



## (12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 117683024 A

(43) 申请公布日 2024.03.12

(21) 申请号 202311588225.9

(22) 申请日 2020.02.04

(30) 优先权数据

1901559.3 2019.02.05 GB

(62) 分案原申请数据

202080012473.7 2020.02.04

(71) 申请人 先正达农作物保护股份公司

地址 瑞士巴塞尔

(72) 发明人 J·A·莫里斯 S·E·拉塞尔

(74) 专利代理机构 中国贸促会专利商标事务所

有限公司 11038

专利代理师 徐达

(51) Int. Cl.

C07D 403/04 (2006.01)

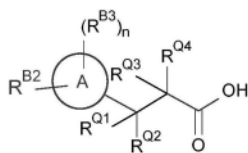
权利要求书2页 说明书35页

(54) 发明名称

吡唑衍生物

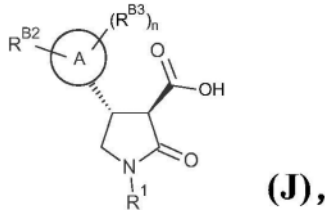
(57) 摘要

本发明涉及：具有式 (X) 的吡唑衍生物，其中环A是吡唑并且取代基 $R^{B1}$ 、 $R^{B2}$ 、 $n$ 、 $R^{Q1}$ 、 $R^{Q2}$ 、 $R^{Q3}$ 和 $R^{Q4}$ 是如权利要求1中所定义的；所述吡唑衍生物的制造；以及所述吡唑衍生物在农用化学品和药物的制造中的用途。



(X)

1. 一种具有式 (J) 的化合物



其中:

环A是二-或三-取代的吡唑, 在一个环氮上被 $R^{B2}$ 取代并且在至少一个环碳上被 $R^{B3}$ 取代;

$R^{B2}$ 是 $C_1$ - $C_3$ 烷基或 $C_1$ - $C_3$ 氟烷基;

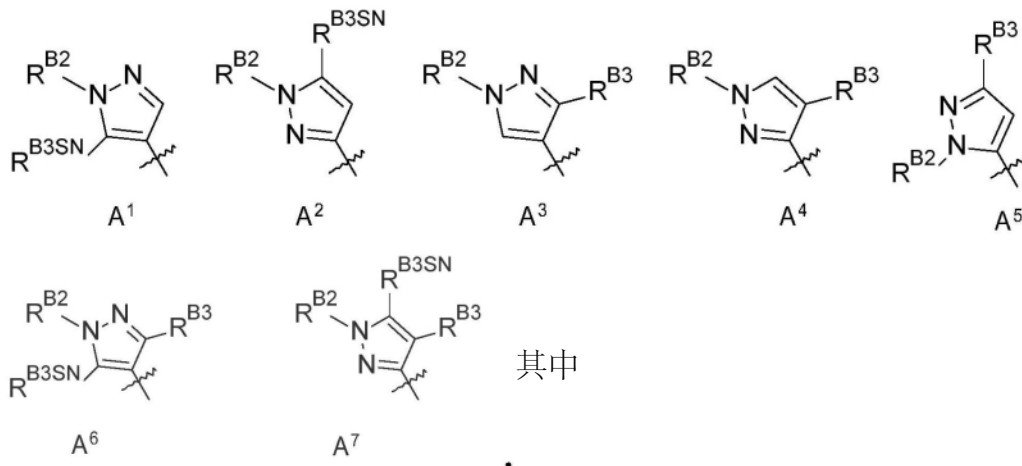
n是1或2的整数;

每个 $R^{B3}$ 独立地是卤素、 $C_1$ - $C_3$ 氟烷基、 $C_1$ - $C_3$ 卤代烷氧基、 $C_1$ - $C_3$ 烷氧基、 $C_1$ - $C_3$ 卤代烷基、或 $C_1$ - $C_3$ 烷基; 并且

$R^1$ 是 $C_1$ - $C_6$ 烷基、 $C_2$ - $C_6$ 烯基、 $C_3$ - $C_6$ 环烷基、 $C_3$ - $C_6$ 环烯基、任选地取代的苯基、任选地取代的 $C_5$ - $C_6$ 杂芳基、 $-CR^{12}R^{13}$ 、或 $-C(O)R^{12}$ ; 并且

$R^{12}$ 是氢、OH、 $C_1$ - $C_3$ 烷氧基、或 $C_1$ - $C_4$ 烷基; 并且 $R^{13}$ 是 $-C(O)NH_2$ 。

2. 如权利要求1所述的具有式 (J) 的化合物, 其中环A是 $A^1$ 、 $A^2$ 、 $A^3$ 、 $A^4$ 、 $A^5$ 、 $A^6$ 或 $A^7$



$R^{B2}$ 和 $R^{B3}$ 如权利要求1中所定义,  $R^{B3SN}$ 是位于与被 $R^{B2}$ 取代的氮原子相邻的碳原子上的 $R^{B3}$ 取代基, 并且锯齿状线表示与具有式 (J) 的化合物的其余部分的附接点。

3. 如权利要求1或2所述的具有式 (J) 的化合物, 其中 $R^{B2}$ 选自由以下组成的组: 甲基、乙基、正丙基、氟甲基、三氟甲基、氟乙基、二氟乙基和三氟乙基。

4. 如权利要求1或2所述的具有式 (J) 的化合物, 其中每个 $R^{B3}$ 独立地选自由以下组成的组: 氯、氟、溴、甲基、乙基、二氟甲基、三氟甲基、 $C_1$ - $C_3$ 卤代烷氧基和 $C_1$ - $C_3$ 烷氧基。

5. 如权利要求3所述的具有式 (J) 的化合物, 其中每个 $R^{B3}$ 独立地选自由以下组成的组: 氯、氟、溴、甲基、乙基、二氟甲基、三氟甲基、 $C_1$ - $C_3$ 卤代烷氧基和 $C_1$ - $C_3$ 烷氧基。

6. 如权利要求1或2所述的具有式 (J) 的化合物, 其中 $R^1$ 是甲基。

7. 如权利要求3所述的具有式 (J) 的化合物, 其中 $R^1$ 是甲基。

8. 如权利要求4所述的具有式 (J) 的化合物, 其中 $R^1$ 是甲基。

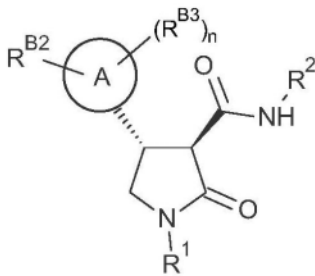
9. 如权利要求5所述的具有式 (J) 的化合物, 其中 $R^1$ 是甲基。

10. 如权利要求1所述的具有式 (J) 的化合物, 所述化合物选自在下表中指名为7.001、

7.002、7.003、7.004、7.005、7.006、7.007和7.008的化合物的组：

化合物编号	名称
7.001	1-甲基-4-[1-甲基-5-(三氟甲基)吡唑-3-基]-2-氧代-吡咯烷-3-甲酸
7.002	1-甲基-4-[1-甲基-5-(三氟甲基)吡唑-4-基]-2-氧代-吡咯烷-3-甲酸
7.003	4-(5-氯-1-甲基-吡唑-3-基)-1-甲基-2-氧代-吡咯烷-3-甲酸
7.004	4-(5-氯-1-甲基-吡唑-4-基)-1-甲基-2-氧代-吡咯烷-3-甲酸
7.005	4-(5-氯-2-甲基-吡唑-3-基)-1-甲基-2-氧代-吡咯烷-3-甲酸
7.006	4-(4-溴-5-氯-1-甲基-吡唑-3-基)-1-甲基-2-氧代-吡咯烷-3-甲酸
7.007	4-(4-溴-5-氯-2-甲基-吡唑-3-基)-1-甲基-2-氧代-吡咯烷-3-甲酸
7.008	4-(3-溴-5-氯-1-甲基-吡唑-4-基)-1-甲基-2-氧代-吡咯烷-3-甲酸

11. 如权利要求1中所述的具有式 (H) 的化合物在式 (I1) 除草剂的制造中的用途，



(I1)

其中A、 $R^{B2}$ 、 $R^{B3}$ 、 $R^1$ 和n如在权利要求1中定义，并且

$R^2$ 是氢、 $C_1$ - $C_6$ 烷基、 $-C_r$ 烷氧基 $C_s$ 烷基、 $C_1$ - $C_6$ 卤代烷基、 $-C_r$ 烷氧基- $C_s$ 卤代烷基、 $C_2$ - $C_6$ 烯基、 $C_2$ - $C_6$ 炔基或 $-(CR^{21}R^{22})_tR^{20}$ ；

每个 $R^{20}$ 独立地是 $-C(O)OR^{23}$ 、 $-OC(O)R^{23}$ 、 $-C_3$ - $C_6$ 环烷基，或-芳基、-芳氧基、-杂芳基、-杂芳氧基或-杂环基环，其中所述环任选地被1至3个独立的 $R^{25}$ 取代；

r是1、2、3、4、或5的整数；

s是1、2、3、4、或5的整数；并且r+s之和小于或等于6；

t是0、1、2、3、4、5或6的整数；

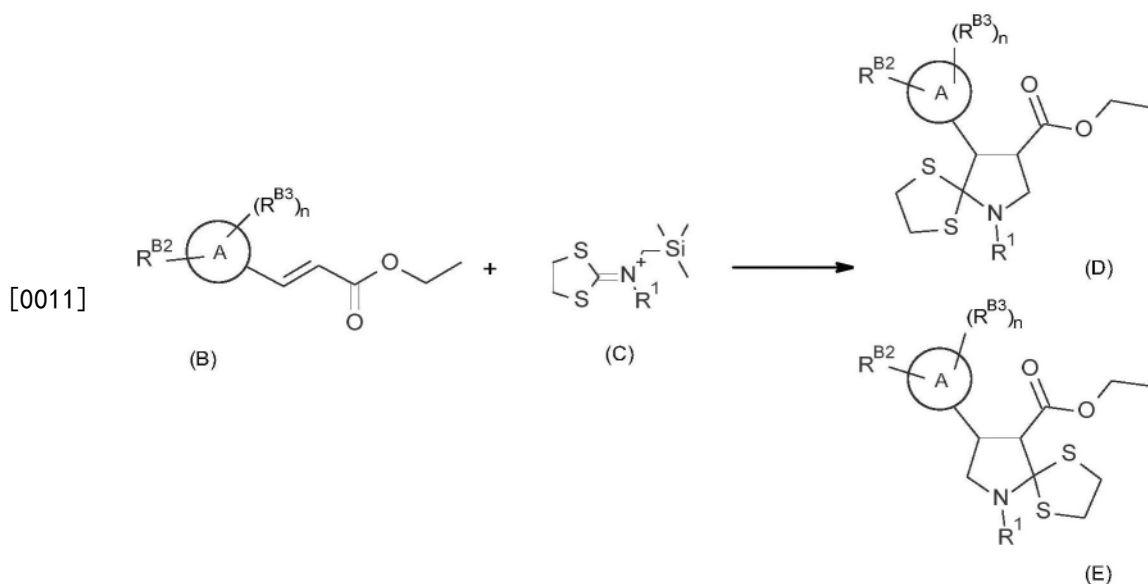
每个 $R^{21}$ 独立地是氢或 $C_1$ - $C_2$ 烷基；

每个 $R^{22}$ 独立地是氢或 $C_1$ - $C_2$ 烷基；

$R^{23}$ 是氢或 $C_1$ - $C_4$ 烷基；并且

每个 $R^{25}$ 独立地是卤素、 $C_1$ - $C_6$ 烷基、 $C_1$ - $C_6$ 卤代烷基、 $C_1$ - $C_6$ 烷氧基、 $C_1$ - $C_6$ 卤代烷氧基、氰基、硝基、 $C_1$ - $C_6$ 烷硫基、 $C_1$ - $C_6$ 烷基亚磺酰基、或 $C_1$ - $C_6$ 烷基磺酰基。

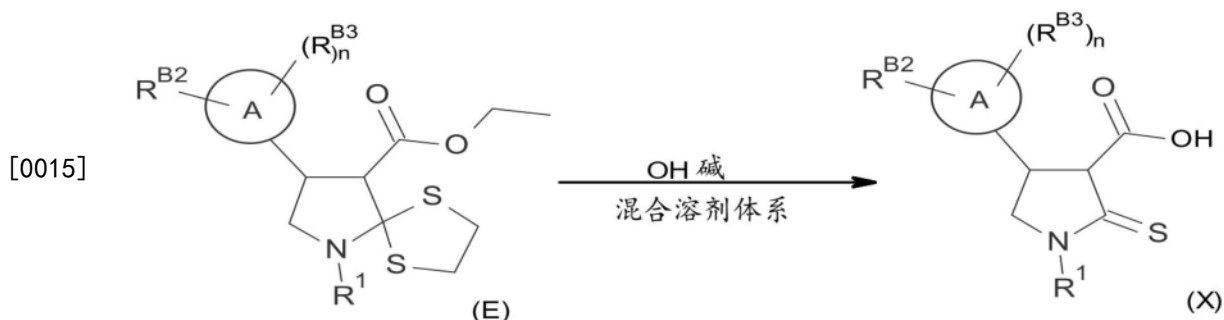




[0012] 其中 $R^1$ 选自由以下组成的组： $C_1$ - $C_6$ 烷基、 $C_2$ - $C_6$ 烯基、 $C_3$ - $C_6$ 环烷基、 $C_3$ - $C_6$ 环烯基、任选地取代的苯基、任选地取代的 $C_5$ - $C_6$ 杂芳基、 $-CR^{12}R^{13}$ 、 $-C(O)R^{12}$ ； $R^{12}$ 是氢、OH、 $C_1$ - $C_3$ 烷氧基、或 $C_1$ - $C_4$ 烷基； $R^{13}$ 是 $-C(O)NH_2$ ；

[0013] 以得到具有式 (D) 和 (E) 的化合物的混合物；

[0014] (iii) 使所述具有式 (E) 的化合物与氢氧化物碱在水/醚混合溶剂体系中反应以给出所述具有式 (X) 的化合物



[0016] 其中A、 $R^{B2}$ 、 $R^{B3}$ 、n和 $R^1$ 是如以上步骤(i)和(ii)中所定义的。

[0017] 具有式 (B)、(D) 和 (E) 的化合物也是新颖的并且形成本发明的又另外的方面。

[0018] 如本文使用的,除非另外指明,否则术语“卤素”或“卤代”是指氟(fluorine, fluoro)、氯(chlorine, chloro)、溴(bromine, bromo)或碘(iodine, iodo),优选氟、氯或溴。

[0019] 如本文使用的,氰基意指-CN基团。

[0020] 如本文使用的,羟基意指-OH基团。

[0021] 如本文使用的,硝基意指-NO<sub>2</sub>基团。

[0022] 每个烷基部分,单独地或作为更大的基团(如烷氧基、烷硫基、卤代烷基、卤代烷氧基等)的一部分,可以是直链或支链的,并且如本文使用的,该术语具体地还包括环丙基。典型地,烷基是例如甲基、乙基、正丙基、环丙基、异丙基、正丁基、仲丁基、异丁基、叔丁基、正戊基、新戊基、或正己基。烷基通常是 $C_1$ - $C_6$ 烷基(除了在已经更狭窄地定义时),但优选地是 $C_1$ - $C_4$ 烷基或 $C_1$ - $C_3$ 烷基,并且更优选地是 $C_1$ 或 $C_2$ 烷基(即甲基或乙基)。

[0023] 如本文使用的,术语“ $C_1$ - $C_3$ 烷氧基”是指具有式-OR<sub>a</sub>的基团,其中R<sub>a</sub>是如上一般定

义的 $C_1-C_3$ 烷基。 $C_1-C_3$ 烷氧基的实例因此包括甲氧基、乙氧基、丙氧基和异丙氧基。

[0024] 如本文使用的,术语“ $C_1-C_3$ 卤代烷基”是指如上一般定义的 $C_1-C_3$ 烷基基团,其被一个或多个相同或不同的卤素原子取代。 $C_1-C_3$ 卤代烷基的实例因此包括氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、氯甲基、二氯甲基、三氯甲基、2,2,2-三氟乙基、2-氟乙基、2-氯乙基、五氟乙基、1,1-二氟-2,2,2-三氯乙基、2,2,3,3-四氟乙基和2,2,2-三氯乙基。

[0025] 如本文使用的,术语“ $C_1-C_3$ 卤代烷氧基”是指如上所定义的 $C_1-C_3$ 烷氧基,其被一个或多个相同或不同的卤素原子取代。 $C_1-C_3$ 卤代烷氧基的实例因此包括氟甲氧基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、2,2,2-三氟乙氧基、1,1,2,2-四氟乙氧基、2-氟乙氧基、2-氯乙氧基、2,2-二氟乙氧基和2,2,2-三氯乙氧基。

[0026] 术语“ $C_1-C_6$ -烷硫基”是指基团 $C_1-C_6$ 烷基-S-,并且是例如甲硫基、乙硫基、丙硫基、异丙硫基、正丁硫基、异丁硫基、仲丁硫基或叔丁硫基,优选地是甲硫基或乙硫基。

[0027] 术语“ $C_1-C_6$ 烷基亚磺酰基”是指基团 $C_1-C_6$ 烷基-S(O)-,并且是例如甲基亚磺酰基、乙基亚磺酰基、丙基亚磺酰基、异丙基亚磺酰基、正丁基亚磺酰基、异丁基亚磺酰基、仲丁基亚磺酰基或叔丁基亚磺酰基,优选地是甲基亚磺酰基或乙基亚磺酰基。

[0028] 术语“ $C_1-C_6$ 烷基磺酰基”是指基团 $C_1-C_6$ 烷基-S(O)<sub>2</sub>-,并且是例如甲基磺酰基、乙基磺酰基、丙基磺酰基、异丙基磺酰基、正丁基磺酰基、异丁基磺酰基、仲丁基磺酰基或叔丁基磺酰基,优选地是甲基磺酰基或乙基磺酰基。

[0029] 具有式(X)的化合物可以作为不同的几何异构体或以不同的互变异构的形式存在。本发明涵盖了所有的此类异构体和互变异构体,以及它们的处于所有比例的混合物,连同同位素形式(如氘化的化合物)的用途。它们可以含有一个或多个不对称中心并且因此可以产生光学异构体和非对映异构体。尽管没有相对于立体化学示出式(X),但本发明包括所有此类光学异构体和非对映异构体连同外消旋的和拆分的在对映异构体意义上纯的R和S立体异构体以及这些R和S立体异构体的其他混合物及其农用化学上可接受的盐的用途。应认识到某些光学异构体或非对映异构体可以具有超越另一种的有利特性。因此,在对本发明进行披露并且要求保护时,当披露外消旋混合物时,明显地考虑了对两种光学异构体(包括非对映异构体)(实质上不含另一种)进行了披露并且要求保护。

[0030] 类似地,在具有式(D)、(E)、(H)和(I)的化合物中一个或多个可能的不对称碳原子的存在意味着这些化合物还可以以手性异构体形式即对映异构体或非对映异构体的形式存在。作为围绕单键的受限旋转的结果,还可能存在阻转异构体。式(D)、(E)、(H)和(I)旨在包括所有那些可能的异构体形式及其混合物。本发明包括具有式(D)、(E)、(H)和(I)的化合物的所有那些可能的异构体形式及其混合物。同样地,式(D)、(E)、(H)和(I)旨在包括所有可能的互变异构体(包括内酰胺-内酰胺互变异构和酮-烯醇互变异构)(当存在时)。本发明因此包括具有式(D)、(E)、(H)和(I)的化合物的所有可能的互变异构体形式的用途。

[0031] 适合的盐包括衍生自碱金属或碱土金属的那些以及衍生自氨和胺的那些。优选的阳离子包括钠、钾、镁以及具有式 $N^+(R^{119}R^{120}R^{121}R^{122})$ 的铵阳离子,其中 $R^{119}$ 、 $R^{120}$ 、 $R^{121}$ 和 $R^{122}$ 独立地选自氢、 $C_1-C_6$ 烷基和 $C_1-C_6$ 羟基烷基。具有式(I)的化合物的盐可以通过用金属氢氧化物(如氢氧化钠)或胺(如氨、三甲胺、二乙醇胺、2-甲硫基丙胺、双烯丙基胺、2-丁氧基乙胺、吗啉、环十二胺或苄胺)对具有式(I)的化合物进行处理来制备。胺盐经常是具有式(I)的化合物的优选形式,因为它们是可溶于水的并且使得它们适于制备希望的基于水的除草组合

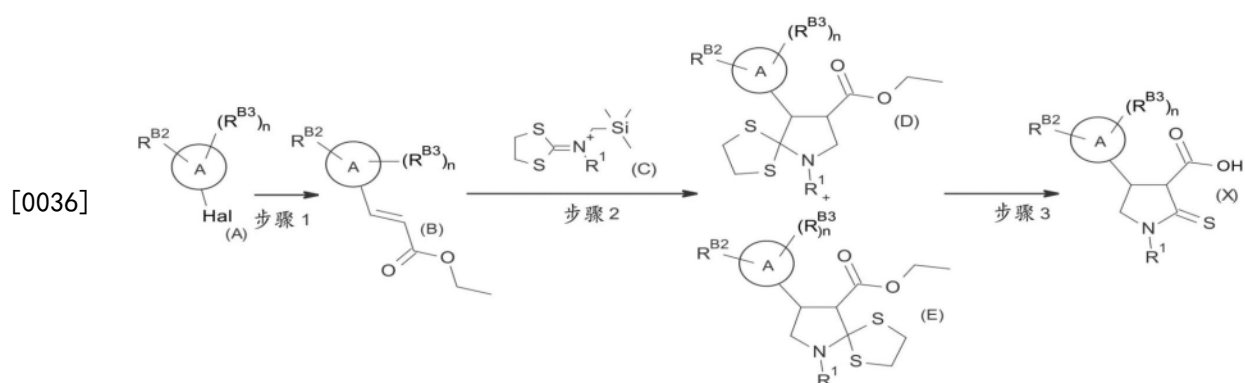
物。

[0032] 当本发明的化合物含有碱部分时,可接受的盐可以由有机酸和无机酸形成,例如乙酸、丙酸、乳酸、柠檬酸、酒石酸、琥珀酸、富马酸、马来酸、丙二酸、扁桃酸、苹果酸、邻苯二甲酸、盐酸、氢溴酸、磷酸、硝酸、硫酸、甲磺酸、萘磺酸、苯磺酸、甲苯磺酸、樟脑磺酸以及类似地已知可接受的酸。

[0033] 如本文使用的术语“除草剂”意指控制或改变植物生长的化合物。术语“除草有效量”意指能够对植物生长产生控制或改变作用的这样一种化合物或此类化合物的组合的量。控制或改变的作用包括所有从自然发育的偏离,例如,杀死、阻滞、叶灼伤、白化病、矮化病等。

[0034] 本发明是基于以下一般化的反应方案,其中环A、 $R^{B2}$ 、 $R^{B3}$ 、 $n$ 、 $R^1$ 和 $R^2$ 是如本文中所定义的。

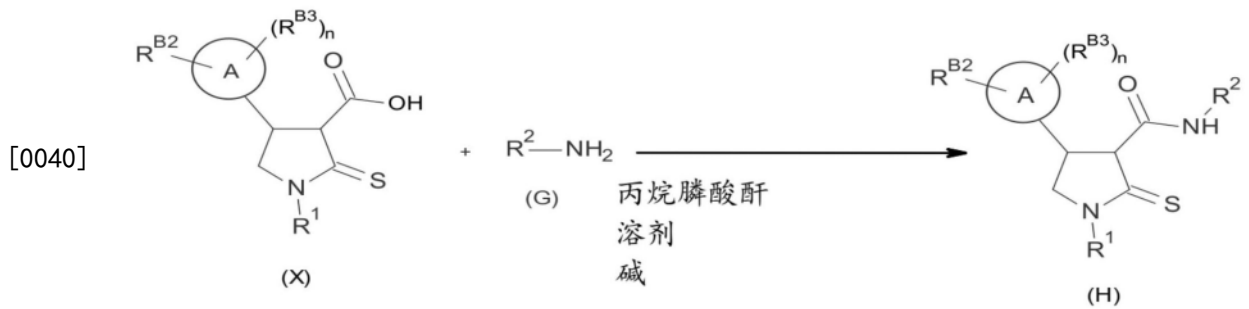
[0035] 反应方案1



[0037] 使希望的卤化的吡啶 (A) 与丙烯酸乙酯在钯催化下反应,以提供具有式 (B) 的取代的乙烯基吡啶。取代的乙烯基吡啶 (B) 与具有式 (C) 的二硫戊环-异氰酸酯亚甲基亚胺 (dithiolane-isocyanate iminiummethylide) 经历环加成,提供了吡咯烷环加成物 (即具有式 (D) 的化合物和具有式 (E) 的化合物) 的混合物,其可以通过色谱法分离。使希望的吡咯烷环加成物 (在以上反应方案中,例举了具有式 (E) 的化合物) 与氢氧化物碱在水/醚混合溶剂体系中反应以提供具有式 (X) 的3-羧基取代的硫代内酰胺。具有式 (C) 的化合物可以如 Tetrahedron Lett. [四面体快报] 1995, 36: 9409 中所述的制备。具有式 (A) 的卤化的吡啶是已知的或者可以根据本领域中熟知的方法制备。

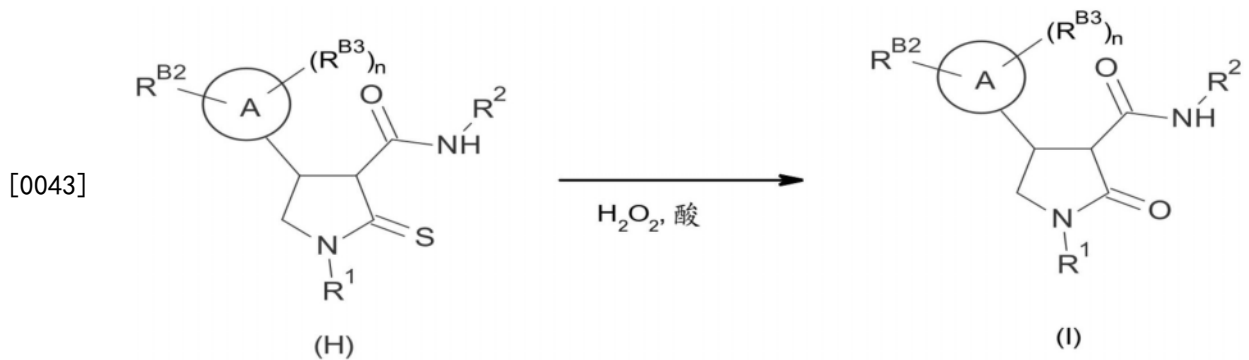
[0038] 根据希望的最终产物,3-羧基-取代的硫代内酰胺可以使用标准的酰胺偶联条件与具有式 (G) 的苯胺偶联以提供希望的具有式 (H) 的硫代内酰胺-甲酰胺,所述条件如在合适的溶剂如二氯甲烷中的丙烷磷酸酐与合适的碱,如下面反应方案2所示。技术人员将理解, $R^2$  的选择取决于希望的最终产物,并且因此可以是可被酰胺连接的任何合适的取代基。

[0039] 反应方案2



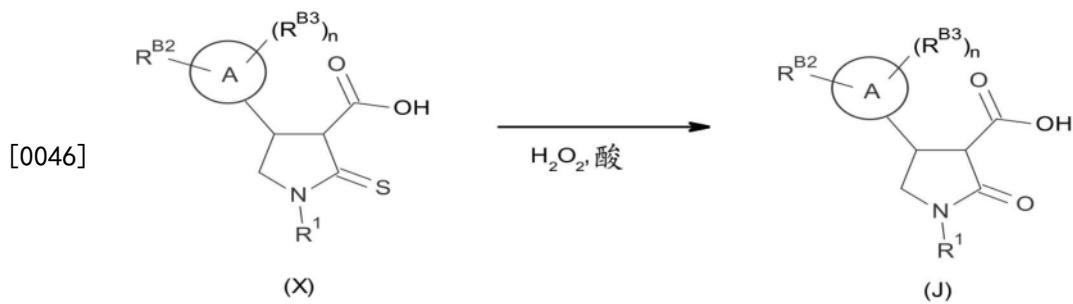
[0041] 所得具有式 (H) 的硫代内酰胺-甲酰胺可随后经历用过氧化氢溶液和合适的酸的氧化水解以形成具有式 (I) 的内酰胺化合物 (反应方案3)。

[0042] 反应方案3

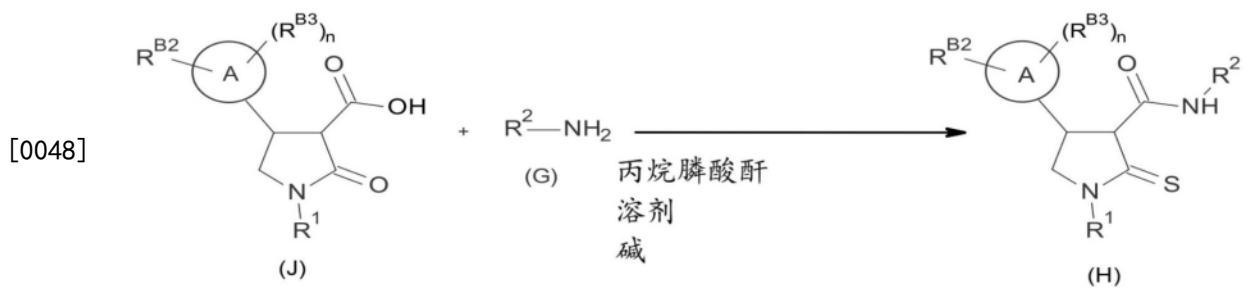


[0044] 可替代地,具有式 (X) 的3-羧基-取代的硫代内酰胺可随后经历用过氧化氢溶液和合适的酸的氧化水解以形成具有式 (J) 的内酰胺化合物,如反应方案4中所示的。这随后可使用如上所述的标准酰胺偶联条件与具有式 (G) 的苯胺偶联以提供希望的具有式 (H) 的内酰胺化合物 (参见以下反应方案5)。

[0045] 反应方案4

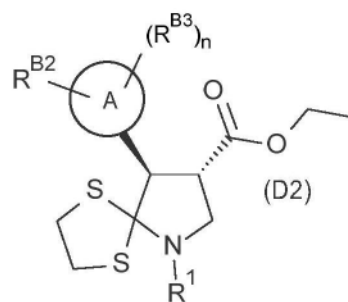
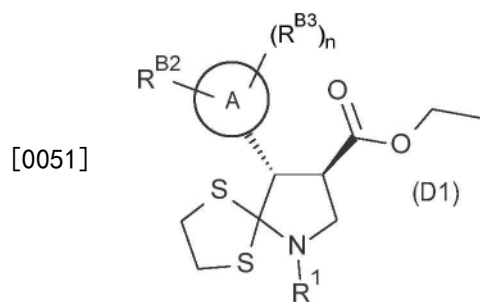


[0047] 反应方案5

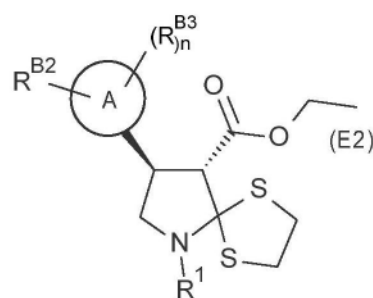
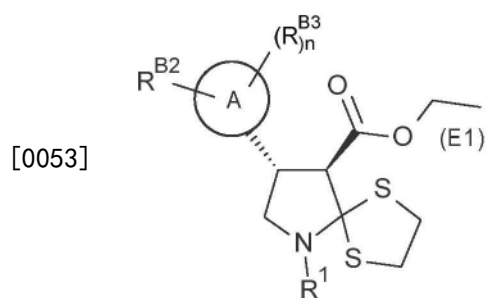


[0049] 单个对映异构体能够通过手性分离制备,如果需要的话。技术人员将理解,具有式 (D)、(E)、(X)、(H)、(I) 和 (J) 的化合物可以以以下项的不同的对映异构体形式存在,例如:

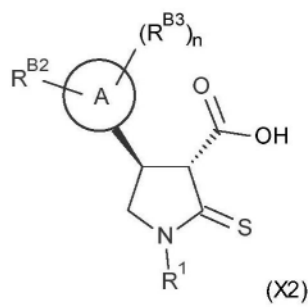
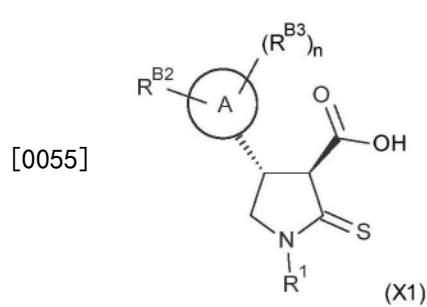
[0050] (i) 具有式 (D) 的化合物



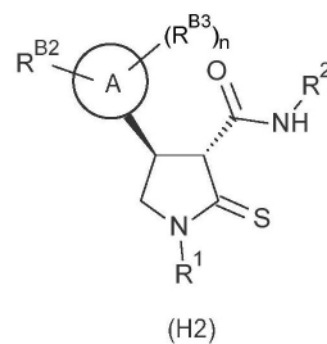
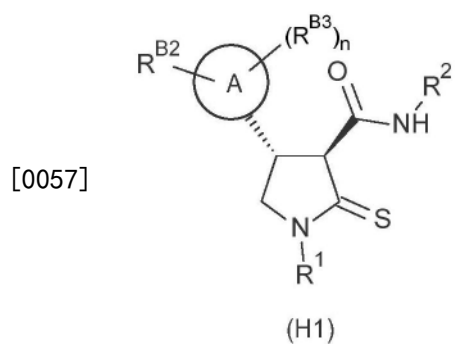
[0052] (ii) 具有式 (E) 的化合物



[0054] (iii) 具有式 (X) 的化合物

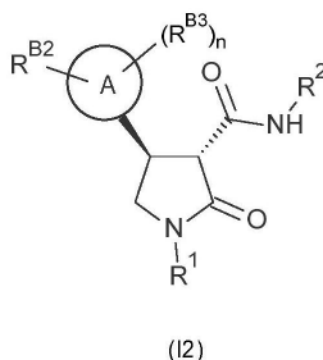
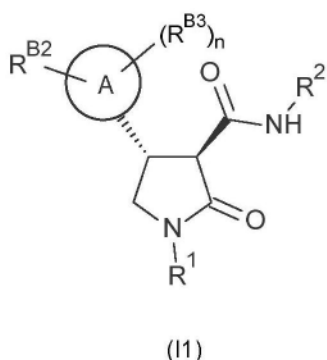


[0056] (iv) 具有式 (H) 的化合物



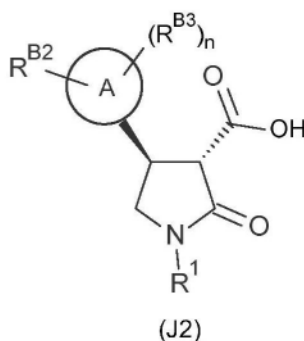
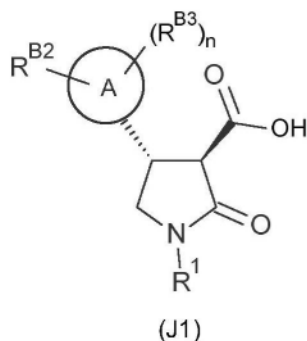
[0058] (v) 具有式 (I) 的化合物

[0059]



[0060] (vi) 具有式 (J) 的化合物

[0061]

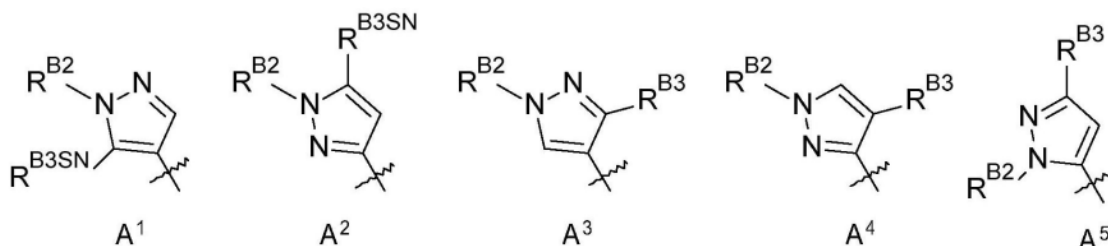


[0062] 在每种情况下,在一组实施例中,以下对映异构体是优选的 (D1)、(E1)、(X1)、(H1)、(I1) 和 (J1)。

[0063] 在如本文中所述的具有式 (A)、(B)、(D)、(E)、(X)、(H) 和 (I) 的化合物中,环A是带有至少两个取代基的吡唑部分,其中所述取代基之一 ( $R^{B2}$ ) 由环氮携带,并且第二个取代基 ( $R^{B3}$ ) 携带在环碳原子上。明显地在此种构型下,A是碳与分子的其余部分连接。

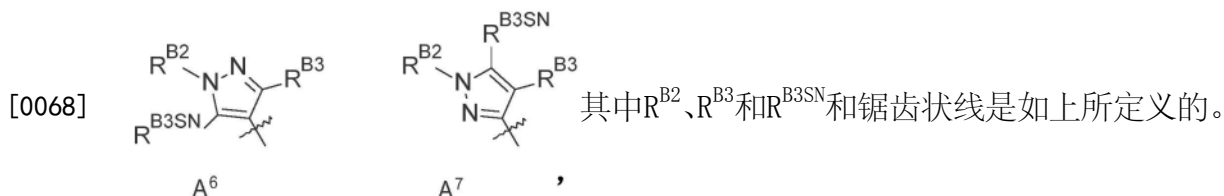
[0064] 当A是二取代的并且  $R^{B3}$  在与取代的环氮原子相邻的环碳原子上携带时,所述  $R^{B3}$  取代基可被定义为  $R^{B3SN}$ 。为了避免疑问,  $R^{B3SN}$  是仅用于表示吡唑部分内的位置布置的  $R^{B3}$  的子定义,并且因此  $R^{B3SN}$  也选自由卤素、 $C_1-C_3$  氟烷基、 $C_1-C_3$  卤代烷氧基、 $C_1-C_3$  烷氧基、和  $C_1-C_3$  烷基组成的组。因此,当A是二取代的时,它可以由基团  $A^1$ 、 $A^2$ 、 $A^3$ 、 $A^4$  或  $A^5$  表示,如下所示,其中  $R^{B2}$ 、 $R^{B3}$  和  $R^{B3SN}$  是如上所定义的并且锯齿状线表示与相关分子的其余部分的附接点。在具有式 (A) 的化合物中,这是与相关的卤素原子的附接点。在具有式 (B) 的化合物中,这是与乙基-丙烯酸酯部分的附接点。在具有式 (D) 和 (E) 的化合物中,这是与1,4-二噻-6-氮杂螺[4.4]壬烷-8-甲酸酯部分的附接点。在具有式 (X)、(H) 和 (I) 的化合物中,这是通到(硫代)内酰胺环的4-位处的碳原子的附接点。

[0065]



[0066] 基团  $A^1$  和  $A^2$  是特别优选的,其中  $A^2$  是二取代的吡唑中最优选的。

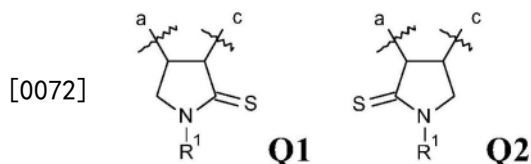
[0067] 当环A是三取代的时,它可以由基团  $A^6$  或  $A^7$  表示,其中第三取代基 ( $R^{B3}$ ) 也在环碳原子上携带:



[0069] 优选地, $R^{B2}$ 选自由以下组成的组:甲基、乙基、正丙基、氟甲基、三氟甲基、氟乙基、二氟乙基和三氟乙基。更优选地, $R^{B2}$ 选自由以下组成的组:甲基、乙基、正丙基、三氟甲基和二氟乙基。还更优选地, $R^{B2}$ 选自由以下组成的组:甲基、乙基和二氟乙基。

[0070] 优选地, $R^{B3}$ 和/或 $R^{B3SN}$ 各自独立地选自氯、氟、溴、甲基、乙基、二氟甲基、三氟甲基、 $C_1$ - $C_3$ 卤代烷氧基、 $C_1$ - $C_3$ 烷氧基、或 $C_1$ - $C_3$ 烷基。技术人员将理解,当环A是三取代的时, $R^{B3}$ 和 $R^{B3SN}$ 可以是相同的或不同的。

[0071] 在如本文中定义的具有式(X)的化合物中, $R^{Q1}$ 和 $R^{Q4}$ 各自是氢,并且 $R^{Q2}$ 和 $R^{Q3}$ 与它们所连接的碳原子一起形成环Q,其是任选地取代的5元硫代-内酰胺环。在优选的实施例中,Q具有结构Q1或Q2,其中'a'表示与环A的附接点,并且'c'表示与甲酸酯部分的附接点



[0073] 在优选的实施例中,具有式(A)的化合物中的Ha1取代基是碘或溴。

[0074] 具有式(X)的化合物可用作包含吡唑并-吡咯烷酮基序的药物和农用化学品的制造中的中间体。例如,US2007/0123508描述了用作PAR2抑制剂的2-氧代-1-吡咯烷酮衍生物,具有式(X)的化合物可用于合成此类化合物,其中US2007/0123508的化合物的 $R^1$ 是取代的吡唑。US2004/0242671描述了用于治疗运动障碍的治疗剂的2-氧代-1-吡咯烷衍生物;具有式(X)的化合物可用于此类化合物,其中US 2004/0242671的式(II)的 $R^3$ 是二-/三-取代的吡唑并且 $R^4$ 是酰胺基。

[0075] US 4,874,422描述了作为除草剂的1-苯基-3-羧酰胺基吡咯烷酮,并且具有式(X)的化合物可用于制造如其中描述的具有式(I)的化合物,但是其中 $R^3$ 是二取代的吡唑。本文中描述了使用具有式(X)的化合物的新颖的除草化合物的制造。

[0076] 因此,在另外的方面,提供了具有式(X)的化合物在农用化学品的制备、特别是在除草剂的制备中的用途,以及具有式(X)的化合物在药物、特别是用于预防和/或治疗与PAR2相关的疾病和病症、和/或治疗运动障碍的药物的制备中的用途。

[0077] 根据希望的最终产物, $R^1$ 选自由以下组成的组: $C_1$ - $C_6$ 烷基、 $C_2$ - $C_6$ 烯基、 $C_3$ - $C_6$ 环烷基、 $C_3$ - $C_6$ 环烯基、任选地取代的苯基、任选地取代的 $C_5$ - $C_6$ 杂芳基、 $-CR^{12}R^{13}$ 、或 $-C(O)R^{12}$ ;  $R^{12}$ 是氢、OH、 $C_1$ - $C_3$ 烷氧基、或 $C_1$ - $C_4$ 烷基。 $R^{13}$ 是 $-C(O)NH_2$ 。

[0078] 当被取代时,所述苯基或 $C_5$ - $C_6$ 杂芳基优选地被1、2或3个 $R^{11}$ 取代基取代。

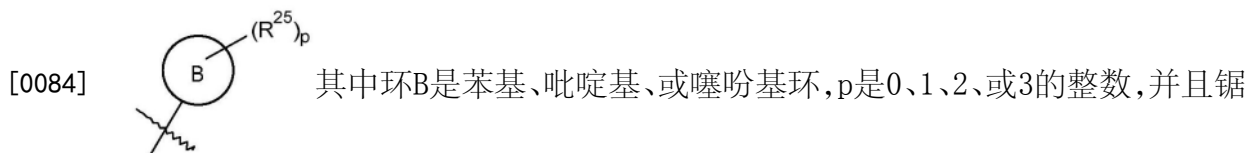
[0079] 每个 $R^{11}$ 独立地是卤素、OH、 $C_1$ - $C_6$ 烷基、 $C_1$ - $C_6$ 卤代烷基、 $C_1$ - $C_6$ 烷氧基、 $C_1$ - $C_6$ 卤代烷氧基、 $C_1$ - $C_3$ 烷氧基- $C_1$ - $C_3$ 烷基、 $C_2$ - $C_6$ 烯基、 $C_2$ - $C_6$ 炔基、硝基、氰基、或氨基。

[0080] 在一个实施例中 $R^1$ 是3- $CF_3$ -苯基-。

[0081] 更优选地, $R^1$ 是 $C_1$ - $C_3$ 烷基、或 $-CR^{12}R^{13}$ 。优选地, $R^{12}$ 是甲基或乙基、更优选地乙基。更优选地, $R^1$ 是甲基。

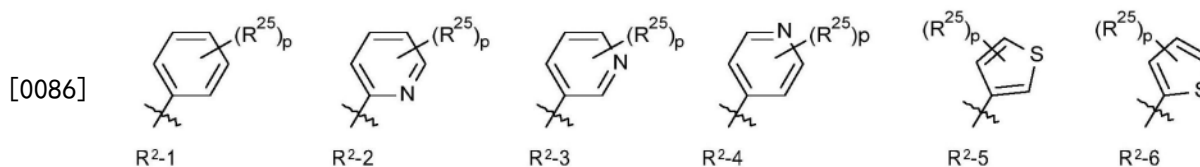
[0082] 合适的 $R^2$ 取代基的实例包括氢、 $C_1$ - $C_6$ 烷基、 $-C_r$ 烷氧基 $C_s$ 烷基、 $C_1$ - $C_6$ 卤代烷基、 $-C_r$ 烷氧基 $C_s$ 卤代烷基、 $C_2$ - $C_6$ 烯基、 $C_2$ - $C_6$ 炔基、和 $-(CR^{21}R^{22})_tR^{20}$ ，其中每个 $R^{20}$ 独立地是 $-C(O)OR^{23}$ 、 $-OC(O)R^{23}$ 、 $-C_3$ - $C_6$ 环烷基，或芳基、芳氧基、杂芳基、杂芳氧基或杂环基环，其中所述环任选地被1至3个独立的 $R^{25}$ 取代； $r$ 是1、2、3、4、或5的整数， $s$ 是1、2、3、4、或5的整数，并且 $r+s$ 之和小于或等于6； $t$ 是0、1、2、3、4、5或6的整数，每个 $R^{21}$ 独立地是氢或 $C_1$ - $C_2$ 烷基；每个 $R^{22}$ 独立地是氢或 $C_1$ - $C_2$ 烷基； $R^{23}$ 是氢或 $C_1$ - $C_4$ 烷基。

[0083] 在某些实施例中，当 $R^2$ 是任选地被1至3个 $R^{25}$ 取代的芳基或杂芳基环，并且所述芳基或杂芳基环选自苯基、吡啶基、和噻吩基环体系组成的组时，它可以由以下一般结构表示



齿状线表示环与分子的其余部分的附接点，在此情况下中经由酰胺氮。

[0085] 在某些实施例中， $R^2$ 选自由 $R^2$ -1、 $R^2$ -2、 $R^2$ -3、 $R^2$ -4、 $R^2$ -5和 $R^2$ -6组成的组，其中 $p$ 和锯齿状线是如前所述的，并且每个 $R^{25}$ 独立地是卤素、 $C_1$ - $C_6$ 烷基、 $C_1$ - $C_6$ 卤代烷基、 $C_1$ - $C_6$ 烷氧基、 $C_1$ - $C_6$ 卤代烷氧基、氰基、硝基、 $C_1$ - $C_6$ 烷硫基、 $C_1$ - $C_6$ 烷基亚磺酰基、或 $C_1$ - $C_6$ 烷基磺酰基。



[0087] 更优选地，每个 $R^{25}$ 独立地是卤素、 $C_1$ - $C_4$ 烷基、 $C_1$ - $C_3$ 卤代烷基、 $C_1$ - $C_3$ 烷氧基、或 $C_1$ - $C_3$ 卤代烷氧基；甚至更优选地氯、氟、溴、 $C_1$ - $C_2$ 卤代烷基、 $C_1$ - $C_2$ 卤代烷氧基、或 $C_1$ - $C_2$ 烷氧基；还更优选地氟、乙基、三氟甲基、二氟乙基、甲氧基、二氟甲氧基、或三氟甲氧基。如本文中所述， $p$ 的值为1、2或3。优选地， $p$ 是0、1、或2并且每个 $R^{25}$ 由环碳原子携带。

[0088] 在一组特定的具有式(H)和式(I)的化合物的实施例中， $p$ 是2并且至少一个 $R^{25}$ 是氟。优选地， $p$ 是0、1、或2并且每个 $R^{25}$ 由环碳原子携带。

[0089] 如上所述，具有式(B)、(D)、(E)、(X)、(H)和(I)的化合物是新颖的，具有式(J)的化合物也是新颖的，并且这些化合物都形成本发明的又另外的方面。以下表1至表7给出了落入本发明范围内的这些化合物的具体实例。

[0090] 表1如本文中所述的使用的具有式(B)的化合物

[0091]

化合物编号	名称	<sup>1</sup> HNMR (CDCl <sub>3</sub> )
1.001	(E)-3-[1-甲基-5-(三氟甲基)吡唑-3-基]丙-2-烯酸乙酯	$\delta = 7.58$ (d, $J = 16.1$ Hz, 1H), 6.81 (s, 1H), 6.43 (d, $J = 16.1$ Hz, 1H), 4.26 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 4.00 (d, 3H), 1.33 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H)
1.002	(E)-3-[1-甲基-5-(三氟甲基)吡唑-4-基]丙-2-烯酸乙酯	
1.003	(E)-3-(5-氯-1-甲基-吡唑-3-基)丙-2-烯酸乙酯	$\delta = 7.54$ (d, 1H), 6.43 (s, 1H), 6.34 (d, 1H), 4.25 (q, 2H), 3.86 (s, 3H), 1.32 (t, 3H)

[0092]

化合物编号	名称	<sup>1</sup> HNMR (CDCl <sub>3</sub> )
1.004	(E)-3-(5-氯-1-甲基-吡唑-4-基)丙-2-烯酸乙酯	
1.005	(E)-3-(5-氯-2-甲基-吡唑-3-基)丙-2-烯酸乙酯	
1.006	(E)-3-(4-溴-5-氯-1-甲基-吡唑-3-基)丙-2-烯酸乙酯	
1.007	(E)-3-(4-溴-5-氯-2-甲基-吡唑-3-基)丙-2-烯酸乙酯	
1.008	(E)-3-(3-溴-5-氯-1-甲基-吡唑-4-基)丙-2-烯酸乙酯	

[0093] 表2如本文中所述的使用的具有式 (D) 的化合物

化合物编号	名称	<sup>1</sup> HNMR (CDCl <sub>3</sub> )
2.001	6-甲基-9-[1-甲基-5-(三氟甲基)吡唑-3-基]-1,4-二噻-6-氮杂螺[4.4]壬烷-8-甲酸乙酯	$\delta = 6.78$ (s, 1H), 4.25 (d, $J = 9.5$ Hz, 1H), 4.13 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.96 (s, 3H), 3.47 (dt, $J = 5.9, 9.8$ Hz, 1H), 3.29 - 3.09 (m, 3H), 3.05 - 2.99 (m, 1H), 2.95 (t, 1H), 2.81 (ddd, $J = 4.5, 7.0, 11.2$ Hz, 1H), 2.46 (s, 3H), 1.21 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H)
2.002	6-甲基-9-[1-甲基-5-(三氟甲基)吡唑-4-基]-1,4-二噻-6-氮杂螺[4.4]壬烷-8-甲酸乙酯	
2.003	9-(5-氯-1-甲基-吡唑-3-基)-6-甲基-1,4-二噻-6-氮杂螺[4.4]壬烷-8-甲酸乙酯	$\delta = 6.37$ (s, 1H), 4.22 (d, 1H), 4.13 (q, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.48 - 3.38 (m, 1H), 3.26 - 3.01 (m, 4H), 2.99 - 2.83 (m, 2H), 2.46 (s, 3H), 1.21 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H)
2.004	9-(5-氯-1-甲基-吡唑-4-基)-6-甲基-1,4-二噻-6-氮杂螺[4.4]壬烷-8-甲酸乙酯	
2.005	9-(5-氯-2-甲基-吡唑-3-基)-6-甲基-1,4-二噻-6-氮杂螺[4.4]壬烷-8-甲酸乙酯	
2.006	9-(4-溴-5-氯-1-甲基-吡唑-3-基)-6-甲基-1,4-二噻-6-氮杂螺[4.4]壬烷-8-甲酸乙酯	
2.007	9-(4-溴-5-氯-2-甲基-吡唑-3-基)-6-甲基-1,4-二噻-6-氮杂螺[4.4]壬烷-8-甲酸乙酯	
2.008	9-(3-溴-5-氯-1-甲基-吡唑-4-基)-6-甲基-1,4-二噻-6-氮杂螺[4.4]壬烷-8-甲酸乙酯	

[0096] 表3-如本文中所述的使用的具有式(E)的化合物

化合物编号	名称	<sup>1</sup> HNMR (CDCl <sub>3</sub> )
3.001	6-甲基-8-[1-甲基-5-(三氟甲基)吡唑-3-基]-1,4-二噻-6-氮杂螺[4.4]壬烷-9-甲酸乙酯	$\delta = 6.45$ (s, 1H), 4.32 - 4.16 (m, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.89 - 3.78 (m, 2H), 3.32 - 3.09 (m, 5H), 2.97 - 2.90 (m, 1H), 2.47 (s, 3H), 1.31 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H)
[0097] 3.002	6-甲基-8-[1-甲基-5-(三氟甲基)吡唑-4-基]-1,4-二噻-6-氮杂螺[4.4]壬烷-9-甲酸乙酯	
3.003	8-(5-氯-1-甲基-吡唑-3-基)-6-甲基-1,4-二噻-6-氮杂螺[4.4]壬烷-9-甲酸乙酯	$\delta = 6.05$ (s, 1H), 4.32 - 4.15 (m, 2H), 3.87 - 3.71 (m, 5H), 3.32 - 3.06 (m, 5H), 2.96 - 2.87 (m, 1H), 2.46 (s, 3H), 1.31 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H)
3.004	8-(5-氯-1-甲基-吡唑-4-	
化合物编号	名称	<sup>1</sup> HNMR (CDCl <sub>3</sub> )
	基)-6-甲基-1,4-二噻-6-氮杂螺[4.4]壬烷-9-甲酸乙酯	
3.005	8-(5-氯-2-甲基-吡唑-3-基)-6-甲基-1,4-二噻-6-氮杂螺[4.4]壬烷-9-甲酸乙酯	
[0098] 3.006	8-(4-溴-5-氯-1-甲基-吡唑-3-基)-6-甲基-1,4-二噻-6-氮杂螺[4.4]壬烷-9-甲酸乙酯	
3.007	8-(4-溴-5-氯-2-甲基-吡唑-3-基)-6-甲基-1,4-二噻-6-氮杂螺[4.4]壬烷-9-甲酸乙酯	
3.008	8-(3-溴-5-氯-1-甲基-吡唑-4-基)-6-甲基-1,4-二噻-6-氮杂螺[4.4]壬烷-9-甲酸乙酯	

[0099] 表4如本文中所述的使用的具有式 (X) 的化合物

化合物编号	名称
4.001	4-(3-溴-5-氯-1-甲基-吡唑-4-基)-2-硫代-吡咯烷-3-甲酸
4.002	1-甲基-4-[1-甲基-5-(三氟甲基)吡唑-3-基]-2-硫代-吡咯烷-3-甲酸
4.003	1-甲基-4-[1-甲基-5-(三氟甲基)吡唑-4-基]-2-硫代-吡咯烷-3-甲酸
[0100] 4.004	4-(5-氯-1-甲基-吡唑-3-基)-1-甲基-2-硫代-吡咯烷-3-甲酸
4.005	4-(5-氯-1-甲基-吡唑-4-基)-1-甲基-2-硫代-吡咯烷-3-甲酸
4.006	4-(5-氯-2-甲基-吡唑-3-基)-1-甲基-2-硫代-吡咯烷-3-甲酸
4.007	4-(4-溴-5-氯-1-甲基-吡唑-3-基)-1-甲基-2-硫代-吡咯烷-3-甲酸
化合物编号	名称
[0101] 4.008	4-(3-溴-5-氯-1-甲基-吡唑-4-基)-1-甲基-2-硫代-吡咯烷-3-甲酸

[0102] 表5如本文中所述的具有式 (H1) 的化合物

化合物 编号	名称
5.001	(3S,4R)-N-(2,3-二氟苯基)-1-甲基-4-[1-甲基-5-(三氟甲基)吡唑-3-基]-2-硫代-吡咯烷-3-甲酰胺
5.002	(3S,4R)-N-(2-氟苯基)-1-甲基-4-[1-甲基-5-(三氟甲基)吡唑-3-基]- 2-硫代-吡咯烷-3-甲酰胺
5.003	(3S,4R)-N-(2,4-二氟苯基)-1-甲基-4-[1-甲基-5-(三氟甲基)吡唑-3-基]- 2-硫代-吡咯烷-3-甲酰胺
5.004	(3S,4R)-N-[3-氟-2-(三氟甲氧基)苯基]-1-甲基-4-[1-甲基-5-(三氟甲基)吡唑-3-基]-2-硫代-吡咯烷-3-甲酰胺
5.005	(3S,4R)-N-[3-氟-2-(三氟甲基)苯基]-1-甲基-4-[1-甲基-5-(三氟甲基)吡唑-3-基]- 2-硫代-吡咯烷-3-甲酰胺
[0103] 5.006	(3S,4R)-N-[3-氟-2-甲氧基-苯基]-1-甲基-4-[1-甲基-5-(三氟甲基)吡唑-3-基]-2-硫代-吡咯烷-3-甲酰胺
5.007	(3S,4R)-1-甲基-4-[1-甲基-5-(三氟甲基)吡唑-3-基]-2-硫代-N-(2,3,4-三氟苯基)吡咯烷-3-甲酰胺
5.008	(3S,4R)-N-(2,6-二氟-3-吡啶基)-1-甲基-4-[1-甲基-5-(三氟甲基)吡唑-3-基]-2-硫代-吡咯烷-3-甲酰胺
5.009	(3S,4R)-N-(6-氟-2-吡啶基)-1-甲基-4-[1-甲基-5-(三氟甲基)吡唑-3-基]-2-硫代-吡咯烷-3-甲酰胺
5.010	(3S,4R)-N-[2-(二氟甲氧基)-3-氟-苯基]-1-甲基-4-[1-甲基-5-(三氟甲基)吡唑-3-基]-2-硫代-吡咯烷-3-甲酰胺
5.011	(3S,4R)-N-(2-乙基苯基)-1-甲基-4-[1-甲基-5-(三氟甲基)吡唑-3-基]-2-硫代-吡咯烷-3-甲酰胺
5.012	(3S,4R)-N-[2-(1,1-二氟乙基)-3-氟-苯基]-1-甲基-4-[1-甲基-5-(三氟甲基)吡唑-3-基]-2-硫代-吡咯烷-3-甲酰胺
5.013	(3S,4R)-N-(2-氟-3-噻吩基)-1-甲基-4-[1-甲基-5-(三氟甲

化合物 编号	名称
	基)吡唑-3-基]-2-硫代-吡咯烷-3-甲酰胺
5.014	(3S,4R)-N-(2-氟-3-噻吩基)-1-甲基-4-[1-甲基-5-(三氟甲基)吡唑-3-基]-2-硫代-吡咯烷-3-甲酰胺
5.015	(3S,4S)-N-(2,3-二氟苯基)-1-甲基-4-[1-甲基-5-(三氟甲基)吡唑-4-基]-2-硫代-吡咯烷-3-甲酰胺
5.016	(3S,4S)-N-(2-氟苯基)-1-甲基-4-[1-甲基-5-(三氟甲基)吡唑-4-基]-2-硫代-吡咯烷-3-甲酰胺
5.017	(3S,4S)-N-(2,4-二氟苯基)-1-甲基-4-[1-甲基-5-(三氟甲基)吡唑-4-基]-2-硫代-吡咯烷-3-甲酰胺
5.018	(3S,4S)-N-[3-氟-2-(三氟甲基)苯基]-1-甲基-4-[1-甲基-5-(三氟甲基)吡唑-4-基]-2-硫代-吡咯烷-3-甲酰胺
5.019	(3S,4S)-N-[3-氟-2-(三氟甲基)苯基]-1-甲基-4-[1-甲基-5-(三氟甲基)吡唑-4-基]-2-硫代-吡咯烷-3-甲酰胺
5.020	(3S,4S)-N-(3-氟-2-甲氧基-苯基)-1-甲基-4-[1-甲基-5-(三氟甲基)吡唑-4-基]-2-硫代-吡咯烷-3-甲酰胺
[0104] 5.021	(3S,4S)-1-甲基-4-[1-甲基-5-(三氟甲基)吡唑-4-基]-2-硫代-N-(2,3,4-三氟苯基)吡咯烷-3-甲酰胺
5.022	(3S,4S)-N-(2,6-二氟-3-吡啶基)-1-甲基-4-[1-甲基-5-(三氟甲基)吡唑-4-基]-2-硫代-吡咯烷-3-甲酰胺
5.023	(3S,4S)-N-[2-(1,1-二氟乙基)-3-氟-苯基]-1-甲基-4-[1-甲基-5-(三氟甲基)吡唑-4-基]-2-硫代-吡咯烷-3-甲酰胺
5.024	(3S,4S)-N-[2-(二氟甲氧基)-3-氟-苯基]-1-甲基-4-[1-甲基-5-(三氟甲基)吡唑-4-基]-2-硫代-吡咯烷-3-甲酰胺
5.025	(3S,4S)-N-[2-(二氟甲氧基)-3-氟-苯基]-1-甲基-4-[1-甲基-5-(三氟甲基)吡唑-4-基]-2-硫代-吡咯烷-3-甲酰胺
5.026	(3S,4S)-N-(2-乙基苯基)-1-甲基-4-[1-甲基-5-(三氟甲基)吡唑-4-基]-2-硫代-吡咯烷-3-甲酰胺
5.027	(3S,4R)-N-(2-氟-3-噻吩基)-1-甲基-4-[1-甲基-5-(三氟甲基)吡唑-3-基]-2-硫代-吡咯烷-3-甲酰胺
5.028	(3S,4S)-N-(2-氟-3-噻吩基)-1-甲基-4-[1-甲基-5-(三氟甲基)吡唑-4-基]-2-硫代-吡咯烷-3-甲酰胺
5.029	(3S,4R)-N-(2,3-二氟苯基)-1-甲基-4-[2-甲基-5-(三氟甲基)吡唑-3-基]-2-硫代-吡咯烷-3-甲酰胺

化合物 编号	名称
5.030	(3S)-N-(2-氟苯基)-1-甲基-4-[2-甲基-5-(三氟甲基)吡唑-3-基]-2-硫代-吡咯烷-3-甲酰胺
5.031	(3S,4R)-N-(2,4-二氟苯基)-1-甲基-4-[2-甲基-5-(三氟甲基)吡唑-3-基]-2-硫代-吡咯烷-3-甲酰胺
5.032	(3S,4R)-N-[3-氟-2-(三氟甲氧基)苯基]-1-甲基-4-[2-甲基-5-(三氟甲基)吡唑-3-基]-2-硫代-吡咯烷-3-甲酰胺
5.033	(3S,4R)-N-[3-氟-2-(三氟甲基)苯基]-1-甲基-4-[2-甲基-5-(三氟甲基)吡唑-3-基]-2-硫代-吡咯烷-3-甲酰胺
5.034	(3S,4R)-N-[3-氟-2-甲氧基-苯基]-1-甲基-4-[2-甲基-5-(三氟甲基)吡唑-3-基]-2-硫代-吡咯烷-3-甲酰胺
5.035	(3S,4R)-1-甲基-4-[2-甲基-5-(三氟甲基)吡唑-3-基]-2-硫代-N-(2,3,4-三氟苯基)吡咯烷-3-甲酰胺
5.036	(3S,4R)-N-(2,6-二氟-3-吡啶基)-1-甲基-4-[1-甲基-3-(三氟甲基)-3H-吡唑-5-基]-2-硫代-吡咯烷-3-甲酰胺
5.037	(3S,4R)-N-(6-氟-2-吡啶基)-1-甲基-4-[1-甲基-3-(三氟甲基)-3H-吡唑-5-基]-2-硫代-吡咯烷-3-甲酰胺
5.038	(3S,4R)-N-[2-(二氟甲氧基)-3-氟-苯基]-1-甲基-4-[1-甲基-3-(三氟甲基)-3H-吡唑-5-基]-2-硫代-吡咯烷-3-甲酰胺
5.039	(3S,4R)-N-(2-乙基苯基)-1-甲基-4-[1-甲基-3-(三氟甲基)-3H-吡唑-5-基]-2-硫代-吡咯烷-3-甲酰胺
5.040	(3S,4R)-N-[2-(1,1-二氟乙基)-3-氟-苯基]-1-甲基-4-[1-甲基-3-(三氟甲基)-3H-吡唑-5-基]-2-硫代-吡咯烷-3-甲酰胺
5.041	(3S,4R)-N-(2-氟-3-噻吩基)-1-甲基-4-[1-甲基-3-(三氟甲基)-3H-吡唑-5-基]-2-硫代-吡咯烷-3-甲酰胺
5.042	(3S,4R)-N-(2-氟-3-噻吩基)-1-甲基-4-[1-甲基-3-(三氟甲基)-3H-吡唑-5-基]-2-硫代-吡咯烷-3-甲酰胺
5.043	(3S,4R)-4-(5-氟-1-甲基-吡唑-3-基)-N-(2,3-二氟苯基)-1-甲基-2-硫代-吡咯烷-3-甲酰胺
5.044	(3S,4R)-4-(5-氟-1-甲基-吡唑-3-基)-N-(2-氟苯基)-1-甲基-2-硫代-吡咯烷-3-甲酰胺
5.045	(3S,4R)-4-(5-氟-1-甲基-吡唑-3-基)-N-(2,4-二氟苯基)-1-甲基-2-硫代-吡咯烷-3-甲酰胺

[0105]

化合物 编号	名称
	基)-1-甲基-2-硫代-吡咯烷-3-甲酰胺
5.046	(3S,4R)-4-(5-氯-1-甲基-吡唑-3-基)-N-[3-氟-2-(三氟甲氧基)苯基]-1-甲基-2-硫代-吡咯烷-3-甲酰胺
5.047	(3S,4R)-4-(5-氯-1-甲基-吡唑-3-基)-N-[3-氟-2-(三氟甲基)苯基]-1-甲基-2-硫代-吡咯烷-3-甲酰胺
5.048	(3S,4R)-4-(5-氯-1-甲基-吡唑-3-基)-N-(3-氟-2-甲氧基-苯基)-1-甲基-2-硫代-吡咯烷-3-甲酰胺
5.049	(3S,4R)-4-(5-氯-1-甲基-吡唑-3-基)-1-甲基-2-硫代-N-(2,3,4-三氟苯基)吡咯烷-3-甲酰胺
5.050	(3S,4R)-4-(5-氯-1-甲基-吡唑-3-基)-N-(2,6-二氟-3-吡啶基)-1-甲基-2-硫代-吡咯烷-3-甲酰胺
5.051	(3S,4R)-4-(5-氯-1-甲基-吡唑-3-基)-N-(6-氟-2-吡啶基)-1-甲基-2-硫代-吡咯烷-3-甲酰胺
5.052	(3S,4R)-4-(5-氯-1-甲基-吡唑-3-基)-N-[2-(二氟甲氧基)-3-氟-苯基]-1-甲基-2-硫代-吡咯烷-3-甲酰胺
[0106] 5.053	(3S,4R)-4-(5-氯-1-甲基-吡唑-3-基)-N-(2-乙基苯基)-1-甲基-2-硫代-吡咯烷-3-甲酰胺
5.054	(3S,4R)-4-(4-溴-5-氯-1-甲基-吡唑-3-基)-N-[2-(1,1-二氟乙基)-3-氟-苯基]-1-甲基-2-硫代-吡咯烷-3-甲酰胺
5.055	(3S,4R)-4-(5-氯-1-甲基-吡唑-3-基)-N-(2-氯-3-噻吩基)-1-甲基-2-硫代-吡咯烷-3-甲酰胺
5.056	(3S,4R)-4-(5-氯-1-甲基-吡唑-3-基)-N-(2-氟-3-噻吩基)-1-甲基-2-硫代-吡咯烷-3-甲酰胺
5.057	(3S,4S)-4-(5-氯-1-甲基-吡唑-4-基)-N-(2,3-二氟苯基)-1-甲基-2-硫代-吡咯烷-3-甲酰胺
5.058	(3S,4S)-4-(5-氯-1-甲基-吡唑-4-基)-N-(2-氟苯基)-1-甲基-2-硫代-吡咯烷-3-甲酰胺
5.059	(3S,4S)-4-(5-氯-1-甲基-吡唑-4-基)-N-(2,4-二氟苯基)-1-甲基-2-氧代-吡咯烷-3-甲酰胺
5.060	(3S,4S)-4-(5-氯-1-甲基-吡唑-4-基)-N-[3-氟-2-(三氟甲氧基)苯基]-1-甲基-2-硫代-吡咯烷-3-甲酰胺
5.061	(3S,4S)-4-(5-氯-1-甲基-吡唑-4-基)-N-[3-氟-2-(三氟甲基)苯基]-1-甲基-2-硫代-吡咯烷-3-甲酰胺

[0107]

化合物 编号	名称
5.062	(3S,4S)-4-(5-氯-1-甲基-吡唑-4-基)-N-(3-氟-2-甲氧基-苯基)-1-甲基-2-硫代-吡咯烷-3-甲酰胺
5.063	(3S,4S)-4-(5-氯-1-甲基-吡唑-4-基)-1-甲基-2-硫代-N-(2,3,4-三氟苯基)吡咯烷-3-甲酰胺
5.064	(3S,4S)-4-(3-溴-5-氯-1-甲基-吡唑-4-基)-N-(2,6-二氟-3-吡啶基)-1-甲基-2-硫代-吡咯烷-3-甲酰胺
5.065	(3S,4S)-4-(5-氯-1-甲基-吡唑-4-基)-N-(6-氟-2-吡啶基)-1-甲基-2-硫代-吡咯烷-3-甲酰胺
5.066	(3S,4S)-4-(5-氯-1-甲基-吡唑-4-基)-N-[2-(二氟甲氧基)-3-氟-苯基]-1-甲基-2-硫代-吡咯烷-3-甲酰胺
5.067	(3S,4S)-4-(5-氯-1-甲基-吡唑-4-基)-N-(2-乙基苯基)-1-甲基-2-硫代-吡咯烷-3-甲酰胺
5.068	(3S,4S)-4-(5-氯-1-甲基-吡唑-4-基)-N-[2-(1,1-二氟乙基)-3-氟-苯基]-1-甲基-2-硫代-吡咯烷-3-甲酰胺
5.069	(3S,4S)-4-(5-氯-1-甲基-吡唑-4-基)-N-(2-氯-3-噻吩基)-1-甲基-2-硫代-吡咯烷-3-甲酰胺
5.070	(3S,4S)-4-(5-氯-1-甲基-吡唑-4-基)-N-(2-氟-3-噻吩基)-1-甲基-2-硫代-吡咯烷-3-甲酰胺
5.071	(3S,4R)-4-(5-氯-2-甲基-吡唑-3-基)-N-(2,3-二氟苯基)-1-甲基-2-硫代-吡咯烷-3-甲酰胺
5.072	(3S)-4-(5-氯-2-甲基-吡唑-3-基)-N-(2-氟苯基)-1-甲基-2-氧代-吡咯烷-3-甲酰胺
5.073	(3S,4R)-4-(5-氯-2-甲基-吡唑-3-基)-N-(2,4-二氟苯基)-1-甲基-2-硫代-吡咯烷-3-甲酰胺
5.074	(3S,4R)-4-(5-氯-2-甲基-吡唑-3-基)-N-[3-氟-2-(三氟甲氧基)苯基]-1-甲基-2-硫代-吡咯烷-3-甲酰胺
5.075	(3S,4R)-4-(5-氯-2-甲基-吡唑-3-基)-N-[3-氟-2-(三氟甲基)苯基]-1-甲基-2-硫代-吡咯烷-3-甲酰胺
5.076	(3S,4R)-4-(5-氯-2-甲基-吡唑-3-基)-N-(3-氟-2-甲氧基-苯基)-1-甲基-2-硫代-吡咯烷-3-甲酰胺
5.077	(3S,4R)-1-甲基-4-[2-甲基-5-(三氟甲基)吡唑-3-基]-2-硫代-N-(2,3,4-三氟苯基)吡咯烷-3-甲酰胺
5.078	(3S,4R)-N-(2,6-二氟-3-吡啶基)-1-甲基-4-[1-甲基

化合物 编号	名称
	-3-(氯)-3H-吡唑-5-基]-2-硫代-吡咯烷-3-甲酰胺
5.079	(3S,4R)-N-(6-氟-2-吡啶基)-1-甲基-4-[1-甲基-3-(氯)-3H-吡唑-5-基]-2-硫代-吡咯烷-3-甲酰胺
5.080	(3S,4R)-N-[2-(二氟甲氧基)-3-氟-苯基]-1-甲基-4-[1-甲基-3-(氯)-3H-吡唑-5-基]-2-硫代-吡咯烷-3-甲酰胺
5.081	(3S,4R)-N-(2-乙基苯基)-1-甲基-4-[1-甲基-3-(氯)-3H-吡唑-5-基]-2-硫代-吡咯烷-3-甲酰胺
5.082	(3S,4R)-N-[2-(1,1-二氟乙基)-3-氟-苯基]-1-甲基-4-[1-甲基-3-(氯)-3H-吡唑-5-基]-2-硫代-吡咯烷-3-甲酰胺
5.083	(3S,4R)-N-(2-氯-3-噻吩基)-1-甲基-4-[1-甲基-3-(氯)-3H-吡唑-5-基]-2-硫代-吡咯烷-3-甲酰胺
5.084	(3S,4R)-N-(2-氟-3-噻吩基)-1-甲基-4-[1-甲基-3-(氯)-3H-吡唑-5-基]-2-硫代-吡咯烷-3-甲酰胺
5.085	(3S,4R)-4-(4-溴-5-氯-1-甲基-吡唑-3-基)-N-(2,3-二氟苯基)-1-甲基-2-硫代-吡咯烷-3-甲酰胺
[0108] 5.086	(3S,4R)-4-(4-溴-5-氯-1-甲基-吡唑-3-基)-N-(2-氟苯基)-1-甲基-2-硫代-吡咯烷-3-甲酰胺
5.087	(3S,4R)-4-(4-溴-5-氯-1-甲基-吡唑-3-基)-N-(2,4-二氟苯基)-1-甲基-2-硫代-吡咯烷-3-甲酰胺
5.088	(3S,4R)-4-(4-溴-5-氯-1-甲基-吡唑-3-基)-N-[3-氟-2-(三氟甲氧基)苯基]-1-甲基-2-硫代-吡咯烷-3-甲酰胺
5.089	(3S,4R)-4-(4-溴-5-氯-1-甲基-吡唑-3-基)-N-[3-氟-2-(三氟甲基)苯基]-1-甲基-2-硫代-吡咯烷-3-甲酰胺
5.090	(3S,4R)-4-(4-溴-5-氯-1-甲基-吡唑-3-基)-N-(3-氟-2-甲氧基-苯基)-1-甲基-2-硫代-吡咯烷-3-甲酰胺
5.091	(3S,4R)-4-(4-溴-5-氯-1-甲基-吡唑-3-基)-1-甲基-2-硫代-N-(2,3,4-三氟苯基)吡咯烷-3-甲酰胺
5.092	(3S,4R)-4-(4-溴-5-氯-1-甲基-吡唑-3-基)-N-(2,6-二氟-3-吡啶基)-1-甲基-2-硫代-吡咯烷-3-甲酰胺
5.093	(3S,4R)-4-(4-溴-5-氯-1-甲基-吡唑-3-基)-N-(6-氟-2-吡啶基)-1-甲基-2-硫代-吡咯烷-3-甲酰胺
5.094	(3S,4R)-4-(4-溴-5-氯-1-甲基-吡唑-3-基)-N-[2-(二氟甲氧基)-3-氟-苯基]-1-甲基-2-硫代-吡咯烷-3-甲酰胺

化合物 编号	名称
5.095	(3S,4R)-4-(4-溴-5-氯-1-甲基-吡唑-3-基)-N-(2-乙基苯基)-1-甲基-2-硫代-吡咯烷-3-甲酰胺
5.096	(3S,4R)-4-(4-溴-5-氯-1-甲基-吡唑-3-基)-N-[2-(1,1-二氟乙基)-3-氟-苯基]-1-甲基-2-硫代-吡咯烷-3-甲酰胺
5.097	(3S,4R)-4-(4-溴-5-氯-1-甲基-吡唑-3-基)-N-(2-氯-3-噻吩基)-1-甲基-2-硫代-吡咯烷-3-甲酰胺
5.098	(3S,4R)-4-(4-溴-5-氯-1-甲基-吡唑-3-基)-N-(2-氟-3-噻吩基)-1-甲基-2-硫代-吡咯烷-3-甲酰胺
5.099	(3S,4S)-4-(3-溴-5-氯-1-甲基-吡唑-4-基)-N-(2,3-二氟苯基)-1-甲基-2-硫代-吡咯烷-3-甲酰胺
5.100	(3S,4S)-4-(3-溴-5-氯-1-甲基-吡唑-4-基)-N-(2-氟苯基)-1-甲基-2-硫代-吡咯烷-3-甲酰胺
5.101	(3S,4S)-4-(3-溴-5-氯-1-甲基-吡唑-4-基)-N-(2,4-二氟苯基)-1-甲基-2-硫代-吡咯烷-3-甲酰胺
5.102	(3S,4S)-4-(3-溴-5-氯-1-甲基-吡唑-4-基)-N-[3-氟-2-(三氟甲氧基)苯基]-1-甲基-2-硫代-吡咯烷-3-甲酰胺
5.103	(3S,4S)-4-(3-溴-5-氯-1-甲基-吡唑-4-基)-N-[3-氟-2-(三氟甲基)苯基]-1-甲基-2-硫代-吡咯烷-3-甲酰胺
5.104	(3S,4S)-4-(3-溴-5-氯-1-甲基-吡唑-4-基)-N-(3-氟-2-甲氧基-苯基)-1-甲基-2-硫代-吡咯烷-3-甲酰胺
5.105	(3S,4S)-4-(3-溴-5-氯-1-甲基-吡唑-4-基)-1-甲基-2-硫代-N-(2,3,4-三氟苯基)吡咯烷-3-甲酰胺
5.106	(3S,4S)-4-(3-溴-5-氯-1-甲基-吡唑-4-基)-N-(2,6-二氟-3-吡啶基)-1-甲基-2-硫代-吡咯烷-3-甲酰胺
5.107	(3S,4S)-4-(3-溴-5-氯-1-甲基-吡唑-4-基)-N-(6-氟-2-吡啶基)-1-甲基-2-硫代-吡咯烷-3-甲酰胺
5.108	(3S,4S)-4-(3-溴-5-氯-1-甲基-吡唑-4-基)-N-[2-(二氟甲氧基)-3-氟-苯基]-1-甲基-2-硫代-吡咯烷-3-甲酰胺
5.109	(3S,4S)-4-(3-溴-5-氯-1-甲基-吡唑-4-基)-N-(2-乙基苯基)-1-甲基-2-硫代-吡咯烷-3-甲酰胺
5.110	(3S,4S)-4-(3-溴-5-氯-1-甲基-吡唑-4-基)-N-[2-(1,1-二氟乙基)-3-氟-苯基]-1-甲基-2-硫代-吡咯烷-3-甲酰胺
5.111	(3S,4S)-4-(3-溴-5-氯-1-甲基-吡唑-4-基)-N-(2-氯-3-噻吩

[0109]

化合物 编号	名称
	基)-1-甲基-2-硫代-吡咯烷-3-甲酰胺
5.112	(3S,4S)-4-(3-溴-5-氯-1-甲基-吡唑-4-基)-N-(2-氟-3-噻吩基)-1-甲基-2-硫代-吡咯烷-3-甲酰胺
5.113	(3S,4R)-4-(4-溴-5-氯-2-甲基-吡唑-3-基)-N-(2,3-二氟苯基)-1-甲基-2-硫代-吡咯烷-3-甲酰胺
5.114	(3S)-4-(4-溴-5-氯-2-甲基-吡唑-3-基)-N-(2-氟苯基)-1-甲基-2-硫代-吡咯烷-3-甲酰胺
5.115	(3S,4R)-4-(4-溴-5-氯-2-甲基-吡唑-3-基)-N-(2,4-二氟苯基)-1-甲基-2-硫代-吡咯烷-3-甲酰胺
5.116	(3S,4R)-4-(4-溴-5-氯-2-甲基-吡唑-3-基)-N-[3-氟-2-(三氟甲氧基)苯基]-1-甲基-2-硫代-吡咯烷-3-甲酰胺
5.117	(3S,4R)-4-(4-溴-5-氯-2-甲基-吡唑-3-基)-N-[3-氟-2-(三氟甲基)苯基]-1-甲基-2-硫代-吡咯烷-3-甲酰胺
5.118	(3S,4R)-4-(4-溴-5-氯-2-甲基-吡唑-3-基)-N-(3-氟-2-甲氧基-苯基)-1-甲基-2-硫代-吡咯烷-3-甲酰胺
5.119	(3S,4R)-4-(4-溴-5-氯-2-甲基-吡唑-3-基)-1-甲基-2-硫代-N-(2,3,4-三氟苯基)吡咯烷-3-甲酰胺
5.120	(3S,4R)-4-(4-溴-3-氯-1-甲基-3H-吡唑-5-基)-N-(2,6-二氟-3-吡啶基)-1-甲基-2-硫代-吡咯烷-3-甲酰胺
5.121	(3S,4R)-4-(4-溴-3-氯-1-甲基-3H-吡唑-5-基)-N-(6-氟-2-吡啶基)-1-甲基-2-硫代-吡咯烷-3-甲酰胺
5.122	(3S,4R)-4-(4-溴-3-氯-1-甲基-3H-吡唑-5-基)-N-[2-(二氟甲氧基)-3-氟-苯基]-1-甲基-2-硫代-吡咯烷-3-甲酰胺
5.123	(3S,4R)-4-(4-溴-3-氯-1-甲基-3H-吡唑-5-基)-N-(2-乙基苯基)-1-甲基-2-硫代-吡咯烷-3-甲酰胺
5.124	(3S,4R)-4-(4-溴-3-氯-1-甲基-3H-吡唑-5-基)-N-[2-(1,1-二氟乙基)-3-氟-苯基]-1-甲基-2-硫代-吡咯烷-3-甲酰胺
5.125	(3S,4R)-4-(4-溴-3-氯-1-甲基-3H-吡唑-5-基)-N-(2-氟-3-噻吩基)-1-甲基-2-硫代-吡咯烷-3-甲酰胺
5.126	(3S,4R)-4-(4-溴-3-氯-1-甲基-3H-吡唑-5-基)-N-(2-氟-3-噻吩基)-1-甲基-2-硫代-吡咯烷-3-甲酰胺

[0110]

[0111] 表6如本文中所述的具有式(I1)的化合物

化合物 编号	名称
6.001	(3S,4R)-N-(2,3-二氟苯基)-1-甲基-4-[1-甲基-5-(三氟甲基)吡唑-3-基]-2-氧代-吡咯烷-3-甲酰胺
6.002	(3S,4R)-N-(2-氟苯基)-1-甲基-4-[1-甲基-5-(三氟甲基)吡唑-3-基]- 2-氧代-吡咯烷-3-甲酰胺
6.003	(3S,4R)-N-(2,4-二氟苯基)-1-甲基-4-[1-甲基-5-(三氟甲基)吡唑-3-基]- 2-氧代-吡咯烷-3-甲酰胺
6.004	(3S,4R)-N-[3-氟-2-(三氟甲氧基)苯基]-1-甲基-4-[1-甲基-5-(三氟甲基)吡唑-3-基]-2-氧代-吡咯烷-3-甲酰胺
6.005	(3S,4R)-N-[3-氟-2-(三氟甲基)苯基]-1-甲基-4-[1-甲基-5-(三氟甲基)吡唑-3-基]-2-氧代-吡咯烷-3-甲酰胺
6.006	(3S,4R)-N-(3-氟-2-甲氧基-苯基)-1-甲基-4-[1-甲基-5-(三氟甲基)吡唑-3-基]-2-硫代-吡咯烷-3-甲酰胺
6.007	(3S,4R)-1-甲基-4-[1-甲基-5-(三氟甲基)吡唑-3-基]-2-氧代-N-(2,3,4-三氟苯基)吡咯烷-3-甲酰胺
6.008	(3S,4R)-N-(2,6-二氟-3-吡啶基)-1-甲基-4-[1-甲基-5-(三氟甲基)吡唑-3-基]-2-氧代-吡咯烷-3-甲酰胺
6.009	(3S,4R)-N-(6-氟-2-吡啶基)-1-甲基-4-[1-甲基-5-(三氟甲基)吡唑-3-基]-2-氧代-吡咯烷-3-甲酰胺
6.010	(3S,4R)-N-[2-(二氟甲氧基)-3-氟-苯基]-1-甲基-4-[1-甲基-5-(三氟甲基)吡唑-3-基]- 2-氧代-吡咯烷-3-甲酰胺
6.011	(3S,4R)-N-(2-乙基苯基)-1-甲基-4-[1-甲基-5-(三氟甲基)吡唑-3-基]-2-氧代-吡咯烷-3-甲酰胺
6.012	(3S,4R)-N-[2-(1,1-二氟乙基)-3-氟-苯基]-1-甲基-4-[1-甲基-5-(三氟甲基)吡唑-3-基]- 2-氧代-吡咯烷-3-甲酰胺
6.013	(3S,4R)-N-(2-氟-3-噻吩基)-1-甲基-4-[1-甲基-5-(三氟甲基)吡唑-3-基]-2-氧代-吡咯烷-3-甲酰胺
6.014	(3S,4R)-N-(2-氟-3-噻吩基)-1-甲基-4-[1-甲基-5-(三氟甲基)吡唑-3-基]-2-氧代-吡咯烷-3-甲酰胺
6.015	(3S,4S)-N-(2,3-二氟苯基)-1-甲基-4-[1-甲基-5-(三氟甲

[0112]

化合物 编号	名称
	基)吡唑-4-基]-2-氧代-吡咯烷-3-甲酰胺
6.016	(3S,4S)-N-(2-氟苯基)-1-甲基-4-[1-甲基-5-(三氟甲基)吡唑-4-基]-2-氧代-吡咯烷-3-甲酰胺
6.017	(3S,4S)-N-(2,4-二氟苯基)-1-甲基-4-[1-甲基-5-(三氟甲基)吡唑-4-基]-2-氧代-吡咯烷-3-甲酰胺
6.018	(3S,4S)-N-[3-氟-2-(三氟甲基)苯基]-1-甲基-4-[1-甲基-5-(三氟甲基)吡唑-4-基]-2-氧代-吡咯烷-3-甲酰胺
6.019	(3S,4S)-N-[3-氟-2-(三氟甲基)苯基]-1-甲基-4-[1-甲基-5-(三氟甲基)吡唑-4-基]-2-氧代-吡咯烷-3-甲酰胺
6.020	(3S,4S)-N-(3-氟-2-甲氧基-苯基)-1-甲基-4-[1-甲基-5-(三氟甲基)吡唑-4-基]-2-氧代-吡咯烷-3-甲酰胺
6.021	(3S,4S)-1-甲基-4-[1-甲基-5-(三氟甲基)吡唑-4-基]-2-氧代-N-(2,3,4-三氟苯基)吡咯烷-3-甲酰胺
6.022	(3S,4S)-N-(2,6-二氟-3-吡啶基)-1-甲基-4-[1-甲基-5-(三氟甲基)吡唑-4-基]-2-氧代-吡咯烷-3-甲酰胺
[0113] 6.023	(3S,4S)-N-[2-(1,1-二氟乙基)-3-氟-苯基]-1-甲基-4-[1-甲基-5-(三氟甲基)吡唑-4-基]-2-氧代-吡咯烷-3-甲酰胺
6.024	(3S,4S)-N-[2-(二氟甲氧基)-3-氟-苯基]-1-甲基-4-[1-甲基-5-(三氟甲基)吡唑-4-基]-2-氧代-吡咯烷-3-甲酰胺
6.025	(3S,4S)-N-[2-(二氟甲氧基)-3-氟-苯基]-1-甲基-4-[1-甲基-5-(三氟甲基)吡唑-4-基]-2-氧代-吡咯烷-3-甲酰胺
6.026	(3S,4S)-N-(2-乙基苯基)-1-甲基-4-[1-甲基-5-(三氟甲基)吡唑-4-基]-2-氧代-吡咯烷-3-甲酰胺
6.027	(3S,4R)-N-(2-氟-3-噻吩基)-1-甲基-4-[1-甲基-5-(三氟甲基)吡唑-3-基]-2-氧代-吡咯烷-3-甲酰胺
6.028	(3S,4S)-N-(2-氟-3-噻吩基)-1-甲基-4-[1-甲基-5-(三氟甲基)吡唑-4-基]-2-氧代-吡咯烷-3-甲酰胺
6.029	(3S,4R)-N-(2,3-二氟苯基)-1-甲基-4-[2-甲基-5-(三氟甲基)吡唑-3-基]-2-氧代-吡咯烷-3-甲酰胺
6.030	(3S)-N-(2-氟苯基)-1-甲基-4-[2-甲基-5-(三氟甲基)吡唑-3-基]-2-氧代-吡咯烷-3-甲酰胺
6.031	(3S,4R)-N-(2,4-二氟苯基)-1-甲基-4-[2-甲基-5-(三氟甲基)吡唑-3-基]-2-氧代-吡咯烷-3-甲酰胺

化合物 编号	名称
6.032	(3S,4R)-N-[3-氟-2-(三氟甲氧基)苯基]-1-甲基-4-[2-甲基-5-(三氟甲基)吡唑-3-基]-2-氧代-吡咯烷-3-甲酰胺
6.033	(3S,4R)-N-[3-氟-2-(三氟甲基)苯基]-1-甲基-4-[2-甲基-5-(三氟甲基)吡唑-3-基]-2-氧代-吡咯烷-3-甲酰胺
6.034	(3S,4R)-N-(3-氟-2-甲氧基-苯基)-1-甲基-4-[2-甲基-5-(三氟甲基)吡唑-3-基]-2-硫代-吡咯烷-3-甲酰胺
6.035	(3S,4R)-1-甲基-4-[2-甲基-5-(三氟甲基)吡唑-3-基]-2-氧代-N-(2,3,4-三氟苯基)吡咯烷-3-甲酰胺
6.036	(3S,4R)-N-(2,6-二氟-3-吡啶基)-1-甲基-4-[1-甲基-3-(三氟甲基)-3H-吡唑-5-基]-2-氧代-吡咯烷-3-甲酰胺
6.037	(3S,4R)-N-(6-氟-2-吡啶基)-1-甲基-4-[1-甲基-3-(三氟甲基)-3H-吡唑-5-基]-2-氧代-吡咯烷-3-甲酰胺
6.038	(3S,4R)-N-[2-(二氟甲氧基)-3-氟-苯基]-1-甲基-4-[1-甲基-3-(三氟甲基)-3H-吡唑-5-基]-2-氧代-吡咯烷-3-甲酰胺
[0114] 6.039	(3S,4R)-N-(2-乙基苯基)-1-甲基-4-[1-甲基-3-(三氟甲基)-3H-吡唑-5-基]-2-氧代-吡咯烷-3-甲酰胺
6.040	(3S,4R)-N-[2-(1,1-二氟乙基)-3-氟-苯基]-1-甲基-4-[1-甲基-3-(三氟甲基)-3H-吡唑-5-基]-2-氧代-吡咯烷-3-甲酰胺
6.041	(3S,4R)-N-(2-氟-3-噻吩基)-1-甲基-4-[1-甲基-3-(三氟甲基)-3H-吡唑-5-基]-2-氧代-吡咯烷-3-甲酰胺
6.042	(3S,4R)-N-(2-氟-3-噻吩基)-1-甲基-4-[1-甲基-3-(三氟甲基)-3H-吡唑-5-基]-2-氧代-吡咯烷-3-甲酰胺
6.043	(3S,4R)-4-(5-氟-1-甲基-吡唑-3-基)-N-(2,3-二氟苯基)-1-甲基-2-氧代-吡咯烷-3-甲酰胺
6.044	(3S,4R)-4-(5-氟-1-甲基-吡唑-3-基)-N-(2-氟苯基)-1-甲基-2-氧代-吡咯烷-3-甲酰胺
6.045	(3S,4R)-4-(5-氟-1-甲基-吡唑-3-基)-N-(2,4-二氟苯基)-1-甲基-2-氧代-吡咯烷-3-甲酰胺
6.046	(3S,4R)-4-(5-氟-1-甲基-吡唑-3-基)-N-[3-氟-2-(三氟甲氧基)苯基]-1-甲基-2-氧代-吡咯烷-3-甲酰胺
6.047	(3S,4R)-4-(5-氟-1-甲基-吡唑-3-基)-N-[3-氟-2-(三氟甲

化合物 编号	名称
	基)苯基]-1-甲基-2-氧代-吡咯烷-3-甲酰胺
6.048	(3S,4R)-4-(5-氯-1-甲基-吡唑-3-基)-N-(3-氟-2-甲氧基-苯基)-1-甲基-2-氧代-吡咯烷-3-甲酰胺
6.049	(3S,4R)-4-(5-氯-1-甲基-吡唑-3-基)-1-甲基-2-氧代-N-(2,3,4-三氟苯基)吡咯烷-3-甲酰胺
6.050	(3S,4R)-4-(5-氯-1-甲基-吡唑-3-基)-N-(2,6-二氟-3-吡啶基)-1-甲基-2-氧代-吡咯烷-3-甲酰胺
6.051	(3S,4R)-4-(5-氯-1-甲基-吡唑-3-基)-N-(6-氟-2-吡啶基)-1-甲基-2-氧代-吡咯烷-3-甲酰胺
6.052	(3S,4R)-4-(5-氯-1-甲基-吡唑-3-基)-N-[2-(二氟甲氧基)-3-氟-苯基]-1-甲基-2-氧代-吡咯烷-3-甲酰胺
6.053	(3S,4R)-4-(5-氯-1-甲基-吡唑-3-基)-N-(2-乙基苯基)-1-甲基-2-氧代-吡咯烷-3-甲酰胺
6.054	(3S,4R)-4-(4-溴-5-氯-1-甲基-吡唑-3-基)-N-[2-(1,1-二氟乙基)-3-氟-苯基]-1-甲基-2-氧代-吡咯烷-3-甲酰胺
[0115] 6.055	(3S,4R)-4-(5-氯-1-甲基-吡唑-3-基)-N-(2-氯-3-噻吩基)-1-甲基-2-氧代-吡咯烷-3-甲酰胺
6.056	(3S,4R)-4-(5-氯-1-甲基-吡唑-3-基)-N-(2-氟-3-噻吩基)-1-甲基-2-氧代-吡咯烷-3-甲酰胺
6.057	(3S,4S)-4-(5-氯-1-甲基-吡唑-4-基)-N-(2,3-二氟苯基)-1-甲基-2-氧代-吡咯烷-3-甲酰胺
6.058	(3S,4S)-4-(5-氯-1-甲基-吡唑-4-基)-N-(2-氟苯基)-1-甲基-2-氧代-吡咯烷-3-甲酰胺
6.059	(3S,4S)-4-(5-氯-1-甲基-吡唑-4-基)-N-(2,4-二氟苯基)-1-甲基-2-氧代-吡咯烷-3-甲酰胺
6.060	(3S,4S)-4-(5-氯-1-甲基-吡唑-4-基)-N-[3-氟-2-(三氟甲氧基)苯基]-1-甲基-2-氧代-吡咯烷-3-甲酰胺
6.061	(3S,4S)-4-(5-氯-1-甲基-吡唑-4-基)-N-[3-氟-2-(三氟甲基)苯基]-1-甲基-2-氧代-吡咯烷-3-甲酰胺
6.062	(3S,4S)-4-(5-氯-1-甲基-吡唑-4-基)-N-(3-氟-2-甲氧基-苯基)-1-甲基-2-氧代-吡咯烷-3-甲酰胺
6.063	(3S,4S)-4-(5-氯-1-甲基-吡唑-4-基)-1-甲基-2-氧代-N-(2,3,4-三氟苯基)吡咯烷-3-甲酰胺

[0116]

化合物 编号	名称
6.064	(3S,4S)-4-(3-溴-5-氯-1-甲基-吡唑-4-基)-N-(2,6-二氟-3-吡啶基)-1-甲基-2-氧代-吡咯烷-3-甲酰胺
6.065	(3S,4S)-4-(5-氯-1-甲基-吡唑-4-基)-N-(6-氟-2-吡啶基)-1-甲基-2-氧代-吡咯烷-3-甲酰胺
6.066	(3S,4S)-4-(5-氯-1-甲基-吡唑-4-基)-N-[2-(二氟甲氧基)-3-氟-苯基]-1-甲基-2-氧代-吡咯烷-3-甲酰胺
6.067	(3S,4S)-4-(5-氯-1-甲基-吡唑-4-基)-N-(2-乙基苯基)-1-甲基-2-氧代-吡咯烷-3-甲酰胺
6.068	(3S,4S)-4-(5-氯-1-甲基-吡唑-4-基)-N-[2-(1,1-二氟乙基)-3-氟-苯基]-1-甲基-2-氧代-吡咯烷-3-甲酰胺
6.069	(3S,4S)-4-(5-氯-1-甲基-吡唑-4-基)-N-(2-氯-3-噻吩基)-1-甲基-2-氧代-吡咯烷-3-甲酰胺
6.070	(3S,4S)-4-(5-氯-1-甲基-吡唑-4-基)-N-(2-氟-3-噻吩基)-1-甲基-2-氧代-吡咯烷-3-甲酰胺
6.071	(3S,4R)-4-(5-氯-2-甲基-吡唑-3-基)-N-(2,3-二氟苯基)-1-甲基-2-氧代-吡咯烷-3-甲酰胺
6.072	(3S)-4-(5-氯-2-甲基-吡唑-3-基)-N-(2-氟苯基)-1-甲基-2-氧代-吡咯烷-3-甲酰胺
6.073	(3S,4R)-4-(5-氯-2-甲基-吡唑-3-基)-N-(2,4-二氟苯基)-1-甲基-2-氧代-吡咯烷-3-甲酰胺
6.074	(3S,4R)-4-(5-氯-2-甲基-吡唑-3-基)-N-[3-氟-2-(三氟甲氧基)苯基]-1-甲基-2-氧代-吡咯烷-3-甲酰胺
6.075	(3S,4R)-4-(5-氯-2-甲基-吡唑-3-基)-N-[3-氟-2-(三氟甲基)苯基]-1-甲基-2-氧代-吡咯烷-3-甲酰胺
6.076	(3S,4R)-4-(5-氯-2-甲基-吡唑-3-基)-N-(3-氟-2-甲氧基-苯基)-1-甲基-2-氧代-吡咯烷-3-甲酰胺
6.077	(3S,4R)-1-甲基-4-[2-甲基-5-(三氟甲基)吡唑-3-基]-2-氧代-N-(2,3,4-三氟苯基)吡咯烷-3-甲酰胺
6.078	(3S,4R)-N-(2,6-二氟-3-吡啶基)-1-甲基-4-[1-甲基-3-(氯)-3H-吡唑-5-基]-2-氧代-吡咯烷-3-甲酰胺
6.079	(3S,4R)-N-(6-氟-2-吡啶基)-1-甲基-4-[1-甲基-3-(氯)-3H-吡唑-5-基]-2-氧代-吡咯烷-3-甲酰胺
6.080	(3S,4R)-N-[2-(二氟甲氧基)-3-氟-苯基]-1-甲基-4-[1-甲

化合物 编号	名称
	基-3-(氯)-3H-吡唑-5-基]-2-氧代-吡咯烷-3-甲酰胺
6.081	(3S,4R)-N-(2-乙基苯基)-1-甲基-4-[1-甲基-3-(氯)-3H-吡唑-5-基]-2-氧代-吡咯烷-3-甲酰胺
6.082	(3S,4R)-N-[2-(1,1-二氟乙基)-3-氟-苯基]-1-甲基-4-[1-甲基-3-(氯)-3H-吡唑-5-基]-2-氧代-吡咯烷-3-甲酰胺
6.083	(3S,4R)-N-(2-氯-3-噻吩基)-1-甲基-4-[1-甲基-3-(氯)-3H-吡唑-5-基]-2-氧代-吡咯烷-3-甲酰胺
6.084	(3S,4R)-N-(2-氟-3-噻吩基)-1-甲基-4-[1-甲基-3-(氯)-3H-吡唑-5-基]-2-氧代-吡咯烷-3-甲酰胺
6.085	(3S,4R)-4-(4-溴-5-氯-1-甲基-吡唑-3-基)-N-(2,3-二氟苯基)-1-甲基-2-氧代-吡咯烷-3-甲酰胺
6.086	(3S,4R)-4-(4-溴-5-氯-1-甲基-吡唑-3-基)-N-(2-氟苯基)-1-甲基-2-氧代-吡咯烷-3-甲酰胺
6.087	(3S,4R)-4-(4-溴-5-氯-1-甲基-吡唑-3-基)-N-(2,4-二氟苯基)-1-甲基-2-氧代-吡咯烷-3-甲酰胺
[0117] 6.088	(3S,4R)-4-(4-溴-5-氯-1-甲基-吡唑-3-基)-N-[3-氟-2-(三氟甲氧基)苯基]-1-甲基-2-氧代-吡咯烷-3-甲酰胺
6.089	(3S,4R)-4-(4-溴-5-氯-1-甲基-吡唑-3-基)-N-[3-氟-2-(三氟甲基)苯基]-1-甲基-2-氧代-吡咯烷-3-甲酰胺
6.090	(3S,4R)-4-(4-溴-5-氯-1-甲基-吡唑-3-基)-N-(3-氟-2-甲氧基-苯基)-1-甲基-2-氧代-吡咯烷-3-甲酰胺
6.091	(3S,4R)-4-(4-溴-5-氯-1-甲基-吡唑-3-基)-1-甲基-2-氧代-N-(2,3,4-三氟苯基)吡咯烷-3-甲酰胺
6.092	(3S,4R)-4-(4-溴-5-氯-1-甲基-吡唑-3-基)-N-(2,6-二氟-3-吡啶基)-1-甲基-2-氧代-吡咯烷-3-甲酰胺
6.093	(3S,4R)-4-(4-溴-5-氯-1-甲基-吡唑-3-基)-N-(6-氟-2-吡啶基)-1-甲基-2-氧代-吡咯烷-3-甲酰胺
6.094	(3S,4R)-4-(4-溴-5-氯-1-甲基-吡唑-3-基)-N-[2-(二氟甲氧基)-3-氟-苯基]-1-甲基-2-氧代-吡咯烷-3-甲酰胺
6.095	(3S,4R)-4-(4-溴-5-氯-1-甲基-吡唑-3-基)-N-(2-乙基苯基)-1-甲基-2-氧代-吡咯烷-3-甲酰胺
6.096	(3S,4R)-4-(4-溴-5-氯-1-甲基-吡唑-3-基)-N-[2-(1,1-二氟乙基)-3-氟-苯基]-1-甲基-2-氧代-吡咯烷-3-甲酰胺

化合物 编号	名称
6.097	(3S,4R)-4-(4-溴-5-氯-1-甲基-吡唑-3-基)-N-(2-氯-3-噻吩基)-1-甲基-2-氧代-吡咯烷-3-甲酰胺
6.098	(3S,4R)-4-(4-溴-5-氯-1-甲基-吡唑-3-基)-N-(2-氟-3-噻吩基)-1-甲基-2-氧代-吡咯烷-3-甲酰胺
6.099	(3S,4S)-4-(3-溴-5-氯-1-甲基-吡唑-4-基)-N-(2,3-二氟苯基)-1-甲基-2-氧代-吡咯烷-3-甲酰胺
6.100	(3S,4S)-4-(3-溴-5-氯-1-甲基-吡唑-4-基)-N-(2-氟苯基)-1-甲基-2-氧代-吡咯烷-3-甲酰胺
6.101	(3S,4S)-4-(3-溴-5-氯-1-甲基-吡唑-4-基)-N-(2,4-二氟苯基)-1-甲基-2-氧代-吡咯烷-3-甲酰胺
6.102	(3S,4S)-4-(3-溴-5-氯-1-甲基-吡唑-4-基)-N-[3-氟-2-(三氟甲氧基)苯基]-1-甲基-2-氧代-吡咯烷-3-甲酰胺
6.103	(3S,4S)-4-(3-溴-5-氯-1-甲基-吡唑-4-基)-N-[3-氟-2-(三氟甲基)苯基]-1-甲基-2-氧代-吡咯烷-3-甲酰胺
6.104	(3S,4S)-4-(3-溴-5-氯-1-甲基-吡唑-4-基)-N-(3-氟-2-甲氧基-苯基)-1-甲基-2-氧代-吡咯烷-3-甲酰胺
6.105	(3S,4S)-4-(3-溴-5-氯-1-甲基-吡唑-4-基)-1-甲基-2-氧代-N-(2,3,4-三氟苯基)吡咯烷-3-甲酰胺
6.106	(3S,4S)-4-(3-溴-5-氯-1-甲基-吡唑-4-基)-N-(2,6-二氟-3-吡啶基)-1-甲基-2-氧代-吡咯烷-3-甲酰胺
6.107	(3S,4S)-4-(3-溴-5-氯-1-甲基-吡唑-4-基)-N-(6-氟-2-吡啶基)-1-甲基-2-氧代-吡咯烷-3-甲酰胺
6.108	(3S,4S)-4-(3-溴-5-氯-1-甲基-吡唑-4-基)-N-[2-(二氟甲氧基)-3-氟-苯基]-1-甲基-2-氧代-吡咯烷-3-甲酰胺
6.109	(3S,4S)-4-(3-溴-5-氯-1-甲基-吡唑-4-基)-N-(2-乙基苯基)-1-甲基-2-氧代-吡咯烷-3-甲酰胺
6.110	(3S,4S)-4-(3-溴-5-氯-1-甲基-吡唑-4-基)-N-[2-(1,1-二氟乙基)-3-氟-苯基]-1-甲基-2-氧代-吡咯烷-3-甲酰胺
6.111	(3S,4S)-4-(3-溴-5-氯-1-甲基-吡唑-4-基)-N-(2-氯-3-噻吩基)-1-甲基-2-氧代-吡咯烷-3-甲酰胺
6.112	(3S,4S)-4-(3-溴-5-氯-1-甲基-吡唑-4-基)-N-(2-氟-3-噻吩基)-1-甲基-2-氧代-吡咯烷-3-甲酰胺
6.113	(3S,4R)-4-(4-溴-5-氯-2-甲基-吡唑-3-基)-N-(2,3-二氟苯

[0118]

化合物 编号	名称
	基)-1-甲基-2-氧代-吡咯烷-3-甲酰胺
6.114	(3S)-4-(4-溴-5-氯-2-甲基-吡唑-3-基)-N-(2-氟苯基)-1-甲基-2-氧代-吡咯烷-3-甲酰胺
6.115	(3S,4R)-4-(4-溴-5-氯-2-甲基-吡唑-3-基)-N-(2,4-二氟苯基)-1-甲基-2-氧代-吡咯烷-3-甲酰胺
6.116	(3S,4R)-4-(4-溴-5-氯-2-甲基-吡唑-3-基)-N-[3-氟-2-(三氟甲氧基)苯基]-1-甲基-2-氧代-吡咯烷-3-甲酰胺
6.117	(3S,4R)-4-(4-溴-5-氯-2-甲基-吡唑-3-基)-N-[3-氟-2-(三氟甲基)苯基]-1-甲基-2-氧代-吡咯烷-3-甲酰胺
6.118	(3S,4R)-4-(4-溴-5-氯-2-甲基-吡唑-3-基)-N-(3-氟-2-甲氧基-苯基)-1-甲基-2-氧代-吡咯烷-3-甲酰胺
6.119	(3S,4R)-4-(4-溴-5-氯-2-甲基-吡唑-3-基)-1-甲基-2-氧代-N-(2,3,4-三氟苯基)吡咯烷-3-甲酰胺
6.120	(3S,4R)-4-(4-溴-3-氯-1-甲基-3H-吡唑-5-基)-N-(2,6-二氟-3-吡啶基)-1-甲基-2-氧代-吡咯烷-3-甲酰胺
6.121	(3S,4R)-4-(4-溴-3-氯-1-甲基-3H-吡唑-5-基)-N-(6-氟-2-吡啶基)-1-甲基-2-氧代-吡咯烷-3-甲酰胺
6.122	(3S,4R)-4-(4-溴-3-氯-1-甲基-3H-吡唑-5-基)-N-[2-(二氟甲氧基)-3-氟-苯基]-1-甲基-2-氧代-吡咯烷-3-甲酰胺
6.123	(3S,4R)-4-(4-溴-3-氯-1-甲基-3H-吡唑-5-基)-N-(2-乙基苯基)-1-甲基-2-氧代-吡咯烷-3-甲酰胺
6.124	(3S,4R)-4-(4-溴-3-氯-1-甲基-3H-吡唑-5-基)-N-[2-(1,1-二氟乙基)-3-氟-苯基]-1-甲基-2-氧代-吡咯烷-3-甲酰胺
6.125	(3S,4R)-4-(4-溴-3-氯-1-甲基-3H-吡唑-5-基)-N-(2-氯-3-噻吩基)-1-甲基-2-氧代-吡咯烷-3-甲酰胺
6.126	(3S,4R)-4-(4-溴-3-氯-1-甲基-3H-吡唑-5-基)-N-(2-氟-3-噻吩基)-1-甲基-2-氧代-吡咯烷-3-甲酰胺

[0119]

[0120] 表7如本文中所述的使用的具有式(J)的化合物

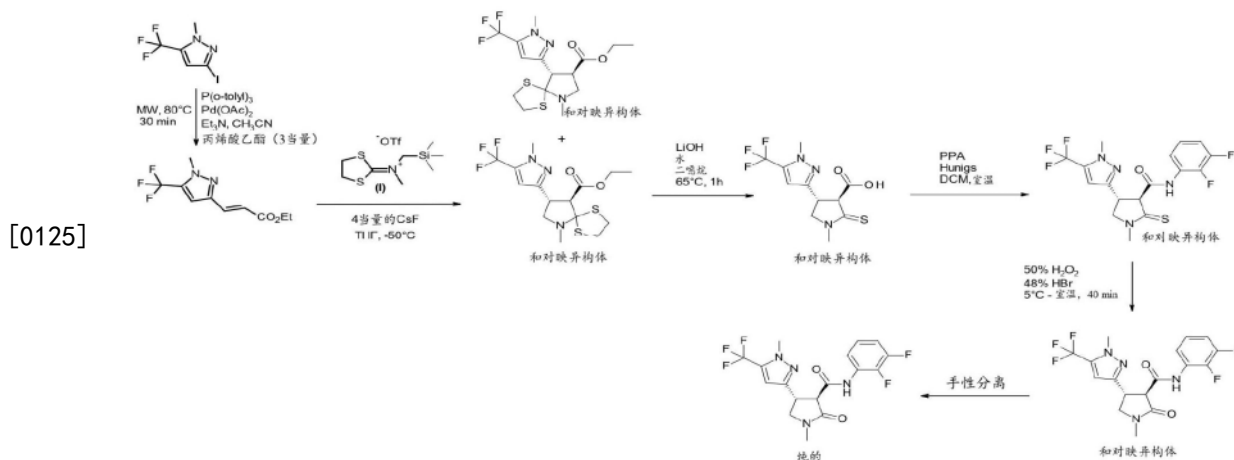
化合物 编号	名称
7.001	1-甲基-4-[1-甲基-5-(三氟甲基)吡唑-3-基]-2-氧代-吡咯烷-3-甲酸
7.002	1-甲基-4-[1-甲基-5-(三氟甲基)吡唑-4-基]-2-氧代-吡咯烷-3-甲

[0121]

化合物编号	名称
	酸
7.003	4-(5-氯-1-甲基-吡唑-3-基)-1-甲基-2-氧代-吡咯烷-3-甲酸
7.004	4-(5-氯-1-甲基-吡唑-4-基)-1-甲基-2-氧代-吡咯烷-3-甲酸
7.005	4-(5-氯-2-甲基-吡唑-3-基)-1-甲基-2-氧代-吡咯烷-3-甲酸
7.006	4-(4-溴-5-氯-1-甲基-吡唑-3-基)-1-甲基-2-氧代-吡咯烷-3-甲酸
7.007	4-(4-溴-5-氯-2-甲基-吡唑-3-基)-1-甲基-2-氧代-吡咯烷-3-甲酸
7.008	4-(3-溴-5-氯-1-甲基-吡唑-4-基)-1-甲基-2-氧代-吡咯烷-3-甲酸

[0123] 实例

[0124] 实例1:除草化合物N-(2,3-二氟苯基)-1-甲基-4-[1-甲基-5-(三氟甲基)吡唑-3-基]-2-氧代-吡咯烷-3-甲酰胺的制备



[0126] 盐(I)可以如Tetrahedron Lett. [四面体快报]1995,36,9409中所述的制备。

[0127] 步骤1(E)-3-[1-甲基-5-(三氟甲基)吡唑-3-基]丙-2-烯酸乙酯

[0128] 在大的微波小瓶中将3-碘-1-甲基-5-(三氟甲基)吡唑(3.62mmol, 1.00g)溶解在乙腈(15.2mL)中,添加丙烯酸乙酯(1.19mL, 10.9mmol)、三乙胺(0.507mL, 3.64mmol)、三-邻甲苯基膦(0.362mmol, 0.110g)和乙酸钡(II)(0.362mmol, 0.0813g),将搅拌的橙色溶液上方的空气空间用氮气吹扫,并且将小瓶密封并在110°C在微波辐射下加热60分钟。将反应混合物过滤(通过用小部分的EtOAc冲洗),并且将合并的滤液和洗涤液浓缩以除去大部分溶剂。将其余的橙色-棕色液体用水(12mL)稀释并且用EtOAc(3×15mL)萃取。将橙色萃取物合并,用水(10mL)洗涤,使其通过相分离柱、然后浓缩。柱色谱法(EtOAc/异己烷梯度洗脱)给出呈黄色油状物的(E)-3-[1-甲基-5-(三氟甲基)吡唑-3-基]丙-2-烯酸乙酯,0.51g(57%)。

[0129]  $^1\text{H NMR}$ : (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 7.58 (d,  $J$  = 16.1Hz, 1H), 6.81 (s, 1H), 6.43 (d,  $J$  = 16.1Hz, 1H), 4.26 (q,  $J$  = 7.1Hz, 2H), 4.01 (d,  $J$  = 0.6Hz, 3H), 1.33 (t,  $J$  = 7.1Hz, 3H)。

[0130] 步骤2 6-甲基-8-[1-甲基-5-(三氟甲基)吡唑-3-基]-1,4-二噻-6-氮杂螺[4.4]壬烷-9-甲酸乙酯

[0131] 向在-50°C下在氮气气氛下搅拌的精细分散的氟化铯(12.7mmol, 1.93g)在四氢呋喃(9.51mL)中的悬浮液中添加(E)-3-[1-甲基-5-(三氟甲基)吡唑-3-基]丙-2-烯酸乙酯

(3.17mmol, 0.787g) 和亚1,3-二硫戊环-2-亚基-甲基-(三甲基甲硅烷基甲基)铵的溶液;在大约15分钟内滴加在四氢呋喃(39.51mL)中的三氟甲磺酸(5.55mmol, 2.06g), 保持反应温度低于-45℃。允许所得非常淡的黄色浑浊悬浮液缓慢升温至室温并且继续搅拌过夜。然后将反应混合物用DCM稀释并过滤, 通过用另外部分的DCM进行洗涤。浓缩合并的滤液和洗涤液, 并且通过柱色谱法(EtOAc/环己烷梯度洗脱)纯化的粗物质给出呈淡黄色油状物的6-甲基-8-[1-甲基-5-(三氟甲基)吡唑-3-基]-1,4-二噻-6-氮杂螺[4.4]壬烷-9-甲酸乙酯, 566mg(45%)。

[0132]  $^1\text{H NMR}$ : (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ =6.45 (s, 1H), 4.31-4.17 (m, 2H), 3.90 (d,  $J$ =0.6Hz, 3H), 3.89-3.79 (m, 2H), 3.35-3.06 (m, 5H), 2.97-2.91 (m, 1H), 2.47 (s, 3H), 1.31 (t,  $J$ =7.2Hz, 3H)。

[0133] 步骤3 1-甲基-4-[1-甲基-5-(三氟甲基)吡唑-3-基]-2-硫代-吡咯烷-3-甲酸

[0134] 向6-甲基-8-[1-甲基-5-(三氟甲基)吡唑-3-基]-1,4-二噻-6-氮杂螺[4.4]壬烷-9-甲酸乙酯(1.43mmol, 0.566g)在二噁烷(34.3mL)和水(11.4mL)中的溶液中添加LiOH(14.3mmol, 0.343g), 并且将搅拌的混合物在氮气气氛下加热至60℃持续1小时。然后允许反应混合物冷却至约35℃, 然后将其浓缩以除去大部分二噁烷。将其余的混合物用水(10mL)稀释, 并分配在稀HCl(5mL, 至pH 3)与DCM(20mL)之间。将两相混合物过滤以除去精细固体, 然后分离有机相。将水溶液进一步用DCM(2×15mL)萃取, 并将所有有机萃取物合并、经 $\text{MgSO}_4$ 干燥、过滤并将滤液浓缩, 给出呈浅黄色固体的1-甲基-4-[1-甲基-5-(三氟甲基)吡唑-3-基]-2-硫代-吡咯烷-3-甲酸, 399mg(90%)。

[0135]  $^1\text{H NMR}$ : (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ =6.66 (s, 1H), 4.19-4.03 (m, 4H), 3.93 (d,  $J$ =0.5Hz, 3H), 3.34 (s, 3H)。

[0136] 步骤4N-(2,3-二氟苯基)-1-甲基-4-[1-甲基-5-(三氟甲基)吡唑-3-基]-2-硫代-吡咯烷-3-甲酰胺

[0137] 向1-甲基-4-[1-甲基-5-(三氟甲基)吡唑-3-基]-2-硫代-吡咯烷-3-甲酸(0.340g, 1.11mmol)在DCM(8.0mL)中的溶液中添加2,3-二氟苯胺(0.112mL, 1.11mmol), 给出淡黄色溶液。添加在乙酸乙酯(1.88mmol, 1.12mL)中的丙基膦酸酐(50质量%), 随后添加N,N-二异丙胺(3.32mmol, 0.578mL), 并且将反应混合物在室温下搅拌1小时。然后通过添加水(2mL)淬灭反应混合物, 将其转移到相分离柱中并且收集有机物并浓缩。柱色谱法(EtOAc/异己烷梯度洗脱)给出呈无色结晶固体的N-(2,3-二氟苯基)-1-甲基-4-[1-甲基-5-(三氟甲基)吡唑-3-基]-2-硫代-吡咯烷-3-甲酰胺, 264mg(57%)。

[0138]  $^1\text{H NMR}$ : (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ =10.25 (br s, 1H), 8.01 (tdd,  $J$ =1.6, 6.6, 8.3Hz, 1H), 7.04 (ddt,  $J$ =2.1, 5.9, 8.3Hz, 1H), 6.94-6.86 (m, 1H), 6.58 (s, 1H), 4.40 (td,  $J$ =6.3, 8.6Hz, 1H), 4.20 (d,  $J$ =6.4Hz, 1H), 4.13 (dd, 1H), 4.00 (dd, 1H), 3.93 (d, 3H), 3.33 (s, 3H)。

[0139] 步骤5N-(2,3-二氟苯基)-1-甲基-4-[1-甲基-5-(三氟甲基)吡唑-3-基]-2-氧代-吡咯烷-3-甲酰胺

[0140] 向搅拌的并在冰盐浴中冷却至约0至-5℃的N-(2,3-二氟苯基)-1-甲基-4-[1-甲基-5-(三氟甲基)吡唑-3-基]-2-硫代-吡咯烷-3-甲酰胺(0.621mmol, 0.260g)在乙腈(6.21mL)中的溶液中滴加50%过氧化氢(0.746mL), 并且得到白色悬浮液。在5分钟后, 滴加45%的氢溴酸水溶液(0.0750mL, 0.621mmol)并且在搅拌10分钟后允许混合物升温至室温。

3小时后,将反应混合物再冷却至5℃,并且用硫代硫酸钠溶液(约10mL)淬灭。将混合物用EtOAc(15mL)和水(10mL)稀释,并且分离有机相。将水溶液进一步用EtOAc(2×10mL)萃取,然后合并有机萃取物,运行通过相分离柱然后将其浓缩,给出无色胶状物。柱色谱法(EtOAc/异己烷梯度洗脱)给出呈白色结晶固体的N-(2,3-二氟苯基)-1-甲基-4-[1-甲基-5-(三氟甲基)吡唑-3-基]-2-氧代-吡咯烷-3-甲酰胺,210mg(84%)。

[0141]  $^1\text{H}$  NMR: (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ =10.15(br s, 1H), 8.04(dd,  $J$ =6.6, 8.3Hz, 1H), 7.06-6.99(m, 1H), 6.89(br dd,  $J$ =1.1, 8.6Hz, 1H), 6.69(s, 1H), 4.09(q, 1H), 3.94(s, 3H), 3.78(d,  $J$ =9.5Hz, 1H), 3.76-3.65(m, 2H), 2.98(d, 3H)。

[0142] 可以使用Chiralpak IA, 10×250mm, 5 $\mu\text{m}$ 柱,用sc- $\text{CO}_2$ (溶剂A)、B=异丙醇(溶剂B)作为溶剂在以下等度条件下将外消旋的N-(2,3-二氟苯基)-1-甲基-4-[1-甲基-5-(三氟甲基)吡唑-3-基]-2-氧代-吡咯烷-3-甲酰胺分离以提供对映异构体(3S, 4R)-N-(2,3-二氟苯基)-1-甲基-4-[1-甲基-5-(三氟甲基)吡唑-3-基]-2-氧代-吡咯烷-3-甲酰胺和(3R, 4S)-N-(2,3-二氟苯基)-1-甲基-4-[1-甲基-5-(三氟甲基)吡唑-3-基]-2-氧代-吡咯烷-3-甲酰胺:85%溶剂A:15%溶剂B,在15mL/min下。

[0143] 另外的具有式(I)的除草化合物的实例使用本文中所述的本发明的方法和化合物、以直接类似于以上实例1中所述的N-(2,3-二氟苯基)-1-甲基-4-[1-甲基-5-(三氟甲基)吡唑-3-基]-2-氧代-吡咯烷-3-甲酰胺的方式制备。这些化合物的结构和特征NMR数据在以下表8中给出。

[0144] 表8使用本发明的化合物和方法制备的具有式(I)的除草化合物。虽然给出了优选的除草对映异构体的名称,但是在每种情况下,NMR数据对应于各自的外消旋体的NMR数据

[0145]

化合物编号	结构(具有式 (II) 的化合物)	<sup>1</sup> HNMR (CDCl <sub>3</sub> )
8.1	(3S,4R)-N-(2,3-二氟苯基)-1-甲基-4-[1-甲基-5-(三氟甲基)吡唑-3-基]-2-氧代-吡咯烷-3-甲酰胺	$\delta = 10.15$ (br s, 1H), 8.04 (tdd, J = 1.6, 6.6, 8.3 Hz, 1H), 7.02 (ddt, J = 2.1, 5.9, 8.3 Hz, 1H), 6.93 - 6.85 (m, 1H), 6.69 (s, 1H), 4.09 (q, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.81 - 3.65 (m, 3H), 2.98 (d, 3H)
8.2	(3S,4R)-N-(2-氟苯基)-1-甲基-4-[1-甲基-5-(三氟甲基)吡唑-3-基]-2-氧代-吡咯烷-3-甲酰胺	$\delta = 10.04$ (br s, 1H), 8.31 - 8.25 (m, 1H), 7.13 - 7.00 (m, 3H), 6.69 (s, 1H), 4.11 (q, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.80 - 3.65 (m, 3H), 2.98 (d, 3H)
8.3	(3S,4R)-N-(2,4-二氟苯基)-1-甲基-4-[1-甲基-5-(三氟甲基)吡唑-3-基]-2-氧代-吡咯烷-3-甲酰胺	$\delta = 9.98$ (br s, 1H), 8.22 (dt, J = 6.0, 8.9 Hz, 1H), 6.90 - 6.80 (m, 2H), 6.69 (s, 1H), 4.09 (q, 1H), 3.94 (d, 3H), 3.80 - 3.65 (m, 3H), 2.97 (d, J = 0.7 Hz, 3H)
8.4	(3S,4R)-N-[3-氟-2-(三氟甲氧基)苯基]-1-甲基-4-[1-甲基-5-(三氟甲基)吡唑-3-基]-2-氧代-吡咯烷-3-甲酰胺	$\delta = 10.40$ (s, 1H), 8.17 (td, J = 1.5, 8.5 Hz, 1H), 7.26 - 7.19 (m, 1H), 6.92 (ddd, J = 1.4, 8.4, 9.7 Hz, 1H), 6.69 (s, 1H), 4.07 (q, J = 9.0 Hz, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.77 (d, 1H), 3.74-3.64 (m, 2H), 2.98 (s, 3H)
8.5	(3S,4R)-N-[3-氟-2-(三氟甲基)苯基]-1-甲基-4-[1-甲基-5-(三氟甲基)吡唑-3-基]-2-氧代-吡咯烷-3-甲酰胺	$\delta = 10.16$ (br s, 1H), 7.99 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.46 (dt, J = 6.0, 8.4 Hz, 1H), 7.00 - 6.92 (m, 1H), 6.68 (s, 1H), 4.09 (q, J = 8.9 Hz, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.79 - 3.66 (m, 3H), 2.98 (d, 3H)
8.6	(3S,4R)-N-(3-氟-2-甲氧基-苯基)-1-甲基-4-[1-甲基-5-(三氟甲基)吡唑-3-基]-2-硫代-吡咯烷-3-甲酰胺	$\delta = 10.21$ (s, 1H), 8.13 (td, J = 1.3, 8.4 Hz, 1H), 6.96 (dt, J = 5.7, 8.3 Hz, 1H), 6.81 (ddd, J = 1.5, 8.4, 11.1 Hz, 1H), 6.68 (s, 1H), 4.13 (q, J = 9.0 Hz, 1H), 4.03 (d, J = 1.7 Hz, 3H), 3.94 (d, 3H), 3.78 - 3.63 (m, 3H), 2.97 (d, J = 0.7 Hz, 3H)

化合物编号	结构(具有式 (II) 的化合物)	<sup>1</sup> HNMR (CDCl <sub>3</sub> )
8.7	(3S,4R)-1-甲基-4-[1-甲基-5-(三氟甲基)吡唑-3-基]-2-氧代-N-(2,3,4-三氟苯基)吡咯烷-3-甲酰胺	$\delta = 10.08$ (br s, 1H), 8.01 - 7.94 (m, 1H), 6.92 (ddt, J = 2.4, 7.7, 9.7 Hz, 1H), 6.68 (s, 1H), 4.07 (q, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.77 (d, 1H), 3.75 - 3.65 (m, 2H), 2.98 (d, 3H)
8.8	(3S,4R)-N-(2,6-二氟-3-吡啶基)-1-甲基-4-[1-甲基-5-(三氟甲基)吡唑-3-基]-2-氧代-吡咯烷-3-甲酰胺	$\delta = 10.17$ (br s, 1H), 8.83 - 8.76 (m, 1H), 6.80 (dd, J = 2.9, 8.6 Hz, 1H), 6.67 (s, 1H), 4.07 (q, J = 8.9 Hz, 1H), 3.95 (d, 3H), 3.83 - 3.65 (m, 3H), 2.98 (d, 3H)
8.9	(3S,4R)-N-(6-氟-2-吡啶基)-1-甲基-4-[1-甲基-5-(三氟甲基)吡唑-3-基]-2-氧代-吡咯烷-3-甲酰胺	$\delta = 10.04$ (s, 1H), 8.01 (dd, J = 1.8, 7.9 Hz, 1H), 7.75 (q, J = 8.1 Hz, 1H), 6.65 (s, 1H), 6.64 (dd, 1H), 4.12 (q, J = 9.0 Hz, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.77 - 3.61 (m, 3H), 2.96 (s, 3H)
8.10	(3S,4R)-N-[2-(二氟甲氧基)-3-氟-苯基]-1-甲基-4-[1-甲基-5-(三氟甲基)吡唑-3-基]-2-氧代-吡咯烷-3-甲酰胺	$\delta = 10.29$ (s, 1H), 8.17 (td, J = 1.3, 8.4 Hz, 1H), 7.17 (dt, J = 5.9, 8.5 Hz, 1H), 6.89 (ddd, J = 1.3, 8.5, 10.0 Hz, 1H), 6.68 (s, 1H), 6.67 (t[大 F 偶合 (large F coupling)], 1H), 4.09 (q, J = 9.0 Hz, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.78 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 3.75 - 3.63 (m, 2H), 2.98 (m, 3H)
8.11	(3S,4R)-N-(2-乙基苯基)-1-甲基-4-[1-甲基-5-(三氟甲基)吡唑-3-基]-2-氧代-吡咯烷-3-甲酰胺	$\delta = 9.73$ (s, 1H), 8.05 (d, 1H), 7.34 - 7.27 (m, 1H), 7.22 - 7.16 (m, 1H), 7.10 - 7.05 (m, 1H), 6.72 (s, 1H), 4.17 - 4.07 (m, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.77 - 3.66 (m, 3H), 2.97 (d, 3H), 2.77 - 2.65 (m, 2H), 1.27 (t, 3H)
8.12	(3S,4R)-N-[2-(1,1-二氟乙基)-3-氟-苯基]-1-甲基-4-[1-甲基-5-(三氟甲基)吡唑-3-基]-2-氧代-吡咯烷	$\delta = 9.75$ (br s, 1H), 8.11 (dd, J = 5.1, 9.0 Hz, 1H), 7.21 (dd, J = 2.9, 9.2 Hz, 1H), 7.13 - 7.06 (m, 1H), 6.67 (s, 1H), 4.13 (q, J = 8.9

[0146]

[0147]

化合物编号	结构(具有式 (II) 的化合物)	<sup>1</sup> HNMR (CDCl <sub>3</sub> )
	-3-甲酰胺	Hz, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.76 - 3.64 (m, 3H), 2.97 (s, 3H), 1.98 (t, 3H)
8.43	(3S,4R)-4-(5-氯-1-甲基-吡唑-3-基)-N-(2,3-二氟苯基)-1-甲基-2-氧代-吡咯烷-3-甲酰胺	$\delta$ = 10.14 (s, 1H), 8.09 - 7.97 (m, 1H), 7.08 - 6.97 (m, 1H), 6.92 - 6.82 (m, 1H), 6.27 (s, 1H), 4.10 - 3.97 (m, 1H), 3.88 - 3.75 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.74-3.60 (m, 2H), 2.95 (s, 3H)。
8.45	(3S,4R)-4-(5-氯-1-甲基-吡唑-3-基)-N-(2,4-二氟苯基)-1-甲基-2-氧代-吡咯烷-3-甲酰胺	$\delta$ = 9.96 (brs, 1H), 8.28 - 8.18 (m, 1H), 6.91 - 6.77 (m, 2H), 6.27 (s, 1H), 4.05 (q, $J$ = 9.0 Hz, 1H), 3.83 - 3.60 (m, 3H), 3.79 (s, 3H), 2.96 (s, 3H)
8.49	(3S,4R)-4-(5-氯-1-甲基-吡唑-3-基)-1-甲基-2-氧代-N-(2,3,4-三氟苯基)吡咯烷-3-甲酰胺	$\delta$ = 10.06 (s, 1H), 8.03 - 7.93 (m, 1H), 6.98 - 6.85 (m, 1H), 6.27 (s, 1H), 4.03 (q, 1H), 3.83 - 3.60 (m, 3H), 3.80 (s, 3H), 2.97 (s, 3H)。