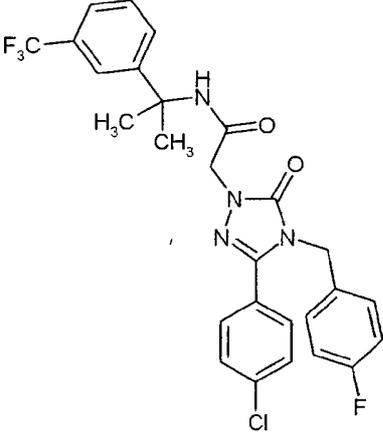
[2007]

实施例号	结构	LC/MS 或者 HPLC, MS R_t [方法]
404		LC/MS: $R_t = 2.66$ min [18] [ESIpos]: $m/z = 531$ (M+H) ⁺
405		LC/MS: $R_t = 2.43$ min [7] [ESIpos]: $m/z = 526$ (M+H) ⁺
406		LC/MS: $R_t = 2.73$ min [7] [ESIpos]: $m/z = 559$ (M+H) ⁺

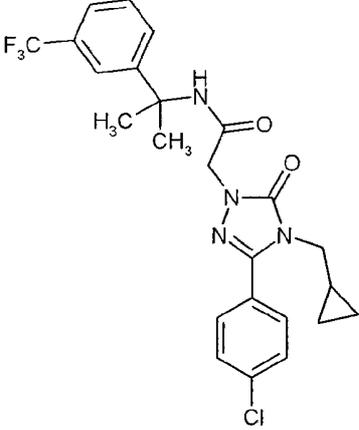
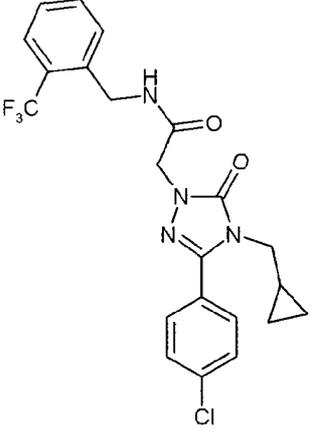
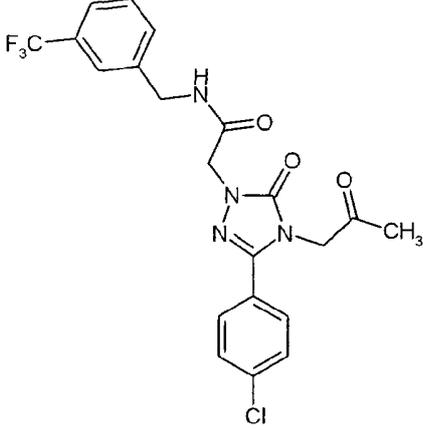
[2008]

实施例号	结构	LC/MS 或者 HPLC, MS R _t [方法]
407		LC/MS: R _t = 2.67 min [18] [ESIpos]: m/z = 554 (M+H) ⁺
408		LC/MS: R _t = 2.91 min [18] [ESIpos]: m/z = 597 (M+H) ⁺
409		LC/MS: R _t = 2.47 min [7] [ESIpos]: m/z = 537 (M+H) ⁺

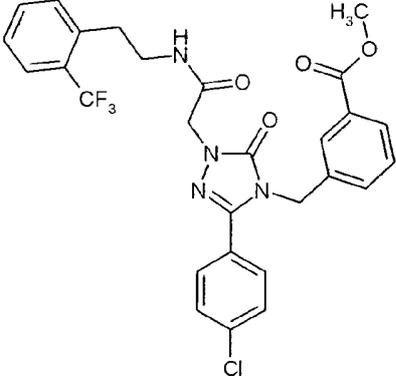
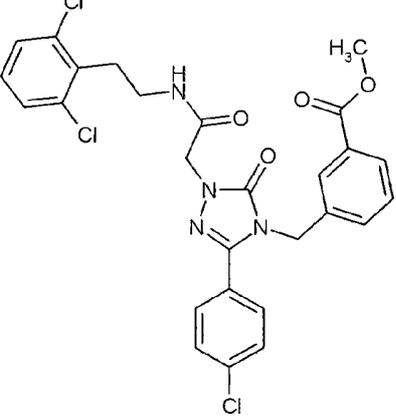
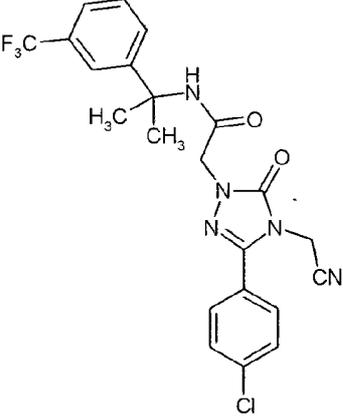
[2009]

实施例号	结构	LC/MS 或者 HPLC, MS R _t [方法]
410		LC/MS: R _t = 2.63 min [7] [ESIpos]: m/z = 565 (M+H) ⁺
411		LC/MS: R _t = 3.86 min [19] [ESIpos]: m/z = 587 (M+H) ⁺
412		LC/MS: R _t = 2.91 min [8] [ESIpos]: m/z = 547 (M+H) ⁺

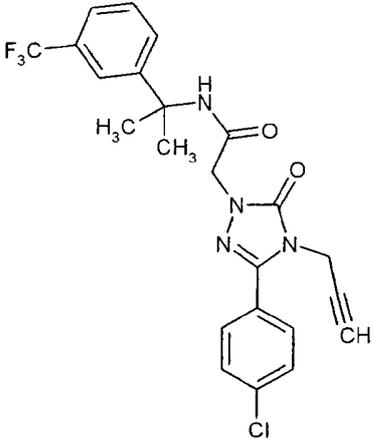
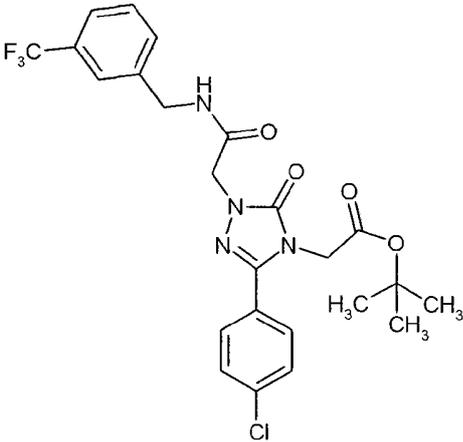
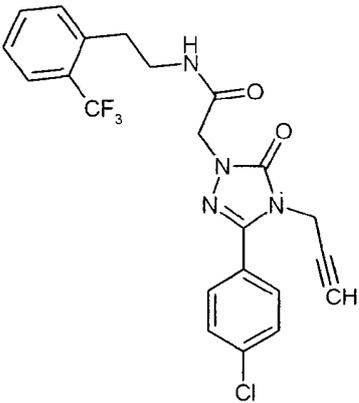
[2010]

实施例号	结构	LC/MS 或者 HPLC, MS R_t [方法]
413		LC/MS: $R_t = 2.55$ min [7] [ESIpos]: $m/z = 493$ (M+H) ⁺
414		LC/MS: $R_t = 3.58$ min [19] [ESIpos]: $m/z = 465$ (M+H) ⁺
415		LC/MS: $R_t = 2.45$ min [8] [ESIpos]: $m/z = 467$ (M+H) ⁺

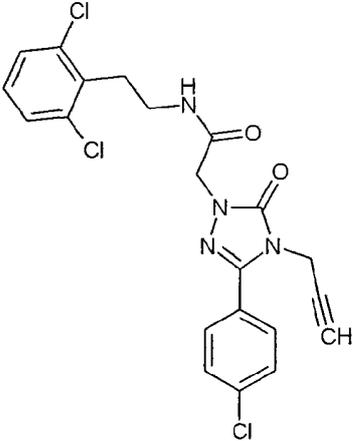
[2011]

实施例号	结构	LC/MS 或者 HPLC, MS R _t [方法]
416		LC/MS: R _t = 3.73 min [19] [ESIpos]: m/z = 573 (M+H) ⁺
417		LC/MS: R _t = 3.94 min [19] [ESIpos]: m/z = 573/575 (M+H) ⁺
418		LC/MS: R _t = 2.61 min [8] [ESIpos]: m/z = 478 (M+H) ⁺

[2012]

实施例号	结构	LC/MS 或者 HPLC, MS R_t [方法]
419		LC/MS: $R_t = 3.80$ min [17] [ESIpos]: $m/z = 477$ (M+H) ⁺
420		LC/MS: $R_t = 2.57$ min [7] [ESIpos]: $m/z = 525$ (M+H) ⁺
421		LC/MS: $R_t = 3.66$ min [17] [ESIpos]: $m/z = 463$ (M+H) ⁺

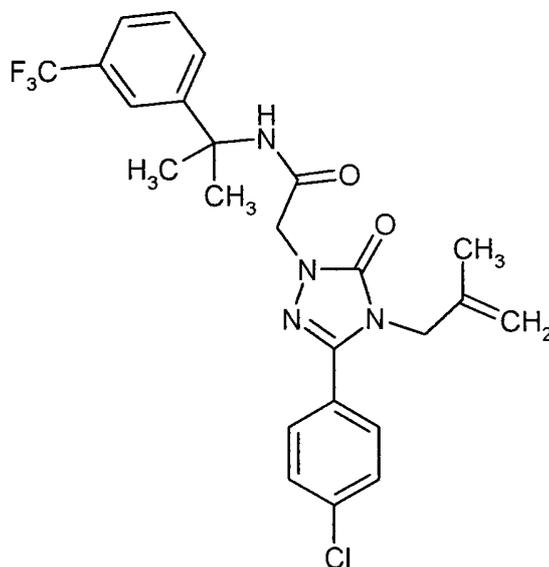
[2013]

实施例号	结构	LC/MS 或者 HPLC, MS R _t [方法]
422		LC/MS: R _t = 3.67 min [17] [ESIpos]: m/z = 463/465 (M+H) ⁺

[2014] 实施例 423

[2015] 2-[3-(4-氯苯基)-4-(2-甲基丙-2-烯-1-基)-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]-N-(1-甲基-3-(三氟甲基)苯基)乙基-乙酰胺

[2016]



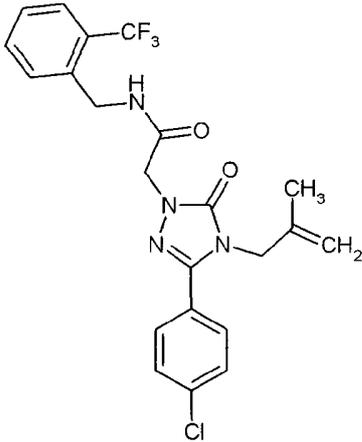
[2017] 75mg (0.17mmol) 来自实施例 241A 的 2-[3-(4-氯苯基)-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]-N-(1-甲基-3-(三氟甲基)苯基)乙基-乙酰胺和 84mg (0.26mmol) 碳酸铯悬浮于 2.5ml 丙酮和 0.5ml DMF 的混合物中并用 185mg (1.12mmol) 1-溴-2-氟-2-甲基丙烷处理。在 50°C 下搅拌 18 小时。之后该悬浮液用 1ml 水处理并用乙酸乙酯提取三次。合并的有机相通过硫酸钠干燥并过滤。蒸发后,粗产物通过制备 HPLC 提纯 [方法 10]。获得 37.3mg (理论的 44%) 目标化合物。

[2018] LC/MS[方法7]: $R_t = 2.56\text{min}$;MS[ESIpos]: $m/z = 493(M+H)^+$

[2019] $^1\text{H-NMR}(400\text{MHz}, \text{DMSO-}d_6)$: $\delta = 1.60(\text{s}, 6\text{H}), 1.62(\text{s}, 3\text{H}), 3.60(\text{s}, 3\text{H}), 4.27(\text{s}, 2\text{H}), 4.46(\text{s}, 1\text{H}), 4.52(\text{s}, 2\text{H}), 4.80(\text{s}, 1\text{H}), 7.48\text{--}7.70(\text{m}, 8\text{H}), 8.54(\text{s}, 1\text{H})$.

[2020] 相同地制备以下化合物:

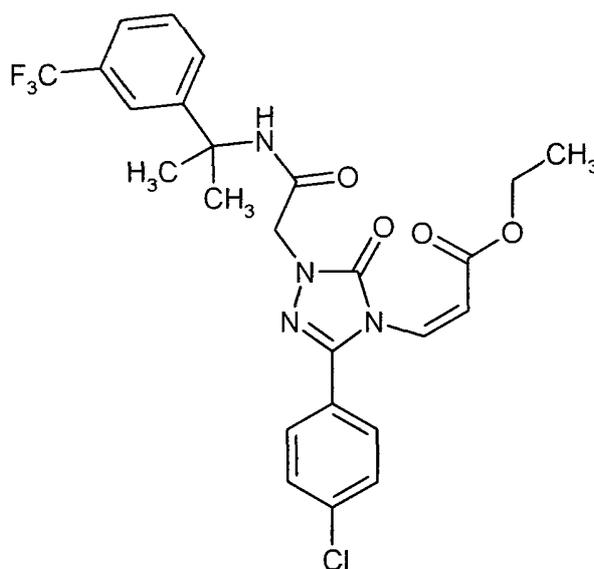
[2021]

实施例号	结构	LC/MS 或者 HPLC, MS R_t [方法]
424		LC/MS: $R_t = 3.77\text{ min}$ [17] [ESIpos]: $m/z = 465(M+H)^+$

[2022] 实施例 425

[2023] (2Z)-3-(3-(4-氯苯基)-1-[2-(1-甲基-1-[3-(三氟甲基)苯基]乙基胺基)-2-氧代乙基]-5-氧代-1,5-二氢-4H-1,2,4-三唑-4-基)-丙烯酸乙基酯

[2024]

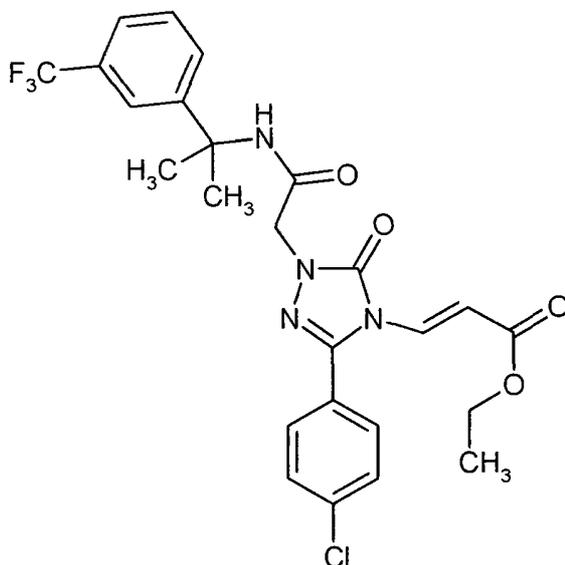


[2025] 和

[2026] 实施例 426

[2027] (2E)-3-3-(4-氯苯基)-1-[2-(1-甲基-1-[3-(三氟甲基)苯基]乙基氨基)-2-氧代乙基]-5-氧代-1,5-二氢-4H-1,2,4-三唑-4-基-丙烯酸乙基酯

[2028]



[2029] 75mg (0.17mmol) 来自实施例 241A 的 2-[3-(4-氯苯基)-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]-N-(1-甲基-1-[3-(三氟甲基)苯基]乙基)-乙酰胺和 84mg (0.26mmol) 碳酸铯悬浮于 2.5ml 丙酮中并用 40mg (0.22mmol) 顺式-3-溴代丙烯酸乙基酯处理。在 50°C 下搅拌 18 小时。之后该悬浮液用 1ml 水处理并用乙酸乙基酯提取三次。合并的有机相通过硫酸钠干燥并过滤。蒸发后,粗产物通过制备 HPLC 提纯 [方法 10]。以分离的形式获得标题化合物的 Z- 和 E- 异构体。

[2030] Z- 异构体 (实施例 425):

[2031] 产率: 32.1mg (理论的 35%)

[2032] LC/MS [方法 8]: $R_t = 2.79\text{min}$; MS [ESIpos]: $m/z = 537 (M+H)^+$

[2033] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6): $\delta = 1.01 (t, 3H), 1.60 (s, 6H), 3.90 (q, 2H), 4.50 (s, 2H), 6.09 (d, 1H), 6.90 (d, 1H), 7.48-7.70 (m, 8H), 8.56 (s, 1H)$.

[2034] E- 异构体 (实施例 426):

[2035] 产率: 43.4mg (理论的 49%)

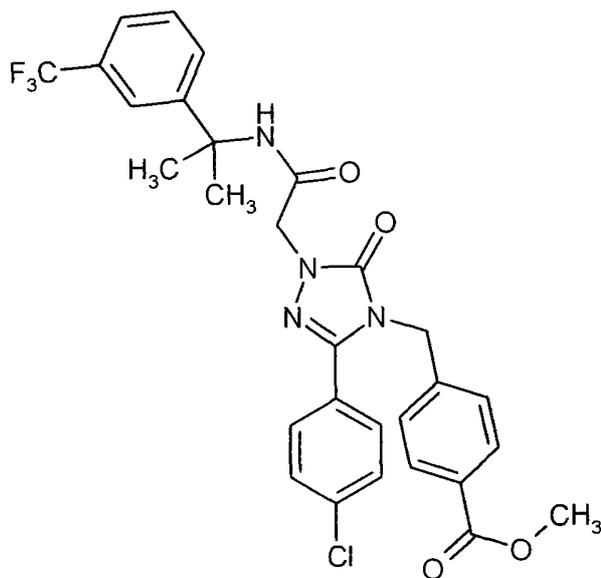
[2036] LC/MS [方法 8]: $R_t = 2.91\text{min}$; MS [ESIpos]: $m/z = 537 (M+H)^+$

[2037] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6): $\delta = 1.20 (t, 3H), 1.60 (s, 6H), 4.14 (q, 2H), 4.52 (s, 2H), 6.72 (d, 1H), 7.41 (d, 1H), 7.48-7.70 (m, 8H), 8.60 (s, 1H)$.

[2038] 实施例 427

[2039] 4-(3-(4-氯苯基)-1-[2-(1-甲基-1-[3-(三氟甲基)苯基]乙基氨基)-2-氧代乙基]-5-氧代-1,5-二氢-4H-1,2,4-三唑-4-基甲基)-苯甲酸甲基酯

[2040]



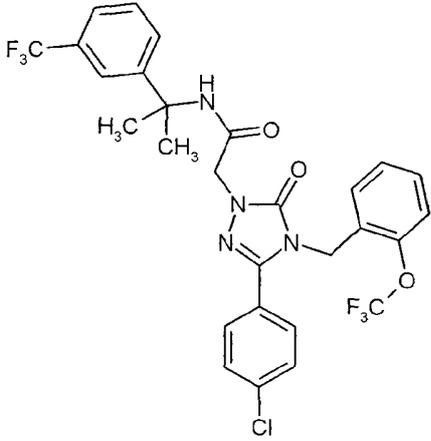
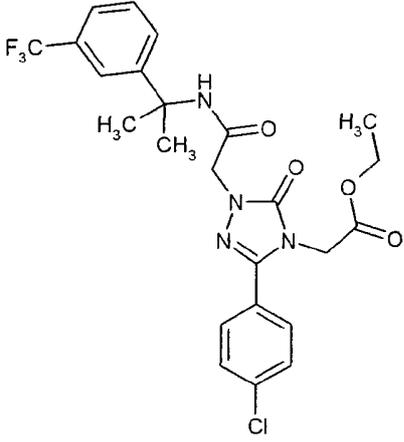
[2041] 100mg(0.23mmol) 来自实施例 241A 的 2-[3-(4-氯苯基)-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]-N-{1-甲基-1-[3-(三氟甲基)苯基]乙基}-乙酰胺和 111mg(0.34mmol) 碳酸铯和 34mg(0.23mmol) 碘化钠悬浮于 2.5ml 丙酮中并用 55mg(0.30mmol) 4-(氯甲基)-苯甲酸甲基酯处理。在 50℃ 下搅拌 4 小时。之后该悬浮液用 1.5ml 水处理并每次用 2ml 乙酸乙酯提取四次。合并的有机相通过硫酸钠干燥并过滤。蒸发后,粗产物通过制备 HPLC 提纯 [方法 10]。因此获得 56.6mg(理论的 42%) 目标化合物。

[2042] LC/MS[方法 19]: $R_t = 3.84\text{min}$;MS[ESIpos]: $m/z = 587(M+H)^+$

[2043] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): $\delta = 1.60(\text{s}, 6\text{H}), 3.81(\text{s}, 3\text{H}), 4.54(\text{s}, 2\text{H}), 5.07(\text{s}, 2\text{H}), 7.21(\text{d}, 2\text{H}), 7.43\text{--}7.71(\text{m}, 8\text{H}), 7.86(\text{d}, 2\text{H}), 8.60(\text{s}, 1\text{H})$.

[2044] 相同地制备以下化合物:

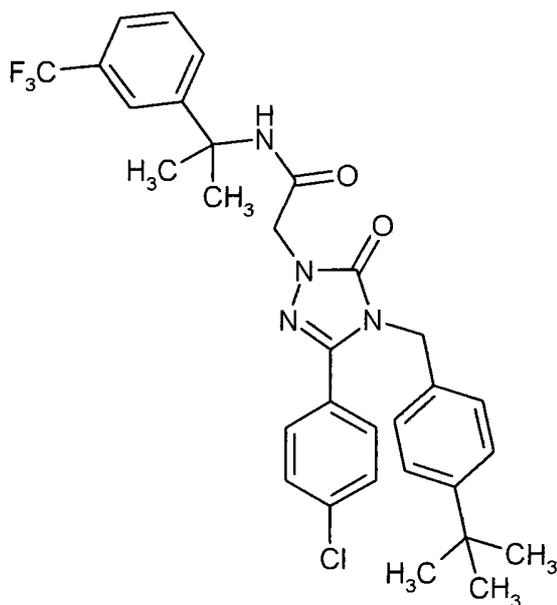
[2045]

实施例号	结构	LC/MS 或者 HPLC, MS R _t [方法]
428		LC/MS: R _t = 4.14 min [19] [ESIpos]: m/z = 613 (M+H) ⁺
429		LC/MS: R _t = 3.72 min [19] [ESIpos]: m/z = 525 (M+H) ⁺

[2046] 实施例 430

[2047] 2-[3-(4-叔-丁基苄基)-3-(4-氯苯基)-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]-N-1-甲基-1-[3-(三氟甲基)苯基]乙基-乙酰胺

[2048]



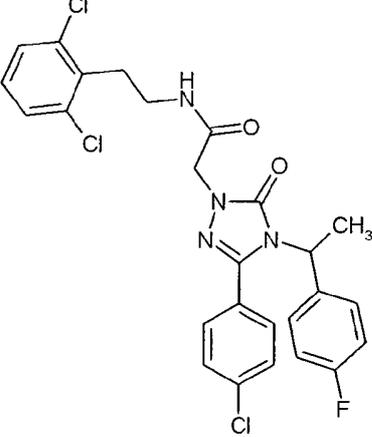
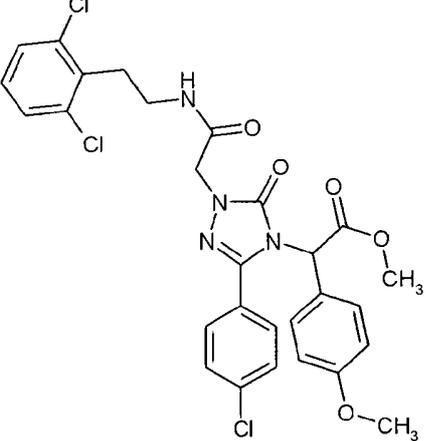
[2049] 75mg(0.17mmol) 来自实施例 241A 的 2-[3-(4-氯苯基)-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]-N-(1-甲基-1-[3-(三氟甲基)苯基]乙基)-乙酰胺和 84mg(0.26mmol) 碳酸铯和 25mg(0.17mmol) 碘化钠悬浮于 2.5mlDMF 中并用 50mg(0.22mmol) 1-(溴甲基)-4-叔丁基苯处理。在 RT 下搅拌 1 小时。通过 Millipore 过滤器过滤后,悬浮液直接通过制备 HPLC 提纯 [方法 9]。因此获得 44mg(理论的 44%) 目标化合物。

[2050] LC/MS[方法 7]: $R_t = 3.09\text{min}$;MS[ESIpos]: $m/z = 585(M+H)^+$

[2051] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): $\delta = 1.21(\text{s}, 9\text{H}), 1.60(\text{s}, 6\text{H}), 4.52(\text{s}, 2\text{H}), 4.94(\text{s}, 2\text{H}), 6.99(\text{d}, 2\text{H}), 7.29(\text{d}, 2\text{H}), 7.50-7.70(\text{m}, 8\text{H}), 8.59(\text{s}, 1\text{H})$.

[2052] 相同地制备以下化合物:

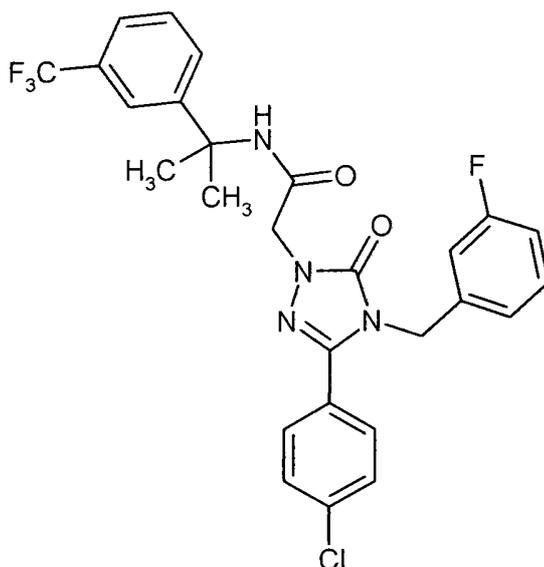
[2053]

实施例号	结构	LC/MS 或者 HPLC, MS R _t [方法]
431		LC/MS: R _t = 3.97 min [19] [ESIpos]: m/z = 547/549 (M+H) ⁺
432		LC/MS: R _t = 3.97 min [17] [ESIpos]: m/z = 603/605 (M+H) ⁺

[2054] 实施例 433

[2055] 2-[3-(4-氯苯基)-4-(3-氟苄基)-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]-N-1-甲基-1-[3-(三氟甲基)苯基]乙基-乙酰胺

[2056]



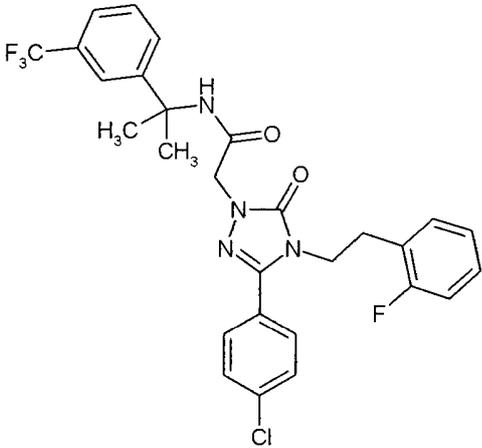
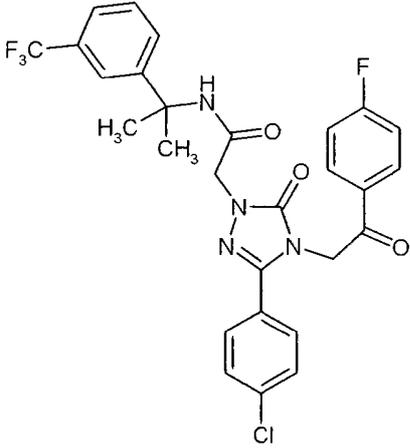
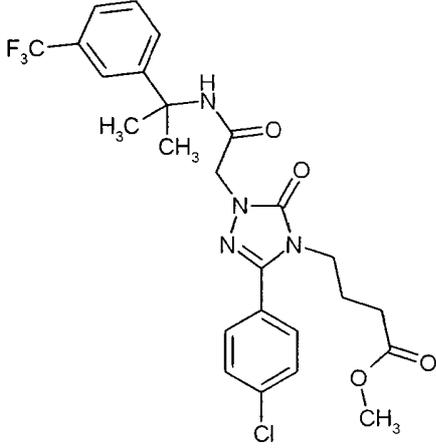
[2057] 75mg(0.17mmol) 来自实施例 241A 的 2-[3-(4-氯苯基)-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]-N-{1-甲基-1-[3-(三氟甲基)苯基]乙基}-乙酰胺溶于 0.6ml DMF 和 1.1ml 1,2-二甲氧基乙烷 (DME) 的混合物。冷却到 0°C 并用 9mg(0.22mmol) 氢氧化钠处理。10 分钟后,添加 45mg(0.51mmol) 溴化锂,并且之后该混合物在 RT 下搅拌 15 分钟。接下来,添加溶于 0.3ml DME 的 42mg(0.22mmol) 3-氟苄基溴,并且该混合物在 75°C 下搅拌 5 小时。之后反应混合物用乙酸乙酯稀释,通过硅胶/Extrelut 滤芯过滤,之后再用乙酸乙酯洗涤和在真空中浓缩。粗产物在乙腈中吸收并通过制备 HPLC 提纯 [方法 10]。因此获得 68mg(理论的 72%) 目标化合物。

[2058] LC/MS[方法 8]: $R_t = 2.91\text{min}$;MS[ESIpos]: $m/z = 547(M+H)^+$

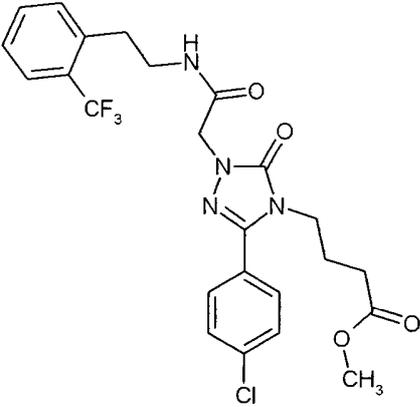
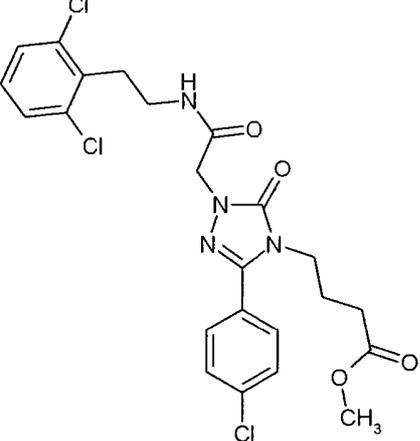
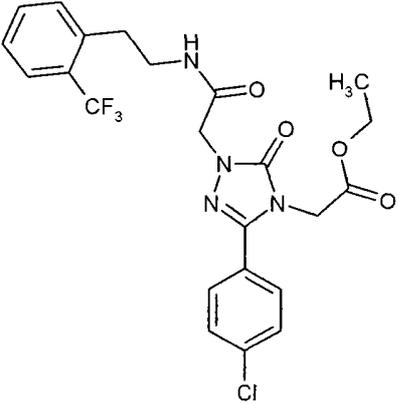
[2059] $^1\text{H-NMR}(400\text{MHz}, \text{DMSO-}d_6)$: $\delta = 1.60(\text{s}, 6\text{H}), 4.54(\text{s}, 2\text{H}), 4.99(\text{s}, 2\text{H}), 6.85\text{--}6.95(\text{m}, 2\text{H}), 7.02\text{--}7.11(\text{m}, 1\text{H}), 7.28\text{--}7.36(\text{m}, 1\text{H}), 7.45\text{--}7.72(\text{m}, 8\text{H}), 8.60(\text{s}, 1\text{H})$.

[2060] 相同地制备以下化合物:

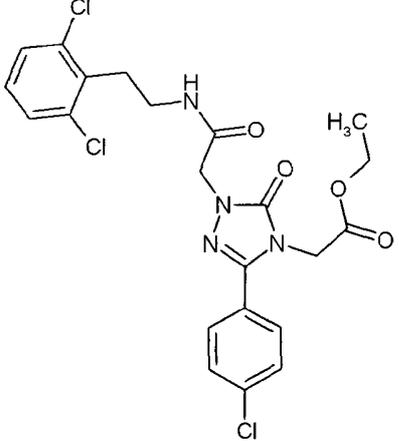
[2061]

实施例号	结构	LC/MS 或者 HPLC, MS R _t [方法]
434		LC/MS: R _t = 4.15 min [17] [ESIpos]: m/z = 561 (M+H) ⁺
435		LC/MS: R _t = 3.90 min [19] [ESIpos]: m/z = 575 (M+H) ⁺
436		LC/MS: R _t = 2.66 min [8] [ESIpos]: m/z = 539 (M+H) ⁺

[2062]

实施例号	结构	LC/MS 或者 HPLC, MS R _t [方法]
437		LC/MS: R _t = 3.65 min [17] [ESIpos]: m/z = 525 (M+H) ⁺
438		LC/MS: R _t = 3.66 min [17] [ESIpos]: m/z = 525/527 (M+H) ⁺
439		LC/MS: R _t = 2.63 min [8] [ESIpos]: m/z = 511 (M+H) ⁺

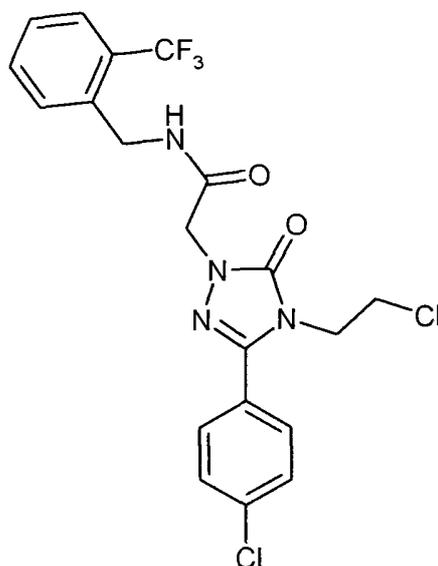
[2063]

实施例号	结构	LC/MS 或者 HPLC, MS R _t [方法]
440		LC/MS: R _t = 2.65 min [8] [ESIpos]: m/z = 511/513 (M+H) ⁺

[2064] 实施例 441

[2065] 2-[4-(2-氯乙基)-3-(4-氯苯基)-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]-N-[2-(三氟甲基)-苄基]-乙酰胺

[2066]



[2067] 500mg (1.01mmol) 来自实施例 243A 的 2-[3-(4-氯苯基)-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]-N-[2-(三氟甲基)苄基]-乙酰胺和 230mg (1.01mmol) 氯化苄基三乙基铵溶于 10ml 甲苯。接下来,添加 658mg (2.02mmol) 碳酸铯溶于 1.0ml 水的溶液,并且混合物在 RT 下剧烈搅拌 30 分钟。添加 1.92g (10.13mmol) 1-碘代-2-氯乙烷后,混合物在 80℃ 下伴随剧烈搅拌加热 7 小时。之后悬浮液用乙酸乙基酯稀释并每次用水,10% 硫代硫酸钠和饱和的氯化铵溶液洗涤一次。有机相通过硫酸钠干燥,过滤并且在真空中浓缩。粗产物通过制备 HPLC 提纯 [方法 9]。因此获得 195mg (理论的 41%) 目标化合物。

[2075] 94mg(0.21mmol) 来自实施例 241A 的 2-[3-(4-氯苯基)-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]-N-(1-甲基-1-[3-(三氟甲基)苯基]乙基)-乙酰胺和 97.7mg(0.30mmol) 碳酸铯悬浮于 2.5ml DMF 中并用 50mg(0.30mmol) 1-溴代-2-丁酮(90%) 处理。在 75°C 下搅拌 3 小时。之后悬浮液用 10ml 乙酸乙酯稀释并每次用 5ml 水洗涤两次和用 5ml 饱和的氯化钠溶液洗涤一次。有机相通过硫酸钠干燥并过滤。浓缩后, 粗产物在硅胶上通过制备的薄层色谱提纯(洗脱液:二氯甲烷/甲醇 10:1)。因此获得 64.8mg(理论的 59%) 目标化合物。

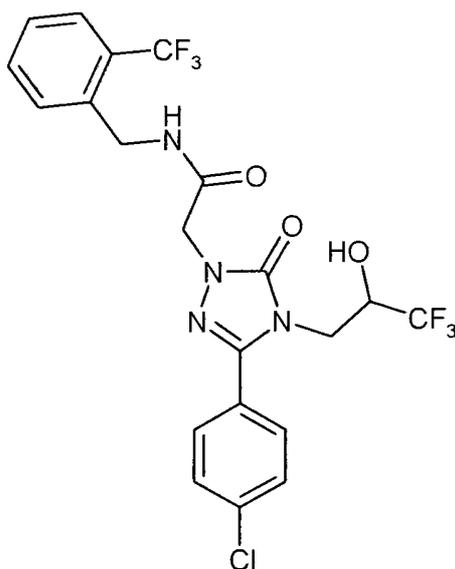
[2076] LC/MS[方法 19]: $R_t = 3.66\text{min}$;MS[ESIpos]: $m/z = 509(M+H)^+$

[2077] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): $\delta = 0.88(t, 3H), 1.60(s, 6H), 2.50(q, 2H), 4.49(s, 2H), 4.77(s, 2H), 6.59-6.64(m, 2H), 6.75-6.80(m, 1H), 7.18(t, 1H), 7.46-7.72(m, 8H), 8.55(s, 1H)$.

[2078] 实施例 444

[2079] 2-[3-(4-氯苯基)-5-氧代-4-(3,3,3-三氟-2-羟基丙基)-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]-N-[2-(三氟甲基)苄基]-乙酰胺

[2080]



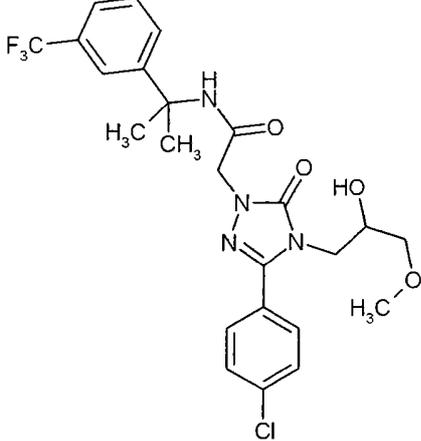
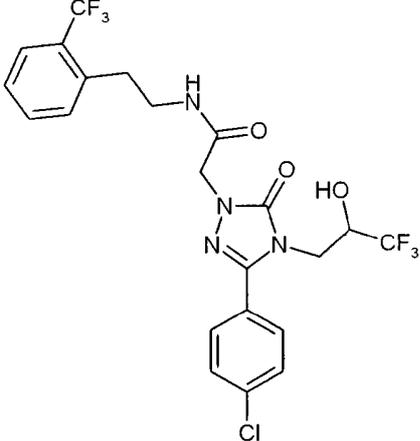
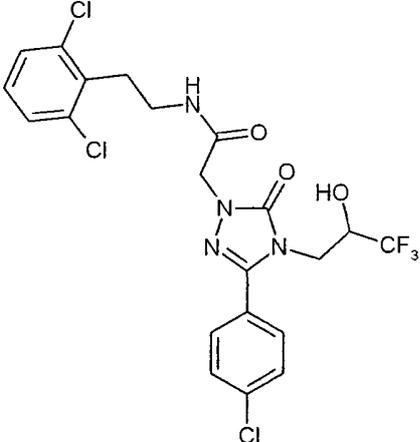
[2081] 100mg(0.24mmol) 来自实施例 243A 的 2-[3-(4-氯苯基)-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]-N-[2-(三氟甲基)苄基]-乙酰胺和 119mg(0.37mmol) 碳酸铯放于 0.6ml DMSO 中并用 137mg(1.22mmol) 1,1,1-三氟-2,3-环氧丙烷处理。在 120°C 下搅拌 3 小时。接下来,再次添加 137mg(1.22mmol) 1,1,1-三氟-2,3-环氧丙烷并且混合物进一步搅拌小时。之后悬浮液冷却到 RT,用乙酸乙酯稀释并用饱和的氯化铵溶液洗涤三次。有机相通过硫酸钠干燥,过滤并且在真空中浓缩。粗产物通过制备 HPLC 提纯[方法 10]。因此获得 30.6mg(理论的 24%) 目标化合物。

[2082] LC/MS[方法 17]: $R_t = 3.69\text{min}$;MS[ESIpos]: $m/z = 523(M+H)^+$

[2083] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): $\delta = 3.83(\text{dd}, 1\text{H}), 3.98(\text{dd}, 1\text{H}), 4.30(\text{m}, 1\text{H}), 4.47-4.60(\text{m}, 4\text{H}), 6.90(\text{d}, 1\text{H}), 7.46-7.81(\text{m}, 8\text{H}), 8.70(\text{t}, 1\text{H})$.

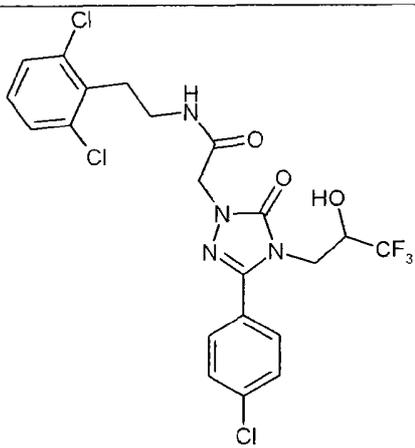
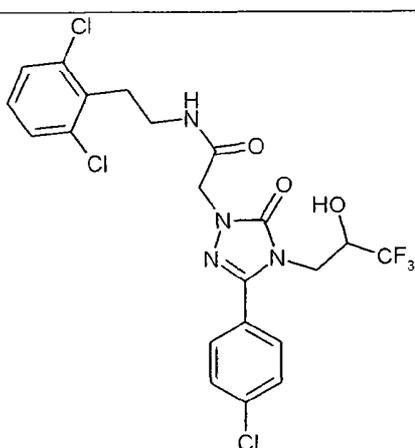
[2084] 相同地制备以下化合物：

[2085]

实施例号	结构	LC/MS 或者 HPLC, MS R _t [方法]
445		LC/MS: R _t = 3.54 min [17] [ESIpos]: m/z = 527 (M+H) ⁺
446		LC/MS: R _t = 3.78 min [17] [ESIpos]: m/z = 537 (M+H) ⁺
447		LC/MS: R _t = 2.67 min [8] [ESIpos]: m/z = 537/539 (M+H) ⁺

[2086] 通过在手性相上制备 HPLC [Daicel Chiralcel OD-H, 5 μ m, 250mmx20mm; 洗脱液: 异己烷/异丙醇 3:1; 流速: 15ml/min; 温度: 30°C; UV 检测: 220nm] 来自实施例 447 的外消旋物分离成对映异构体 (参见实施例 448 和 449)。对于对映异构体旋光度 α_D 测定如下 [Perkin-Elmer Polarimeter 341; 波长: 589nm; 溶剂: 甲醇; 层厚度: 100mm]:

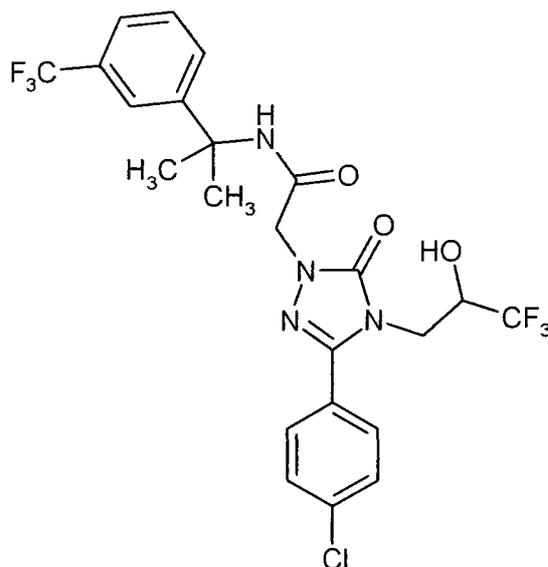
[2087]

实施例号	结构	旋光度 α_D
448	 <p>(对映异构体 1)</p>	-8.0° (c = 0.16 mg/100 ml; 20.5°C)
449	 <p>(对映异构体 2)</p>	+6.1° (c = 0.315 mg/100 ml; 20.3°C)

[2088] 实施例 450

[2089] 2-[3-(4-氯苯基)-5-氧代-4-(3,3,3-三氟-2-羟基丙基)-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]-N-{1-甲基-1-[3-(三氟甲基)苯基]乙基}-乙酰胺 (外消旋物)

[2090]



[2091] 3.61g(8.23mmol) 来自实施例 241A 的 2-[3-(4-氯苯基)-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]-N-(1-甲基-1-[3-(三氟甲基)苯基]乙基)-乙酰胺和 3.75g(11.52mmol) 碳酸铯溶于 20ml DMF 并用 2.22g(11.52mmol) 1,1,1-三氟-2,3-环氧丙烷处理。在 75°C 下搅拌 2.5 小时。之后悬浮液用 30ml 乙酸乙酯稀释并每次用 20ml 水洗涤两次。有机相通过硫酸钠干燥并过滤。浓缩后,粗产物在硅胶上通过快速层析提纯(洗脱液:环己烷/乙酸乙酯首先 5:1,然后 1:1)。因此获得 3.14g(理论的 69%) 目标化合物。

[2092] LC/MS[方法 8]: $R_t = 2.75\text{min}$;MS[ESIpos]: $m/z = 551(M+H)^+$

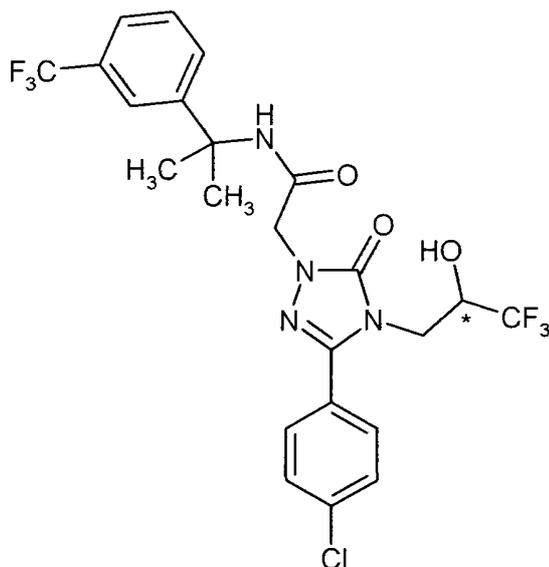
[2093] $^1\text{H-NMR}(400\text{MHz}, \text{CDCl}_3)$: $\delta = 1.72(\text{s}, 6\text{H}), 3.99(\text{dd}, 1\text{H}), 4.06(\text{dd}, 1\text{H}), 4.41-4.58(\text{m}, 3\text{H}), 4.85(\text{m}, 1\text{H}), 6.45(\text{s}, 1\text{H}), 7.40-7.63(\text{m}, 8\text{H})$.

[2094] 通过在手性相上制备 HPLC[Daicel Chiralpak AD-H, $5\mu\text{m}$, $250\text{mm} \times 20\text{mm}$;洗脱液:异己烷/异丙醇 85:15;流速:15ml/min;温度:40°C;UV 检测:220nm], 来自实施例 450 的外消旋物分离成对映异构体(参见实施例 451 和 452):

[2095] 实施例 451

[2096] 2-[3-(4-氯苯基)-5-氧代-4-(3,3,3-三氟-2-羟基丙基)-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]-N-(1-甲基-1-[3-(三氟甲基)苯基]乙基)-乙酰胺(对映异构体 1)

[2097]



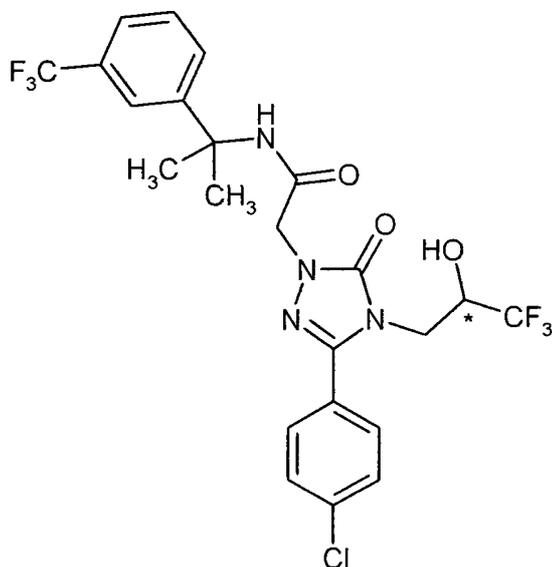
[2098] 产率 :1.31g(理论的 29%)

[2099] $R_t = 4.02\text{min}$ [Daicel Chiralpak AD-H, $5\ \mu\text{m}$, $250\text{mm} \times 4.6\text{mm}$;洗脱液:异己烷/异丙醇 85 : 15;流速:1.0ml/min;温度: 40°C ;UV 检测:220nm]。

[2100] 实施例 452

[2101] 2-[3-(4-氯苯基)-5-氧代-4-(3,3,3-三氟-2-羟基丙基)-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]-N-[1-甲基-1-[3-(三氟甲基)苯基]乙基]-乙酰胺(对映异构体 2)

[2102]



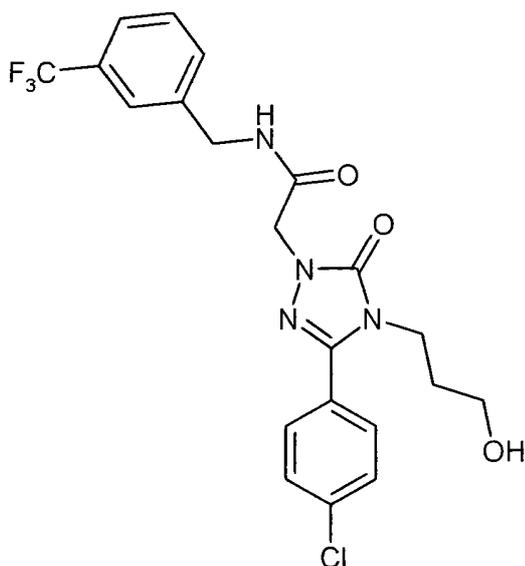
[2103] 产率 :1.20g(理论的 26%)

[2104] $R_t = 4.71\text{min}$ [Daicel Chiralpak AD-H, $5\ \mu\text{m}$, $250\text{mm} \times 4.6\text{mm}$;洗脱液:异己烷/异丙醇 85 : 15;流速:1.0ml/min;温度: 40°C ;UV 检测:220nm]。

[2105] 实施例 453

[2106] 2-[3-(4-氯苯基)-4-(3-羟基丙基)-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]-N-[3-(三氟甲基)苯基]乙酰胺

[2107]

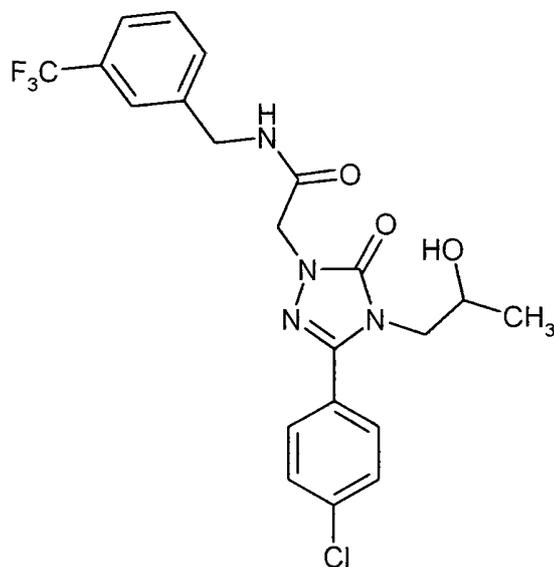


[2108] 和

[2109] 实施例 454

[2110] 2-[3-(4-氯苯基)-4-(2-羟基丙基)-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]-N-[3-(三氟甲基)苄基]乙酰胺

[2111]



[2112] 100mg (0.22mmol) 来自实施例 372 的 2-[4-烯丙基-3-(4-氯苯基)-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]-N-[3-(三氟甲基)苄基]-乙酰胺溶于 5ml THF 并在 0°C 下用 0.67ml 1M 硼烷-THF 配合物在 THF 中的溶液处理。在 RT 下搅拌 18 小时。反应溶液之后再次冷却到 0°C, 并添加 4.5ml 10% 含水的氢氧化钠和 4.5ml 30% 过氧化氢溶液。搅拌 3 小时后, 混合物倒入 10ml 水中并每次用 15ml 乙酸乙酯提取三次。合并的有机相用 5ml 10% 硫代硫酸钠溶液和 5ml 饱和的氯化钠溶液洗涤, 通过硫酸钠干燥, 并过滤和在真

空中浓缩。粗产物通过制备 HPLC 提纯 [方法 10]。以分离的形式获得两异构醇。

[2113] 实施例 453

[2114] 产率 :20mg (理论的 19%)

[2115] LC/MS [方法 18] : $R_t = 2.18\text{min}$;MS [ESIpos] : $m/z = 469 (M+H)^+$

[2116] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) : $\delta = 1.68$ (quin, 2H), 3.27-3.40 (m, 2H), 3.80 (t, 2H), 4.41 (d, 2H), 4.45-4.56 (m, 3H), 7.52-7.73 (m, 8H), 8.68 (t, 1H).

[2117] 实施例 454

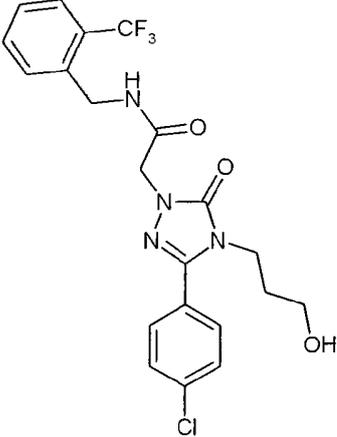
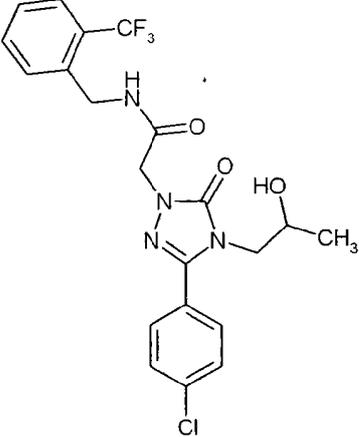
[2118] 产率 :13mg (理论的 13%)

[2119] LC/MS [方法 18] : $R_t = 2.18\text{min}$;MS [ESIpos] : $m/z = 469 (M+H)^+$

[2120] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) : $\delta = 1.0$ (d, 3H), 3.52-3.68 (m, 2H), 3.86 (m, 1H), 4.36-4.56 (m, 4H), 5.04 (d, 1H), 7.51-7.67 (m, 6H), 7.80 (d, 2H), 8.68 (t, 1H).

[2121] 相同地制备以下化合物 :

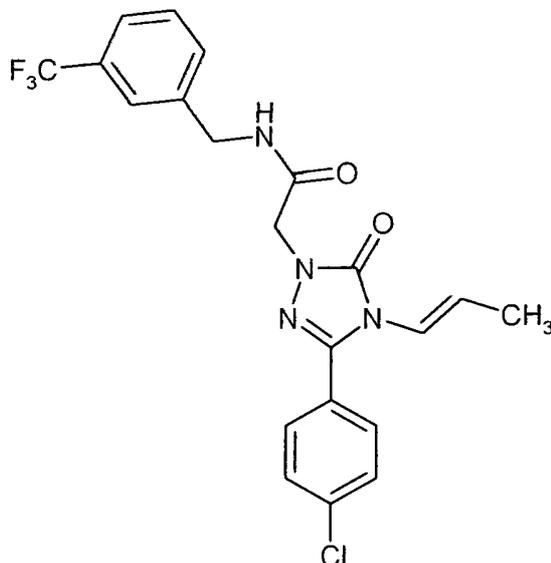
[2122]

实施例号	结构	LC/MS 或者 HPLC, MS R_t [方法]
455		LC/MS: $R_t = 2.28\text{ min}$ [8] [ESIpos]: $m/z = 469 (M+H)^+$
456		LC/MS: $R_t = 2.33\text{ min}$ [8] [ESIpos]: $m/z = 469 (M+H)^+$

[2123] 实施例 457

[2124] 2-{3-(4-氯苄基)-5-氧代-4-[(1E)-丙-1-烯-1-基]-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基}-N-[3-(三氟甲基)苄基]-乙酰胺

[2125]



[2126] 22mg (0.047mmol) 来自实施例 454 的 2-[3-(4-氯苄基)-4-(2-羟基丙基)-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]-N-[3-(三氟甲基)苄基]-乙酰胺溶于 1ml 吡啶并在 RT 下用 9.6mg (0.084mmol) 甲磺酰氯处理。在 RT 下搅拌 2 小时。接下来,用 5ml 乙酸乙酯稀释并每次用 5ml 1N 盐酸洗涤三次。有机相通过硫酸钠干燥,过滤并且在真空中浓缩。残余物溶于 1ml 无水甲醇,用 20mg (0.94mmol) 甲醇钠处理,在 RT 下搅拌 18 小时。为完成反应,进一步添加 81mg (0.38mmol) 甲醇钠,并且混合物进一步在 RT 下搅拌 48 小时。混合物用 0.5ml 1N 盐酸中和并直接通过制备 HPLC 提纯 [方法 10]。因此获得 4.8mg (理论的 23%) 目标化合物。

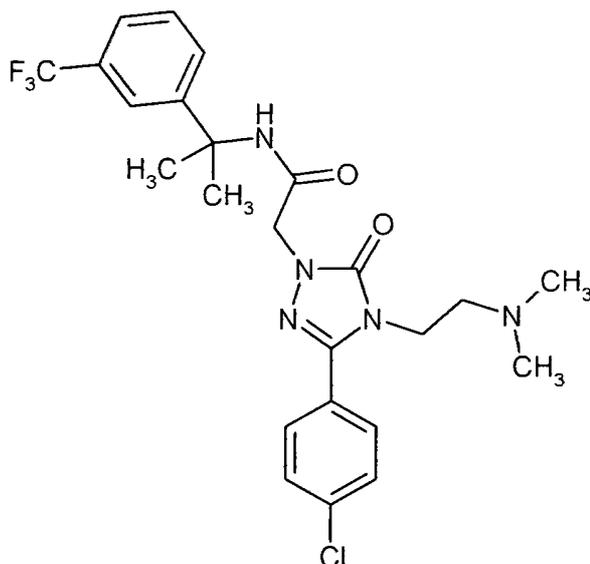
[2127] LC/MS [方法 8]: $R_t = 2.66\text{min}$; MS [ESIpos]: $m/z = 451 (M+H)^+$

[2128] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3): $\delta = 1.80 (d, 3H), 4.55 (d, 2H), 4.62 (s, 2H), 6.19-6.34 (m, 3H), 6.67 (m, 1H), 7.43-7.59 (m, 8H)$.

[2129] 实施例 458

[2130] 2-{3-(4-氯苄基)-4-[2-(二甲基氨基)乙基]-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基}-N-{1-甲基-1-[3-(三氟甲基)苄基]乙基}乙酰胺

[2131]

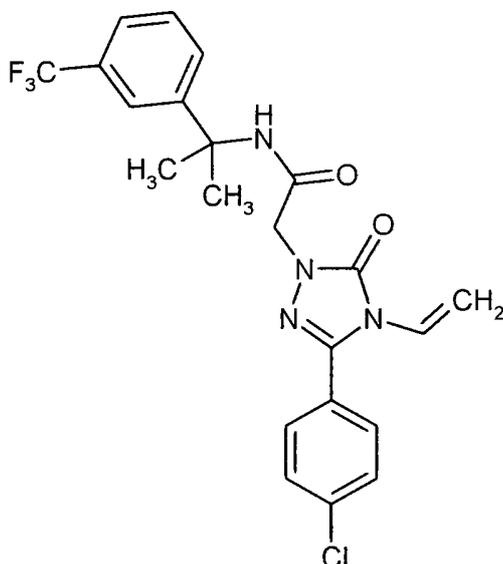


[2132] 和

[2133] 实施例 459

[2134] 2-[3-(4-氯苯基)-5-氧代-4-乙基-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]-N-(1-甲基-1-[3-(三氟甲基)苯基]乙基)乙酰胺

[2135]



[2136] 35mg(0.07mmol) 来自实施例 442 的 2-[4-(2-氯乙基)-3-(4-氯苯基)-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]-N-(1-甲基-1-[3-(三氟甲基)苯基]乙基)-乙酰胺溶于 0.7ml DMF 并且在 RT 下用 127mg(1.56mmol) 二甲胺盐酸盐, 10.5ml(0.07mmol) 碘化钠和 106mg(0.77mmol) 碳酸钾处理。在 100°C 下在密闭容器中搅拌 24 小时。冷却后, 用 5ml 水稀释并每次用 5ml 乙酸乙基酯提取两次。合并的有机相通过硫酸钠干燥, 过滤并且在真空中浓缩。在硅胶上通过快速层析提纯 (洗脱液: 环己烷 / 乙酸乙基酯 1 : 1) 首先产

生 4- 乙烯基衍生物 (实施例 459) 。通过进一步用二氯甲烷 /7N 甲醇的氨溶液 (10 : 1) 洗脱, 获得 4-[2-(二甲基 - 氨基) 乙基] 衍生物 (实施例 458), 其进一步通过制备的厚层色谱提纯 (洗脱液 : 二氯甲烷 / 乙酸乙酯 /7N 甲醇的氨溶液 10 : 10 : 0.5) 。

[2137] 实施例 458

[2138] 产率 :7.6mg (理论的 21%)

[2139] LC/MS [方法 8] : $R_t = 1.60\text{min}$;MS [ESIpos] : $m/z = 510 (M+H)^+$

[2140] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) : $\delta = 1.60 (s, 6H), 1.98 (s, 6H), 2.29 (t, 2H), 3.79 (t, 2H), 4.46 (s, 2H), 7.48-7.70 (m, 8H), 8.54 (s, 1H)$.

[2141] 实施例 459

[2142] 产率 :6.8mg (理论的 21%)

[2143] LC/MS [方法 8] : $R_t = 2.62\text{min}$;MS [ESIpos] : $m/z = 465 (M+H)^+$

[2144] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) : $\delta = 1.60 (s, 6H), 4.50 (s, 2H), 5.10 (d, 1H), 5.74 (d, 1H), 6.61 (dd, 1H), 7.49-7.70 (m, 8H), 8.60 (s, 1H)$.

[2145] 相同地制备以下化合物 :

[2146]

实施例号	结构	LC/MS 或者 HPLC, MS R_t [方法]
460		LC/MS: $R_t = 2.14 \text{ min [19]}$ [ESIpos]: $m/z = 482 (M+H)^+$

[2147]

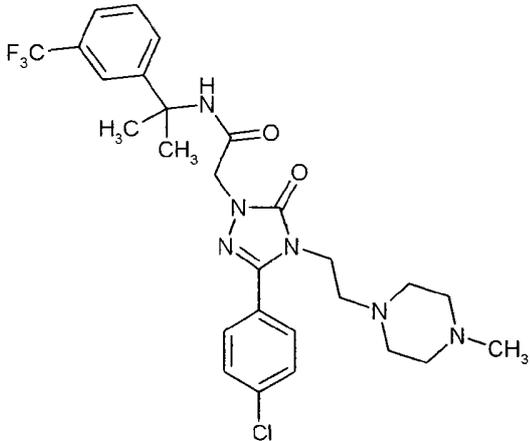
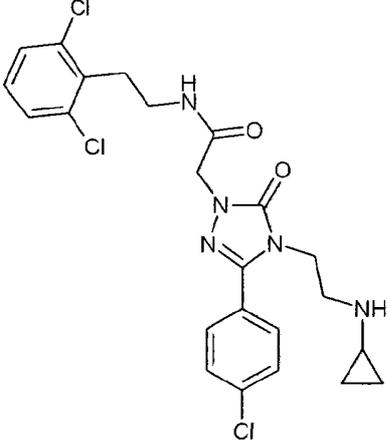
11.0mg(理论的10%)目标化合物。

[2152] LC/MS[方法17]: $R_t = 2.78\text{min}$;MS[ESIpos]: $m/z = 552(\text{M}+\text{H})^+$

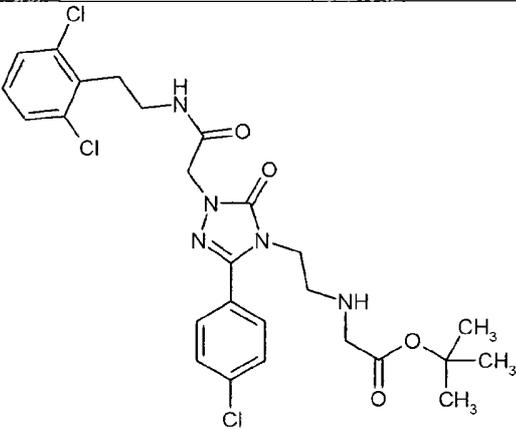
[2153] $^1\text{H-NMR}(400\text{MHz}, \text{DMSO-}d_6)$: $\delta = 1.59(\text{s}, 6\text{H}), 2.16(\text{m}, 4\text{H}), 2.34(\text{t}, 2\text{H}), 3.31(\text{m}, 4\text{H}), 3.80(\text{t}, 2\text{H}), 4.46(\text{s}, 2\text{H}), 7.48-7.72(\text{m}, 8\text{H}), 8.54(\text{s}, 1\text{H})$.

[2154] 相同地制备以下化合物:

[2155]

实施例号	结构	LC/MS 或者 HPLC, MS R_t [方法]
463		LC/MS: $R_t = 2.65 \text{ min}$ [19] [ESIpos]: $m/z = 565 (\text{M}+\text{H})^+$
464		LC/MS: $R_t = 2.43 \text{ min}$ [19] [ESIpos]: $m/z = 508 (\text{M}+\text{H})^+$

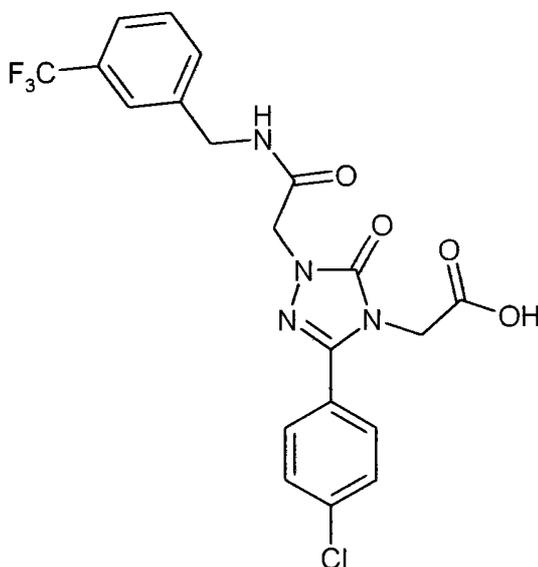
[2156]

实施例号	结构	LC/MS 或者 HPLC, MS R _t [方法]
465		LC/MS: R _t = 2.79 min [19] [ESIpos]: m/z = 582/584 (M+H) ⁺

[2157] 实施例 466

[2158] [3-(4-氯苯基)-5-氧代-1-(2-氧代-2-[3-(三氟甲基)苄基]氨基乙基)-1,5-二氢-4H-1,2,4-三唑-4-基]-乙酸

[2159]



[2160] 119mg (0.23mmol) 来自实施例 420 的 [3-(4-氯苯基)-5-氧代-1-(2-氧代-2-[[3-(三氟甲基)-苄基]氨基]乙基)-1,5-二氢-4H-1,2,4-三唑-4-基]-乙酸叔-丁基酯溶于 9ml 二氯甲烷并且用 3ml 三氟乙酸处理。在 RT 下搅拌 24 小时。之后反应混合物用 10ml 甲苯处理并在减压下浓缩。进一步添加 10ml 甲苯, 并且混合物再次蒸发。该步骤再次重复。之后粗产物在高度真空下除去溶剂残余物。因此获得 110mg (定量的) 目标化合物。

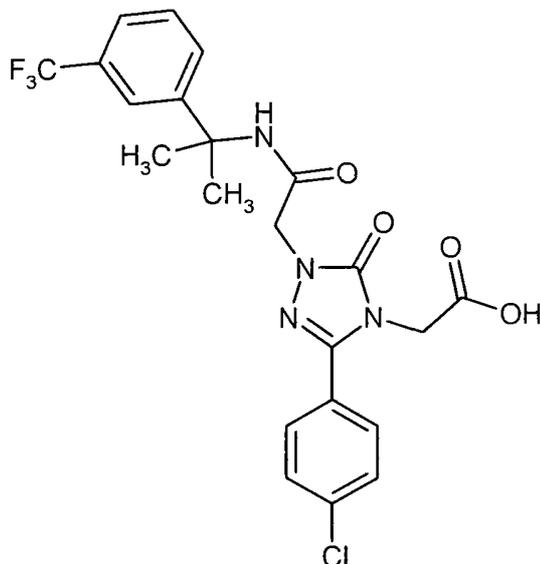
[2161] LC/MS [方法 7]: R_t = 2.00min; MS [ESIpos]: m/z = 469 (M+H)⁺

[2162] $^1\text{H-NMR}$ (500MHz, DMSO-d_6) : $\delta = 4.41$ (s, 2H), 4.52 (2s, 4H), 7.52-7.66 (m, 8H), 8.76 (t, 1H), 13.30 (br. s, 1H).

[2163] 实施例 467

[2164] 3-(4-氯苯基)-1-[2-(1-甲基-1-[3-(三氟甲基)苯基]乙基氨基)-2-氧代乙基]-5-氧代-1,5-二氢-4H-1,2,4-三唑-4-基-乙酸

[2165]



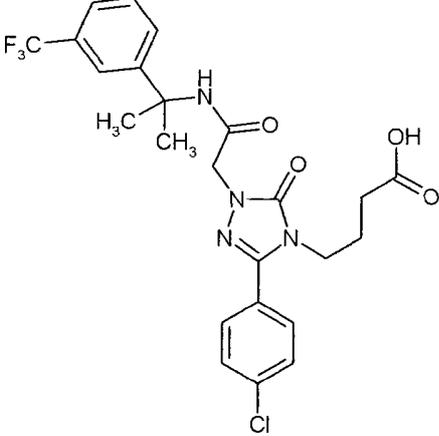
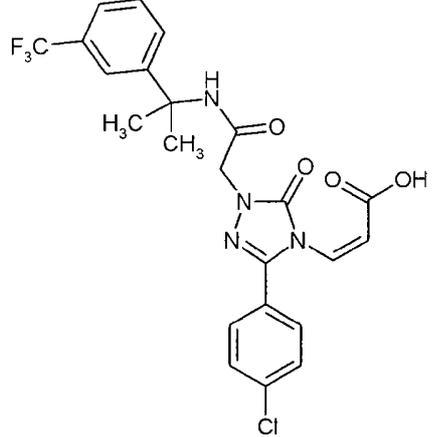
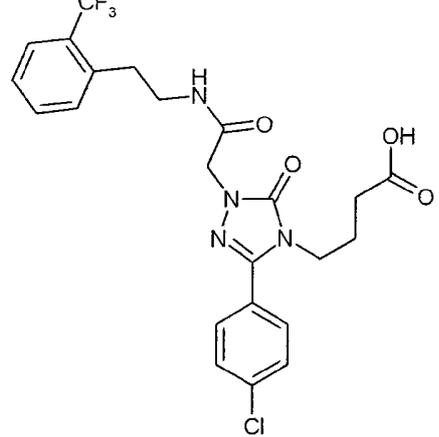
[2166] 237mg (0.45mmol) 来自实施例 429 的 {3-(4-氯苯基)-1-[2-((1-甲基-1-[3-(三氟甲基)苯基]乙基)氨基)-2-氧代乙基]-5-氧代-1,5-二氢-4H-1,2,4-三唑-4-基]-乙酸乙基酯溶于 3ml 甲醇并且用 0.9ml 1N 氢氧化锂水溶液处理。在 RT 下搅拌 24 小时。之后反应混合物在减压下浓缩。添加 5ml 水, 并且混合物用 1ml 1N 盐酸酸化并每次用 10ml 乙酸乙基酯提取两次。合并的有机相通过硫酸钠干燥, 过滤并且在真空中浓缩。剩余产物在高度真空下除去溶剂残余物。因此获得 220mg (理论的 97%) 目标化合物。

[2167] LC/MS [方法 17] : $R_t = 3.49\text{min}$; MS [ESIpos] : $m/z = 497$ (M+H) $^+$

[2168] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) : $\delta = 1.60$ (s, 6H), 4.50 (2s, 4H), 7.48-7.70 (m, 8H), 8.57 (s, 1H), 13.30 (br. s, 1H).

[2169] 相同地制备以下化合物:

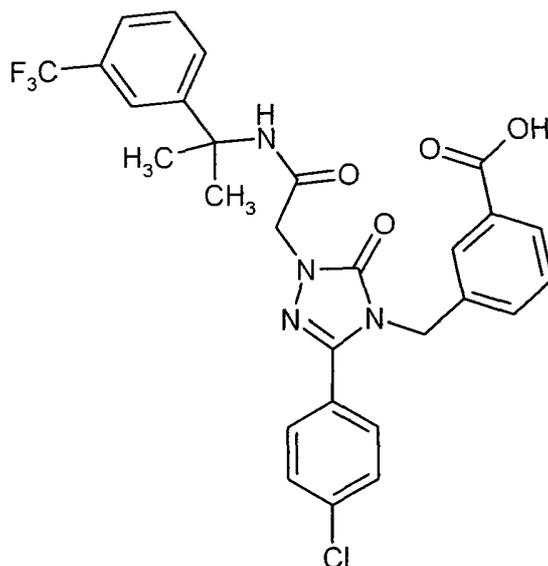
[2170]

实施例号	结构	LC/MS 或者 HPLC, MS R _t [方法]
468		LC/MS: R _t = 3.35 min [19] [ESIpos]: m/z = 525 (M+H) ⁺
469		LC/MS: R _t = 3.53 min [17] [ESIpos]: m/z = 509 (M+H) ⁺
470		LC/MS: R _t = 3.37 min [17] [ESIpos]: m/z = 511 (M+H) ⁺

[2171] 实施例 471

[2172] 3-(3-(4-氯苯基)-1-[2-(1-甲基-1-[3-(三氟甲基)苯基]乙基氨基)-2-氧代乙基]-5-氧代-1,5-二氢-4H-1,2,4-三唑-4-基甲基)-苯甲酸

[2173]



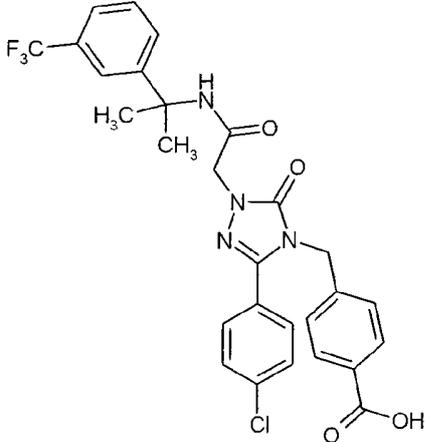
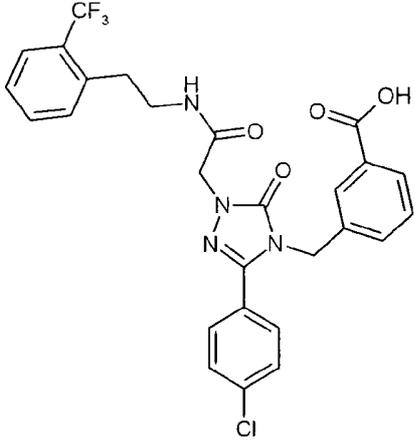
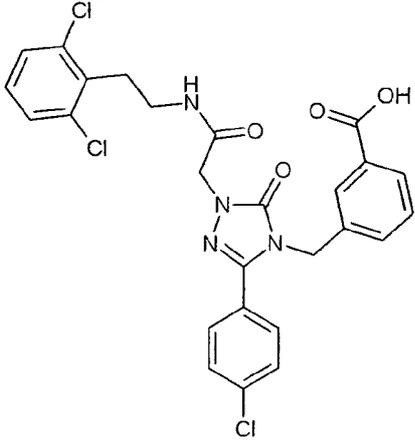
[2174] 180mg (0.31mmol) 3-(3-(4-氯苯基)-1-[2-(1-甲基-1-[3-(三氟甲基)苯基]乙基氨基)-2-氧代乙基]-5-氧代-1,5-二氢-4H-1,2,4-三唑-4-基甲基)-苯甲酸甲基酯 (实施例 411) 溶于 3ml 甲醇和 3ml THF, 用 0.3ml 2N 含水的氢氧化钠处理并且在 70°C 下搅拌 1 小时。之后向中大约 10ml 水加入反应混合物, 用 1N 盐酸产生 pH 4, 并且在 RT 下搅拌 2 小时。在抽吸下滤掉产生的沉淀, 用水洗涤并且在高度真空下除去溶剂残余物。获得 154mg (理论的 88%) 目标化合物。

[2175] LC/MS [方法 17]: $R_t = 3.69\text{min}$; MS [ESIpos]: $m/z = 573 (M+H)^+$

[2176] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): $\delta = 1.60 (s, 6H), 4.52 (s, 2H), 5.05 (s, 2H), 7.28 (d, 1H), 7.40 (t, 1H), 7.47-7.72 (m, 6H), 7.80 (d, 2H), 8.60 (s, 1H), 13.02 (br. s, 1H)$.

[2177] 相同地制备以下化合物:

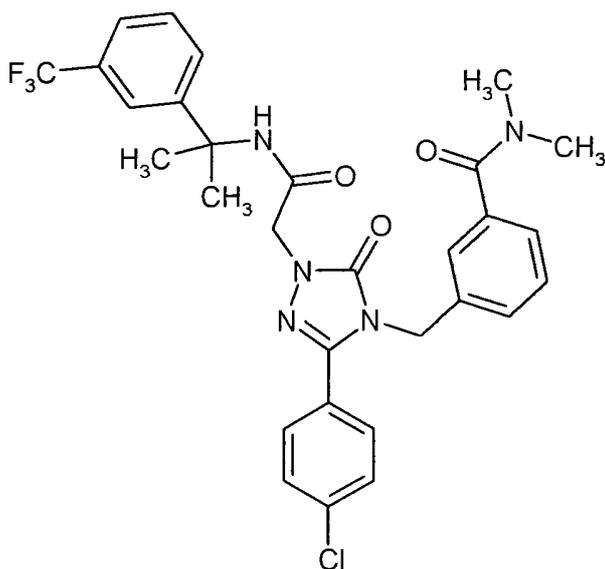
[2178]

实施例号	结构	LC/MS 或者 HPLC, MS R_t [方法]
472		LC/MS: $R_t = 3.68$ min [17] [ESIpos]: $m/z = 573$ (M+H) ⁺
473		LC/MS: $R_t = 2.51$ min [8] [ESIpos]: $m/z = 559$ (M+H) ⁺
474		LC/MS: $R_t = 3.58$ min [17] [ESIpos]: $m/z = 559/561$ (M+H) ⁺

[2179] 实施例 475

[2180] 3-(3-(4-氯苯基)-1-[2-(1-甲基-1-[3-(三氟甲基)苯基]乙基氨基)-2-氧代乙基]-5-氧代-1,5-二氢-4H-1,2,4-三唑-4-基甲基)-N,N-二甲基苯甲酰胺

[2181]



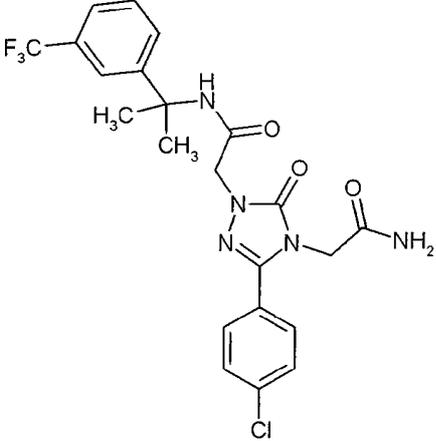
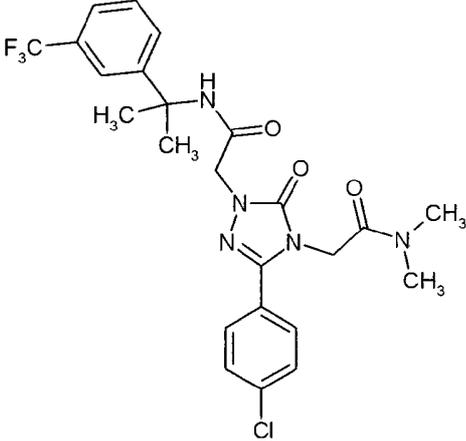
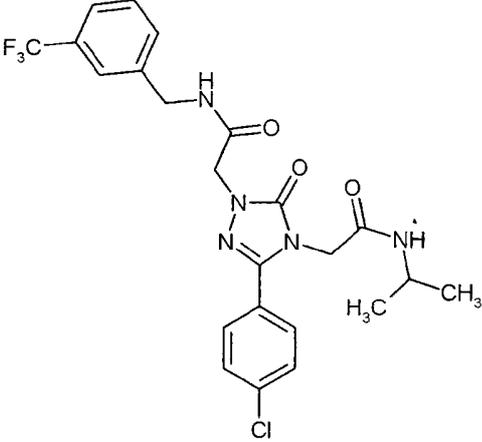
[2182] 在 0.5ml DMF 中放入 30mg(0.052mmol)3-(3-(4-氯苯基)-1-[2-(1-甲基-1-[3-(三氟甲基)苯基]乙基氨基)-2-氧代乙基]-5-氧代-1,5-二氢-4H-1,2,4-三唑-4-基甲基)-苯甲酸(实施例 471)并用 9.2mg(0.068mmol)HOBt 和 13.0mg(0.068mmol)EDC 盐酸盐处理。搅拌 10 分钟后,添加 6.0mg(0.073mmol)二甲基-胺盐酸盐和 10.2mg(0.079mmol)N,N-二异丙基乙基胺并且混合物在 RT 下搅拌过夜。没有进一步后处理,粗产物直接通过制备 HPLC 提纯[方法 10]。因此获得 29.8mg(理论的 95%)目标化合物。

[2183] LC/MS[方法 8]: $R_t = 2.59\text{min}$;MS[ESIpos]: $m/z = 600(M+H)^+$

[2184] $^1\text{H-NMR}(400\text{MHz}, \text{DMSO-}d_6)$: $\delta = 1.60(\text{s}, 6\text{H}), 2.66(\text{s}, 3\text{H}), 2.85(\text{s}, 3\text{H}), 4.55(\text{s}, 2\text{H}), 5.02(\text{s}, 2\text{H}), 7.04(\text{s}, 1\text{H}), 7.12(\text{d}, 1\text{H}), 7.23(\text{d}, 1\text{H}), 7.33(\text{t}, 1\text{H}), 7.45-7.75(\text{m}, 8\text{H}), 8.60(\text{s}, 1\text{H})$.

[2185] 相同地制备以下化合物:

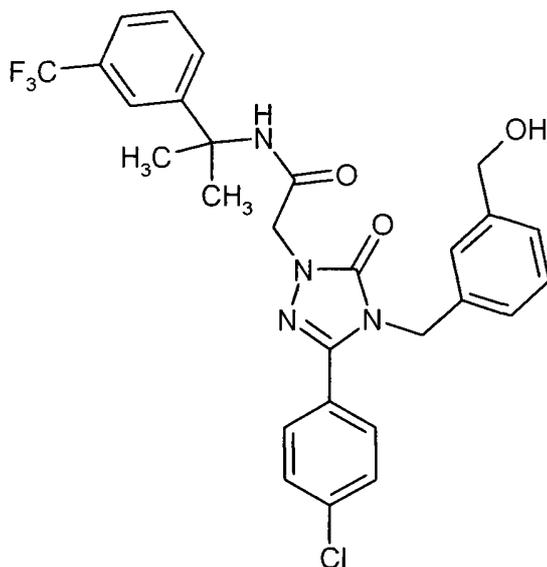
[2186]

实施例号	结构	LC/MS 或者 HPLC, MS R _t [方法]
476		LC/MS: R _t = 2.31 min [8] [ESIpos]: m/z = 496 (M+H) ⁺
477		LC/MS: R _t = 2.47 min [8] [ESIpos]: m/z = 524 (M+H) ⁺
478		LC/MS: R _t = 2.44 min [8] [ESIpos]: m/z = 510 (M+H) ⁺

[2187] 实施例 479

[2188] 2-[3-(4-氯苯基)-4-[3-(羟基甲基)苄基]-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三

唑-1-基}-N-{1-甲基-1-[3-(三氟甲基)苯基]乙基}-乙酰胺
[2189]



[2190] 30mg (0.052mmol) 3-(3-(4-氯苯基)-1-[2-(1-甲基-1-[3-(三氟甲基)苯基]乙基-氨基)-2-氧代乙基]-5-氧代-1,5-二氢-4H-1,2,4-三唑-4-基甲基)-苯甲酸(实施例 471)溶于 2ml THF 并用 24mg (0.24mmol) 三乙胺和 33mg (0.24mmol) 氯甲酸异丁基酯处理。在 RT 下搅拌 1 小时,然后缓慢地添加 24mg (0.63mmol) 硼氢化钠在 0.05ml 水中的溶液。1 小时后,混合物用 0.06ml (1.05mmol) 乙酸处理和之后在真空中浓缩。残余物在 10ml 乙酸乙基酯中吸收,并且用 10ml 水洗涤。含水相用 10ml 乙酸乙基酯重新提取一次。合并的有机相通过硫酸钠干燥,过滤并且在真空中浓缩。粗产物通过制备 HPLC 提纯[方法 10]。因此获得 23mg(理论的 79%) 目标化合物。

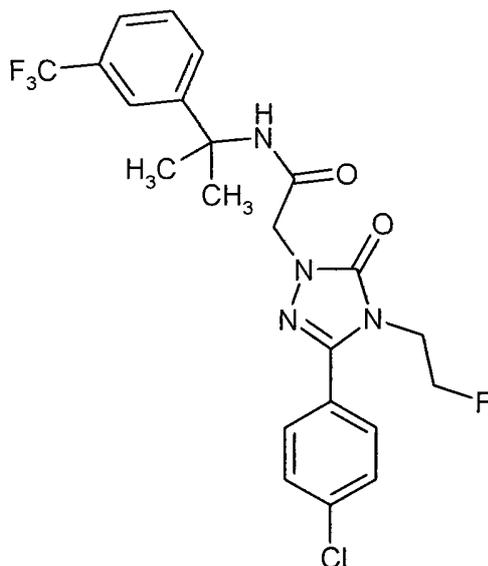
[2191] LC/MS[方法 19]: $R_t = 3.53\text{min}$;MS[ESIpos]: $m/z = 559(M+H)^+$

[2192] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): $\delta = 1.60(\text{s}, 6\text{H}), 4.40(\text{d}, 2\text{H}), 4.52(\text{s}, 2\text{H}), 4.96(\text{s}, 2\text{H}), 5.15(\text{t}, 1\text{H}), 6.89(\text{d}, 1\text{H}), 7.04(\text{s}, 1\text{H}), 7.14-7.26(\text{m}, 2\text{H}), 7.47-7.59(\text{m}, 6\text{H}), 7.65(\text{s}, 1\text{H}), 7.69(\text{d}, 1\text{H}), 8.60(\text{s}, 1\text{H})$.

[2193] 实施例 480

[2194] 2-[3-(4-氯苯基)-4-(2-氟乙基)-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]-N-{1-甲基-1-[3-(三氟甲基)苯基]乙基}-乙酰胺

[2195]



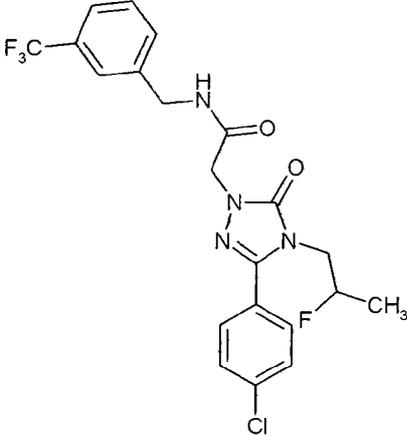
[2196] 50mg (0.10mmol) 来自实施例 396 的 2-[3-(4-氯苯基)-4-(2-羟基乙基)-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]-N-{1-甲基-1-[3-(三氟甲基)苯基]乙基}-乙酰胺溶于 1.5ml 二氯甲烷并在 -10°C 下用 $20.5\ \mu\text{l}$ (0.155mmol) 二乙基氨基三氟化硫处理。在 1 小时内暖到 RT。接下来,反应溶液用 5ml 水处理并每次用 5ml 乙酸乙酯提取两次。合并的有机相通过硫酸钠干燥,过滤并在真空中浓缩。粗产物通过制备 HPLC 提纯 [方法 10]。因此获得 37mg (理论的 73%) 目标化合物。

[2197] LC/MS [方法 8]: $R_t = 2.63\text{min}$; MS [ESIpos]: $m/z = 485\text{(M+H)}^+$

[2198] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6): $\delta = 1.60\text{(s, 6H)}, 4.00\text{(t, 1H)}, 4.07\text{(t, 1H)}, 4.43\text{(s, 2H)}, 4.44\text{(t, 1H)}, 4.62\text{(t, 1H)}, 7.48\text{--}7.70\text{(m, 8H)}, 8.59\text{(s, 1H)}$.

[2199] 相同地制备以下化合物:

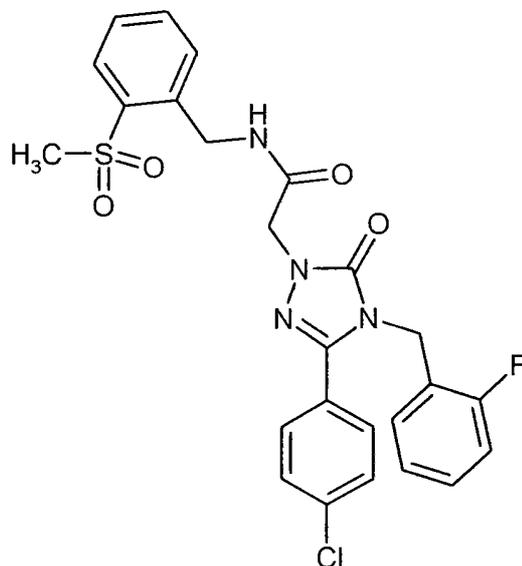
[2200]

实施例号	结构	LC/MS 或者 HPLC, MS R _t [方法]
481		LC/MS: R _t = 3.68 min [17] [ESIpos]: m/z = 471 (M+H) ⁺

[2201] 实施例 482

[2202] 2-[3-(4-氯苯基)-4-(2-氟苄基)-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]-N-[2-(甲基磺酰基)苄基]-乙酰胺

[2203]



[2204] 55mg (0.11mmol) 来自实施例 394 的 2-[3-(4-氯苯基)-4-(2-氟苄基)-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]-N-[2-(甲基磺基)苄基]-乙酰胺溶于 3ml 三氯甲烷并在 RT 下用 82mg (0.33mmol) 间-氯过苯甲酸处理。1 小时后,反应溶液用 10ml 二氯甲烷稀释并用 5ml 饱和碳酸氢钠溶液洗涤。含水相用 10ml 二氯甲烷提取一次。合并的有机相通过硫酸钠干燥,过滤并在真空中浓缩。粗产物通过制备的厚层色谱法层色谱提纯(洗脱液:二氯甲烷/甲醇 20:1)。因此获得 18mg(理论的 30%) 目标化合物。

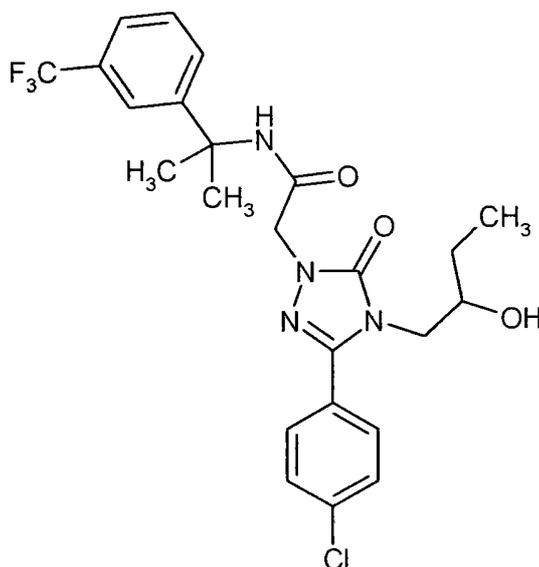
[2205] LC/MS[方法 23]: R_t = 2.08min; MS[ESIpos]: m/z = 529 (M+H)⁺

[2206] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) : δ = 3.32 (s, 3H), 4.60 (s, 2H), 4.77 (d, 2H), 5.04 (s, 2H), 7.03-7.20 (m, 3H), 7.25-7.49 (m, 1H), 7.48-7.72 (m, 7H), 7.93 (d, 1H), 8.80 (t, 1H).

[2207] 实施例 483

[2208] 2-[3-(4-氯苯基)-5-氧代-4-(2-羟基丁基)-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]-N-{1-甲基-1-[3-(三氟甲基)苯基]乙基}-乙酰胺 (外消旋物)

[2209]



[2210] 62mg (0.12mmol) 来自实施例 443 的 2-[3-(4-氯苯基)-5-氧代-4-(2-氧代丁基)-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]-N-{1-甲基-1-[3-(三氟甲基)苯基]乙基}-乙酰胺溶于 2ml 甲醇并在 RT 下用 4.7mg (0.12mmol) 硼氢化钠处理。在 RT 下搅拌 1 小时。之后用饱和氯化铵溶液处理并用 10ml 乙酸乙酯提取。有机相通过硫酸钠干燥, 过滤并浓缩。因此获得 57mg (理论的 92%) 目标化合物。

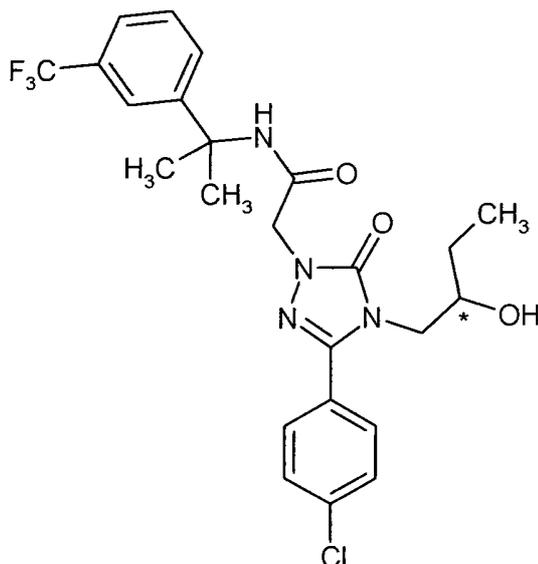
[2211] LC/MS [方法 23] : R_t = 2.26min ; MS [ESIpos] : m/z = 511 (M+H) $^+$.

[2212] 在手性相上通过制备 HPLC [Sepaserve Sepapak-2, 5 μ m, 250mmx20mm ; 洗脱液 : 异己烷 / 乙醇 70 : 30 ; 流速 : 15ml/min ; 温度 : 35 $^\circ$ C ; UV 检测 : 220nm] 来自实施例 483 的外消旋物分离成对映异构体 (参见实施例 484 和 485) :

[2213] 实施例 484

[2214] 2-[3-(4-氯苯基)-5-氧代-4-(2-羟基丁基)-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]-N-{1-甲基-1-[3-(三氟甲基)苯基]乙基}-乙酰胺 (对映异构体 1)

[2215]



[2216] 产率:19mg(理论的31%)

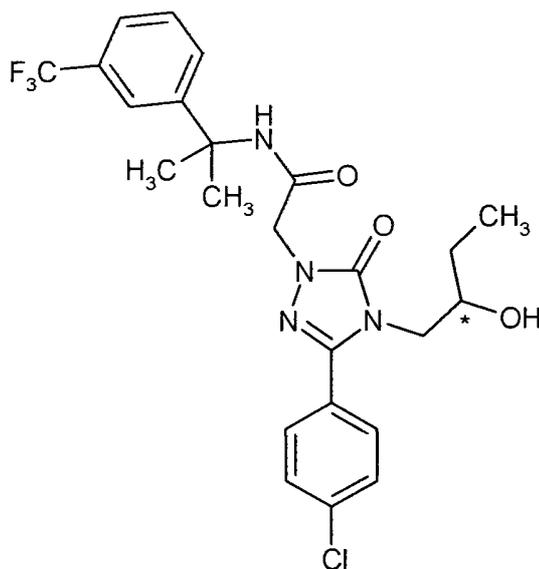
[2217] $R_t = 5.55\text{min}$ [[Sepaserve Sepapak-2, $5\ \mu\text{m}$, $250\text{mm} \times 4.6\text{mm}$;洗脱液:异己烷/乙醇
70:30;流速:1ml/min;温度: 35°C ;UV检测:220nm]

[2218] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3): $\delta = 0.95(\text{t}, 3\text{H}), 1.40-1.52(\text{m}, 2\text{H}), 1.72(\text{s}, 6\text{H}), 1.90(\text{br. s}, 1\text{H}), 3.67-3.87(\text{m}, 2\text{H}), 3.93(\text{m}, 1\text{H}), 4.50(\text{s}, 2\text{H}), 6.63(\text{s}, 1\text{H}), 7.35-7.65(\text{m}, 8\text{H})$.

[2219] 实施例 485

[2220] 2-[3-(4-氯苯基)-5-氧代-4-(2-羟基丁基)-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]-N-{1-甲基-1-[3-(三氟甲基)苯基]乙基}-乙酰胺(对映异构体2)

[2221]



[2222] 产率:21mg(理论的33%)

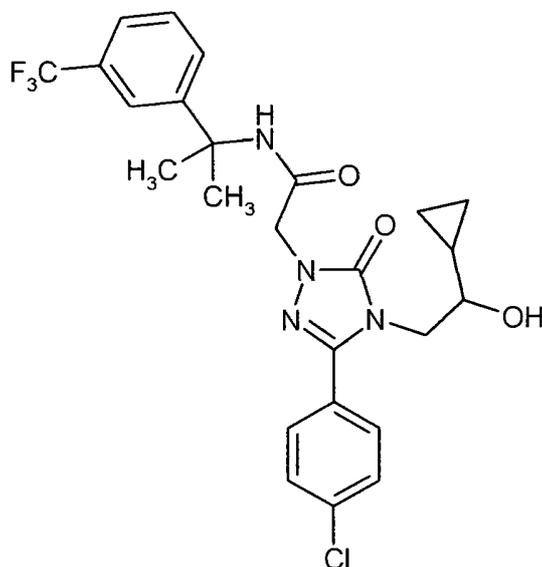
[2223] $R_t = 7.44\text{min}$ [[Sepaserve Sepapak-2, $5\ \mu\text{m}$, $250\text{mm} \times 4.6\text{mm}$;洗脱液:异己烷/乙醇

70 : 30 ;流速 :1ml/min ;温度 :35℃ ;UV 检测 :220nm]。

[2224] 实施例 486

[2225] 2-[3-(4-氯苯基)-4-(2-环丙基-2-羟基乙基)-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]-N-{1-甲基-1-[3-(三氟甲基)苯基]乙基}-乙酰胺

[2226]



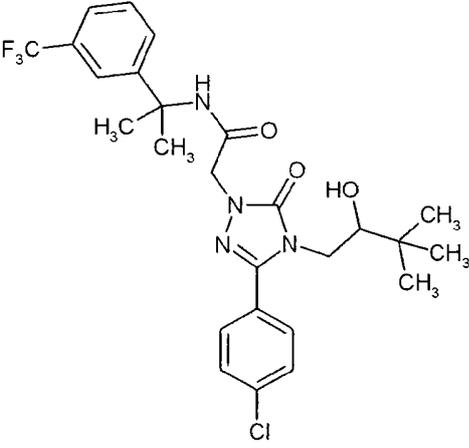
[2227] 103mg(0.21mmol)来自实施例 401 的 2-[3-(4-氯苯基)-4-(2-氧代乙基)-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]-N-{1-甲基-1-[3-(三氟甲基)苯基]乙基}-乙酰胺溶于 1ml THF 并在 -78℃ 下用 1.1ml(0.54mmol) 溴化环丙基镁(在 THF 中的 0.5M 溶液)处理。在 RT 下搅拌 3 小时和之后进一步在 50℃ 下搅拌 2 小时。为了后处理,用饱和氯化铵溶液处理并每次用 10ml 乙酸乙酯提取两次。合并的有机相通过硫酸钠干燥,过滤并在真空中浓缩。粗产物通过制备 HPLC 提纯[方法 10]。因此获得 12mg(理论的 11%) 目标化合物。

[2228] LC/MS[方法 8]: $R_t = 2.61\text{min}$;MS[ESIpos]: $m/z = 523(M+H)^+$

[2229] $^1\text{H-NMR}(400\text{MHz}, \text{CDCl}_3)$: $\delta = 0.22(\text{m}, 1\text{H}), 0.33(\text{m}, 1\text{H}), 0.50(\text{m}, 2\text{H}), 0.71(\text{m}, 1\text{H}), 1.72(\text{s}, 6\text{H}), 2.68(\text{d}, 1\text{H}), 3.34(\text{m}, 1\text{H}), 3.91(\text{dd}, 1\text{H}), 3.99(\text{dd}, 1\text{H}), 4.50(\text{s}, 2\text{H}), 6.62(\text{s}, 1\text{H}), 7.37-7.65(\text{m}, 8\text{H})$.

[2230] 相同地制备以下:

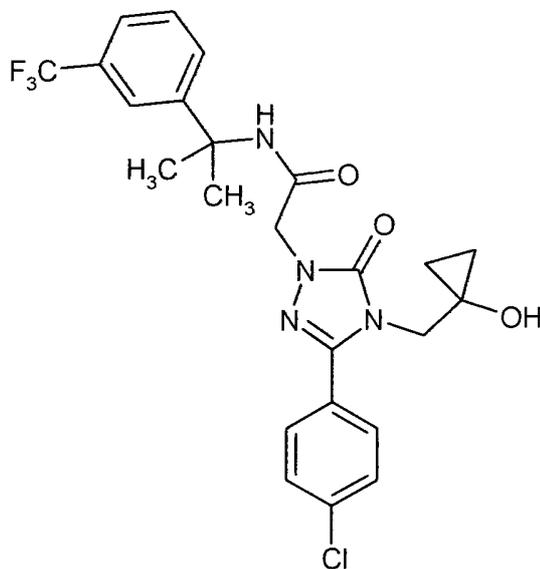
[2231]

实施例号	结构	LC/MS 或者 HPLC, MS R _t [方法]
487		LC/MS: R _t = 4.02 min [17] [ESIpos]: m/z = 539 (M+H) ⁺

[2232] 实施例 488

[2233] 2-[3-(4-氯苯基)-4-[(1-羟基环丙基)甲基]-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]-N-(1-甲基-1-[3-(三氟甲基)苯基]乙基)-乙酰胺

[2234]



[2235] 72mg (0.14mmol) 来自实施例 401 的 2-[3-(4-氯苯基)-4-(2-氧代乙基)-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]-N-(1-甲基-1-[3-(三氟甲基)苯基]乙基)-乙酰胺连同 4mg (0.014mmol) 异丙醇钛 (IV) 溶于 0.45ml 乙醚和 0.3ml THF 并在 RT 下在 1 小时内用 108 μl (0.32mmol) 溴化乙基镁 (在乙醚中的 3M 溶液) 处理, 用 0.4ml 乙醚稀释。进一步在 RT 下搅拌 10 分钟。为了后处理, 混合物倒入 10ml 冰冷的 10% 硫酸中并每次用 10ml 乙酸乙酯提取两次。合并的有机相通过硫酸钠干燥, 过滤并在真空中浓缩。粗产物

通过制备 HPLC 提纯 [方法 10]。因此获得 5mg (理论的 7%) 目标化合物。

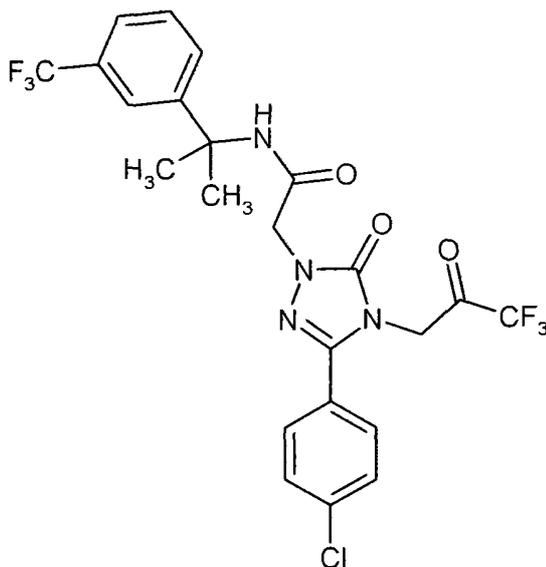
[2236] LC/MS [方法 8] : $R_t = 2.54\text{min}$; MS [ESIpos] : $m/z = 509 (M+H)^+$

[2237] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) : $\delta = 0.51 (m, 2H)$, $0.81 (m, 2H)$, $1.72 (s, 6H)$, $3.82 (br. s, 1H)$, $3.95 (d, 2H)$, $4.52 (s, 2H)$, $6.62 (s, 1H)$, $7.37-7.62 (m, 8H)$.

[2238] 实施例 489

[2239] 2-[3-(4-氯苯基)-5-氧代-4-(3,3,3-三氟-2-氧代丙基)-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]-N-{1-甲基-1-[3-(三氟甲基)苯基]乙基}-乙酰胺

[2240]



[2241] 1.2g (2.18mmol) 来自实施例 452 的 2-[3-(4-氯苯基)-5-氧代-4-(3,3,3-三氟-2-羟基丙基)-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]-N-{1-甲基-1-[3-(三氟甲基)苯基]乙基}-乙酰胺溶于 30ml 二氯甲烷并在 0°C 下用 1.2g (2.83mmol) 1,1,1-三(乙酰氧基)-1,1-二氢-1,2-苯碘酰-3-(1H)-酮 (戴斯-马丁试剂) 处理。在 RT 下搅拌 3 小时。之后反应溶液用 30ml 乙酸乙酯稀释并每次用 15ml 1N 含水的氢氧化钠洗涤三次。有机相通过硫酸钠干燥, 过滤并在真空中浓缩。粗产物通过在硅胶上的快速层析法提纯 (洗脱液: 环己烷 / 乙酸乙酯首先 4 : 1, 然后 1 : 1)。获得 0.90g (理论的 75%) 目标化合物。

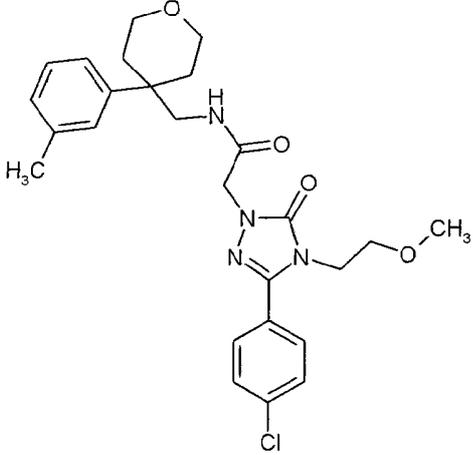
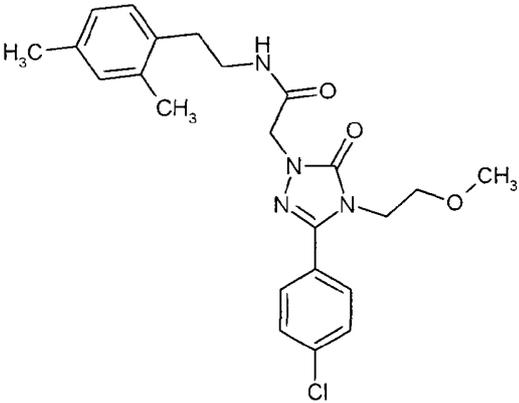
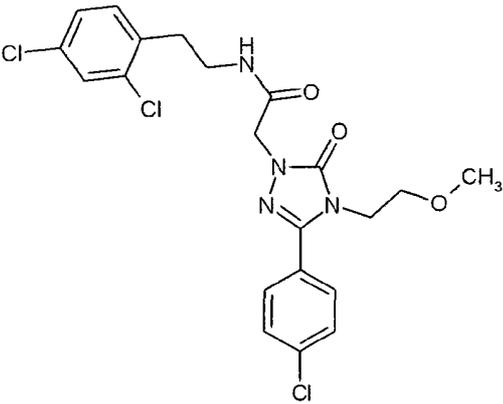
[2242] LC/MS [方法 22] : $R_t = 2.25\text{min}$; MS [ESIpos] : $m/z = 549 (M+H)^+$

[2243] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) : $\delta = 1.60 (s, 6H)$, $4.08 (s, 2H)$, $4.48 (s, 2H)$, $7.44-7.71 (m, 8H)$, $8.54 (s, 1H)$.

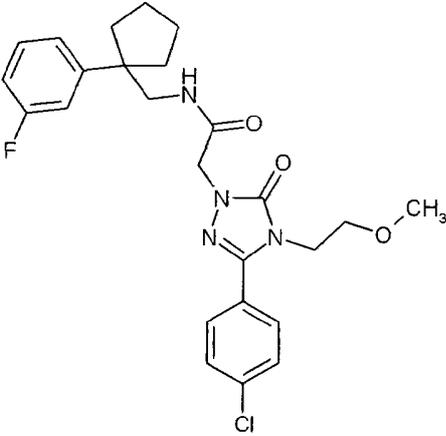
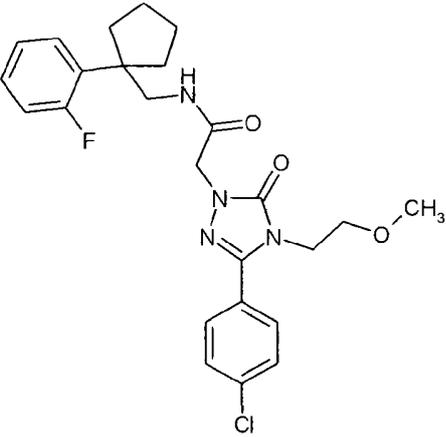
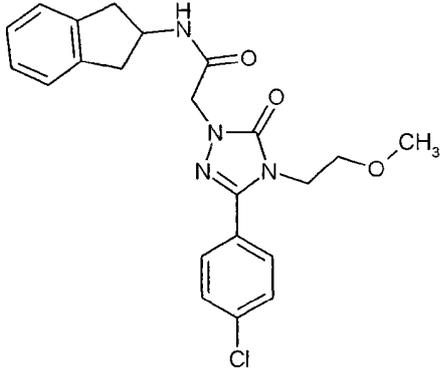
[2244] 如下通过平行合成制备进一步的应用实施例 :

[2245] 在 0.2ml DMSO 中放入 0.10mmol 相应的胺组分并用 0.10mmol 来自实施例 90A 的三唑基乙酸 (溶于 0.2ml DMSO) 处理。接下来, 用 25.8mg (0.2mmol) N, N-二异丙基乙胺和 41.7mg (0.130mmol) TBTU 处理并且混合物在 RT 下振荡过夜。之后过滤反应溶液并且滤液通过制备的 LC/MS 提纯 [方法 24]。以这样的方式获得以下 :

[2246]

实施例号	结构	LC/MS 或者 HPLC, MS R_t [方法]
490		LC/MS: $R_t = 2.21$ min [24] [ESIpos]: $m/z = 500$ (M+H) ⁺
491		LC/MS: $R_t = 2.28$ min [24] [ESIpos]: $m/z = 443$ (M+H) ⁺
492		LC/MS: $R_t = 2.31$ min [24] [ESIpos]: $m/z = 484$ (M+H) ⁺

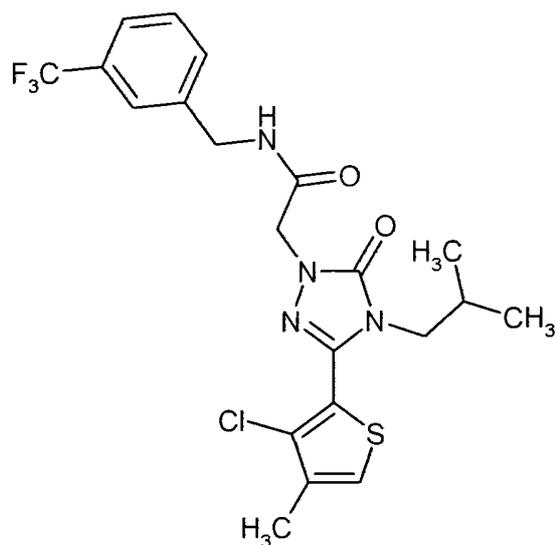
[2247]

实施例号	结构	LC/MS 或者 HPLC, MS R _t [方法]
493		LC/MS: R _t = 2.36 min [24] [ESIpos]: m/z = 487 (M+H) ⁺
494		LC/MS: R _t = 2.36 min [24] [ESIpos]: m/z = 487 (M+H) ⁺
495		LC/MS: R _t = 2.01 min [24] [ESIpos]: m/z = 427 (M+H) ⁺

[2248] 实施例 496

[2249] 2-[3-(3-氯-4-甲基-2-噻吩基)-4-异丁基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]-N-[3-(三氟甲基)苯基甲基]-乙酰胺

[2250]



[2251] 在 1.5ml DMF 中放入 40.0mg (0.121mmol) 来自实施例 249A 的 2-[3-(3-氯-4-甲基-2-噻吩基)-4-异丁基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]-乙酸和 23.4mg (0.133mmol) 3-三氟甲基-苄胺并用 19.7mg (0.146mmol) HOBt 处理。添加 30.2mg (0.158mmol) EDC 盐酸盐并且混合物在 RT 下搅拌过夜。为了后处理,反应混合物用大约 15ml 水搅拌并且滤掉产生的沉淀,用水洗涤并且在真空中干燥。因此获得 43mg (理论的 73%) 目标化合物。

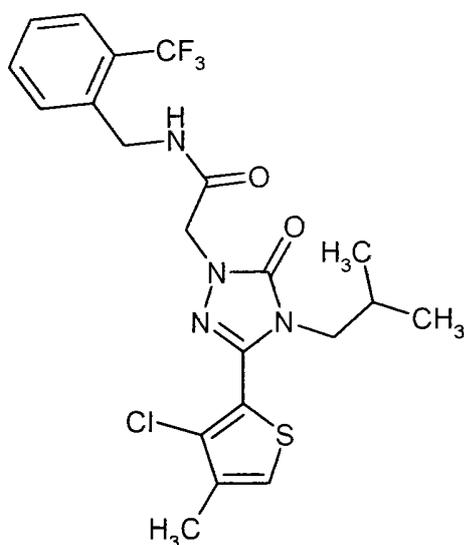
[2252] LC/MS[方法 7]: $R_t = 2.52\text{min}$;

[2253] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): $\delta = 0.73(\text{d}, 6\text{H}), 1.73-1.85(\text{m}, 1\text{H}), 2.23(\text{s}, 3\text{H}), 3.45(\text{d}, 2\text{H}), 4.41(\text{d}, 2\text{H}), 4.52(\text{s}, 2\text{H}), 7.52-7.65(\text{m}, 4\text{H}), 7.72(\text{s}, 1\text{H}), 8.73(\text{t}, 1\text{H})$.

[2254] 实施例 497

[2255] 2-[3-(3-氯-4-甲基-2-噻吩基)-4-异丁基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]-N-[2-(三氟甲基)苯基甲基]-乙酰胺

[2256]



[2257] 在 1.5ml DMF 中放入 40.0mg(0.121mmol) 来自实施例 249A 的 2-[3-(3-氯-4-甲基-2-噁吩基)-4-异丁基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]-乙酸和 23.4mg(0.133mmol)2-三氟甲基-苄胺并用 19.7mg(0.146mmol)HOBt 处理。添加 30.2mg(0.158mmol)EDC 盐酸盐并且混合物在 RT 下搅拌过夜。为了后处理,反应混合物用大约 15ml 水搅拌,用氯化钠饱和并用乙酸乙基酯提取。分离有机相并浓缩,并且残余物溶于甲醇和通过制备 HPLC[方法 12] 提纯。因此获得 26mg(理论的 44%) 目标化合物。

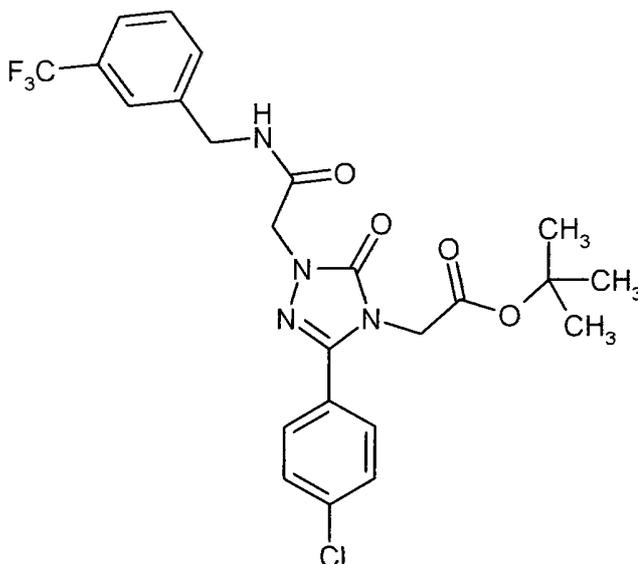
[2258] LC/MS[方法 7]: $R_t = 2.52\text{min}$;

[2259] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6): $\delta = 0.73(\text{d}, 6\text{H}), 1.72-1.87(\text{m}, 1\text{H}), 2.23(\text{s}, 3\text{H}), 3.45(\text{d}, 2\text{H}), 4.49(\text{d}, 2\text{H}), 4.57(\text{s}, 2\text{H}), 7.49(\text{t}, 1\text{H}), 7.56(\text{d}, 1\text{H}), 7.65(\text{t}, 1\text{H}), 7.69-7.75(\text{m}, 2\text{H}), 8.73(\text{t}, 1\text{H})$.

[2260] 实施例 498

[2261] [3-(4-氯苯基)-5-氧代-1-(2-氧代-2-[[3-(三氟甲基)苯基甲基]氨基}乙基)-1,5-二氢-4H-1,2,4-三唑-4-基]-乙酸叔-丁基酯

[2262]



[2263] 向在 5.0ml 丙酮中的 150.0mg(0.365mmol) 来自实施例 242A 的 (0.365mmol)2-[3-(4-氯苯基)-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]-N-[3-(三氟甲基)苯基甲基]-乙酰胺和 178.5mg(0.548mmol) 碳酸铯中添加 92.6mg(0.475mmol) 溴乙酸叔-丁基酯并且在回流下加热 5 小时。为了后处理,冷却后浓缩反应混合物,残余物在水和乙酸乙基酯之间分配,分离有机相并且含水相用乙酸乙基酯再提取几次。浓缩合并的有机相并且残余物通过制备 HPLC 提纯[方法 12]。因此获得 139mg(理论的 73%) 目标化合物。

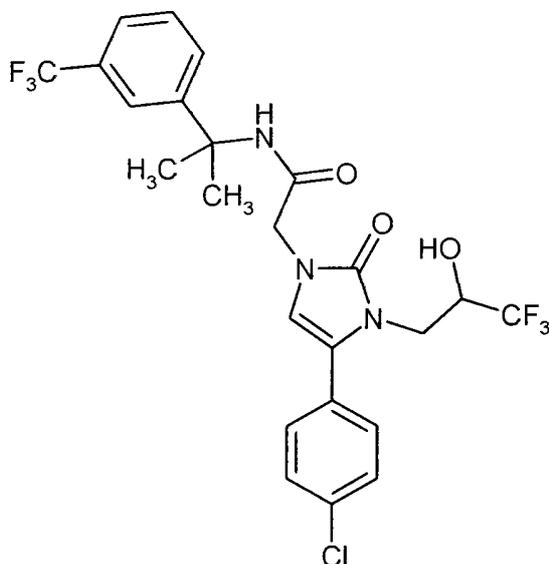
[2264] LC/MS[方法 7]: $R_t = 2.56\text{min}$;

[2265] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6): $\delta = 1.28(\text{s}, 9\text{H}), 4.41(\text{d}, 2\text{H}), 4.54(\text{d}, 4\text{H}), 7.53-7.65(\text{m}, 8\text{H}), 8.75(\text{t}, 1\text{H})$.

[2266] 实施例 499

[2267] 2-[4-(4-氯苯基)-2-氧代-3-(3,3,3-三氟-2-羟基丙基)-2,3-二氢-1H-咪唑-1-基]-N-{1-甲基-1-[3-(三氟甲基)苯基]乙基}-乙酰胺(外消旋物)

[2268]



[2269] 在 0.45ml DMF 中放入 174mg(0.397mmol)2-[4-(4-氯苯基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑-1-基]-N-{1-甲基-1-[3-(三氟甲基)苯基]乙基}-乙酰胺,12.8mg(0.04mmol)溴化四-正-丁基铵和 37.5mg(0.199mmol)碳酸钾并用 49.0mg(0.437mmol)1,1,1-三氟-2,3-环氧丙烷处理。在 130℃下搅拌 1 小时。悬浮液用 5ml 乙酸乙酯稀释并每次用 5ml 水洗涤两次。有机相通过硫酸钠干燥并过滤。蒸发后粗产物通过制备 HPLC 提纯[方法 10]。获得 48mg(理论的 22%)目标化合物。

[2270] LC/MS[方法 19]: $R_t = 3.76\text{min}$;MS[ESIpos]: $m/z = 550(M+H)^+$

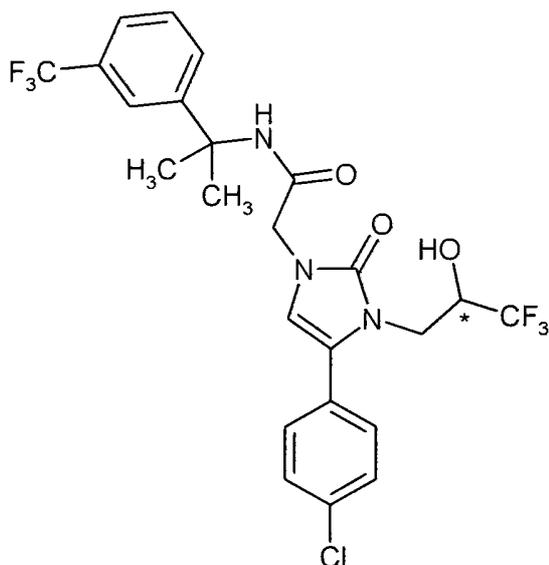
[2271] $^1\text{H-NMR}(400\text{MHz}, \text{DMSO-}d_6)$: $\delta = 1.60(\text{s}, 6\text{H}), 3.73(\text{dd}, 1\text{H}), 3.87(\text{dd}, 1\text{H}), 4.23(\text{m}, 1\text{H}), 4.31(\text{s}, 2\text{H}), 6.15(\text{s}, 1\text{H}), 6.20(\text{d}, 1\text{H}), 7.45\text{--}7.70(\text{m}, 8\text{H}), 8.56(\text{s}, 1\text{H})$.

[2272] 在手性相上通过制备 HPLC[Daicel Chiralpak AD-H, $5\mu\text{m}$, $250\text{mm} \times 20\text{mm}$;洗脱液:异己烷/异丙醇 85:15;流速:15ml/min;温度:40℃;UV 检测:220nm], 来自实施例 499 的外消旋物分离成对映异构体(参见实施例 500 和 501):

[2273] 实施例 500

[2274] 2-[4-(4-氯苯基)-2-氧代-3-(3,3,3-三氟-2-羟基丙基)-2,3-二氢-1H-咪唑-1-基]-N-{1-甲基-1-[3-(三氟甲基)苯基]乙基}-乙酰胺(对映异构体 1)

[2275]

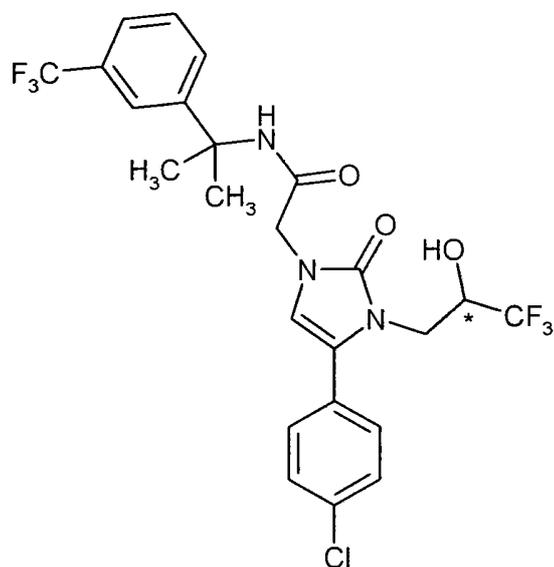


[2276] $R_t = 7.23\text{min}$ [[Daicel Chiralpak AD-H, $5\ \mu\text{m}$, $250\text{mm} \times 4.6\text{mm}$;洗脱液:异己烷/异丙醇 85 : 15;流速:1.0ml/min;温度: 40°C ;UV 检测:220nm]。

[2277] 实施例 501

[2278] 2-[4-(4-氯苯基)-2-氧代-3-(3,3,3-三氟-2-羟基丙基)-2,3-二氢-1H-咪唑-1-基]-N-(1-甲基-1-[3-(三氟甲基)苯基]乙基)-乙酰胺(对映异构体 2)

[2279]

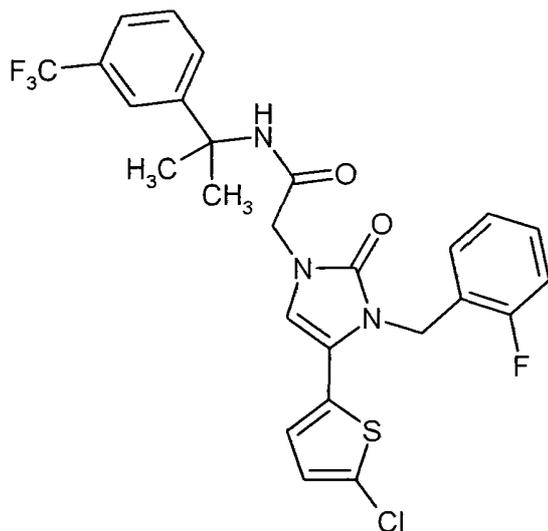


[2280] $R_t = 5.43\text{min}$ [[Daicel Chiralpak AD-H, $5\ \mu\text{m}$, $250\text{mm} \times 4.6\text{mm}$;洗脱液:异己烷/异丙醇 85 : 15;流速:1.0ml/min;温度: 40°C ;UV 检测:220nm]。

[2281] 实施例 502

[2282] 2-[4-(5-氯-2-噻吩基)-3-(2-氟苄基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑-1-基]-N-(1-甲基-1-[3-(三氟甲基)苯基]乙基)-乙酰胺

[2283]



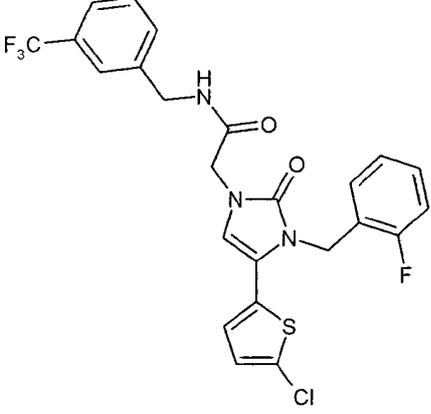
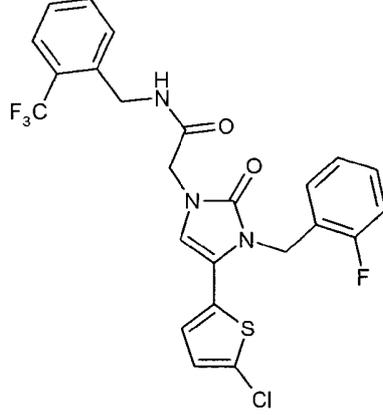
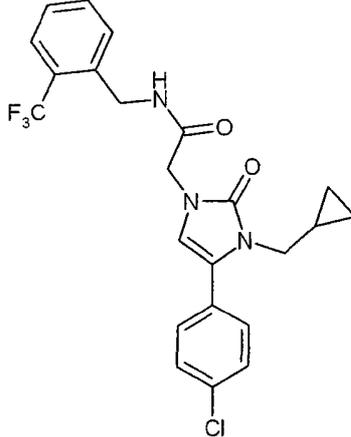
[2284] 在 1.5ml DMF 中放入 45mg (0.123mmol) 来自实施例 238A 的 [4-(5-氯-2-噻吩基)-3-(2-氟苄基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑-1-基]-乙酸, 20mg (0.147mmol) HOBt 和 31mg (0.159mmol) EDC 盐酸盐并搅拌 10 分钟。接下来, 添加 30mg (0.147mmol) 来自实施例 1A 的 1-甲基-1-[(3-三氟甲基)苯基]乙胺并且混合物在 RT 下搅拌过夜。为了后处理, 反应混合物用 2ml 水搅拌并每次用 5ml 乙酸乙酯提取两次。合并的有机相通过硫酸钠干燥, 过滤并在真空中浓缩。粗产物通过制备 HPLC 提纯 [方法 10]。因此获得 50mg (理论的 74%) 目标化合物。

[2285] LC/MS [方法 8]: $R_t = 3.00\text{min}$; MS [ESIpos]: $m/z = 552 (M+H)^+$

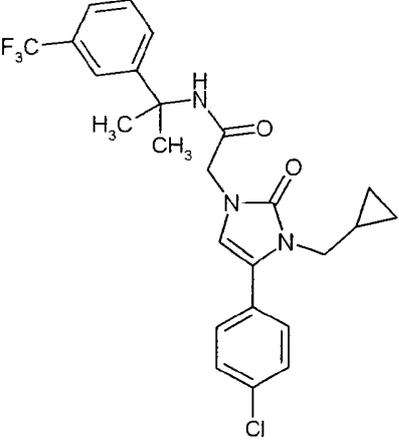
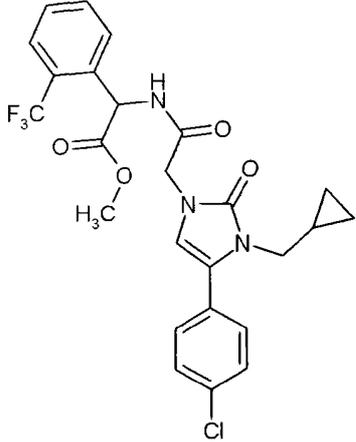
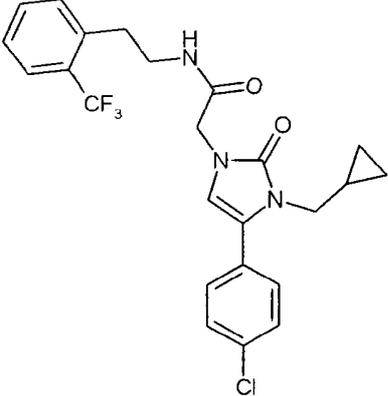
[2286] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6): $\delta = 1.60 (s, 6H), 4.36 (s, 2H), 4.93 (s, 2H), 6.82 (d, 1H), 6.84 (s, 1H), 6.88 (t, 1H), 7.05 (d, 1H), 7.07 (t, 1H), 7.16 (t, 1H), 7.30 (m, 1H), 7.48-7.58 (m, 2H), 7.63 (s, 1H), 7.67 (d, 1H), 8.56 (s, 1H)$.

[2287] 相同地制备以下化合物:

[2288]

实施例号	结构	LC/MS 或者 HPLC, MS R_t [方法]
503		LC/MS: $R_t = 3.97$ min [17] [ESIpos]: $m/z = 524$ (M+H) ⁺
504		LC/MS: $R_t = 3.96$ min [17] [ESIpos]: $m/z = 524$ (M+H) ⁺
505		LC/MS: $R_t = 2.63$ min [8] [ESIpos]: $m/z = 464$ (M+H) ⁺

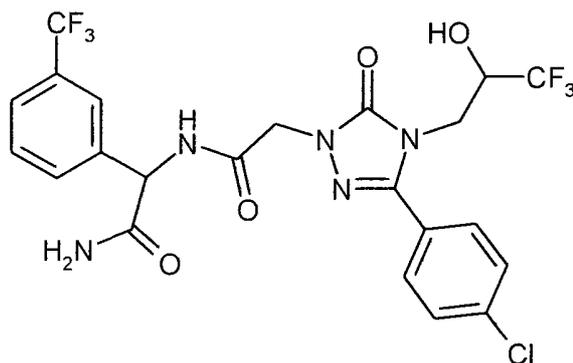
[2289]

实施例号	结构	LC/MS 或者 HPLC, MS R _t [方法]
506		LC/MS: R _t = 2.80 min [8] [ESIpos]: m/z = 492 (M+H) ⁺
507		LC/MS: R _t = 2.66 min [8] [ESIpos]: m/z = 522 (M+H) ⁺
508		LC/MS: R _t = 2.68 min [8] [ESIpos]: m/z = 478 (M+H) ⁺

[2290] 实施例 509

[2291] 2-[3-(4-氯苯基)-5-氧代-4-(3,3,3-三氟-2-羟基丙基)-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]-N-[2-氨基-2-氧代-1-[3-(三氟甲基)苯基]乙基]-乙酰胺

[2292]



[2293] 在 0.91ml DMF 中放入来自实施例 229A 的羧酸 (对映异构体 1; 23mg, 63 μ mol) 和 HOBT (13mg, 94 μ mol) 并在 RT 下用 18mg (94 μ mol) EDC 处理。20 分钟后, 添加 25mg (0.11mmol) 来自实施例 184A 的化合物和 22 μ l (0.13mmol) N,N-二异丙基乙胺并且混合物在 RT 下搅拌过夜。之后添加 1ml 1N 盐酸并且混合物直接通过制备 HPLC 分离 (方法 20)。获得 26mg (理论的 73%) 标题化合物。

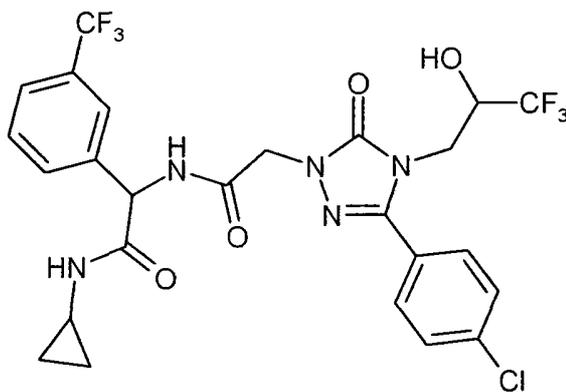
[2294] LC/MS [方法 23] : $R_t = 2.06\text{min}$; $m/z = 566 (M+H)^+$

[2295] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) : $\delta = 3.82 (\text{dd}, 1\text{H}), 3.96 (\text{br. d}, 1\text{H}), 4.26 (\text{m}, 1\text{H}), 4.50-4.70 (\text{m}, 2\text{H}[\text{ABM 体系}]), 5.51 (\text{d}, 1\text{H}), 6.89 (\text{t}, 1\text{H}), 7.33 (\text{s}, 1\text{H}), 7.57-7.65 (\text{m}, 3\text{H}), 7.68 (\text{d}, 1\text{H}), 7.70-7.77 (\text{m}, 3\text{H}), 7.81 (\text{s}, 1\text{H}), 7.88 (\text{s}, 1\text{H}), 9.99 (\text{d}, 1\text{H})$.

[2296] 实施例 510

[2297] 2-([3-(4-氯苯基)-5-氧代-4-(3,3,3-三氟-2-羟基丙基)-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]乙酰氨基)-N-环丙基-2-[3-(三氟甲基)苯基]-乙酰胺

[2298]



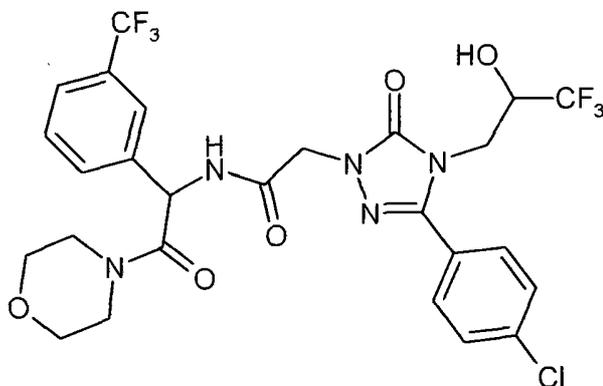
[2299] 类似于实施例 509 的制备, 由 25mg (69 μ mol) 来自实施例 229A 的羧酸和 31mg (82 μ mol) 来自实施例 181A 的化合物获得 27mg (理论的 65%) 标题化合物。

[2300] LC/MS [方法 23] : $R_t = 2.24\text{min}$; $m/z = 606 (M+H)^+$

[2301] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) : $\delta = 0.25-0.35 (\text{m}, 1\text{H}), 0.39-0.48 (\text{m}, 1\text{H}), 0.55-0.71 (\text{m}, 2\text{H}), 2.58-2.69 (\text{m}, 1\text{H}), 3.82 (\text{dd}, 1\text{H}), 3.96 (\text{br. d}, 1\text{H}), 4.26 (\text{m}, 1\text{H}), 4.53-4.65 (\text{m}, 2\text{H}[\text{ABM 体系}]), 5.48 (\text{d}, 1\text{H}), 6.89 (\text{t}, 1\text{H}), 7.57-7.79 (\text{m}, 8\text{H}), 8.53 (\text{d}, 1\text{H}), 9.06 (\text{d}, 1\text{H})$.

[2302] 实施例 511

[2303] 2-[3-(4-氯苯基)-5-氧代-4-(3,3,3-三氟-2-羟基丙基)-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]-N-(2-吗啉-4-基-2-氧代-1-[3-(三氟甲基)苯基]乙基)-乙酰胺
[2304]



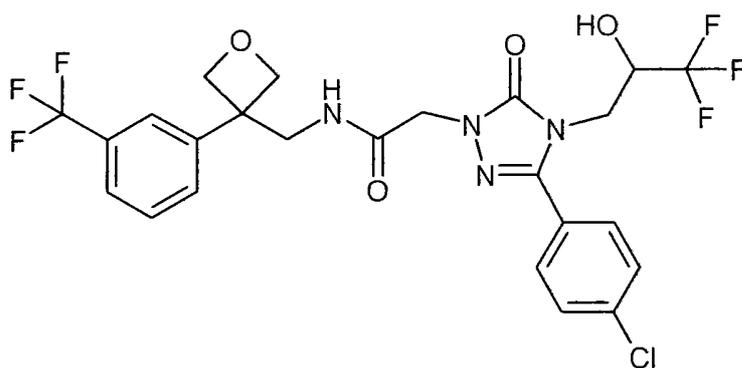
[2305] 类似于实施例 509 的制备, 由 21mg (58 μ mol) 来自实施例 229A 的羧酸和 28mg (70 μ mol) 来自实施例 177A 的化合物获得 36mg (理论的 97%) 标题化合物。

[2306] LC/MS [方法 8]: $R_t = 2.57\text{min}$; $m/z = 636 (M+H)^+$

[2307] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6): $\delta = 3.18\text{--}3.39$ (m, 2H), 3.40–3.66 (m, 6H), 3.83 (dd, 1H), 3.97 (br. d, 1H), 4.26 (m, 1H), 4.49–4.59 (m, 2H [ABM 体系]), 6.03 (d, 1H), 6.90 (dd, 1H), 7.59–7.79 (m, 8H), 8.53 (d, 1H), 9.07 (d, 1H).

[2308] 实施例 512

[2309] 2-[3-(4-氯苯基)-5-氧代-4-(3,3,3-三氟-2-羟基丙基)-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]-N-((3-[3-(三氟甲基)苯基]氧杂环丁烷-3-基)甲基)-乙酰胺
[2310]



[2311] 在 710 μ DMF 中的 24.8mg (68 μ mol) 来自实施例 229A 的羧酸 (对映异构体 1) 先后用 14mg (102 μ mol) HOBt, 20mg (102 μ mol) EDC, 20mg (75 μ mol) 来自实施例 252A 的化合物和 17 μ l N,N-二异丙基乙胺 (95 μ mol) 处理。反应混合物在 RT 下搅拌过夜和之后直接通过制备 HPLC 分离 (方法 20)。合并包含产物的组分并在旋转蒸发器上浓缩。残余物包含标题化合物和副产物并且进一步地通过硅胶色谱分离提纯 (洗脱液: 环己烷 / 乙酸乙基酯)

7 : 1)。因此获得 9mg(理论的 23%) 标题化合物。

[2312] LC/MS[方法 22] : $R_t = 2.07\text{min}$; $m/z = 579[M+H]^+$

[2313] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) : $\delta = 3.82(\text{dd}, 1\text{H}), 3.95(\text{dd}, 1\text{H}), 4.26(\text{m}, 1\text{H}), 4.36(\text{m}, 2\text{H}[\text{AB- 体系}]), 4.75(\text{m}, 2\text{H}), 4.83(\text{d}, 2\text{H}), 4.89(\text{d}, 2\text{H}), 6.90(\text{d}, 1\text{H}), 7.46\text{--}7.76(\text{m}, 8\text{H}), 8.29(\text{t}, 1\text{H})$.

[2314] B. 药理学活性评价

[2315] 根据本发明的化合物的药理学活性可以在下面的试验中显示 :

[2316] 缩写 :

[2317] EDTA 乙二胺四乙酸

[2318] DMEM 达尔贝科改进 Eagle 培养基

[2319] FCS 胎儿小牛血清

[2320] HEPES 4-(2- 羟基乙基)-1- 哌嗪乙烷磺酸

[2321] SmGM 平滑肌细胞生长培养基

[2322] Tris-HCl 2- 氨基 -2-(羟基甲基)-1,3- 丙二醇盐酸盐

[2323] UtSMC 子宫平滑肌细胞

[2324] B-1. 测定加压素受体活性的体外细胞试验

[2325] 人和大鼠身上的 V1a- 和 V2- 加压素受体的激动剂和拮抗剂的识别和根据本发明的化合物的活性的量化通过重组细胞系进行。这些细胞最初来源于仓鼠 (Chinese Hamster Ovary, CHO K1, ATCC :American Type Culture Collection, Manassas, VA 20108, 美国) 的卵巢上皮细胞。试验细胞系组成上表示钙 - 敏感的发光蛋白水母蛋白的修改型, 该蛋白用辅助因子 coelenterazine 重构后在游离钙浓度的增加时发光 [Rizzuto R, Simpson AW, Brini M, Pozzan T, Nature 358, 325-327 (1992)]。另外, 该细胞稳定地用人或者大鼠 V1a- 或 V2 受体转染。在 Gs- 偶联 V2 受体的情况下, 细胞稳定地用进一步的为混杂的 $G_{\alpha 16}$ - 蛋白编码的基因转染 [Amatruda TT, Steele DA, Slepak VZ, Simon MI, Proceedings in the National Academy of Science 美国 88, 5587-5591 (1991)]。产生的加压素受体试验细胞伴随钙离子的胞内的释放对重组表达的加压素受体的刺激作出反应, 该释放可以通过产生的水母蛋白发光用合适的光度计量化 [Milligan G, Marshall F, Rees S, Trends in Pharmacological Sciences 17, 235-237 (1996)]。

[2326] 试验程序 :

[2327] 在试验前当天, 细胞在于 384- 孔微量滴定板中的培养基 (DMEM, 10% FCS, 2mM 谷氨酰胺, 10mM HEPES) 中培养 (ausplattiert) 并且保持在细胞培养箱 (96% 大气湿度, 5% v/v CO_2 , 37°C) 中。在试验当天, 培养基被蒂罗德溶液 (140mM NaCl, 5mM KCl, 1mM MgCl_2 , 2mM CaCl_2 , 20mM 葡萄糖, 20mM HEPES) 替换, 该溶液另外包含辅助因子 coelenterazine (50 μm), 并且该微量滴定板之后进一步培养 3-4 小时。以各种浓度的试验物质预先放置在微量滴定板的孔中 10-20 分钟, 之后添加激动剂 [Arg^8]- 加压素并且产生的光信号立即在光度计中测量。通过计算机程序 GraphPad PRISM (版本 3.02) 计算 IC_{50} 值。

[2328] 下表显示在用人 V1a- 或 V2 受体转染的细胞系中根据本发明的化合物代表性的 IC_{50} 值 :

[2329] 表

[2330]

实施例号	IC ₅₀ hV1a[μ M]	IC ₅₀ hV2[μ M]
25	6.3	0.18
28	0.030	0.18
29	0.17	0.009
59	1.1	0.009
63	0.038	> 10
75	0.39	0.026
84	0.32	0.008
101	0.094	1.1
143	0.96	0.006
145	0.095	0.007
151	3.4	0.93
153	0.042	0.012
159	0.44	0.42
207	0.23	0.063
209	0.14	0.26
214	6.3	0.18
216	0.073	0.006
219	0.090	0.009
221	0.165	0.030
227	0.008	0.037
230	0.783	0.083
241	0.076	0.271

251	0.037	0.013
252	0.018	0.447
260	0.030	0.154
262	0.157	0.005
265	0.028	0.749
284	0.009	0.191

[2331]

实施例号	IC ₅₀ hV1a [μ M]	IC ₅₀ hV2 [μ M]
288	0.761	0.666
296	0.054	0.009
305	0.093	0.784
313	0.003	1.025
320	0.024	1.517
321	0.050	0.51
325	0.107	0.028
340	0.039	1.149
348	0.004	0.217
357	0.338	0.005
359	0.019	0.009
364	0.022	0.008
386	0.611	0.023
394	0.019	0.019
415	0.870	0.026
421	0.032	0.088

423	0.157	0.015
433	0.199	0.009
439	0.058	0.077
443	0.093	0.023
451	0.012	0.002
457	0.043	0.029
462	0.373	0.046
467	0.439	0.026
471	0.039	0.002
475	0.328	0.020
476	1.229	0.094
482	0.009	0.25
485	0.012	0.002
489	0.035	0.002

[2332]

实施例号	IC ₅₀ hV1a [μ M]	IC ₅₀ hV2 [μ M]
494	0.049	0.257
496	0.166	0.576
501	0.012	0.003
503	0.025	0.221
508	0.005	0.336
509	0.008	0.004
510	0.004	0.007
511	0.004	0.011

[2333] B-2. 为测定催产素受体亲和力对于人子宫的平滑肌细胞的膜制剂的结合研究

[2334] 在 SmGM-2 培养基 (Cambrex Bio Science 公司) 中培养子宫的平滑肌细胞 (UtSMC; Cambrex Bio Science 公司, Walkersville, 美国)。达到 80% 融合后, 细胞悬浮于 10ml 冰冷的均化缓冲液 (10mM Tris-HCl, 5mM EDTA, pH 7.4) / 175cm² 细胞培养瓶中并且通过 Ultra-Turrax 装置均化。在 1000g 和 4℃ 下均浆离心 10 分钟。除去上清液并在 35000g 和 4℃ 下离心 20 分钟。具有催产素受体的膜沉淀物在 10ml 结合缓冲液 (50mM Tris-HCl, 10mM MgCl₂, pH 7.4) 中吸收并在 -80℃ 下存储。为了结合实验, 100 μg 膜制剂与放射 - 配体 [³H]- 催产素 (0.5nM) 混合并在室温下在具有 0.1% 牛血清清蛋白的缓冲液中伴随试验化合物浓度增加培养 60 分钟。培养通过在 10000g 下离心 10 分钟接着在 4℃ 下在结合缓冲液中用 0.1% 牛血清清蛋白洗涤停止。在 10000g 和 4℃ 下进行进一步离心 10 分钟。沉淀物再悬浮于 0.1ml 1N 含水的氢氧化钠中并转移到闪烁管中。添加 4ml Ultima Gold 闪烁剂后, 在膜上结合的放射性强度通过 LS6000IC 闪烁计数器 (Beckman Coulter 公司) 量化。在 1 μm 催产素存在的条件下放射性强度定义为非特异性的结合。通过计算机程序 GraphPad PRISM (版本 3.02) 计算 IC₅₀ 值。

[2335] B-3. 测定心血管作用的体内试验: 对于麻醉大鼠的血压测量

[2336] 在异氟烷麻醉 (2% 异氟烷, 33% 氧和 65% 一氧化二氮) 下的雄威斯塔 (Wistar) 大鼠中 (350-450g 体重), 聚乙烯管 (PE-50; Intramedic[®]), 其预装填包含肝素的 (500I.U. / ml) 等渗氯化钠溶液, 引入到股动脉和股静脉中和之后包扎。试验物质通过注射器通过静脉路径服用。动脉插管连接到压力传感器上, 将其信号输入到装有合适的记录软件的测定电脑中。在连续记录的压力曲线基础上, 测定收缩和舒张血压并且从此计算动脉平均压并测定心率。在试验装置的进一步改进中, 还打开腹腔, 出现膀胱并且塑料管通过小的切口插入膀胱中, 并通过缝合固定, 通过该塑料管连续收集尿。

[2337] 在典型的实验中, 在等渗氯化钠溶液中具有限量量的 Arg- 加压素的快速浓注给予试验动物服药, 并且血压再次达到起始值后, 要试验的物质作为在合适的溶剂中的丸剂服用。此后, 如开始在限定间隔下再次服用相同量的 Arg- 加压素。在血压值基础上, 测定试验物质抵消 Arg- 加压素的血压 - 增加作用的程度和时间。对照动物仅仅给予溶剂而没有试验物质。

[2338] 与溶剂控制相比, 静脉内服用后根据本发明的化合物导致由 Arg- 加压素所引起的血压增加的抑制。

[2339] B-4. 测定心血管作用的体内试验: 对于在新陈代谢笼中有知觉的鼠的利尿研究

[2340] 威斯塔大鼠 (300-450g 体重) 保持自由接近食物 (Altromin) 和饮用水。在实验期间, 动物在适合于该重量级的大鼠的代谢笼中分别保持 4-6 小时 (Tecniplast 德国有限公司, D-82383 Hohenpeißenberg) 伴随自由接近饮用水。实验开始时, 在 3ml 体积合适的溶剂 / 公斤体重中的待试验物质通过胃饲管给动物服药到胃中。作为对照的动物仅仅给予溶剂。在同一天平行进行对照和物质试验。对照组和物质剂量组各由 3-6 只动物组成。在实验期间, 通过动物排泄的尿在笼地板上的收集容器中连续地收集。对于每只动物, 每单位时间的尿量分别测定并且在尿中排泄的钠和 / 或钾离子的浓度通过标准火焰光度法测定。为了获得足够量的尿, 实验开始时通过胃饲管给动物服用限定量的水 (一般地 10ml / 公斤体重)。实验开始前和实验结束后, 测定个体动物的体重。

[2341] 与溶剂的对照服用相比, 口服后根据本发明的化合物导致排尿增加, 其主要由于

增加的水排泄（促排水作用（aquaresis））。

[2342] C. 药物组合物的应用实施例

[2343] 根据本发明的化合物可以转变为如下药物制剂：

[2344] 片：

[2345] 组合物：

[2346] 100mg 根据本发明的化合物，50mg 乳糖（一水合物），50mg 玉米淀粉（国产），10mg 聚乙烯吡咯烷酮（PVP 25）（BASF 公司，Ludwigshafen，德国）和 2mg 硬脂酸镁。

[2347] 片重量 212mg，直径 8mm，曲率半径 12mm。

[2348] 生产：

[2349] 根据本发明的化合物，乳糖和淀粉的混合物用 PVP 在水中 5% 溶液（w/w）造粒。干燥后，颗粒与硬脂酸镁混合 5 分钟。该混合物用普通压片机（片尺寸：参见以上）压缩。作为指导原则，15kN 的压力用于压缩。

[2350] 可口服的悬浮液：

[2351] 组合物：

[2352] 1000mg 根据发明的化合物，1000mg 乙醇（96%），400mg Rhodigel[®]（来自 FMC 公司的黄原胶，宾夕法尼亚，美国）和 99g 水。

[2353] 10ml 口服悬浮液相当于具有 100mg 根据本发明的化合物的单剂量。

[2354] 生产：

[2355] Rhodigel 悬浮于乙醇中，并且向悬浮液中添加根据本发明的化合物。伴随搅拌添加水。混合物搅拌大约 6 小时直到 Rhodigel 溶胀完成。

[2356] 可口服的溶液：

[2357] 组合物：

[2358] 500mg 根据本发明的化合物，2.5g 聚山梨醇酯和 97g 聚乙二醇 400。20g 口服溶液相当于具有 100mg 根据本发明的化合物的单剂量。

[2359] 生产：

[2360] 根据本发明的化合物伴随搅拌悬浮于聚乙二醇和聚山梨醇酯的混合物中。继续搅拌过程直到根据本发明的化合物完全的溶解。

[2361] 体内溶液：

[2362] 根据本发明的化合物以低于饱和溶解性的浓度溶于生理相容的溶剂（例如等渗氯化钠溶液，5% 葡萄糖溶液和 / 或 30% PEG 400 溶液）。溶液无菌 - 过滤并装入无菌的和无热原的注射容器。