



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 101977908 B

(45) 授权公告日 2014. 04. 23

(21) 申请号 200980109500. 6

(22) 申请日 2009. 03. 10

(30) 优先权数据

102008015033. 9 2008. 03. 17 DE

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2010. 09. 17

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/EP2009/001714 2009. 03. 10

(87) PCT国际申请的公布数据

W02009/115213 DE 2009. 09. 24

(73) 专利权人 艾库里斯有限及两合公司

地址 德国伍珀塔尔

(72) 发明人 凯·锡德 苏珊·格雷沙特

斯特芬·怀尔德姆 丹尼拉·保尔森

(74) 专利代理机构 中科专利商标代理有限责任

公司 11021

代理人 吴小明

(51) Int. Cl.

C07D 403/06 (2006. 01)

C07D 403/14 (2006. 01)

A61K 31/4166 (2006. 01)

A61P 35/00 (2006. 01)

(56) 对比文件

WO 2004/024147 A1, 2004. 03. 25, 全文.

WO 2004/031178 A1, 2004. 04. 15, 全文.

CN 1527829 A, 2004. 09. 08, 全文.

CN 1751028 A, 2006. 03. 22, 全文.

CN 1832928 A, 2006. 09. 13, 全文.

审查员 王维佳

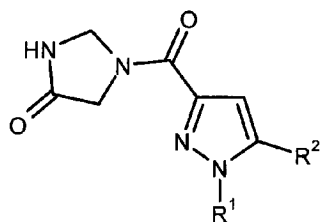
权利要求书5页 说明书114页

(54) 发明名称

用于治疗逆转录病毒性疾病的(吡唑基羰基)咪唑烷酮衍生物

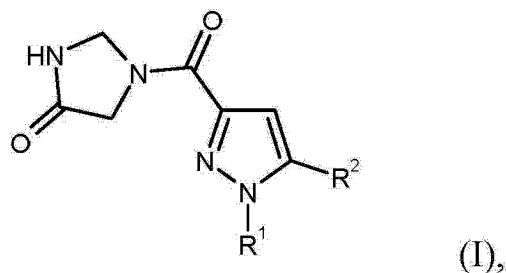
(57) 摘要

本发明涉及新的取代的(吡唑基羰基)咪唑烷酮, 它们的制备方法, 它们用于治疗 and / 或预防疾病的应用, 以及它们用于制备药物的应用, 所述药物用于治疗 and / 或预防疾病, 尤其是在人和 / 或动物中的逆转录病毒性疾病。



(I)

1. 下式的化合物：



其中

R^1 表示苯基，

其中苯基被 1-3 个取代基取代，其中所述取代基彼此独立地选自由下列组成的组：卤素，氰基， (C_1-C_4) -烷基和 (C_1-C_4) -烷氧基，

R^2 表示苯基，

其中苯基被 1-3 个取代基取代，其中所述取代基彼此独立地选自由下列组成的组：卤素，羟基，氰基， (C_1-C_4) -烷基和 (C_1-C_4) -烷氧基，

其中

(C_1-C_4) -烷基和 (C_1-C_4) -烷氧基又可以被选自以下系列的原子团相同地或不同地取代 1-3 次：卤素，羟基， (C_1-C_4) -烷氧基，氨基，单- (C_1-C_4) -烷基氨基，二- (C_1-C_4) -烷基氨基和 4-7 元杂环基，

其中最后提及的杂环基原子团又可以被 (C_1-C_4) -烷基取代至多 3 次，

其中所述杂环基表示具有 4-7 个环原子和至多 3 个来自系列 N、O 和 S 的杂原子的单环杂环原子团，

或其盐。

2. 根据权利要求 1 的化合物，其特征在于 R^1 表示被 1-3 个三氟甲基取代的苯基。

3. 根据权利要求 1 的化合物，其特征在于 R^2 表示被 1-3 个三氟甲基或三氟甲氧基取代的苯基。

4. 根据权利要求 1 的化合物，其特征在于

R^1 代表苯基，

其中苯基被 1-2 个取代基取代，其中所述取代基彼此独立地选自由

下列组成的组：卤素，氰基，三氟甲基， (C_1-C_4) -烷基和 (C_1-C_4) -烷氧基，

R^2 表示苯基，

其中苯基被 1-2 个取代基取代，其中所述取代基彼此独立地选自由下列组成的组：卤素，羟基，氰基， (C_1-C_4) -烷基和 (C_1-C_4) -烷氧基，

其中

(C_1-C_4) -烷氧基又可以被选自以下系列的原子团相同地或不同地取代 1-3 次：卤素，羟基， (C_1-C_4) -烷氧基，氨基，单- (C_1-C_4) -烷基氨基，二- (C_1-C_4) -烷基氨基和 4-7 元杂环基，

其中最后提及的杂环基原子团又可以被 (C_1-C_4) -烷基取代至多 3 次，

或其盐。

5. 根据权利要求 4 的化合物，其特征在于 R^2 表示被 1-2 个三氟甲氧基取代的苯基。

6. 根据权利要求 1 的化合物,其特征在于

R^1 代表苯基,

其中苯基被 1-2 个取代基取代,其中所述取代基彼此独立地选自由下列组成的组:卤素,氰基,三氟甲基和甲氧基,

R^2 表示苯基,

其中苯基被 1-2 个取代基取代,其中所述取代基彼此独立地选自由下列组成的组:卤素,氰基,三氟甲氧基,甲基和 (C_1-C_3) -烷氧基,

其中

(C_1-C_3) -烷氧基又可以由选自以下系列的原子团相同地或不同地取代 1-3 次:羟基, (C_1-C_4) -烷氧基,氨基,单- (C_1-C_4) -烷基氨基,二- (C_1-C_4) -烷基氨基和 4-7 元杂环基,

其中最后提及的杂环基基团可以又被 (C_1-C_4) -烷基取代,或其盐。

7. 根据权利要求 1 的化合物,其特征在于

R^1 代表苯基,

其中苯基被 1-2 个取代基取代,其中所述取代基彼此独立地选自由下列组成的组:卤素,氰基,三氟甲基和甲氧基,

R^2 表示苯基,

其中苯基被 1-2 个取代基取代,其中所述取代基彼此独立地选自由下列组成的组:卤素,氰基,三氟甲氧基,甲基和甲氧基,

或其盐。

8. 根据权利要求 1 的化合物,其特征在于

R^1 代表苯基,

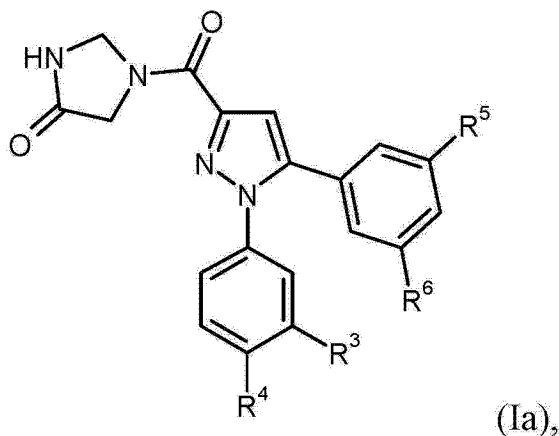
其中苯基被 1-2 个取代基取代,其中所述取代基彼此独立地选自由下列组成的组:卤素和氰基,

R^2 表示苯基,

其中苯基被 1-2 个取代基取代,其中所述取代基彼此独立地选自由下列组成的组:卤素和氰基,

或其盐。

9. 根据权利要求 1 的化合物,其特征在于它对应于下式



其中

R^3 表示氢, 卤素, 氰基, 三氟甲基, (C_1-C_4) -烷基或 (C_1-C_4) -烷氧基,

R^4 表示氢或卤素,

R^5 表示卤素, 羟基, 氰基, 三氟甲基, (C_1-C_4) -烷基或 (C_1-C_4) -烷氧基,

其中

(C_1-C_4) -烷氧基又可以被选自以下系列的原子团相同地或不同地取代 1-3 次: 卤素, 羟基, (C_1-C_4) -烷氧基, 氨基, 单- (C_1-C_4) -烷基氨基, 二- (C_1-C_4) -烷基氨基和 4-7 元杂环基,

其中最后提及的杂环基原子团又可以被 (C_1-C_4) -烷基取代至多 3 次,

R^6 表示氢或卤素,

或其盐。

10. 根据权利要求 9 的化合物, 其特征在于 R^5 表示三氟甲氧基。

11. 根据权利要求 9 的化合物, 其特征在于

R^3 表示卤素, 氰基, 三氟甲基, (C_1-C_4) -烷基或 (C_1-C_4) -烷氧基,

R^4 表示氢或卤素,

R^5 表示卤素, 羟基, 氰基, (C_1-C_4) -烷基或 (C_1-C_4) -烷氧基,

其中

(C_1-C_4) -烷氧基又可以被选自以下系列的原子团相同地或不同地取代 1-3 次: 卤素, 羟基, (C_1-C_4) -烷氧基, 氨基, 单- (C_1-C_4) -烷基氨基, 二- (C_1-C_4) -烷基氨基和 4-7 元杂环基,

其中最后提及的杂环基原子团又可以被 (C_1-C_4) -烷基取代至多 3 次,

R^6 表示氢或卤素,

或其盐。

12. 根据权利要求 11 的化合物, 其特征在于 R^5 表示三氟甲氧基。

13. 根据权利要求 9 的化合物, 其特征在于

R^3 表示卤素, 氰基, 三氟甲基或甲氧基,

R^4 表示氢或卤素,

R^5 表示卤素, 氰基, 三氟甲氧基, 甲基或 (C_1-C_3) -烷氧基,

其中

(C_1-C_3) -烷氧基又可以被选自以下系列的原子团相同地或不同地取代 1-3 次: 羟基, (C_1-C_4) -烷氧基, 氨基, 单- (C_1-C_4) -烷基氨基, 二- (C_1-C_4) -烷基氨基和 4-7 元杂环基,

其中最后提及的杂环基原子团又可以被 (C_1-C_4) -烷基取代,

R^6 表示氢或卤素,

或其盐。

14. 根据权利要求 9 的化合物, 其特征在于

R^3 表示卤素, 氰基, 三氟甲基或甲氧基,

R^4 表示氢, 氯或氟,

R^5 表示卤素, 氰基, 三氟甲氧基, 甲基或甲氧基,

R^6 表示氢, 氯或氟,

或其盐。

15. 根据权利要求 9 的化合物,其特征在于

R^3 表示卤素或氰基,

R^4 表示氢或氟,

R^5 表示卤素或氰基,

R^6 表示氢或氟,

或其盐。

16. 根据权利要求 9 的化合物,其特征在于

R^3 表示氯或氰基,

R^4 表示氟,

R^5 表示氯或氰基,

R^6 表示氟,

或其盐。

17. 根据权利要求 9 的化合物,其特征在于

R^3 表示氯或氰基,

R^4 表示氟,

R^5 表示氯或氰基,

R^6 表示氢,

或其盐。

18. 根据权利要求 9 的化合物,其特征在于

R^3 表示氯或氰基,

R^4 表示氢,

R^5 表示氯或氰基,

R^6 表示氢,

或其盐。

19. 根据权利要求 9 的化合物,其特征在于

R^3 表示氯或氰基,

R^4 表示氢,

R^5 表示氯或氰基,

R^6 表示氟,

或其盐。

20. 根据权利要求 9 的化合物,其特征在于:

R^3 表示卤素, 氰基, 三氟甲基或甲氧基,

R^4 表示氢或卤素,

R^5 表示三氟甲基,

R^6 表示氟,

或其盐。

21. 根据权利要求 9 的化合物,其特征在于

R^3 表示氢,

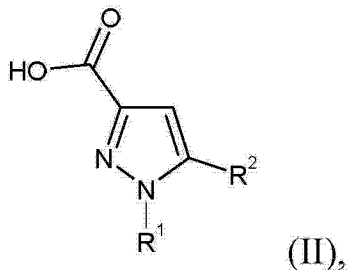
R⁴ 表示氟或氯，

R⁵ 表示卤素，氰基，三氟甲氧基，甲基或甲氧基，

R⁶ 表示氢或卤素，

或其盐。

22. 用于制备根据权利要求 1 的式 (I) 的化合物的方法，其中使下式的化合物



其中

R¹ 和 R² 具有权利要求 1 中指定的含义，

与咪唑烷-4-酮或咪唑烷-4-酮的盐反应。

23. 根据权利要求 1-21 中任一项的化合物，其用于治疗和 / 或预防逆转录病毒性疾病。

24. 根据权利要求 1-21 中任一项的化合物用于制备药物的应用，所述药物用于治疗和 / 或预防逆转录病毒性疾病。

25. 根据权利要求 24 的应用，其特征在于所述逆转录病毒性疾病是 HIV 感染。

26. 药物，其包含至少一种根据权利要求 1-21 中任一项的化合物以及至少一种另外的活性成分。

27. 药物，其包含至少一种根据权利要求 1-21 中任一项的化合物以及至少一种惰性、非毒性的药用赋形剂。

28. 根据权利要求 26 或 27 的药物，其用于治疗和 / 或预防逆转录病毒性疾病。

29. 根据权利要求 28 的药物，其特征在于所述逆转录病毒性疾病是 HIV 感染。

用于治疗逆转录病毒性疾病的（吡唑基羰基）咪唑烷酮衍生物

[0001] 本发明涉及新的取代的（吡唑基羰基）咪唑烷酮，它们的制备方法，它们用于治疗 和 / 或预防疾病的应用，以及它们用于制备用于治疗 和 / 或预防疾病的药物的应用，所述疾病尤其是在人和 / 或动物中的反转录病毒性疾病。

[0002] HIV（人免疫缺陷病毒）导致慢性持续性进展的感染。所述疾病通过从无症状感染到病理性疾病 AIDS（获得性免疫缺陷综合征）的各个阶段进展。AIDS 是由感染导致的疾病的最后阶段。HIV/AIDS 疾病特征在于具有持续性病毒血症的长期临床潜伏阶段，其在最后阶段导致免疫防御的失效。

[0003] 引入抗 -HIV 组合疗法在 20 世纪 90 年代可以有效减缓疾病的进展并且由此导致显著延长 HIV- 感染患者的生命预期（Palella 等，N. Engl. J. Med. 1998, 238, 853-860）。

[0004] 目前市售的抗 -HIV 药物通过抑制关键性的病毒酶逆转录酶（RT）、蛋白酶或整合酶，或抑制 HIV 进入靶细胞来抑制 HI 病毒的复制（在 Flexner, Nature Reviews Drug Discovery（自然综述药物开发）2007, 6, 959-966 中综述）。存在两类 RT 抑制剂：核苷和核苷酸 RT 抑制剂（NRTI）通过 DNA 聚合中的竞争性抑制或链终止作用起作用。非核苷 RT 抑制剂（NNRTI）变构性地结合于 RT 的活性中心邻近的疏水袋并且带来酶中的构象变化。目前获得的蛋白酶抑制剂（PI）封闭病毒蛋白酶的活性中心并由此防止新产生的颗粒成熟为感染性的病毒体。仅有的目前批准的整合酶抑制剂 Raltegravir 在 HIV 整合酶的活性中心中结合，并且防止原病毒 DNA 整合到宿主细胞基因组中。进入抑制剂（融合抑制剂和共同受体拮抗剂）通过与 HIV 外壳蛋白相互作用或通过阻断细胞共同受体 CCR5 或 CXCR4 来防止细胞的 HIV 感染。

[0005] 由于抗性病毒的选择，用目前可获得的抗 -HIV 药物进行的单一疗法在极短的时间内导致治疗的失败，通常使用一些来自不同种类的抗 -HIV 药物进行组合疗法（highly active antiretroviral therapy（高度活性的抗逆转录 病毒疗法）= HAART；Carpenter 等，J. Am. Med. Assoc. 2000, 283, 381-390）。

[0006] 尽管在抗逆转录病毒化学疗法中取得进展，但是最近的研究显示用可获得的药物预期不能根除 HIV，并且与其相关，不能治愈 HIV 感染。潜伏的病毒保持在休眠的淋巴细胞中，并且代表再激活的贮器，并因此用于病毒的重新传播（Finzi et al., Nature Med.（自然医学）1999, 5, 512-517；Ramratnam 等，Nature Med.（自然医学）2000, 6, 82-85）。HIV- 感染的患者因此一生依赖于有效的抗病毒治疗。尽管有组合疗法，抗性病毒的选择在一些时间后发生。由于对于每种治疗种类的抗性突变特征积累，一种疗法的失败通常意味着整个类别的物质的效果的丧失。这种交叉抗性关于 NNRTIs 种类是最显著的，因为在该情形中，在 RT 中的单一点突变可能通常足以带来所有 NNRTIs 效果的丧失（在 Kavlick&Mitsuya, Antiretroviral Chemotherapy（抗逆转录病毒化学疗法）（编者 De Clercq E.）中综述，2001，ASM 出版社，279-312）。

[0007] 抗性的发展通常由患者的较差的顺应性促进，这是由副作用的不利性质和对于抗 -HIV 药物的复杂给药方案导致的。

[0008] 因此存在对于控制 HIV 感染的新的治疗选择的迫切需要。为此目的, HIV 疗法研究的迫切目的是鉴定新的化学先导结构, 其涉及 HIV 复制中的一个新靶标和 / 或针对逐增数量的临床 HIV 抗性分离株是有效的。

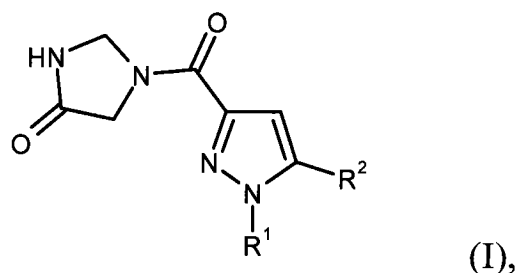
[0009] US 5, 624, 941 和 EP 576357 描述了作为大麻素受体拮抗剂的吡唑类, EP 418845, EP 554829 和 WO 04/050632 将其特别用于治疗炎性和血栓疾病, WO 03/037274 将其作为钠离子通道抑制剂用于治疗疼痛, WO06/015860 将其作为腺苷受体配体, 用于治疗炎性和阻塞性呼吸系统疾病, EP 1762568 和 EP 1591443 将其作为血小板聚集的抑制剂, WO 07/002559 将其作为核受体活性的调节剂, WO 07/020388 和 WO 05/080343 将其作为大麻素受体调节剂, 特别用于治疗肥胖症和精神 and 神经疾病, WO07/009701 和 EP 1743637 将其用于治疗心血管危险因子, WO 2005/002576 将其作为各种激酶的抑制剂, DE 102004054666 将其用于控制有害植物或用于植物生长调节。

[0010] 因此, 本发明的一个目的是提供具有相同或改善的抗病毒活性的新化合物, 用于治疗人和动物中的病毒感染疾病, 所述人和动物不具有前述的缺陷。

[0011] 已经令人惊奇地发现本发明中所述的取代的(吡唑基羰基)咪唑烷酮类具有抗病毒活性。

[0012] 本发明涉及下式的化合物

[0013]



[0014] 其中

[0015] R^1 表示苯基,

[0016] 其中苯基被 1-3 个取代基取代, 其中所述取代基彼此独立地选自由下列组成的组: 卤素, 羟基, 氰基, 硝基, 三氟甲基, 三氟甲氧基, 三氟甲硫基, (C_1-C_4) -烷基和 (C_1-C_4) -烷氧基,

[0017] 其中

[0018] (C_1-C_4) -烷基和 (C_1-C_4) -烷氧基又可以被选自以下系列的原子团相同或不同地取代 1-3 次: 卤素, 氰基, 羟基, (C_1-C_4) -烷氧基, 氨基, 单- (C_1-C_4) -烷基氨基, 二- (C_1-C_4) -烷基氨基, (C_3-C_7) -环烷基和 4- 到 7- 元杂环基,

[0019] 其中最后提及的环烷基和杂环基原子团每个又可以相同地或不同地被卤素, 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, 氧代, 氨基, 单- (C_1-C_4) -烷基氨基和二- (C_1-C_4) -烷基氨基取代至多 3 次,

[0020] R^2 表示苯基,

[0021] 其中苯基被 1-3 个取代基取代, 其中所述取代基彼此独立地选自由下列组成的组: 卤素, 羟基, 氰基, 硝基, 三氟甲基, 三氟甲氧基, 三氟甲硫基, (C_1-C_4) -烷基和 (C_1-C_4) -烷氧基,

[0022] 其中

[0023] (C_1-C_4) -烷基和 (C_1-C_4) -烷氧基又可以被选自以下系列的原子团 相同地或不同地取代 1-3 次：卤素，氰基，羟基， (C_1-C_4) -烷氧基，氨基，单- (C_1-C_4) -烷基氨基，二- (C_1-C_4) -烷基氨基， (C_3-C_7) -环烷基和 4-7 元杂环基，

[0024] 其中最后提及的环烷基和杂环基原子团又可以分别相同地或不同地被卤素，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，氧代，氨基，单- (C_1-C_4) -烷基氨基和二- (C_1-C_4) -烷基氨基取代至多 3 次，

[0025] 或其盐，其溶剂合物或其盐的溶剂合物。

[0026] 本发明的化合物是式 (I) 的化合物及其盐、溶剂合物及其盐的溶剂合物；以及作为示例性实施方案的在下文提及的式 (I) 涵盖的化合物及其盐、溶剂合物及其盐的溶剂合物，如果由式 (I) 所涵盖并且在下文提及的化合物还不是盐、溶剂合物和所述盐的溶剂合物。

[0027] 取决于它们的结构，本发明的化合物以立体异构型（对映异构体，非对映异构体）存在。因此，本发明还包括对映异构体或非对映异构体及其各自的混合物。从对映异构体和 / 或非对映异构体的这些混合物中，可以以已知方式分离立体异构纯的组分。

[0028] 如果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。

[0029] 优选用于本发明的目的盐是本发明的化合物的生理可接受的盐。然而，本身不适合于药用但是可以用于例如分离或纯化本发明的化合物的盐也被包括在内。

[0030] 本发明的化合物的生理可接受的盐包括无机酸、羧酸和磺酸的酸加成盐，例如盐酸、氢溴酸、硫酸、磷酸、甲磺酸、乙磺酸、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。

[0031] 本发明的化合物的生理可接受的盐还包括常用的碱的盐，诸如，作为实例，并且优选地碱金属盐（例如，钠和钾盐），碱土金属盐（例如钙和镁盐）和衍生自氨或具有 1-16 个碳原子的有机胺的铵盐，所述有机胺诸如作为实例，并且优选地，乙胺、二乙胺、三乙胺、乙基二异丙胺、单乙醇胺、二乙醇胺、三乙醇胺、二环己胺、二甲基氨基乙醇、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。

[0032] 对于本发明的目的而言，溶剂合物指通过与溶剂分子的配位作用形成固体或液体状态的复合物的本发明的化合物的那些形式。水合物是溶剂合物的特殊形式，其中配位作用与水发生。

[0033] 对于本发明的目的而言，除非另外指出，取代基具有下列含义：

[0034] 烷基以及在烷氧基和烷氧基羰基中的烷基部分表示直链或支链烷基，除非另外指出，包括 (C_1-C_6) -烷基，特别是 (C_1-C_4) -烷基，诸如例如甲基，乙基，丙基，异丙基，丁基，异丁基，叔丁基。

[0035] 对于本发明的目的，烷氧基优选地表示直链或支链烷氧基原子团，特别是具有 1-6 个，1-4 个或 1-3 个碳原子的烷氧基。优选具有 1-3 个碳原子的直链或支链烷氧基原子团。举例和优选地是甲氧基，乙氧基，正丙氧基，异丙氧基，叔丁氧基，正戊氧基和正己氧基。

[0036] 烷氧基羰基举例并且优选地表示甲氧基羰基，乙氧基羰基，正丙氧基羰基，异丙氧基羰基，叔丁氧基羰基，正戊氧基羰基和正己氧基羰基。

[0037] 杂环基表示这样的单环杂环原子团,其具有 4-7 个,优选地 5-6 个环原子和至多 3 个,优选地至多 2 个来自系列 N, O, S, SO, SO₂ 的杂原子和 / 或杂基团,其中氮原子还可以形成 N-氧化物。所述杂环可以是饱和的或部分不饱和的。优选具有来自系列 O, N 和 S 的多达 2 个杂原子的 5- 到 7- 元、单环饱和的杂环,举例并且优选地是 1,4- 氧氮杂环庚烷基,吡咯烷 -1- 基,吡咯烷 -2- 基,吡咯烷 -3- 基,四氢呋喃基,四氢噻吩基,吡喃基,1,3- 噻唑烷基,哌啶 -1- 基,哌啶 -2- 基,哌啶 -3- 基,哌啶 -4- 基,噻喃基,吗啉 -2- 基,吗啉 -3- 基,吗啉 -4- 基,硫代吗啉 -2- 基,硫代吗啉 -3- 基,硫代吗啉 -4- 基,全氢化氮杂 萘基,哌嗪 -1- 基,哌嗪 -2- 基。

[0038] 卤素表示氟,氯,溴或碘,除非另外指出,其中优选氟和氯。

[0039] 单-(C₁-C₄)-烷基氨基,用于本发明时,表示具有包括 1-4 个碳原子的直链或支链烷基取代基的氨基基团。例如,并且优选地,可以提及甲基氨基,乙基氨基,正丙基氨基,异丙基氨基,正丁基氨基,叔丁基氨基,正戊基氨基和正己基氨基。

[0040] 二-(C₁-C₄)-烷基氨基,用于本发明时,代表具有两个相同或不同分别包括 1-4 个碳原子的直链或支链烷基取代基的氨基基团。例如,并且优选地,可以提及 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, N- 叔丁基 -N- 甲基氨基, N- 甲 基 -N- 正戊基氨基和 N- 正己基 -N- 甲基氨基。

[0041] (C₃-C₇)-环烷基用于本发明的目的时,代表具有 3-7 个或 3-6 个环碳原子的单环饱和碳环。可以提及,例如并且优选地,环丙基、环丁基、环戊基、环己基和环庚基。

[0042] 上述给出的原子团定义一般或在优选的范围内应用于式 (I) 的最终产物并且在每种情形中应用于制备所需的相应的原材料和中间体。

[0043] 在原子团的各个组合和优选组合中的具体指出的原子团的定义,不管各自指定的原子团组合如何,也被其它组合的原子团的定义所任意替代。

[0044] 本发明还涉及式 (I) 的化合物,其中

[0045] R¹ 表示苯基,

[0046] 其中苯基被 1-2 个取代基取代,其中所述取代基彼此独立地选自由下列组成的组:卤素,羟基,氰基,硝基,三氟甲基,三氟甲氧基,三氟甲硫基,(C₁-C₄)-烷基和 (C₁-C₄)-烷氧基,

[0047] R² 表示苯基,

[0048] 其中苯基被 1-2 个取代基取代,其中所述取代基彼此独立地选自由下列组成的组:卤素,羟基,氰基,硝基,三氟甲氧基,三氟甲硫基,(C₁-C₄)-烷基和 (C₁-C₄)-烷氧基,

[0049] 其中

[0050] (C₁-C₄)-烷氧基又可以被选自以下系列的原子团相同地或不同地取代 1-3 次:卤素,氰基,羟基,(C₁-C₄)-烷氧基,氨基,单-(C₁-C₄)-烷基氨基,二-(C₁-C₄)-烷基氨基,(C₃-C₇)-环烷基和 4-7 元杂环基,

[0051] 其中最后提及的环烷基和杂环基原子团又可以分别被卤素,氰基,(C₁-C₄)-烷基,三氟甲基,羟基,(C₁-C₄)-烷氧基,三氟甲氧基,氧代,氨基,单-(C₁-C₄)-烷基氨基和二-(C₁-C₄)-烷基氨基相同地或不同地取代至多 3 次,

[0052] 或其盐、其溶剂合物和其盐的溶剂合物。

[0053] 本发明还涉及式 (I) 的化合物, 其中

[0054] R^1 表示苯基,

[0055] 其中苯基被 1-2 个取代基取代, 其中所述取代基彼此独立地选自由下列组成的组: 卤素, 氰基, 三氟甲基和甲氧基,

[0056] R^2 表示苯基,

[0057] 其中苯基被 1-2 个取代基取代, 其中所述取代基彼此独立地选自由下列组成的组: 卤素, 氰基, 三氟甲氧基, 甲基和 (C_1-C_3) - 烷氧基, 其中

[0058] (C_1-C_3) - 烷氧基又可以由选自以下系列的原子团相同地或不同地取代 1-3 次: 羟基, (C_1-C_4) - 烷氧基, 氨基, 单- (C_1-C_4) - 烷基氨基, 二- (C_1-C_4) - 烷基氨基和 4-7 元杂环基,

[0059] 其中最后提及的杂环基基团又可以分别被 (C_1-C_4) - 烷基取代,

[0060] 或其盐, 其溶剂合物和其盐的溶剂合物。

[0061] 本发明还涉及式 (I) 的化合物, 其中

[0062] R^1 表示苯基,

[0063] 其中苯基被 1-2 个取代基取代, 其中所述取代基彼此独立地选自由下列组成的组: 卤素, 氰基, 三氟甲基和甲氧基,

[0064] R^2 表示苯基,

[0065] 其中苯基被 1-2 个取代基取代, 其中所述取代基彼此独立地选自由下列组成的组: 卤素, 氰基, 三氟甲氧基, 甲基和甲氧基,

[0066] 或其盐, 其溶剂合物和其盐的溶剂合物。

[0067] 本发明还涉及式 (I) 的化合物, 其中

[0068] R^1 表示苯基,

[0069] 其中苯基被 1-2 个取代基取代, 其中所述取代基彼此独立地选自由下列组成的组: 卤素和氰基,

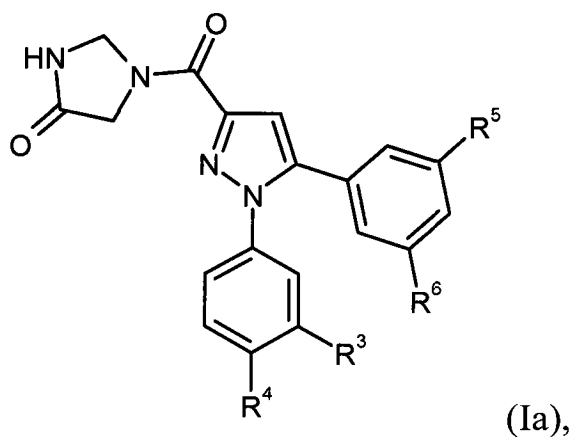
[0070] R^2 表示苯基,

[0071] 其中苯基被 1-2 个取代基取代, 其中所述取代基彼此独立地选自由下列组成的组: 卤素和氰基,

[0072] 或其盐, 其溶剂合物和其盐的溶剂合物。

[0073] 本发明还涉及下式的化合物:

[0074]



[0075] 其中

[0076] R^3 表示氢, 卤素, 羟基, 氰基, 硝基, 三氟甲基, 三氟甲氧基, 三氟甲硫基, (C_1-C_4) -烷基或 (C_1-C_4) -烷氧基,

[0077] R^4 表示氢或卤素,

[0078] R^5 表示卤素, 羟基, 氰基, 硝基, 三氟甲基, 三氟甲氧基, 三氟甲硫基, (C_1-C_4) -烷基或 (C_1-C_4) -烷氧基,

[0079] 其中

[0080] (C_1-C_4) -烷氧基又可以被选自以下系列的原子团相同地或不同地取代 1-3 次: 卤素, 氰基, 羟基, (C_1-C_4) -烷氧基, 氨基, 单- (C_1-C_4) -烷基氨基, 二- (C_1-C_4) -烷基氨基, (C_3-C_7) -环烷基和 4-7 元杂环基,

[0081] 其中最后提及的环烷基和杂环基原子团又可以分别被卤素, 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, 氧代, 氨基, 单- (C_1-C_4) -烷基氨基和二- (C_1-C_4) -烷基氨基相同地或不同地取代至多 3 次,

[0082] R^6 表示氢或卤素,

[0083] 或其盐, 其溶剂合物和其盐的溶剂合物。

[0084] 本发明还涉及式 (Ia) 的化合物, 其中

[0085] R^3 表示卤素, 羟基, 氰基, 硝基, 三氟甲基, 三氟甲氧基, 三氟甲硫基, (C_1-C_4) -烷基或 (C_1-C_4) -烷氧基,

[0086] R^4 表示氢或卤素,

[0087] R^5 表示卤素, 羟基, 氰基, 硝基, 三氟甲氧基, 三氟甲硫基, (C_1-C_4) -烷基或 (C_1-C_4) -烷氧基,

[0088] 其中

[0089] (C_1-C_4) -烷氧基又可以被选自以下系列的原子团相同地或不同地取代 1-3 次: 卤素, 氰基, 羟基, (C_1-C_4) -烷氧基, 氨基, 单- (C_1-C_4) -烷基氨基, 二- (C_1-C_4) -烷基氨基, (C_3-C_7) -环烷基和 4-7 元杂环基,

[0090] 其中最后提及的环烷基和杂环基原子团又可以分别被卤素, 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, 氧代, 氨基, 单- (C_1-C_4) -烷基氨基和二- (C_1-C_4) -烷基氨基相同地或不同地取代至多 3 次,

[0091] R^6 表示氢或卤素,

[0092] 或其盐, 其溶剂合物和其盐的溶剂合物。

[0093] 本发明还涉及式 (Ia) 的化合物, 其中

[0094] R^3 表示卤素, 氰基, 三氟甲基或甲氧基,

[0095] R^4 表示氢或卤素,

[0096] R^5 表示卤素, 氰基, 三氟甲氧基, 甲基或 (C_1-C_3) -烷氧基,

[0097] 其中

[0098] (C_1-C_3) -烷氧基又可以被选自以下系列的原子团相同地或不同地取代 1-3 次: 羟基, (C_1-C_4) -烷氧基, 氨基, 单- (C_1-C_4) -烷基氨基, 二- (C_1-C_4) -烷基氨基和 4-7 元杂环基,

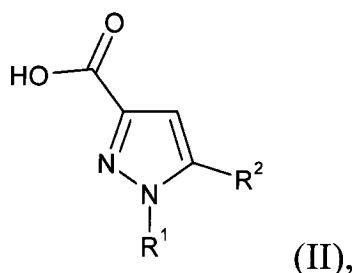
[0099] 其中最后提及的杂环基原子团又可以分别被 (C_1-C_4) -烷基取代,

[0100] R^6 表示氢或卤素,

[0101] 或其盐, 其溶剂合物和其盐的溶剂合物。

- [0102] 本发明还涉及式 (Ia) 的化合物, 其中
- [0103] R^3 表示卤素, 氰基, 三氟甲基或甲氧基,
- [0104] R^4 表示氢, 氯或氟,
- [0105] R^5 表示卤素, 氰基, 三氟甲氧基, 甲基或甲氧基,
- [0106] R^6 表示氢, 氯或氟,
- [0107] 或其盐, 其溶剂合物和其盐的溶剂合物。
- [0108] 本发明还涉及式 (Ia) 的化合物, 其中
- [0109] R^3 表示卤素或氰基,
- [0110] R^4 表示氢或氟,
- [0111] R^5 表示卤素或氰基,
- [0112] R^6 表示氢或氟,
- [0113] 或其盐, 其溶剂合物和其盐的溶剂合物。
- [0114] 本发明还涉及式 (Ia) 的化合物, 其中
- [0115] R^3 表示氯或氰基,
- [0116] R^4 表示氟,
- [0117] R^5 表示氯或氰基,
- [0118] R^6 表示氟,
- [0119] 或其盐, 其溶剂合物和其盐的溶剂合物。
- [0120] 本发明还涉及式 (Ia) 的化合物, 其中
- [0121] R^3 表示氯或氰基,
- [0122] R^4 表示氟,
- [0123] R^5 表示氯或氰基,
- [0124] R^6 表示氢,
- [0125] 或其盐, 其溶剂合物和其盐的溶剂合物。
- [0126] 本发明还涉及式 (Ia) 的化合物, 其中
- [0127] R^3 表示氯或氰基,
- [0128] R^4 表示氢,
- [0129] R^5 表示氯或氰基,
- [0130] R^6 表示氢,
- [0131] 或其盐, 其溶剂合物和其盐的溶剂合物。
- [0132] 本发明还涉及式 (Ia) 的化合物, 其中
- [0133] R^3 表示氯或氰基,
- [0134] R^4 表示氢,
- [0135] R^5 表示氯或氰基,
- [0136] R^6 表示氟,
- [0137] 或其盐, 其溶剂合物和其盐的溶剂合物。
- [0138] 本发明还涉及式 (Ia) 的化合物, 其中
- [0139] R^3 表示卤素, 氰基, 三氟甲基或甲氧基,
- [0140] R^4 表示氢或卤素,

- [0141] R^5 表示三氟甲基，
 [0142] R^6 表示氟，
 [0143] 或其盐，其溶剂合物和其盐的溶剂合物。
 [0144] 本发明还涉及式 (Ia) 的化合物，其中
 [0145] R^3 表示氢，
 [0146] R^4 表示氟或氯，
 [0147] R^5 表示卤素，氰基，三氟甲氧基，甲基或甲氧基，
 [0148] R^6 表示氢或卤素，
 [0149] 或其盐，其溶剂合物和其盐的溶剂合物。
 [0150] 本发明还涉及用于制备式 (I) 和 (Ia) 的化合物的方法，其中使下式的化合物
 [0151]



- [0152] 其中
 [0153] R^1 和 R^2 如上指定的含义，
 [0154] 与咪唑烷-4-酮或咪唑烷-4-酮的盐反应。
 [0155] 反应通常在惰性溶剂中，在存在脱水剂的情况下发生，当适合时，在存在碱，优选在 -30°C 至 50°C 的温度范围内，在大气压下发生。
 [0156] 惰性溶剂的实例是卤代烃，诸如二氯甲烷或三氯甲烷，烃如苯或甲苯，硝基甲烷，四氢呋喃，1,4-二噁烷，二甲基甲酰胺或乙腈。类似地，可以使用溶剂的混合物。特别优选，二氯甲烷，二甲基甲酰胺，四氢呋喃或甲苯。
 [0157] 碱的实例是碱金属碳酸盐，如例如，碳酸钠或碳酸钾，或碳酸氢钠或碳酸氢钾，或有机碱如三烷基胺，例如三乙胺，N-甲基吗啉，N-甲基哌啶，4-二甲基氨基吡啶或二异丙基乙胺。
 [0158] 本文的适合的脱水剂的实例包括碳二亚胺诸如，例如 N, N'-二乙基-, N, N'-二丙基-, N, N'-二异丙基-, N, N'-二环己基碳二亚胺，N-(3-二甲基氨基异丙基)-N'-乙基碳二亚胺盐酸盐 (EDC)，N-环己基碳二亚胺-N'-丙氧基甲基-聚苯乙烯 (PS-碳二亚胺) 或羰基化合物诸如羰二咪唑，或 1,2-噁唑鎓 (oxazolium) 化合物诸如 2-乙基-5-苯基-1,2-噁唑鎓 3-硫酸盐或 2-叔-丁基-5-甲基异噁唑鎓高氯酸盐，或酰基氨基化合物诸如 2-乙氧基-1-乙氧基羰基-1,2-二氢喹啉，或丙烷膦酸酐，或氯甲酸异丁酯，或二(2-氧代-3-噁唑烷基)磷酸氯，或 O-(苯并三唑-1-基)-N, N', N'-四甲基脒鎓六氟磷酸盐 (HBTU)，2-(2-氧代-1-(2H)-吡啶基)-1,1,3,3-四甲基脒鎓四氟硼酸盐 (TPTU) 或 O-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-N, N', N'-四甲基脒鎓六氟磷酸盐 (HATU)，或 1-羟基苯并三唑 (HOBt) 或苯并三唑-1-基氧基三-(二甲基氨基)六氟磷酸鎓 (BOP)，或苯并三唑-1-基氧基三-(吡咯烷基)六氟磷酸鎓 (PyBOP)，或 N-羟基琥珀酰亚胺，或这

些与碱的混合物。

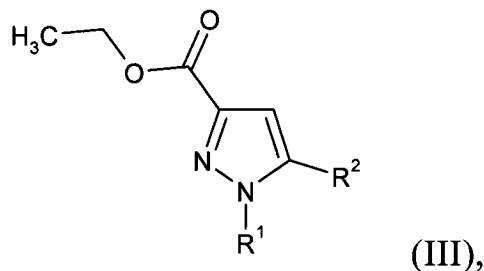
[0159] 缩合优选地用 PyBOP, TBTU, 或用 EDC, 在 HOBt 存在的情况下进行。

[0160] 在备选方法中, 式 (II) 的化合物最初可以与亚硫酰氯反应, 并且在第二个阶段与咪唑烷-4-酮或咪唑烷-4-酮的盐, 在存在碱如, 例如三乙胺的情况下反应。

[0161] 通过上述方法制备的式 (I) 和 (Ia) 的化合物携带保护基, 如果合适, 其可以在本领域技术人员已知的条件下去除从而获得式 (I) 和 (Ia) 的另外的化合物。

[0162] 式 (II) 的化合物是已知的, 或可以通过用碱来水解下式的化合物中的酯进行制备:

[0163]



[0164] 其中

[0165] R^1 和 R^2 具有上述指定的含义。

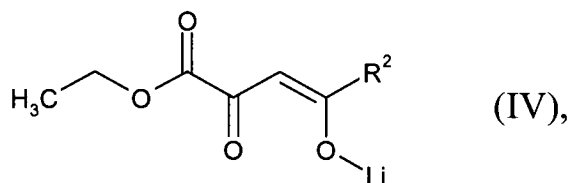
[0166] 用碱来水解酯通常发生在惰性溶剂中, 优选地在从室温到溶剂回流的温度范围内, 在大气压下进行。

[0167] 碱的实例是碱金属氢氧化物, 如氢氧化钠、氢氧化锂或氢氧化钾, 或碱金属碳酸盐如碳酸铯、碳酸钠或碳酸钾, 优选氢氧化锂, 氢氧化钾或氢氧化钠。

[0168] 惰性溶剂的实例是卤代烃, 如二氯甲烷, 三氯甲烷, 四氯甲烷, 三氯乙烷, 四氯乙烷, 1,2-二氯乙烷或三氯乙烯, 醚如二乙醚, 甲基叔丁醚, 1,2-二甲氧基乙烷, 1,4-二噁烷, 四氢呋喃, 乙二醇二甲醚或二甘醇二甲醚, 醇如甲醇, 乙醇, 正丙醇, 异丙醇, 正丁醇或叔丁醇, 烃如苯, 二甲苯, 甲苯, 己烷, 环己烷或石油馏分, 或其它溶剂如二甲基甲酰胺, 二甲基乙酰胺, 二甲亚砜, 乙腈或吡啶, 或水, 或溶剂的混合物。优选的溶剂是 1,4-二噁烷, 四氢呋喃和 / 或甲醇。优选在四氢呋喃中的氢氧化锂或在甲醇中的 1,4-二噁烷-水混合物或在甲醇中的氢氧化钾。

[0169] 已知式 (III) 的化合物或可以通过在第一阶段使下式的化合物

[0170]



[0171] 其中

[0172] R^2 具有上面指定的含义,

[0173] 与下式的化合物

[0174] $R^1-NH-NH_2$ (V),

[0175] 或式 (V) 的化合物的盐反应,

[0176] 其中

[0177] R^1 具有上面指定的含义，

[0178] 并且在第二阶段中在乙酸中加热来进行制备。

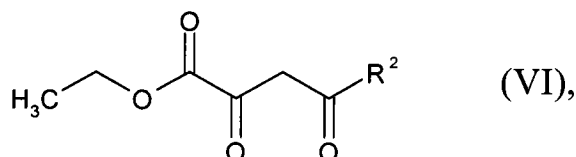
[0179] 第一阶段中的反应通常在惰性溶剂中发生，优选在从室温到溶剂的回流的温度范围内，在大气压下发生。

[0180] 惰性溶剂的实例是醇如甲醇、乙醇、正丙醇、异丙醇、正丁醇、叔丁醇或 2- 甲氧基乙醇，优选乙醇。

[0181] 在乙酸中的第二个阶段的反应通常在从室温到乙酸回流的温度范围内，在大气压下发生。反应还可以在甲醇、乙醇或二噁烷中，在从室温到溶剂的回流的温度范围内进行。甲醇、乙醇或二噁烷与乙酸以 0.5/99.5-99.5/0.5 的体积比率的混合物是适合的。还可以在提及的条件下使用甲醇、乙醇、二噁烷或乙酸与其它酸的混合物，所述酸如，例如盐酸、甲磺酸、对甲苯磺酸、樟脑磺酸或三氟乙酸。反应优选地在乙酸，在回流下进行。

[0182] 备选地，式 (III) 的化合物可以通过使下式的化合物

[0183]



[0184] 其中 R^2 具有上面指定的含义，

[0185] 与式 (V) 的化合物反应而制备。

[0186] 反应通常在惰性溶剂中，优选地在从室温到溶剂的回流的温度范围内，在大气压下发生，如果合适，在酸的存在下发生。

[0187] 惰性溶剂的实例是醇如甲醇、乙醇、正丙醇、异丙醇、正丁醇、叔丁醇或 2- 甲氧基乙醇，或其它溶剂如 N, N- 二甲基甲酰胺，N, N- 二甲基乙酰胺或二甲亚砜。

[0188] 如果反应在酸的存在下发生，可以将其从开始或在 1-4 小时的时间后加入反应溶液中，其中在后一种加入酸的情形中，如果合适，将反应溶液加热到达到溶剂的回流的温度。

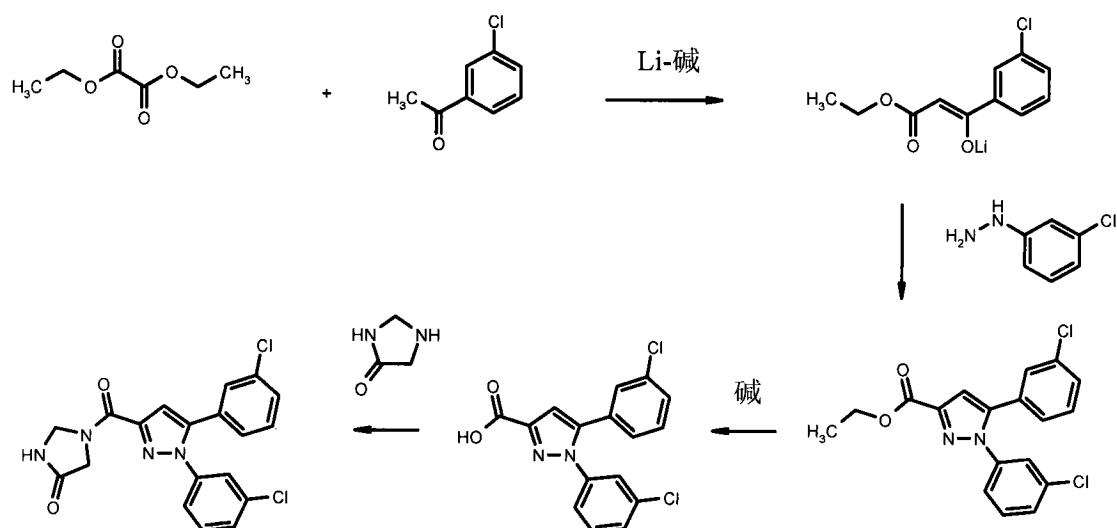
[0189] 酸例如是浓的无机酸，或浓羧酸，如例如浓盐酸、浓硝酸、浓硫酸或浓乙酸。

[0190] 已知式 (IV)，(V) 和 (VI) 的化合物，或可以通过已知方法从相应的原材料合成。

[0191] 可以通过举例，通过下列合成方案来举例说明本发明化合物的制备。

[0192] 合成方案：

[0193]



[0194] 本发明的化合物显示原先不能预测的有价值的药理学活性谱。

[0195] 它们因此适用于用作治疗和 / 或预防人和动物疾病的药物。

[0196] 本发明的化合物特征特别在于有利的抗逆转录病毒活性谱。

[0197] 本发明还涉及本发明的化合物用于治疗 and / 或预防由逆转录病毒, 特别是 HI 病毒导致的疾病的应用。

[0198] 本发明还涉及本发明的化合物用于治疗 and / 或预防疾病, 特别是前面提及的疾病的应用。

[0199] 本发明还涉及本发明的化合物用于制备药物的应用, 所述药物用于治疗 and / 或预防疾病, 特别是前面提及的疾病。

[0200] 本发明还涉及使用治疗有效量的本发明的化合物治疗和 / 或预防疾病的方法, 特别是前面提及的疾病的方法。

[0201] 可以提及的在人类医学中的适应症范围举例为:

[0202] 1.) 治疗和预防人逆转录病毒感染。

[0203] 2.) 用于治疗 and 预防 HIV-1 (人类免疫缺陷病毒; 以前称为 HTLV III/LAV) 和 HIV-2 诱导的感染和疾病 (AIDS) 和与之相关的阶段如 ARC (AIDS 相关综合征) 和 LAS (淋巴结病综合征) 和由该病毒导致的免疫缺陷和脑病。

[0204] 3.) 治疗由单, 多或多重耐药 HI 病毒导致的 HIV 感染。

[0205] 表述抗性 HI 病毒是指例如具有针对核苷抑制剂 (NRTI)、非核苷抑制剂 (NNRTI) 或蛋白酶 - 抑制剂 (PI) 的抗性的病毒, 或具有针对其它作用原理、例如 T20 (融合抑制剂) 的抗性的病毒。

[0206] 4.) 用于治疗或预防 AIDS 携带状态。

[0207] 5.) 治疗或预防 HTLV-I 或 HTLV-II 感染。

[0208] 可以提及的在兽医医药中的适应症举例为:

[0209] 关于下列的感染:

[0210] a) 羊进行性间质肺炎 (在绵羊和山羊中)

[0211] b) 进行性肺炎病毒 (PPV) (在绵羊和山羊中)

[0212] c) 山羊关节炎脑炎病毒 (在绵羊和山羊中)

[0213] d) Zwoegerziekte 病毒 (在绵羊中)

[0214] e) 感染性贫血病毒 (马的)

[0215] f) 由猫白血病病毒导致的感染

[0216] g) 由猫免疫缺陷病毒 (FIV) 导致的感染

[0217] h) 由猿猴免疫缺陷病毒 (SIV) 导致的感染

[0218] 上述列出的第 2, 3 和 4 点在人类医学的适应症范围内是优选的。

[0219] 所述物质特别适合于控制这样的 HI 病毒, 其显示对于逆转录酶的已知非核苷抑制剂, 如例如, 依法韦仑或奈韦拉平的抗性。

[0220] 本发明还涉及包含至少一种本发明的化合物和至少一种或多种另外的活性物质的药物, 特别用于治疗 and / 或预防前面提及的疾病。

[0221] 本发明的化合物还可以作为联合疗法中的成分与一种或多种在这些治疗领域内具有活性的其它化合物有利地用于, 特别是用于上面列出的第 2, 3 和 4 点。例如, 这些化合物可以与有效剂量的抗病毒活性物质组合使用, 所述抗病毒活性物质基于下面列出的作用原理:

[0222] HIV 蛋白酶抑制剂; 可以提及的例子有沙奎那韦, 茚地那韦, 利托那韦, 那非那韦, 安泼那韦, 洛匹那韦, 阿扎那韦, 呋山那韦, 替拉那韦, 达芦那韦;

[0223] HIV 逆转录酶的核苷、核苷酸和非核苷抑制剂; 可以提及的例子有齐多夫定, 拉米夫定, 去羟肌苷, 扎西他滨 (zalcitabine), 司他夫定, 拉米夫定, 阿巴卡韦, 替诺福韦, 阿德福韦, 恩曲他滨, 氨多索韦, apricitabine, racivir, 奈韦拉平, 地拉韦啉, 依法韦仑, 依曲韦林 (etravirin), 利匹韦林 (rilpivirin), UK-453,061;

[0224] HIV 整合酶抑制剂, 可以提及的例子有: raltegravir, elvitegravir;

[0225] HIV 融合抑制剂: 可以提及的例子有: 恩夫韦肽 (enfuvirtide);

[0226] CXCR4/CCR5/gp120 相互作用的抑制剂; 可以提及的例子有: 马拉韦罗、维立韦罗、INCB009471、AMD-070;

[0227] 多蛋白突变的抑制剂; 可以提及的实例是 bevirimat。

[0228] 这些选择是为了举例说明可能的组合, 而限于本文列出的实例; 原则上, 应该将本发明的化合物与抗病毒活性物质的每种组合考虑在本发明的范围内。

[0229] 本发明的化合物可以具有全身性和 / 或局部效果。出于该目的, 它们可以以适合的方式进行施用, 所述方式诸如, 例如通过口服的、肠胃外的、肺的、鼻的、舌下的、舌的、颊的、直肠的、皮肤的、透皮的、结膜的、耳的途径, 或作为植入物或斯滕特固定模。

[0230] 对于这些给药途径而言, 本发明的化合物可以以适合的给药形式进行施用。

[0231] 适合于口服给药的是这样的给药形式, 其按照现有技术发挥功能并且快速地和 / 或以改进的方式释放本发明的化合物, 并且其包括晶体形式和 / 或非晶形式和 / 或溶解形式的本发明的化合物, 例如片剂 (无涂层的或包衣片剂, 例如具有这样的包衣, 所述包衣对胃液具有抗性 or 延缓溶解 or 是不溶的并且控制本发明的化合物的释放), 快速在口腔中崩解的片剂或薄膜 / 糯米纸囊剂, 薄膜 / 冻干物 (lyophilisates), 胶囊 (例如硬或软明胶胶囊), 糖衣片剂, 颗粒剂, 微型药片, 粉末, 乳剂, 混悬剂, 气溶胶或溶液。

[0232] 肠胃外给药的进行可以避免吸收步骤 (例如, 静脉内、动脉内、心脏内、脊髓内或腰椎内), 或包含吸收 (例如, 肌内、皮下、皮内、经皮或腹膜内)。适合于肠胃外给药的给药形式特别是, 用于注射和输注的, 以溶液、混悬液、乳剂、冻干物或无菌粉末存在的制剂。

[0233] 适合于其它给药途径的实例是用于吸入的药物形式（特别是粉末吸气器，喷雾器），滴鼻剂，溶液，喷雾剂；通过舌、舌下或颊施用的片剂，薄膜/糯米纸囊剂或胶囊；栓剂，用于耳或眼的制剂，阴道胶囊，水性混悬液（洗剂，振摇混合物），亲脂性混悬液，软膏剂，乳膏剂，透皮治疗系统（例如膏药），乳，糊剂，泡沫，扑粉，植入物或斯滕特固定模。

[0234] 可以将本发明的化合物转化成为列出的给药形式。其可以以本身已知的方式通过混合以惰性、非毒性的药用的赋形剂来进行。这些赋形剂包括，特别是，载体（例如微晶纤维素，乳糖，甘露醇），溶剂（例如液体聚乙二醇），乳化剂和分散剂或湿润剂（例如十二烷基硫酸钠，聚氧基失水山梨糖醇油酸酯），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（例如抗氧化剂诸如例如抗坏血酸），颜料（例如无机颜料诸如例如氧化铁）和味道和/或气味矫正剂。

[0235] 本发明还涉及这样的药物和将其用于前述目的的应用，所述药物包括至少一种本发明的化合物，以及通常地一种或多种惰性、非毒性药用的赋形剂。

[0236] 通常，在人和兽医药物中，以每 24 小时 0.1 到 200mg/kg，优选地 1 到 100mg/kg 体重的总量施用本发明的活性成分从而获得需要的效果已经证实是有利的，如果适合时，所述量以数次单剂量的形式施用。单剂量优选包含 1 到 80mg/kg 的量的活性成分，特别是 1 到 30mg/kg 体重。

[0237] 然而，可能需要的是，当需要时偏离提及的量，其具体地取决于体重、给药途径、对活性成分的个体反应、制剂的性质和在施用发生过程中的时间或间隔。因此，在某些情形中以少于前述最小量进行的施用可以是充分的，而在其它情形中，必须超过提及的上限。在大量的施用的情形中，可以推荐将这些分成一天内的多个单独剂量。

[0238] 在下述测试和实施例中的百分比数据是重量百分比，除非另外指出；份是重量份。液体/液体溶液的溶剂比率、稀释比率和浓缩比率在每种情形中基于体积。陈述“w/v”意为“重量/体积”。因此，例如“10% w/v”意为 100ml 的溶液或混悬液包含 10g 物质。

[0239] A) 实施例

[0240] 缩写：

[0241]	aq.	水性，水溶液
[0242]	conc.	浓缩的
[0243]	DCI	直接化学电离离子化（在 MS 中）
[0244]	DMA	N,N-二甲基乙酰胺
[0245]	DMF	N,N-二甲基甲酰胺
[0246]	DMSO	二甲亚砜
[0247]	EDC	N'-(3-二甲基氨基丙基)-N-乙基碳二亚胺 x HCl
[0248]	eq.	当量
[0249]	ESI	电喷射离子化（在 MS 中）
[0250]	h	小时
[0251]	HATU	O-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲鎓六
[0252]		氟磷酸盐
[0253]	HPLC	高压高性能液相色谱
[0254]	LC-MS	偶联的液相色谱-质谱

- [0255] min 分钟
[0256] MS 质谱
[0257] NMR 核磁共振分光检定法
[0258] PyBOP 苯并三唑-1-基氧基三(吡咯烷基)磷鎓六氟磷酸
[0259] 盐
[0260] Rt 停留时间(在 HPLC 中)
[0261] RT 室温
[0262] TBTU O-(苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脒鎓四氟硼酸
[0263] 盐
[0264] TFA 三氟乙酸
[0265] THF 四氢呋喃
[0266] TMOF 原甲酸三甲酯

[0267] LC-MS/GC-MS 方法:

[0268] 方法 1:

[0269] MS 仪器类型: Micromass ZQ; HPLC 仪器类型: HP 1100 系列; UV DAD; 柱: Phenomenex Gemini 3 μ 30mmx3.00mm; 洗脱剂 A: 1l 的水+0.5ml 的 50% 甲酸, 洗脱剂 B: 1l 乙腈+0.5ml 的 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, 2.5min/3.0min/4.5min 2ml/min; 烘箱: 50 $^{\circ}$ C; UV 检测: 210nm.

[0270] 方法 2:

[0271] 仪器: Micromass Quattro LCZ 具有 HPLC 安捷伦系列 1100; 柱: Phenomenex Synergi 2 μ Hydro-RP Mercury 20mm x 4mm; 洗脱剂 A: 1 l 水+0.5ml 50% 甲酸, 洗脱剂 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; 烘箱: 50 $^{\circ}$ C; UV 检测: 208-400nm.

[0272] 方法 3:

[0273] MS 仪器类型: Micromass ZQ; HPLC 仪器类型: Waters Alliance 2795; 柱: Phenomenex Synergi 2 μ Hydro-RP Mercury 20mm x 4mm; 洗脱剂 A: 1 l 水+0.5ml 50% 甲酸, 洗脱剂 B: 1 l 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; 烘箱: 50 $^{\circ}$ C; UV 检测: 210nm.

[0274] 方法 4:

[0275] 仪器: Micromass Quattro LCZ 具有 HPLC 安捷伦系列 1100; 柱: Phenomenex Onyx Monolithic C18, 100mm x 3mm; 洗脱剂 A: 1l 水+0.5ml 50% 甲酸, 洗脱剂 B: 1l 乙腈+0.5ml 50% 甲酸; 梯度: 0.0min 90% A $\rightarrow$ 2min 65% A $\rightarrow$ 4.5min 5% A $\rightarrow$ 6min 5% A; 流速: 2ml/min; 烘箱: 40 $^{\circ}$ C; UV 检测: 208-400nm.

[0276] 方法 5:

[0277] 仪器: Micromass QuattroPremier 具有 Waters UPLC Acquity; 柱: Thermo Hypersil GOLD 1.9 μ 50mm x 1mm; 洗脱剂 A: 1 l 水+0.5ml 50% 甲酸, 洗脱剂 B: 1 l 乙腈

+0.5ml 50%甲酸;梯度:0.0min 90% A → 0.1min 90% A → 1.5min 10% A → 2.2min 10% A;烘箱:50℃;流速:0.33ml/min;UV 检测:210nm.

[0278] 方法 6:

[0279] MS 仪器类型:Waters ZQ;HPLC 仪器类型:Waters Alliance 2795;柱:Phenomenex Onyx Monolithic C18,100mm x 3mm;洗脱剂 A:1 l 水+0.5ml 50%甲酸,洗脱剂 B:1 l 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;烘箱:40℃;UV 检测:210nm.

[0280] 方法 7:

[0281] MS 仪器类型:Micromass ZQ;HPLC 仪器类型:Waters Alliance 2795;柱:Phenomenex Synergi 2.5μ MAX-RP 100A Mercury 20mm x 4mm;洗脱剂 A:1l 水+0.5ml 50%甲酸,洗脱剂 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;烘箱:50℃;UV 检测:210nm.

[0282] 方法 8:

[0283] 仪器:Micromass Quattro LCZ 具有 HPLC 安捷伦系列 1100;柱:Phenomenex Gemini 3μ 30mm x 3.00mm;洗脱剂 A:1l 水+0.5ml 50%甲酸,洗脱剂 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;烘箱:50℃;UV 检测:208-400nm.

[0284] 方法 9:

[0285] 仪器:Micromass Quattro LCZ 具有 HPLC 安捷伦系列 1100;柱:Phenomenex Synergi 2.5μ MAX-RP 100A Mercury 20mm x 4mm;洗脱剂 A:1l 水+0.5ml 50%甲酸,洗脱剂 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;烘箱:50℃;UV 检测:208-400nm.

[0286] 方法 10:

[0287] MS 仪器类型:Waters(Micromass)Quattro Micro;HPLC 仪器类型:安捷伦 1100 系列;柱:Thermo Hypersil GOLD 3μ 20mm x 4mm;洗脱剂 A:1l 水+0.5ml 50%甲酸,洗脱剂 B:1l 乙腈+0.5ml 50%甲酸;梯度:0.0min 100% A → 3.0min 10% A → 4.0min 10% A → 4.01min 100% A (流速 2.5ml/min) → 5.00min 100% A;烘箱:50℃;流速:2ml/min;UV 检测:210nm.

[0288] 方法 11:

[0289] 仪器:Micromass GCT,GC6890;柱:Restek RTX-35,15m x 200μ m x 0.33μ m;恒定氦流速:0.88ml/min;烘箱:70℃;入口:250℃;梯度:70℃,30℃/min → 310℃(保持 3min).

[0290] 方法 12:

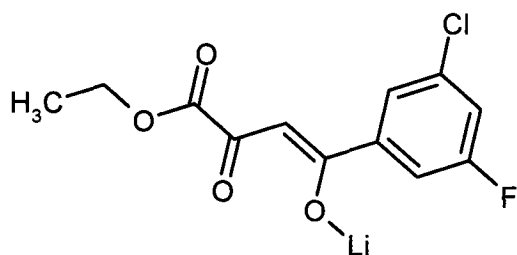
[0291] 仪器:Waters ACQUITY SQD UPLC 系统;柱:Waters Acquity UPLC HSS T31.8μ 50x 1mm;洗脱剂 A:1l 水+0.25ml 99%甲酸,洗脱剂 B:1l 乙腈+0.25ml 99%甲酸;梯度:0.0min 90% A → 1.2min 5% A → 2.0min 5% A;烘箱:50℃;流速:0.40ml/min;UV 检测:210-400nm.

[0292] 起始化合物和中间体:

[0293] 实施例 1A

[0294] 1-(3-氯-5-氟苯基)-4-乙氧基-3,4-二氧代丁-1-烯-1-醇锂

[0295]



[0296] 在氩气下,在-78℃提供在60ml二乙醚中的78ml(78mmol)的六甲基二硅叠氮化锂(lithium hexamethyldisilazide)(1N在四氢呋喃中的溶液)溶液,并加入12.5g(72.4mmol)的1-(3-氯-5-氟苯基)乙烷酮在190ml二乙醚中的溶液。在-78℃45分钟后,逐滴加入11.6g(79.7mmol)的草酸二乙酯,并将混合物在室温搅拌过夜。浓缩反应混合物并获得28.6g具有71%纯度的标题化合物(100%理论值),将其进行反应,而无需进一步纯化。

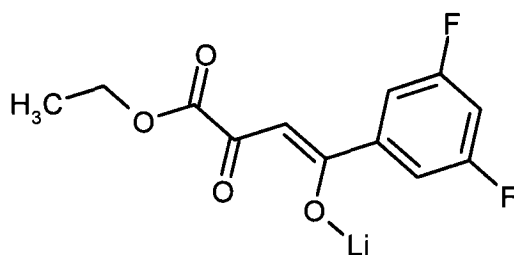
[0297] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ = 7.63(t, 1H), 7.55-7.50(m, 2H), 6.33(s, 1H), 4.14(q, 2H), 1.24(t, 3H).

[0298] LC-MS(方法1): R_t = 2.65min; MS(ESIpos): m/z = 273[M-Li+2H] $^+$.

[0299] 实施例 2A

[0300] 1-(3,5-二氟苯基)-4-乙氧基-3,4-二氧代丁-1-烯-1-醇锂

[0301]



[0302] 以类似于合成实施例 1A 的化合物的方式,从1-(3,5-二氟苯基)乙烷酮和草酸二乙酯起始制备标题化合物。获得5.43g(65%理论值)标题化合物。

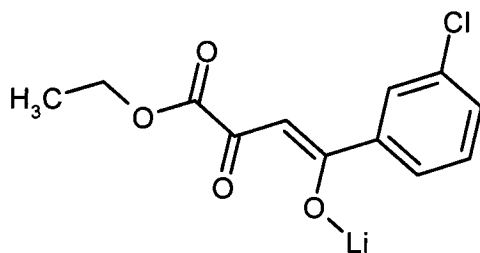
[0303] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ = 7.45(d, 2H), 7.35(t, 1H), 6.38(s, 1H), 4.17(q, 2H), 1.26(t, 3H).

[0304] LC-MS(方法3): R_t = 2.43min; MS(ESIpos): m/z = 257[M-Li+2H] $^+$.

[0305] 实施例 3A

[0306] 1-(3-氯苯基)-4-乙氧基-3,4-二氧代丁-1-烯-1-醇锂

[0307]



[0308] 以类似于合成实施例 1A 的化合物的方式,从1-(3-氯苯基)乙烷酮和草酸二乙酯

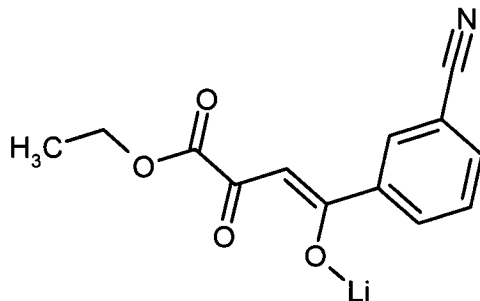
起始制备标题化合物。获得 40.4g(92%理论值)标题化合物。

[0309] LC-MS(方法4): $R_t = 3.91\text{min}$;MS(ESIpos): $m/z = 255[M-\text{Li}+2\text{H}]^+$.

[0310] 实施例 4A

[0311] 1-(3-氰基苯基)-4-乙氧基-3,4-二氧代丁-1-烯-1-醇锂

[0312]



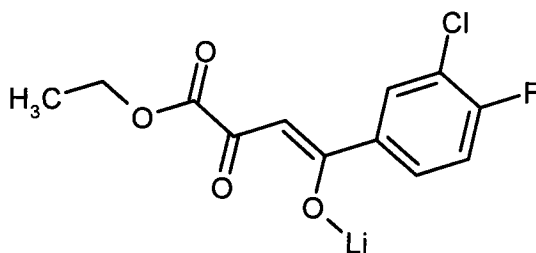
[0313] 以类似于合成实施例 1A 的化合物的方式,从 3-乙酰基苯腈和草酸二乙酯起始制备标题化合物。获得具有 62%纯度(76%理论值)的 0.53g 标题化合物。

[0314] LC-MS(方法5): $R_t = 1.11\text{min}$;MS(ESIpos): $m/z = 246[M-\text{Li}+2\text{H}]^+$.

[0315] 实施例 5A

[0316] 1-(3-氯-4-氟苯基)-4-乙氧基-3,4-二氧代丁-1-烯-1-醇锂

[0317]



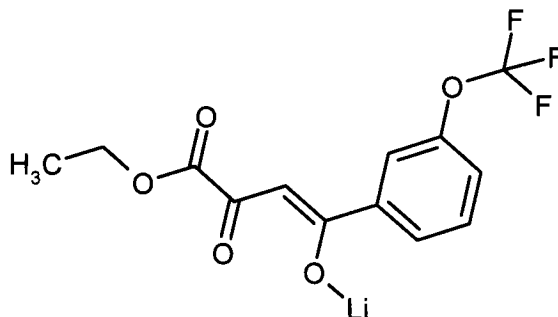
[0318] 以类似于合成实施例 1A 的化合物的方式,从 1-(3-氯-4-氟苯基)乙烷酮和草酸二乙酯起始制备标题化合物。获得 9.7g 具有 66%纯度(79%理论值)的标题化合物。

[0319] LC-MS(方法1): $R_t = 2.69\text{min}$;MS(ESIpos): $m/z = 273[M-\text{Li}+2\text{H}]^+$.

[0320] 实施例 6A

[0321] 4-乙氧基-3,4-二氧代-1-[3-(三氟甲氧基)苯基]丁-1-烯-1-醇锂

[0322]



[0323] 以类似于合成实施例 1A 的化合物的方式,从 1-[3-(三氟甲氧基)苯基]乙烷酮和草酸二乙酯起始制备标题化合物。获得 7.7g 具有 65%纯度(80%理论值)的标题化合物。

[0324] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6): $\delta = 7.84(\text{d}, 1\text{H}), 7.70(\text{s}, 1\text{H}), 7.56(\text{t}, 1\text{H}), 7.45(\text{d},$

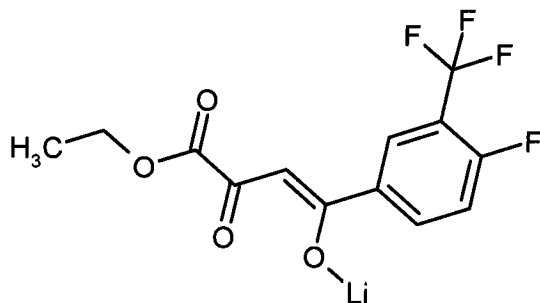
1H), 6.41 (s, 1H), 4.15 (q, 2H), 1.25 (t, 3H).

[0325] LC-MS(方法5): $R_t = 1.39\text{min}$; MS(ESIpos): $m/z = 305[M-Li+2H]^+$.

[0326] 实施例 7A

[0327] 4-乙氧基-1-[4-氟-3-(三氟甲基)苯基]-3,4-二氧代丁-1-烯-1-醇锂

[0328]



[0329] 以类似于合成实施例 1A 的化合物的方式从 1-[4-氟-3-(三氟甲基)苯基]乙烷酮和草酸二乙酯起始制备标题化合物。获得 8.7g 具有 78% 纯度 (90% 理论值) 的标题化合物。

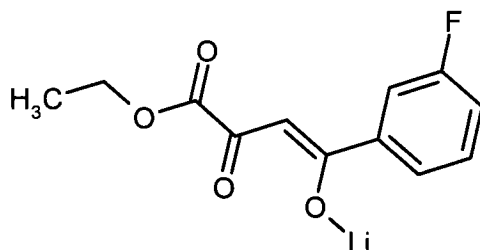
[0330] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6): $\delta = 7.91(\text{s}, 1\text{H}), 7.89(\text{d}, 1\text{H}), 7.79(\text{d}, 1\text{H}), 6.40(\text{s}, 1\text{H}), 4.16(\text{q}, 2\text{H}), 1.25(\text{t}, 3\text{H})$.

[0331] LC-MS(方法3): $R_t = 2.64\text{min}$; MS(ESIpos): $m/z = 307[M-Li+2H]^+$.

[0332] 实施例 8A

[0333] 4-乙氧基-1-(3-氟苯基)-3,4-二氧代丁-1-烯-1-醇锂

[0334]



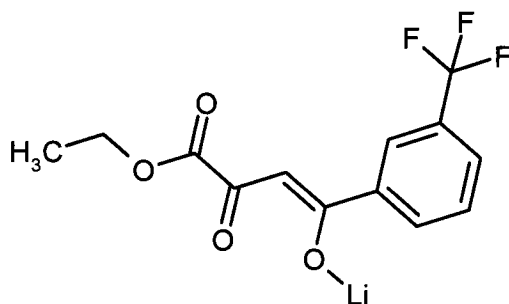
[0335] 以类似于合成实施例 1A 的化合物的方式, 从 1-(3-氟苯基)乙烷酮和草酸二乙酯起始制备标题化合物。获得 9.4g (98% 理论值) 标题化合物。

[0336] LC-MS(方法5): $R_t = 1.22\text{min}$; MS(ESIpos): $m/z = 239[M-Li+2H]^+$.

[0337] 实施例 9A

[0338] 4-乙氧基-3,4-二氧代-1-[3-(三氟甲基)苯基]丁-1-烯-1-醇锂

[0339]



[0340] 以类似于合成实施例 1A 的化合物的方式, 从 1-[3-(三氟甲基)苯基]乙烷酮和

草酸二乙酯起始制备标题化合物。获得 44.2g 具有 62% 纯度 (70% 理论值) 的标题化合物。

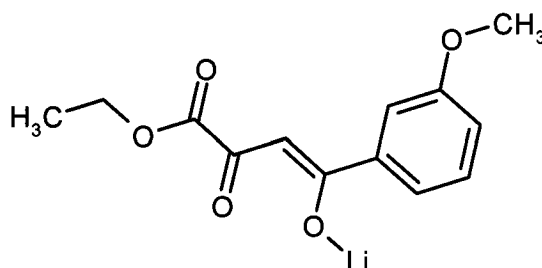
[0341] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) : δ = 8.12 (d, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.83 (d, 1H), 7.67 (t, 1H), 6.45 (s, 1H), 4.16 (q, 2H), 1.25 (t, 3H).

[0342] LC-MS (方法 3) : R_t = 2.54min ; MS (ESIpos) : m/z = 289 $[\text{M-Li}+2\text{H}]^+$.

[0343] 实施例 10A

[0344] 4-乙氧基-1-(3-甲氧基苯基)-3,4-二氧代丁-1-烯-1-醇锂

[0345]



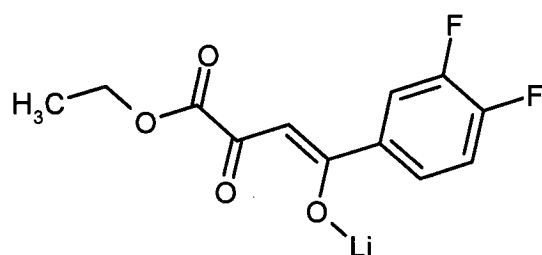
[0346] 以类似于合成实施例 1A 化合物的方式, 从 1-(3-甲氧基苯基) 乙烷酮和草酸二乙酯起始制备标题化合物。获得 0.62g 的具有 64% 纯度 (93% 理论值) 的标题化合物。

[0347] LC-MS (方法 5) : R_t = 1.22min ; MS (ESIpos) : m/z = 251 $[\text{M-Li}+2\text{H}]^+$.

[0348] 实施例 11A

[0349] 1-(3,4-二氟苯基)-4-乙氧基-3,4-二氧代丁-1-烯-1-醇锂

[0350]



[0351] 以类似于合成实施例 1A 的化合物的方式, 从 1-(3,4-二氟苯基) 乙烷酮和草酸二乙酯起始制备标题化合物。获得 8.47g (100% 理论值) 标题化合物。

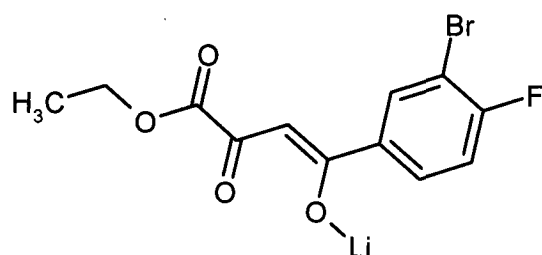
[0352] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) : δ = 7.79 (ddd, 1H), 7.74-7.68 (m, 1H), 7.47 (q, 1H), 6.40 (s, 1H), 4.16 (q, 2H), 1.26 (t, 3H).

[0353] LC-MS (方法 3) : R_t = 2.40min ; MS (ESIpos) : m/z = 257 $[\text{M-Li}+2\text{H}]^+$.

[0354] 实施例 12A

[0355] 1-(3-溴-4-氟苯基)-4-乙氧基-3,4-二氧代丁-1-烯-1-醇锂

[0356]



[0357] 以类似于合成实施例 1A 化合物的方式, 从 1-(3-溴-4-氟苯基) 乙烷酮和草酸二

乙酯起始制备标题化合物。获得 7.8g 具有 75% 纯度 (79% 理论值) 的标题化合物。

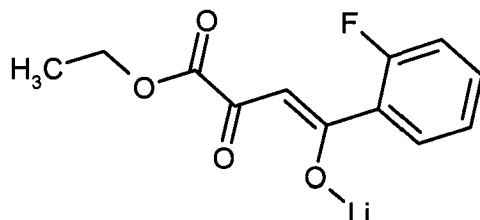
[0358] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) : δ = 8.05 (dd, 1H), 7.86 (ddd, 1H), 7.40 (t, 1H), 6.36 (s, 1H), 4.15 (q, 2H), 1.25 (t, 3H).

[0359] LC-MS (方法 3) : R_t = 2.59min ; MS (ESIpos) : m/z = 318 $[\text{M-Li}+2\text{H}]^+$.

[0360] 实施例 13A

[0361] 4-乙氧基-1-(2-氟苯基)-3,4-二氧代丁-1-烯-1-醇锂

[0362]



[0363] 以类似于合成实施例 1A 化合物的方式, 从 1-(2-氟苯基) 乙烷酮和草酸二乙酯起始制备标题化合物。获得 4.5g (82% 理论值) 标题化合物。

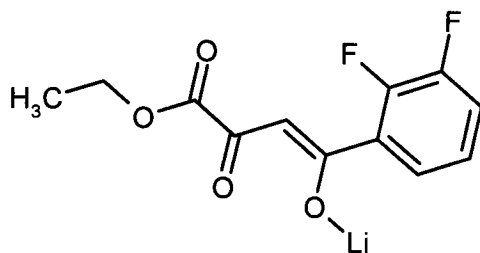
[0364] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) : δ = 7.67 (dt, 1H), 7.49-7.42 (m, 1H), 7.27-7.17 (m, 2H), 6.24 (s, 1H), 4.14 (q, 2H), 1.24 (t, 3H).

[0365] LC-MS (方法 3) : R_t = 2.36min ; MS (ESIpos) : m/z = 239 $[\text{M-Li}+2\text{H}]^+$.

[0366] 实施例 14A

[0367] 1-(2,3-二氟苯基)-4-乙氧基-3,4-二氧代丁-1-烯-1-醇锂

[0368]



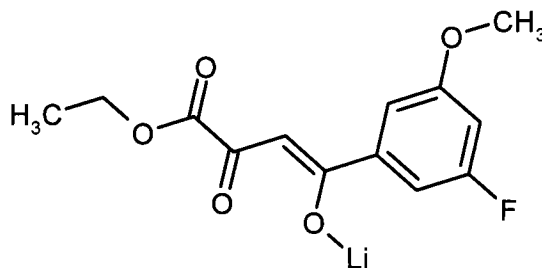
[0369] 以类似于合成实施例 1A 的化合物的方式, 从 1-(2,3-二氟苯基) 乙烷酮和草酸二乙酯起始制备标题化合物。获得 1.7g 具有 26% 纯度 (48% 理论值) 的标题化合物。

[0370] LC-MS (方法 3) : R_t = 2.33min ; MS (ESIpos) : m/z = 257 $[\text{M-Li}+2\text{H}]^+$.

[0371] 实施例 15A

[0372] 4-乙氧基-1-(3-氟-5-甲氧基苯基)-3,4-二氧代丁-1-烯-1-醇锂

[0373]



[0374] 在 51ml 的甲苯中提供 5.00g (29.4mmol) 的 3-氟-5-甲氧基苯甲酸, 加入 6.4ml (88.2mmol) 的亚硫酸氯, 并在回流下加热混合物达 2 小时。随后浓缩反应混合物, 将

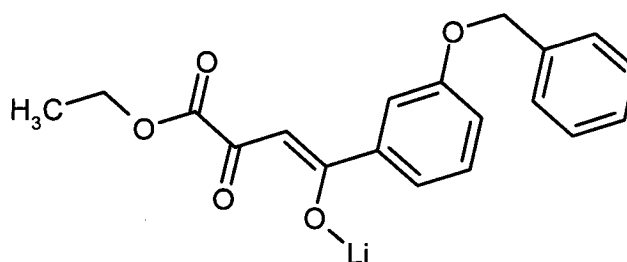
残余物吸收在二氯甲烷中,加入 3.73g (38.2mmol) 的 N, O- 二甲基羟胺盐酸盐,在 0℃ 加入 10.7ml (76.4mmol) 的三乙胺,并将混合物在室温搅拌过夜。加入水,分离各相,用二氯甲烷进行提取,并将合并的有机相通过硫酸钠干燥,过滤并浓缩。将残余物溶解在 105ml 的二乙醚中,并在室温在氩气下加入 9.6ml (28.6mmol) 的甲基镁化溴在二乙醚中的 3M 溶液,并将所述混合物在回流下加热 2 小时。随后加入饱和的氯化铵水溶液,用二氯甲烷提取,并将合并的有机相通过硫酸钠干燥、过滤并浓缩。以类似于合成实施例 1A 的化合物的方式,使粗制产物 1-(3- 氟 -5- 甲氧基苯基) 乙烷酮与草酸二乙酯反应。获得 4.02g 具有 61% 纯度 (30% 理论值) 的标题化合物。

[0375] LC-MS (方法 5) : $R_t = 1.26\text{min}$; MS (ESIpos) : $m/z = 269 [M-Li+2H]^+$.

[0376] 实施例 16A

[0377] 1-[3-(苄氧基) 苯基]-4- 乙氧基 -3,4- 二氧代丁 -1- 烯 -1- 醇锂

[0378]



[0379] 以类似于合成实施例 1A 的化合物的方式,从 1-[3-(苄氧基) 苯基] 乙烷酮和草酸二乙酯起始制备标题化合物。获得 8.1g 具有 74% 纯度 (82% 理论值) 的标题化合物。

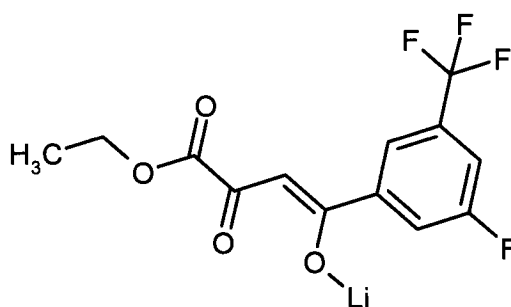
[0380] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) : $\delta = 7.49-7.44 (\text{m}, 2\text{H}), 7.43-7.36 (\text{m}, 4\text{H}), 7.36-7.30 (\text{m}, 2\text{H}), 7.14-7.08 (\text{m}, 1\text{H}), 6.39 (\text{s}, 1\text{H}), 5.15 (\text{s}, 2\text{H}), 4.14 (\text{q}, 2\text{H}), 1.25 (\text{t}, 3\text{H})$.

[0381] LC-MS (方法 2) : $R_t = 2.96\text{min}$; MS (ESIpos) : $m/z = 327 [M-Li+2H]^+$.

[0382] 实施例 17A

[0383] 4- 乙氧基 -1-(3- 氟 -5- 三氟甲基苯基)-3,4- 二氧代丁 -1- 烯 -1- 醇锂

[0384]



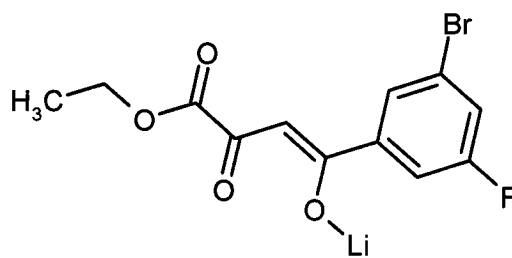
[0385] 以类似于合成实施例 1A 的化合物的方式,从 1-[3- 氟 -5-(三氟甲基) 苯基] 乙烷酮和草酸二乙酯起始制备标题化合物。获得 1.5g 具有 62% 纯度 (62% 理论值) 的标题化合物。

[0386] LC-MS (方法 5) : $R_t = 1.37\text{min}$; MS (ESIpos) : $m/z = 307 [M-Li+2H]^+$.

[0387] 实施例 18A

[0388] 1-(3- 溴 -5- 氟苯基)-4- 乙氧基 -3,4- 二氧代丁 -1- 烯 -1- 醇锂

[0389]



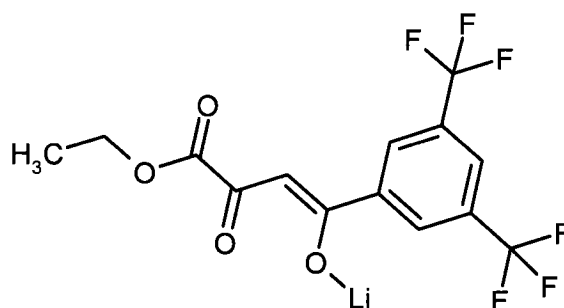
[0390] 以类似于合成实施例 1A 的化合物的方式,从 1-(3-溴-5-氟苯基)乙烷酮(在 US2003/229096A1 中描述)和草酸二乙酯起始制备标题化合物。获得 4.7g 具有 62%纯度(74%理论值)的标题化合物。

[0391] LC-MS(方法 7): $R_t = 2.29\text{min}$;MS(ESIpos): $m/z = 317[M-Li+2H]^+$ 。

[0392] 实施例 19A

[0393] 1-[3,5-双(三氟甲基)苯基]-4-乙氧基-3,4-二氧代丁-1-烯-1-醇锂

[0394]



[0395] 以类似于合成实施例 1A 的化合物方式,从 1-[3,5-双(三氟甲基)苯基]乙烷酮和草酸二乙酯起始制备标题化合物。获得 6.1g(86%理论值)标题化合物。

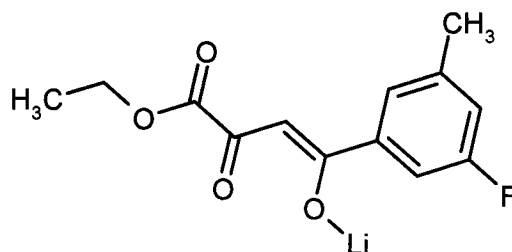
[0396] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): $\delta = 8.36(\text{s}, 2\text{H}), 8.23(\text{s}, 1\text{H}), 6.48(\text{s}, 1\text{H}), 4.18(\text{q}, 2\text{H}), 1.27(\text{t}, 3\text{H})$ 。

[0397] LC-MS(方法 3): $R_t = 2.88\text{min}$;MS(ESI neg): $m/z = 355[M-Li]^-$ 。

[0398] 实施例 20A

[0399] 4-乙氧基-1-(3-氟-5-甲基苯基)-3,4-二氧代丁-1-烯-1-醇锂

[0400]



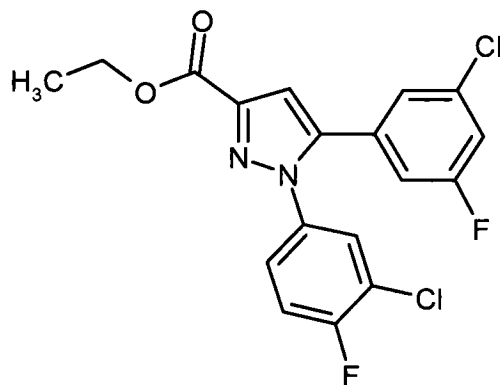
[0401] 以类似于合成实施例 1A 的化合物的方式,从 1-(3-氟-5-甲基苯基)乙烷酮和草酸二乙酯起始制备标题化合物。获得 8.88g 具有 66%纯度(70%理论值)的标题化合物。

[0402] LC-MS(方法 1): $R_t = 2.67\text{min}$;MS(ESIpos): $m/z = 253[M-Li+2H]^+$ 。

[0403] 实施例 21A

[0404] 1-(3-氯-4-氟苯基)-5-(3-氯-5-氟苯基)-1H-吡唑-3-甲酸乙酯

[0405]



[0406] 在 350ml 的乙醇中提供 28.6g 的具有 71% 纯度 (72.9mmol) 的实施例 1A 的化合物, 加入 15.8g (80.2mmol) 的 3-氯-4-氟苯基胍盐酸盐, 将混合物在室温搅拌过夜。浓缩反应混合物, 并将残余物吸收在 350ml 的浓乙酸中, 并在回流下加热 2 小时。将反应混合物加入乙酸乙酯中, 并用水和饱和的碳酸氢钠水溶液洗涤。浓缩有机相, 并通过急骤色谱法纯化 (流动相: 环己烷 / 乙酸乙酯 20 : 1)。获得 22.6g (76% 理论值) 的标题化合物。

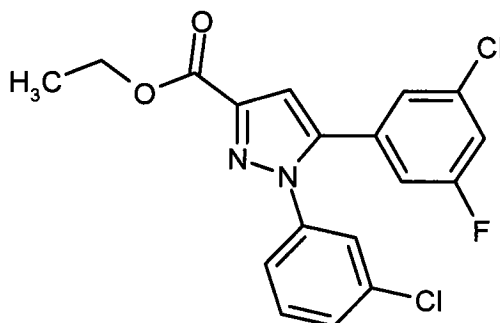
[0407] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) : δ = 7.80 (dd, 1H), 7.58-7.50 (m, 2H), 7.38 (ddd, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.19 (dt, 1H), 4.34 (q, 2H), 1.32 (t, 3H).

[0408] LC-MS (方法 5) : R_t = 1.52min ; MS (ESIpos) : m/z = 397 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0409] 实施例 22A

[0410] 5-(3-氯-5-氟苯基)-1-(3-氯苯基)-1H-吡唑-3-甲酸乙酯

[0411]



[0412] 以类似于合成实施例 21A 的化合物的方式, 从实施例 1A 的化合物和 3-氯苯基胍盐酸盐起始制备标题化合物。获得 5.82g 标题化合物。

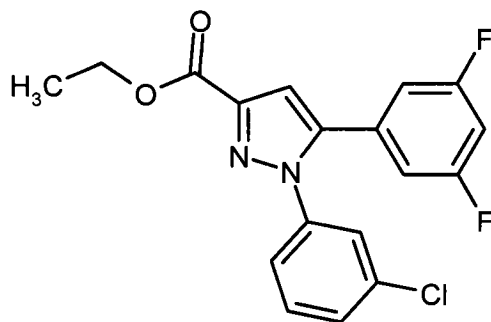
[0413] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) : δ = 7.61-7.56 (m, 2H), 7.54-7.47 (m, 2H), 7.32 (s, 1H), 7.30 (d, 1H), 7.25 (d, 1H), 7.18 (dt, 1H), 4.35 (q, 2H), 1.32 (t, 3H).

[0414] LC-MS (方法 5) : R_t = 1.51min ; MS (ESIpos) : m/z = 379 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0415] 实施例 23A

[0416] 1-(3-氯苯基)-5-(3,5-二氟苯基)-1H-吡唑-3-甲酸乙酯

[0417]



[0418] 以类似于合成实施例 21A 的化合物的方式,从实施例 2A 的化合物和 3-氯苯基胍盐酸盐起始制备标题化合物。在通过急骤色谱法(流动相:环己烷/乙酸乙酯 3:1)纯化后,获得 2.58g(68%理论值)标题化合物。

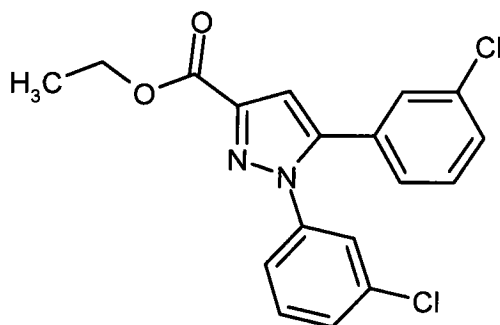
[0419] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6): δ = 7.60-7.56 (m, 2H), 7.53-7.47 (m, 1H), 7.37-7.27 (m, 3H), 7.10-7.03 (m, 2H), 4.35 (q, 2H), 1.32 (t, 3H).

[0420] LC-MS(方法 3): R_t = 2.74min; MS(ESIpos): m/z = 363 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0421] 实施例 24A

[0422] 1,5-双(3-氯苯基)-1H-吡唑-3-甲酸乙酯

[0423]



[0424] 将 112g(413mmol) 的实施例 3A 化合物提供在 1120ml 的乙醇中,加入 101g(561mmol) 的 3-氯苯基胍盐酸盐,并将混合物在室温搅拌过夜。浓缩反应混合物,并将残余物吸收在 1120ml 的浓乙酸中,并在回流下加热 2 小时。将混合物留待室温过夜,通过吸滤收集得到的沉淀物并用环己烷搅拌,并将所述沉淀物通过吸滤收集,用环己烷洗涤,并在高真空下干燥。获得 126g(80%理论值)标题化合物。

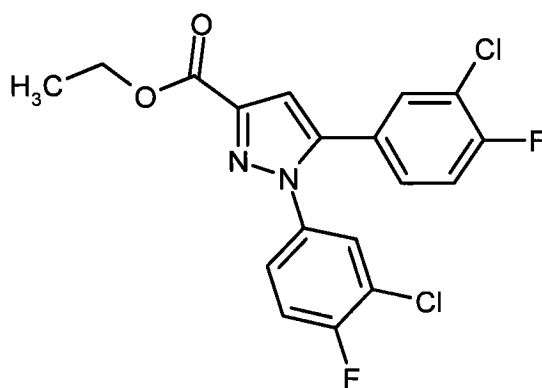
[0425] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6): δ = 7.58-7.54 (m, 2H), 7.51-7.43 (m, 3H), 7.40 (t, 1H), 7.30-7.26 (m, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.19 (d, 1H), 4.34 (q, 2H), 1.32 (t, 3H).

[0426] LC-MS(方法 2): R_t = 3.00min; MS(ESIpos): m/z = 361 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0427] 实施例 25A

[0428] 1,5-双(3-氯-4-氟苯基)-1H-吡唑-3-甲酸乙酯

[0429]



[0430] 以类似于合成实施例 21A 的化合物的方式,从实施例 5A 的化合物起始制备标题化合物。获得 5.78g 标题化合物。

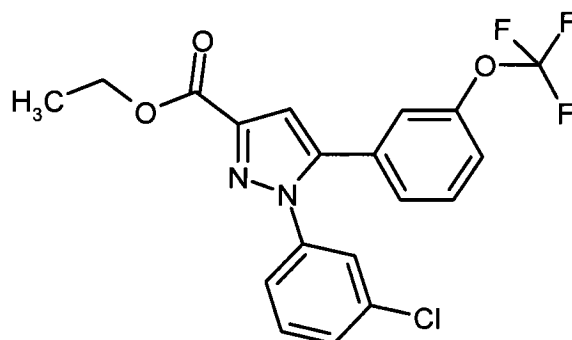
[0431] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) : δ = 7.78 (dd, 1H), 7.67 (dd, 1H), 7.53 (t, 1H), 7.44 (t, 1H), 7.35 (ddd, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.22 (ddd, 1H), 4.34 (q, 2H), 1.32 (t, 3H).

[0432] LC-MS (方法 5) : R_t = 1.51min ; MS (ESIpos) : m/z = 397 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0433] 实施例 26A

[0434] 1-(3-氯苯基)-5-[3-(三氟甲氧基)苯基]-1H-吡唑-3-甲酸乙酯

[0435]



[0436] 以类似于合成实施例 21A 的化合物的方式,从实施例 6A 的化合物和 3-氯苯基胍盐酸盐起始制备标题化合物。获得 4.56g (95% 理论值) 标题化合物。

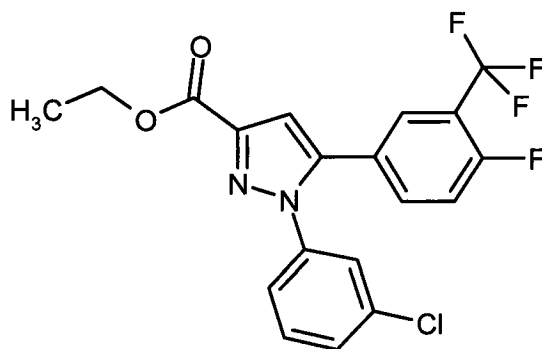
[0437] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) : δ = 7.59-7.46 (m, 4H), 7.46-7.38 (m, 2H), 7.32-7.27 (m, 2H), 7.22-7.19 (m, 1H), 4.35 (q, 2H), 1.32 (t, 3H).

[0438] LC-MS (方法 3) : R_t = 2.92min ; MS (ESIpos) : m/z = 411 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0439] 实施例 27A

[0440] 1-(3-氯苯基)-5-[4-氟-3-(三氟甲基)苯基]-1H-吡唑-3-甲酸乙酯

[0441]



[0442] 以类似于合成实施例 21A 的化合物的方式,从实施例 7A 的化合物和 3-氯苯基胍盐酸盐起始制备标题化合物。获得 3.60g 标题化合物。

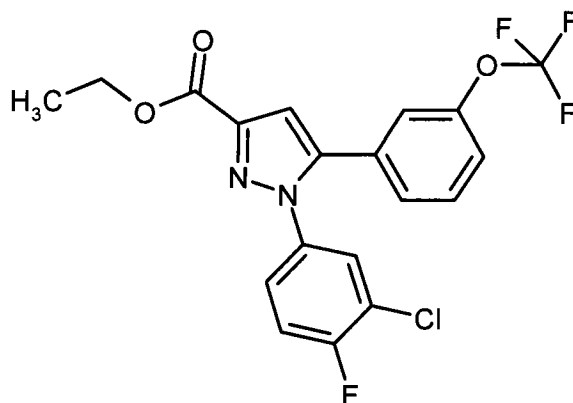
[0443] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) : δ = 7.76 (d, 1H), 7.61-7.56 (m, 3H), 7.50 (t, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.34-7.30 (m, 1H), 4.35 (q, 2H), 1.33 (t, 3H).

[0444] LC-MS (方法 1) : R_t = 3.05min ; MS (ESIpos) : m/z = 413 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0445] 实施例 28A

[0446] 1-(3-氯-4-氟苯基)-5-[3-(三氟甲氧基)苯基]-1H-吡唑-3-甲酸乙酯

[0447]



[0448] 以类似于合成实施例 21A 的化合物的方式,从实施例 6A 的化合物起始制备标题化合物。获得 3.50g (66%理论值) 标题化合物。

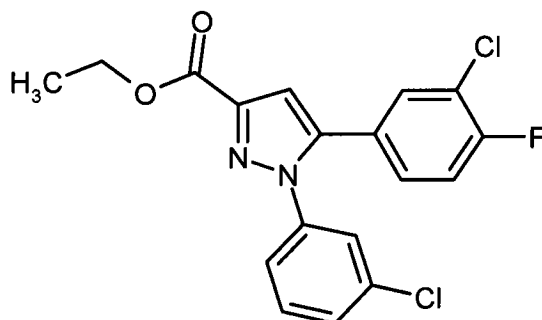
[0449] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) : δ = 7.74 (dd, 1H), 7.59-7.51 (m, 2H), 7.44-7.35 (m, 3H), 7.28 (s, 1H), 7.21 (s, 1H), 4.35 (q, 2H), 1.32 (t, 3H).

[0450] LC-MS (方法 1) : R_t = 3.04min ; MS (ESIpos) : m/z = 429 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0451] 实施例 29A

[0452] 5-(3-氯-4-氟苯基)-1-(3-氯苯基)-1H-吡唑-3-甲酸乙酯

[0453]



[0454] 以类似于合成实施例 21A 的化合物的方式,从实施例 5A 的化合物和 3-氯苯基胍盐酸盐起始制备标题化合物。获得 5.67g 标题化合物。

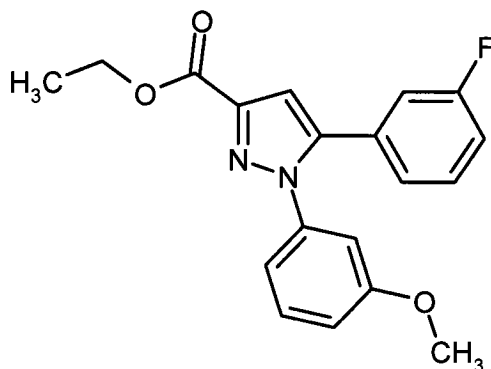
[0455] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) : δ = 7.64 (dd, 1H), 7.58-7.54 (m, 2H), 7.51-7.42 (m, 2H), 7.29-7.21 (m, 3H), 4.34 (q, 2H), 1.32 (t, 3H).

[0456] LC-MS (方法 5) : R_t = 1.50min ; MS (ESIpos) : m/z = 379 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0457] 实施例 30A

[0458] 5-(3-氟苯基)-1-(3-甲氧基苯基)-1H-吡唑-3-甲酸乙酯

[0459]



[0460] 以类似于合成实施例 21A 化合物的方式,从实施例 8A 的化合物和 3-甲氧基苯基肼盐酸盐起始制备标题化合物。获得 30.4g (62%理论值) 标题化合物。

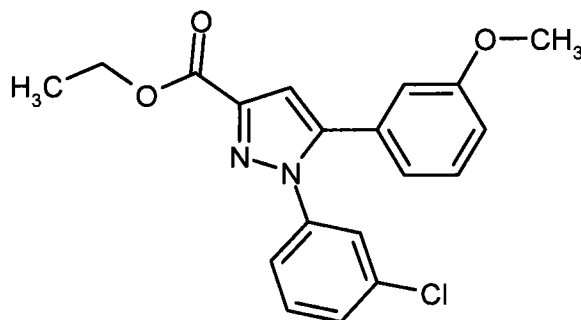
[0461] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) : δ = 7.44-7.33 (m, 2H), 7.24 (dd, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.17 (dt, 1H), 7.08 (d, 1H), 7.04 (dd, 1H), 6.95 (t, 1H), 6.86 (dd, 1H), 4.34 (q, 2H), 3.73 (s, 3H), 1.32 (t, 3H).

[0462] LC-MS (方法 1) : R_t = 2.78min ; MS (ESIpos) : m/z = 341 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0463] 实施例 31A

[0464] 1-(3-氯苯基)-5-(3-甲氧基苯基)-1H-吡唑-3-甲酸乙酯

[0465]



[0466] 以类似于合成实施例 21A 化合物的方式,从实施例 10A 的化合物和 3-氯苯基肼盐酸盐起始制备标题化合物,通过制备 HPLC (RP18 柱;流动相:乙腈/水梯度) 进行纯化。获得 1.60g 标题化合物。

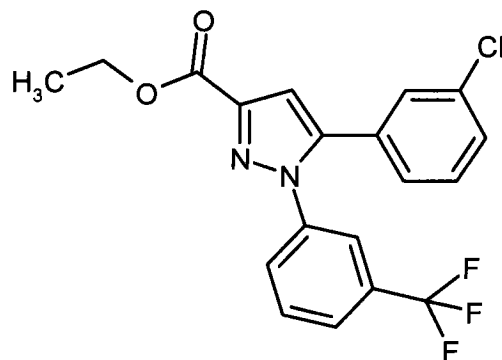
[0467] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) : δ = 7.57-7.51 (m, 2H), 7.47 (t, 1H), 7.31-7.25 (m, 2H), 7.17 (s, 1H), 6.96 (dd, 1H), 6.89 (s, 1H), 6.80 (d, 1H), 4.34 (q, 2H), 3.69 (s, 3H), 1.32 (t, 3H).

[0468] LC-MS (方法 3) : R_t = 2.68min ; MS (ESIpos) : m/z = 357 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0469] 实施例 32A

[0470] 5-(3-氯苯基)-1-[3-(三氟甲基)苯基]-1H-吡唑-3-甲酸乙酯

[0471]



[0472] 以类似于合成实施例 21A 的化合物的方式,从实施例 3A 的化合物和 3-(三氟甲基)苯基胼盐酸盐起始制备标题化合物,通过制备 HPLC(RP18 柱;流动相:乙腈/水梯度)进行纯化。获得 2.00g(42%理论值)标题化合物。

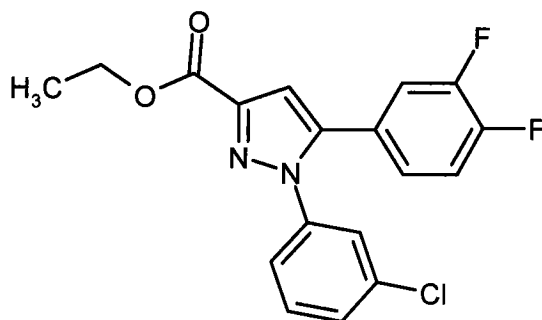
[0473] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6): δ = 7.85(d, 1H), 7.75(s, 1H), 7.71(t, 1H), 7.64(d, 1H), 7.50-7.43(m, 2H), 7.40(t, 1H), 7.27(s, 1H), 7.20(d, 1H), 4.35(q, 2H), 1.33(t, 3H).

[0474] LC-MS(方法 1): R_t = 3.09min; MS(ESIpos): m/z = 395 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0475] 实施例 33A

[0476] 1-(3-氯苯基)-5-(3,4-二氟苯基)-1H-吡唑-3-甲酸乙酯

[0477]



[0478] 以类似于合成实施例 21A 的化合物的方式,从实施例 11A 的化合物和 3-氯苯基胼盐酸盐起始制备标题化合物。获得 2.83g(49%理论值)标题化合物。

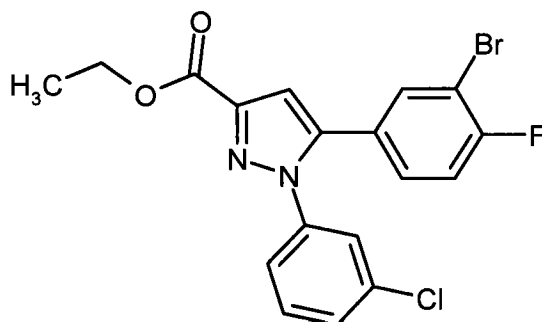
[0479] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6): δ = 7.58-7.43(m, 5H), 7.28-7.24(m, 1H), 7.22(s, 1H), 7.11-7.06(m, 1H), 4.34(q, 2H), 1.32(t, 3H).

[0480] LC-MS(方法 3): R_t = 2.72min; MS(ESIpos): m/z = 363 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0481] 实施例 34A

[0482] 5-(3-溴-4-氟苯基)-1-(3-氯苯基)-1H-吡唑-3-甲酸乙酯

[0483]



[0484] 以类似于合成实施例 21A 的化合物的方式,从实施例 12A 的化合物和 3-氯苯基胼

盐酸盐起始制备标题化合物。获得 3.68g 标题化合物。

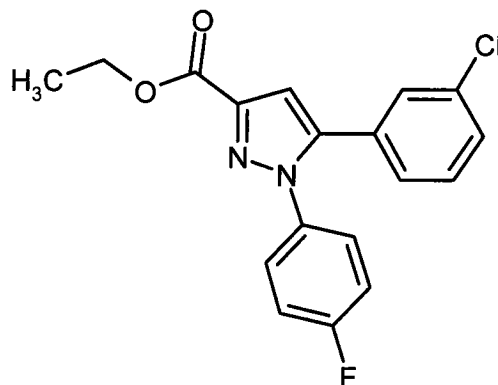
[0485] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) : δ = 7.74 (dd, 1H), 7.58-7.54 (m, 2H), 7.48 (t, 1H), 7.41 (t, 1H), 7.30-7.23 (m, 3H), 4.34 (q, 2H), 1.32 (t, 3H).

[0486] LC-MS (方法 1) : R_t = 3.03min ; MS (ESIpos) : m/z = 423 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0487] 实施例 35A

[0488] 5-(3-氯苯基)-1-(4-氟苯基)-1H-吡唑-3-甲酸乙酯

[0489]



[0490] 将 45.0g (155mmol) 的实施例 3A 化合物提供在 400ml 的乙醇中, 加入 34.4g (211mmol) 的 4-氟苯基胍盐酸盐, 并将混合物在室温搅拌过夜。浓缩反应混合物, 并将残余物吸收在 400ml 的浓乙酸中, 并在回流下加热 2 小时。浓缩反应混合物, 并将残余物吸收在二氯甲烷中, 用饱和的碳酸氢钠水溶液和水洗涤, 通过硫酸钠干燥并浓缩。将残余物在二乙醚中, 在回流下搅拌, 并将沉淀物通过吸滤进行收集。浓缩母液, 将所述残余物用环己烷搅拌, 并将沉淀物通过吸滤收集。共获得 23g (43% 理论值) 标题化合物。

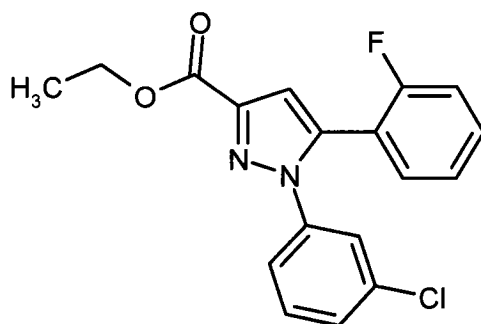
[0491] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) : δ = 7.47-7.39 (m, 4H), 7.39-7.30 (m, 3H), 7.23 (s, 1H), 7.16 (dt, 1H), 4.34 (q, 2H), 1.32 (t, 3H).

[0492] LC-MS (方法 1) : R_t = 2.89min ; MS (ESIpos) : m/z = 345 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0493] 实施例 36A

[0494] 1-(3-氯苯基)-5-(2-氟苯基)-1H-吡唑-3-甲酸乙酯

[0495]



[0496] 以类似于合成实施例 21A 化合物的方式, 从实施例 13A 的化合物和 3-氯苯基胍盐酸盐起始制备标题化合物。获得 2.34g (73% 理论值) 标题化合物。

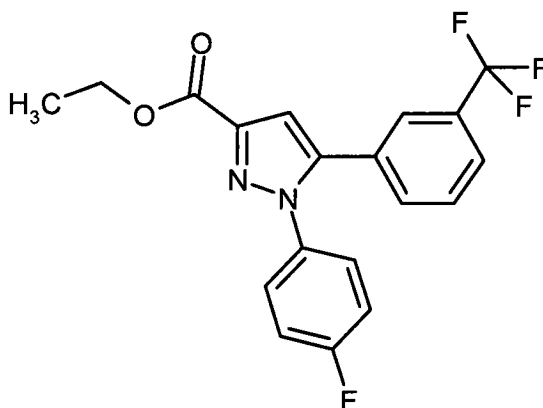
[0497] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) : δ = 7.56-7.41 (m, 5H), 7.33-7.21 (m, 3H), 7.16 (s, 1H), 4.35 (q, 2H), 1.33 (t, 3H).

[0498] LC-MS (方法 1) : R_t = 2.85min ; MS (ESIpos) : m/z = 345 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0499] 实施例 37A

[0500] 1-(4-氟苯基)-5-[3-(三氟甲基)苯基]-1H-吡唑-3-甲酸乙酯

[0501]



[0502] 以类似于合成实施例 21A 化合物的方式,从实施例 9A 的化合物和 4-氟苯基胍盐酸盐起始制备标题化合物。获得 4.63g(99%理论值)标题化合物。

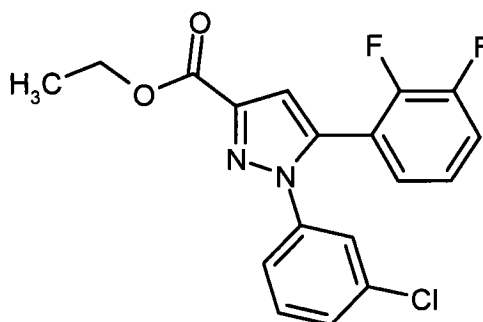
[0503] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6): δ = 7.74(d, 1H), 7.64-7.54(m, 3H), 7.47-7.41(m, 2H), 7.37-7.30(m, 3H), 4.34(q, 2H), 1.32(t, 3H).

[0504] LC-MS(方法 4): R_t = 4.10min; MS(ESIpos): m/z = 379 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0505] 实施例 38A

[0506] 1-(3-氯苯基)-5-(2,3-二氟苯基)-1H-吡唑-3-甲酸乙酯

[0507]



[0508] 以类似于合成实施例 21A 的化合物的方式,从实施例 14A 的化合物和 3-氯苯基胍盐酸盐起始制备标题化合物。获得 240mg(37%理论值)标题化合物。

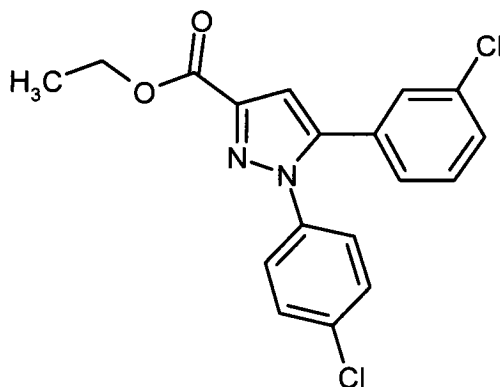
[0509] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3): δ = 7.46(t, 1H), 7.36-7.31(m, 1H), 7.28-7.18(m, 2H), 7.14-7.06(m, 3H), 7.00-6.94(m, 1H), 4.47(q, 2H), 1.43(t, 3H).

[0510] LC-MS(方法 1): R_t = 2.91min; MS(ESIpos): m/z = 363 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0511] 实施例 39A

[0512] 5-(3-氯苯基)-1-(4-氯苯基)-1H-吡唑-3-甲酸乙酯

[0513]



[0514] 以类似于合成实施例 21A 的化合物的方式,从实施例 3A 的化合物和 4-氯苯基胍盐酸盐起始制备标题化合物。在通过在甲醇中搅拌再次纯化后,通过吸滤收集沉淀物,并在高真空下干燥。获得 26.8g(57%理论值)标题化合物。

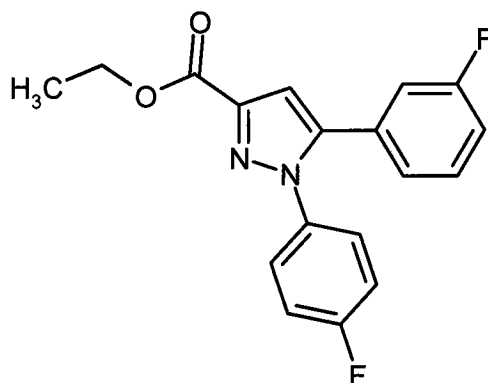
[0515] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) : δ = 7.58-7.53 (m, 2H), 7.49-7.43 (m, 2H), 7.42-7.36 (m, 3H), 7.24 (s, 1H), 7.19-7.14 (m, 1H), 4.34 (q, 2H), 1.32 (t, 3H).

[0516] LC-MS(方法 1) : R_t = 3.07min ; MS(ESIpos) : m/z = 361 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0517] 实施例 40A

[0518] 5-(3-氟苯基)-1-(4-氟苯基)-1H-吡唑-3-甲酸乙酯

[0519]



[0520] 以类似于合成实施例 21A 的化合物的方式,从实施例 8A 的化合物和 4-氟苯基胍盐酸盐起始制备标题化合物。获得 23.0g(44%理论值)标题化合物。

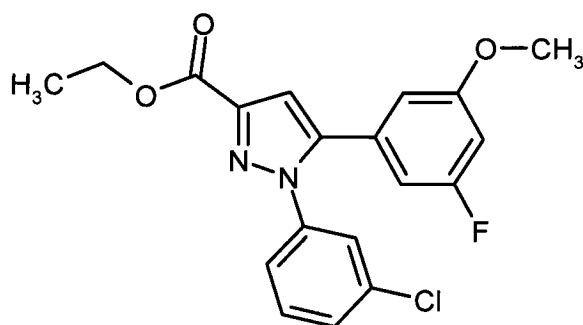
[0521] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) : δ = 7.46-7.37 (m, 3H), 7.37-7.29 (m, 2H), 7.26-7.16 (m, 3H), 7.05 (d, 1H), 4.34 (q, 2H), 1.32 (t, 3H).

[0522] LC-MS(方法 1) : R_t = 2.76min ; MS(ESIpos) : m/z = 329 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0523] 实施例 41A

[0524] 1-(3-氯苯基)-5-(3-氟-5-甲氧基苯基)-1H-吡唑-3-甲酸乙酯

[0525]



[0526] 以类似于合成实施例 21A 的化合物的方式,从实施例 15A 的化合物和 3-氯苯基胍盐酸盐起始制备标题化合物。获得 2.20g 具有 68%纯度的标题化合物。

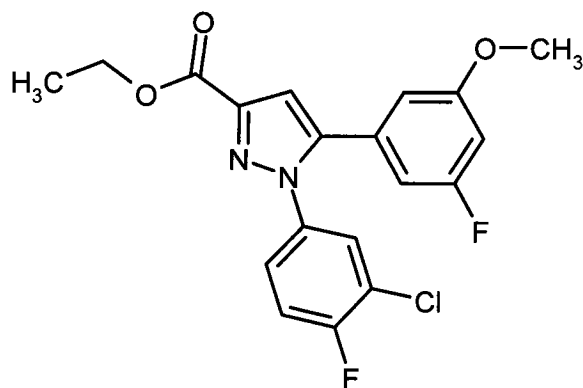
[0527] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) : δ = 7.59-7.55 (m, 2H), 7.50 (t, 1H), 7.31-7.27 (m, 1H), 7.24 (s, 1H), 6.89 (dt, 1H), 6.74-6.69 (m, 2H), 4.34 (q, 2H), 3.70 (s, 3H), 1.32 (t, 3H).

[0528] LC-MS (方法 1) : R_t = 2.80min ; MS (ESIpos) : m/z = 375 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0529] 实施例 42A

[0530] 1-(3-氯-4-氟苯基)-5-(3-氟-5-甲氧基苯基)-1H-吡唑-3-甲酸乙酯

[0531]



[0532] 以类似于合成实施例 21A 的化合物的方式,从实施例 15A 的化合物和 3-氯-4-氟苯基胍盐酸盐起始制备标题化合物。获得 2.36g 具有 82%纯度的标题化合物。

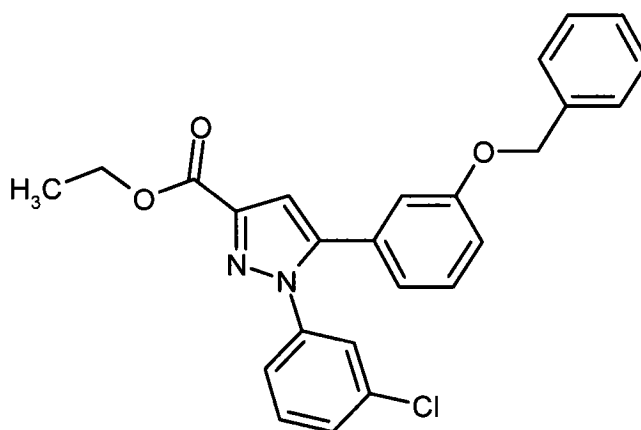
[0533] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) : δ = 7.77 (dd, 1H), 7.54 (t, 1H), 7.36 (ddd, 1H), 7.24 (s, 1H), 6.89 (dt, 1H), 6.75-6.70 (m, 2H), 4.34 (q, 2H), 3.71 (s, 3H), 1.32 (t, 3H).

[0534] LC-MS (方法 1) : R_t = 2.82min ; MS (ESIpos) : m/z = 393 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0535] 实施例 43A

[0536] 5-[3-(苄氧基)苯基]-1-(3-氯苯基)-1H-吡唑-3-甲酸乙酯

[0537]



[0538] 以类似于合成实施例 21A 的化合物的方式,从实施例 16A 的化合物和 3-氯苯基肼盐酸盐起始制备标题化合物。获得 14.1g 标题化合物。

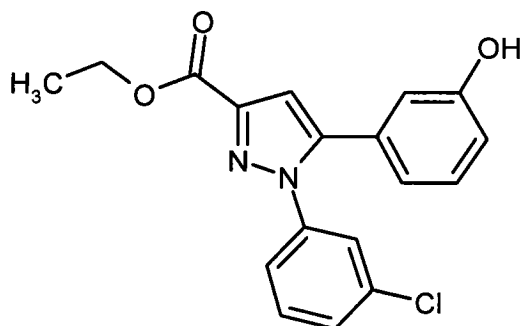
[0539] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) : δ = 7.56-7.44 (m, 3H), 7.40-7.24 (m, 7H), 7.16 (s, 1H), 7.04 (dd, 1H), 7.01-6.98 (m, 1H), 6.80 (d, 1H), 5.05 (s, 2H), 4.34 (q, 2H), 1.32 (t, 3H).

[0540] LC-MS (方法 3) : R_t = 3.03min ;MS (ESIpos) : m/z = 433 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0541] 实施例 44A

[0542] 1-(3-氯苯基)-5-(3-羟基苯基)-1H-吡唑-3-甲酸乙酯

[0543]



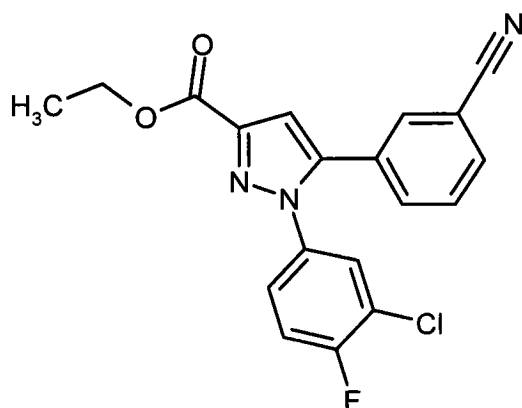
[0544] 将 19.1g (44.1mmol) 实施例 43A 的化合物提供在 367ml 的浓乙酸中,加入 23.5g (11.0mmol) 的披钨活性炭 (5%),并将所述混合物在室温,在氢气氛下搅拌过夜。随后过滤反应混合物,浓缩滤液,将残余物吸收在二氯甲烷中并用碳酸氢钠水溶液洗涤,将有机相通过硫酸钠干燥,并浓缩。获得 12.7g 具有 63% 纯度 (53% 理论值) 的标题化合物。

[0545] LC-MS (方法 1) : R_t = 2.41min ;MS (ESIpos) : m/z = 343 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0546] 实施例 45A

[0547] 1-(3-氯-4-氟苯基)-5-(3-氰基苯基)-1H-吡唑-3-甲酸乙酯

[0548]



[0549] 以类似于合成实施例 21A 的化合物的方式,从实施例 4A 的化合物起始制备标题化合物。获得 0.50g(80%理论值)标题化合物。

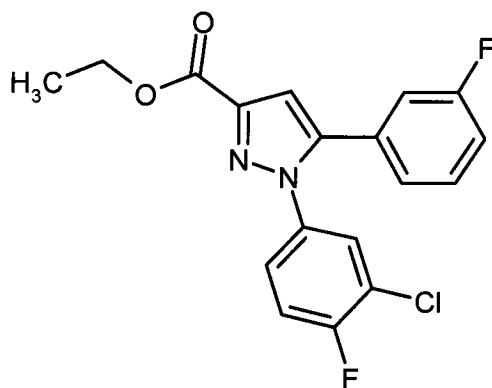
[0550] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6): δ = 7.94-7.91(m, 1H), 7.87(dt, 1H), 7.77(dd, 1H), 7.61-7.49(m, 3H), 7.35(ddd, 1H), 7.31(s, 1H), 4.35(q, 2H), 1.32(t, 3H).

[0551] LC-MS(方法 1): R_t = 2.61min; MS(ESIpos): m/z = 370 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0552] 实施例 46A

[0553] 1-(3-氯-4-氟苯基)-5-(3-氟苯基)-1H-吡唑-3-甲酸乙酯

[0554]



[0555] 以类似于合成实施例 21A 的化合物的方式,从实施例 8A 的化合物起始制备标题化合物。获得 0.60g(93%理论值)标题化合物。

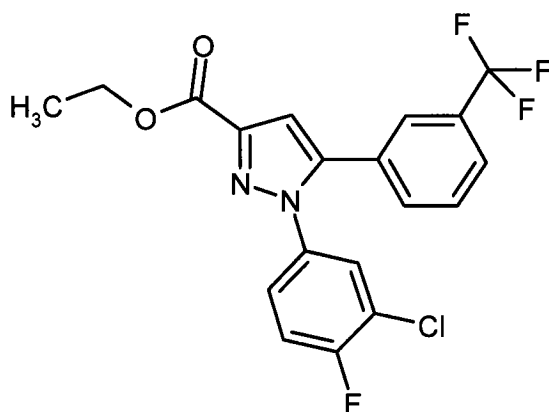
[0556] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6): δ = 7.75(dd, 1H), 7.53(t, 1H), 7.47-7.39(m, 1H), 7.35(ddd, 1H), 7.29-7.22(m, 3H), 7.09-7.05(m, 1H), 4.34(q, 2H), 1.32(t, 3H).

[0557] LC-MS(方法 1): R_t = 2.77min; MS(ESIpos): m/z = 363 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0558] 实施例 47A

[0559] 1-(3-氯-4-氟苯基)-5-[3-(三氟甲基)苯基]-1H-吡唑-3-甲酸乙酯

[0560]



[0561] 以类似于合成实施例 21A 的化合物的方式,从实施例 9A 的化合物起始制备标题化合物。获得 5.10g(100%理论值)标题化合物。

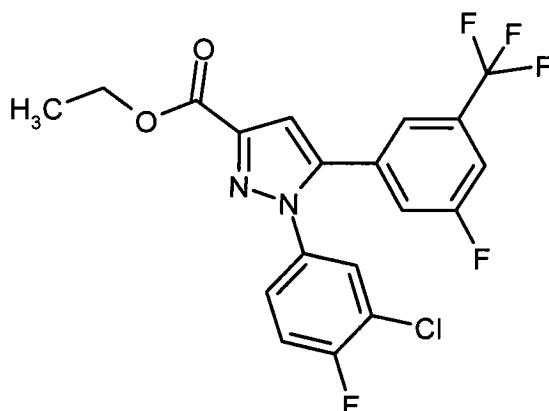
[0562] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6): δ = 7.80-7.74(m, 2H), 7.72-7.50(m, 4H), 7.37(ddd, 1H), 7.33(s, 1H), 4.35(q, 2H), 1.33(t, 3H).

[0563] LC-MS(方法 3): R_t = 2.87min; MS(ESIpos): m/z = 413[M+H] $^+$.

[0564] 实施例 48A

[0565] 1-(3-氯-4-氟苯基)-5-[3-氟-5-(三氟甲基)苯基]-1H-吡唑-3-甲酸乙酯

[0566]



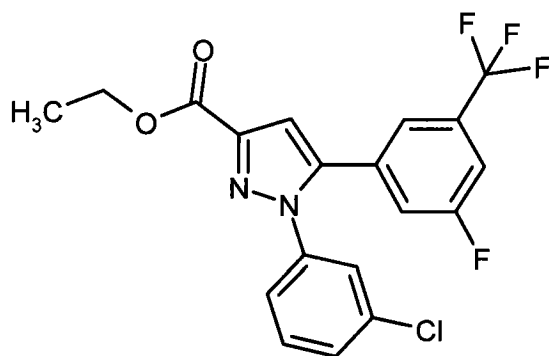
[0567] 以类似于合成实施例 21A 的化合物的方式,从实施例 17A 的化合物起始制备标题化合物。获得 2.43g 具有 36%纯度的标题化合物。

[0568] LC-MS(方法 1): R_t = 2.95min; MS(ESIpos): m/z = 431[M+H] $^+$.

[0569] 实施例 49A

[0570] 1-(3-氯苯基)-5-[3-氟-5-(三氟甲基)苯基]-1H-吡唑-3-甲酸乙酯

[0571]



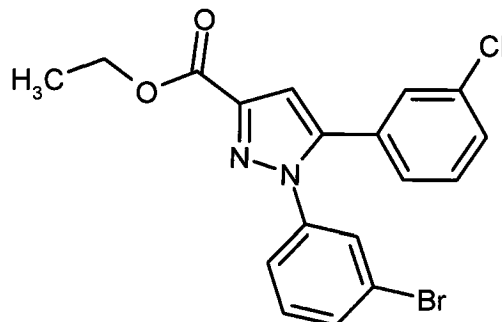
[0572] 以类似于合成实施例 21A 的化合物的方式,从实施例 17A 的化合物和 3-氯苯基肼盐酸盐起始制备标题化合物。获得 2.08g 标题化合物。

[0573] LC-MS(方法 5): $R_t = 1.52\text{min}$;MS(ESIpos): $m/z = 413[M+H]^+$ 。

[0574] 实施例 50A

[0575] 1-(3-溴苯基)-5-(3-氯苯基)-1H-吡唑-3-甲酸乙酯

[0576]



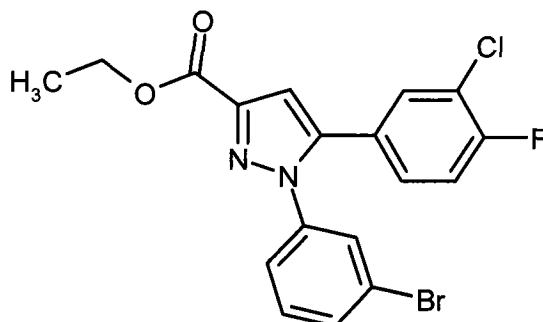
[0577] 以类似于合成实施例 21A 的化合物的方式,从实施例 3A 的化合物和 3-溴苯基肼盐酸盐起始制备标题化合物。获得 2.50g 具有 70%纯度(67%理论值)的标题化合物。

[0578] LC-MS(方法 1): $R_t = 2.93\text{min}$;MS(ESIpos): $m/z = 405[M+H]^+$ 。

[0579] 实施例 51A

[0580] 1-(3-溴苯基)-5-(3-氯-4-氟苯基)-1H-吡唑-3-甲酸乙酯

[0581]



[0582] 以类似于合成实施例 21A 的化合物的方式,从实施例 1A 的化合物和 3-溴苯基肼盐酸盐起始制备标题化合物。获得 689mg 具有 76%纯度(77%理论值)的标题化合物。

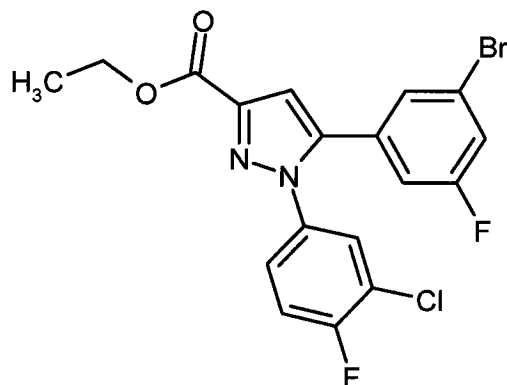
[0583] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): $\delta = 7.73\text{--}7.69(\text{m}, 2\text{H}), 7.52(\text{dt}, 1\text{H}), 7.43(\text{t}, 1\text{H}), 7.35\text{--}7.30(\text{m}, 2\text{H}), 7.25(\text{s}, 1\text{H}), 7.18(\text{dt}, 1\text{H}), 4.35(\text{q}, 2\text{H}), 1.32(\text{t}, 3\text{H})$ 。

[0584] LC-MS(方法 7): $R_t = 2.55\text{min}$;MS(ESIpos): $m/z = 423[M+H]^+$ 。

[0585] 实施例 52A

[0586] 5-(3-溴-5-氟苯基)-1-(3-氯-4-氟苯基)-1H-吡唑-3-甲酸乙酯

[0587]



[0588] 以类似于合成实施例 21A 的化合物的方式,从实施例 18A 的化合物起始制备标题化合物。获得 3.87g(89%理论值)标题化合物。

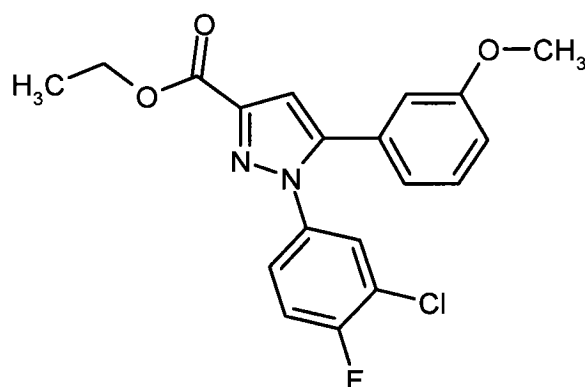
[0589] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ = 7.80(dd, 1H), 7.63(dt, 1H), 7.55(t, 1H), 7.41-7.35(m, 2H), 7.31(s, 1H), 7.24-7.20(m, 1H), 4.34(q, 2H), 1.32(t, 3H).

[0590] LC-MS(方法 1): R_t = 2.98min; MS(ESIpos): m/z = 441[M+H] $^+$.

[0591] 实施例 53A

[0592] 1-(3-氯-4-氟苯基)-5-(3-甲氧基苯基)-1H-吡唑-3-甲酸乙酯

[0593]



[0594] 以类似于合成实施例 21A 的化合物的方式,从实施例 10A 的化合物起始制备标题化合物。获得 0.60g(97%理论值)标题化合物。

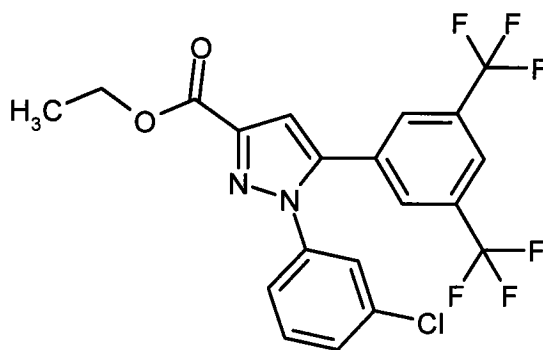
[0595] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ = 7.74(dd, 1H), 7.52(t, 1H), 7.34(ddd, 1H), 7.29(t, 1H), 7.17(s, 1H), 6.96(dd, 1H), 6.91(t, 1H), 6.79(d, 1H), 4.34(q, 2H), 3.71(s, 3H), 1.32(t, 3H).

[0596] LC-MS(方法 1): R_t = 2.77min; MS(ESIpos): m/z = 375[M+H] $^+$.

[0597] 实施例 54A

[0598] 5-[3,5-双(三氟甲基)苯基]-1-(3-氯苯基)-1H-吡唑-3-甲酸乙酯

[0599]



[0600] 以类似于合成实施例 21A 的化合物的方式,从实施例 19A 的化合物和 3-氯苯基胼盐酸盐起始制备标题化合物。获得 2.42g(62%理论值)标题化合物。

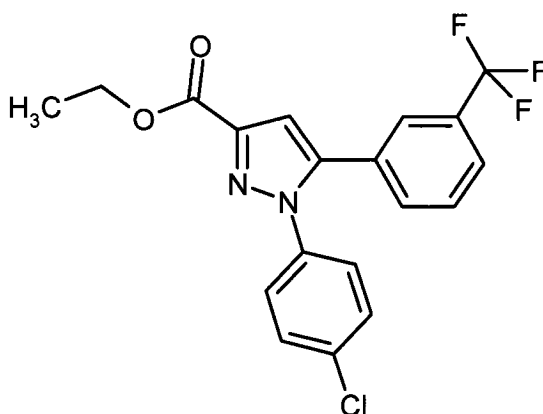
[0601] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) : δ = 8.15(s, 1H), 7.96(s, 2H), 7.63-7.57(m, 2H), 7.55(s, 1H), 7.50(t, 1H), 7.34(d, 1H), 4.36(q, 2H), 1.33(t, 3H).

[0602] LC-MS(方法 1) : R_t = 3.16min ; MS(ESIpos) : m/z = 463[M+H] $^+$.

[0603] 实施例 55A

[0604] 1-(4-氯苯基)-5-[3-(三氟甲基)苯基]-1H-吡唑-3-甲酸乙酯

[0605]



[0606] 以类似于合成实施例 21A 的化合物的方式,从实施例 9A 的化合物和 4-氯苯基胼盐酸盐起始制备标题化合物。获得 4.78g(98%理论值)标题化合物。

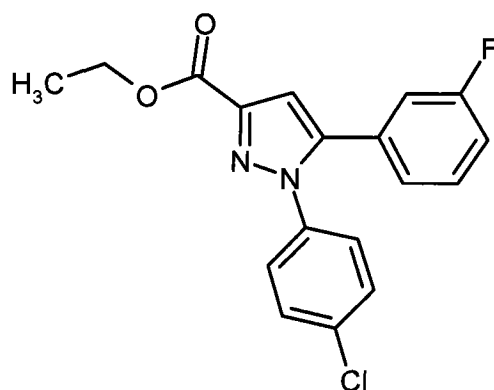
[0607] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) : δ = 7.76(d, 1H), 7.67-7.59(m, 2H), 7.58-7.53(m, 3H), 7.43-7.38(m, 2H), 7.33(s, 1H), 4.35(q, 2H), 1.33(t, 3H).

[0608] LC-MS(方法 6) : R_t = 4.11min ; MS(ESIpos) : m/z = 395[M+H] $^+$.

[0609] 实施例 56A

[0610] 1-(4-氯苯基)-5-(3-氟苯基)-1H-吡唑-3-甲酸乙酯

[0611]



[0612] 以类似于合成实施例 21A 的化合物的方式,从实施例 8A 的化合物和 4-氯苯基肼盐酸盐起始制备标题化合物。获得 43.4g (87% 理论值) 标题化合物。

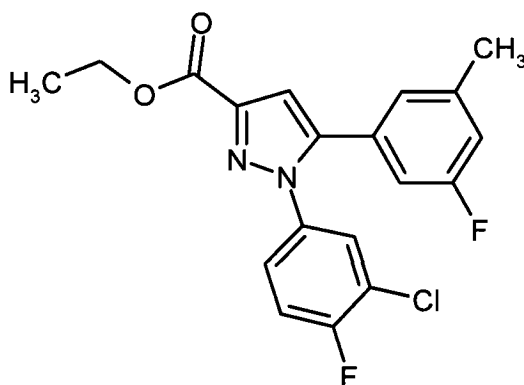
[0613] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) : δ = 7.58-7.53 (m, 2H), 7.46-7.36 (m, 3H), 7.28-7.19 (m, 3H), 7.06 (d, 1H), 4.34 (q, 2H), 1.32 (t, 3H).

[0614] LC-MS (方法 6) : R_t = 3.93min ; MS (ESIpos) : m/z = 345 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0615] 实施例 57A

[0616] 1-(3-氯-4-(3-氟-5-甲基苯基)-1H-吡唑-5-基)-3-甲酸乙酯

[0617]



[0618] 以类似于合成实施例 21A 的化合物的方式,从实施例 20A 的化合物起始制备标题化合物。获得 2.79g 具有 78% 纯度的标题化合物。

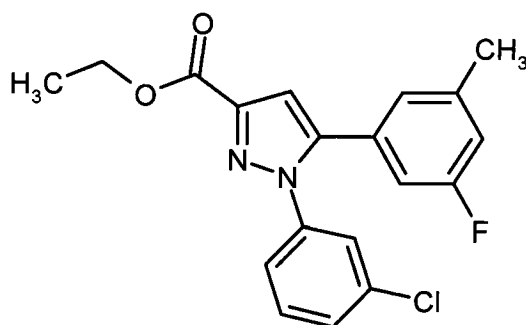
[0619] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) : δ = 7.75 (dd, 1H), 7.53 (t, 1H), 7.34 (ddd, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.10 (d, 1H), 7.01 (s, 1H), 6.91 (s, 1H), 4.34 (q, 2H), 2.27 (s, 3H), 1.32 (t, 3H).

[0620] LC-MS (方法 1) : R_t = 2.98min ; MS (ESIpos) : m/z = 377 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0621] 实施例 58A

[0622] 1-(3-氯苯基)-5-(3-氟-5-甲基苯基)-1H-吡唑-3-甲酸乙酯

[0623]



[0624] 以类似于合成实施例 21A 化合物的方式,从实施例 20A 的化合物和 3-氯苯基胍盐酸盐起始制备标题化合物。获得 1.75g 标题化合物。

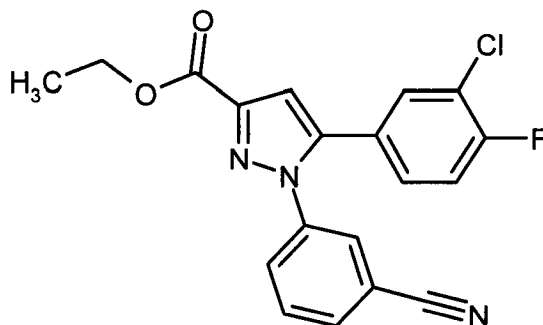
[0625] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) : δ = 7.58-7.53 (m, 2H), 7.48 (t, 1H), 7.29-7.25 (m, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.12-7.07 (m, 1H), 7.01 (s, 1H), 6.91-6.86 (m, 1H), 4.34 (q, 2H), 2.27 (s, 3H), 1.32 (t, 3H).

[0626] LC-MS (方法 1) : R_t = 2.97min ; MS (ESIpos) : m/z = 359 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0627] 实施例 59A

[0628] 5-(3-氯-4-氟苯基)-1-(3-氰基苯基)-1H-吡唑-3-甲酸乙酯

[0629]



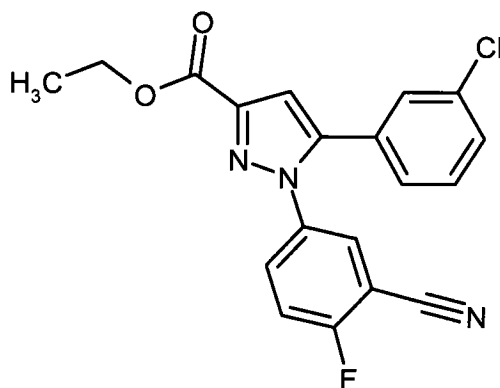
[0630] 将 100mg (0.236mmol) 的实施例 51A 化合物提供在 1ml 的 1-甲基-2-吡咯烷酮中,加入 55.4mg (0.472mmol) 的氰化锌和 27.3mg (0.024mmol) 的四(三苯膦)钯(0),并将混合物在微波照射下,在密闭玻璃容器中在 200℃ 加热 30 分钟。随后将反应混合物通过硅藻土过滤,并用甲醇洗脱,用 1N 盐酸水溶液使滤液成为弱酸性,并浓缩,将所述残余物通过制备 HPLC (RP18 柱;流动相:乙腈/水梯度) 进行纯化。获得 33mg (34% 理论值) 标题化合物。

[0631] LC-MS (方法 1) : R_t = 2.72min ; MS (ESIpos) : m/z = 370 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0632] 实施例 60A

[0633] 5-(3-氯苯基)-1-(3-氰基-4-氟苯基)-1H-吡唑-3-甲酸乙酯

[0634]



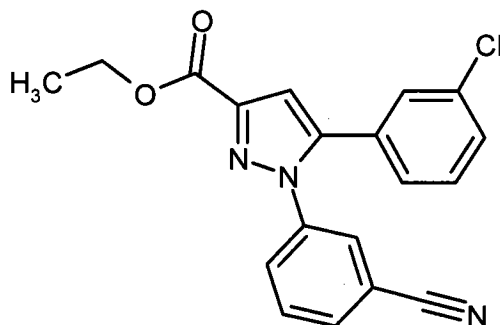
[0635] 以类似于合成实施例 21A 的化合物的方式,从实施例 3A 的化合物和 3-氰基-4-氟苯基胍盐酸盐起始制备标题化合物。获得 0.76g 具有 46% 纯度 (23% 理论值) 的标题化合物。

[0636] LC-MS (方法 7) : R_t = 2.29min ; MS (ESIpos) : m/z = 370 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0637] 实施例 61A

[0638] 5-(3-氯苯基)-1-(3-氰基苯基)-1H-吡唑-3-甲酸乙酯

[0639]



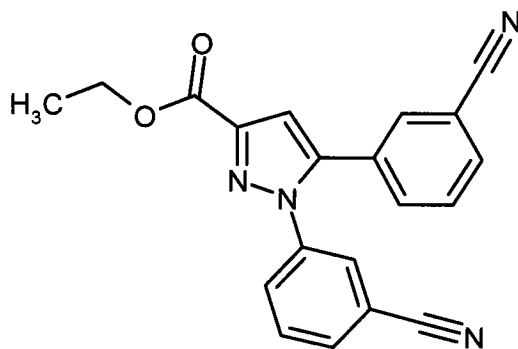
[0640] 以类似于合成实施例 21A 化合物的方式,从实施例 3A 的化合物和 3-氰基苯基胍盐酸盐起始制备标题化合物。获得 540mg 具有 69%纯度(25%理论值)的标题化合物。

[0641] LC-MS(方法 7): $R_t = 2.24\text{min}$;MS(ESIpos): $m/z = 352[M+H]^+$ 。

[0642] 实施例 62A

[0643] 1,5-双(3-氰基苯基)-1H-吡唑-3-甲酸乙酯

[0644]



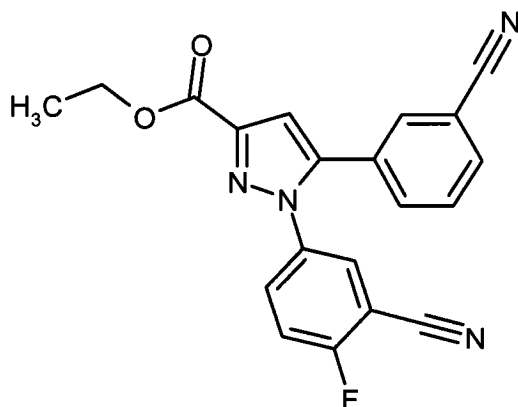
[0645] 以类似于合成实施例 21A 的化合物的方式,从实施例 4A 的化合物和 3-氰基苯基胍盐酸盐起始制备标题化合物。获得 440mg 具有 26%纯度的标题化合物。

[0646] LC-MS(方法 7): $R_t = 1.95\text{min}$;MS(ESIpos): $m/z = 343[M+H]^+$ 。

[0647] 实施例 63A

[0648] 1-(3-氰基-4-氟苯基)-5-(3-氰基苯基)-1H-吡唑-3-甲酸乙酯

[0649]



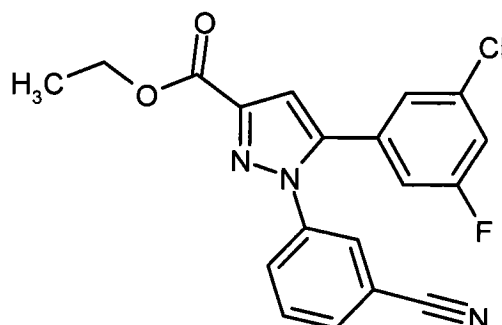
[0650] 以类似于合成实施例 21A 的化合物的方式,从实施例 4A 的化合物和 3-氰基-4-氟苯基胍盐酸盐起始制备标题化合物。获得 510mg 具有 27%纯度的标题化合物。

[0651] LC-MS(方法 7): $R_t = 2.00\text{min}$;MS(ESIpos): $m/z = 361[M+H]^+$ 。

[0652] 实施例 64A

[0653] 5-(3-氯-5-氟苯基)-1-(3-氰基苯基)-1H-吡唑-3-甲酸乙酯

[0654]



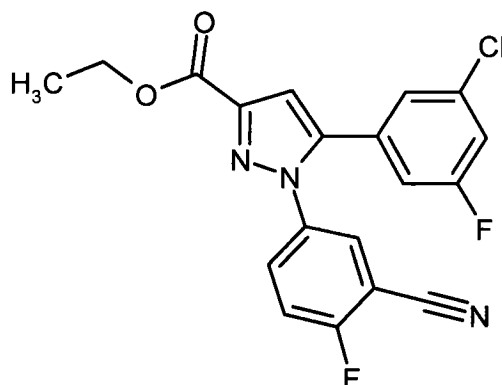
[0655] 以类似于合成实施例 21A 的化合物的方式,从实施例 1A 的化合物和 3-氰基苯基肼盐酸盐起始制备标题化合物。获得 1.96g 具有 55%纯度 (86%理论值) 的标题化合物。

[0656] LC-MS(方法 1): $R_t = 2.71\text{min}$;MS(ESIpos): $m/z = 370[M+H]^+$ 。

[0657] 实施例 65A

[0658] 5-(3-氯-5-氟苯基)-1-(3-氰基-4-氟苯基)-1H-吡唑-3-甲酸乙酯

[0659]



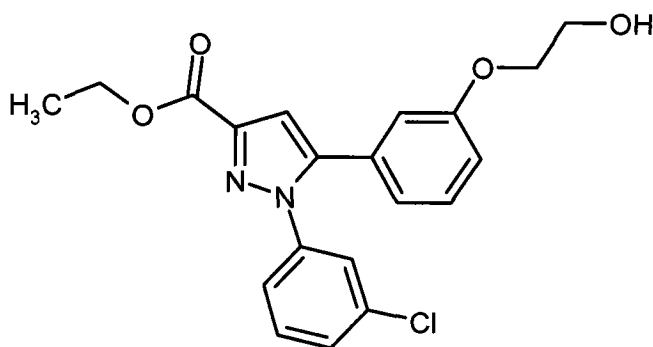
[0660] 以类似于合成实施例 21A 化合物的方式,从实施例 1A 的化合物和 3-氰基-4-氟苯基肼盐酸盐起始制备标题化合物。获得 2.66g 具有 49%纯度 (100%理论值) 的标题化合物。

[0661] LC-MS(方法 1): $R_t = 2.75\text{min}$;MS(ESIpos): $m/z = 388[M+H]^+$ 。

[0662] 实施例 66A

[0663] 1-(3-氯苯基)-5-[3-(2-羟基乙氧基)苯基]-1H-吡唑-3-甲酸乙酯

[0664]



[0665] 将 100mg (0.29mmol) 的实施例 44A 化合物提供在 2ml 的无水丙酮中,加入

44.4mg (0.32mmol) 的碳酸钾和 36.5mg (0.29mmol) 的 2-溴乙醇,并将所述混合物在回流下加热过夜。随后将反应混合物通过制备 HPLC(RP18 柱;流动相:乙腈/水梯度,加入 0.1% 甲酸)进行纯化,并获得 13.1mg 标题化合物。

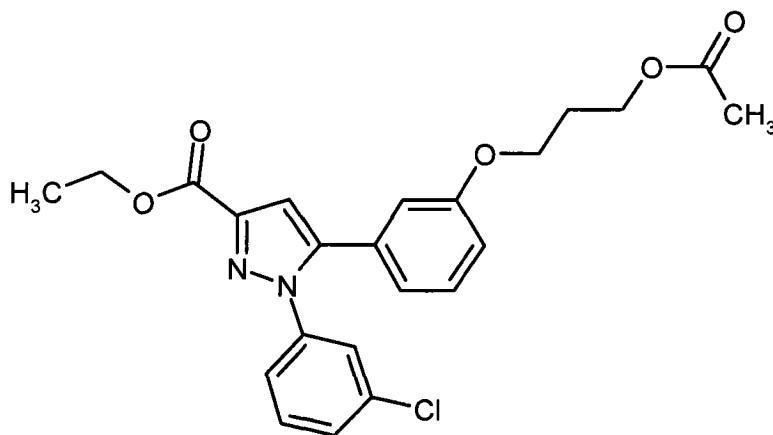
[0666] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ = 7.56-7.44 (m, 3H), 7.30-7.24 (m, 2H), 7.16 (s, 1H), 6.96 (dd, 1H), 6.91-6.89 (m, 1H), 6.78 (d, 1H), 4.85 (t, 1H), 4.34 (q, 2H), 3.91 (t, 2H), 3.66 (q, 2H), 1.32 (t, 3H).

[0667] LC-MS (方法 1): R_t = 2.35min; MS (ESIpos): m/z = 387 $[M+H]^+$.

[0668] 实施例 67A

[0669] 5-{3-[3-(乙酰氧基)丙氧基]苯基}-1-(3-氯苯基)-1H-吡唑-3-甲酸乙酯

[0670]



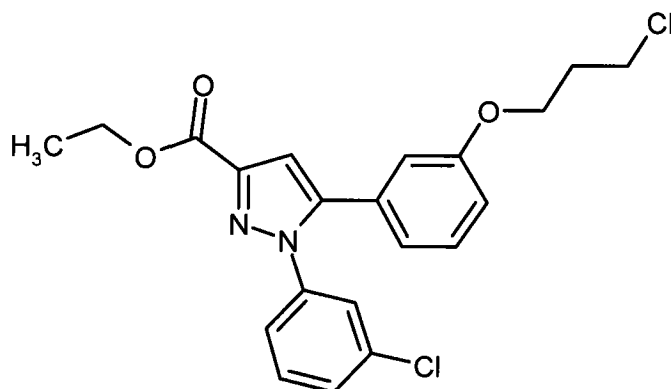
[0671] 将 100mg (0.292mmol) 的实施例 44A 的化合物提供在 1ml 的无水 DMF 中,加入 242mg (1.75mmol) 的碳酸钾和 158mg (0.875mmol) 的 1-乙酰氧基-3-溴丙烷,并将所述混合物在 90℃ 搅拌 4 小时。随后,将反应混合物通过制备 HPLC(RP18 柱;流动相:乙腈/水梯度,加入 0.1% 甲酸)进行纯化,获得 109mg (84% 理论值) 标题化合物。

[0672] LC-MS (方法 1): R_t = 2.79min; MS (ESIpos): m/z = 443 $[M+H]^+$.

[0673] 实施例 68A

[0674] 1-(3-氯苯基)-5-[3-(3-氯丙氧基)苯基]-1H-吡唑-3-甲酸乙酯

[0675]



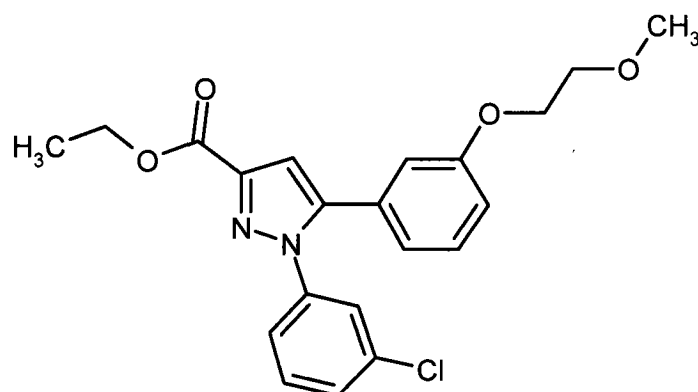
[0676] 将 100mg (0.292mmol) 的实施例 44A 化合物提供在 3ml 的无水 DMF 中,加入 76.6mg (0.554mmol) 的碳酸钾和 133mg (0.846mmol) 的 1-溴-3-氯丙烷,并将混合物在回流下加热 4 小时。随后将反应混合物通过制备 HPLC(RP18 柱;流动相:乙腈/水梯度,加入 0.1% 甲酸)纯化,获得 42mg 具有 49% 纯度 (17% 理论值) 的标题化合物。

[0677] LC-MS(方法7): $R_t = 2.53\text{min}$;MS(ESIpos): $m/z = 419[M+H]^+$.

[0678] 实施例 69A

[0679] 1-(3-氯苯基)-5-[3-(2-甲氧基乙氧基)苯基]-1H-吡唑-3-甲酸乙酯

[0680]



[0681] 将 100mg(0.292mmol) 的实施例 44A 化合物提供在 2ml 无水丙酮中,加入 44.4mg(0.321mmol) 的碳酸钾和 40.6mg(0.292mmol) 的 2-溴乙基甲醚,并将所述混合物在回流下加热过夜。随后将反应混合物通过制备 HPLC(RP18 柱;流动相:乙腈/水梯度,加入 0.1% 甲酸)纯化并获得 48mg(41%理论值)标题化合物。

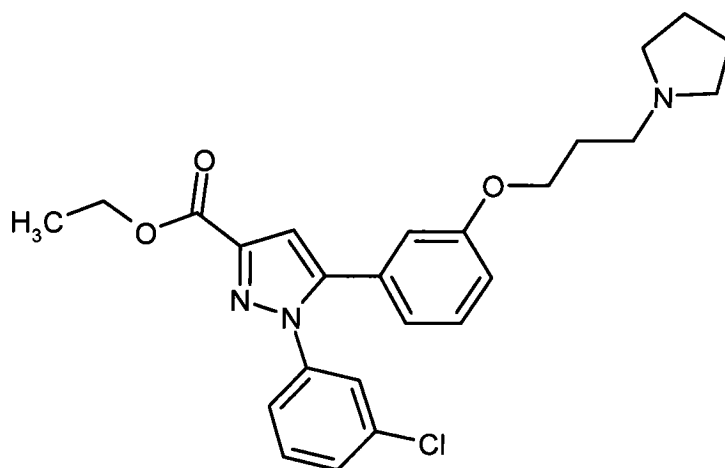
[0682] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6): $\delta = 7.56-7.44(\text{m}, 3\text{H}), 7.30-7.24(\text{m}, 2\text{H}), 7.17(\text{s}, 1\text{H}), 6.97(\text{dd}, 1\text{H}), 6.93-6.89(\text{m}, 1\text{H}), 6.79(\text{d}, 1\text{H}), 4.34(\text{q}, 2\text{H}), 4.05-4.00(\text{m}, 2\text{H}), 3.61-3.57(\text{m}, 2\text{H}), 3.28(\text{s}, 3\text{H}), 1.32(\text{t}, 3\text{H})$.

[0683] LC-MS(方法1): $R_t = 2.68\text{min}$;MS(ESIpos): $m/z = 401[M+H]^+$.

[0684] 实施例 70A

[0685] 1-(3-氯苯基)-5-[3-(3-吡咯烷-1-基丙氧基)苯基]-1H-吡唑-3-甲酸乙酯

[0686]



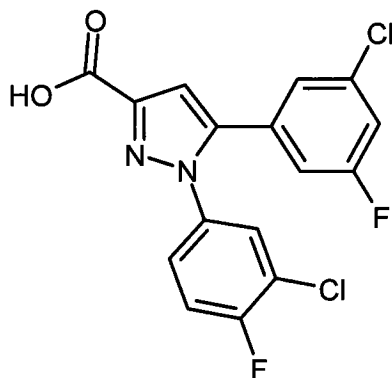
[0687] 将 41.5mg(0.10mmol) 的实施例 68A 化合物和 83 μl (0.99mmol) 的吡咯烷在 3ml 乙醇中,在 80℃ 搅拌过夜。随后将反应混合物通过制备 HPLC(RP18 柱;流动相:乙腈/水梯度)纯化。获得 18.3mg 标题化合物。

[0688] LC-MS(方法7): $R_t = 1.51\text{min}$;MS(ESIpos): $m/z = 454[M+H]^+$.

[0689] 实施例 71A

[0690] 1-(3-氯-4-氟苯基)-5-(3-氯-5-氟苯基)-1H-吡唑-3-甲酸

[0691]



[0692] 将 5.11g(12.9mmol) 的实施例 21A 化合物提供在 142ml 的四氢呋喃中,并且在室温,加入 3.08g(129mmol) 的氢氧化锂和 47ml 水。将混合物在室温搅拌过夜,并且随后加入 1N 盐酸水溶液直到 pH 为酸性,将所述混合物用乙酸乙酯提取,将有机相用水洗涤,通过硫酸钠干燥,过滤并浓缩。获得 4.51g(90%理论值) 标题化合物。

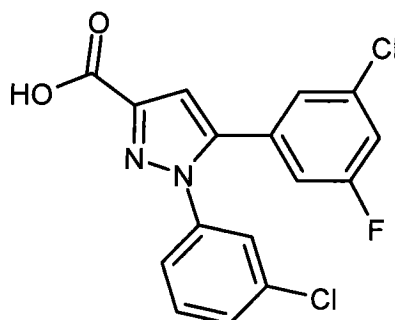
[0693] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) : δ = 13.2(s, 1H), 7.78(dd, 1H), 7.58-7.49(m, 2H), 7.36(ddd, 1H), 7.28-7.25(m, 1H), 7.24(s, 1H), 7.21-7.16(m, 1H).

[0694] LC-MS(方法 1) : R_t = 2.52min ; MS(ESIpos) : m/z = 369 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0695] 实施例 72A

[0696] 5-(3-氯-5-氟苯基)-1-(3-氯苯基)-1H-吡唑-3-甲酸

[0697]



[0698] 以类似于合成实施例 71A 的化合物的方式,从实施例 22A 的化合物起始制备标题化合物。获得 4.18g(78%理论值) 标题化合物。

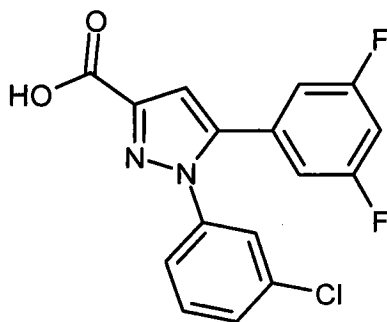
[0699] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) : δ = 13.1(s, 1H), 7.59-7.55(m, 2H), 7.54-7.45(m, 2H), 7.30-7.26(m, 1H), 7.26-7.23(m, 2H), 7.20-7.15(m, 1H).

[0700] LC-MS(方法 1) : R_t = 2.49min ; MS(ESIpos) : m/z = 351 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0701] 实施例 73A

[0702] 1-(3-氯苯基)-5-(3,5-二氟苯基)-1H-吡唑-3-甲酸

[0703]



[0704] 将 2.50g (6.89mmol) 的实施例 23A 的化合物提供在 62ml 的 1,4-二噁烷和水的 2 : 1 混合物中,加入 35ml (70mmol) 的 2N 氢氧化锂在水中的溶液,并将混合物在室温搅拌过夜。浓缩混合物,并随后将 2N 盐酸溶液加入残余物中直到 pH 为酸性,将所述混合物用乙酸乙酯提取,将所述有机相通过硫酸钠干燥,过滤并浓缩。获得 2.28g (99% 理论值) 标题化合物。

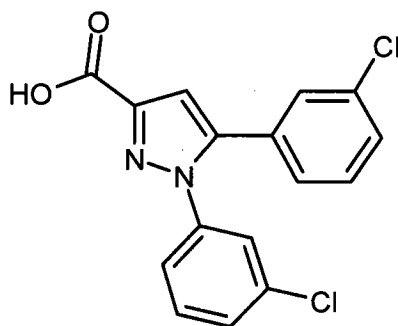
[0705] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) : δ = 13.2 (s, 1H), 7.59-7.54 (m, 2H), 7.53-7.47 (m, 1H), 7.33 (tt, 1H), 7.30-7.26 (m, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.10-7.02 (m, 2H).

[0706] LC-MS (方法 3) : R_t = 2.21min ; MS (ESIpos) : m/z = 335 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0707] 实施例 74A

[0708] 1,5-双(3-氯苯基)-1H-吡唑-3-甲酸

[0709]



[0710] 以类似于合成实施例 71A 的化合物的方式,从实施例 24A 的化合物起始制备标题化合物。获得 5.97g (94% 理论值) 标题化合物。

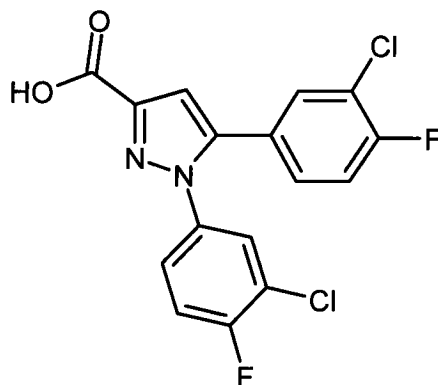
[0711] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) : δ = 13.1 (s, 1H), 7.57-7.37 (m, 6H), 7.28-7.24 (m, 1H), 7.21-7.18 (m, 1H), 7.17 (s, 1H).

[0712] LC-MS (方法 3) : R_t = 2.28min ; MS (ESIpos) : m/z = 333 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0713] 实施例 75A

[0714] 1,5-双(3-氯-4-氟苯基)-1H-吡唑-3-甲酸

[0715]



[0716] 以类似于合成实施例 71A 的化合物的方式,从实施例 25A 的化合物起始制备标题化合物。获得 5.15g (96% 理论值) 标题化合物。

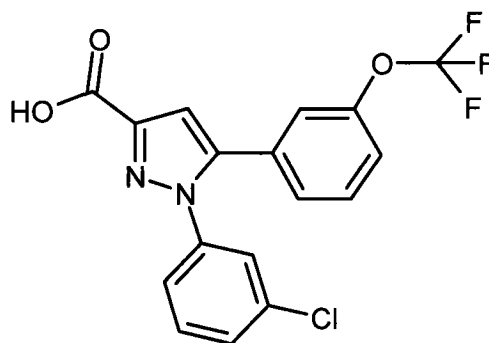
[0717] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) : δ = 13.1 (s, 1H), 7.76 (dd, 1H), 7.65 (dd, 1H), 7.52 (t, 1H), 7.44 (t, 1H), 7.33 (ddd, 1H), 7.23 (ddd, 1H), 7.18 (s, 1H)

[0718] LC-MS (方法 1) : R_t = 2.49min ; MS (ESIpos) : m/z = 369 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0719] 实施例 76A

[0720] 1-(3-氯苯基)-5-[3-(三氟甲氧基)苯基]-1H-吡唑-3-甲酸

[0721]



[0722] 将 10.8g (26.2mmol) 的实施例 26A 的化合物提供在 236ml 的 1,4-二噁烷中,加入 236ml (472mmol) 的氢氧化锂在水中的 2N 溶液,并将混合物在 70°C 搅拌 2 小时。浓缩所述混合物,并随后将 2N 盐酸水溶液加入残余物中直到 pH 为酸性,将所述混合物用二氯甲烷提取,将所述有机相通过硫酸镁干燥,过滤,并浓缩。获得 9.90g (99% 理论值) 标题化合物。

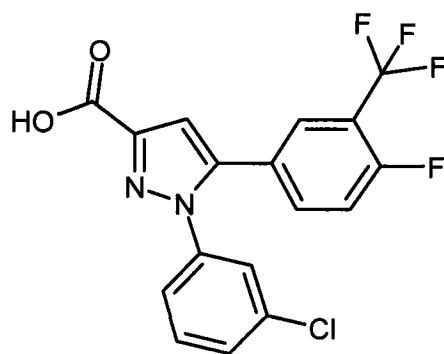
[0723] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) : δ = 13.1 (s, 1H), 7.59-7.45 (m, 4H), 7.44-7.38 (m, 2H), 7.31-7.26 (m, 1H), 7.22-7.18 (m, 2H).

[0724] LC-MS (方法 1) : R_t = 2.77min ; MS (ESIpos) : m/z = 383 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0725] 实施例 77A

[0726] 1-(3-氯苯基)-5-[4-氟-3-(三氟甲基)苯基]-1H-吡唑-3-甲酸

[0727]



[0728] 将 3.60g (8.72mmol) 的实施例 27A 的化合物提供在 50ml 的 1,4-二噁烷中,加入 50ml (50mmol) 的 1N 氢氧化锂在水中的溶液,并将所述混合物在回流下加热 1 小时。浓缩所述混合物,用水稀释残余物,随后加入浓盐酸水溶液直到 pH 是酸性的,将所述混合物用乙酸乙酯提取,并将有机相通过硫酸镁干燥,过滤和浓缩。获得 3.30g (98% 理论值) 标题化合物。

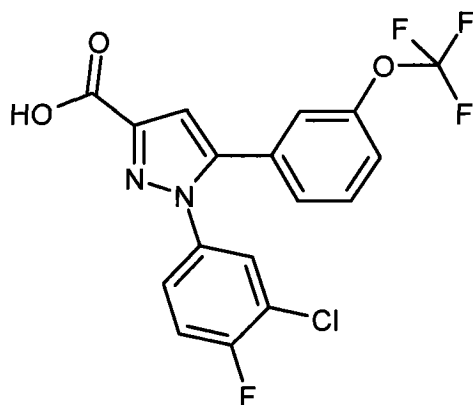
[0729] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) : δ = 7.70 (d, 1H), 7.55-7.44 (m, 3H), 7.40 (t, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.18 (d, 1H), 6.99 (s, 1H).

[0730] LC-MS (方法 3) : R_t = 2.41min ; MS (ESIpos) : m/z = 385 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0731] 实施例 78A

[0732] 1-(3-氯-4-氟苯基)-5-[3-(三氟甲氧基)苯基]-1H-吡唑-3-甲酸

[0733]



[0734] 以类似于合成实施例 71A 的化合物的方式,从实施例 28A 的化合物起始制备标题化合物。获得 3.14g (96% 理论值) 标题化合物。

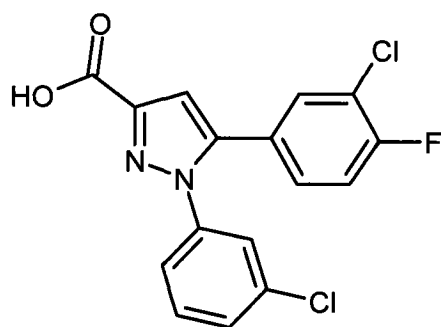
[0735] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) : δ = 13.1 (s, 1H), 7.72 (dd, 1H), 7.59-7.50 (m, 2H), 7.44-7.34 (m, 3H), 7.23-7.18 (m, 2H).

[0736] LC-MS (方法 1) : R_t = 2.56min ; MS (ESIpos) : m/z = 401 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0737] 实施例 79A

[0738] 5-(3-氯-4-氟苯基)-1-(3-氯苯基)-1H-吡唑-3-甲酸

[0739]



[0740] 以类似于合成实施例 71A 的化合物的方式,从实施例 29A 的化合物起始制备标题化合物。获得 5.30g(100%理论值)标题化合物。

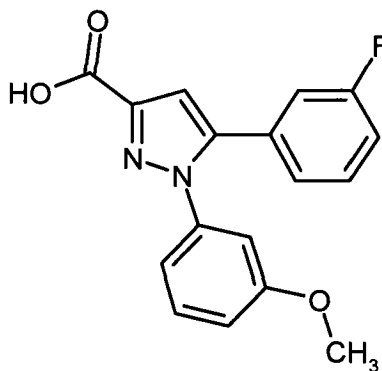
[0741] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ = 13.1(s, 1H), 7.63(dd, 1H), 7.57-7.52(m, 2H), 7.51-7.42(m, 2H), 7.28-7.21(m, 2H), 7.17(s, 1H).

[0742] LC-MS(方法 1): R_t = 2.46min; MS(ESIpos): m/z = 351[M+H] $^+$.

[0743] 实施例 80A

[0744] 5-(3-氟苯基)-1-(3-甲氧基苯基)-1H-吡唑-3-甲酸

[0745]



[0746] 将 34.0g(99.9mmol) 的实施例 30A 的化合物提供在 150ml 的 1,4-二噁烷中,加入 150ml(300mmol) 的 2N 氢氧化锂在水中的溶液,并将所述混合物在 70℃ 搅拌 1 小时。浓缩混合物,随后将浓盐酸水溶液加入残余物中直到 pH 为酸性,将所述混合物用二氯甲烷提取,并将有机相通过硫酸镁进行干燥,过滤并浓缩。将所述残余物从二乙醚中再结晶。获得 26.1g(84%理论值)标题化合物。

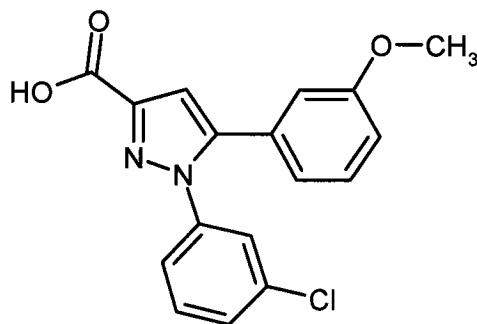
[0747] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ = 13.0(s, 1H), 7.45-7.32(m, 2H), 7.26-7.13(m, 3H), 7.08(d, 1H), 7.03(dd, 1H), 6.95(t, 1H), 6.85(d, 1H), 3.72(s, 3H).

[0748] LC-MS(方法 1): R_t = 2.33min; MS(ESIpos): m/z = 313[M+H] $^+$.

[0749] 实施例 81A

[0750] 1-(3-氯苯基)-5-(3-甲氧基苯基)-1H-吡唑-3-甲酸

[0751]



[0752] 将 1.50g (4.20mmol) 的实施例 31A 的化合物提供在 20ml 的 1,4-二噁烷中,加入 20ml (20mmol) 的 1N 氢氧化锂在水中的溶液,并将所述混合物在 70℃ 搅拌 1 小时。浓缩所述混合物,随后将 1N 盐酸水溶液加入残余物中直到 pH 为酸性,将所述混合物用乙酸乙酯提取,并将合并的有机相通过硫酸镁干燥,过滤并浓缩。获得 1.32g (92% 理论值) 标题化合物。

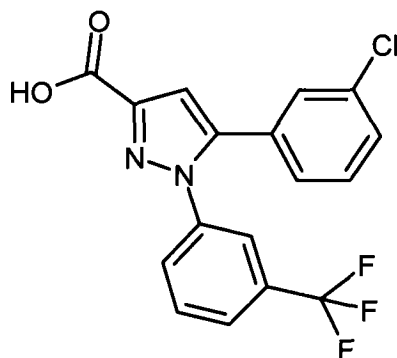
[0753] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) : δ = 13.1 (s, 1H), 7.56-7.44 (m, 3H), 7.32-7.23 (m, 2H), 7.11 (s, 1H), 6.96 (dd, 1H), 6.88 (s, 1H), 6.80 (d, 1H), 3.69 (s, 3H).

[0754] LC-MS (方法 3) : R_t = 2.14min ; MS (ESIpos) : m/z = 329 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0755] 实施例 82A

[0756] 5-(3-氯苯基)-1-[3-(三氟甲基)苯基]-1H-吡唑-3-甲酸

[0757]



[0758] 将 2.00g (5.07mmol) 的实施例 32A 的化合物提供在 37ml 的 1,4-二噁烷中,加入 1.07g (20.0mmol) 的氢氧化锂在 37ml 水的溶液中,并将混合物在室温搅拌过夜。浓缩所述混合物,随后将 1N 盐酸水溶液加入残余物中直到 pH 为酸性,将所述混合物用乙酸乙酯提取,并将合并的有机相通过硫酸镁干燥,过滤并浓缩。获得 0.74g (40% 理论值) 标题化合物。

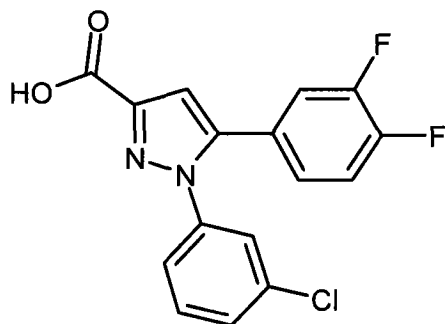
[0759] $^1\text{H-NMR}$ (500MHz, DMSO-d_6) : δ = 7.75 (d, 1H), 7.70-7.62 (m, 2H), 7.54 (d, 1H), 7.45 (d, 1H), 7.42-7.36 (m, 2H), 7.19 (d, 1H), 6.92 (s, 1H).

[0760] LC-MS (方法 1) : R_t = 2.65min ; MS (ESIpos) : m/z = 367 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0761] 实施例 83A

[0762] 1-(3-氯苯基)-5-(3,4-二氟苯基)-1H-吡唑-3-甲酸

[0763]



[0764] 以类似于合成实施例 73A 的化合物的方式,从实施例 33A 的化合物起始制备标题化合物。获得 2.49g (96%理论值) 标题化合物。

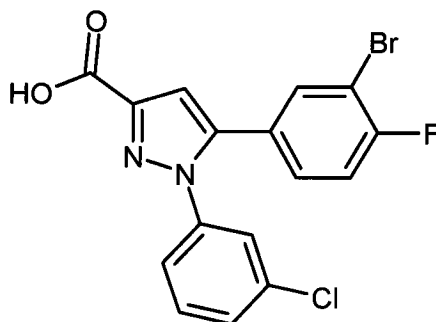
[0765] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) : δ = 13.1 (s, 1H), 7.57-7.43 (m, 5H), 7.27-7.22 (m, 1H), 7.16 (s, 1H), 7.12-7.06 (m, 1H).

[0766] LC-MS (方法 3) : R_t = 2.21min ; MS (ESIpos) : m/z = 335 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0767] 实施例 84A

[0768] 5-(3-溴-4-氟苯基)-1-(3-氯苯基)-1H-吡唑-3-甲酸

[0769]



[0770] 以类似于合成实施例 77A 的化合物的方式,从实施例 34A 的化合物起始制备标题化合物。获得 3.30g (98%理论值) 标题化合物。

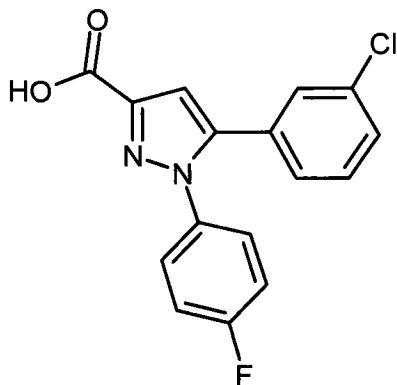
[0771] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) : δ = 13.1 (s, 1H), 7.72 (dd, 1H), 7.58-7.52 (m, 2H), 7.48 (t, 1H), 7.41 (t, 1H), 7.31-7.22 (m, 2H), 7.17 (s, 1H).

[0772] LC-MS (方法 3) : R_t = 2.34min ; MS (ESIpos) : m/z = 395 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0773] 实施例 85A

[0774] 5-(3-氯苯基)-1-(4-氟苯基)-1H-吡唑-3-甲酸

[0775]



[0776] 将 23.0g (66.7mmol) 的实施例 35A 的化合物提供在 100ml 的 1,4-二噁烷中,加入

100ml (200mmol) 的 2N 氢氧化锂在水中的溶液, 并将所述混合物在 50℃ 搅拌 2 小时。浓缩所述混合物, 随后加入浓盐酸水溶液直到 pH 为酸性, 将所述混合物用二氯甲烷提取, 并将有机相通过硫酸镁进行干燥, 过滤并浓缩。将所述残余物在少量二乙醚中搅拌, 通过过滤收集, 并在高真空下干燥。获得 17.8g (84% 理论值) 标题化合物。

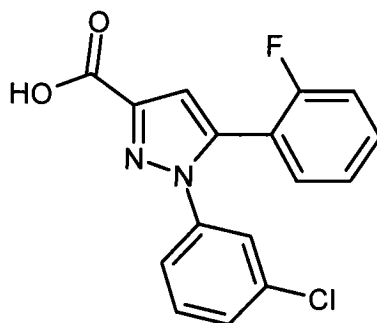
[0777] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) : δ = 13.1 (s, 1H), 7.46-7.29 (m, 7H), 7.19-7.14 (m, 2H).

[0778] LC-MS (方法 4) : R_t = 3.46min ; MS (ESIpos) : m/z = 317 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0779] 实施例 86A

[0780] 1-(3-氯苯基)-5-(2-氟苯基)-1H-吡唑-3-甲酸

[0781]



[0782] 将 2.30g (6.67mmol) 的实施例 36A 的化合物提供在 32ml 的 1,4-二噁烷和水的 2 : 1 混合物中, 加入 17ml (33.4mmol) 的 2N 氢氧化锂在水中的溶液, 并将所述混合物在 50℃ 搅拌 2 小时。浓缩所述混合物, 随后将 2N 盐酸水溶液加入残余物中直到 pH 为酸性, 将所述混合物用乙酸乙酯提取, 并将有机相通过硫酸钠干燥, 过滤并浓缩。将所述残余物在石油醚和二乙醚的少量混合物中搅拌, 通过过滤收集, 并在高真空下干燥。获得 1.58g (75% 理论值) 标题化合物。

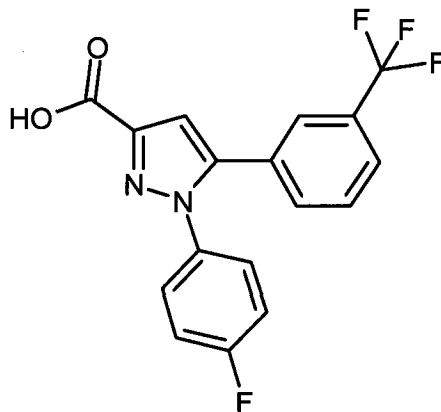
[0783] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) : δ = 13.1 (s, 1H), 7.56-7.40 (m, 5H), 7.34-7.20 (m, 3H), 7.11 (s, 1H).

[0784] LC-MS (方法 1) : R_t = 2.35min ; MS (ESIpos) : m/z = 317 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0785] 实施例 87A

[0786] 1-(4-氟苯基)-5-[3-(三氟甲基)苯基]-1H-吡唑-3-甲酸

[0787]



[0788] 将 4.50g (11.9mmol) 的实施例 37A 的化合物提供在 107ml 的 1,4-二噁烷中, 加入 107ml (214mmol) 的 2N 氢氧化锂在水中的溶液, 并将所述混合物在 70℃ 搅拌 2 小时。浓缩

所述混合物,并随后将 2N 盐酸水溶液加入残余物中直到 pH 为酸性,将所述混合物用二氯甲烷提取,并将有机相通过硫酸镁进行干燥,过滤并浓缩。获得 4.11g (99% 理论值) 标题化合物。

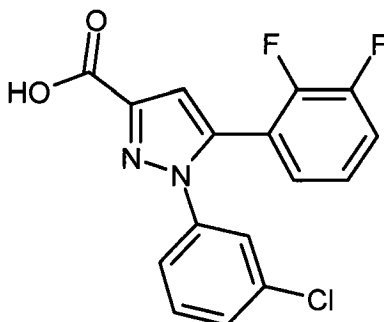
[0789] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) : δ = 13.1 (s, 1H), 7.73 (d, 1H), 7.64-7.54 (m, 3H), 7.46-7.40 (m, 2H), 7.37-7.29 (m, 2H), 7.25 (s, 1H).

[0790] LC-MS (方法 4) : R_t = 3.53min ; MS (ESIpos) : m/z = 351 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0791] 实施例 88A

[0792] 1-(3-氯苯基)-5-(2,3-二氟苯基)-1H-吡唑-3-甲酸

[0793]



[0794] 将 0.21g (0.526mmol) 的实施例 38A 的化合物提供在 3.5ml 的甲醇中,并且在室温加入 295mg (5.26mmol) 的氢氧化钾。将混合物在回流下加热 5 分钟,随后加入 1N 盐酸水溶液直到 pH 是 5,并将得到的沉淀物通过吸滤收集,用二乙醚洗涤,并在高真空下干燥。获得 145mg (82% 理论值) 标题化合物。

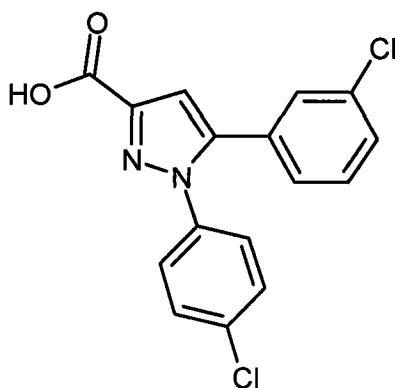
[0795] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) : δ = 13.2 (s, 1H), 7.60-7.43 (m, 4H), 7.33-7.19 (m, 3H), 7.18 (s, 1H).

[0796] LC-MS (方法 2) : R_t = 2.32min ; MS (ESIpos) : m/z = 335 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0797] 实施例 89A

[0798] 5-(3-氯苯基)-1-(4-氯苯基)-1H-吡唑-3-甲酸

[0799]



[0800] 将 26.8g (74.2mmol) 的实施例 39A 的化合物提供在 300ml 的 1,4-二噁烷中,加入 56ml (111mmol) 的 2N 氢氧化锂在水中的溶液,并将所述混合物在 70℃ 搅拌 2 小时。浓缩所述混合物,随后将 1N 盐酸水溶液加入残余物中直到 pH 为酸性,将所述混合物用二氯甲烷提取,并将合并的有机相通过硫酸镁干燥,过滤并浓缩。获得 24.5g (99% 理论值) 标题化合物。

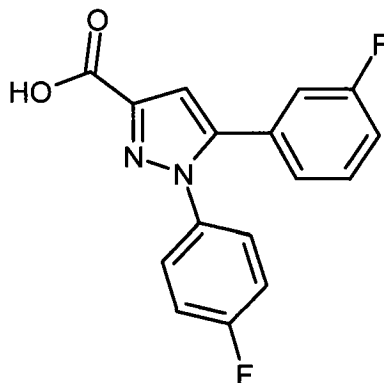
[0801] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) : δ = 13.1 (s, 1H), 7.58-7.52 (m, 2H), 7.48-7.35 (m, 5H), 7.19-7.14 (m, 2H).

[0802] LC-MS (方法 6) : R_t = 3.51min ; MS (ESIpos) : m/z = 333 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0803] 实施例 90A

[0804] 5-(3-氟苯基)-1-(4-氟苯基)-1H-吡唑-3-甲酸

[0805]



[0806] 将 23.9g (72.8mmol) 的实施例 40A 的化合物提供在 100ml 的 1,4-二噁烷中, 加入 100ml (200mmol) 的 2N 氢氧化锂在水中的溶液, 并将所述混合物在 50℃ 搅拌 1 小时。浓缩所述混合物, 将所述残余物用水稀释, 随后加入浓盐酸水溶液直到 pH 为酸性, 将所述混合物用二氯甲烷提取, 并将有机相通过硫酸镁进行干燥, 过滤并浓缩。将所述残余物在少量二乙醚中搅拌, 通过过滤收集, 并在高真空下干燥。获得 22.0g (100% 理论值) 标题化合物。

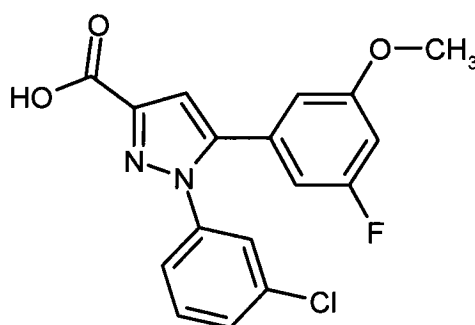
[0807] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) : δ = 7.44-7.37 (m, 3H), 7.36-7.28 (m, 2H), 7.22 (dt, 1H), 7.16 (dt, 1H), 7.12 (s, 1H), 7.05 (d, 1H).

[0808] LC-MS (方法 1) : R_t = 2.32min ; MS (ESIpos) : m/z = 301 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0809] 实施例 91A

[0810] 1-(3-氯苯基)-5-(3-氟-5-甲氧基苯基)-1H-吡唑-3-甲酸

[0811]



[0812] 以类似于合成实施例 71A 的化合物的方式, 从实施例 41A 的化合物起始制备标题化合物。获得 1.31g 标题化合物。

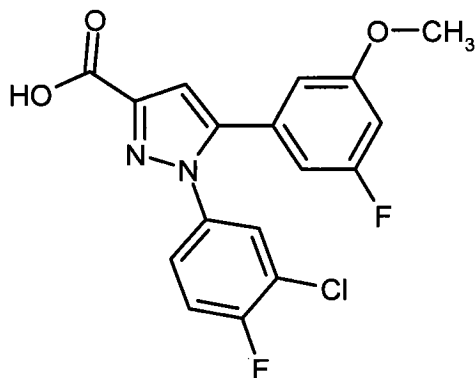
[0813] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) : δ = 13.1 (s, 1H), 7.58-7.53 (m, 2H), 7.52-7.46 (m, 1H), 7.30-7.25 (m, 1H), 7.18 (s, 1H), 6.88 (dt, 1H), 6.73-6.69 (m, 2H), 3.70 (s, 3H).

[0814] LC-MS (方法 1) : R_t = 2.37min ; MS (ESIpos) : m/z = 347 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0815] 实施例 92A

[0816] 1-(3-氯-4-氟苯基)-5-(3-氟-5-甲氧基苯基)-1H-吡唑-3-甲酸

[0817]



[0818] 以类似于合成实施例 71A 的化合物的方式 (但是其中搅拌 6 小时), 从 实施例 42A 的化合物起始制备标题化合物。获得 1.38g 标题化合物。

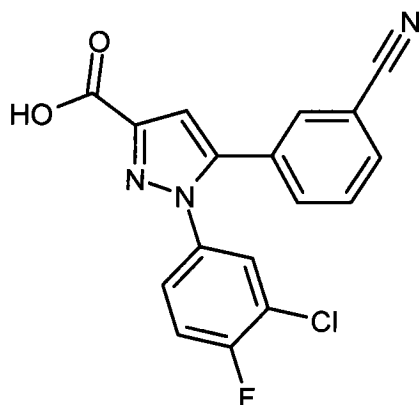
[0819] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) : δ = 13.1 (s, 1H), 7.76 (dd, 1H), 7.54 (t, 1H), 7.35 (ddd, 1H), 7.17 (s, 1H), 6.89 (dt, 1H), 6.74-6.69 (m, 2H), 3.71 (s, 3H).

[0820] LC-MS (方法 7) : R_t = 1.95min ; MS (ESIpos) : m/z = 365 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0821] 实施例 93A

[0822] 1-(3-氯-4-氟苯基)-5-(3-氰基苯基)-1H-吡唑-3-甲酸

[0823]



[0824] 以类似于合成实施例 71A 的化合物的方式, 从实施例 45A 的化合物起始制备标题化合物。获得 348mg (68% 理论值) 标题化合物。

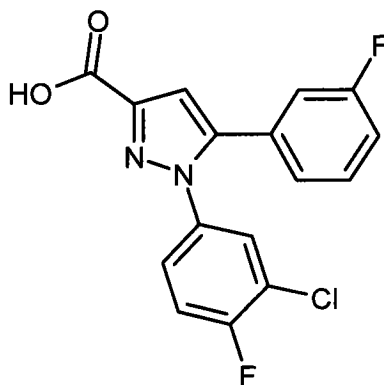
[0825] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) : δ = 13.1 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.87 (dt, 1H), 7.75 (dd, 1H), 7.61-7.49 (m, 3H), 7.33 (ddd, 1H), 7.24 (s, 1H).

[0826] LC-MS (方法 1) : R_t = 2.21min ; MS (ESIpos) : m/z = 342 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0827] 实施例 94A

[0828] 1-(3-氯-4-氟苯基)-5-(3-氟苯基)-1H-吡唑-3-甲酸

[0829]



[0830] 以类似于合成实施例 71A 的化合物的方式,从实施例 46A 的化合物起始制备标题化合物。获得 550mg (99%理论值) 标题化合物。

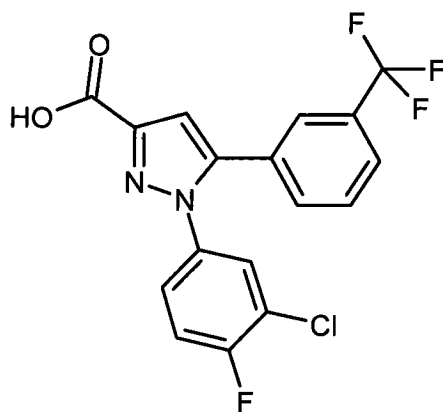
[0831] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) : δ = 13.1 (s, 1H), 7.73 (dd, 1H), 7.52 (t, 1H), 7.46-7.39 (m, 1H), 7.34 (ddd, 1H), 7.28-7.21 (m, 2H), 7.16 (s, 1H), 7.07 (dt, 1H).

[0832] LC-MS (方法 1) : R_t = 2.36min ; MS (ESIpos) : m/z = 335 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0833] 实施例 95A

[0834] 1-(3-氯-4-氟苯基)-5-[3-(三氟甲基)苯基]-1H-吡唑-3-甲酸

[0835]



[0836] 以类似于合成实施例 71A 的化合物的方式,从实施例 47A 的化合物起始制备标题化合物。获得 344mg (97%理论值) 标题化合物。

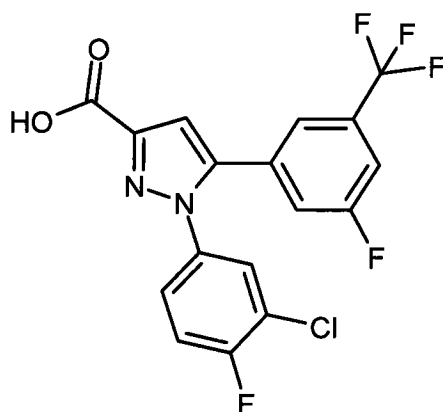
[0837] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) : δ = 13.1 (s, 1H), 7.82-7.74 (m, 2H), 7.67-7.50 (m, 4H), 7.36 (ddd, 1H), 7.26 (s, 1H).

[0838] LC-MS (方法 1) : R_t = 2.53min ; MS (ESIpos) : m/z = 385 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0839] 实施例 96A

[0840] 1-(3-氯-4-氟苯基)-5-[3-氟-5-(三氟甲基)苯基]-1H-吡唑-3-甲酸

[0841]



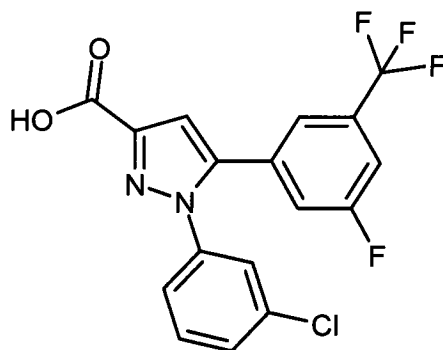
[0842] 以类似于合成实施例 71A 的化合物的方式,从实施例 48A 的化合物起始制备标题化合物。获得 851mg 具有 51%纯度的标题化合物。

[0843] LC-MS(方法 1): $R_t = 2.58\text{min}$;MS(ESIpos): $m/z = 403[M+H]^+$ 。

[0844] 实施例 97A

[0845] 1-(3-氯苯基)-5-[3-氟-5-(三氟甲基)苯基]-1H-吡唑-3-甲酸

[0846]



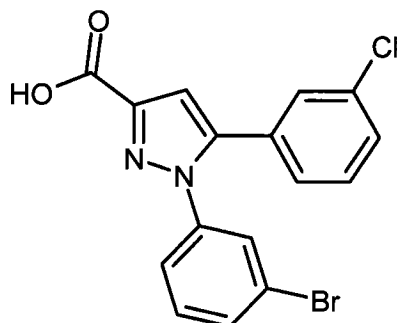
[0847] 以类似于合成实施例 71A 的化合物的方式,从实施例 49A 的化合物起始制备标题化合物。获得 1.82g(85%理论值)标题化合物。

[0848] LC-MS(方法 1): $R_t = 2.55\text{min}$;MS(ESIpos): $m/z = 385[M+H]^+$ 。

[0849] 实施例 98A

[0850] 1-(3-溴苯基)-5-(3-氯苯基)-1H-吡唑-3-甲酸

[0851]



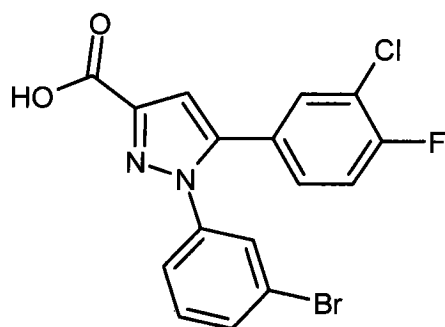
[0852] 以类似于合成实施例 71A 的化合物的方式,从实施例 51A 的化合物起始制备标题化合物。获得 1.74g 标题化合物。

[0853] LC-MS(方法 1): $R_t = 2.47\text{min}$;MS(ESIpos): $m/z = 377[M+H]^+$ 。

[0854] 实施例 99A

[0855] 1-(3-溴苯基)-5-(3-氯-4-氟苯基)-1H-吡唑-3-甲酸

[0856]



[0857] 将 688mg 的具有 76% 纯度的实施例 51A 的化合物 (1.23mmol) 在 29ml 的四氢呋喃中提供, 并且在室温, 加入 389mg (16.2mmol) 的氢氧化锂和 10ml 水。将所述混合物在室温搅拌 5 小时, 随后加入 1N 盐酸水溶液直到 pH 为酸性, 并将所述混合物用乙酸乙酯提取, 通过硫酸钠干燥, 过滤并浓缩。将残余物在少量环己烷中搅拌, 并将沉淀物通过吸滤收集。获得 413mg (83% 理论值) 标题化合物。

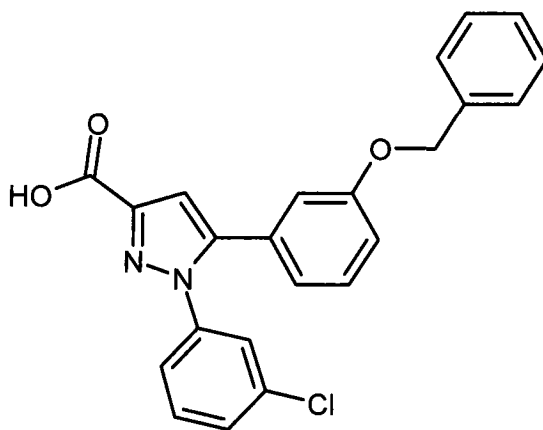
[0858] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) : δ = 13.1 (s, 1H), 7.72-7.68 (m, 2H), 7.51 (dt, 1H), 7.42 (t, 1H), 7.33-7.29 (m, 1H), 7.26-7.23 (m, 2H), 7.18 (dt, 1H).

[0859] LC-MS (方法 1) : R_t = 2.53min ; MS (ESIpos) : m/z = 395 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0860] 实施例 100A

[0861] 5-[3-(苄氧基)苯基]-1-(3-氯苯基)-1H-吡唑-3-甲酸

[0862]



[0863] 以类似于合成实施例 71A 的化合物的方式, 从实施例 43A 的化合物起始制备标题化合物。获得 60.0g (85% 理论值) 标题化合物。

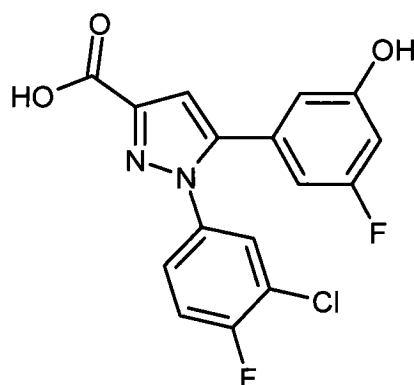
[0864] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) : δ = 13.1 (s, 1H), 7.55-7.43 (m, 3H), 7.40-7.22 (m, 7H), 7.10 (s, 1H), 7.04 (dd, 1H), 7.00-6.97 (m, 1H), 6.80 (d, 1H), 5.04 (s, 2H).

[0865] LC-MS (方法 9) : R_t = 2.40min ; MS (ESIpos) : m/z = 405 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0866] 实施例 101A

[0867] 1-(3-氯-4-氟苯基)-5-(3-氟-5-羟基苯基)-1H-吡唑-3-甲酸

[0868]



[0869] 将 200mg (0.453mmol) 的实施例 52A 的化合物在氩气下,在 1.5ml 的 1,4-二噁烷和 0.9ml 的脱气水的混合物中提供,加入 152mg (2.72mmol) 的氢氧化钾,23.1mg (0.054mmol) 的 2-二-叔丁基膦基-2',4',6'-三异丙基联苯基和 16.6mg (0.018mmol) 的三(二亚苄基丙酮)二钨(0),并将所述混合物在 80℃ 加热过夜。随后加入 1N 盐酸水溶液直到 pH 为酸性,并将反应混合物通过制备 HPLC(RP18 柱;流动相:乙腈/水梯度)纯化。获得 100mg (63% 理论值) 标题化合物。

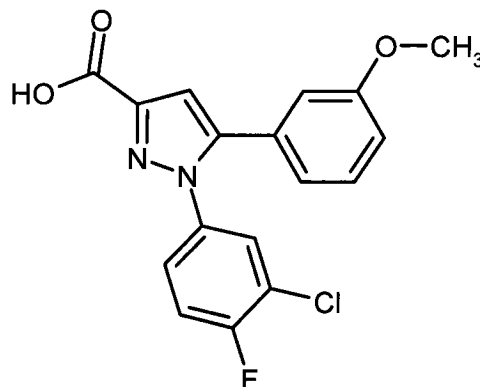
[0870] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6): δ = 13.1 (s, 1H), 10.2 (s, 1H), 7.75 (dd, 1H), 7.54 (t, 1H), 7.33 (ddd, 1H), 7.09 (s, 1H), 6.63 (dt, 1H), 6.59 (dt, 1H), 6.44 (t, 1H).

[0871] LC-MS(方法 1): R_t = 2.14min; MS(ESIpos): m/z = 351 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0872] 实施例 102A

[0873] 1-(3-氯-4-氟苯基)-5-(3-甲氧基苯基)-1H-吡唑-3-甲酸

[0874]



[0875] 以类似于合成实施例 71A 的化合物的方式,从实施例 53A 的化合物起始制备标题化合物。获得 515mg (93% 理论值) 标题化合物。

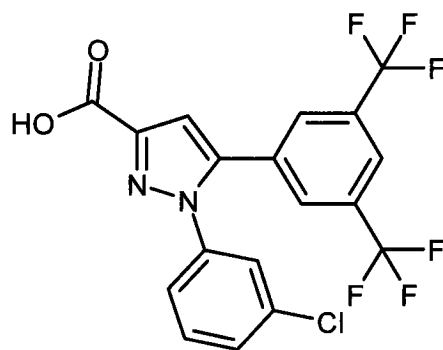
[0876] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6): δ = 13.1 (s, 1H), 7.72 (dd, 1H), 7.52 (t, 1H), 7.35-7.26 (m, 2H), 7.11 (s, 1H), 6.96 (dd, 1H), 6.90 (t, 1H), 6.79 (d, 1H), 3.70 (s, 3H).

[0877] LC-MS(方法 1): R_t = 2.34min; MS(ESIpos): m/z = 347 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0878] 实施例 103A

[0879] 5-[3,5-双(三氟甲基)苯基]-1-(3-氯苯基)-1H-吡唑-3-甲酸

[0880]



[0881] 以类似于合成实施例 86A 的化合物的方式,从实施例 54A 的化合物起始制备标题化合物。获得 1.78g(79%理论值)标题化合物。

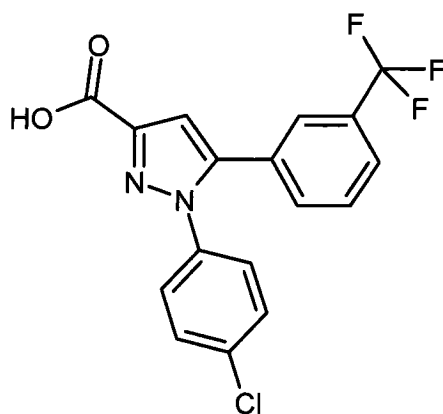
[0882] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ = 13.1(s, 1H), 8.15(s, 1H), 7.96(s, 2H), 7.62-7.56(m, 2H), 7.52-7.45(m, 2H), 7.35-7.30(m, 1H).

[0883] LC-MS(方法 1): R_t = 2.80min; MS(ESIpos): m/z = 435[M+H] $^+$.

[0884] 实施例 104A

[0885] 1-(4-氯苯基)-5-[3-(三氟甲基)苯基]-1H-吡唑-3-甲酸

[0886]



[0887] 将 4.75g(12.0mmol) 的实施例 55A 的化合物在 108ml 的 1,4-二噁烷中提供,加入 108ml(216mmol) 的 2N 氢氧化锂在水中的溶液,并将所述混合物在 70℃ 搅拌 2 小时。浓缩所述混合物,随后将浓盐酸水溶液加入残余物中直到 pH 为酸性,将所述混合物用二氯甲烷提取,并将有机相通过硫酸镁进行干燥,过滤并浓缩。获得 4.40g(100%理论值)标题化合物。

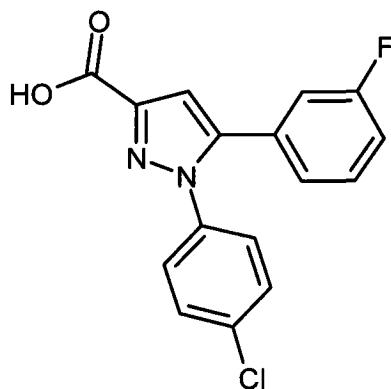
[0888] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ = 13.1(s, 1H), 7.75(d, 1H), 7.65-7.52(m, 5H), 7.42-7.36(m, 2H), 7.25(s, 1H).

[0889] LC-MS(方法 4): R_t = 3.71min; MS(ESIpos): m/z = 367[M+H] $^+$.

[0890] 实施例 105A

[0891] 1-(4-氯苯基)-5-(3-氟苯基)-1H-吡唑-3-甲酸

[0892]



[0893] 将 43.0g (125mmol) 的实施例 56A 的化合物在 504ml 的 1,4-二噁烷中提供,加入 94ml (188mmol) 的 2N 氢氧化锂在水中的溶液,并将所述混合物在 70℃ 搅拌 2 小时。浓缩所述混合物,随后将浓盐酸水溶液加入残余物中直到 pH 为酸性,将所述混合物用二氯甲烷提取,并将有机相通过硫酸镁进行干燥,过滤并浓缩。获得 39.5g (100% 理论值) 标题化合物。

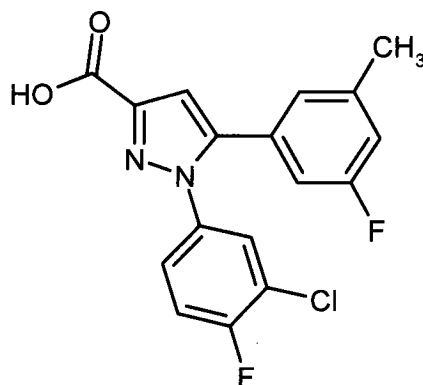
[0894] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) : δ = 7.56-7.51 (m, 2H), 7.46-7.34 (m, 3H), 7.27-7.16 (m, 2H), 7.10 (s, 1H), 7.06 (d, 1H).

[0895] LC-MS (方法 1) : R_t = 2.49min ; MS (ESIpos) : m/z = 317 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0896] 实施例 106A

[0897] 1-(3-氯-4-(4-氟-5-甲基苯基)-1H-吡唑-5-基)-3-甲酸

[0898]



[0899] 以类似于合成实施例 71A 的化合物的方式 (但是伴随搅拌 6 小时), 从实施例 57A 的化合物起始制备标题化合物。获得 2.34g 具有 79% 纯度的标题化合物。

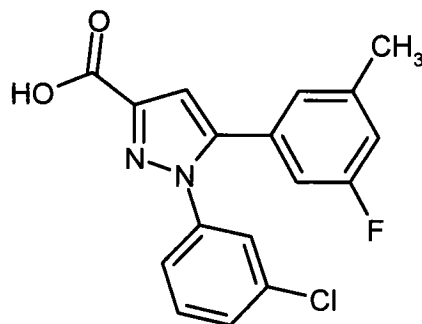
[0900] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) : δ = 13.1 (s, 1H), 7.73 (dd, 1H), 7.52 (t, 1H), 7.32 (ddd, 1H), 7.13 (s, 1H), 7.09 (d, 1H), 7.00 (s, 1H), 6.94-6.89 (m, 1H), 2.27 (s, 3H).

[0901] LC-MS (方法 1) : R_t = 2.52min ; MS (ESIpos) : m/z = 349 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0902] 实施例 107A

[0903] 1-(3-氯-4-(4-氟-5-甲基苯基)-1H-吡唑-5-基)-3-甲酸

[0904]



[0905] 以类似于合成实施例 71A 的化合物的方式 (伴随搅拌 6 小时), 从实施例 58A 的化合物起始制备标题化合物。获得 1.64g (100% 理论值) 标题化合物。

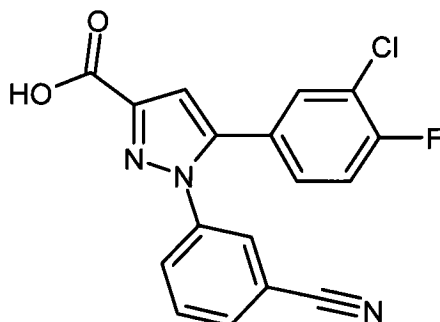
[0906] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) : δ = 13.1 (s, 1H), 7.57-7.52 (m, 2H), 7.48 (t, 1H), 7.25 (ddd, 1H), 7.13 (s, 1H), 7.09 (d, 1H), 7.01 (s, 1H), 6.89 (d, 1H), 2.27 (s, 3H).

[0907] LC-MS (方法 1) : R_t = 2.49min ; MS (ESIpos) : m/z = 331 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0908] 实施例 108A

[0909] 5-(3-氯-4-氟苯基)-1-(3-氰基苯基)-1H-吡唑-3-甲酸

[0910]



[0911] 以类似于合成实施例 71A 的化合物的方式, 从实施例 59A 的化合物起始制备标题化合物。获得 21mg 具有 83% 纯度 (64% 理论值) 的标题化合物。

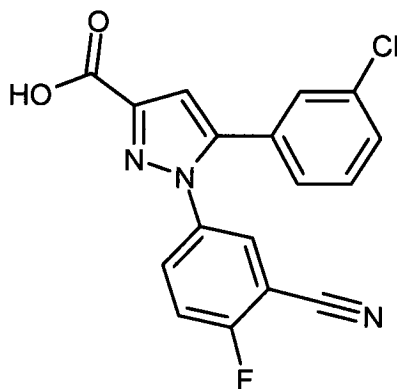
[0912] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) : δ = 13.2 (s, 1H), 7.99-7.95 (m, 2H), 7.70-7.66 (m, 2H), 7.52 (dt, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.26-7.23 (m, 1H), 7.20-7.15 (m, 1H).

[0913] LC-MS (方法 7) : R_t = 1.78min ; MS (ESIpos) : m/z = 342 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0914] 实施例 109A

[0915] 5-(3-氯苯基)-1-(3-氰基-4-氟苯基)-1H-吡唑-3-甲酸

[0916]



[0917] 以类似于合成实施例 71A 的化合物的方式 (但是伴随搅拌 6 小时), 从实施例 60A

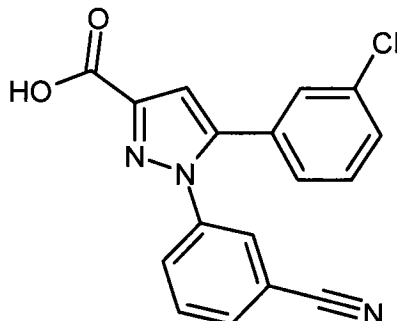
的化合物起始制备标题化合物。获得 672mg 具有 61%纯度的标题化合物。

[0918] LC-MS(方法 7): $R_t = 1.86\text{min}$;MS(ESIpos): $m/z = 342[M+H]^+$.

[0919] 实施例 110A

[0920] 5-(3-氯苯基)-1-(3-氰基苯基)-1H-吡唑-3-甲酸

[0921]



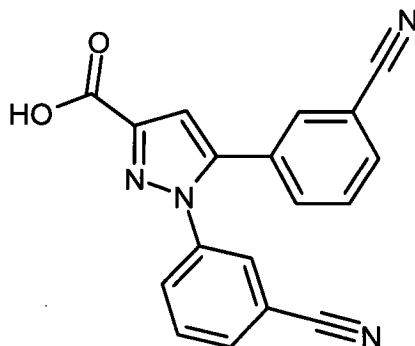
[0922] 以类似于合成实施例 71A 的化合物的方式(但是伴随搅拌 6 小时),从实施例 61A 的化合物起始制备标题化合物。获得 470mg 具有 77%纯度的标题化合物。

[0923] LC-MS(方法 7): $R_t = 1.76\text{min}$;MS(ESIpos): $m/z = 324[M+H]^+$.

[0924] 实施例 111A

[0925] 1,5-双(3-氰基苯基)-1H-吡唑-3-甲酸

[0926]



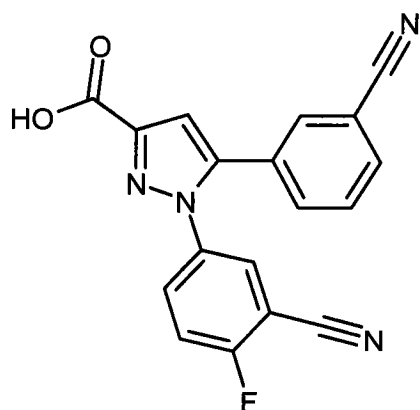
[0927] 以类似于合成实施例 71A 的化合物的方式(但是伴随搅拌 6 小时),从实施例 62A 的化合物起始制备标题化合物。获得 397mg 具有 36%纯度的标题化合物。

[0928] LC-MS(方法 7): $R_t = 1.48\text{min}$;MS(ESIpos): $m/z = 315[M+H]^+$.

[0929] 实施例 112A

[0930] 1-(3-氰基-4-氟苯基)-5-(3-氰基苯基)-1H-吡唑-3-甲酸

[0931]



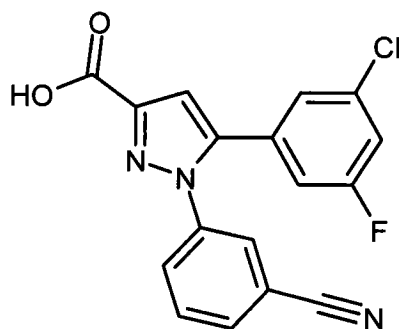
[0932] 以类似于合成实施例 71A 的化合物的方式 (但是伴随搅拌 6 小时), 从实施例 63A 的化合物起始制备标题化合物。获得 430mg 具有 43% 纯度的标题化合物。

[0933] LC-MS (方法 7) : $R_t = 1.58\text{min}$; MS (ESIpos) : $m/z = 333 [M+H]^+$.

[0934] 实施例 113A

[0935] 5-(3-氯-5-氟苯基)-1-(3-氰基苯基)-1H-吡唑-3-甲酸

[0936]



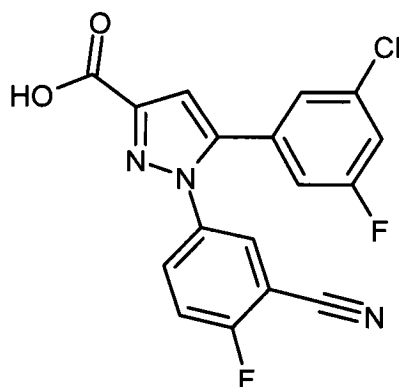
[0937] 以类似于合成实施例 71A 的化合物的方式 (但是伴随搅拌 6 小时), 从实施例 64A 的化合物起始制备标题化合物。获得 1.21g 具有 53% 纯度的标题化合物。

[0938] LC-MS (方法 7) : $R_t = 1.83\text{min}$; MS (ESIpos) : $m/z = 342 [M+H]^+$.

[0939] 实施例 114A

[0940] 5-(3-氯-5-氟苯基)-1-(3-氰基-4-氟苯基)-1H-吡唑-3-甲酸

[0941]



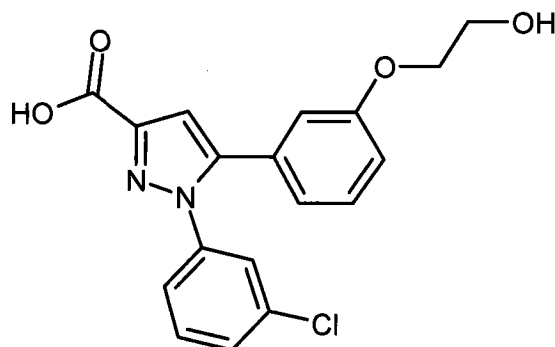
[0942] 以类似于合成实施例 71A 的化合物的方式 (但是伴随搅拌 6 小时), 从实施例 65A 的化合物起始制备标题化合物。获得 1.88g 具有 64% 纯度的标题化合物。

[0943] LC-MS (方法 7) : $R_t = 1.91\text{min}$; MS (ESIpos) : $m/z = 360 [M+H]^+$.

[0944] 实施例 115A

[0945] 1-(3-氯苯基)-5-[3-(2-羟基乙氧基)苯基]-1H-吡唑-3-甲酸

[0946]



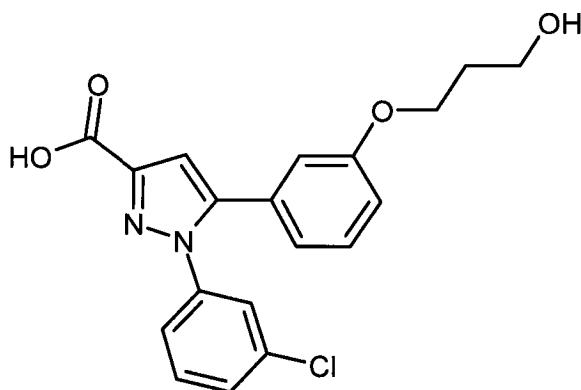
[0947] 以类似于合成实施例 71A 的化合物的方式,从实施例 66A 的化合物起始制备标题化合物。获得 11mg (82%理论值) 标题化合物。

[0948] LC-MS (方法 1): $R_t = 1.94\text{min}$; MS (ESIpos): $m/z = 359 [M+H]^+$.

[0949] 实施例 116A

[0950] 1-(3-氯苯基)-5-[3-(3-羟基丙氧基)苯基]-1H-吡唑-3-甲酸

[0951]



[0952] 以类似于合成实施例 71A 的化合物的方式,从实施例 67A 的化合物起始制备标题化合物。获得 99mg 具有 65%纯度 (70%理论值) 的标题化合物。

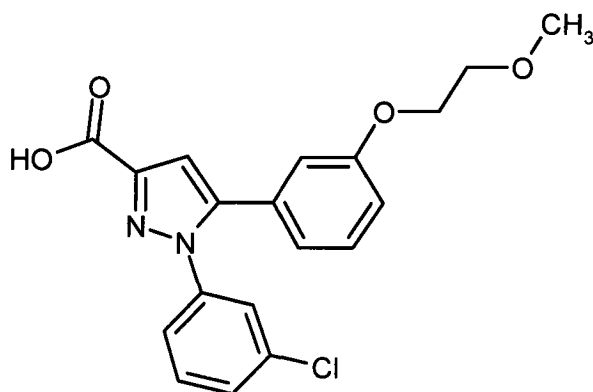
[0953] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6): $\delta = 13.0 (\text{s}, 1\text{H}), 7.55-7.43 (\text{m}, 3\text{H}), 7.30-7.23 (\text{m}, 2\text{H}), 7.10 (\text{s}, 1\text{H}), 6.94 (\text{dd}, 1\text{H}), 6.90-6.86 (\text{m}, 1\text{H}), 6.77 (\text{d}, 1\text{H}), 4.52 (\text{t}, 1\text{H}), 3.97 (\text{t}, 2\text{H}), 3.50 (\text{q}, 2\text{H}), 1.82-1.74 (\text{m}, 2\text{H})$.

[0954] LC-MS (方法 1): $R_t = 2.04\text{min}$; MS (ESIpos): $m/z = 373 [M+H]^+$.

[0955] 实施例 117A

[0956] 1-(3-氯苯基)-5-[3-(2-甲氧基乙氧基)苯基]-1H-吡唑-3-甲酸

[0957]



[0958] 以类似于合成实施例 71A 的化合物的方式并通过制备 HPLC(RP18 柱;流动相:乙腈/水梯度,加入 0.1%甲酸)进行纯化,从实施例 69A 的化合物起始制备标题化合物。获得 46mg(100%理论值)标题化合物。

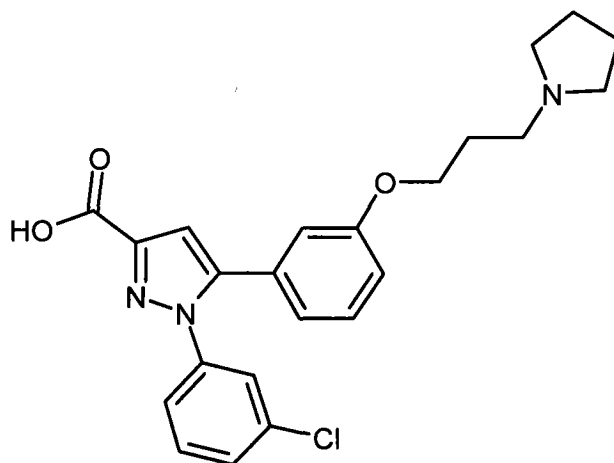
[0959] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ = 13.0(s, 1H), 7.55-7.44(m, 3H), 7.31-7.23(m, 2H), 7.10(s, 1H), 6.96(dd, 1H), 6.91-6.88(m, 1H), 6.80(d, 1H), 4.05-4.00(m, 2H), 3.61-3.54(m, 2H), 3.28(s, 3H).

[0960] LC-MS(方法 1): R_t = 2.23min; MS(ESIpos): m/z = 373[M+H] $^+$.

[0961] 实施例 118A

[0962] 1-(3-氯苯基)-5-[3-(3-吡咯烷-1-基丙氧基)苯基]-1H-吡唑-3-甲酸

[0963]



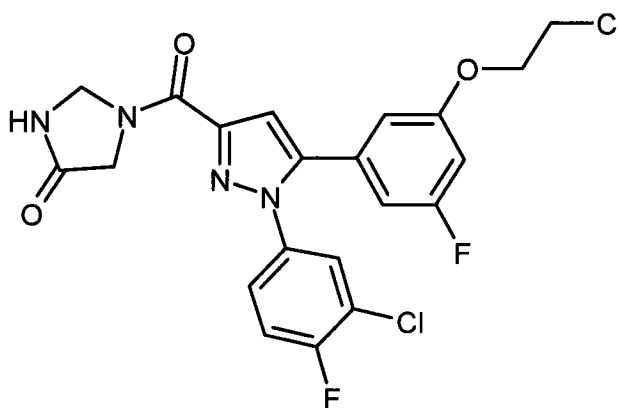
[0964] 以类似于合成实施例 71A 的化合物的方式,从实施例 70A 的化合物起始制备标题化合物。获得 10mg 具有 79%纯度(44%理论值)的标题化合物。

[0965] LC-MS(方法 1): R_t = 1.44min; MS(ESIpos): m/z = 426[M+H] $^+$.

[0966] 实施例 119A

[0967] 1-({5-[3-(2-氯乙氧基)-5-氟苯基]-1-(3-氯-4-氟苯基)-1H-吡唑-3-基}羰基)咪唑烷-4-酮

[0968]



[0969] 将 1.66g (4.73mmol) 的实施例 101A 的化合物, 1.04g (5.21mmol) 的实施例 125A 的化合物和 3.69g (7.10mmol) 的 PyBOP 提供在 80ml 的四氢呋喃中, 并且在室温, 加入 1.73ml (9.94mmol) 的 N,N-二异丙基乙胺。将混合物在室温搅拌过夜, 加入水, 在真空中去除四氢呋喃, 将所述残余物用乙酸乙酯提取, 浓缩有机相, 并将残余物通过急骤色谱法 (流动相: 乙酸乙酯 / 甲醇 200/1) 进行纯化。获得 1.24g (63% 理论值) 的 1-[[1-(3-氯-4-氟苯基)-5-(3-氟-5-羟基苯基)-1H-吡唑-3-基]羰基]咪唑烷-4-酮。

[0970] LC-MS (方法 7): $R_t = 1.59\text{min}$; MS (ESIpos): $m/z = 419 [M+H]^+$ 。

[0971] 将 200mg (0.48mmol) 的 1-[[1-(3-氯-4-氟苯基)-5-(3-氟-5-羟基苯基)-1H-吡唑-3-基]羰基]咪唑烷-4-酮提供在 2.2ml 的四氢呋喃中, 并且在室温, 加入 48 μ l (0.72mmol) 的 2-氯乙醇, 188mg (0.72mmol) 的三苯膦和 145mg (0.72mmol) 的二异丙基偶氮二羧酸酯。将所述反应混合物在室温搅拌过夜, 并随后通过制备 HPLC (RP18 柱; 流动相: 乙腈 / 水梯度) 进行纯化。获得 24mg (10% 理论值) 标题化合物。

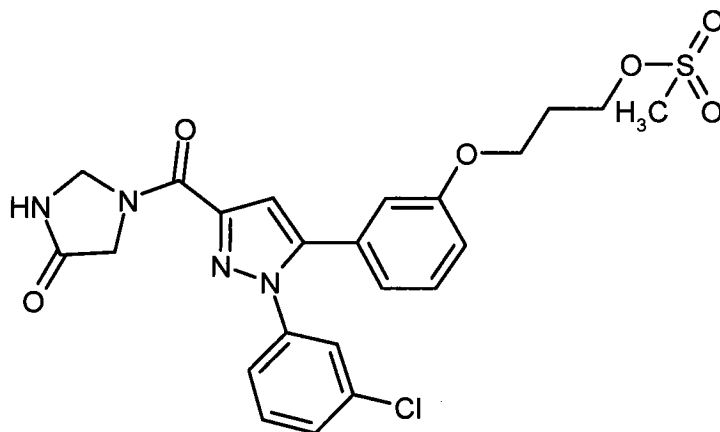
[0972] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6): $\delta = 8.72 (\text{s}, 0.6\text{H}), 8.62 (\text{s}, 0.4\text{H}), 7.80 (\text{dd}, 1\text{H}), 7.54 (\text{dt}, 1\text{H}), 7.37 (\text{ddd}, 1\text{H}), 7.20 (\text{d}, 1\text{H}), 6.95 (\text{dt}, 1\text{H}), 6.79 (\text{s}, 1\text{H}), 6.77-6.71 (\text{m}, 1\text{H}), 5.32 (\text{s}, 0.8\text{H}), 4.90 (\text{s}, 1.2), 4.44 (\text{s}, 1.2\text{H}), 4.24 (\text{t}, 2\text{H}), 3.98 (\text{s}, 0.8\text{H}), 3.90 (\text{t}, 2\text{H})$ 。

[0973] LC-MS (方法 1): $R_t = 2.40\text{min}$; MS (ESIpos): $m/z = 481 [M+H]^+$ 。

[0974] 实施例 120A

[0975] 3-(3-{1-(3-氯苯基)-3-[(4-氧代咪唑烷-1-基)羰基]-1H-吡唑-5-基}苯氧基)丙基甲磺酸酯

[0976]



[0977] 将 3.63g (8.23mmol) 的实施例 24 的化合物提供在 24ml 的二氯甲烷中, 并且在室

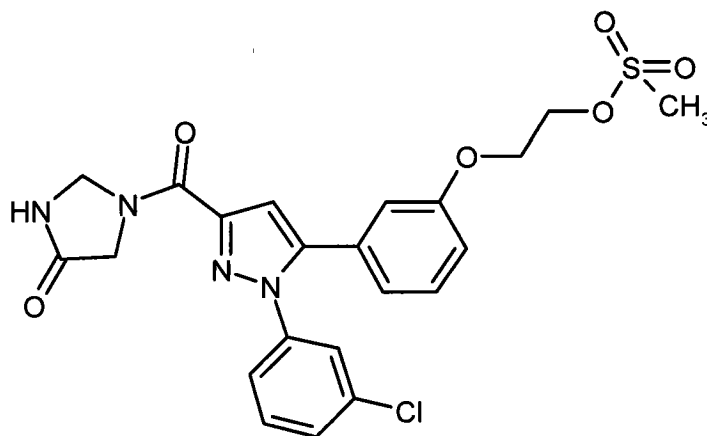
温,加入 2.2ml (19.3mmol) 的 2,6-二甲基吡啶和 0.75ml (9.63mmol) 甲磺酰氯。将混合物在室温搅拌过夜,用二氯甲烷稀释,用水和碳酸钠水溶液洗涤,通过硫酸钠干燥并浓缩。获得 4.33g 具有 55%纯度 (56%理论值) 的标题化合物。

[0978] LC-MS(方法 1): $R_t = 2.15\text{min}$; MS(ESIpos): $m/z = 519[M+H]^+$.

[0979] 实施例 121A

[0980] 2-(3-{1-(3-氯苯基)-3-[(4-氧代咪唑烷-1-基)羰基]-1H-吡唑-5-基}苯氧基)乙基甲磺酸酯

[0981]



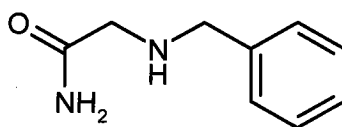
[0982] 以类似于合成实施例 120A 的化合物的方式,从实施例 23 的化合物起始制备标题化合物。获得 6.14g 具有 51%纯度 (57%理论值) 的标题化合物。

[0983] LC-MS(方法 1): $R_t = 2.08\text{min}$; MS(ESIpos): $m/z = 505[M+H]^+$.

[0984] 实施例 122A

[0985] N^2 -苄基甘氨酸酰胺

[0986]



[0987] 将 44.2g (0.40mol) 的甘氨酸酰胺盐酸盐在室温,在氩气下,提供在 2.21 的二氯甲烷中,加入 112ml (0.80mol) 的三乙胺,并将混合物在室温搅拌过夜。接着加入 42.5g (0.40mol) 的苯甲醛,用脱水器在回流下加热混合物过夜。浓缩所述混合物,将所述残余物溶解在 400ml 的四氢呋喃/甲醇 (1:1) 中,并且在 0°C,分份加入 16.7g (0.44mol) 的硼氢化钠,并将所述混合物在室温搅拌 2 天。用抽吸过滤混悬液,浓缩滤液并在高真空下进行干燥。将残余物在乙酸乙酯中搅拌,滤去沉淀物,浓缩滤液,并在甲苯中搅拌残余物过夜。在通过过滤收集固体,并随后在高真空下干燥后,获得 56.5g (84%理论值) 标题化合物。

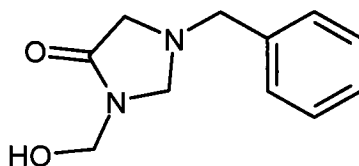
[0988] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6): $\delta = 7.36-7.28(\text{m}, 4\text{H}), 7.27-7.19(\text{m}, 1\text{H}), 3.68-3.64(\text{m}, 2\text{H}), 3.03-3.00(\text{m}, 2\text{H})$.

[0989] LC-MS(方法 10): $R_t = 0.40\text{min}$; MS(ESIpos): $m/z = 165[M+H]^+$.

[0990] 实施例 123A

[0991] 1-苄基-3-(羟基甲基)咪唑烷-4-酮

[0992]



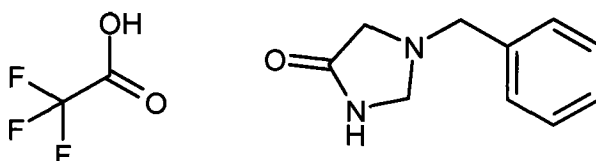
[0993] 将 172ml (6.20mol) 的 37% 甲醛溶液加入 56.5g (0.34mol) 的实施例 122A 的化合物, 并将所述混合物在回流下加热 30 分钟。将所述混合物用二氯甲烷提取, 并将合并的有机相通过硫酸钠干燥, 过滤, 并浓缩。获得 74.5g (100% 理论值) 标题化合物。

[0994] LC-MS (方法 5) : $R_t = 0.51\text{min}$; MS (ESIpos) : $m/z = 207 [M+H]^+$.

[0995] 实施例 124A

[0996] 1- 苄基咪唑烷 -4- 酮三氟乙酸酯

[0997]



[0998] 将 74.5g (0.36mol) 的实施例 123A 的化合物在 150℃, 在高真空下加热 6 小时, 同时蒸馏出挥发性的反应产物。将所述残余物通过 HPLC (柱 : Sunfire C185 μ , 250x20mm ; 洗脱剂 : 0.2% 三氟乙酸 / 水 - 乙腈梯度) 纯化。获得 28.4g (27% 理论值) 标题化合物。

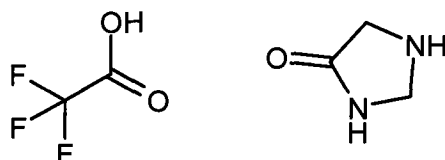
[0999] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) : $\delta = 8.75 (\text{s}, 1\text{H}), 7.48-7.39 (\text{m}, 5\text{H}), 4.41 (\text{s}, 2\text{H}), 4.22 (\text{s}, 2\text{H}), 3.54 (\text{s}, 2\text{H})$.

[1000] LC-MS (方法 10) : $R_t = 0.94\text{min}$; MS (ESIpos) : $m/z = 177 [M-\text{CF}_3\text{COOH}+H]^+$.

[1001] 实施例 125A

[1002] 咪唑烷 -4- 酮三氟乙酸酯

[1003]



[1004] 将 28.4g (97.9mmol) 的实施例 124A 的化合物溶解在 750ml 的乙醇中, 并且在氩气下, 加入 4.5g (42.3mmol) 的披钨活性炭 (5%)。在室温, 在氢气气氛下搅拌所述混合物达 24 小时。将混悬液通过硅藻土过滤, 浓缩并在高真空下干燥。获得 19.2g (98% 理论值) 标题化合物。

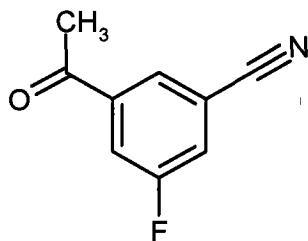
[1005] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) : $\delta = 10.1 (\text{s}, 2\text{H}), 8.89 (\text{s}, 1\text{H}), 4.55 (\text{s}, 2\text{H}), 3.63 (\text{s}, 2\text{H})$.

[1006] GC-MS (方法 11) : $R_t = 3.92\text{min}$ MS (EIpos) : $m/z = 86 [M-\text{CF}_3\text{COOH}]^+$.

[1007] 实施例 126A

[1008] 3- 乙酰基 -5- 氟苯腈

[1009]



[1010] 将 824mg (0.900mmol) 的三(二苄基丙酮)二钯和 1.23g (1.98mmol) 的外消旋 -1,1'-联萘-2,2'-二基双(二苯基磷烷)在氩气气氛下加入在甲苯 (300ml) 中的 9.00g (45.0mmol) 的 3-溴-5-氟苯腈。在加入 19.5g (54.0mmol) 的 (1-乙氧基乙烯基)三丁基锡烷后,将所述混合物在回流下搅拌过夜。随后浓缩反应混合物并将所述残余物吸收在 300ml THF 中。在加入 100ml 的 2N 盐酸水溶液后,将所述混合物在室温搅拌 2 小时。随后,将所述反应混合物用饱和的碳酸氢钠水溶液中和,并用乙酸乙酯提取。将合并的有机相通过硫酸镁干燥,过滤,并在真空中浓缩。通过急骤色谱法(流动相:环己烷/乙酸乙酯 9:1)纯化粗制产物。获得 7.11g (97%理论值) 标题化合物。

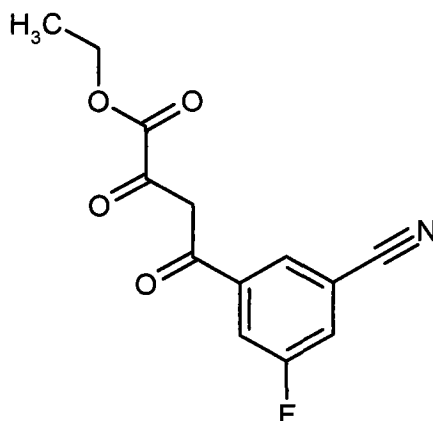
[1011] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6): δ = 8.28 (t, 1H), 8.18-8.14 (m, 1H), 8.08-8.04 (m, 1H), 2.65 (s, 3H).

[1012] GC-MS (方法 11): R_t = 3.97min; MS (EIpos): m/z = 163 $[\text{M}]^+$.

[1013] 实施例 127A

[1014] 4-(3-氰基-5-氟苯基)-2,4-二氧代丁酸乙酯

[1015]



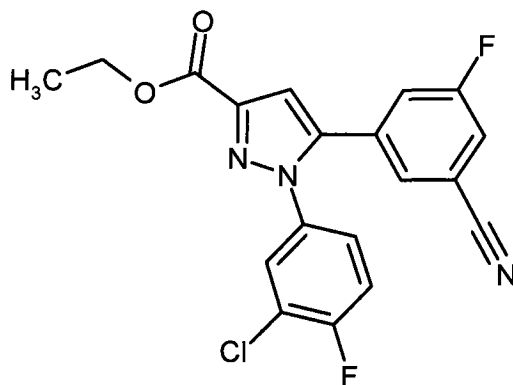
[1016] 在 -78°C 和在氩气气氛下,将 5.00g (30.6mmol) 的实施例 126A 的苯乙酮在 50ml 的二乙醚中的溶液加入 42.9ml (42.9mmol, 1M, 在己烷中) 的双(三甲基甲硅烷基)氨基化锂在 130ml 的二乙醚中。将所述混合物在 -78°C 搅拌 1 小时,随后并将 5.00ml (36.8mmol) 的草酸二乙酯缓慢逐滴加入。将所述混合物缓慢加温到室温并搅拌过夜。将 1N 盐酸水溶液缓慢加入得到的混悬液中,接着将其用水稀释,并用二氯甲烷提取。通过硫酸镁干燥合并的有机相,过滤并在真空中浓缩。将粗制产物悬浮在二乙醚中,并搅拌 30 分钟。在过滤和在真空中干燥后,获得 6.50g (81%理论值) 作为约 9:1 酮/烯醇混合物的标题化合物。

[1017] LC-MS (方法 12): R_t = 0.73, 1.04min; MS (ESI neg): m/z = 262 $[\text{M-H}]^-$.

[1018] 实施例 128A

[1019] 1-(3-氯-4-氟苯基)-5-(3-氰基-5-氟苯基)-1H-吡唑-3-甲酸乙酯

[1020]



[1021] 将 898mg (4.56mmol) 的 3-氯-4-氟苯基胍盐酸盐加入在 15ml 的 N,N-二甲基乙酰胺中的 1.00g (3.80mmol) 实施例 127A 的 1,3-二酮化合物,随后将 0.190ml 的 10N 盐酸水溶液加入得到的溶液中。将所述混合物在室温搅拌 24 小时,随后通过制备 HPLC (RP18 柱; 流动相:乙腈/水梯度) 直接纯化。获得 1.22g (83% 理论值) 标题化合物。

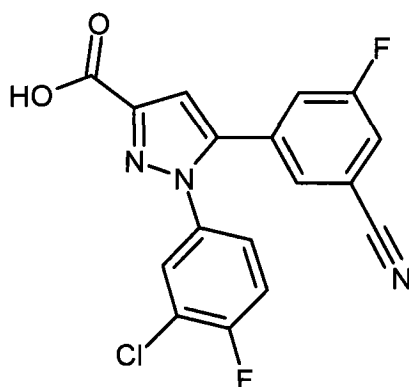
[1022] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6): δ = 7.93 (d, 1H), 7.80 (dd, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.58-7.49 (m, 2H), 7.41-7.33 (m, 2H), 4.35 (q, 2H), 1.32 (t, 3H).

[1023] LC-MS (方法 5): R_t = 1.37min; MS (ESIpos): m/z = 388 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[1024] 实施例 129A

[1025] 1-(3-氯-4-氟苯基)-5-(3-氰基-5-氟苯基)-1H-吡唑-3-甲酸

[1026]



[1027] 将 12.0ml 水和 741mg (30.1mmol) 氢氧化锂加入在 36.0ml 的 THF 中的 1.20g (3.10mmol) 实施例 128A 的甲酸酯。将所述混合物在室温搅拌 6 小时,并随后将 1N 盐酸水溶液加入反应溶液中。将所述混合物用二氯甲烷提取,并将合并的有机相通过硫酸镁干燥,过滤,并在真空中浓缩。获得 1.10g (95% 理论值) 标题化合物。

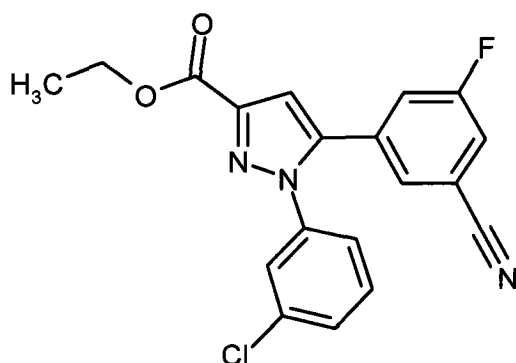
[1028] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6): δ = 13.2 (s, 1H), 7.97-7.88 (m, 1H), 7.78 (dd, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.59-7.46 (m, 2H), 7.35 (ddd, 1H), 7.29 (s, 1H).

[1029] LC-MS (方法 5): R_t = 1.15min; MS (ESIpos): m/z = 360 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[1030] 实施例 130A

[1031] 1-(3-氯苯基)-5-(3-氰基-5-氟苯基)-1H-吡唑-3-甲酸乙酯

[1032]



[1033] 将 1.87g (6.28mmol) 的具有 60% 纯度的 3-氯苯基肼盐酸盐加入在 50ml 乙醇中的实施例 127A 的 1.30g (4.83mmol) 1,3-二酮化合物, 并将随后将所述混合物在室温搅拌 2 小时。随后, 将 40ml 的浓醋酸加入反应溶液中, 并将所述混合物在室温搅拌 2 小时, 接着在 60℃ 搅拌 1 小时。将 1N 盐酸水溶液加入混合物, 将其用二氯甲烷提取。将合并的有机相通过硫酸镁干燥, 过滤并在真空中浓缩。将残余物通过急骤色谱法 (流动相: 环己烷 / 乙酸乙酯 20 : 1 → 1 : 1) 纯化。获得 1.16g (65% 理论值) 标题化合物。

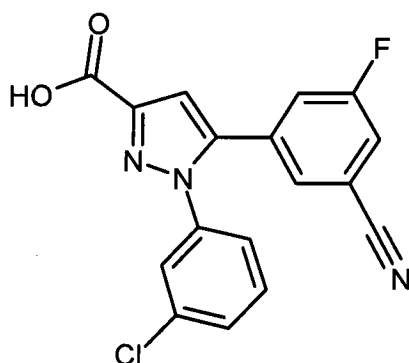
[1034] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) : δ = 7.93 (d, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.63–7.56 (m, 2H), 7.57–7.41 (m, 2H), 7.37 (s, 1H), 7.28 (d, 1H), 4.35 (q, 2H), 1.33 (t, 3H).

[1035] LC-MS (方法 10) : R_t = 2.51min ; MS (ESIpos) : m/z = 370 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[1036] 实施例 131A

[1037] 1-(3-氯苯基)-5-(3-氰基-5-氟苯基)-1H-吡唑-3-甲酸

[1038]



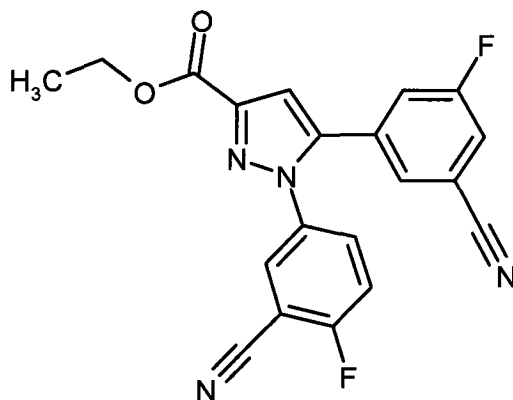
[1039] 将 20.0ml 水和 453mg (18.9mmol) 的氢氧化锂加入在 60.0ml THF 中的 700mg (1.89mmol) 的实施例 130A 的甲酸酯。将所述混合物在室温搅拌过夜, 随后将 1N 盐酸水溶液加入反应溶液中。将所述混合物用二氯甲烷提取, 并将合并的有机相通过硫酸镁干燥, 过滤并在真空中浓缩。通过制备 HPLC (RP18 柱; 流动相: 乙腈 / 水梯度) 纯化粗制产物。获得 81% 纯度的 712mg (89% 理论值) 标题化合物。

[1040] LC-MS (方法 10) : R_t = 2.11min ; MS (ESIpos) : m/z = 342 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[1041] 实施例 132A

[1042] 1-(3-氰基-4-氟苯基)-5-(3-氰基-5-氟苯基)-1H-吡唑-3-甲酸乙酯

[1043]



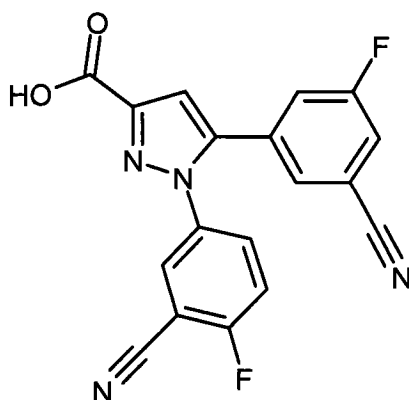
[1044] 将 1.96g (3.65mmol) 的具有 35% 纯度的 2-氟-5-胍基苯腈加入在 12ml 的 N,N-二甲基乙酰胺中的 800mg (3.04mmol) 的实施例 127A 的 1,3-二酮化合物,随后将 0.152ml 的 10N 盐酸水溶液加入得到的溶液中。将所述混合物在室温搅拌 20 小时,随后将其通过制备 HPLC(RP18 柱;流动相:乙腈/水梯度)直接纯化。获得 931mg (61% 理论值) 具有 75% 纯度的标题化合物。

[1045] LC-MS(方法 5): $R_t = 1.25\text{min}$;MS(ESIpos): $m/z = 379[M+H]^+$.

[1046] 实施例 133A

[1047] 1-(3-氰基-4-氟苯基)-5-(3-氰基-5-氟苯基)-1H-吡唑-3-甲酸

[1048]



[1049] 将 10.0ml 水和 570mg (23.8mmol) 的氢氧化锂加入在 30.0ml THF 中的 900mg (1.78mmol) 具有 75% 纯度的实施例 132A 的甲酸酯。将所述混合物在室温搅拌 5 小时,随后将 1N 盐酸水溶液加入反应溶液中。将所述混合物用二氯甲烷进行提取,并将合并的有机相通过硫酸镁干燥,过滤并在真空中浓缩。将粗制产物通过制备 HPLC(RP18 柱;流动相:乙腈/水梯度)纯化。获得 527mg (86% 理论值) 标题化合物。

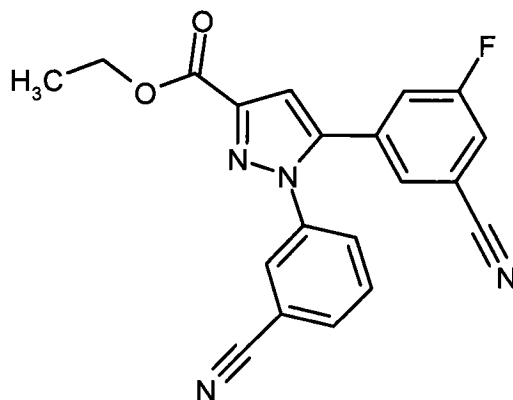
[1050] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): $\delta = 8.09$ (br. s., 1H), 7.93 (d, 1H), 7.81-7.69 (m, 2H), 7.69-7.60 (m, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.28 (br. s., 1H).

[1051] LC-MS(方法 5): $R_t = 1.03\text{min}$;MS(ESIpos): $m/z = 351[M+H]^+$.

[1052] 实施例 134A

[1053] 5-(3-氰基-5-氟苯基)-1-(3-氰基苯基)-1H-吡唑-3-甲酸乙酯

[1054]



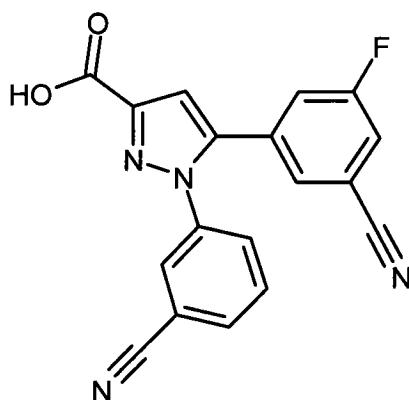
[1055] 将 985mg (4.56mmol) 的具有 79% 纯度的 3-胍基苄腈加入在 20ml 的 N,N-二甲基乙酰胺中的 1.00g (3.80mmol) 的实施例 127A 的 1,3-二酮化合物, 随后将 0.190ml 的 10N 盐酸水溶液加入得到的溶液。将所述混合物在室温搅拌 20 小时, 随后通过制备 HPLC (RP18 柱; 流动相: 乙腈 / 水梯度) 直接纯化。获得 1.22g (80% 理论值) 具有 90% 纯度的标题化合物。

[1056] LC-MS (方法 7): $R_t = 2.04\text{min}$; MS (ESIpos): $m/z = 361 [M+H]^+$.

[1057] 实施例 135A

[1058] 5-(3-氰基-5-氟苯基)-1-(3-氰基苯基)-1H-吡唑-3-甲酸

[1059]



[1060] 将 15.0ml 水和 797mg 氢氧化锂 (33.3mmol) 加入在 45.0ml THF 中的 1.20g (3.00mmol) 具有 90% 纯度的实施例 134A 的甲酸酯。将所述混合物在室温搅拌 5 小时, 随后将 1N 盐酸水溶液加入反应溶液中。将所述混合物用二氯甲烷提取, 并将合并的有机相通过硫酸镁干燥, 过滤并在真空中浓缩。通过制备 HPLC (RP18 柱; 流动相: 乙腈 / 水梯度) 纯化粗制产物。获得 821mg (82% 理论值) 标题化合物。

[1061] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6): $\delta = 13.23$ (br. s., 1H), 8.01-7.88 (m, 3H), 7.73-7.63 (m, 3H), 7.55 (d, 1H), 7.32 (s, 1H).

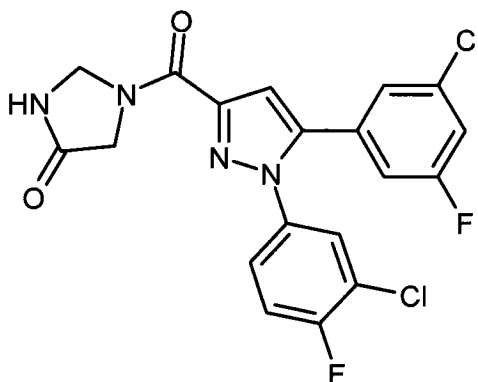
[1062] LC-MS (方法 7): $R_t = 1.57\text{min}$; MS (ESIpos): $m/z = 332 [M+H]^+$.

[1063] 示例性实施方案:

[1064] 实施例 1

[1065] 1-{[1-(3-氯-4-氟苯基)-5-(3-氯-5-氟苯基)-1H-吡唑-3-基]羰基}咪唑烷-4-酮

[1066]



[1067] 将 50.0mg (0.14mmol) 的实施例 71A 的化合物, 12.8mg (0.15mmol) 的咪唑烷-4-酮和 106mg (0.20mmol) 的 PyBOP 提供在 2.5ml 的四氢呋喃中, 并且在室温, 加入 50 μ l (0.28mmol) 的 N,N-二异丙基乙胺。将反应混合物在室温搅拌过夜, 并随后通过制备 HPLC (RP18 柱; 流动相: 乙腈/水梯度纯化。获得 49.0mg (83% 理论值) 标题化合物。

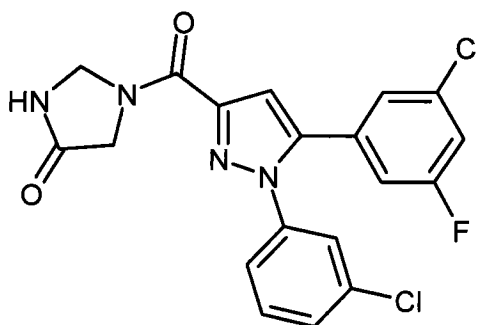
[1068] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6): δ = 8.73 (s, 0.6H), 8.63 (s, 0.4H), 7.85-7.81 (m, 1H), 7.58-7.51 (m, 2H), 7.41-7.34 (m, 1H), 7.29-7.26 (m, 2H), 7.22-7.17 (m, 1H), 5.32 (s, 0.8H), 4.90 (s, 1.2H), 4.43 (s, 1.2H), 3.98 (s, 0.8H)。

[1069] LC-MS (方法 7): R_t = 1.94min; MS (ESIpos): m/z = 437 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[1070] 实施例 2

[1071] 1- $\{[5-(3\text{-氯-5-氟苯基})-1-(3\text{-氯苯基})-1\text{H-吡唑-3-基}]羰基\}$ 咪唑烷-4-酮

[1072]



[1073] 以类似于合成实施例 1 的化合物的方式, 从实施例 72A 的化合物起始制备标题化合物。获得 50mg (84% 理论值) 标题化合物。

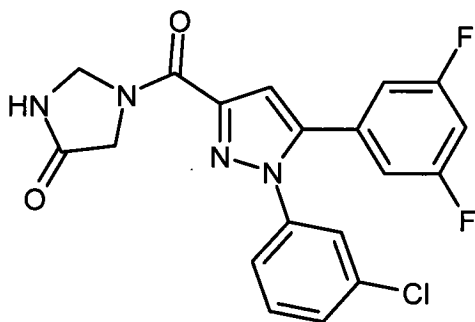
[1074] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6): δ = 8.73 (s, 0.6H), 8.63 (s, 0.4H), 7.63-7.61 (m, 1H), 7.59-7.55 (m, 1H), 7.55-7.47 (m, 2H), 7.33-7.29 (m, 1H), 7.29-7.26 (m, 1H), 7.26-7.24 (m, 1H), 7.21-7.16 (m, 1H), 5.32 (s, 0.8H), 4.90 (s, 1.2H), 4.44 (s, 1.2H), 3.98 (s, 0.8H)。

[1075] LC-MS (方法 7): R_t = 1.90min; MS (ESIpos): m/z = 419 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[1076] 实施例 3

[1077] 1- $\{[1-(3\text{-氯苯基})-5-(3,5\text{-二氟苯基})-1\text{H-吡唑-3-基}]羰基\}$ 咪唑烷-4-酮

[1078]



[1079] 以类似于合成实施例 1 的化合物的方式,从实施例 73A 的化合物起始制备标题化合物。获得 28mg(73%理论值)标题化合物。

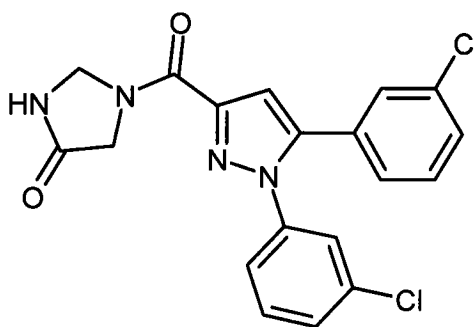
[1080] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6): δ = 8.73(s, 0.6H), 8.62(s, 0.4H), 7.61(t, 1H), 7.59-7.54(m, 1H), 7.53-7.47(m, 1H), 7.38-7.27(m, 2H), 7.27-7.25(m, 1H), 7.10-7.04(m, 2H), 5.33(s, 0.8H), 4.90(s, 1.2H), 4.44(s, 1.2H), 3.98(s, 0.8H).

[1081] LC-MS(方法 5): R_t = 1.15min; MS(ESIpos): m/z = 403 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[1082] 实施例 4

[1083] 1-{[1,5-双(3-氯苯基)-1H-吡唑-3-基]羰基}咪唑烷-4-酮

[1084]



[1085] 以类似于合成实施例 1 的化合物的方式,从实施例 74A 的化合物起始制备标题化合物。获得 110mg(91%理论值)标题化合物。

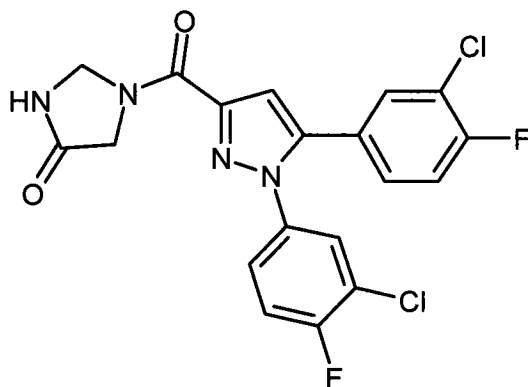
[1086] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6): δ = 8.72(s, 0.6H), 8.62(s, 0.4H), 7.58(t, 1H), 7.56-7.52(m, 1H), 7.51-7.39(m, 4H), 7.31-7.25(m, 1H), 7.22-7.18(m, 2H), 5.34(s, 0.8H), 4.91(s, 1.2H), 4.45(s, 1.2H), 3.98(s, 0.8H).

[1087] LC-MS(方法 9): R_t = 2.03min; MS(ESIpos): m/z = 401 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[1088] 实施例 5

[1089] 1-{[1,5-双(3-氯-4-氟苯基)-1H-吡唑-3-基]羰基}咪唑烷-4-酮

[1090]



[1091] 以类似于合成实施例 1 的化合物的方式,从实施例 75A 的化合物起始制备标题化合物。获得 23mg (39%理论值) 标题化合物。

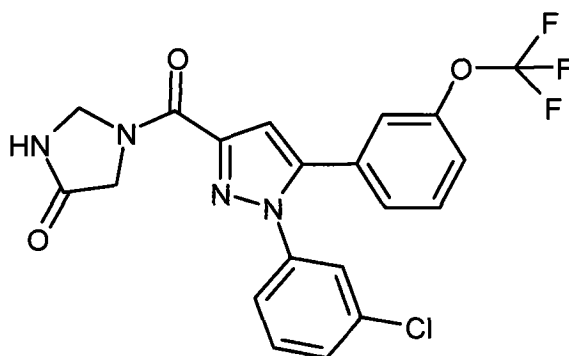
[1092] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) : δ = 8.73 (s, 0.6H), 8.63 (s, 0.4H), 7.82 (dd, 1H), 7.68 (dt, 1H), 7.53 (dt, 1H), 7.45 (t, 1H), 7.38–7.32 (m, 1H), 7.25–7.19 (m, 2H), 5.33 (s, 0.8H), 4.90 (s, 1.2H), 4.44 (s, 1.2H), 3.98 (s, 0.8H).

[1093] LC-MS(方法7): $R_t = 1.93\text{min}$;MS(ESIpos): $m/z = 437[M+H]^+$.

[1094] 实施例 6

[1095] 1-({1-(3-氯苯基)-5-[3-(三氟甲氧基)苯基]-1H-吡唑-3-基}羰基)咪唑
烷-4-酮

[1096]



[1097] 以类似于合成实施例 1 的化合物的方式,从实施例 76A 的化合物起始制备标题化合物。获得 24mg (64%理论值) 标题化合物。

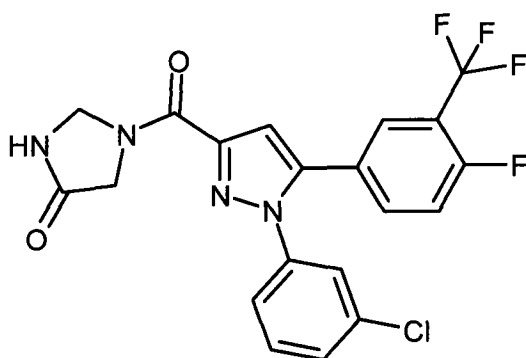
[1098] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) : δ = 8.72 (s, 0.6H), 8.63 (s, 0.4H), 7.60–7.53 (m, 3H), 7.52–7.46 (m, 1H), 7.45–7.40 (m, 2H), 7.34–7.27 (m, 1H), 7.24–7.22 (m, 1H), 7.21–7.18 (m, 1H), 5.34 (s, 0.8H), 4.91 (s, 1.2H), 4.45 (s, 1.2H), 3.99 (s, 0.8H).

[1099] LC-MS(方法7): $R_t = 1.97\text{min}$;MS(ESIpos): $m/z = 451[M+H]^+$.

[1100] 实施例 7

[1101] 1-({1-(3-氯苯基)-5-[4-氟-3-(三氟甲基)苯基]-1H-吡唑-3-基}羰基)咪唑烷-4-酮

[1102]



[1103] 以类似于合成实施例 1 的化合物的方式,从实施例 77A 的化合物起始制备标题化合物。获得 28mg (74%理论值) 标题化合物。

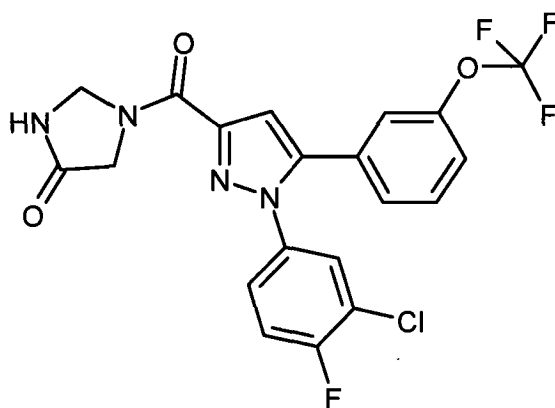
[1104] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) : δ = 8.73 (s, 0.6H), 8.63 (s, 0.4H), 7.77 (ddd, 1H), 7.65-7.55 (m, 3H), 7.53-7.46 (m, 1H), 7.44-7.40 (m, 1H), 7.38-7.36 (m, 1H), 7.35-7.29 (m, 1H), 5.33 (s, 0.8H), 4.91 (s, 1.2H), 4.45 (s, 1.2H), 3.99 (s, 0.8H) .

[1105] LC-MS (方法 5) : R_t = 1.25min ; MS (ESIpos) : m/z = 453 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[1106] 实施例 8

[1107] 1-({1-(3-氯-4-氟苯基)-5-[3-(三氟甲氧基)苯基]-1H-吡唑-3-基}羰基)咪唑烷-4-酮

[1108]



[1109] 以类似于合成实施例 1 的化合物的方式,从实施例 78A 的化合物起始制备标题化合物。获得 53mg (91%理论值) 标题化合物。

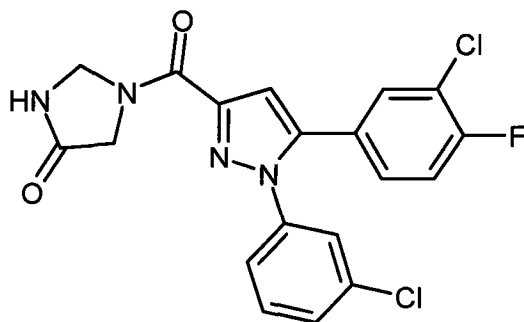
[1110] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) : δ = 8.73 (s, 0.6H), 8.63 (s, 0.4H), 7.78-7.74 (m, 1H), 7.60-7.51 (m, 2H), 7.45-7.35 (m, 3H), 7.24-7.19 (m, 2H), 5.33 (s, 0.8H), 4.91 (s, 1.2H), 4.44 (s, 1.2H), 3.99 (s, 0.8H) .

[1111] LC-MS (方法 7) : R_t = 2.02min ; MS (ESIpos) : m/z = 469 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[1112] 实施例 9

[1113] 1-{{5-[3-(3-氯-4-氟苯基)-1-(3-氯苯基)-1H-吡唑-3-基]羰基}咪唑烷-4-酮

[1114]



[1115] 以类似于合成实施例 1 的化合物的方式,从实施例 79A 的化合物起始制备标题化合物。获得 52mg(87%理论值)标题化合物。

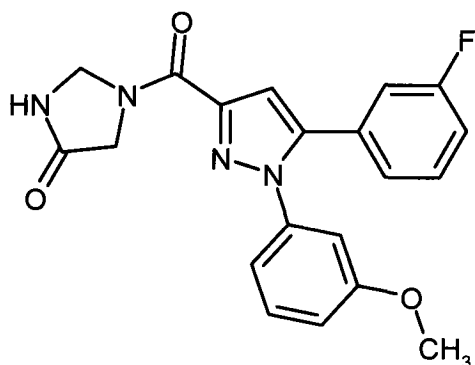
[1116] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ = 8.73(s, 0.6H), 8.62(s, 0.4H), 7.67-7.63(m, 1H), 7.61(t, 1H), 7.57-7.52(m, 1H), 7.51-7.41(m, 2H), 7.30-7.21(m, 2H), 7.21-7.19(m, 1H), 5.33(s, 0.8H), 4.91(s, 1.2H), 4.45(s, 1.2H), 3.98(s, 0.8H).

[1117] LC-MS(方法 7): R_t = 1.89min; MS(ESIpos): m/z = 419[M+H] $^+$.

[1118] 实施例 10

[1119] 1-{[5-(3-氟苯基)-1-(3-甲氧基苯基)-1H-吡唑-3-基]羰基}咪唑烷-4-酮

[1120]



[1121] 以类似于合成实施例 1 的化合物的方式,从实施例 80A 的化合物起始制备标题化合物。获得 27mg(70%理论值)标题化合物。

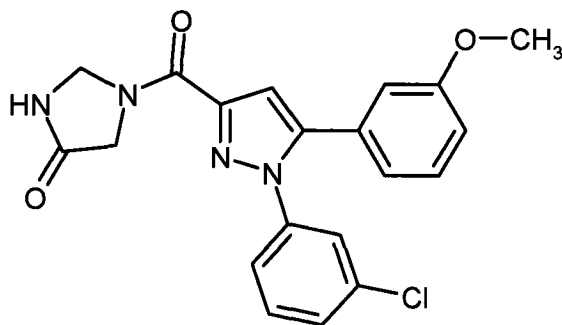
[1122] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ = 8.71(s, 0.6H), 8.62(s, 0.4H), 7.45-7.34(m, 2H), 7.27-7.15(m, 3H), 7.09(d, 1H), 7.06-7.01(m, 1H), 6.98-6.95(m, 1H), 6.92-6.86(m, 1H), 5.33(s, 0.8H), 4.90(s, 1.2H), 4.44(s, 1.2H), 3.98(s, 0.8H), 3.72(s, 3H).

[1123] LC-MS(方法 7): R_t = 1.63min; MS(ESIpos): m/z = 381[M+H] $^+$.

[1124] 实施例 11

[1125] 1-{[1-(3-氯苯基)-5-(3-甲氧基苯基)-1H-吡唑-3-基]羰基}咪唑烷-4-酮

[1126]



[1127] 以类似于合成实施例 1 的化合物的方式,从实施例 81A 的化合物起始制备标题化合物。获得 31mg(84%理论值)标题化合物。

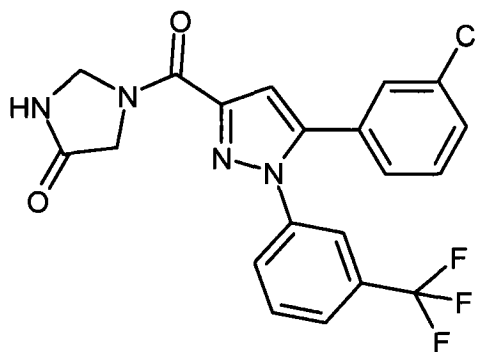
[1128] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) : δ = 8.72(s, 0.6H), 8.62(s, 0.4H), 7.57-7.44(m, 3H), 7.33-7.25(m, 2H), 7.14-7.12(m, 1H), 7.00-6.95(m, 1H), 6.91-6.87(m, 1H), 6.83-6.78(m, 1H), 5.34(s, 0.8H), 4.90(s, 1.2H), 4.46(s, 1.2H), 3.98(s, 0.8H), 3.70(s, 3H).

[1129] LC-MS(方法 7) : R_t = 1.73min ; MS(ESIpos) : m/z = 397 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[1130] 实施例 12

[1131] 1-({5-(3-氯苯基)-1-[3-(三氟甲基)苯基]-1H-吡唑-3-基}羰基)咪唑烷-4-酮

[1132]



[1133] 以类似于合成实施例 1 的化合物的方式,从实施例 82A 的化合物起始制备标题化合物。获得 22mg(58%理论值)标题化合物。

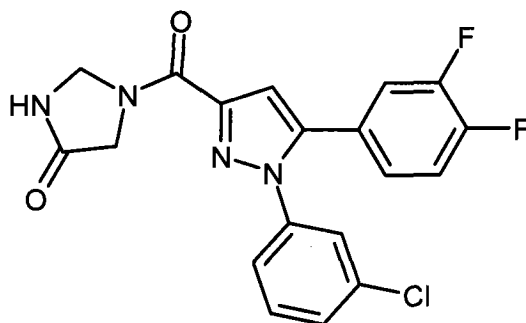
[1134] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) : δ = 8.73(s, 0.6H), 8.64(s, 0.4H), 7.86-7.81(m, 1H), 7.76-7.66(m, 3H), 7.51-7.47(m, 1H), 7.46-7.38(m, 2H), 7.24-7.18(m, 2H), 5.35(s, 0.8H), 4.91(s, 1.2H), 4.46(s, 1.2H), 3.99(s, 0.8H).

[1135] LC-MS(方法 5) : R_t = 1.23min ; MS(ESIpos) : m/z = 435 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[1136] 实施例 13

[1137] 1-({[1-(3-氯苯基)-5-(3,4-二氟苯基)-1H-吡唑-3-基]羰基}咪唑烷-4-酮

[1138]



[1139] 以类似于合成实施例 1 的化合物的方式,从实施例 83A 的化合物起始制备标题化合物。获得 16mg(41%理论值)标题化合物。

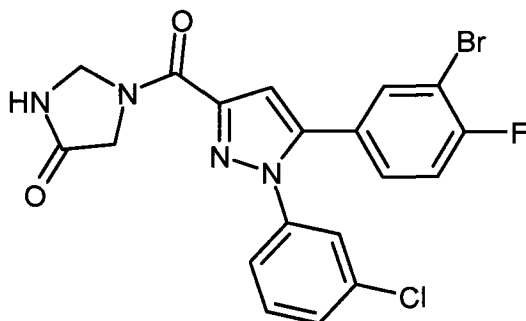
[1140] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) : δ = 8.72(s, 0.6H), 8.62(s, 0.4H), 7.60(t, 1H), 7.56-7.44(m, 4H), 7.30-7.24(m, 1H), 7.19-7.17(m, 1H), 7.12-7.06(m, 1H), 5.34(s, 0.8H), 4.90(s, 1.2H), 4.45(s, 1.2H), 3.98(s, 0.8H).

[1141] LC-MS(方法 5) : R_t = 1.16min ; MS(ESIpos) : m/z = 403 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[1142] 实施例 14

[1143] 1-{[5-(3-溴-4-氟苯基)-1-(3-氯苯基)-1H-吡唑-3-基]羰基}咪唑烷-4-酮

[1144]



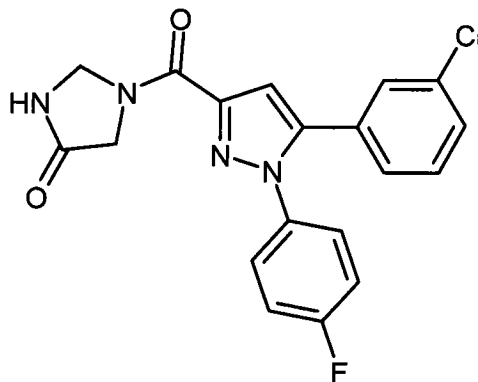
[1145] 以类似于合成实施例 1 的化合物的方式,从实施例 84A 的化合物起始制备标题化合物。获得 26mg (70%理论值) 标题化合物。

[1146] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) : δ = 8.72 (s, 0.6H), 8.62 (s, 0.4H), 7.77-7.72 (m, 1H), 7.60 (t, 1H), 7.57-7.52 (m, 1H), 7.51-7.45 (m, 1H), 7.41 (t, 1H), 7.31-7.24 (m, 2H), 7.21-7.19 (m, 1H), 5.33 (s, 0.8H), 4.90 (s, 1.2H), 4.44 (s, 1.2H), 3.98 (s, 0.8H).[1147] LC-MS (方法 7) : R_t = 1.92min ; MS (ESIpos) : m/z = 463 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[1148] 实施例 15

[1149] 1-{[5-(3-氯苯基)-1-(4-氟苯基)-1H-吡唑-3-基]羰基}咪唑烷-4-酮

[1150]



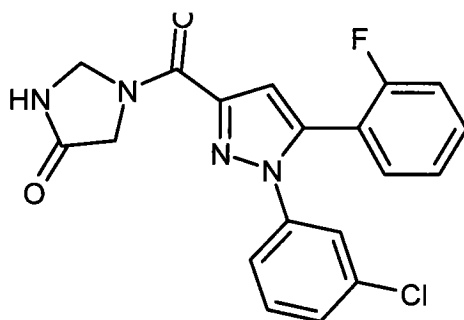
[1151] 以类似于合成实施例 1 的化合物的方式,从实施例 85A 的化合物起始制备标题化合物。获得 53mg (42%理论值) 标题化合物。

[1152] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) : δ = 8.71 (s, 0.6H), 8.63 (s, 0.4H), 7.48-7.31 (m, 7H), 7.20-7.15 (m, 2H), 5.32 (s, 0.8H), 4.90 (s, 1.2H), 4.43 (s, 1.2H), 3.98 (s, 0.8H).[1153] LC-MS (方法 7) : R_t = 1.77min ; MS (ESIpos) : m/z = 385 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[1154] 实施例 16

[1155] 1-{[1-(3-氯苯基)-5-(2-氟苯基)-1H-吡唑-3-基]羰基}咪唑烷-4-酮

[1156]



[1157] 以类似于合成实施例 1 的化合物的方式,从实施例 86A 的化合物起始制备标题化合物。获得 34mg (88%理论值) 标题化合物。

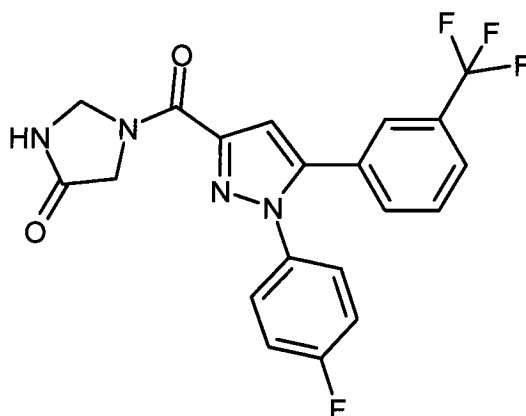
[1158] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) : δ = 8.73 (s, 0.6H), 8.64 (s, 0.4H), 7.57-7.40 (m, 5H), 7.35-7.21 (m, 3H), 7.14-7.11 (m, 1H), 5.38 (s, 0.8H), 4.91 (s, 1.2H), 4.49 (s, 1.2H), 3.99 (s, 0.8H).

[1159] LC-MS (方法 5) : R_t = 1.10min ; MS (ESIpos) : m/z = 385 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[1160] 实施例 17

[1161] 1-({1-(4-氟苯基)-5-[3-(三氟甲基)苯基]-1H-吡唑-3-基}羰基)咪唑烷-4-酮

[1162]



[1163] 以类似于合成实施例 1 的化合物的方式,从实施例 87A 的化合物起始制备标题化合物。获得 28mg (74%理论值) 标题化合物。

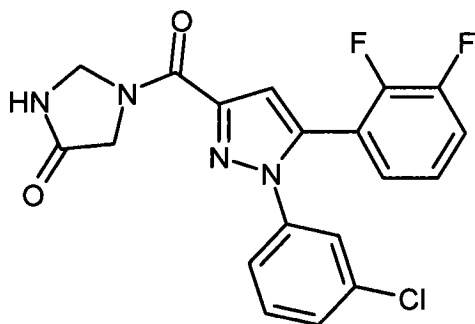
[1164] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) : δ = 8.72 (s, 0.6H), 8.63 (s, 0.4H), 7.75 (d, 1H), 7.65-7.56 (m, 3H), 7.49-7.43 (m, 2H), 7.37-7.30 (m, 2H), 7.29-7.26 (m, 1H), 5.33 (s, 0.8H), 4.91 (s, 1.2H), 4.44 (s, 1.2H), 3.99 (s, 0.8H).

[1165] LC-MS (方法 5) : R_t = 1.17min ; MS (ESIpos) : m/z = 419 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[1166] 实施例 18

[1167] 1-([1-(3-氯苯基)-5-(2,3-二氟苯基)-1H-吡唑-3-基]羰基)咪唑烷-4-酮

[1168]



[1169] 以类似于合成实施例 1 的化合物的方式,从实施例 88A 的化合物起始制备标题化合物。获得 8mg(100%理论值)标题化合物。

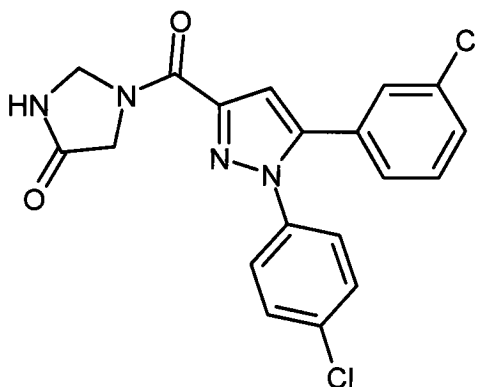
[1170] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6): δ = 8.73(s, 0.6H), 8.64(s, 0.4H), 7.61-7.43(m, 4H), 7.35-7.21(m, 3H), 7.21-7.19(m, 1H), 5.38(s, 0.8H), 4.91(s, 1.2H), 4.49(s, 1.2H), 3.99(s, 0.8H).

[1171] LC-MS(方法 5): R_t = 1.12min; MS(ESIpos): m/z = 403 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[1172] 实施例 19

[1173] 1- $\{[5-(3\text{-氯苯基})-1-(4\text{-氯苯基})-1\text{H-吡唑-3-基}]羰基\}$ 咪唑烷-4-酮

[1174]



[1175] 以类似于合成实施例 1 的化合物的方式,从实施例 89A 的化合物起始制备标题化合物。获得 31mg(80%理论值)标题化合物。

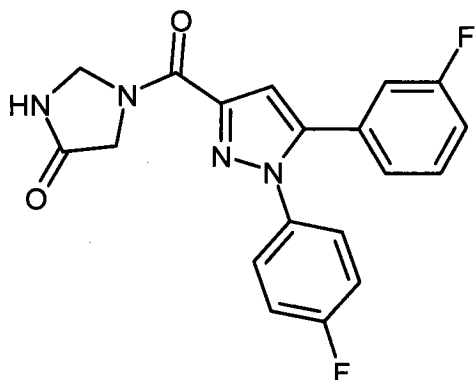
[1176] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6): δ = 8.72(s, 0.6H), 8.65(s, 0.4H), 7.58-7.53(m, 2H), 7.50-7.38(m, 5H), 7.20-7.16(m, 2H), 5.32(s, 0.8H), 4.90(s, 1.2H), 4.43(s, 1.2H), 3.98(s, 0.8H).

[1177] LC-MS(方法 5): R_t = 1.22min; MS(ESIpos): m/z = 401 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[1178] 实施例 20

[1179] 1- $\{[5-(3\text{-氟苯基})-1-(4\text{-氟苯基})-1\text{H-吡唑-3-基}]羰基\}$ 咪唑烷-4-酮

[1180]



[1181] 以类似于合成实施例 1 的化合物的方式,从实施例 90A 的化合物起始制备标题化合物。获得 18mg (47% 理论值) 标题化合物。

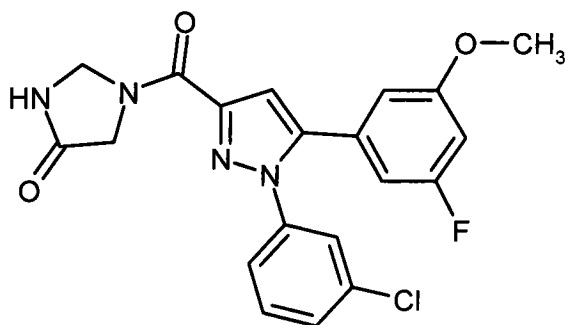
[1182] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) : δ = 8.72 (s, 0.6H), 8.63 (s, 0.4H), 7.48–7.39 (m, 3H), 7.37–7.30 (m, 2H), 7.27–7.16 (m, 3H), 7.08–7.04 (m, 1H), 5.32 (s, 0.8H), 4.90 (s, 1.2H), 4.43 (s, 1.2H), 3.98 (s, 0.8H).

[1183] LC-MS (方法 7) : R_t = 1.64min ; MS (ESIpos) : m/z = 369 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[1184] 实施例 21

[1185] 1- $\{[1-(3\text{-氯苯基})-5-(3\text{-氟-5-甲氧基苯基})-1\text{H-吡唑-3-基}]羰基\}$ 咪唑烷-4-酮

[1186]



[1187] 将 800mg (2.31mmol) 的实施例 91A 化合物提供在 19ml 的无水甲苯中,并且在室温,加入 0.48ml (6.58mmol) 亚硫酸氯,并将所述混合物在回流下加热 2.5 小时。在冷却后,将所述残余物吸收在 6ml 二氯甲烷中,并将 1/8 的溶液在 0°C 与 0.13ml (0.92mmol) 三乙胺和 92.3mg (0.46mmol) 的实施例 125A 化合物混合,并将其在室温搅拌过夜。浓缩反应混合物,并将所述残余物通过制备 HPLC (RP18 柱;流动相:乙腈/水梯度) 和通过制备薄层色谱法 (硅胶;流动相:乙酸乙酯) 纯化。获得 11mg (9% 理论值) 标题化合物。

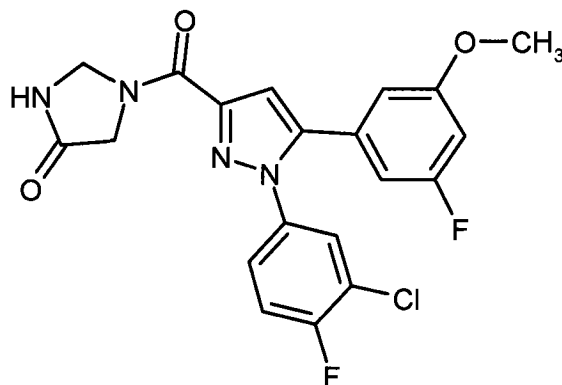
[1188] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) : δ = 8.72 (s, 0.6H), 8.61 (s, 0.4H), 7.59 (t, 1H), 7.57–7.53 (m, 1H), 7.53–7.46 (m, 1H), 7.33–7.26 (m, 1H), 7.21–7.19 (m, 1H), 6.90 (dt, 1H), 6.74–6.69 (m, 2H), 5.33 (s, 0.8H), 4.90 (s, 1.2H), 4.44 (s, 1.2H), 3.98 (s, 0.8H), 3.71 (s, 3H).

[1189] LC-MS (方法 1) : R_t = 2.23min ; MS (ESIpos) : m/z = 415 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[1190] 实施例 22

[1191] 1- $\{[1-(3\text{-氯-4-氟苯基})-5-(3\text{-氟-5-甲氧基苯基})-1\text{H-吡唑-3-基}]羰基\}$ 咪唑烷-4-酮

[1192]



[1193] 以类似于合成实施例 21 的化合物的方式,从实施例 92A 的化合物起始制备标题化合物。获得 29mg (24%理论值) 标题化合物。

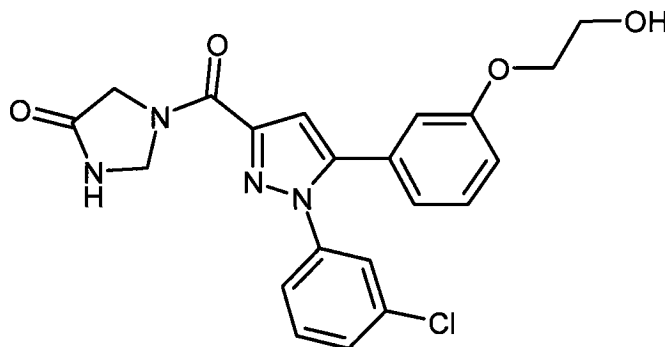
[1194] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) : δ = 8.72 (s, 0.6H), 8.62 (s, 0.4H), 7.81 (dd, 1H), 7.54 (dt, 1H), 7.40-7.33 (m, 1H), 7.20-7.18 (m, 1H), 6.90 (dt, 1H), 6.75-6.70 (m, 2H), 5.32 (s, 0.8H), 4.90 (s, 1.2H), 4.44 (s, 1.2H), 3.98 (s, 0.8H), 3.72 (s, 3H).

[1195] LC-MS (方法 1) : R_t = 2.27min ; MS (ESIpos) : m/z = 433 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[1196] 实施例 23

[1197] 1-({1-(3-氯苯基)-5-[3-(2-羟基乙氧基)苯基]-1H-吡唑-3-基}羰基)咪唑烷-4-酮

[1198]



[1199] 将 11.1mg (0.031mmol) 的实施例 115A 化合物, 6.8mg (0.034mmol) 的实施例 125A 化合物和 24.2mg (0.046mmol) 的 PyBOP 提供在 0.6ml 的四氢呋喃中, 并且在室温, 加入 11 μ l (0.065mmol) 的 N, N-二异丙基乙胺。将所述反应混合物在室温搅拌过夜, 并随后通过制备 HPLC (RP18 柱; 流动相: 乙腈/水梯度) 纯化。获得 3.5mg (27%理论值) 标题化合物。

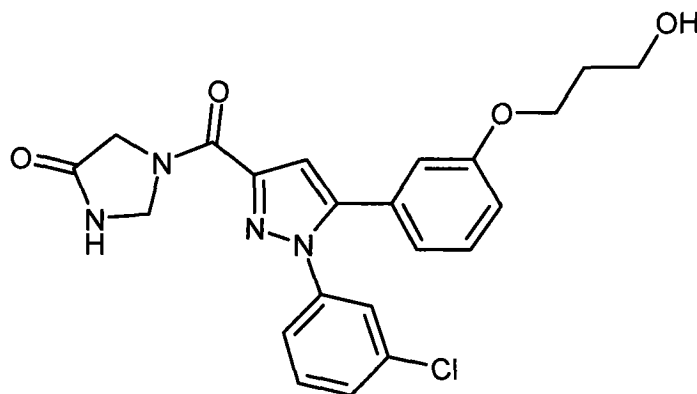
[1200] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) : δ = 8.72 (s, 0.6H), 8.62 (s, 0.4H), 7.57-7.43 (m, 3H), 7.32-7.24 (m, 2H), 7.12-7.10 (m, 1H), 7.00-6.95 (m, 1H), 6.92-6.89 (m, 1H), 6.78 (d, 1H), 5.35 (s, 0.8H), 4.90 (s, 1.2H), 4.85 (t, 1H), 4.46 (s, 1.2H), 3.98 (s, 0.8H), 3.92 (t, 2H), 3.67 (q, 2H).

[1201] LC-MS (方法 7) : R_t = 1.38min ; MS (ESIpos) : m/z = 427 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[1202] 实施例 24

[1203] 1-({1-(3-氯苯基)-5-[3-(3-羟基丙氧基)苯基]-1H-吡唑-3-基}羰基)咪唑烷-4-酮

[1204]



[1205] 以类似于合成实施例 23 的化合物的方式,从实施例 116A 的化合物起始制备标题化合物。获得 54mg (69%理论值) 标题化合物。

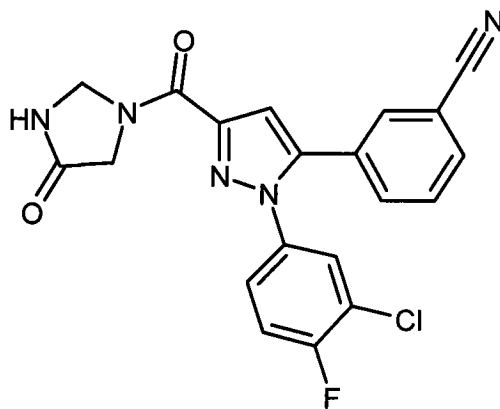
[1206] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) : δ = 8.72 (s, 0.6H), 8.62 (s, 0.4H), 7.56-7.44 (m, 3H), 7.31-7.24 (m, 2H), 7.12-7.10 (m, 1H), 6.99-6.94 (m, 1H), 6.91-6.88 (m, 1H), 6.80-6.76 (m, 1H), 5.34 (s, 0.8H), 4.90 (s, 1.2H), 4.52 (t, 1H), 4.46 (s, 1.2H), 4.01-3.95 (m, 2.8H), 3.51 (q, 2H), 1.83-1.75 (m, 2H).

[1207] LC-MS (方法 1) : R_t = 1.95min ; MS (ESIpos) : m/z = 441 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[1208] 实施例 25

[1209] 3-{1-(3-氯-4-氟苯基)-3-[(4-氧代咪唑烷-1-基)羰基]-1H-吡唑-5-基}苯腈

[1210]



[1211] 以类似于合成实施例 23 的化合物的方式,从实施例 93A 的化合物起始制备标题化合物。将所述产物通过制备薄层色谱法 (硅胶;流动相:乙酸乙酯) 另外进行纯化,并获得 8mg (16%理论值) 标题化合物。

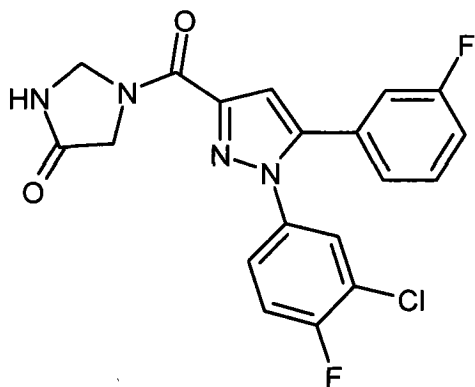
[1212] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) : δ = 8.73 (s, 0.6H), 8.63 (s, 0.4H), 7.95-7.92 (m, 1H), 7.89 (dt, 1H), 7.81 (dd, 1H), 7.59 (t, 1H), 7.56-7.49 (m, 2H), 7.38-7.31 (m, 1H), 7.27-7.25 (m, 1H), 5.34 (s, 0.8H), 4.91 (s, 1.2H), 4.45 (s, 1.2H), 3.99 (s, 0.8H).

[1213] LC-MS (方法 7) : R_t = 1.64min ; MS (ESIpos) : m/z = 410 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[1214] 实施例 26

[1215] 1-{[1-(3-氯-4-氟苯基)-5-(3-氟苯基)-1H-吡唑-3-基]羰基}咪唑烷-4-酮

[1216]



[1217] 以类似于合成实施例 23 的化合物的方式,从实施例 94A 的化合物起始制备标题化合物。将所述产物通过制备薄层色谱法(硅胶;流动相:乙酸乙酯)另外纯化,并获得 10mg(16%理论值)标题化合物。

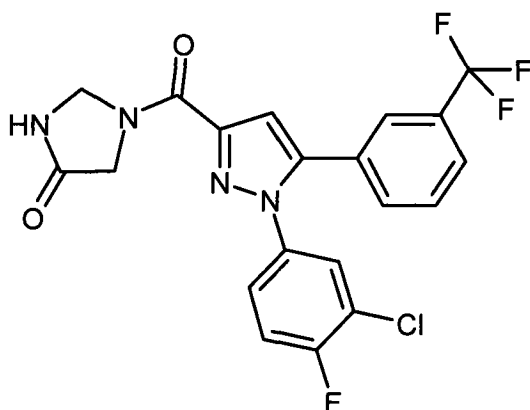
[1218] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6): δ = 8.72(s, 0.6H), 8.63(s, 0.4H), 7.79(dd, 1H), 7.55(dt, 1H), 7.48-7.40(m, 1H), 7.39-7.32(m, 1H), 7.30-7.23(m, 2H), 7.19-7.17(m, 1H), 7.10-7.05(m, 1H), 5.33(s, 0.8H), 4.90(s, 1.2H), 4.45(s, 1.2H), 3.98(s, 0.8H).

[1219] LC-MS(方法 7): R_t = 1.78min; MS(ESIpos): m/z = 403[M+H] $^+$.

[1220] 实施例 27

[1221] 1-({1-[(3-氯-4-氟苯基)-5-[3-(三氟甲基)苯基]-1H-吡唑-3-基]羰基}咪唑烷-4-酮

[1222]



[1223] 以类似于合成实施例 23 的化合物的方式,从实施例 95A 的化合物起始制备标题化合物。将所述产物通过制备薄层色谱法(硅胶;流动相:乙酸乙酯)另外纯化,并获得 17mg(29%理论值)标题化合物。

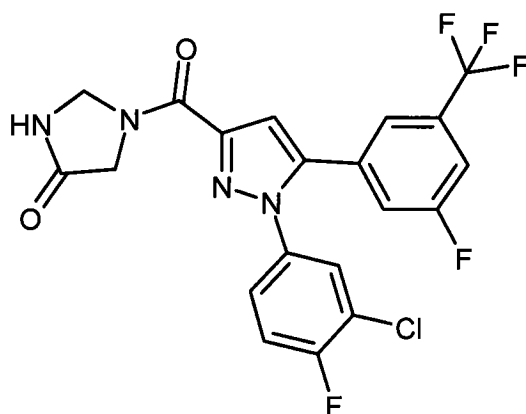
[1224] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6): δ = 8.73(s, 0.6H), 8.63(s, 0.4H), 7.83-7.75(m, 2H), 7.69-7.50(m, 4H), 7.41-7.34(m, 1H), 7.30-7.27(d, 1H), 5.34(s, 0.8H), 4.91(s, 1.2H), 4.45(s, 1.2H), 3.99(s, 0.8H).

[1225] LC-MS(方法 7): R_t = 1.95min; MS(ESIpos): m/z = 453[M+H] $^+$.

[1226] 实施例 28

[1227] 1-({1-[(3-氯-4-氟苯基)-5-[3-氟-5-(三氟甲基)苯基]-1H-吡唑-3-基]羰基}咪唑烷-4-酮

[1228]



[1229] 以类似于合成实施例 23 的化合物的方式,从实施例 96A 的化合物起始制备标题化合物。获得 17mg (27%理论值) 标题化合物。

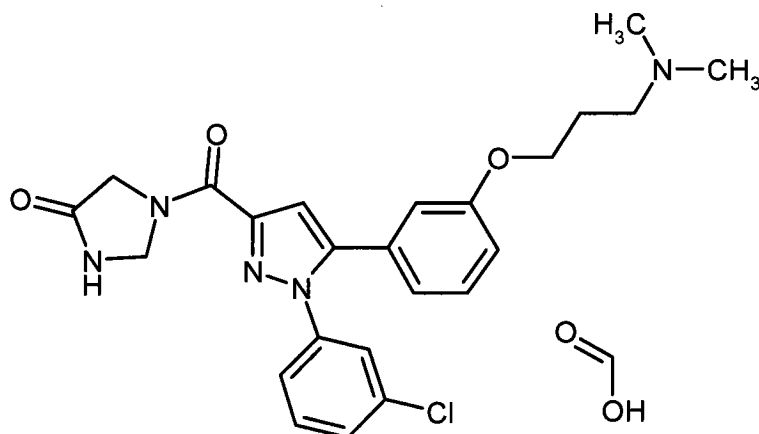
[1230] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) : δ = 8.73 (s, 0.6H), 8.63 (s, 0.4H), 7.84 (dd, 1H), 7.77 (d, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.55 (dt, 1H), 7.46-7.37 (m, 2H), 7.37-7.35 (m, 1H), 5.33 (s, 0.8H), 4.91 (s, 1.2H), 4.44 (s, 1.2H), 3.99 (s, 0.8H)。

[1231] LC-MS (方法 7) : R_t = 2.01min ; MS (ESIpos) : m/z = 471 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[1232] 实施例 29

[1233] 1-([1-(3-氯苯基)-5-{3-[3-(二甲基氨基)丙氧基]苯基}-1H-吡唑-3-基]羰基)咪唑烷-4-酮甲酸酯

[1234]



[1235] 将 49.6mg (0.096mmol) 的实施例 120A 化合物和 0.48ml (0.96mmol) 的 2M 二甲胺在四氢呋喃中的溶液在 3ml 乙醇中,在 80℃ 搅拌过夜。随后将反应混合物通过制备 HPLC 纯化 (RP18 柱;流动相:乙腈/水梯度,加入 0.1% 甲酸)。获得 6.2mg (23%理论值) 标题化合物。

[1236] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) : δ = 8.72 (s, 0.6H), 8.62 (s, 0.4H), 8.18 (s, 1H), 7.57-7.43 (m, 3H), 7.31-7.24 (m, 2H), 7.13-7.11 (m, 1H), 6.98-6.93 (m, 1H), 6.88-6.86 (m, 1H), 6.80 (d, 1H), 5.34 (s, 0.8H), 4.90 (s, 1.2H), 4.46 (s, 1.2H), 3.98 (s, 0.8H), 3.92 (t, 2H), 2.33 (t, 2H), 2.15 (s, 6H), 1.82-1.74 (m, 2H)。

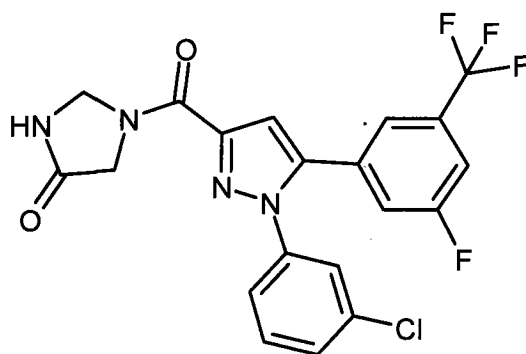
[1237] LC-MS (方法 5) : R_t = 0.83min ; MS (ESIpos) : m/z = 468 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[1238] 实施例 30

[1239] 1-([1-(3-氯苯基)-5-[3-氟-5-(三氟甲基)苯基]-1H-吡唑-3-基]羰基)咪

唑烷-4-酮

[1240]



[1241] 以类似于合成实施例 23 的化合物的方式（在制备 HPLC 中加入 0.1% 甲酸），从实施例 97A 的化合物起始制备标题化合物。获得（51% 理论值）标题化合物。

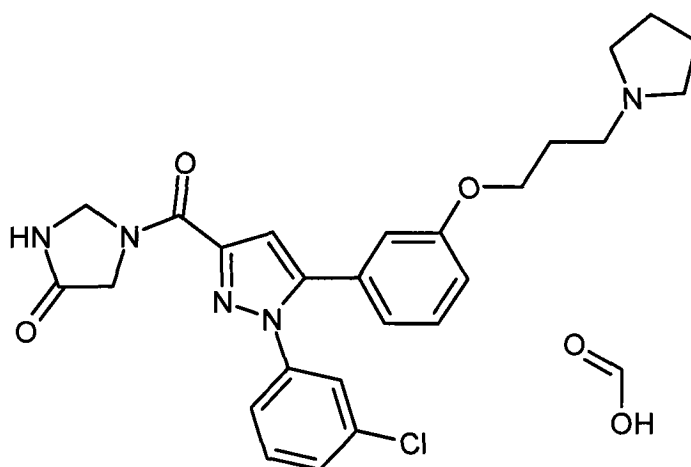
[1242] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) : δ = 8.73 (s, 0.6H), 8.63 (s, 0.4H), 7.77 (d, 1H), 7.64-7.55 (m, 3H), 7.53-7.46 (m, 1H), 7.44-7.40 (m, 1H), 7.39-7.29 (m, 2H), 5.33 (s, 0.8H), 4.91 (s, 1.2H), 4.45 (s, 1.2H), 3.99 (s, 0.8H).

[1243] LC-MS (方法 1) : R_t = 2.38min ; MS (ESIpos) : m/z = 453 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[1244] 实施例 31

[1245] 1-({1-(3-氯苯基)-5-[3-(3-吡咯烷-1-基丙氧基)苯基]-1H-吡唑-3-基}羰基)咪唑烷-4-酮甲酸酯

[1246]



[1247] 以类似于合成实施例 23 的化合物的方式，从实施例 118A 的化合物起始制备标题化合物。获得 3.2mg (33% 理论值) 标题化合物。

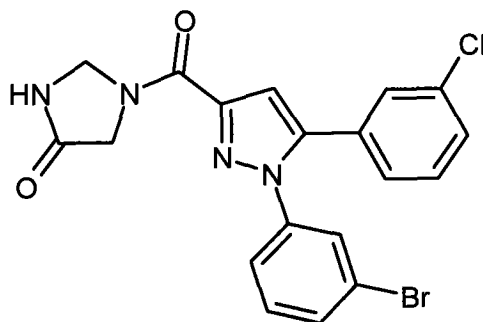
[1248] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) : δ = 8.71 (s, 0.6H), 8.61 (s, 0.4H), 8.17 (s, 1H), 7.56-7.44 (m, 3H), 7.32-7.24 (m, 2H), 7.13-7.11 (m, 1H), 6.98-6.94 (m, 1H), 6.89-6.86 (m, 1H), 6.82-6.78 (m, 1H), 5.34 (s, 0.8H), 4.90 (s, 1.2H), 4.45 (s, 1.2H), 3.98 (s, 0.8H), 3.94 (t, 2H), 2.49-2.43 (m, 6H), 1.86-1.78 (m, 2H), 1.71-1.66 (m, 4H).

[1249] LC-MS (方法 5) : R_t = 0.86min ; MS (ESIpos) : m/z = 494 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[1250] 实施例 32

[1251] 1-([1-(3-溴苯基)-5-(3-氯苯基)-1H-吡唑-3-基]羰基)咪唑烷-4-酮

[1252]



[1253] 以类似于合成实施例 23 的化合物的方式,从实施例 98A 的化合物起始制备标题化合物。获得 122mg (52%理论值) 标题化合物。

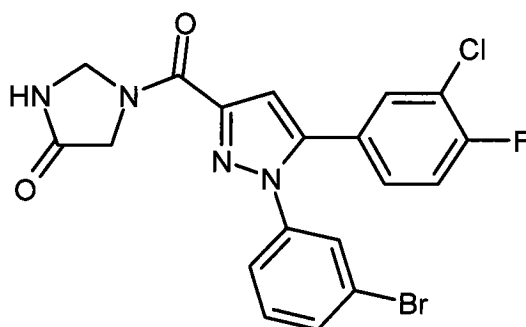
[1254] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) : δ = 8.72 (s, 0.6H), 8.62 (s, 0.4H), 7.71-7.65 (m, 2H), 7.51-7.38 (m, 4H), 7.36-7.29 (m, 1H), 7.22-7.17 (m, 2H), 5.34 (s, 0.8H), 4.90 (s, 1.2H), 4.45 (s, 1.2H), 3.98 (s, 0.8H).

[1255] LC-MS (方法 5) : R_t = 1.19min ; MS (ESIpos) : m/z = 445 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[1256] 实施例 33

[1257] 1- {[1-(3-溴苯基)-5-(3-氯-4-氟苯基)-1H-吡唑-3-基]羰基} 咪唑烷-4-酮

[1258]



[1259] 以类似于合成实施例 23 的化合物的方式,从实施例 99A 的化合物起始制备标题化合物。获得 186mg (79%理论值) 标题化合物。

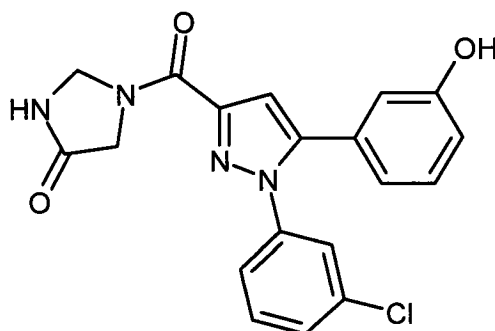
[1260] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) : δ = 8.72 (s, 0.6H), 8.62 (s, 0.4H), 7.73 (t, 1H), 7.69 (d, 1H), 7.52 (dt, 1H), 7.47-7.40 (m, 1H), 7.37-7.31 (m, 1H), 7.28-7.24 (m, 2H), 7.21-7.16 (m, 1H), 5.33 (s, 0.8H), 4.90 (s, 1.2H), 4.44 (s, 1.2H), 3.98 (s, 0.8H).

[1261] LC-MS (方法 7) : R_t = 1.93min ; MS (ESIpos) : m/z = 463 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[1262] 实施例 34

[1263] 1- {[1-(3-氯苯基)-5-(3-羟基苯基)-1H-吡唑-3-基]羰基} 咪唑烷-4-酮

[1264]



[1265] 将 100mg (0.25mmol) 的实施例 100A 的化合物, 25.5mg (0.30mmol) 的咪唑烷-4-酮和 141mg (0.27mmol) 的 PyBOP 在 2ml 的四氢呋喃中提供, 并且在室温, 加入 47 μ l (0.27mmol) 的 N,N-二异丙基乙胺。将所述反应混合物在室温搅拌过夜, 并随后通过制备 HPLC (RP18 柱; 流动相: 乙腈 / 水 梯度) 纯化。获得 83.5mg (72% 理论值) 的 1-({5-[3-(苄氧基) 苯基]-1-(3-氯苯基)-1H-吡唑-3-基} 羰基) 咪唑烷-4-酮。

[1266] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6): δ = 8.72 (s, 0.6H), 8.62 (s, 0.4H), 7.56-7.43 (m, 3H), 7.41-7.24 (m, 7H), 7.13-7.11 (m, 1H), 7.07-7.03 (m, 1H), 7.01-6.98 (m, 1H), 6.80 (d, 1H), 5.34 (s, 0.8H), 5.06 (s, 2H), 4.90 (s, 1.2H), 4.46 (s, 1.2H), 3.98 (s, 0.8H)。

[1267] LC-MS (方法 9): R_t = 2.25min; MS (ESIpos): m/z = 473 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[1268] 将 317mg (0.671mmol) 的 1-({5-[3-(苄氧基) 苯基]-1-(3-氯苯基)-1H-吡唑-3-基} 羰基) 咪唑烷-4-酮在 5.6ml 的浓醋酸中提供, 并加入 357mg (0.168mmol) 的披钼活性炭 (5%), 并将所述混合物在氢气氛下在室温搅拌过夜。随后, 过滤反应混合物, 浓缩所述滤液, 并将所述残余物通过制备 HPLC (RP18 柱; 流动相: 乙腈 / 水梯度) 纯化。获得 119mg (46% 理论值) 标题化合物。

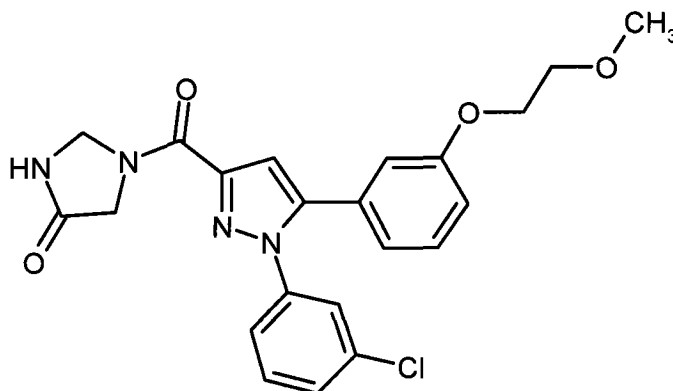
[1269] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6): δ = 9.67 (s, 1H), 8.71 (s, 0.6H), 8.62 (s, 0.4H), 7.55-7.43 (m, 3H), 7.30-7.16 (m, 2H), 7.03-7.01 (m, 1H), 6.82-6.77 (m, 1H), 6.72-6.65 (m, 2H), 5.34 (s, 0.8H), 4.90 (s, 1.2H), 4.46 (s, 1.2H), 3.98 (s, 0.8H)。

[1270] LC-MS (方法 1): R_t = 1.90min; MS (ESIpos): m/z = 383 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[1271] 实施例 35

[1272] 1-({1-(3-氯苯基)-5-[3-(2-甲氧基乙氧基) 苯基]-1H-吡唑-3-基} 羰基) 咪唑烷-4-酮

[1273]



[1274] 以类似于合成实施例 23 的化合物的方式, 从实施例 117A 的化合物起始制备标题化合物。为了去除 1,1',1''-磷酸基三吡咯烷, 将所述产物吸收在少量四氢呋喃中, 将水加入混合物中直到形成沉淀物, 在真空中去除四氢呋喃, 将所述沉淀物通过吸滤收集, 并在高真空下干燥。获得 10mg (19% 理论值) 标题化合物。

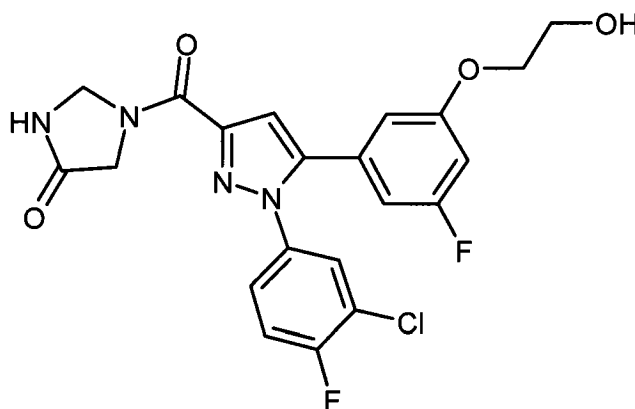
[1275] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6): δ = 8.72 (s, 0.6H), 8.62 (s, 0.4H), 7.56-7.44 (m, 3H), 7.32-7.24 (m, 2H), 7.13-7.11 (m, 1H), 7.00-6.96 (m, 1H), 6.91 (s, 1H), 6.80 (d, 1H), 5.34 (s, 0.8H), 4.90 (s, 1.2H), 4.46 (s, 1.2H), 4.03 (t, 2H), 3.98 (s, 0.8H), 3.60 (t, 2H), 3.28 (s, 3H)。

[1276] LC-MS (方法 1): R_t = 2.13min; MS (ESIpos): m/z = 441 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[1277] 实施例 36

[1278] 1-({1-(3-氯-4-氟苯基)-5-[3-(2-羟基乙氧基)苯基]-1H-吡唑-3-基}羰基)咪唑烷-4-酮

[1279]



[1280] 将 1.66g (4.73mmol) 的实施例 101A 的化合物, 1.04g (5.21mmol) 的实施例 125A 化合物和 3.69g (7.10mmol) 的 PyBOP 提供在 80ml 的四氢呋喃中, 并且在室温, 加入 1.73ml (9.94mmol) 的 N,N-二异丙基乙胺。将混合物在室温搅拌过夜, 加入水, 在真空中去除四氢呋喃, 用乙酸乙酯提取残余物, 并浓缩, 并通过急骤色谱法 (流动相: 乙酸乙酯/甲醇 200/1) 纯化残余物。获得 1.24g (63% 理论值) 的 1-({1-(3-氯-4-氟苯基)-5-(3-氟-5-羟基苯基)-1H-吡唑-3-基}羰基)咪唑烷-4-酮。

[1281] LC-MS (方法 7): $R_t = 1.59\text{min}$; MS (ESIpos): $m/z = 419 [M+H]^+$.

[1282] 将 100mg (0.239mmol) 的 1-({1-(3-氯-4-氟苯基)-5-(3-氟-5-羟基苯基)-1H-吡唑-3-基}羰基)咪唑烷-4-酮提供在 2.5ml 的无水丙酮中, 并加入 36.3mg (0.263mmol) 的碳酸钾和 149mg (1.19mmol) 的 2-溴乙醇, 并将所述混合物在回流下加热过夜。随后将反应混合物通过制备 HPLC (RP18 柱; 流动相: 乙腈/水梯度) 纯化。获得 30mg (26% 理论值) 标题化合物。

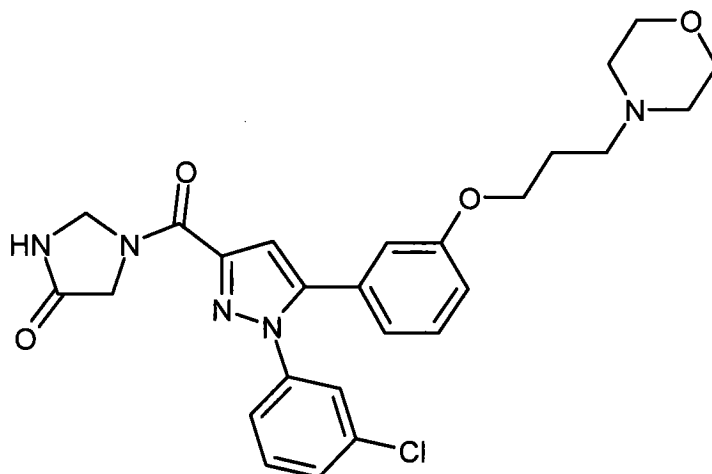
[1283] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6): $\delta = 8.72 (\text{s}, 0.6\text{H}), 8.62 (\text{s}, 0.4\text{H}), 7.80 (\text{dd}, 1\text{H}), 7.53 (\text{dt}, 1\text{H}), 7.40-7.32 (\text{m}, 1\text{H}), 7.19-7.17 (\text{m}, 1\text{H}), 6.90 (\text{dt}, 1\text{H}), 6.75-6.68 (\text{m}, 2\text{H}), 5.32 (\text{s}, 0.8\text{H}), 4.92-4.85 (\text{m}, 2.2\text{H}), 4.44 (\text{s}, 1.2\text{H}), 4.01-3.92 (\text{m}, 2.8\text{H}), 3.65 (\text{q}, 2\text{H})$.

[1284] LC-MS (方法 7): $R_t = 1.53\text{min}$; MS (ESIpos): $m/z = 463 [M+H]^+$.

[1285] 实施例 37

[1286] 1-({1-(3-氯苯基)-5-[3-(3-吗啉-1-基丙氧基)苯基]-1H-吡唑-3-基}羰基)咪唑烷-4-酮

[1287]



[1288] 以类似于合成实施例 29 的化合物的方式 (不加入四氢呋喃), 从实施例 120A 的化合物和吗啉起始制备标题化合物。获得 40mg (36% 理论值) 标题化合物。

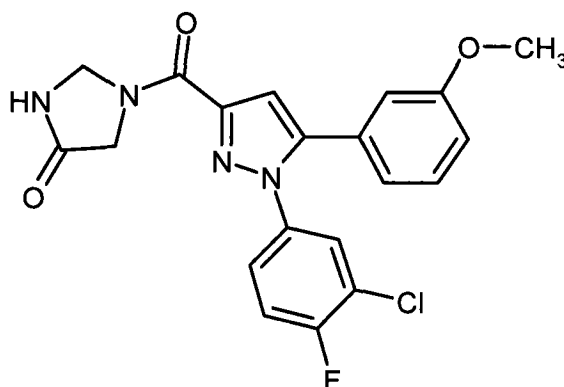
[1289] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) : δ = 8.72 (s, 0.6H), 8.62 (s, 0.4H), 7.56-7.44 (m, 3H), 7.32-7.25 (m, 2H), 7.13-7.11 (m, 1H), 6.96 (dd, 1H), 6.88-6.85 (m, 1H), 6.81 (d, 1H), 5.34 (s, 0.8H), 4.90 (s, 1.2H), 4.46 (s, 1.2H), 3.98 (s, 0.8H), 3.93 (t, 2H), 3.56 (t, 4H), 2.39-2.30 (m, 6H), 1.84-1.75 (m, 2H).

[1290] LC-MS (方法 1) : R_t = 1.62min ; MS (ESIpos) : m/z = 510 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[1291] 实施例 38

[1292] 1-([1-(3-氯-4-氟苯基)-5-(3-甲氧基苯基)-1H-吡唑-3-基]羰基)咪唑烷-4-酮

[1293]



[1294] 以类似于合成实施例 23 的化合物的方式, 从实施例 102A 的化合物起始制备标题化合物。获得 7mg (12% 理论值) 标题化合物。

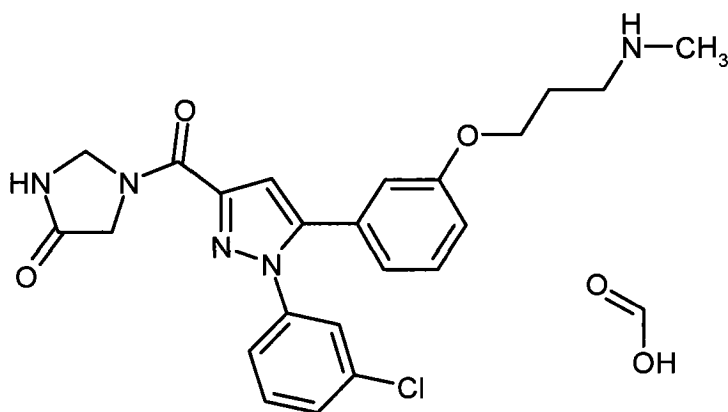
[1295] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) : δ = 8.72 (s, 0.6H), 8.62 (s, 0.4H), 7.79-7.74 (m, 1H), 7.52 (dt, 1H), 7.38-7.27 (m, 2H), 7.14-7.11 (m, 1H), 7.00-6.95 (m, 1H), 6.93-6.90 (m, 1H), 6.80 (d, 1H), 5.34 (s, 0.8H), 4.90 (s, 1.2H), 4.45 (s, 1.2H), 3.98 (s, 0.8H), 3.71 (s, 3H).

[1296] LC-MS (方法 7) : R_t = 1.77min ; MS (ESIpos) : m/z = 415 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[1297] 实施例 39

[1298] 1-([1-(3-氯苯基)-5-[3-(3-(甲基氨基)丙氧基)苯基]-1H-吡唑-3-基]羰基)咪唑烷-4-酮甲酸酯

[1299]



[1300] 以类似于合成实施例 29 的化合物的方式 (不加入四氢呋喃), 从实施例 120A 的化合物和甲胺起始制备标题化合物。获得 46mg (44% 理论值) 标题化合物。

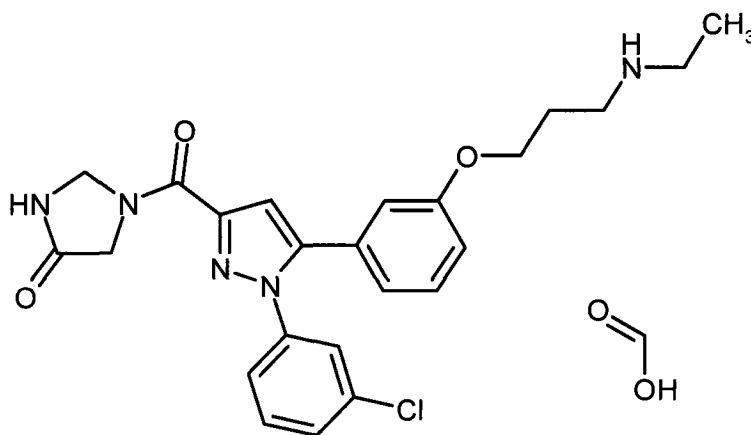
[1301] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) : δ = 8.73 (s, 0.6H), 8.63 (s, 0.4H), 8.28 (s, 1H), 7.56-7.44 (m, 3H), 7.32-7.25 (m, 2H), 7.13-7.11 (m, 1H), 7.00-6.94 (m, 1H), 6.92 (t, 1H), 6.81-6.75 (m, 1H), 5.35 (s, 0.8H), 4.90 (s, 1.2H), 4.46 (s, 1.2H), 4.02-3.96 (m, 2.8H), 2.78 (t, 2H), 2.42 (s, 3H), 1.94-1.85 (m, 2H)。

[1302] LC-MS (方法 1) : R_t = 1.62min ; MS (ESIpos) : m/z = 454 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[1303] 实施例 40

[1304] 1-({1-(3-氯苯基)-5-[3-(3-(乙基氨基)丙氧基)苯基]-1H-吡唑-3-基}羰基)咪唑烷-4-酮甲酸酯

[1305]



[1306] 以类似于合成实施例 29 的化合物的方式 (不加入四氢呋喃), 从实施例 120A 的化合物和乙胺起始制备标题化合物。获得 23mg (21% 理论值) 标题化合物。

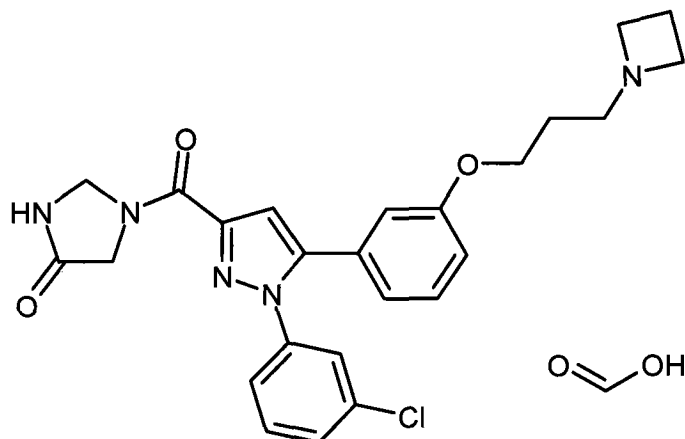
[1307] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) : δ = 8.72 (s, 0.6H), 8.63 (s, 0.4H), 8.29 (s, 1H), 7.56-7.44 (m, 3H), 7.32-7.24 (m, 2H), 7.13-7.11 (d, 1H), 6.99-6.94 (m, 1H), 6.90 (t, 1H), 6.81-6.76 (m, 1H), 5.35 (s, 0.8H), 4.90 (s, 1.2H), 4.46 (s, 1.2H), 4.01-3.96 (m, 2.8H), 2.78-2.64 (m, 4H), 1.90-1.81 (m, 2H), 1.06 (t, 3H)。

[1308] LC-MS (方法 7) : R_t = 1.18min ; MS (ESIpos) : m/z = 468 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[1309] 实施例 41

[1310] 1-({5-[3-(3-氮杂环丁烷-1-基丙氧基)苯基]-1-(3-氯苯基)-1H-吡唑-3-基}羰基)咪唑烷-4-酮甲酸酯

[1311]



[1312] 以类似于合成实施例 29 的化合物的方式 (不加入四氢呋喃), 从实施例 120A 的化合物和氮杂环丁烷起始制备标题化合物。获得 13mg (11% 理论值) 标题化合物。

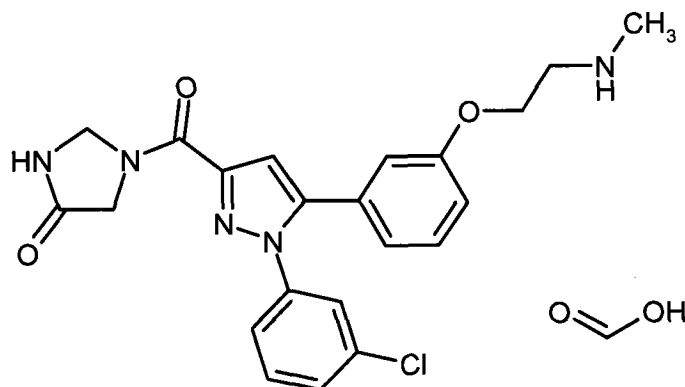
[1313] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) : δ = 8.72 (s, 0.6H), 8.62 (s, 0.4H), 8.18 (s, 1H), 7.56-7.44 (m, 3H), 7.31-7.24 (m, 2H), 7.13-7.11 (m, 1H), 6.97-6.92 (m, 1H), 6.88-6.85 (m, 1H), 6.82-6.78 (m, 1H), 5.34 (s, 0.8H), 4.90 (s, 1.2H), 4.46 (s, 1.2H), 3.98 (s, 0.8H), 3.90 (t, 2H), 3.12 (t, 4H), 2.48-2.43 (m, 2H), 2.01-1.92 (m, 2H), 1.67-1.59 (m, 2H).

[1314] LC-MS (方法 1) : R_t = 1.44min ; MS (ESIpos) : m/z = 480 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[1315] 实施例 42

[1316] 1- $\{[1-(3\text{-氯苯基})-5-\{3-[2-(\text{甲基氨基})\text{乙氧基}]\text{苯基}\}-1\text{H-吡唑-3-基}\}\text{羰基}\}\text{咪唑烷-4-酮甲酸酯}$

[1317]



[1318] 以类似于合成实施例 29 的化合物的方式 (不加入四氢呋喃), 从实施例 121A 的化合物和甲胺起始制备标题化合物。获得 26mg (26% 理论值) 标题化合物。

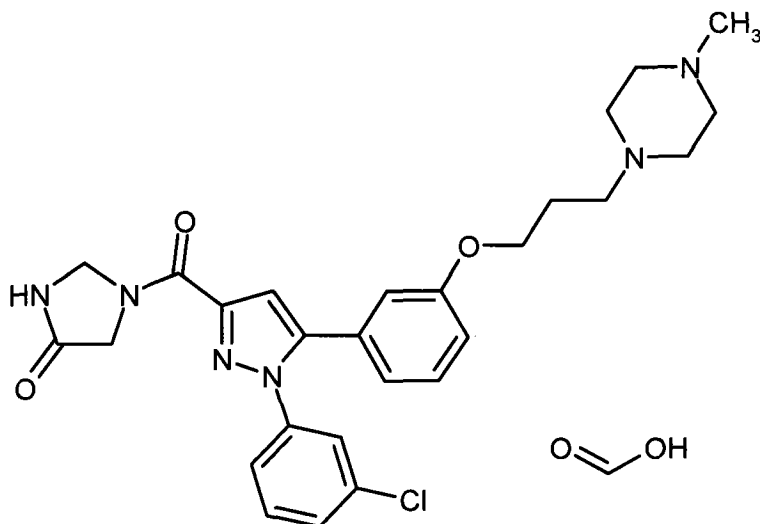
[1319] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) : δ = 8.73 (s, 0.6H), 8.63 (s, 0.4H), 8.24 (s, 1H), 7.56-7.43 (m, 3H), 7.33-7.25 (m, 2H), 7.13-7.11 (m, 1H), 7.02-6.97 (m, 1H), 6.94-6.91 (m, 1H), 6.86-6.78 (m, 1H), 5.35 (s, 0.8H), 4.91 (s, 1.2H), 4.46 (s, 1.2H), 4.02 (t, 2H), 3.98 (s, 0.8H), 3.19-3.16 (m, 2H), 2.92 (t, 2H), 2.40 (s, 3H).

[1320] LC-MS (方法 1) : R_t = 1.52min ; MS (ESIpos) : m/z = 440 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[1321] 实施例 43

[1322] 1- $\{[1-(3\text{-氯苯基})-5-\{3-[3-(4\text{-甲基哌嗪-1-基})\text{丙氧基}]\text{苯基}\}-1\text{H-吡唑-3-基}\}\text{羰基}\}\text{咪唑烷-4-酮甲酸酯}$

[1323]



[1324] 以类似于合成实施例 29 的化合物的方式,从实施例 120A 的化合物和 1-甲基哌嗪起始制备标题化合物。获得 45mg (38% 理论值) 标题化合物。

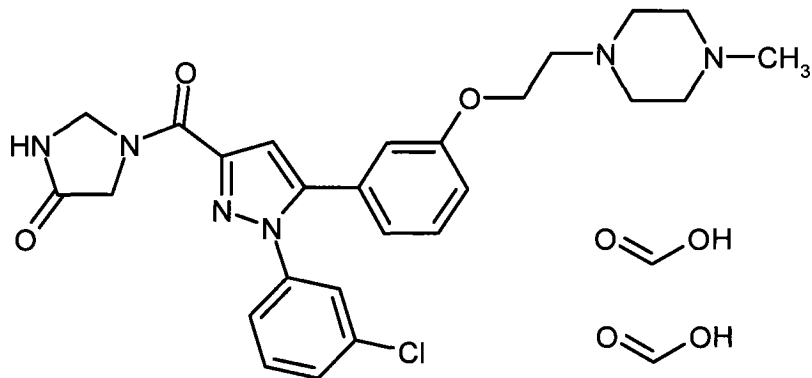
[1325] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) : δ = 8.72 (s, 0.6H), 8.62 (s, 0.4H), 8.16 (s, 1H), 7.56–7.43 (m, 3H), 7.31–7.25 (m, 2H), 7.13–7.11 (m, 1H), 6.98–6.93 (m, 1H), 6.88–6.85 (m, 1H), 6.80 (d, 1H), 5.34 (s, 0.8H), 4.90 (s, 1.2H), 4.45 (s, 1.2H), 3.98 (s, 0.8H), 3.92 (t, 2H), 2.39–2.30 (m, 10H), 2.17 (s, 3H), 1.82–1.74 (m, 2H).

[1326] LC-MS(方法1):R_t = 1.40min;MS(ESIpos):m/z = 523[M+H]⁺.

[1327] 实施例 44

[1328] 1-[[1-(3-氯苯基)-5-{3-[2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙氧基]苯基}-1H-吡唑-3-基]羰基]咪唑烷-4-酮二甲酸酯

[1329]



[1330] 以类似于合成实施例 29 的化合物的方式,从实施例 121A 的化合物和 1-甲基哌嗪起始制备标题化合物。获得 46mg (38% 理论值) 标题化合物。

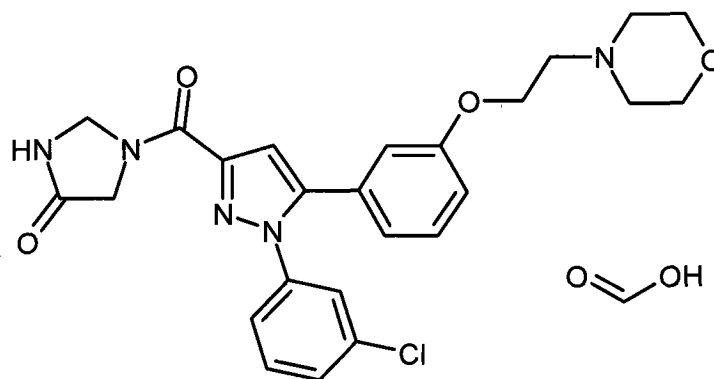
[1331] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) : δ = 8.72 (s, 0.6H), 8.62 (s, 0.4H), 8.15 (s, 2H), 7.56–7.44 (m, 3H), 7.31–7.25 (m, 2H), 7.14–7.12 (d, 1H), 6.99–6.95 (m, 1H), 6.90–6.87 (m, 1H), 6.83–6.79 (m, 1H), 5.34 (s, 0.8H), 4.90 (s, 1.2H), 4.46 (s, 1.2H), 4.02–3.97 (m, 2.8H), 2.63–2.58 (m, 2H), 2.48–2.30 (m, 8H), 2.18 (s, 3H).

[1332] LC-MS(方法1):R_t = 1.39min;MS(ESIpos):m/z = 509[M+H]⁺.

[1333] 实施例 45

[1334] 1-({1-(3-氯苯基)-5-[3-(2-吗啉-4-基乙氧基)苯基]-1H-吡唑-3-基}羰基)咪唑烷-4-酮甲酸酯

[1335]



[1336] 以类似于合成实施例 29 的化合物的方式 (不加入四氢呋喃), 从实施例 121A 的化合物和吗啉起始制备标题化合物。获得 47mg (43% 理论值) 标题化合物。

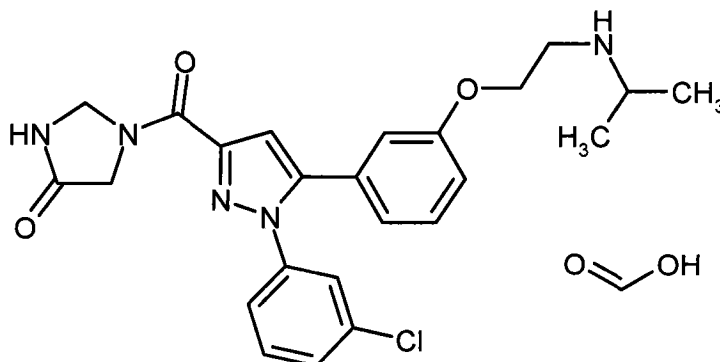
[1337] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6): δ = 8.72 (s, 0.6H), 8.62 (s, 0.4H), 8.14 (s, 1H), 7.56-7.44 (m, 3H), 7.32-7.25 (m, 2H), 7.14-7.12 (m, 1H), 6.99-6.95 (m, 1H), 6.90-6.87 (m, 1H), 6.81 (d, 1H), 5.34 (s, 0.8H), 4.90 (s, 1.2H), 4.46 (s, 1.2H), 4.01 (t, 2H), 3.98 (s, 0.8H), 3.56 (t, 4H), 2.61 (t, 2H), 2.42 (t, 4H).

[1338] LC-MS (方法 1): R_t = 1.58min; MS (ESIpos): m/z = 496 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[1339] 实施例 46

[1340] 1-({1-(3-氯苯基)-5-(3-{2-[(1-甲基乙基)氨基]乙氧基}苯基)-1H-吡唑-3-基}羰基)咪唑烷-4-酮甲酸酯

[1341]



[1342] 以类似于合成实施例 29 的化合物的方式 (不加入四氢呋喃), 从实施例 121A 的化合物和异丙胺起始制备标题化合物。获得 29mg (28% 理论值) 标题化合物。

[1343] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6): δ = 8.72 (s, 0.6H), 8.63 (s, 0.4H), 8.20 (s, 1H), 7.56-7.44 (m, 3H), 7.33-7.25 (m, 2H), 7.13-7.11 (m, 1H), 7.02-6.97 (m, 1H), 6.94-6.91 (m, 1H), 6.83-6.78 (m, 1H), 5.35 (s, 0.8H), 4.90 (s, 1.2H), 4.46 (s, 1.2H), 4.03-3.97 (m, 2.8H), 2.95-2.85 (m, 3H), 1.03 (d, 6H).

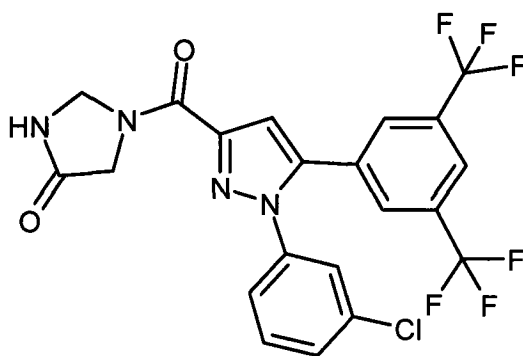
[1344] LC-MS (方法 1): R_t = 1.42min; MS (ESIpos): m/z = 468 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[1345] 实施例 47

[1346] 1-({5-[3,5-双(三氟甲基)苯基]-1-(3-氯苯基)-1H-吡唑-3-基}羰基)咪

唑烷-4-酮

[1347]



[1348] 以类似于合成实施例 1 的化合物的方式,从实施例 103A 的化合物起始制备标题化合物。获得 26mg (72%理论值) 标题化合物。

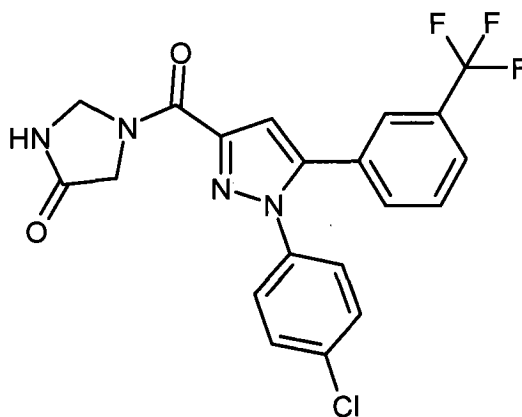
[1349] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) : δ = 8.73 (s, 0.6H), 8.63 (s, 0.4H), 8.16 (s, 1H), 7.96 (s, 2H), 7.66-7.63 (m, 1H), 7.60-7.55 (m, 1H), 7.53-7.46 (m, 2H), 7.38-7.31 (m, 1H), 5.34 (s, 0.8H), 4.92 (s, 1.2H), 4.46 (s, 1.2H), 4.00 (s, 0.8H).

[1350] LC-MS (方法 7) : R_t = 2.14min ; MS (ESIpos) : m/z = 503 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[1351] 实施例 48

[1352] 1-({1-(4-氯苯基)-5-[3-(三氟甲基)苯基]-1H-吡唑-3-基}羰基)咪唑烷-4-酮

[1353]



[1354] 以类似于合成实施例 1 的化合物的方式,从实施例 104A 的化合物起始制备标题化合物。获得 34mg (92%理论值) 标题化合物。

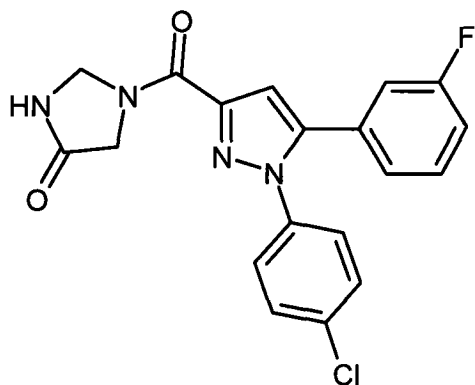
[1355] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) : δ = 8.72 (s, 0.6H), 8.65 (s, 0.4H), 7.77 (d, 1H), 7.67-7.60 (m, 2H), 7.59-7.53 (m, 3H), 7.45-7.39 (m, 2H), 7.29-7.27 (m, 1H), 5.33 (s, 0.8H), 4.91 (s, 1.2H), 4.44 (s, 1.2H), 3.99 (s, 0.8H).

[1356] LC-MS (方法 7) : R_t = 1.95min ; MS (ESIpos) : m/z = 435 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[1357] 实施例 49

[1358] 1-([1-(4-氯苯基)-5-(3-氟苯基)-1H-吡唑-3-基]羰基)咪唑烷-4-酮

[1359]



[1360] 以类似于合成实施例 1 的化合物的方式,从实施例 105A 的化合物起始制备标题化合物。获得 15mg (39%理论值) 标题化合物。

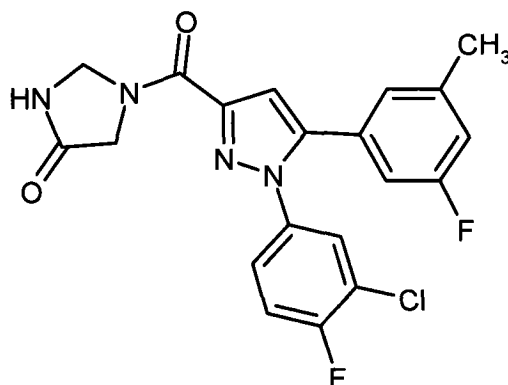
[1361] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) : δ = 8.71 (s, 0.6H), 8.64 (s, 0.4H), 7.58-7.53 (m, 2H), 7.47-7.38 (m, 3H), 7.29-7.16 (m, 3H), 7.07 (d, 1H), 5.33 (s, 0.8H), 4.90 (s, 1.2H), 4.44 (s, 1.2H), 3.98 (s, 0.8H).

[1362] LC-MS (方法 5) : R_t = 1.14min ; MS (ESIpos) : m/z = 385 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[1363] 实施例 50

[1364] 1- $\{[1-(3\text{-氯-4-氟苯基})-5-(3\text{-氟-5-甲基苯基})-1\text{H-吡唑-3-基}]羰基\}$ 咪唑烷-4-酮

[1365]



[1366] 以类似于合成实施例 23 的化合物的方式,使用 3.2 当量的 N, N-二异丙基乙胺,并在制备 HPLC 中加入 0.1% 甲酸,从实施例 106A 的化合物起始制备标题化合物。获得 5mg (6%理论值) 标题化合物。

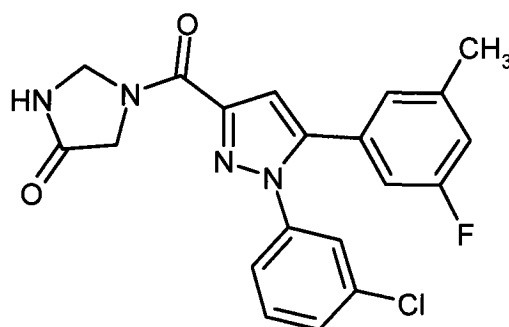
[1367] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) : δ = 8.72 (s, 0.6H), 8.62 (s, 0.4H), 7.81-7.77 (m, 1H), 7.56-7.49 (m, 1H), 7.38-7.31 (m, 1H), 7.16-7.08 (m, 2H), 7.03-7.00 (m, 1H), 6.95-6.90 (m, 1H), 5.33 (s, 0.8H), 4.90 (s, 1.2H), 4.44 (s, 1.2H), 3.98 (s, 0.8H), 2.28 (s, 3H).

[1368] LC-MS (方法 1) : R_t = 2.36min ; MS (ESIpos) : m/z = 417 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[1369] 实施例 51

[1370] 1- $\{[1-(3\text{-氯苯基})-5-(3\text{-氟-5-甲基苯基})-1\text{H-吡唑-3-基}]羰基\}$ 咪唑烷-4-酮

[1371]



[1372] 以类似于合成实施例 23 的化合物的方式,使用 3.2 当量的 N, N- 二异丙基乙胺,并在制备 HPLC 中加入 0.1% 甲酸,从实施例 107A 的化合物起始制备标题化合物。获得 24mg (19% 理论值) 标题化合物。

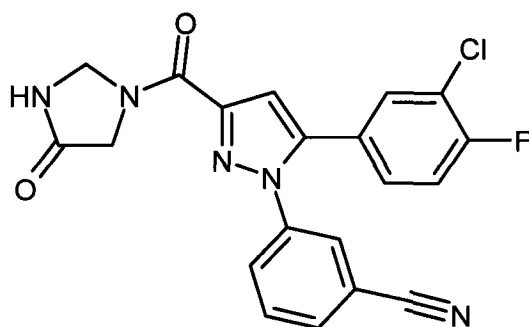
[1373] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) : δ = 8.72 (s, 0.6H), 8.62 (s, 0.4H), 7.59-7.45 (m, 3H), 7.30-7.24 (m, 1H), 7.16-7.08 (m, 2H), 7.02 (s, 1H), 6.93-6.87 (m, 1H), 5.34 (s, 0.8H), 4.90 (s, 1.2H), 4.45 (s, 1.2H), 3.98 (s, 0.8H), 2.28 (s, 3H).

[1374] LC-MS (方法 7) : R_t = 1.87min ; MS (ESIpos) : m/z = 399 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[1375] 实施例 52

[1376] 1- $\{[5-(3\text{-氯-4-氟苯基})-1-(3\text{-氰基苯基})-1\text{H-吡唑-3-基}]羰基\}$ 咪唑烷-4-酮

[1377]



[1378] 以类似于合成实施例 23 的化合物的方式,在制备 HPLC 中加入 0.1% 甲酸,从实施例 108A 的化合物起始制备标题化合物。获得 8mg (35% 理论值) 标题化合物。

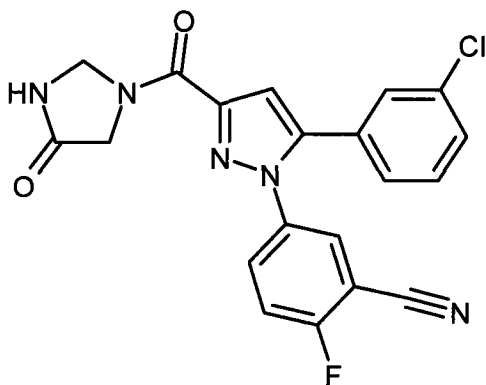
[1379] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) : δ = 8.72 (s, 0.6H), 8.64 (s, 0.4H), 8.08-8.05 (m, 1H), 7.98-7.94 (m, 1H), 7.70-7.65 (m, 2H), 7.53 (dt, 1H), 7.30-7.25 (m, 2H), 7.21-7.16 (m, 1H), 5.33 (s, 0.8H), 4.91 (s, 1.2H), 4.46 (s, 1.2H), 3.99 (s, 0.8H).

[1380] LC-MS (方法 1) : R_t = 2.14min ; MS (ESIpos) : m/z = 410 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[1381] 实施例 53

[1382] 1- $\{[5-(3\text{-氯苯基})-1-(3\text{-氰基-4-氟苯基})-1\text{H-吡唑-3-基}]羰基\}$ 咪唑烷-4-酮

[1383]



[1384] 以类似于合成实施例 23 的化合物的方式,使用 3.2 当量的 N, N- 二异丙基乙胺,并在制备 HPLC 中加入 0.1% 甲酸,从实施例 109A 的化合物起始制备标题化合物。获得 45mg (77% 理论值) 的标题化合物。

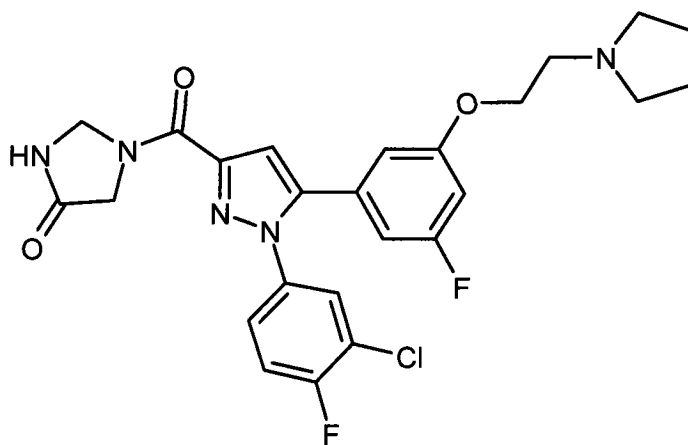
[1385] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) : δ = 8.72 (s, 0.6H), 8.65 (s, 0.4H), 8.22-8.17 (m, 1H), 7.77-7.70 (m, 1H), 7.63 (t, 1H), 7.53-7.47 (m, 2H), 7.40 (t, 1H), 7.23-7.21 (m, 1H), 7.16 (d, 1H), 5.34 (s, 0.8H), 4.91 (s, 1.2H), 4.46 (s, 1.2H), 3.99 (s, 0.8H).

[1386] LC-MS (方法 1) : R_t = 2.16min ; MS (ESIpos) : m/z = 410 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[1387] 实施例 54

[1388] 1-({1-(3-氯-4-氟苯基)-5-[3-氟-5-(2-吡咯烷-1-基乙氧基)苯基]-1H-吡唑-3-基}羰基)咪唑烷-4-酮

[1389]



[1390] 以类似于合成实施例 29 的化合物的方式 (在制备 HPLC 中不加入 0.1% 甲酸),从实施例 119A 的化合物和吡咯烷起始制备标题化合物。获得 2.5mg (5% 理论值) 标题化合物。

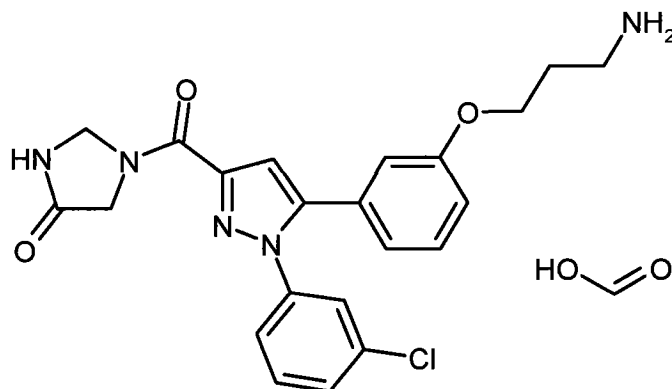
[1391] $^1\text{H-NMR}$ (500MHz, DMSO-d_6) : δ = 8.74 (s, 0.6H), 8.65 (s, 0.4H), 7.84-7.78 (m, 1H), 7.59-7.51 (m, 1H), 7.41-7.33 (m, 1H), 7.20 (s, 1H), 6.90 (d, 1H), 6.77 (d, 1H), 6.67 (s, 1H), 5.32 (s, 0.8H), 4.90 (s, 1.2H), 4.44 (s, 1.2H), 4.05-3.95 (m, 2.8H), 2.71-2.63 (m, 2H), 2.44 (s, 4H), 1.66 (s, 4H).

[1392] LC-MS (方法 1) : R_t = 1.52min ; MS (ESIpos) : m/z = 516 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[1393] 实施例 55

[1394] 1-({5-[3-(3-氨基丙氧基)苯基]-1-(3-氯苯基)-1H-吡唑-3-基}羰基)咪唑烷-4-酮甲酸酯

[1395]



[1396] 以类似于合成实施例 29 的化合物的方式,其中在制备 HPLC 中加入 0.1%甲酸,从实施例 120A 的化合物和氨水在甲醇中的 7N 溶液起始制备标题化合物。获得 10mg(10%理论值)标题化合物。

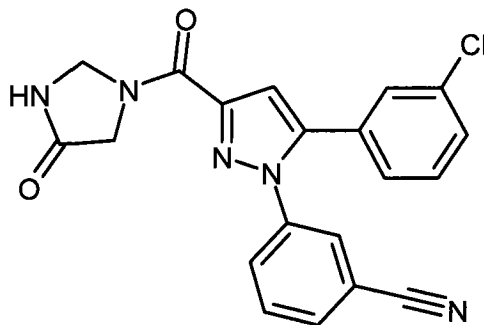
[1397] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) : δ = 8.72 (s, 0.6H), 8.63 (s, 0.4H), 8.36 (s, 1H), 7.56-7.44 (m, 3H), 7.32-7.24 (m, 2H), 7.12-7.10 (m, 1H), 7.00-6.92 (m, 2H), 6.80-6.75 (m, 1H), 5.35 (s, 0.8H), 4.90 (s, 1.2H), 4.46 (s, 1.2H), 4.04-3.97 (m, 2.8H), 2.81 (t, 2H), 1.92-1.83 (m, 2H).

[1398] LC-MS(方法 1) : R_t = 1.41min ; MS(ESIpos) : m/z = 440 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[1399] 实施例 56

[1400] 3-{5-(3-氯苯基)-3-[(4-氧代咪唑烷-1-基)羰基]-1H-吡唑-1-基}苯腈

[1401]



[1402] 以类似于合成实施例 23 的化合物的方式,使用 3.2 当量的 N, N-二异丙基乙胺,并且在制备 HPLC 中加入 0.1%甲酸,从实施例 110A 的化合物起始制备标题化合物。为了去除 1,1',1''-磷酸基三吡咯烷,将所述产物吸收在少量四氢呋喃中,将水加入混合物中直到形成沉淀物,在真空中去除四氢呋喃,并通过吸滤收集沉淀物,在高真空下干燥。获得 42mg(65%理论值)标题化合物。

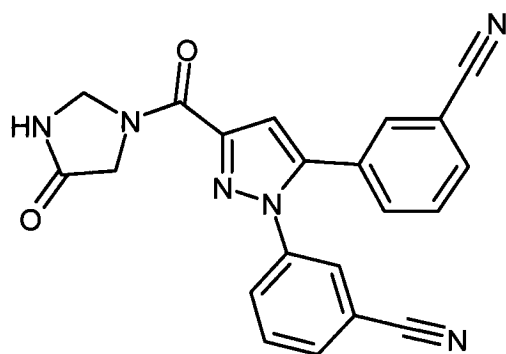
[1403] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) : δ = 8.72 (s, 0.6H), 8.64 (s, 0.4H), 8.05-8.02 (m, 1H), 7.96-7.92 (m, 1H), 7.68-7.63 (m, 2H), 7.52-7.45 (m, 2H), 7.41 (t, 1H), 7.23-7.21 (m, 1H), 7.18 (dt, 1H), 5.35 (s, 0.8H), 4.91 (s, 1.2H), 4.47 (s, 1.2H), 3.99 (s, 0.8H).

[1404] LC-MS(方法 1) : R_t = 2.10min ; MS(ESIpos) : m/z = 392 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[1405] 实施例 57

[1406] 3,3'-{3-[(4-氧代咪唑烷-1-基)羰基]-1H-吡唑-1,5-二基}二苯腈

[1407]



[1408] 以类似于合成实施例 23 的化合物的方式,使用 3.2 当量的 N,N-二异丙基乙胺并在制备 HPLC 中加入 0.1% 甲酸,从实施例 111A 的化合物起始制备标题化合物。获得 16mg (29% 理论值) 标题化合物。

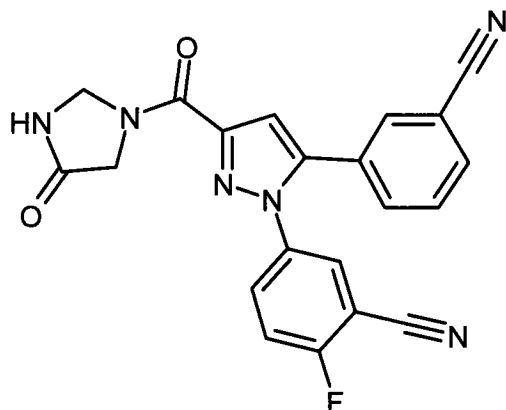
[1409] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) : δ = 8.73 (s, 0.6H), 8.65 (s, 0.4H), 8.06-8.03 (m, 1H), 7.97-7.87 (m, 3H), 7.67-7.63 (m, 2H), 7.58 (t, 1H), 7.52 (dt, 1H), 7.29-7.27 (m, 1H), 5.36 (s, 0.8H), 4.91 (s, 1.2H), 4.47 (s, 1.2H), 3.99 (s, 0.8H).

[1410] LC-MS (方法 5) : R_t = 0.91min ; MS (ESIpos) : m/z = 383 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[1411] 实施例 58

[1412] 5-{5-(3-氰基苯基)-3-[(4-氧代咪唑烷-1-基)羰基]-1H-吡唑-1-基}-2-氟苯腈

[1413]



[1414] 以类似于合成实施例 23 的化合物的方式,使用 3.2 当量的 N,N-二异丙基乙胺并在制备 HPLC 中加入 0.1% 甲酸,从实施例 112A 的化合物起始制备标题化合物。为了去除 1,1',1''-磷酸基三吡咯烷,将所述产物吸收在少量四氢呋喃中,将水加入混合物中直到形成沉淀物,在真空中去除四氢呋喃,并将所述沉淀物通过吸滤收集,在高真空下干燥。获得 25mg (48% 理论值) 标题化合物。

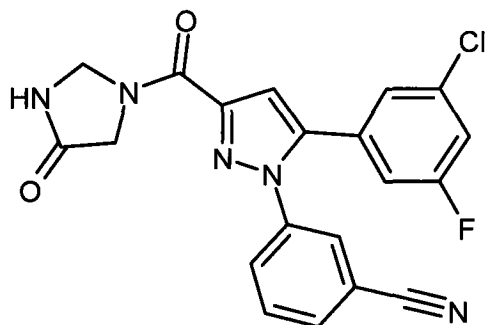
[1415] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) : δ = 8.73 (s, 0.6H), 8.66 (s, 0.4H), 8.23-8.18 (m, 1H), 7.97-7.94 (m, 1H), 7.89 (dt, 1H), 7.76-7.70 (m, 1H), 7.66-7.50 (m, 3H), 7.29-7.27 (m, 1H), 5.34 (s, 0.8H), 4.91 (s, 1.2H), 4.46 (s, 1.2H), 3.99 (s, 0.8H).

[1416] LC-MS (方法 1) : R_t = 1.93min ; MS (ESIpos) : m/z = 401 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[1417] 实施例 59

[1418] 3-{5-(3-氯-5-氟苯基)-3-[(4-氧代咪唑烷-1-基)羰基]-1H-吡唑-1-基}苯腈

[1419]



[1420] 以类似于合成实施例 23 的化合物的方式,使用 3.2 当量的 N, N- 二异丙基乙胺,并在制备 HPLC 中加入 0.1% 甲酸,从实施例 113A 的化合物起始制备标题化合物。获得 58mg (77% 理论值) 标题化合物。

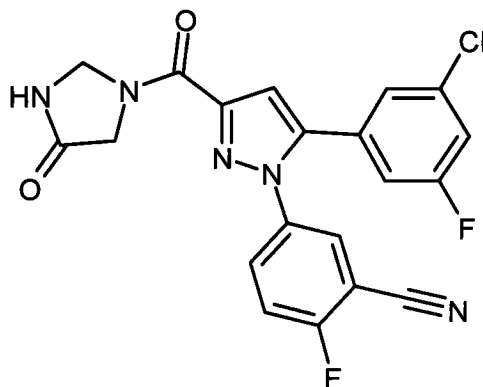
[1421] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) : δ = 8.72 (s, 0.6H), 8.64 (s, 0.4H), 8.08–8.04 (m, 1H), 7.98–7.94 (m, 1H), 7.70–7.65 (m, 2H), 7.54 (dt, 1H), 7.30–7.28 (m, 1H), 7.28–7.25 (m, 1H), 7.21–7.16 (m, 1H), 5.34 (s, 0.8H), 4.91 (s, 1.2H), 4.46 (s, 1.2H), 3.99 (s, 0.8H).

[1422] LC-MS (方法 5) : R_t = 1.10min ; MS (ESIpos) : m/z = 410 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[1423] 实施例 60

[1424] 5-{5-(3-氯-5-氟苯基)-3-[(4-氧代咪唑烷-1-基)羰基]-1H-吡唑-1-基}-2-氟苯腈

[1425]



[1426] 以类似于合成实施例 23 的化合物的方式,使用 3.2 当量的 N, N- 二异丙基乙胺并在制备 HPLC 中加入 0.1% 甲酸,从实施例 114A 的化合物起始制备标题化合物。获得 44mg (48% 理论值) 标题化合物。

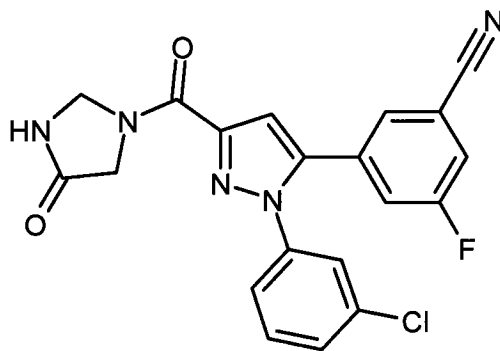
[1427] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) : δ = 8.73 (s, 0.6H), 8.65 (s, 0.4H), 8.24–8.19 (m, 1H), 7.79–7.72 (m, 1H), 7.65 (t, 1H), 7.54 (dt, 1H), 7.32–7.29 (m, 1H), 7.29–7.27 (m, 1H), 7.22–7.17 (m, 1H), 5.33 (s, 0.8H), 4.91 (s, 1.2H), 4.45 (s, 1.2H), 3.99 (s, 0.8H).

[1428] LC-MS (方法 5) : R_t = 1.14min ; MS (ESIpos) : m/z = 428 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[1429] 实施例 61

[1430] 3-{1-(3-氯苯基)-3-[(4-氧代咪唑烷-1-基)羰基]-1H-吡唑-5-基}-5-氟苯腈

[1431]



[1432] 将 80.0mg (0.190mmol) 的具有 81 % 纯度的实施例 131A 的化合物, 49.5mg (0.247mmol) 的实施例 125A 化合物和 175mg (0.337mmol) 的 PyBOP 在 3.0ml 的四氢呋喃中进行提供, 并且在室温, 加入 125 μ l (0.179mmol) 的 N, N-二异丙基乙胺。将混合物在室温搅拌过夜, 并将反应溶液用二氯甲烷稀释, 随后用 1N 盐酸水溶液洗涤。在将有机相通过硫酸镁干燥后, 过滤, 并在真空中浓缩, 将粗制产物通过制备 HPLC (RP18 柱; 流动相: 乙腈 / 水梯度) 纯化。获得 56.0mg (72% 理论值) 标题化合物。

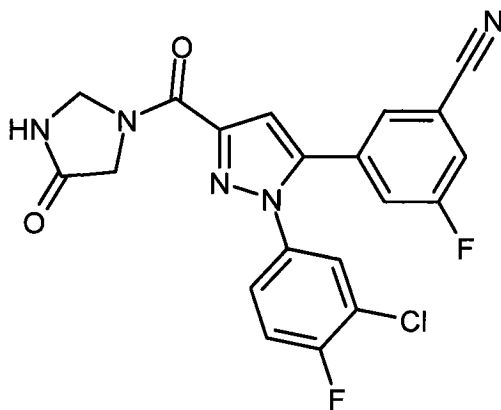
[1433] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6): δ = 8.73 (b r. s., 0.6H), 8.62 (s, 0.4H), 7.94 (d, 1H), 7.71 (br. s., 1H), 7.66-7.44 (m, 4H), 7.37-7.23 (m, 2H), 5.33 (s, 0.8H), 4.91 (s, 1.2H), 4.45 (s, 1.2H), 3.99 (s, 0.8H).

[1434] LC-MS (方法 5): R_t = 1.09min; MS (ESIpos): m/z = 410 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[1435] 实施例 62

[1436] 3-{1-(3-氯-4-氟苯基)-3-[(4-氧代咪唑烷-1-基)羰基]-1H-吡唑-5-基}-5-氟苯腈

[1437]



[1438] 将 100mg (0.263mmol) 的实施例 129A 的化合物, 57.8mg (0.289mmol) 的实施例 125A 的化合物和 205mg (0.394mmol) 的 PyBOP 在 5.0ml 的四氢呋喃中进行提供, 并且在室温, 加入 146 μ l (0.841mmol) 的 N, N-二异丙基乙胺。将混合物在室温搅拌过夜, 并将反应溶液用二氯甲烷稀释, 随后用 1N 盐酸水溶液洗涤。在通过硫酸镁干燥有机相后, 将其过滤并在真空中浓缩, 将粗制产物通过制备 HPLC (RP18 柱; 流动相: 乙腈 / 水梯度) 纯化。获得 78.0mg (66% 理论值) 标题化合物。

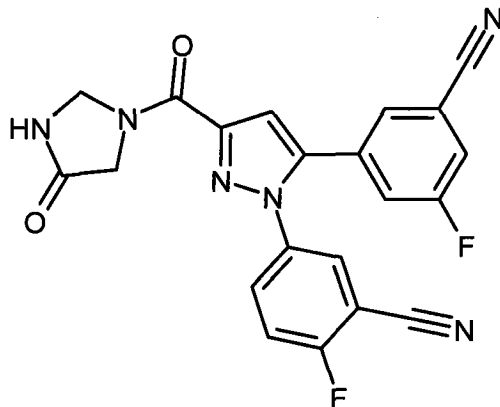
[1439] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6): δ = 8.73 (s, 0.6H), 8.63 (s, 0.4H), 7.94 (d, 1H), 7.84 (d, 1H), 7.73 (d, 1H), 7.61-7.48 (m, 2H), 7.43-7.25 (m, 2H), 5.33 (s, 0.8H), 4.91 (s, 1.2H), 4.44 (s, 1.2H), 3.99 (s, 0.8H).

[1440] LC-MS(方法1): $R_t = 2.09\text{min}$;MS(ESIpos): $m/z = 428[M+H]^+$.

[1441] 实施例 63

[1442] 5-{5-(3-氰基-5-氟苯基)-3-[(4-氧代咪唑烷-1-基)羰基]-1H-吡唑-1-基}-2-氟苯腈

[1443]



[1444] 将 80.0mg (0.228mmol) 的实施例 133A 的化合物, 50.3mg (0.251mmol) 的实施例 125A 的化合物和 178mg (0.394mmol) 的 PyBOP 在 5.0ml 的四氢呋喃中提供, 并且在室温, 加入 127 μ l (0.731mmol) 的 N,N-二异丙基乙胺。将混合物在室温搅拌过夜, 并将反应溶液用二氯甲烷稀释, 随后用 1N 盐酸水溶液洗涤。在通过硫酸镁干燥有机相后, 过滤并在真空中浓缩, 通过制备 HPLC (RP18 柱; 流动相: 乙腈 / 水梯度) 纯化粗制产物。将获得的固体悬浮在乙腈 / 二乙醚中, 搅拌 30 分钟并随后过滤。获得 20.0mg (21% 理论值) 标题化合物。

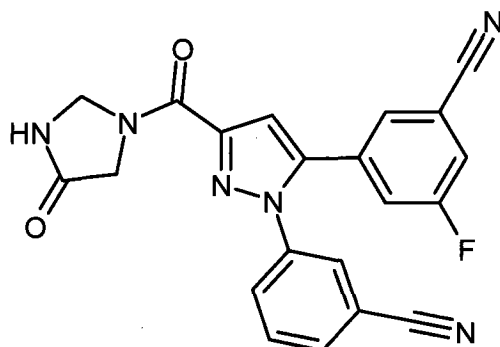
[1445] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6): $\delta = 8.73(\text{s}, 0.6\text{H}), 8.65(\text{s}, 0.4\text{H}), 8.27-8.13(\text{m}, 1\text{H}), 7.95(\text{d}, 1\text{H}), 7.74(\text{d}, 2\text{H}), 7.68-7.52(\text{m}, 2\text{H}), 7.33(\text{s}, 1\text{H}), 5.34(\text{s}, 0.8\text{H}), 4.91(\text{s}, 1.2\text{H}), 4.46(\text{s}, 1.2\text{H}), 3.99(\text{s}, 0.8\text{H})$.

[1446] LC-MS(方法5): $R_t = 1.00\text{min}$;MS(ESIpos): $m/z = 419[M+H]^+$.

[1447] 实施例 64

[1448] 3-{1-(3-氰基苯基)-3-[(4-氧代咪唑烷-1-基)羰基]-1H-吡唑-5-基}-5-氟苯腈

[1449]



[1450] 将 100mg (0.301mmol) 的实施例 135A 的化合物, 66.2mg (0.331mmol) 的实施例 125A 的化合物和 235mg (0.451mmol) 的 PyBOP 在 5.0ml 的四氢呋喃中提供, 并且在室温, 加入 168 μ l (0.936mmol) 的 N,N-二异丙基乙胺。将混合物在室温搅拌过夜, 并将所述反应溶液用二氯甲烷稀释, 随后用 1N 盐水水溶液洗涤。在通过硫酸镁干燥有机相后, 将其过滤并

且在真空中浓缩,将粗制产物通过制备 HPLC(RP18 柱;流动相:乙腈/水梯度)纯化。将获得的固体悬浮在乙腈/二乙醚中,搅拌 30 分钟并随后过滤。获得 18.0mg(15%理论值)标题化合物。

[1451] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6): δ = 8.73(s, 0.6H), 8.64(s, 0.4H), 8.07(d, 1H), 8.00-7.90(m, 2H), 7.76-7.70(m, 1H), 7.69-7.62(m, 2H), 7.56(dd, 1H), 7.37-7.31(m, 1H), 5.35(s, 0.8H), 4.91(s, 1.2H), 4.46(s, 1.2H), 3.99(s, 0.8H)。

[1452] LC-MS(方法 5): R_t = 0.97min; MS(ESIpos): m/z = 401 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

[1453] B) 评价生理学活性

[1454] 缩写:

[1455] DMSO 二甲亚砜

[1456] FCS 胎牛血清(Biochrom AG, 柏林, 德国)

[1457] PBS 磷酸盐缓冲液

[1458] MTP 微量滴定板

[1459] ELISA 酶联免疫吸附测定

[1460] 本发明化合物用于治疗由逆转录病毒导致的疾病的适合性可以在下面的测定系统中显示:

[1461] 体外测定法

[1462] 生化逆转录酶测定

[1463] 根据生产商的信息,使用“Reverse Transcriptase Assay,colorimetric(逆转录酶测定法,比色法)”(Roche Diagnostics GmbH(罗氏诊断有限公司),曼海姆,德国)”。将测试物质溶解在 DMSO 中,并将其用在以 5 倍梯级(最终 DMSO 浓度为 1%)稀释的测试中。得到的光度测定评估值(405/492nm)关于阴性对照(没有逆转录酶的混合物)是少于 0.1,而关于阳性对照(没有测试物质的混合物)在 1.5 的区域内。将测试物质的 IC_{50} 值确定为测量的光密度是阳性对照的 50%时的测试物质稀释物的浓度。

[1464] 发现本发明的化合物抑制逆转录酶活性。将实验数据总结在表 A 中。

[1465] 用野生型和抑制剂抗性的 HI 报道病毒进行的光测定法

[1466] 将携带 lu164 基因(萤光素酶 164)而不是 nef 基因的 HIV-1_{NL4-3} 报道病毒用于该测定法中。通过用相应的原病毒 pNL4-3 质粒(脂转染胺试剂,Invitrogen,Karlsruhe,德国)转染 293T 细胞来产生病毒。使用“QuikChangeII XL 定点诱变试剂盒”(Stratagene,Cedar Creek,德克萨斯,USA)从原病毒质粒 DNA 起始,提供在逆转录酶基因中具有有限抗性突变的病毒。特别产生下列突变:A98G, A98G-K103N-V108I, A98S, F227C, F227L, G190A, G190S, K101E, K101Q-K103N, K103N, K103N-F227L, K103N-G190A, K103N-G190S, K103N-M230L, K103N-N348I, K103N-P225H, K103N-V108I, K103N-V108I-P225H, K103N-V179F-Y181C, K103N-Y181C, K103N-Y181C-G190A, L100I, L100I-K103N, L100I-K103N-V179I-Y181C, L100I-K103N-Y181C, L234I, N348I, P225H, P236L, V106A, V106A-E138K, V106A-F227C, V106A-F227L, V106I, V106I-Y188L, V106M, V108I, V179F-Y181C, V179I, V179I-Y181C, Y181C, Y181C-G190A, Y181C-M230L, Y181I, Y188L。用这些报道病毒感染的 MT47F2 细胞将萤光素酶分泌到培养基中,由此使病毒复制通过发光测定法进行量化。

[1467] 对于 96 孔 MTP 的混合物,使 3 百万 MT4 7F2 细胞沉淀,将其悬浮在 1ml 不含酚红

的 RPMI 1640 培养基 (Invitrogen, Karlsruhe, 德国) /10% FCS/10% AIM-V (Invitrogen, Karlsruhe, 德国) 中, 并将其与适量的相应 HIV-1_{NL4-3} 报道病毒在 37°C 一起温育 2 小时 (沉淀物感染)。随后将未吸附的病毒用 PBS 洗出, 并再次将感染的细胞沉淀, 将其悬浮在 8ml 的不含酚红 /2% 或 10% FCS/10% AIM-V 的 RPMI 1640 培养基中。将其中的 80 μ l 吸移到白色 96-孔 MTP 的每个孔中, 所述孔具有 20 μ l 的适合稀释度的测试物质。为了避免边缘作用, 在 MTP 边缘上的孔没有用于物质稀释。MTP 的第二垂直排仅包含感染的细胞 (病毒对照), 并且第十一垂直排仅包含未感染的细胞 (细胞对照), 在每个情形中, 在不含酚红 /2% 或 10% FCS/10% AIM-V 的 RPMI 1640 培养基中。MTP 的其它孔从第三垂直排开始包含各种浓度的本发明的化合物, 从所述第三垂直排, 测试物质以 3 倍梯级稀释到第十垂直排 3^7 -倍。将测试物质溶解在 DMSO 中, 其中在测试混合物中的最终 DMSO 浓度最终是 1%。将测试混合物在 37°C /5% CO₂ 温育 5 天, 并且在加入 15 μ l 的 Lu164 底物 (5mg/ml 溶解在 30 μ M 谷胱甘肽 /DMSO, 100mM NaCl, 1M MES, 100mM 谷胱甘肽中的腔肠素 (coelenterazine)) 后, 通过发光光度法进行评估。得到的值对于病毒对照在 1000000 RLUs (相对光单位) 的区域内, 而对于细胞对照是 300-400RLUs。将测试物质的 EC₅₀ 值确定为这样的浓度, 在所述浓度下以 RLUs 测量的病毒复制是未处理的感染细胞的 50%。

[1468] 发现本发明的化合物抑制 HIV 复制。将实验数据总结在表 A 中。

[1469] 用野生型 HIV-1 进行的 PBL 和 H9 测定法

[1470] 使用 Ficoll-Paque Leucosep 试管 (Greiner Bio-One, Frickenhausen, 德国) 从血液中分离原代人血淋巴细胞 (PBLs), 并将其用 RPMI 1640 培养基 (Invitrogen, Karlsruhe, 德国) /10% FCS 中的植物凝集素 (90 μ g/ml) 和白介素 -2 (40U/ml) 刺激 3 天。

[1471] 关于用于 96-孔 MTP 的混合物, 沉淀 3 百万 PBLs, 将其悬浮在 1ml 的 RPMI 1640 培养基 /10% FCS 中, 并将其与适量的 HIV-1_{LAI} (NIH AIDS Research & Reference Reagent Program (NIH AIDS 研究 & 参考试剂项目), 日尔曼敦, USA) 在 37°C 温育 2 小时 (沉淀物感染)。随后将未吸附的病毒用 PBS 洗出, 并将感染的细胞再次沉淀, 将其悬浮在 18ml 的 RPMI 1640 培养基 /10% FCS/ 白介素 -2 (40U/ml) 中。将其中的 180 μ l 吸移到白色 96 孔 MTP 的每个孔中, 所述孔具有 20 μ l 的适合稀释度的测试物质。备选地, 在 MTP 中制备物质稀释度后, 将 HIV 与细胞一起移入, 并不再次洗涤出来 (上清液感染)。为了避免边缘效应, 未将在 MTP 边缘的孔用于物质稀释。MTP 的第二垂直排仅包含感染的细胞 (病毒对照), 并且第十一垂直排仅包含未感染的细胞 (细胞对照), 在每个情形中, 在 RPMI 1640 培养基 /10% FCS/ 白介素 -2 (40U/ml) 中。MTP 的其它孔从第三垂直排起始包含各种浓度的本发明的化合物, 从所述第三垂直排, 测试物质以 3 倍步骤稀释到第十垂直排 3^7 -倍。将测试物质溶解在 DMSO 中, 其中在测试混合物中的最终 DMSO 浓度最终是 1%。将测试混合物在 37°C /5% CO₂ 温育。在 5 和 7 天后, 将 50 μ l 的无细胞上清液从每个孔中移出以通过 p24ELISA 确定存在的 p24 的量 (HIV-1p24^{CA} 抗原捕获测定试剂盒, NCI-Frederick Cancer Research and Development Center (NCI-Frederick 癌症研究和开发中心), 弗雷德里克, USA)。从光度测定评估 (450/620nm) 得到的值, 将测试物质的 EC₅₀ 值确定为这样的浓度, 在所述浓度上, p24 的量是未处理的感染的细胞的 50%。

[1472] 备选地, 使用 H9 细胞 (ATCC, Wesel, 德国) 替代 PBLs 用于测试测试物质。根据上述模式, 将 H9 细胞在具有 2% 或 10% FCS 的 RPMI 1640 培养基中在 37°C /5% CO₂ 进行温

育 5 天,作为 HIV-1_{LAI} 上清液感染 (20 μ l 的物质稀释液和 80 μ l 的细胞 / 病毒 / 孔)。随后,将 10 μ l 的 AlamarBlue (Invitrogen, Karlsruhe, 德国) 加入每个孔中,并在发生荧光评估 (544/590nm) 之前,将 MTPs 在 37°C 温育 3 小时。得到的值对于未处理的未感染细胞是约 40000,而对于未处理的感染细胞是约 7000。在低浓度范围中,将测试物质的 EC₅₀ 值确定为这样的浓度,在所述浓度上,荧光是未处理的未感染细胞的 50% (在每个情形中,扣除未处理的感染细胞的值)。此外,在高浓度范围内,将测试物质的 CC₅₀ 值确定为这样的浓度,在所述浓度,荧光是未处理的未感染细胞的 50% (在每个情形中,扣除未处理的感染细胞的值)。

[1473] 发现本发明的化合物抑制 HIV 复制。将实验数据总结在表 A 中。

[1474] 确定测试物质的细胞毒性作用的测定法

[1475] 为了确定在未感染的细胞中的测试物质的细胞毒性作用,将物质以适当浓度移入透明的 96-孔 MTPs 中,并将其与未感染的细胞一起温育 (例如 H9, PBLs, THP-1, MT4 7F2, CEM, Jurkat) (与上述测定法类似)。5 天后,将每孔 1/10 体积的 AlamarBlue 加入测试混合物中,并将 MTPs 在 37°C 温育 3 小时。随后发生荧光评估 (544/590nm)。取决于细胞类型,得到的值对于未处理的细胞在 20000 和 40000 之间。将测试物质的 CC₅₀ 直到确定为这样的浓度,在所述浓度下荧光是未处理的细胞的 50%。没有评估在作用浓度范围内显示细胞毒性发现的测试物质它们的抗病毒活性。

[1476] 表 A:

[1477]

实施例号	IC ₅₀ (nM) RT 测定法	EC ₅₀ (nM) H9 细胞 HIV-1 _{LAI} 10% FCS	EC ₅₀ (nM) MT4 7F2 细胞 HIV-1 _{NL4-3 wt} 2% FCS	EC ₅₀ (nM) MT4 7F2 细胞 HIV-1 _{NL4-3} K103N-Y181C 2% FCS
实施例 53	46	1	0.3	33
实施例 33	8	0.5	0.07	3
实施例 22	131	2	0.3	10
实施例 52	38	2	0.1	17
实施例 2	34	0.2	0.06	11
实施例 1	38	2	0.2	3
实施例 21	59	3	1	38
实施例 25	99	2	0.6	30
实施例 26	104	11	2	65
实施例 32	65	0.7	0.1	25
实施例 36	52	3	0.6	45
实施例 30	297	8	3	16
实施例 38	365	120	9	80
实施例 3	37	0.2	0.03	7
实施例 4	75	11	1	45
实施例 51	60	1	0.4	15
实施例 37	175	33	18	2000
实施例 60	9	0.9	0.1	4
实施例 59	8	1	0.2	10
实施例 56	14	0.1	0.03	12

[1478]

实施例号	IC ₅₀ (nM) RT 测定法	EC ₅₀ (nM) H9 细胞 HIV-1 _{LAI} 10% FCS	EC ₅₀ (nM) MT4 7F2 细胞 HIV-1 _{NL4-3} wt 2% FCS	EC ₅₀ (nM) MT4 7F2 细胞 HIV-1 _{NL4-3} K103N-Y181C 2% FCS
实施例 61	35	3	1	80
实施例 62	49	9	2	63
实施例 63	102	150	20	237
实施例 64	25	100	5	250

[1479] 体内测定法

[1480] 动物模型：

[1481] NOD Scid 小鼠,通常 5-6 周龄,购自商业饲养者(例如, Taconic 或 Jackson 实验室)。将动物在无菌条件(包括草垫和饲料)下保持在隔离器中。

[1482] 将限定量的细胞(例如 5×10^6 T 细胞(例如 C8166))用适量 m. o. i. (例如 0.01 TCID₅₀) HIV 感染。将感染的细胞引入胶原海绵中。将以这种方式预处理的海绵植入小鼠的脊背皮肤下。每天,对小鼠口服、腹膜内、皮下或静脉内处理一次或数次,其中可以在植入前发生第一次处理。处理组通常包括 10 只小鼠。至少一组用安慰剂处理,至少一组用已知活性的物质(=阳性对照)处理,并且通常将数个组用本发明的物质处理。本发明物质的每日剂量是每 kg 体重 0.01mg 和 100mg 之间。将物质配制在 PBS 中 2% DMSO/0.5% 甲基纤维素中,或另一种适合的混合物中,所述混合物促进物质的溶解性。所述处理通常持续 4 天半。在最后一次施用所述物质后,处死所述动物,并去除海绵。通过胶原酶消化,病毒-感染的细胞获自海绵。

[1483] 总 RNA 获自细胞,并且通过关于病毒 RNA 含量的定量 PCR 来检查。基于持家基因(例如 GAPDH)的量来对病毒 RNA 的量进行标准化。确定与安慰剂处理的对照组比较的用物质处理后的 HIV RNA 的量。如果使用携带萤光素酶的 HIV,可以另外或作为替代进行萤光素酶测量。在该情形中,从萤光素酶信号的水平确定 HIV 的量,因为其在该情形中,充当病毒复制的量度。统计学分析通过适合的计算机程序,例如 Graph Pad Prism 进行。

[1484] B) 药物代谢动力学性质的评估

[1485] 体内研究

[1486] 为了确定体内药物代谢动力学,将测试物质静脉内和口服施用于小鼠、大鼠和狗。用于确定测试物质的药物代谢动力学性质的在静脉内研究中选择的剂量在所有物种中是 0.5mg/kg。在口服施用时,将 3mg/kg 施用于啮齿动物,并将 1mg/kg 施用于狗。将测试物质配制在 99% 的血浆,1% DMSO 中,以用于向啮齿动物的静脉内施用,并且以不同比例配制在 PEG400,乙醇和水中以用于口服施用。将后一种赋形剂用于关于狗的两种施用途径。

[1487] 在施用测试物质前,将雄性 Wistar 大鼠进行插管,从而可以在原位在导管的辅助

下或通过在不同时间,以 2 分钟到至多 26 小时的间隔,对静脉进行穿刺来取血液样品。

[1488] 将测试物质作为推注静脉内施用于雌性 BalbC 小鼠,并且在该情形中,通过从 2 分钟到至多 26 小时的间隔,穿刺腔静脉来专门获得样品。向雌性小猎犬的施用只通过 15 分钟的静脉内输注发生。通过在 10 分钟到 26 小时的间隔,通过穿刺臂静脉或颈静脉来获得样品。

[1489] 物质从获得的动物血浆中定量地确定,并将校准样品在血浆中进行调整。通过用乙腈 (ACN) 沉淀来去除血浆蛋白。随后,使用各种柱,例如 Luna C8, LichroCart Purospher Star RP18e, 在安捷伦 1100LC 系统 (安捷伦, Santa Clara, 加利福尼亚, USA) 上将样品通过 HPLC 进行分级分离。所述 HPLC 系统通过 Turbo 离子喷雾 (Turbo Ion Spray) 接口与 API 3000 三重四极杆质谱仪 (Applied Biosystems (应用生物系统), Darmstadt, 德国) 偶联。血浆浓度 - 时间进程的评估通过使用内标和使用校验的动力学分析程序发生。

[1490] 除了关于确定测试物质在体内的药物代谢动力学参数的研究之外,确定来自在大鼠中混悬液 (配制: Tylose 混悬液) 对比溶液的相对生物利用度以及在小鼠、大鼠和狗中的作用测试之初的高剂量研究和毒性研究。

[1491] 血浆稳定性

[1492] 通过将血液置入用 Li- 肝素包被的 monovettes 中来新鲜获得来自各种物种 (BalbC 小鼠, Wistar 大鼠, 小猎犬和人) 的血浆并随后离心。为了确定测试物质的血浆稳定性,将在每种情形中包含血浆中的 500ng/ml 的 2ml 在 37°C 温育。将样品在至多 3 小时的间隔内,在不同时间取自温育容器。将获得的样品用 ACN 沉淀从而终止反应并去除血浆蛋白。以等价于体内研究的方式来分析所述样品。

[1493] 微粒体和肝细胞温育

[1494] 用各种物种 (BalbC 小鼠, Wistar 大鼠, 小猎犬, 人) 的肝微粒体进行的温育在 1.5ml 的总体积,在 37°C,在修饰的 Multiprobe II[®] 机器人系统 (Canberra Packard) 或 Janus[®] 机器人系统 (铂尔金爱尔兰默) 中进行。

[1495] 温育混合物分别包含 0.5 μ g/ml 的测试物质以及 0.2-0.5mg/ml 微粒体蛋白。此外,加入 0.05M 磷酸盐缓冲液 (pH = 7.4), 1mM EDTA, 5mM 6- 磷酸葡萄糖和 1.5U/ml 来自肠膜样明串珠菌 (*Leuconostoc Mesenteroides*) 的 6- 磷酸葡萄糖脱氢酶 (dehydrogenase)。通过加入 NADP⁺ (最终浓度: 1mM) 来起始微粒体温育。

[1496] 在每种情形中,将 1 百万细胞 /ml 用于确定在新鲜分离的和培养的大鼠、狗和人肝细胞中的测试物质的代谢稳定性。以等价于微粒体测定的方式,在每种情形中,将 0.5 μ g/ml 测试物质加入肝细胞中。

[1497] 在 2, 5, 10, 20, 30, 45 和 60 分钟或在关于更稳定的化合物的 2, 10, 20, 30, 50, 70 和 90 分钟后,从各个温育混合物中去除 125 μ l,加入 ACN 从而终止酶促反应。离心后,通过 LC-MS/MS (API 2000 或 3000, Applied Biosystems (应用生物系统)) 分析样品。从在微粒体温育中的化合物的各个半衰期来计算 "CL_{血液} 充分 - 搅拌" 和 "F_{max} 充分 - 搅拌" 值。可以通过下式描述底物降解 (Houston JB, Utility of in-vitro drug-metabolism data in predicting in-vivo metabolic-clearance (体外药物代谢数据在预测的体内代谢清除中的利用性), Bioch. Pharm. 47 (9) 1469-1479 (1994); Obach RS; Baxter JG; Liston TE; Silber BM; Jones BC; MacIntyre F; Rance DJ; Wastall P, The prediction

of human pharmacokinetic parameters from preclinical and invitro metabolism data(来自临床前和体外代谢数据的人药物代谢动力学参数的预测), J. Pharmacol. Exp. Ther. 283(1)46-58(1997)) :

[1498] $CL'_{\text{固有}} [\text{ml}/(\text{min} \cdot \text{kg})] = (0.693/\text{体外 } t_{1/2} [\text{min}]) \cdot (\text{肝重量} [\text{g 肝}/\text{kg 体重}]) \cdot (\text{微粒体蛋白} [\text{mg}]/\text{肝重量} [\text{g}])/(\text{微粒体蛋白} [\text{mg}]/\text{温育体积} [\text{ml}])$ 。

[1499] 通过充分-搅拌模型描述血液清除率 " $CL_{\text{血液}}$ ", 忽视蛋白结合 (Pang KS; Rowl and M, Hepatic clearance of drugs. I. Theoretical considerations of a "well-stirred" model and a "parallel tube" model. Influence of hepatic blood flow, plasma and blood cell binding, and the hepatocellular enzymatic activity on hepatic drug clearance(“充分搅拌”模型和“并联管”模型的理论考虑。肝血液流动、血浆和血细胞结合的影响, 以及肝细胞酶促活性对肝药物清除的影响), J Pharmacokinet Biopharm 5(6):625-53(1977)) :

[1500] $CL_{\text{血液}} \text{充分-搅拌} [1/(\text{h} \cdot \text{kg})] = (Q_{\text{H}} [1/(\text{h} \cdot \text{kg})] \cdot CL'_{\text{固有}} [1/(\text{h} \cdot \text{kg})]) / (Q_{\text{H}} [1/(\text{h} \cdot \text{kg})] + CL'_{\text{固有}} [1/(\text{h} \cdot \text{kg})])$ 。

[1501] 对于大鼠, 具体的肝重量是 32g/kg 体重, 而肝血流是 4.21/(h·kg)。估计大鼠肝的具体微粒体蛋白含量在 40mg/g 肝。对于另外的物种的具体外推因子显示在下表中, 并且部分基于文献数据和部分基于我们自己的测定。对于肝细胞, 将 1.1 亿/g 肝的细胞计数用于关于所有物种的计算。

[1502]

	小鼠 m	小鼠 f	大鼠 m	狗 m/f	人 m/f
微粒体蛋白/g 肝 [mg]	40	40	40	40	40
肝[g]/kg 体重	50	43	32	39	21
肝 血 流 [l/(h·kg)]	5.4	5.4	4.2	2.1	1.32

[1503] C. 药物组合物的示范性实施方案

[1504] 可以将本发明的化合物以下列方式转化为药物制剂:

[1505] 片剂:

[1506] 组成:

[1507] 100mg 的实施例 1 的化合物, 50mg 的乳糖 (一水合物), 50mg 的玉米淀粉 (天然的), 10mg 的聚乙烯吡咯烷酮 (PVP 25) (BASF, 路德维希港, 德国) 和 2mg 的硬脂酸镁。

[1508] 片剂重量 212mg。直径 8mm, 曲率半径 12mm。

[1509] 制备:

[1510] 将本发明的化合物、乳糖和淀粉的混合物用 PVP 在水中的 5% 浓度的溶液 (m/m) 成粒。干燥后, 将所述颗粒与硬脂酸镁混合达 5 分钟。使用常规的压片机 (见上述关于片剂

的形成) 压缩该混合物。用于所述压缩的压力的指导是 15kN。

[1511] 可以口服施用的溶液剂：

[1512] 组成：

[1513] 500mg 的实施例 1 的化合物, 2.5g 的聚山梨醇酯和 97g 的聚乙二醇 400。20g 的口服溶液对应于本发明化合物的 100mg 的单一剂量。

[1514] 制备：

[1515] 将本发明化合物悬浮在聚乙二醇和聚山梨醇酯的混合物中并伴随搅拌。持续进行搅拌直到完全溶解本发明的化合物。

[1516] 静脉注射 (i. v.) 溶液：

[1517] 将本发明的化合物以低于饱和溶解度的浓度溶解于生理可接受的溶剂(例如等渗盐水, 5% 葡萄糖溶液, 30% PEG 400 溶液)中。将该溶液通过过滤除菌并且分散到无菌和无热原的注射容器中。