



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 103189363 A

(43) 申请公布日 2013. 07. 03

(21) 申请号 201180021341. 1

(51) Int. Cl.

(22) 申请日 2011. 02. 25

C07D 249/12 (2006. 01)

(30) 优先权数据

C07D 401/06 (2006. 01)

102010009631. 8 2010. 02. 27 DE

C07D 403/06 (2006. 01)

C07D 409/06 (2006. 01)

(85) PCT申请进入国家阶段日

C07D 409/14 (2006. 01)

2012. 10. 26

C07D 413/06 (2006. 01)

(86) PCT申请的申请数据

C07D 413/14 (2006. 01)

PCT/EP2011/052781 2011. 02. 25

C07D 417/06 (2006. 01)

A61K 31/4196 (2006. 01)

(87) PCT申请的公布数据

A61P 9/00 (2006. 01)

W02011/104322 DE 2011. 09. 01

(71) 申请人 拜耳知识产权有限责任公司

地址 德国蒙海姆

(72) 发明人 C. 菲尔施特纳 J. 克尔德尼希

M. 德尔贝克 P. 科尔克霍夫

A. 克雷奇默 I. 普卢施克尔

E. 波克 C. 施梅克 H. 特吕贝尔

(74) 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公

司 72001

代理人 石克虎 林森

权利要求书8页 说明书160页

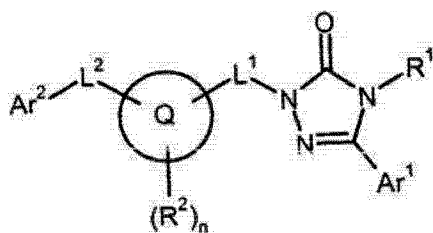
(54) 发明名称

双芳基连接的芳基三唑酮及其用途

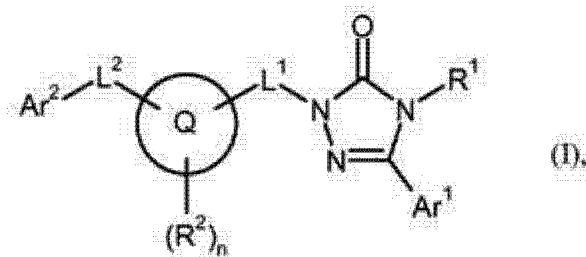
(57) 摘要

本申请涉及新的双芳基连接的 5-芳基-1, 2, 4-三唑酮衍生物、它们的制备方法、它们单独地或组合地用于治疗 and / 或预防疾病的用途、以及它们用于生产药物的用途, 所述药物用于治疗 and / 或预防疾病、特别是用于治疗 and / 或预防

心血管疾病。



1. 式 (I) 的化合物和它们的盐、溶剂化物和所述盐的溶剂化物



其中

R^1 表示 (C_1-C_6) -烷基、 (C_2-C_6) -烯基或 (C_2-C_6) -炔基, 它们中的每一个均可以被选自下述的相同或不同的残基单至三取代: 氟、氯、氰基、三氟甲基、氧代、羟基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、 (C_1-C_4) -烷氧基、 (C_3-C_7) -环烷基和苯基,

其中 (C_3-C_7) -环烷基可以被选自下述的相同或不同的残基取代最多 2 次: 氟、三氟甲基、 (C_1-C_4) -烷基、氧代、羟基、三氟甲氧基和 (C_1-C_4) -烷氧基,

且

其中苯基可以被选自下述的相同或不同的残基取代最多 3 次: 卤素、氰基、硝基、二氟甲基、三氟甲基、 (C_1-C_4) -烷基、羟基、羟甲基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、 (C_1-C_4) -烷氧基、 (C_1-C_4) -烷氧基甲基、羟基羰基、 (C_1-C_4) -烷氧基羰基、氨基羰基、单- (C_1-C_4) -烷基氨基羰基和二- (C_1-C_4) -烷基氨基羰基,

或

表示 (C_3-C_7) -环烷基, 其可以被选自下述的相同或不同的残基单或二取代: 氟、三氟甲基、 (C_1-C_4) -烷基、氧代、羟基、三氟甲氧基和 (C_1-C_4) -烷氧基,

Ar^1 表示苯基、噻吩基或呋喃基, 它们中的每一个均可以被选自下述的相同或不同的残基单至三取代: 卤素、氰基、硝基、二氟甲基、三氟甲基、 (C_1-C_4) -烷基、羟基、三氟甲氧基和 (C_1-C_4) -烷氧基,

L^1 表示基团 $-CH_2-$ 、 $-C(=O)-$ 或 $-SO_2-$,

Q 表示苯环、具有最多 3 个选自 N、O 和 / 或 S 的环-杂原子的 5 元杂芳环或具有最多 3 个环-氮原子的 6 元杂芳环,

R^2 表示选自下述的取代基: 氟、氯、溴、氰基、硝基、 (C_1-C_4) -烷基、 (C_3-C_6) -环烷基、苯基、羟基、 (C_1-C_4) -烷氧基、氨基、氨基羰基氨基、 (C_1-C_4) -烷基羰基氨基、羟基羰基、 (C_1-C_4) -烷氧基羰基、氨基羰基、单- (C_1-C_4) -烷基氨基羰基和二- (C_1-C_4) -烷基氨基羰基,

其中就所述 (C_1-C_4) -烷基取代基而言, 可以被羟基、 (C_1-C_4) -烷氧基、氨甲酰氧基、羟基羰基、 (C_1-C_4) -烷氧基羰基、氨基羰基、单- (C_1-C_4) -烷基氨基羰基或二- (C_1-C_4) -烷基氨基羰基取代, 或被氟取代最多 3 次,

且

其中就所述苯基取代基而言, 可以被氟、氯、氰基、甲基、三氟甲基或甲氧基取代,

n 表示数字 0、1 或 2,

其中在取代基 R^2 出现 2 次的情况下, 它的含义可以是相同的或不同的,

L^2 表示键、表示 $-O-$ 或表示式 $-(CR^{3A}R^{3B})_p-$ 的基团, 其中

R^{3A} 表示氢、氟或甲基,

R^{3B} 表示氢、氟、 (C_1-C_4) -烷基、羟基羰基、 (C_1-C_4) -烷氧基羰基或氨基羰基，其中 (C_1-C_4) -烷基可以被羟基或氨甲酰氧基取代，或被氟取代最多 3 次，或

R^{3A} 和 R^{3B} 彼此相连并共同形成 $-(CH_2)_r$ 桥，其中

r 表示数字 2、3、4 或 5，

且该桥的 CH_2 基团可以被 $-O-$ 替代，

且

p 表示数字 1 或 2，

其中在基团 $-CR^{3A}R^{3B}-$ 出现 2 次的情况下， R^{3A} 和 R^{3B} 在每种情况下各自的含义可以是相同的或不同的，

且

Ar^2 表示苯基、萘基或具有最多 3 个选自 N、O 和 / 或 S 的环-杂原子的 5-10 元杂芳基，它们中的每一个均可以被选自下述的相同或不同的残基单至三取代：卤素、氰基、硝基、二氟甲基、三氟甲基、 (C_1-C_4) -烷基、羟基、二氟甲氧基、三氟甲氧基和 (C_1-C_4) -烷氧基。

2. 根据权利要求 1 的式 (I) 化合物和它们的盐、溶剂化物和所述盐的溶剂化物，其中

R^1 表示 (C_1-C_6) -烷基，其可以被选自下述的相同或不同的残基单至三取代：氟、三氟甲基、氧代、羟基、甲氧基、乙氧基、 (C_3-C_6) -环烷基和苯基，

其中 (C_3-C_6) -环烷基可以被选自下述的相同或不同的残基取代最多 2 次：氟、甲基、三氟甲基、乙基和羟基

且

其中苯基可以被选自下述的相同或不同的残基取代最多 2 次：氟、氯、氰基、甲基、二氟甲基、三氟甲基、乙基、羟基、甲氧基、三氟甲氧基、乙氧基、羟基羰基、甲氧基羰基、乙氧基羰基和氨基羰基，

或

表示 (C_2-C_6) -烯基

或

表示 (C_3-C_6) -环烷基，其可以被选自下述的相同或不同的残基单或二取代：氟、甲基、三氟甲基、乙基和羟基，

Ar^1 表示苯基或噻吩基，它们各自可以被选自下述的相同或不同的残基单或二取代：氟、氯、氰基、甲基、三氟甲基、乙基、羟基、甲氧基、三氟甲氧基和乙氧基，

L^1 表示基团 $-CH_2-$ 或 $-SO_2-$ ，

Q 表示苯基环、具有最多 3 个选自 N、O 和 / 或 S 的环-杂原子的 5 元杂芳基环、或具有最多 2 个环-氮原子的 6 元杂芳基环，

R^2 表示选自下述的取代基：氟、氯、溴、 (C_1-C_4) -烷基、 (C_3-C_6) -环烷基、苯基、 (C_1-C_4) -烷氧基、羟基羰基、 (C_1-C_4) -烷氧基羰基、氨基羰基和单- (C_1-C_4) -烷基氨基羰基，

其中就所述 (C_1-C_4) -烷基取代基而言，可以被羟基、 (C_1-C_4) -烷氧基、氨甲酰氧基、羟基羰基、 (C_1-C_4) -烷氧基羰基或氨基羰基取代，或被氟取代最多 3 次

且

其中就所述苯基取代基而言，可以被氟、氯、甲基或三氟甲基取代，

n 表示数字 0 或 1,

L^2 表示键或表示式 $-(CR^{3A}R^{3B})_p-$ 的基团, 其中

R^{3A} 表示氢或甲基,

R^{3B} 表示氢、 (C_1-C_4) -烷基、羟基羰基、 (C_1-C_4) -烷氧基羰基或氨基羰基,
其中 (C_1-C_4) -烷基可以被羟基或氨甲酰氧基取代,

且

p 表示数字 1 或 2,

其中在基团 $-CR^{3A}R^{3B}-$ 出现 2 次的情况下, R^{3A} 和 R^{3B} 在每种情况下各自的含义可以是相同的或不同的,

且

Ar^2 表示苯基, 其可以被选自下述的相同或不同的残基单或二取代: 氟、氯、氰基、二氟甲基、三氟甲基、 (C_1-C_4) -烷基、甲氧基、二氟甲氧基、三氟甲氧基和乙氧基。

3. 根据权利要求 1 或 2 的式 (I) 化合物和它们的盐、溶剂化物和所述盐的溶剂化物, 其中

R^1 表示 (C_1-C_4) -烷基, 其可以被选自下述的相同或不同的残基单或二取代: 氟、三氟甲基、氧代、羟基和苯基,

其中就所述苯基取代基而言, 可以被选自下述的基团取代: 氟、氯、甲基、三氟甲基、甲氧基、羟基羰基和甲氧基羰基,

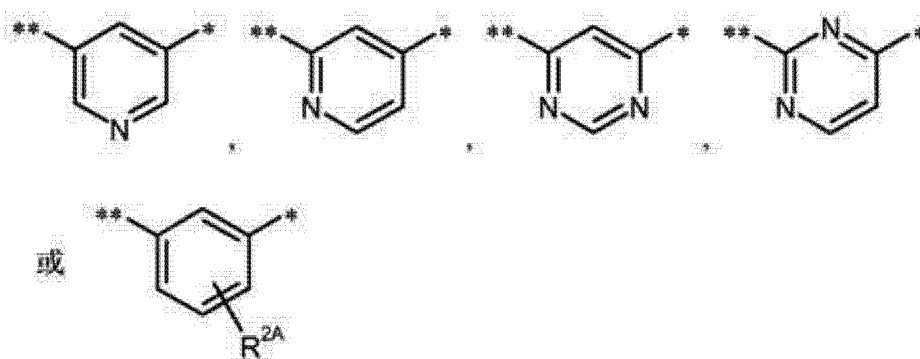
或

表示烯丙基或环丙基,

Ar^1 表示苯基或噻吩基, 它们中的每一个被选自下述的基团取代: 氟和氯,

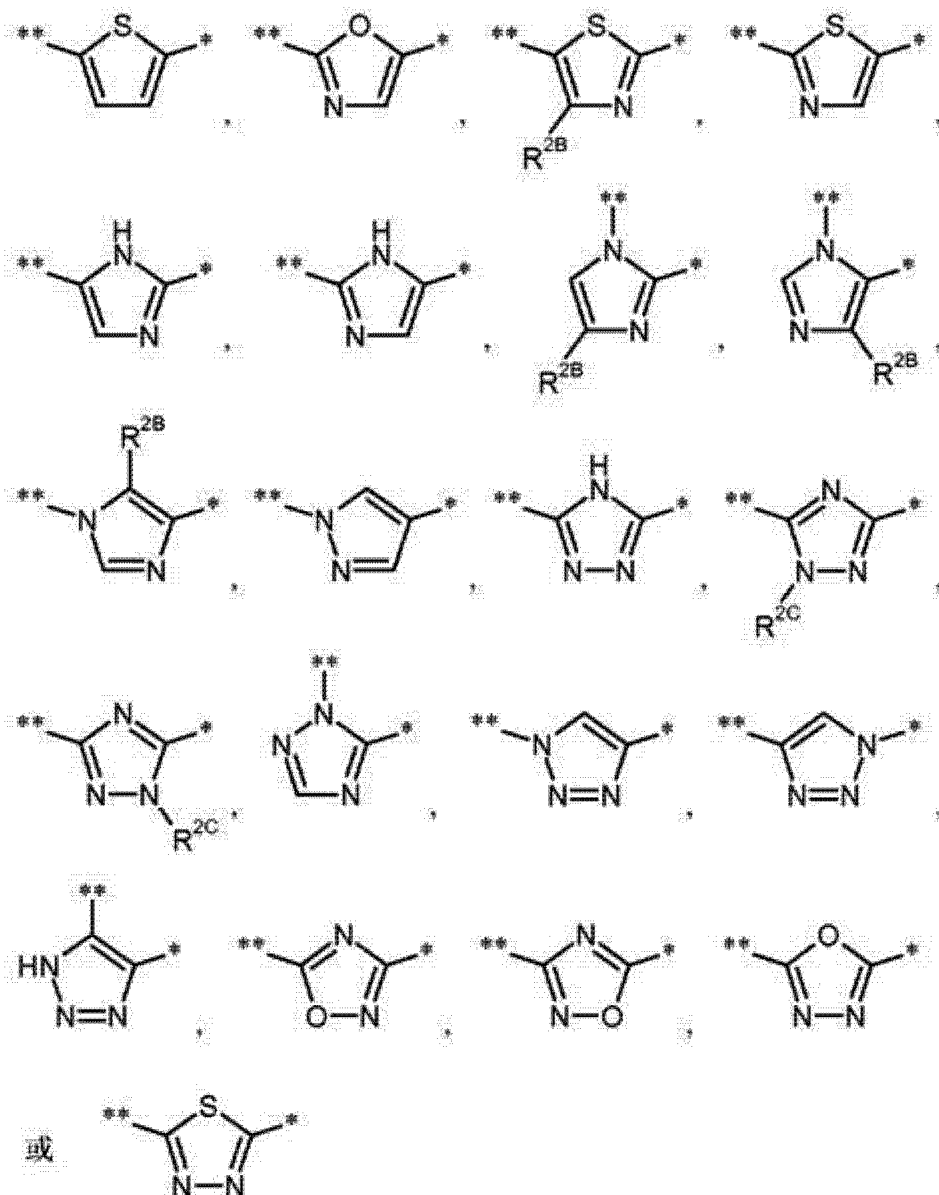
L^1 表示基团 $-CH_2-$,

Q 表示下式的吡啶基环、嘧啶基环或任选取代的苯基环



或

表示下式的任选取代的 5 元杂芳基环



其中

* 表示与基团 L^1 的连接位置，

且

** 表示与基团 L^2 的连接位置，

R^{2A} 表示氢、氟、氯、溴、甲基、三氟甲基、羟基甲基、氨基酰氧基甲基、羟基羰基、甲氧基羰基、乙氧基羰基、氨基羰基、甲基氨基羰基或叔丁基氨基羰基，

R^{2B} 表示氢、甲基或三氟甲基

且

R^{2C} 表示氢或甲基，所述甲基可以被羟基羰基、甲氧基羰基或氨基羰基取代，

L^2 表示键或基团 $-CH_2-$

且

Ar^2 表示苯基，所述苯基被选自下述的相同或不同的残基单或二取代：氟、氯、甲基、三氟甲基、甲氧基和三氟甲氧基。

4. 根据权利要求 1、2 和 3 中的任一项的式 (I) 化合物和它们的盐、溶剂化物和所述盐

的溶剂化物,其中

R^1 表示 (C_1-C_4) -烷基,其可以被选自下述的相同或不同的残基单或二取代:氟、三氟甲基和羟基,或表示环丙基,

Ar^1 表示对氯苯基,

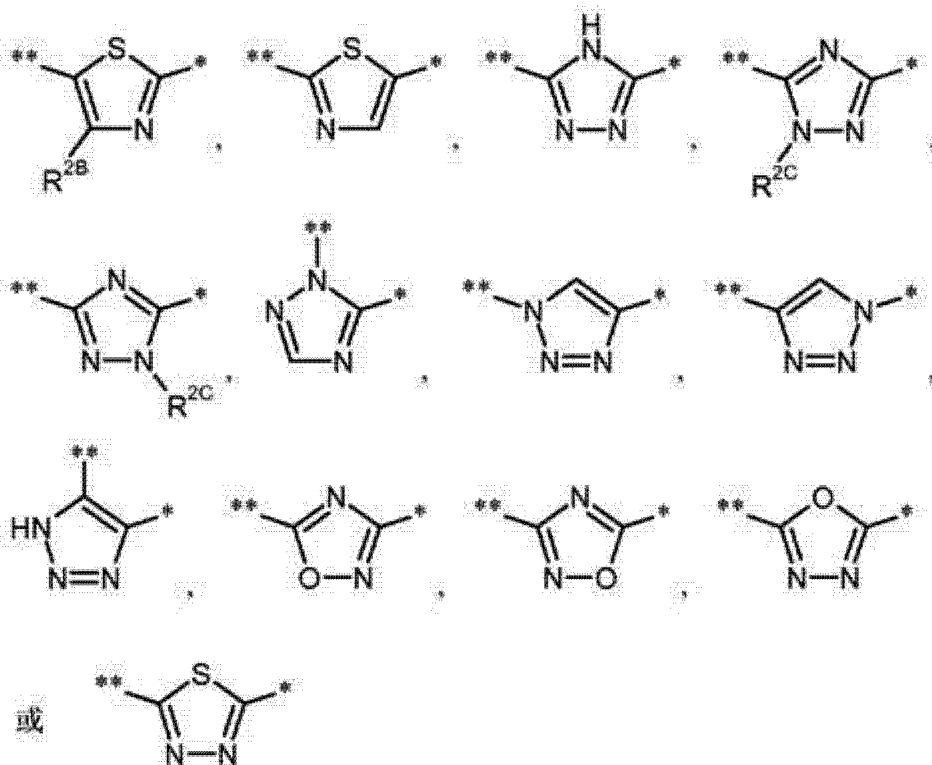
L^1 表示基团 $-CH_2-$,

Q 表示下式的嘧啶基环



或

表示下式的任选取代的 5 元杂芳基环



其中

* 表示与基团 L^1 的连接位置,

且

** 表示与基团 L^2 的连接位置,

R^{2B} 表示氢、甲基或三氟甲基

且

R^{2C} 表示氢或甲基,所述甲基可以被羟基羰基、甲氧基羰基或氨基羰基取代,

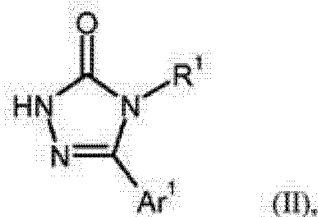
L^2 表示键或基团 $-CH_2-$

且

Ar^2 表示苯基,所述苯基被选自下述的相同或不同的残基单或二取代:氟、氯、甲基、三氟甲基、甲氧基和三氟甲氧基。

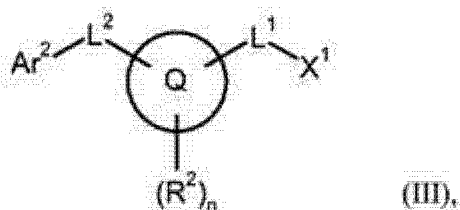
5. 用于制备在权利要求 1-4 中的任一项中定义的式 (I) 化合物的方法,其特征在于,

在碱存在下,使式 (II) 的 5-芳基-1,2,4-三唑酮衍生物



其中 Ar¹ 和 R¹ 具有在权利要求 1-4 中的任一项中给出的含义,

[A] 与式 (III) 化合物反应



其中 Ar²、L¹、L²、Q、R² 和 n 具有在权利要求 1-4 中的任一项中给出的含义,

且

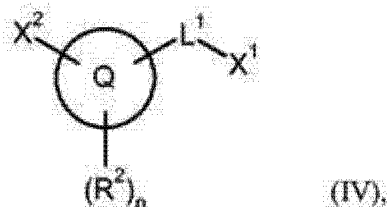
X¹ 表示离去基团诸如氯、溴、碘、甲磺酸酯或甲苯磺酸酯,

得到式 (I) 化合物

或

[B] 在一个替代方案中,在式 (I) 中的 L² 表示键且基团 Ar² 与环 Q 的碳原子相连的情况下,

与式 (IV) 化合物反应



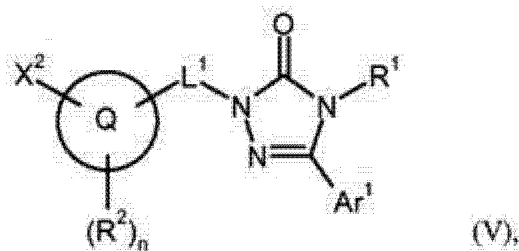
其中 L¹、Q、R² 和 n 具有在权利要求 1-4 中的任一项中给出的含义,

X¹ 表示离去基团诸如氯、溴、碘、甲磺酸酯或甲苯磺酸酯

且

X² 表示与环 Q 的碳原子相连的离去基团,诸如氯、溴、碘、甲磺酸酯或三氟甲基磺酸酯,

得到式 (V) 中间体



其中 Ar¹、L¹、Q、R¹、R²、X² 和 n 具有上面给出的含义,

然后在合适的过渡金属催化剂存在下,使其与式 (VI) 化合物偶联,



其中 Ar^2 具有在权利要求 1-4 中的任一项中给出的含义,

且

M 表示下式的基团: $-\text{B}(\text{OR}^4)_2$ 、 $-\text{MgHal}$ 、 $-\text{ZnHal}$ 或 $-\text{Sn}(\text{R}^5)_3$, 其中

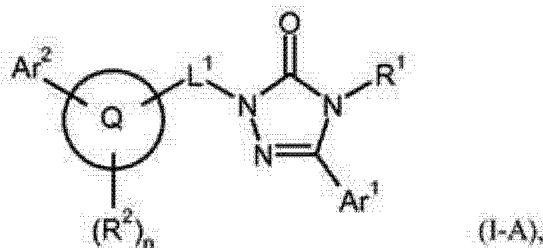
Hal 表示卤素, 尤其是氯、溴或碘,

R^4 表示氢或 (C_1-C_4) -烷基, 或两个残基 R^4 彼此相连且共同形成 $-(\text{CH}_2)_2-$ 、 $-(\text{CH}_2)_3-$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2-\text{C}(\text{CH}_3)_2-$ 或 $-\text{CH}_2-\text{C}(\text{CH}_3)_2-\text{CH}_2-$ 桥

且

R^5 表示 (C_1-C_4) -烷基,

得到式 (I-A) 化合物

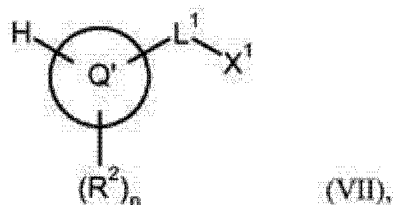


其中 Ar^1 、 Ar^2 、 L^1 、 Q 、 R^1 、 R^2 和 n 具有上面给出的含义,

或

[C] 在一个替代方案中, 在式 (I) 中的 L^2 表示在权利要求 1-4 中的任一项中定义的基团 $-(\text{CR}^{3A}\text{R}^{3B})_p-$ 且与环 Q 的氮原子相连的情况下,

与式 (VII) 化合物反应



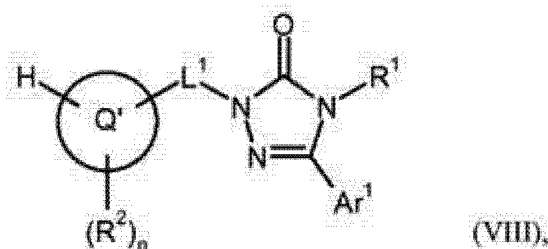
其中 L^1 、 R^2 和 n 具有在权利要求 1-4 中的任一项中给出的含义,

Q' 表示在权利要求 1-4 中的任一项中在 Q 下定义的 5 元杂芳基环, 其含有与指示的氢原子相连的三价环-氮原子,

且

X^1 表示离去基团诸如氯、溴、碘、甲磺酸酯或甲苯磺酸酯,

得到式 (VIII) 的中间体



其中 Ar^1 、 L^1 、 Q' 、 R^1 、 R^2 和 n 具有上面给出的含义,

然后在碱存在下, 用式 (IX) 化合物将其 N-烷基化



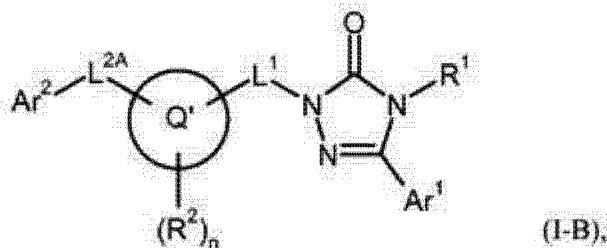
其中 Ar^2 具有在权利要求 1-4 中的任一项中给出的含义,

L^{2A} 表示在权利要求 1-4 中的任一项中定义的基团 $-(\text{CR}^{3A}\text{R}^{3B})_p-$,

且

X^3 表示离去基团诸如氯、溴、碘、甲磺酸酯或甲苯磺酸酯,

得到式 (I-B) 化合物



其中 Ar^1 、 Ar^2 、 L^1 、 L^{2A} 、 Q' 、 R^1 、 R^2 和 n 具有上面给出的含义,

并任选地将如此得到的式 (I)、(I-A) 或 (I-B) 的化合物分离成它们的对映异构体和 / 或非对映异构体, 和 / 或用适当的 (i) 溶剂和 / 或 (ii) 碱或酸转化成它们的溶剂化物、盐和 / 或所述盐的溶剂化物。

6. 用于治疗 and / 或预防疾病的如在权利要求 1-4 中的任一项中定义的式 (I) 化合物。

7. 如在权利要求 1-4 中的任一项中定义的式 (I) 化合物, 所述化合物在用于治疗和 / 或预防急性和慢性心力衰竭、血容量过多的和血容量正常的低钠血症、肝硬化、腹水、水肿和 ADH 分泌不足综合征 (SIADH) 的方法中使用。

8. 在权利要求 1-4 中的任一项中定义的式 (I) 化合物用于制备药物的用途, 所述药物用于治疗 and / 或预防急性和慢性心力衰竭、血容量过多的和血容量正常的低钠血症、肝硬化、腹水、水肿和 ADH 分泌不足综合征 (SIADH)。

9. 包含与一种或多种惰性的、无毒的、药学上合适的赋形剂相组合的在权利要求 1-4 中的任一项中定义的式 (I) 化合物的药物。

10. 包含与一种或多种其它活性物质相组合的在权利要求 1-4 中的任一项中定义的式 (I) 化合物的药物, 所述其它活性物质选自: 利尿剂、血管紧张素 AII 拮抗剂、ACE 抑制剂、 β -受体阻滞剂、盐皮质激素受体拮抗剂、有机硝酸盐、NO 供体和正性变力活性物质。

11. 根据权利要求 9 或 10 的药物, 所述药物用于治疗 and / 或预防急性和慢性心力衰竭、血容量过多的和血容量正常的低钠血症、肝硬化、腹水、水肿和 ADH 分泌不足综合征 (SIADH)。

12. 用于治疗 and / 或预防人类和动物的急性和慢性心力衰竭、血容量过多的和血容量正常的低钠血症、肝硬化、腹水、水肿和 ADH 分泌不足综合征 (SIADH) 的方法, 其中使用有效量的如在权利要求 1-4 中的任一项中定义的至少一种式 (I) 化合物, 或如在权利要求 9-11 中的任一项中定义的药物。

双芳基连接的芳基三唑酮及其用途

[0001] 本申请涉及新颖的双芳基连接的 5- 芳基 -1, 2, 4- 三唑酮衍生物、它们的制备方法、将它们单独地或组合地用于治疗 and / 或预防疾病的用途、以及它们用于生产药物的用途,所述药物用于治疗 and / 或预防疾病、特别是用于治疗 and / 或预防心血管疾病。

[0002] 人体的液体含量受不同的生理控制机理所决定,其目的是保持它的恒定(容量自体稳定)。这里,血管系统的体积充填量(Volumenfüllung)和血浆的渗透性均由相应的感受器(压力感受器和渗透压感受器)连续地记录。这些感受器向脑的主管中心传递的信息调节饮水行为并借助于体液信号和神经信号控制经由肾的液体排泄。肽类激素加压素在其中起重要作用 [Schrier R. W., Abraham, W. T., *New Engl. J. Med.* 341, 577-585 (1999)]。

[0003] 加压素由在第三脑室(下丘脑)的壁中的视束上核和室旁核中的特化的内分泌神经元产生,并从那里沿着所述神经元的神经突被送到脑下垂体后叶(神经垂体)中。在那里,将该激素根据刺激释放进血液循环系统中。容量损失(例如由于急性出血、大量出汗、长时间口渴或腹泻)是该激素大量流出的刺激因素。相反地,血管内容量的增加(例如由于液体摄入的增加)抑制加压素的分泌。

[0004] 加压素主要通过 3 种受体的结合来发挥它的作用,所述受体被分类为 V1a-、V1b- 和 V2- 受体,且属于 G 蛋白偶联受体家族。V1a 受体主要位于血管平滑肌肉组织的细胞上。它们的活化导致血管收缩,从而升高外周阻力和血压。除此以外,在肝脏中也可检测到 V1a 受体。在中枢神经系统中可检测到 V1b 受体(也称作 V3 受体)。与促皮质素释放激素(CRH)一起,加压素经由 V1b 受体调节促肾上腺皮质激素(ACTH)的基础的和应激诱导的分泌。V2 受体位于远端管状上皮和肾集合管的上皮中。它们的活化使得这些上皮可透过水。该现象是由于在上皮细胞的腔膜中的嵌入了水通道蛋白(特殊的水通道)。

[0005] 加压素对于从肾中的尿中的水的重吸收具有何种重要性,通过由于激素缺乏(例如由于脑下垂体损伤)造成的尿崩症的病症变得明显。如果不给他们施用替代激素,遭受该病症的患者每 24 小时排泄最多 20 升尿。该体积相当于约 10% 的原尿。由于其对于从尿中重吸收水而言的巨大重要性,加压素也同义地称作抗利尿激素(ADH)。合乎逻辑地,对 V2 受体的加压素 /ADH 作用的药理学抑制会导致增加的尿排泄。但是,与其它利尿剂(噻嗪类和袢性利尿剂类)的作用相反,V2 受体拮抗剂造成增加的水排泄,而没有显著增加电解质的排泄。这意味着,通过 V2 拮抗药物,可以恢复容量自体稳定,而在此没有影响电解质体内稳态。因此,起 V2 拮抗作用的药物似乎特别适合用于治疗与身体的水过载,而没有同时相应增加电解质有关的所有疾病状态。在临床化学中,显著的电解质异常可作为低钠血症(钠浓度 < 135 mmol/L)测得;它是在住院患者中最重要的电解质异常,仅在美国具有约 5% 的频繁程度或每年 250000 例。在血浆钠浓度降到 115 mmol/L 以下时,则面临昏迷状态和死亡。

[0006] 根据根本原因,区分为血容量减少的、血容量正常的和血容量过多的低钠血症。临床上重要的是具有水肿形成的血容量过多的形式。为此的典型实例是不适当的 ADH/ 加压素分泌(SIAD)的综合征(例如在颅脑损伤以后,或作为癌的肿瘤伴随症候)和在肝硬化、多种肾疾病和心力衰竭中的血容量过多的低钠血症 [De Luca L. 等人, *Am. J. Cardiol.* 96 (增刊), 19L-23L (2005)]。具体地,尽管他们相对的低钠血症和血容量过多,患具有心力

衰竭的患者经常表现出升高的加压素水平,这被视作在心力衰竭中普遍被扰乱的神神经体液性调节的后果 [Francis G. S. 等人, *Circulation* 82, 1724-1729 (1990)]。

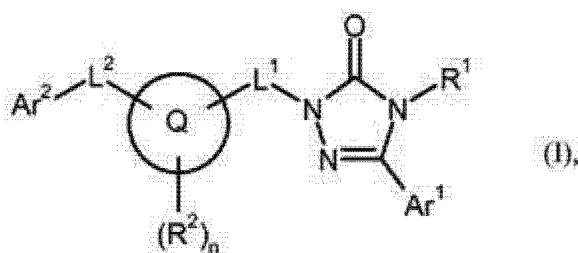
[0007] 被扰乱的神神经体液性调节主要表现在交感紧张的升高和肾素-血管紧张素-醛固酮系统的不适当活化中。现在,心力衰竭的药理学治疗的固有部分是一方面通过 β -受体阻滞剂和另一方面通过 ACE 抑制剂或血管紧张素-受体阻滞剂来抑制这些组分,但目前,在晚期心力衰竭中加压素分泌的不适当升高仍然是不可充分治疗的。除了由 V2 受体介导的水的保留和与其有关的在后负荷增加(Nachlasterhöhung) 方面不利的血液动力学后果以外,左心室的排空、肺血管中的压力和心功率也受到 V1a 介导的血管收缩的不利影响。此外,基于动物实验数据,对心肌的直接的肥厚促进作用也归因于加压素。与肾的容积扩张的效应(其由 V2 受体的活化介导)不同,对心肌的这种直接作用通过 V1a 受体的活化来触发。

[0008] 出于这些理由,抑制加压素对 V2 和 / 或对 V1a 受体的作用的物质显得适用于治疗心力衰竭。首先,具有组合了对两种加压素受体(V1a 和 V2)的活性的化合物应当希望对肾效应和血液动力学效应均起作用,并因而提供对于治疗心力衰竭患者的治疗特别理想的特性。提供这样的组合的加压素拮抗剂就这点而言也显得是合理的,因为经由 V2 受体阻滞单独介导的容量减少会引起渗透压感受器的刺激,并因此引起加压素释放的进一步补偿性增加。结果,在缺乏同时阻滞 V1a 受体的组分存在下,会进一步强化加压素的有害作用,例如血管收缩和心肌肥厚 [Saghi P. 等人, *Europ. Heart J.* 26, 538-543 (2005)]。

[0009] 因此,本发明的目的是,提供新的化合物,所述化合物作为有效选择性的或双重的 V1a/V2 受体拮抗剂起作用,并作为这样的拮抗剂适用于治疗和 / 或预防疾病,特别是用于治疗和 / 或预防心血管疾病。

[0010] EP 0 412 594-A2、WO 92/20662-A1 和 US 2001/0020100-A1 中描述了用于治疗心血管疾病的具有血管紧张素 II-拮抗作用的 4-(联苯烷基)-1,2,4-三唑酮。在 WO 99/31099-A1 中要求保护作为可用于治疗的整联蛋白受体拮抗剂的不同类型取代的 1,2,4-三唑酮。在 WO 99/54315-A2 中公开了 5-芳基-1,2,4-三唑酮作为具有神经保护作用的药物的用途,和在 WO 2006/117657-A1 中描述了作为抗炎药的 4,5-二芳基三唑酮衍生物。在 WO 2006/078698-A1 中要求保护用于治疗糖尿病的作为酪氨酸磷酸酶抑制剂的不同的杂环化合物。在 WO 2005/105779-A1 中公开了作为加压素 V1A 受体的抑制剂的 3-杂环基-4-苯基三唑,和在 WO 2007/134862-A1 中描述了作为双重的加压素拮抗剂的酰胺连接的 5-芳基-1,2,4-三唑酮。由 WO 00/58306-A1 和 WO 00/68227-A1 已知作为除草剂的杂环取代的苯甲酰基吡唑和苯甲酰基异噁唑。

[0011] 本发明的主题是通式 (I) 的化合物和它们的盐、溶剂化物和所述盐的溶剂化物：



其中

R¹ 表示 (C₁-C₆)-烷基、(C₂-C₆)-烯基或 (C₂-C₆)-炔基,它们中的每一个均可以被选自下

述的相同或不同的残基单至三取代：氟、氯、氰基、三氟甲基、氧代、羟基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、 (C_1-C_4) -烷基氧基、 (C_3-C_7) -环烷基和苯基，

其中 (C_3-C_7) -环烷基可以被选自下述的相同或不同的残基取代最多 2 次：氟、三氟甲基、 (C_1-C_4) -烷基、氧代、羟基、三氟甲氧基和 (C_1-C_4) -烷氧基，

且

其中苯基可以被选自下述的相同或不同的残基取代最多 3 次：卤素、氰基、硝基、二氟甲基、三氟甲基、 (C_1-C_4) -烷基、羟基、羟甲基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、 (C_1-C_4) -烷氧基、 (C_1-C_4) -烷氧基甲基、羟基羰基、 (C_1-C_4) -烷氧基羰基、氨基羰基、单- (C_1-C_4) -烷基氨基羰基和二- (C_1-C_4) -烷基氨基羰基，

或

表示 (C_3-C_7) -环烷基，其可以被选自下述的相同或不同的残基单或二取代：氟、三氟甲基、 (C_1-C_4) -烷基、氧代、羟基、三氟甲氧基和 (C_1-C_4) -烷氧基，

Ar^1 表示苯基、噻吩基或呋喃基，它们中的每一个均可以被选自下述的相同或不同的残基单至三取代：卤素、氰基、硝基、二氟甲基、三氟甲基、 (C_1-C_4) -烷基、羟基、三氟甲氧基和 (C_1-C_4) -烷氧基，

L^1 表示基团 $-CH_2-$ 、 $-C(=O)-$ 或 $-SO_2-$ ，

Q 表示苯环、具有最多 3 个选自 N、O 和 / 或 S 的环-杂原子的 5 元杂芳环或具有最多 3 个环-氮原子的 6 元杂芳环，

R^2 表示选自下述的取代基：氟、氯、溴、氰基、硝基、 (C_1-C_4) -烷基、 (C_3-C_6) -环烷基、苯基、羟基、 (C_1-C_4) -烷氧基、氨基、氨基羰基氨基、 (C_1-C_4) -烷基羰基氨基、羟基羰基、 (C_1-C_4) -烷氧基羰基、氨基羰基、单- (C_1-C_4) -烷基氨基羰基和二- (C_1-C_4) -烷基氨基羰基，

其中就所述 (C_1-C_4) -烷基取代基而言，可以被羟基、 (C_1-C_4) -烷氧基、氨甲酰氧基、羟基羰基、 (C_1-C_4) -烷氧基羰基、氨基羰基、单- (C_1-C_4) -烷基氨基羰基或二- (C_1-C_4) -烷基氨基羰基取代，或被氟取代最多 3 次，

且

其中就所述苯基取代基而言，可以被氟、氯、氰基、甲基、三氟甲基或甲氧基取代，

n 表示数字 0、1 或 2，

其中在取代基 R^2 出现 2 次的情况下，它的含义可以是相同的或不同的，

L^2 表示键、表示 $-O-$ 或表示式 $-(CR^{3A}R^{3B})_p-$ 的基团，其中

R^{3A} 表示氢、氟或甲基，

R^{3B} 表示氢、氟、 (C_1-C_4) -烷基、羟基羰基、 (C_1-C_4) -烷氧基羰基或氨基羰基，

其中 (C_1-C_4) -烷基可以被羟基或氨甲酰氧基取代，或被氟取代最多 3 次，

或

R^{3A} 和 R^{3B} 彼此相连并共同形成 $-(CH_2)_r$ 桥，其中

r 表示数字 2、3、4 或 5，

且该桥的 CH_2 基团可以被 $-O-$ 替代，

且

p 表示数字 1 或 2，

其中在基团 $-CR^{3A}R^{3B}-$ 出现 2 次的情况下， R^{3A} 和 R^{3B} 在每种情况下各自的含义可以是相

同的或不同的,

且

Ar^2 表示苯基、萘基或具有最多 3 个选自 N、O 和 / 或 S 的环-杂原子的 5-10 元杂芳基, 它们中的每一个均可以被选自下述的相同或不同的残基单至三取代: 卤素、氰基、硝基、二氟甲基、三氟甲基、 $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ -烷基、羟基、二氟甲氧基、三氟甲氧基和 $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ -烷氧基。

[0012] 根据本发明的化合物是式 (I) 化合物和它们的盐、溶剂化物和所述盐的溶剂化物; 被式 (I) 包括的下面提及的式的化合物和它们的盐、溶剂化物和所述盐的溶剂化物; 以及在下面作为工作实施例提及的被式 (I) 包括的化合物和它们的盐、溶剂化物、和所述盐的溶剂化物; 只要是被式 (I) 包括的在下面提及的还不是盐、溶剂化物、和所述盐的溶剂化物的化合物。

[0013] 取决于它们的结构, 根据本发明的化合物可以以不同的立体异构形式存在, 即以构型异构体的形式存在, 或也可能作为构象异构体(对映异构体和 / 或非对映异构体, 包括在阻转异构体的情况下的那些) 存在。本发明因此包括对映异构体和非对映异构体和它们的每种混合物。以已知的方式, 可以从对映异构体和 / 或非对映异构体的这样的混合物中分离出立体异构一致的成分; 为此优选使用色谱法, 尤其是在非手性或手性相上的 HPLC 色谱法。

[0014] 如果根据本发明的化合物能够以互变异构形式存在, 则本发明包括所有的互变异构形式。

[0015] 本发明也包括根据本发明的化合物的所有合适的同位素变体。根据本发明的化合物的同位素变体在这里理解为是指这样的化合物: 其中在根据本发明的化合物内至少一个原子已经被替换为相同原子序数的另一原子, 但是所述另一原子的原子质量不同于在自然界中通常存在或优势存在的原子质量。可以掺入根据本发明的化合物中的同位素的实例是: 氢、碳、氮、氧、磷、硫、氟、氯、溴和碘的同位素, 诸如 ^2H (氘)、 ^3H (氚)、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{15}N 、 ^{17}O 、 ^{18}O 、 ^{32}P 、 ^{33}P 、 ^{33}S 、 ^{34}S 、 ^{35}S 、 ^{36}S 、 ^{18}F 、 ^{36}Cl 、 ^{82}Br 、 ^{123}I 、 ^{124}I 、 ^{129}I 和 ^{131}I 。根据本发明的化合物的某些同位素变体(如特别是其中已经掺入一种或多种放射性同位素的那些) 可能是有用的, 例如, 用于检查在体内的作用机理或活性物质在体内的分布; 由于比较而言容易的可制备性和可检测性, 用 ^3H - 或 ^{14}C - 同位素标记的特殊化合物适用于该目的。另外, 由于化合物的更大代谢稳定性, 同位素(例如氘) 的掺入可以导致一定的治疗益处, 例如导致体内半衰期的延长或导致必需的活性剂量的降低; 因此, 根据本发明的化合物的这种改性也可以任选构成本发明的优选实施方式。通过本领域技术人员已知的通用方法, 例如根据在下面描述的方法和在工作实施例中描述的方法, 通过在其中使用各自的反应试剂和 / 或起始化合物的相应的同位素改性, 可以制备根据本发明的化合物的同位素变体。

[0016] 作为盐, 在本发明范围内优选根据本发明的化合物的生理上可接受的盐。也包括这样的盐: 尽管其本身不适合药用, 但是其可以例如用于分离、纯化或贮存根据本发明的化合物。

[0017] 根据本发明的化合物的生理上可接受的盐包括无机酸、羧酸和磺酸的酸加成盐, 实例是盐酸、氢溴酸、硫酸、磷酸、甲磺酸、乙磺酸、甲苯磺酸、苯磺酸、萘二磺酸、醋酸、三氟醋酸、丙酸、乳酸、葡萄糖酸、苹果酸、柠檬酸、富马酸、马来酸和苯甲酸的盐。

[0018] 根据本发明的化合物的生理上可接受的盐也包括常规碱的盐, 例如且优选地, 碱

金属盐(例如钠盐和钾盐)、碱土金属盐(例如钙盐和镁盐)和铵盐,其源自氨或源自具有 1-16 个 C 原子的有机胺例如且优选地,乙胺、二乙胺、三乙胺、*N,N*-二异丙基乙胺、单乙醇胺、二乙醇胺、三乙醇胺、二甲氨基乙醇、二乙氨基乙醇、普鲁卡因、二环己胺、二苄胺、*N*-甲基哌啶、*N*-甲基吗啉、精氨酸、赖氨酸和 1,2-乙二胺。

[0019] 在本发明范围内,溶剂化物指根据本发明的化合物的这样的形式:其以固体或液体状态通过与溶剂分子的配位作用形成络合物。水合物是溶剂化物的一种具体形式,其中所述配位作用是与水发生。作为溶剂化物在本发明范围内优选水合物。

[0020] 此外,本发明也包括根据本发明的化合物的前体药物。在此,术语“前体药物”表示这样的化合物:其自身可以是生物学上有活性的或无活性的,但是在它们在体内的停留时间期间,其被转化(例如,代谢或水解)成根据本发明的化合物。

[0021] 在本发明范围内,除非另外指出,所述取代基具有下述定义:

在本发明范围内, (C_1-C_6) -烷基和 (C_1-C_4) -烷基分别表示具有 1-6 个和 1-4 个碳原子的直链的或支链的烷基残基。优选具有 1-4 个碳原子的直链的或支链的烷基残基。例如且优选地,可以提及:甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、正戊基、2-戊基、3-戊基、新戊基、正己基、2-己基和 3-己基。

[0022] 在本发明范围内, (C_1-C_4) -烷基羰基表示具有 1-4 个碳原子的直链的或支链的烷基残基,所述烷基基团经由羰基 $[-C(=O)-]$ 与所述分子的剩余部分相连。例如且优选地,可以提及:乙酰基、丙酰基、正丁酰基、异丁酰基、正戊酰基和新戊酰基。

[0023] 在本发明范围内, (C_2-C_6) -烯基表示具有 2-6 个碳原子和一个双键的直链的或支链的烯基残基。优选具有 3-6 个碳原子的直链的或支链的烯基残基。例如且优选地,可以提及:乙烯基、正丙-1-烯-1-基、烯丙基、异丙烯基、2-甲基-2-丙烯-1-基、正丁-1-烯-1-基、正丁-2-烯-1-基、正丁-3-烯-1-基、正戊-2-烯-1-基、正戊-3-烯-1-基、正戊-4-烯-1-基、3-甲基丁-2-烯-1-基和 4-甲基戊-3-烯-1-基。

[0024] 在本发明范围内, (C_2-C_6) -炔基表示具有 2-6 个碳原子和一个三键的直链的或支链的炔基残基。优选具有 3-6 个碳原子的直链的或支链的炔基残基。例如且优选地,可以提及:乙炔基、正丙-1-炔-1-基、正丙-2-炔-1-基、正丁-2-炔-1-基、正丁-3-炔-1-基、正戊-2-炔-1-基、正戊-3-炔-1-基和正戊-4-炔-1-基。

[0025] 在本发明范围内, (C_1-C_4) -烷氧基表示具有 1-4 个碳原子的直链的或支链的烷氧基残基。例如且优选地,可以提及:甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、异丁氧基、仲丁氧基和叔丁氧基。

[0026] 在本发明范围内, (C_1-C_4) -烷氧基甲基表示具有 1-4 个碳原子的直链的或支链的烷氧基残基,所述烷氧基残基经由与氧原子相连的亚甲基 $[-CH_2-]$ 与所述分子的剩余部分相连。例如且优选地,可以提及:甲氧基甲基、乙氧基甲基、正丙氧基甲基、异丙氧基甲基、正丁氧基甲基和叔丁氧基甲基。

[0027] 在本发明范围内, (C_1-C_4) -烷氧基羰基表示具有 1-4 个碳原子的直链的或支链的烷氧基残基,所述烷氧基残基经由与氧原子相连的羰基 $[-C(=O)-]$ 与所述分子的剩余部分相连。例如且优选地,可以提及:甲氧基羰基、乙氧基羰基、正丙氧基羰基、异丙氧基羰基、正丁氧基羰基和叔丁氧基羰基。

[0028] 在本发明范围内,单 $-(C_1-C_4)$ -烷基氨基表示这样的氨基基团:其具有含有 1-4 个

碳原子的直链的或支链的烷基取代基。例如且优选地,可以提及:甲氨基、乙氨基、正丙基氨基、异丙基氨基、正丁基氨基和叔丁基氨基。

[0029] 在本发明范围内,二-(C₁-C₄)-烷基氨基表示具有2个相同或不同的直链的或支链的烷基取代基的氨基基团,所述烷基取代基各具有1-4个碳原子。例如且优选地,可以提及:*N,N*-二甲氨基、*N,N*-二乙氨基、*N*-乙基-*N*-甲基氨基、*N*-甲基-*N*-正丙基氨基、*N*-异丙基-*N*-甲基氨基、*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,N*-二正丁基氨基和*N*-叔丁基-*N*-甲基氨基。

[0030] 在本发明范围内,单-和二-(C₁-C₄)-烷基氨基羰基表示这样的氨基基团:其经由羰基[-C(=O)-]与所述分子的剩余部分相连,且具有1个直链的或支链的以及2个相同或不同的直链的或支链的*N*-烷基取代基,所述*N*-烷基取代基各具有1-4个碳原子。例如且优选地,可以提及:甲氨基羰基、乙氨基羰基、正丙基氨基羰基、异丙基氨基羰基、正丁基氨基羰基、叔丁基氨基羰基、*N,N*-二甲氨基羰基、*N,N*-二乙氨基羰基、*N*-乙基-*N*-甲基氨基羰基、*N*-甲基-*N*-正丙基氨基羰基、*N,N*-二异丙基氨基羰基、*N*-正丁基-*N*-甲基氨基羰基和*N*-叔丁基-*N*-甲基氨基羰基。

[0031] 在本发明范围内,(C₁-C₄)-烷基羰基氨基表示具有直链的或支链的烷基羰基取代基的氨基基团,其在烷基基团中具有1-4个碳原子,且经由羰基与N原子相连。例如且优选地,可以提及:乙酰基氨基、丙酰基氨基、正丁酰基氨基、异丁酰基氨基、正戊酰基氨基和新戊酰基氨基。

[0032] 在本发明范围内,(C₃-C₇)-环烷基和(C₃-C₆)-环烷基分别表示具有3-7个和3-6个碳原子的单环的饱和环烷基。优选具有3-6个碳原子的环烷基残基。例如且优选地,可以提及:环丙基、环丁基、环戊基、环己基和环庚基。

[0033] 在环Q定义中的5元杂芳基表示这样的芳族杂环(杂芳族):其具有共5个环原子,且含有最多3个相同的或不同的选自N、O和/或S的环-杂原子,并经由环-碳原子或可能的环-氮原子相连。作为实例,可以提及:呋喃基、吡咯基、噻吩基、吡唑基、咪唑基、1,2-噁唑基(异噁唑基)、1,3-噁唑基、1,2-噻唑基(异噻唑基)、1,3-噻唑基、1,2,3-三唑基、1,2,4-三唑基、1,2,4-噁二唑基、1,3,4-噁二唑基、1,2,4-噻二唑基和1,3,4-噻二唑基。

[0034] 在环Q定义中的6元杂芳基表示具有总共6个环原子的芳族杂环(杂芳族),其含有1、2或3个环-氮原子,并经由环-碳原子相连。作为实例,可以提及:吡啶基、嘧啶基、哒嗪基、吡嗪基、1,2,4-三嗪基和1,3,5-三嗪基。优选具有1或2个环-氮原子的6元杂芳基,诸如吡啶基、嘧啶基、哒嗪基和吡嗪基。

[0035] 在本发明范围内,5-10元杂芳基表示这样的单环或任选的二环芳族杂环(杂芳族):其具有总共5-10个环原子,所述环原子含有最多3个选自N、O和/或S的环-杂原子,且其经由环-碳原子或可能的环-氮原子相连。作为实例,可以提及:呋喃基、吡咯基、噻吩基、吡唑基、咪唑基、噻唑基、噁唑基、噁唑基、异噁唑基、异噻唑基、三唑基、噁二唑基、噻二唑基、吡啶基、嘧啶基、哒嗪基、吡嗪基、三嗪基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、苯并咪唑基、苯并噁唑基、苯并噻唑基、苯并三唑基、吲哚基、吲唑基、喹啉基、异喹啉基、蔡啶基、喹啉基、喹喔啉基、酞嗪基、吡唑并[3,4-b]吡啶基。优选具有最多2个选自N、O和/或S的杂原子的单环或任选的二环5-10元杂芳基残基。特别优选具有最多2个选自N、O和/或S的杂原子的

单环的 5- 或 6 元杂芳基残基,例如,呋喃基、噻吩基、噻唑基、噁唑基、异噻唑基、异噁唑基、吡唑基、咪唑基、吡啶基、嘧啶基、哒嗪基、吡嗪基。

[0036] 在本发明范围内,卤素包括氟、氯、溴和碘。优选氯、氟或溴,特别优选氟或氯。

[0037] 在本发明范围内,氧取代基表示通过双键与碳原子相连的氧原子。

[0038] 在本发明范围内,对于所有多次出现的残基,其意义都彼此独立。如果在根据本发明的化合物中的残基被取代,则除非另有说明,所述残基可以被单取代或多取代。优选 1 个或用 2 个或 3 个相同或不同的取代基进行的取代。特别优选 1 个或用 2 个相同或不同的取代基进行的取代。最特别优选 1 个取代基进行的取代。

[0039] 在本发明范围内,优选式 (I) 的化合物和它们的盐、溶剂化物和所述盐的溶剂化物,其中

R^1 表示 (C_1-C_6) -烷基,其可以被选自下述的相同或不同的残基单至三取代:氟、三氟甲基、氧代、羟基、甲氧基、乙氧基、 (C_3-C_6) -环烷基和苯基,

其中 (C_3-C_6) -环烷基可以被选自下述的相同或不同的残基取代最多 2 次:氟、甲基、三氟甲基、乙基和羟基

且

其中苯基可以被选自下述的相同或不同的残基取代最多 2 次:氟、氯、氰基、甲基、二氟甲基、三氟甲基、乙基、羟基、甲氧基、三氟甲氧基、乙氧基、羟基羰基、甲氧基羰基、乙氧基羰基和氨基羰基,

或

表示 (C_2-C_6) -烯基

或

表示 (C_3-C_6) -环烷基,其可以被选自下述的相同或不同的残基单或二取代:氟、甲基、三氟甲基、乙基和羟基,

Ar^1 表示苯基或噻吩基,它们各自可以被选自下述的相同或不同的残基单或二取代:氟、氯、氰基、甲基、三氟甲基、乙基、羟基、甲氧基、三氟甲氧基和乙氧基,

L^1 表示基团 $-CH_2-$ 或 $-SO_2-$,

Q 表示苯基环、具有最多 3 个选自 N、O 和 / 或 S 的环-杂原子的 5 元杂芳基环、或具有最多 2 个环-氮原子的 6 元杂芳基环,

R^2 表示选自下述的取代基:氟、氯、溴、 (C_1-C_4) -烷基、 (C_3-C_6) -环烷基、苯基、 (C_1-C_4) -烷氧基、羟基羰基、 (C_1-C_4) -烷氧基羰基、氨基羰基和单- (C_1-C_4) -烷基氨基羰基,

其中就所述 (C_1-C_4) -烷基取代基而言,可以被羟基、 (C_1-C_4) -烷氧基、氨甲酰氧基、羟基羰基、 (C_1-C_4) -烷氧基羰基或氨基羰基取代,或被氟取代最多 3 次

且

其中就所述苯基取代基而言,可以被氟、氯、甲基或三氟甲基取代,

n 表示数字 0 或 1,

L^2 表示键或表示式 $-(CR^{3A}R^{3B})_p-$ 的基团,其中

R^{3A} 表示氢或甲基,

R^{3B} 表示氢、 (C_1-C_4) -烷基、羟基羰基、 (C_1-C_4) -烷氧基羰基或氨基羰基,

其中 (C_1-C_4) -烷基可以被羟基或氨甲酰氧基取代,

且

p 表示数字 1 或 2,

其中在基团 $-\text{CR}^{3A}\text{R}^{3B}-$ 出现 2 次的情况下, R^{3A} 和 R^{3B} 在每种情况下各自的含义可以是相同的或不同的,

且

Ar^2 表示苯基,其可以被选自下述的相同或不同的残基单或二取代:氟、氯、氰基、二氟甲基、三氟甲基、 (C_1-C_4) -烷基、甲氧基、二氟甲氧基、三氟甲氧基和乙氧基。

[0040] 本发明的一个具体实施方式包括这样的式 (I) 化合物和它们的盐、溶剂化物和所述盐的溶剂化物,其中

R^1 表示 (C_1-C_4) -烷基,其可以被选自下述的相同或不同的残基单或二取代:氟、三氟甲基、氧代和羟基,或表示烯丙基或环丙基。

[0041] 本发明的另一个具体实施方式包括这样的式 (I) 化合物和它们的盐、溶剂化物和所述盐的溶剂化物,其中

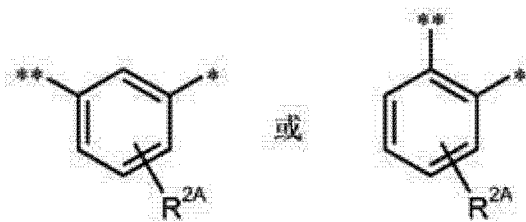
Ar^1 表示苯基或噻吩基,其各自被选自下述的残基取代:氟、氯、氰基、甲基、三氟甲基、乙基、羟基、甲氧基、三氟甲氧基和乙氧基。

[0042] 本发明的另一个具体实施方式包括这样的式 (I) 化合物和它们的盐、溶剂化物和所述盐的溶剂化物,其中

Ar^2 表示苯基,所述苯基被选自下述的相同或不同的残基单或二取代:氟、氯、氰基、二氟甲基、三氟甲基、 (C_1-C_4) -烷基、甲氧基、二氟甲氧基、三氟甲氧基和乙氧基。

[0043] 本发明的另一个具体实施方式包括这样的式 (I) 化合物和它们的盐、溶剂化物和所述盐的溶剂化物,其中

Q 表示下式的任选取代的苯基环



其中

* 表示与基团 L^1 的连接位置,

且

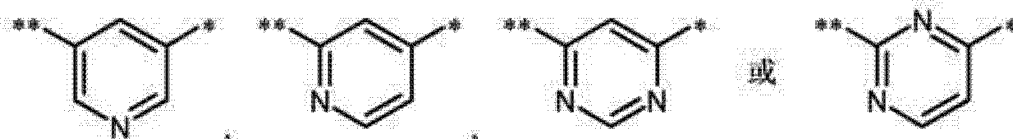
** 表示与基团 L^2 的连接位置,

且

R^{2A} 表示氢、氟、氯、溴、甲基、三氟甲基、羟甲基、氨甲酰氧基甲基、羟基羰基、甲氧基羰基、乙氧基羰基、氨基羰基、甲氨基羰基或叔丁基氨基羰基。

[0044] 本发明的另一个具体实施方式包括这样的式 (I) 化合物和它们的盐、溶剂化物和所述盐的溶剂化物,其中

Q 表示下式的吡啶基环或嘧啶基环



其中

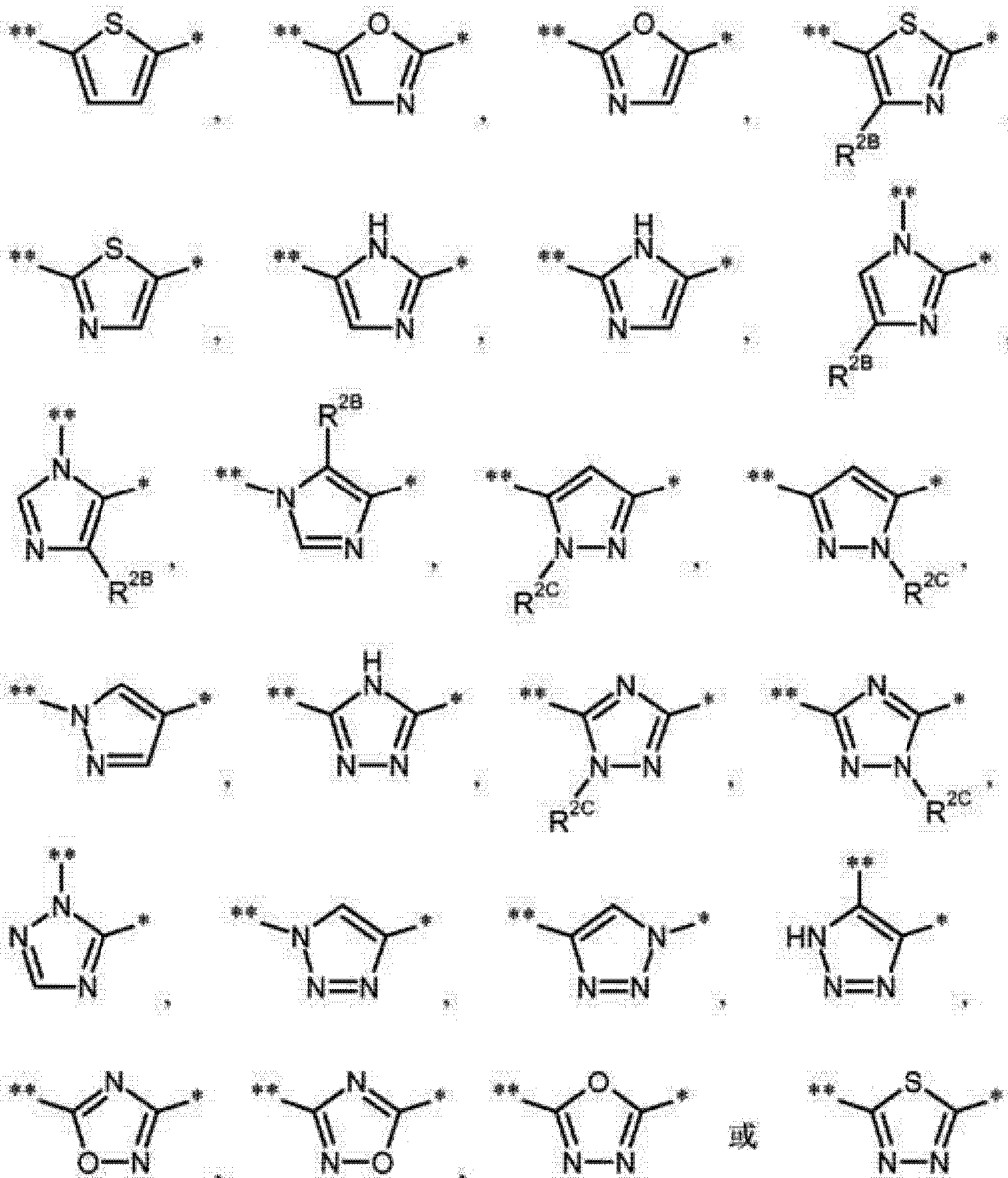
* 表示与基团 L^1 的连接位置，

且

** 表示与基团 L^2 的连接位置。

[0045] 本发明的另一个具体实施方式包括这样的式 (I) 化合物和它们的盐、溶剂化物和所述盐的溶剂化物，其中

Q 表示下式的任选取代的 5 元杂芳基环



其中

* 表示与基团 L^1 的连接位置，

且

** 表示与基团 L^2 的连接位置，

R^{2B} 表示氢、甲基或三氟甲基，

且

R^{2C} 表示氢或甲基，所述甲基可以被羟基羰基、甲氧基羰基或氨基羰基取代。

[0046] 在本发明范围内，特别优选这样的式 (I) 化合物和它们的盐、溶剂化物和所述盐的溶剂化物，其中

R^1 表示 (C_1-C_4) -烷基，其可以被选自下述的相同或不同的残基单或二取代：氟、三氟甲基、氧代、羟基和苯基，

其中就苯基而言，可以被选自下述的基团取代：氟、氯、甲基、三氟甲基、甲氧基、羟基羰基和甲氧基羰基，

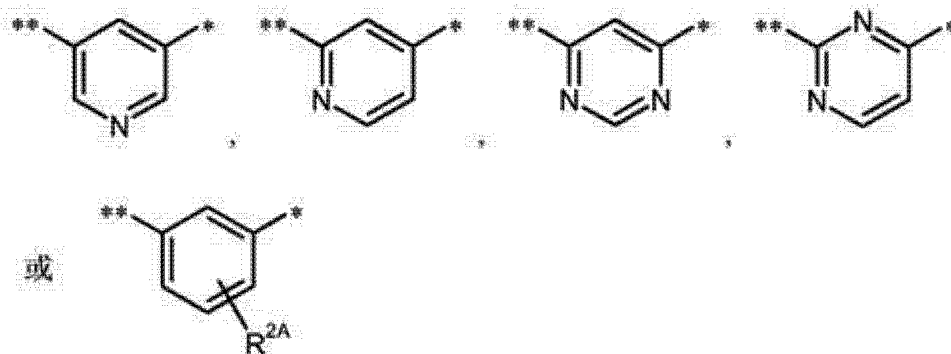
或

表示烯丙基或环丙基，

Ar^1 表示苯基或噻吩基，它们各自被选自下述的基团取代：氟和氯，

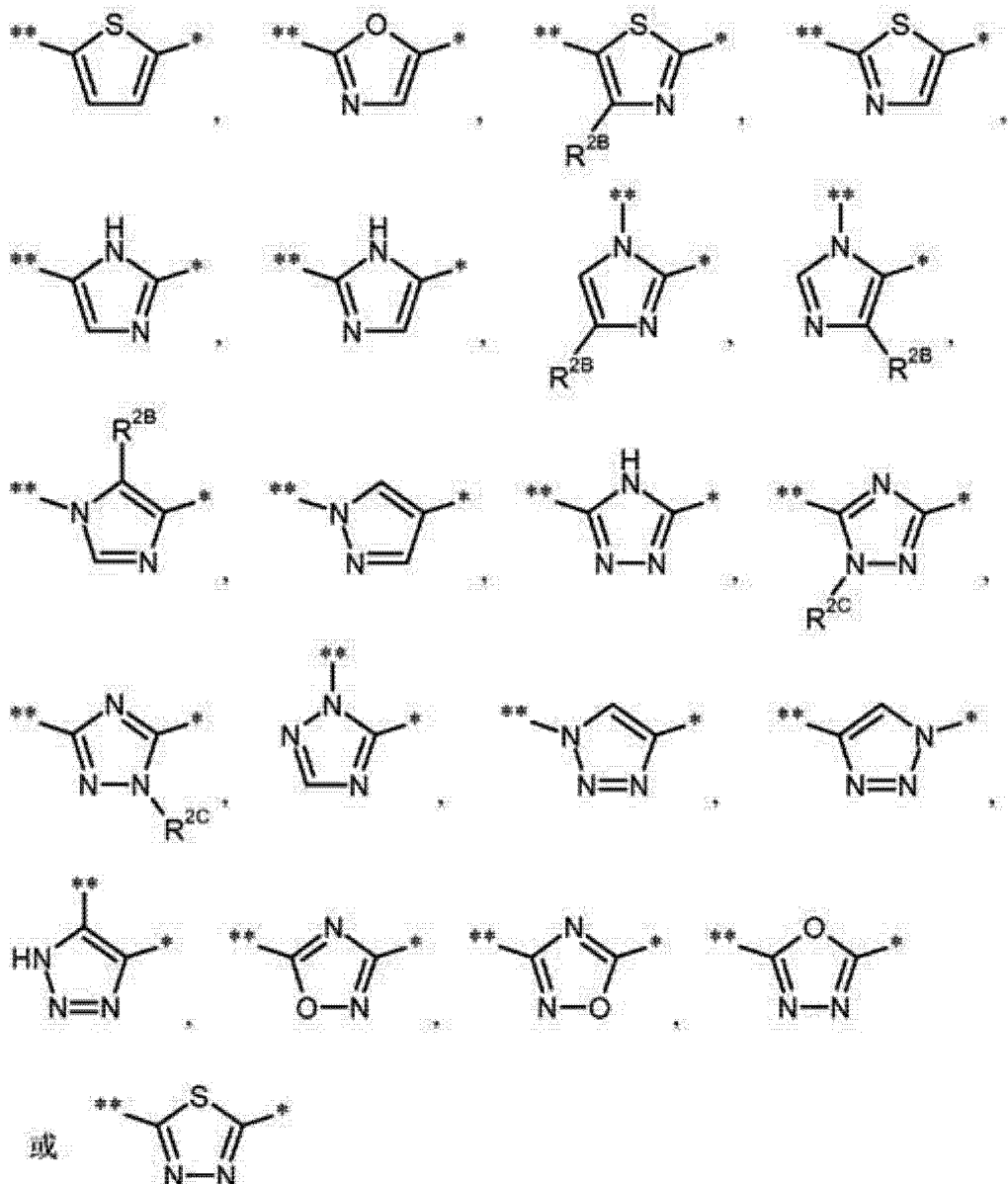
L^1 表示基团 $-CH_2-$ ，

Q 表示下式的吡啶基环、嘧啶基环或任选取代的苯基环



或

表示下式的任选取代的 5 元杂芳基环



其中

* 表示与基团 L^1 的连接位置，

且

** 表示与基团 L^2 的连接位置，

R^{2A} 表示氢、氟、氯、溴、甲基、三氟甲基、羟基甲基、氨基酰氧基甲基、羟基羰基、甲氧基羰基、乙氧基羰基、氨基羰基、甲氨基羰基或叔丁基氨基羰基，

R^{2B} 表示氢、甲基或三氟甲基

且

R^{2C} 表示氢或甲基，所述甲基可以被羟基羰基、甲氧基羰基或氨基羰基取代，

L^2 表示键或基团 $-CH_2-$

且

Ar^2 表示苯基，所述苯基被选自下述的相同或不同的残基单或二取代：氟、氯、甲基、三氟甲基、甲氧基和三氟甲氧基。

[0047] 在本发明范围内，最特别优选这样的式 (I) 化合物和它们的盐、溶剂化物和所述

盐的溶剂化物,其中

R^1 表示 (C_1-C_4) -烷基,其可以被选自下述的相同或不同的残基单或二取代:氟、三氟甲基和羟基,或表示环丙基,

Ar^1 表示对氯苯基,

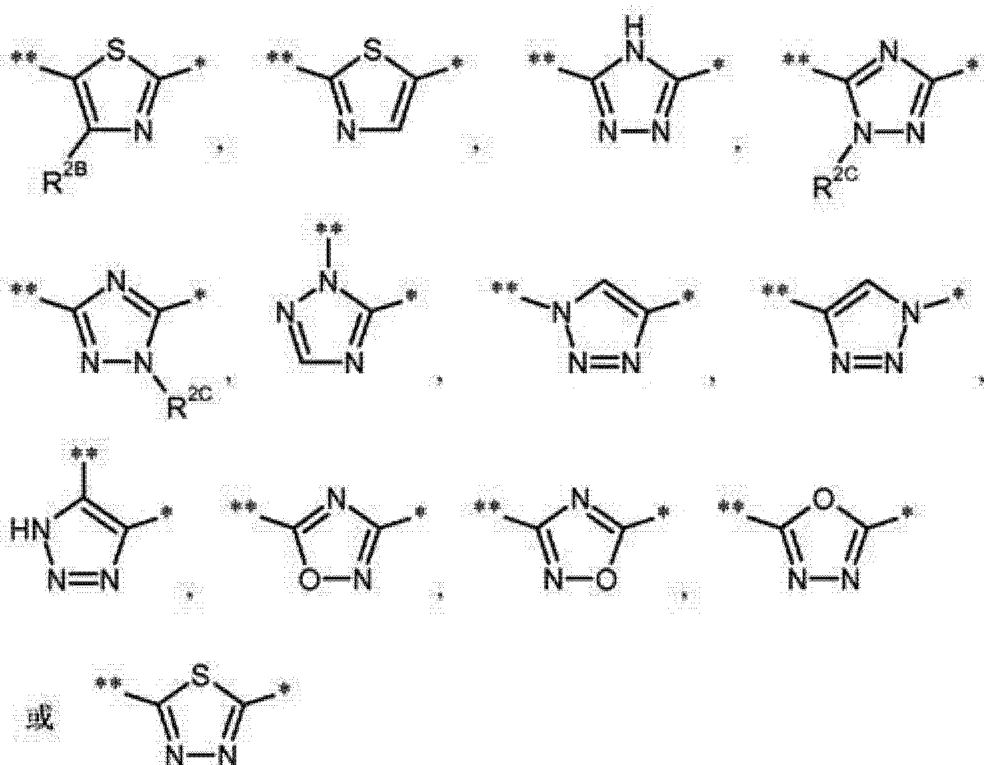
L^1 表示基团 $-CH_2-$,

Q 表示下式的嘧啶基环



或

表示下式的任选取代的 5 元杂芳基环



其中

* 表示与基团 L^1 的连接位置,

且

** 表示与基团 L^2 的连接位置,

R^{2B} 表示氢、甲基或三氟甲基

且

R^{2C} 表示氢或甲基,所述甲基可以被羟基羰基、甲氧基羰基或氨基羰基取代,

L^2 表示键或基团 $-CH_2-$

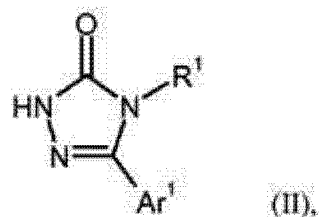
且

Ar^2 表示苯基,所述苯基被选自下述的相同或不同的残基单或二取代:氟、氯、甲基、三氟甲基、甲氧基和三氟甲氧基。

[0048] 独立于各自给出的残基的组合,在残基的各组合或优选组合中详细给出的残基的

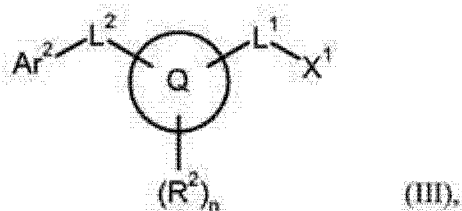
定义也被其它组合的残基定义所任意替代。2 个或更多个上述优选范围的组合是最特别优选的。

[0049] 此外,本发明的主题是用于制备根据本发明的式 (I) 化合物的方法,其特征在于,在碱存在下,使式 (II) 的 5-芳基-1,2,4-三唑酮衍生物



其中 Ar¹ 和 R¹ 具有上面给出的含义,

[A] 与式 (III) 化合物反应得到式 (I) 的化合物



其中 Ar²、L¹、L²、Q、R² 和 n 具有上面给出的含义

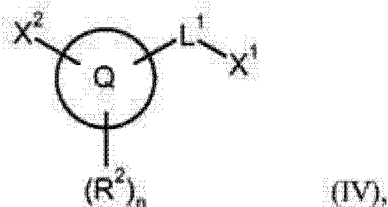
且

X¹ 表示离去基团诸如氯、溴、碘、甲磺酸酯或甲苯磺酸酯,

或

[B] 在一个替代方案中,在式 (I) 中的 L² 表示键且基团 Ar² 与环 Q 的碳原子相连的情况下,

与式 (IV) 化合物反应

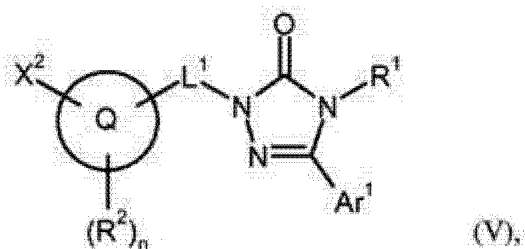


其中 L¹、Q、R² 和 n 具有上面给出的含义,

X¹ 表示离去基团诸如氯、溴、碘、甲磺酸酯或甲苯磺酸酯

且

X² 表示与环 Q 的碳原子相连的离去基团,诸如氯、溴、碘、甲磺酸酯或三氟甲基磺酸酯,得到式 (V) 的中间体



其中 Ar¹、L¹、Q、R¹、R²、X² 和 n 具有上面给出的含义,

然后在有合适的过渡金属催化剂存在下,使其与式 (VI) 化合物偶联,



其中 Ar^2 具有上面给出的含义

且

M 表示下式的基团: $-\text{B}(\text{OR}^4)_2$ 、 $-\text{MgHal}$ 、 $-\text{ZnHal}$ 或 $-\text{Sn}(\text{R}^5)_3$, 其中

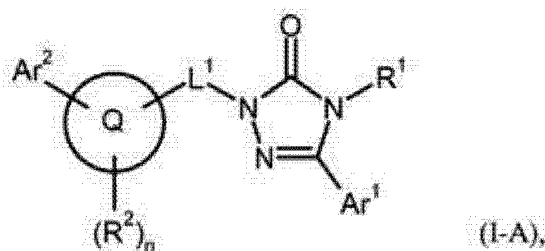
Hal 表示卤素,尤其是氯、溴或碘,

R^4 表示氢或 (C_1-C_4) -烷基,或两个残基 R^4 彼此相连并共同形成 $-(\text{CH}_2)_2-$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2-\text{C}(\text{CH}_3)_2-$ 、 $-(\text{CH}_2)_3-$ 或 $-\text{CH}_2-\text{C}(\text{CH}_3)_2-\text{CH}_2-$ 桥

且

R^5 表示 (C_1-C_4) -烷基,

得到式 (I-A) 的化合物

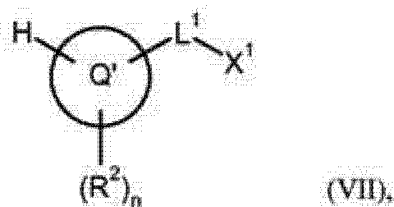


其中 Ar^1 、 Ar^2 、 L^1 、Q、 R^1 、 R^2 和 n 具有上面给出的含义,

或

[C] 在一个替代方案中,在式 (I) 中的 L^2 表示如上面定义的基团 $-(\text{CR}^{\text{3A}}\text{R}^{\text{3B}})_p-$, 且与环 Q 的氮原子相连的情况下,

与式 (VII) 化合物反应



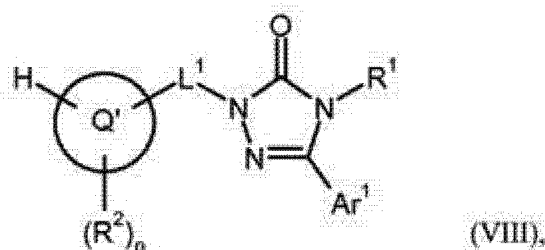
其中 L^1 、 R^2 和 n 具有上面给出的含义,

Q' 表示如上面在 Q 下定义的 5 元杂芳基环,其含有与指示的氢原子相连的三价环-氮原子,

且

X^1 表示离去基团诸如氯、溴、碘、甲磺酸酯或甲苯磺酸酯,

得到式 (VIII) 的中间体



其中 Ar^1 、 L^1 、Q'、 R^1 、 R^2 和 n 具有上面给出的含义,

然后在碱存在下,用式 (IX) 化合物将其 N- 烷基化



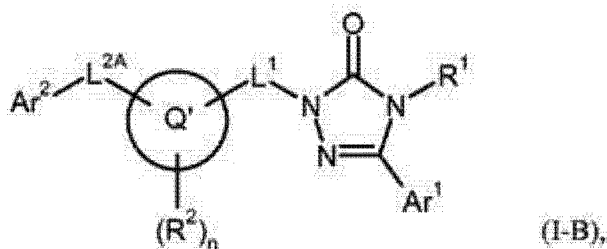
其中 Ar^2 具有上面给出的含义,

L^{2A} 表示如上面定义的基团 $-(\text{CR}^{3A}\text{R}^{3B})_p-$,

且

X^3 表示离去基团诸如氯、溴、碘、甲磺酸酯或甲苯磺酸酯,

得到式 (I-B) 化合物



其中 Ar^1 、 Ar^2 、 L^1 、 L^{2A} 、 Q' 、 R^1 、 R^2 和 n 具有上面给出的含义,

并任选地将如此得到的式 (I)、(I-A) 或 (I-B) 的化合物分离成它们的对映异构体和 / 或非对映异构体,和 / 或用适当的 (i) 溶剂和 / 或 (ii) 碱或酸转化成它们的溶剂化物、盐和 / 或所述盐的溶剂化物。

[0050] 用于方法步骤 (II) + (III) $\rightarrow$ (I)、(II) + (IV) $\rightarrow$ (V)、(II) + (VII) $\rightarrow$ (VIII) 和 (VIII) + (IX) $\rightarrow$ (I-B) 的惰性溶剂例如是卤代烃诸如二氯甲烷、三氯甲烷、四氯化碳、三氯乙烯或氯苯,醚诸如乙醚、二异丙醚、甲基叔丁基醚、四氢呋喃、1,4-二噁烷、1,2-二甲氧基乙烷或双-(2-甲氧基乙基)醚,烃诸如苯、甲苯、二甲苯、戊烷、己烷、环己烷或石油馏分,或偶极非质子溶剂诸如丙酮、甲基乙基酮、乙酸乙酯、乙腈、*N,N*-二甲基甲酰胺 (DMF)、*N,N*-二甲基乙酰胺 (DMA)、二甲基亚砜 (DMSO)、*N,N'*-二甲基丙基脲 (DMPU)、*N*-甲基吡咯烷酮 (NMP) 或吡啶。同样可以使用所述溶剂的混合物。优选使用四氢呋喃、乙腈、丙酮或二甲基甲酰胺。

[0051] 适用于方法步骤 (II) + (III) $\rightarrow$ (I)、(II) + (IV) $\rightarrow$ (V)、(II) + (VII) $\rightarrow$ (VIII) 和 (VIII) + (IX) $\rightarrow$ (I-B) 的碱是常规的无机或有机碱。为此优选包括:碱金属氢氧化物例如氢氧化锂、氢氧化钠或氢氧化钾,碱金属-或碱土金属碳酸盐诸如碳酸锂、碳酸钠、碳酸钾、碳酸钙或碳酸铯,碱金属醇盐诸如甲醇钠或甲醇钾、乙醇钠或乙醇钾或叔丁醇钠或叔丁醇钾,碱金属氢化物诸如氢化钠或氢化钾,氨基化合物诸如氨基钠、双(三甲基甲硅烷基)氨基锂或双(三甲基甲硅烷基)氨基钾或二异丙基氨基锂,或有机胺诸如三乙胺、*N*-甲基吗啉、*N*-甲基哌啶、*N,N*-二异丙基乙胺、吡啶、1,5-二氮杂双环[4.3.0]壬-5-烯 (DBN)、1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一碳-7-烯 (DBU) 或 1,4-二氮杂双环[2.2.2]辛烷 (DABCO[®])。优选使用碳酸钾或碳酸铯或氢氧化钠。

[0052] 在这里,基于 1 摩尔的式 (II) 或 (VIII) 的化合物计,以 1-5 mol 的量,优选地以 1-2.5 mol 的量,使用所述碱。这些方法步骤可以任选有利地在加入烷基化催化剂的条件下进行,所述催化剂例如为溴化锂、碘化钠、四正丁基溴化铵或苄基三乙基氯化铵。所述反应通常在 -20 $^{\circ}\text{C}$ 至 +150 $^{\circ}\text{C}$ 、优选在 0 $^{\circ}\text{C}$ 至 +80 $^{\circ}\text{C}$ 的温度范围进行。所述反应可以在常压下、在

升高的压力或在降低的压力下(例如 0.5-5 巴)进行;一般而言,所述反应是在常压下进行。

[0053] 适用于方法步骤 (V) + (VI) $\rightarrow$ (I-A) 的惰性溶剂是,例如,芳族烃诸如苯、甲苯或二甲苯,醚诸如乙醚、二异丙醚、甲基叔丁基醚、1,2-二甲氧基乙烷、双-(2-甲氧基乙基)醚、四氢呋喃或 1,4-二噁烷,或偶极非质子溶剂诸如乙腈、*N,N*-二甲基甲酰胺(DMF)、*N,N*-二甲基乙酰胺(DMA)、二甲基亚砜(DMSO)、*N,N'*-二甲基丙基脲(DMPU)、*N*-甲基吡咯烷酮(NMP)或吡啶。同样也可以使用所述溶剂的混合物。优选使用甲苯、四氢呋喃、1,4-二噁烷或二甲基甲酰胺。

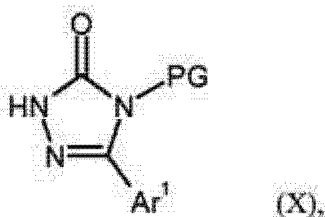
[0054] 偶联反应 (V) + (VI) $\rightarrow$ (I-A) 通常借助于过渡金属催化剂进行。为此合适的催化剂是,铜催化剂例如碘化铜(I),尤其是钯催化剂例如活性炭载钯、乙酸钯(II)、双(三苯基膦)氯化钯(II)、双(乙腈)氯化钯(II)、[1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]氯化钯(II)、双(二亚苄基丙酮)钯(0)、三(二亚苄基丙酮)二钯(0)或四(三苯基膦)钯(0),任选与下述的其它膦烷配体相组合:诸如三叔丁基膦、2-二环己基膦基-2'-(*N,N*-二甲氨基)联苯、二环己基[2',4',6'-三(1-甲基乙基)联苯-2-基]膦烷(XPHOS)或 4,5-双(二苯基膦)-9,9-二甲基咕吨(Xantphos) [参见,例如,J. Hassan 等人, *Chem. Rev.* **102**, 1359-1469 (2002); V. Farina, V. Krishnamurthy 和 W.J. Scott, 见: *The Stille Reaction*, Wiley, New York, 1998]。

[0055] 与芳基硼酸酯的偶联 [$M = B(OR^4)_2$; “Suzuki 偶联”] 通常在加入无机碱的情况下进行。为此合适的是,尤其是碱金属碳酸盐、碱金属碳酸氢盐、碱金属磷酸盐、碱金属磷酸氢盐、碱金属乙酸盐或碱金属氟化物,诸如碳酸钠、碳酸钾、碳酸氢钠、碳酸氢钾、磷酸钾、磷酸氢二钠、磷酸氢二钾、醋酸钠、乙酸钾、氟化钾和氟化铯。这样的碱也可以以它们的水溶液的形式来使用。优选使用碳酸钠或碳酸钾或磷酸钾。

[0056] 方法步骤 (V) + (VI) $\rightarrow$ (I-A) 通常在 +20°C 至 +200°C、优选地在 +60°C 至 +150°C 的温度范围、在常压下进行。但是,也可以在减小的压力或在升高的压力(例如 0.5-5 巴)下进行。可以任选地有利地在微波辐照下进行反应。

[0057] 在上述方法 [A] 的一个特别的方案中,根据本发明的式 (I) 化合物也可以任选地由此如下制备:

替代化合物 (II), 首先使式 (X) 的暂时被保护的 1,2,4-三唑酮衍生物



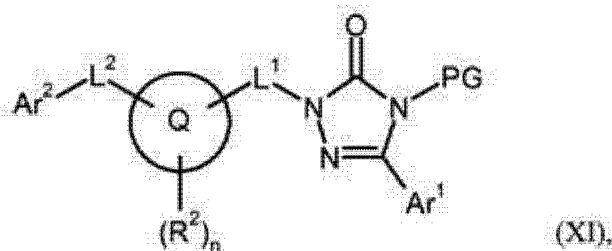
其中 Ar^1 具有上面给出的含义

且

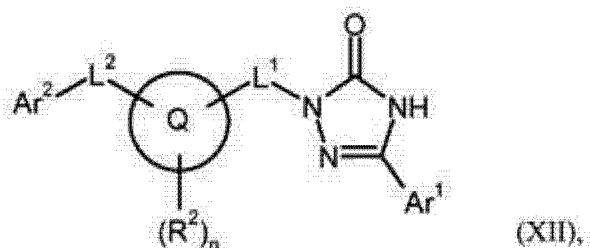
PG 表示合适的保护基,例如烯丙基或对甲氧基苄基,

与式 (III) 化合物反应;

由此得到的式 (XI) 的产物



其中 Ar^1 、 Ar^2 、 L^1 、 L^2 、PG、Q、 R^2 和 n 具有上面给出的含义，
在保护基解离以后，得到式 (XII) 化合物



其中 Ar^1 、 Ar^2 、 L^1 、 L^2 、Q、 R^2 和 n 具有上面给出的含义，
然后通过碱诱导的与式 (XIII) 化合物的反应，



其中 R^1 具有上面给出的含义

且

X^4 表示离去基团诸如氯、溴、碘、甲磺酸酯或甲苯磺酸酯，

转化成相应的式 (I) 化合物。

[0058] 类似的转化 $PG \rightarrow R^1$ 同样也可以任选地发生在上述方法方案 [B] 和 [C] 的过程中，
在每种情况下，从被保护的芳基三唑酮 (X) 开始进行。

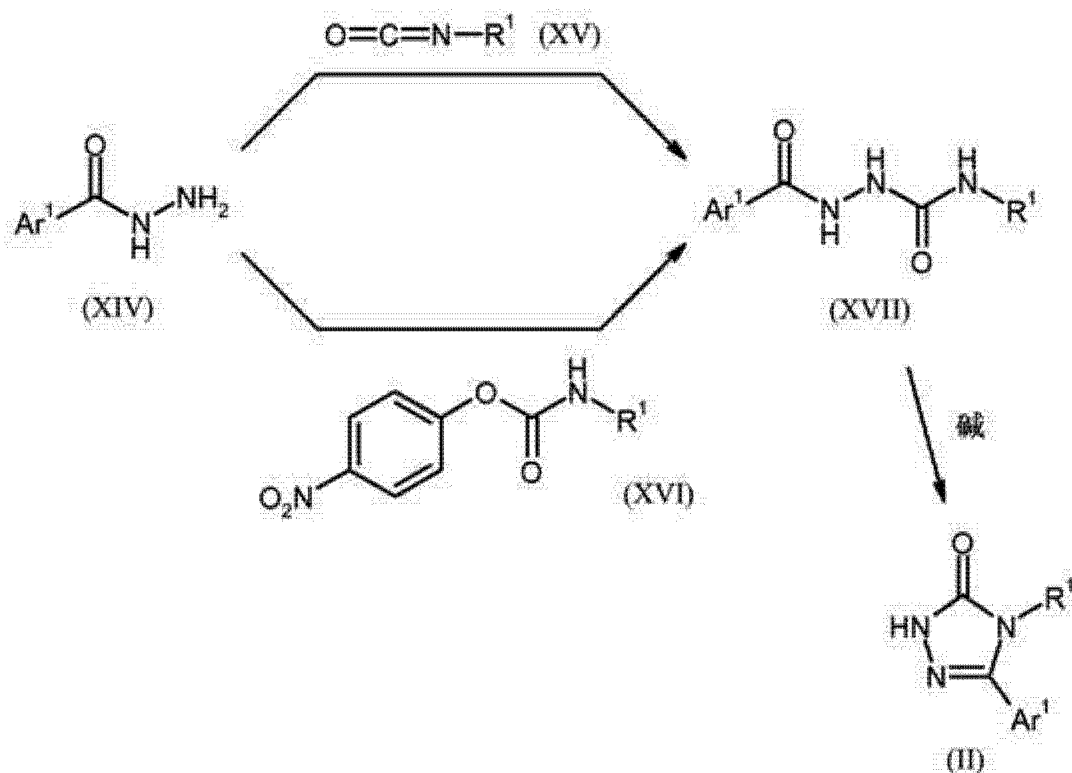
[0059] 一些这样 PG 保护的式 (XI) 化合物同样具有显著的加压素拮抗作用，且因此也被
包括在本发明(即式 (I) 化合物)的范围内。

[0060] 保护基 PG 的引入和解离，根据文献已知的常规方法来进行 [参见，例如，T. W. Greene 和 P. G. M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, Wiley, New York, 1999]。因而，优选地在四(三苯基膦)钯 (0) 催化剂和胺碱(诸如三乙胺)的存在下，借助于甲酸除去烯丙基。优选借助于强酸(例如，三氟醋酸)，或以氧化方法，例如通过用 2,3-二氯-5,6-二氰基-1,4-苯醌 (DDQ) 或硝酸铵铈 (IV) 处理来进行对甲氧基苄基保护基的解离。

[0061] 与上述的方法步骤 (II) + (III) $\rightarrow$ (I) 类似地进行随后的反应 (XII) + (XIII) $\rightarrow$ (I)。这里，优选的惰性溶剂是丙酮、乙腈、二甲基甲酰胺、二甲基亚砷、甲苯、四氢呋喃、乙二醇二甲醚及其混合物。优选地用作碱的是，氢化钠或碳酸钾或碳酸铯。所述反应通常在常压下在 0°C 至 +150°C、优选在 +20°C 至 +80°C 的温度范围进行。

[0062] 可以从式 (XIV) 的碳酰肼开始，通过与式 (XV) 的异氰酸酯或式 (XVI) 的硝基苯基氨基甲酸酯反应，并且随后进行碱诱导的肼羧酰胺中间体 (XVII) 的环化，制备式 (II) 的 1,2,4-三唑酮衍生物(参见图表 1)：

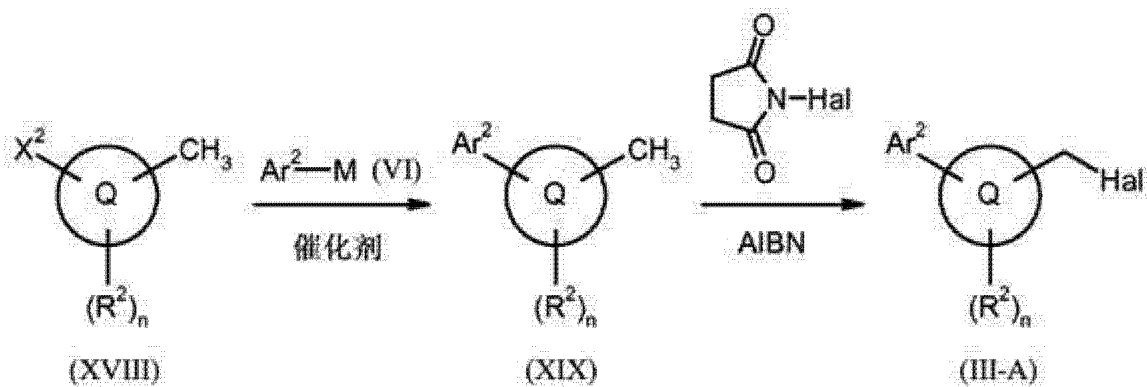
图表 1



以类似的方式,也可以得到暂时被保护的式 (X) 的 1,2,4-三唑酮衍生物,尤其是其中 PG 表示烯丙基或对甲氧基苄基的那些。

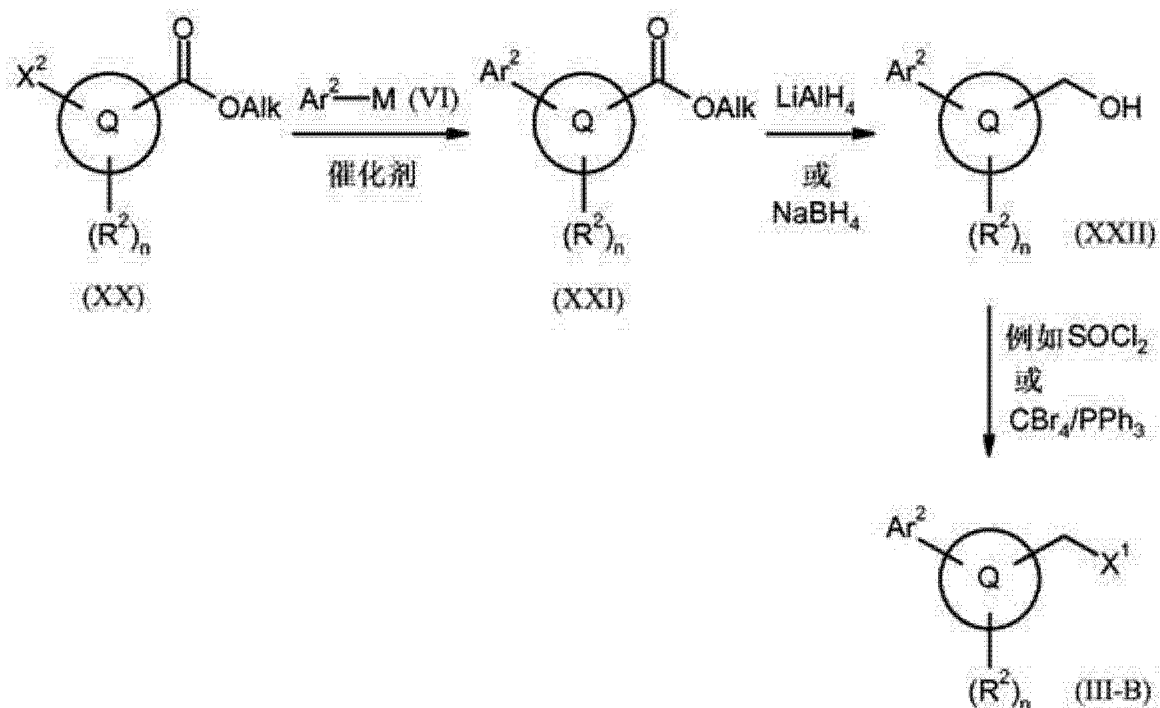
[0063] 其中 L^1 表示 $-\text{CH}_2-$, 且 L^2 表示键的式 (III) 化合物可以例如类似于上述方法 [B] 通过过渡金属催化的式 (VI) 化合物与式 (XVIII) 化合物的偶联和随后的中间体 (XIX) 的自由基卤素化来制备 (图表 2):

图表 2



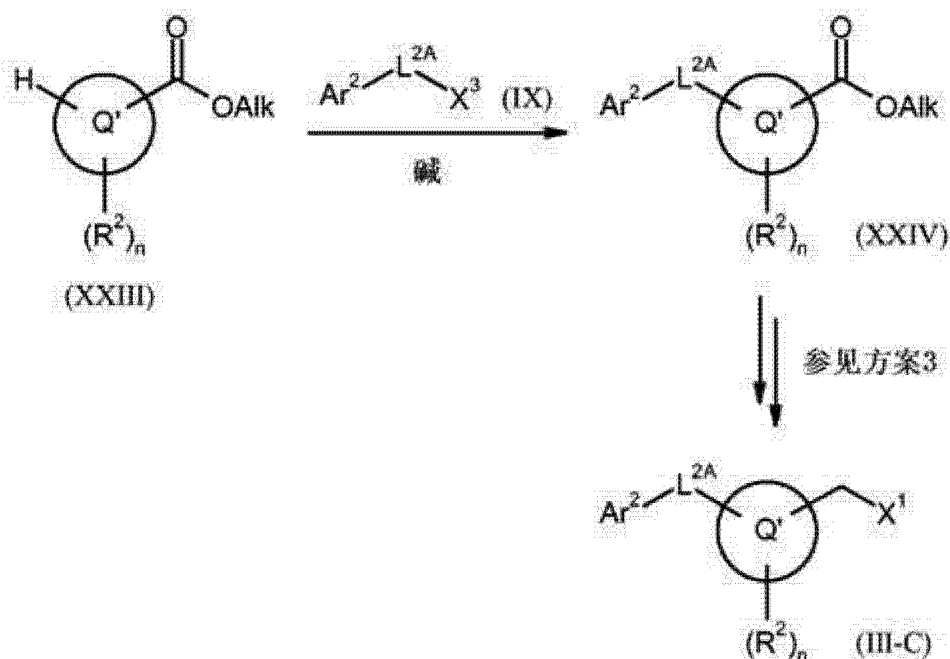
在该方法的一个方案中,与式 (XX) 的酯衍生物进行偶联;随后还原成式 (XXII) 的伯醇,并根据文献将羟基官能团常规地转化成离去基团,得到式 (III-B) 的对应的化合物 (图表 3):

图表 3



以类似的方式, 式 (III) 化合物 (其中 L^1 表示 $-\text{CH}_2-$, 且 L^2 表示与环 Q 的氮原子相连的基团 $-(\text{CR}^{3A}\text{R}^{3B})_p-$) 可以由式 (XXIV) 的相应的羧酸酯制备, 这些部分可以类似于上述方法 [C] 得到 (参见图表 4):

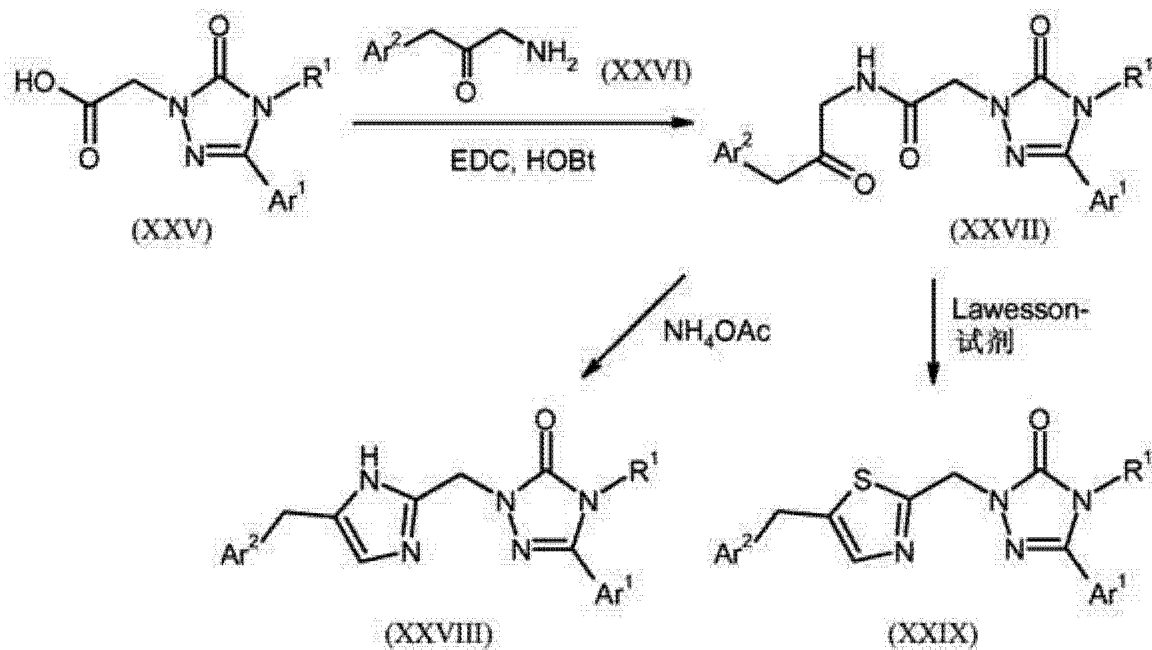
图表 4



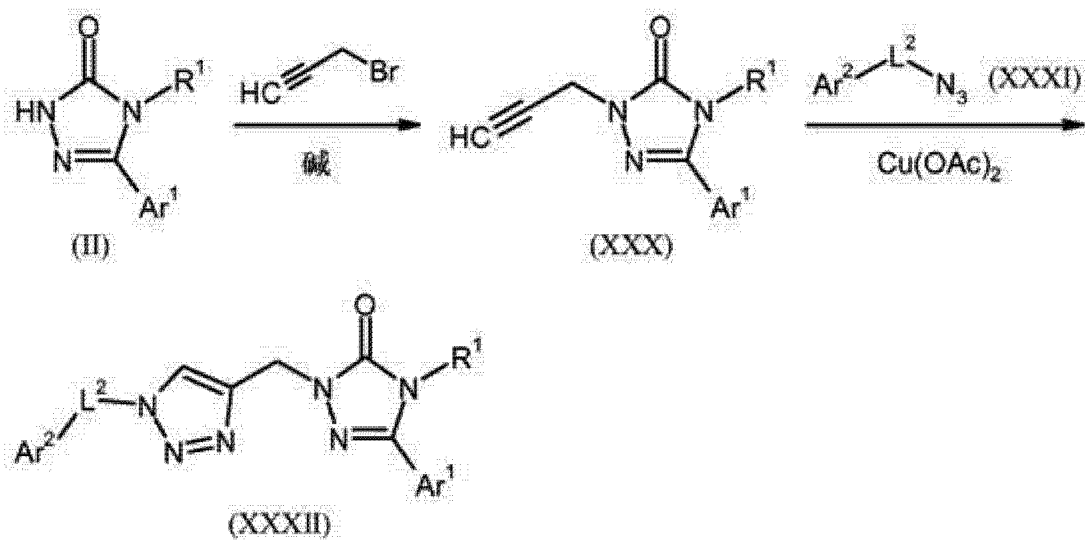
根据本发明的环 Q 表示 5 元杂芳基环的式 (I) 化合物也可以任选根据文献已知的方法通过全合成有关杂芳基体系来制备。下面的反应图表 5-10 可以示例性地解释这样的工艺路线:

图表 5

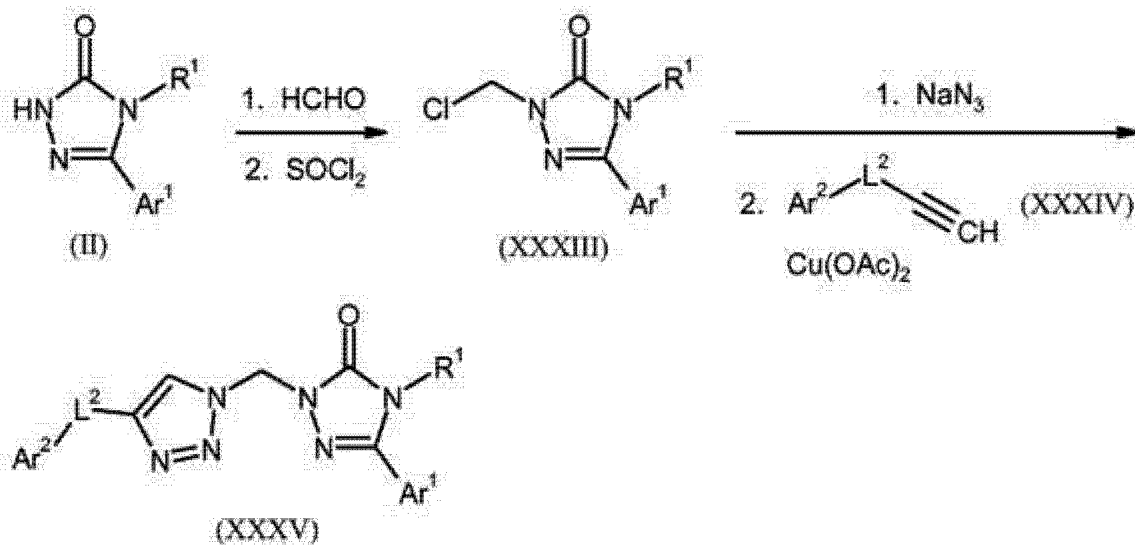
$Q = \text{咪唑基或噻唑基}$

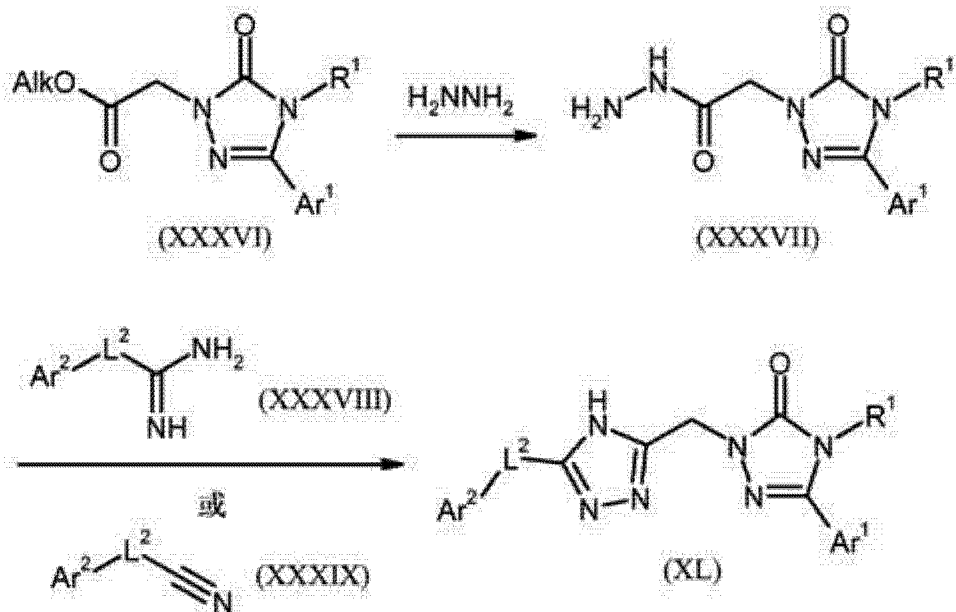
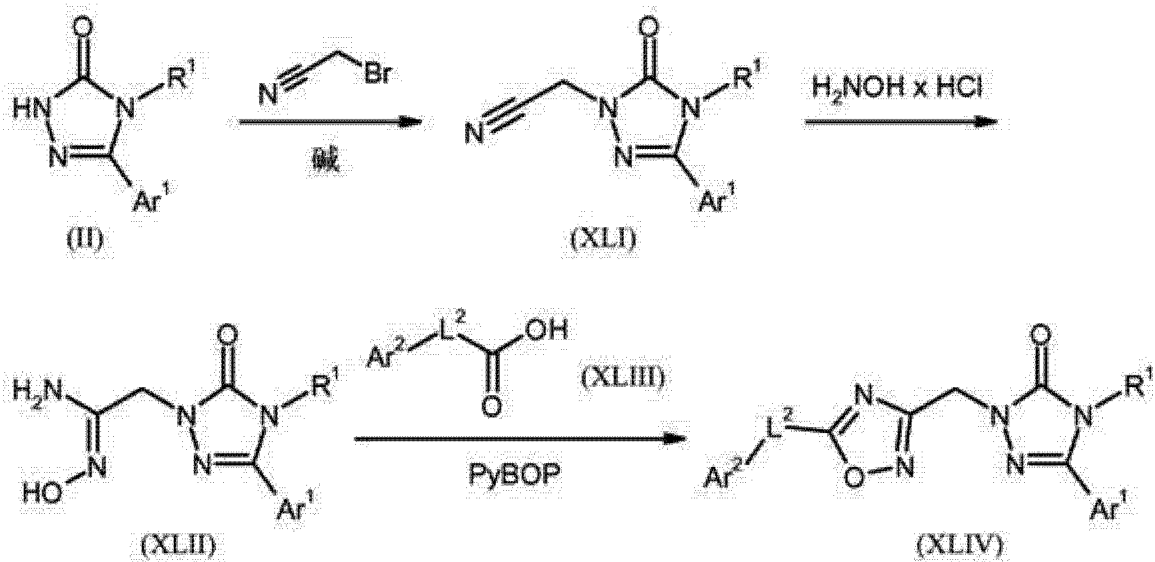


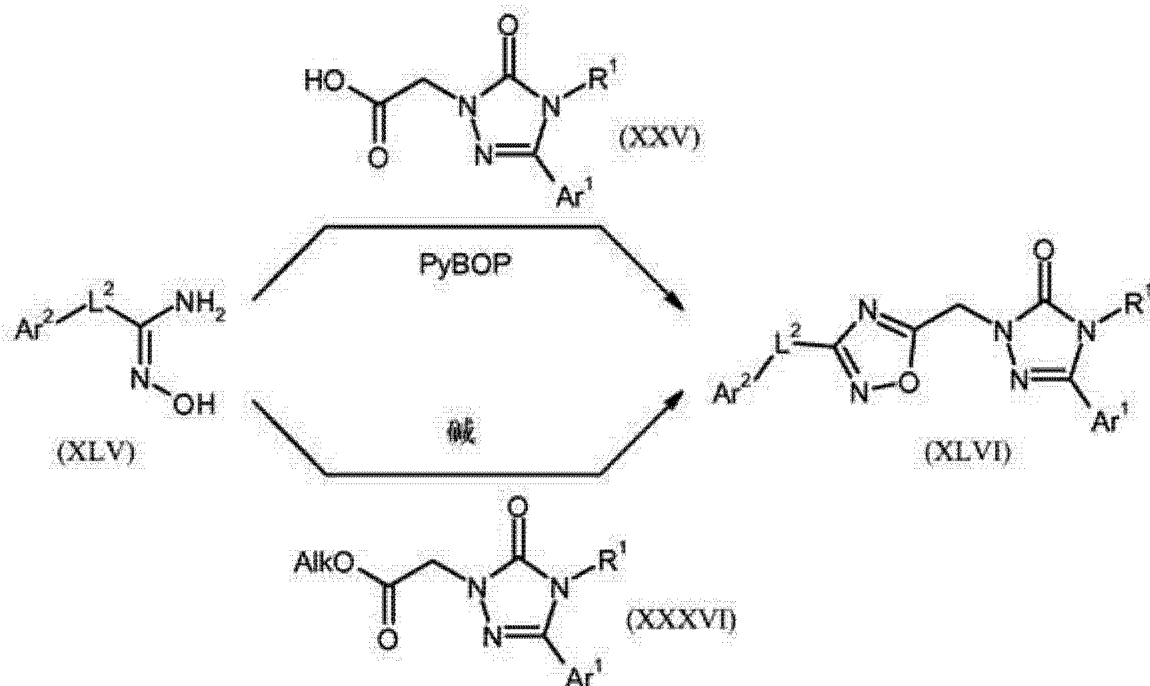
图表 6

 $Q = 1, 2, 3$ -三唑基

图表 7

 $Q = 1, 2, 3$ -三唑基 (位置异构体)

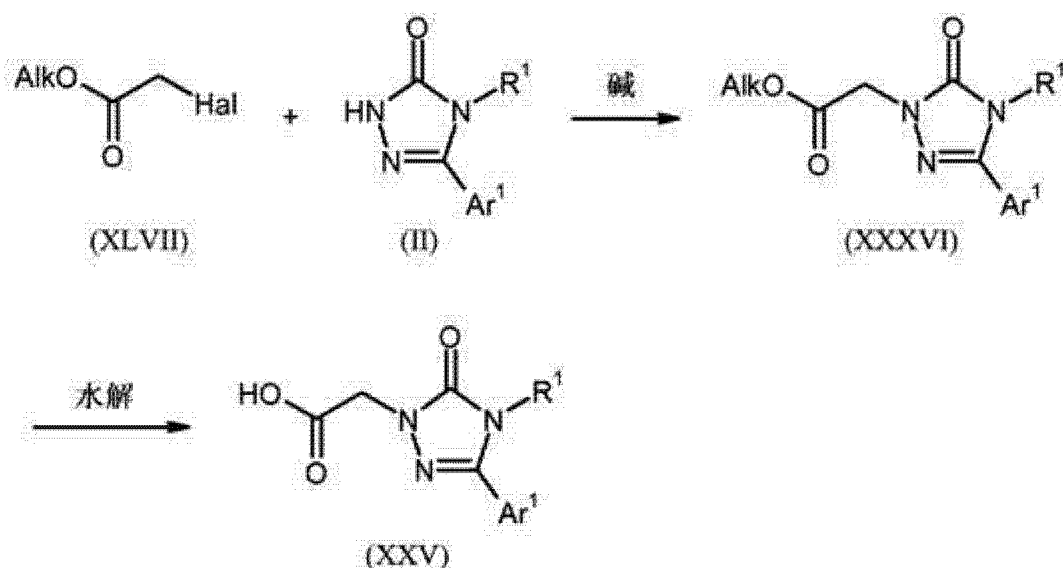
图表 8 $Q = 1, 2, 4$ -三唑基图表 9 $Q = 1, 2, 4$ -噁二唑基图表 10 $Q = 1, 2, 4$ -噁二唑基 (位置异构体)



如果合适的话,也可以通过转化各个残基和取代基的官能团,尤其是在 R^1 、 R^2 、 Ar^1 和 Ar^2 下列出的那些来制备根据本发明的另外的式 (I) 的化合物,其中从其它的按照上述方法得到的式 (I) 化合物开始。这些转化根据常用的本领域技术人员熟悉的方法来进行,且包括例如下述反应:亲核的或亲电的取代反应、过渡金属介导的偶联反应(例如 Suzuki- 或 Heck- 反应)、氧化、还原、氢化、烷基化、酰化、胺化、羟基化、醚化、酯化、醚裂解和醚水解,形成腈、碳酰胺、磺酰胺、氨基甲酸酯和脲以及引入和除去临时的保护基[也参见在下面的实验部分中详细描述的工作实施例的制备]。

[0064] 通过碱诱导的式 (II) 的 5-芳基-1,2,4-三唑-3-酮与式 (XLVII) 的卤代醋酸酯的烷基化,可以以简单的方式制备式 (XXXVI) 的中间体;通过随后的酯水解,可以得到式 (XXV) 的相应的羧酸(参见图表 11):

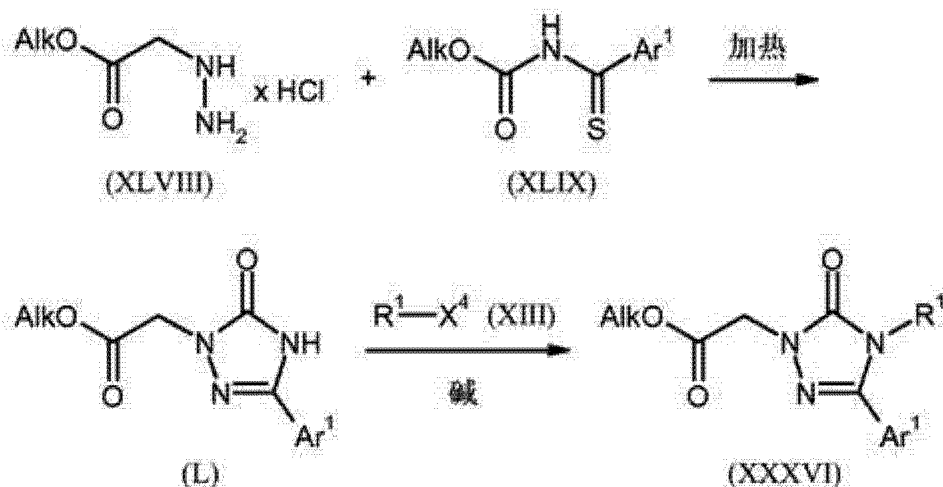
图表 11



或者,也可以由文献[参见,例如, M. Arnsward, W.P. Neumann, *J. Org. Chem.* 58

(25), 7022-7028 (1993); E. P. Papadopoulos, *J. Org. Chem.* **41** (6), 962-965 (1976)] 已知的式 (XLIX) 的 *N*-(烷氧基羰基) 芳基硫代酰胺, 通过与式 (XLVIII) 的胍基醋酸酯反应, 且随后在三唑酮 (L) 的 N-4 上烷基化来制备式 (XXXVI) 的化合物 (图表 12):

图表 12



根据方便性, 也可以在如上面列出的各个中间体阶段就已经将根据本发明的化合物分离成相应的对映异构体和 / 或非对映异构体, 其中然后所述中间体根据上述的方法步骤, 以分离的形式进一步反应。这样的立体异构体的分离可以根据本领域技术人员已知的常规方法来进行; 优选使用色谱方法, 尤其是在非手性或手性相上的 HPLC 色谱法。

[0065] 式 (IV)、(VI)、(VII)、(IX)、(XIII)、(XIV)、(XV)、(XVI)、(XVIII)、(XX)、(XXIII)、(XXVI)、(XXXI)、(XXXIV)、(XXXVIII)、(XXXIX)、(XLI)、(XLV)、(XLVII)、(XLVIII) 和 (XLIX) 的化合物是商购可得的, 或作为描述于文献中的那些, 或它们可以以类似于在文献中公开的方法以本领域技术人员显而易见的方式来制备。在实验部分中在制备原料和中间体的部分中, 也有用于制备原料的许多详细操作和文献数据。

[0066] 根据本发明的化合物具有有价值的药理学性质, 且可以用于预防和 / 或治疗人类和动物的多种疾病和疾病引起的状态。

[0067] 根据本发明的化合物是有效的选择性的 V1a-、V2- 或双重的 V1a/V2- 受体拮抗剂, 其在体外和在体内抑制加压素活性。另外, 根据本发明的化合物也作为相关的催产素受体的拮抗剂起作用。

[0068] 根据本发明的化合物特别适合于预防和 / 或治疗心血管疾病。在这方面, 作为目标适应症可以示例性且优选地提及: 急性和慢性心力衰竭、动脉高血压、冠心病、稳定型和不稳定型心绞痛、心肌缺血、心肌梗塞、休克、动脉硬化、房性和室性心律失常、暂时性的和缺血性的疾病发作、中风、炎性心血管疾病、外周和心脏血管疾病、周围循环紊乱、动脉肺性高血压、冠状动脉和周围动脉的痉挛、血栓形成、血栓栓塞性疾病、水肿形成 (例如肺水肿、脑水肿、肾水肿或心力衰竭相关的水肿) 和再狭窄 (如在溶栓治疗、经皮腔内血管成形术 (PTA)、腔内冠状动脉血管成形术 (PTCA)、心脏移植和旁通手术以后)。

[0069] 在本发明范围内, 术语心力衰竭也包括更具体的或相关的疾病形式, 诸如右心衰竭、左心衰竭、总体衰竭 (Global insuffizienz)、缺血性心肌病、扩张型心肌病、先天性心脏缺陷、心脏瓣膜缺陷、伴随心脏瓣膜缺陷的心力衰竭、二尖瓣狭窄、二尖瓣闭锁不全、主动脉瓣狭窄、主动脉瓣闭锁不全、三尖瓣狭窄、三尖瓣闭锁不全、肺动脉瓣狭窄、肺动脉瓣闭锁不

全、复合心脏瓣膜缺陷、心肌炎症(心肌炎)、慢性心肌炎、急性心肌炎、病毒性心肌炎、糖尿病心力衰竭、酒精中毒性心肌病、心脏贮存疾病、舒张期心力衰竭和收缩期心力衰竭。

[0070] 此外,根据本发明的化合物适合用作利尿剂用于治疗水肿和电解质紊乱,尤其是在血容量过多的和血容量正常的低钠血症的情况中。

[0071] 根据本发明的化合物也适用于预防和 / 或治疗多囊性肾病(PCKD)和ADH分泌不足综合征(SIADH)。

[0072] 另外,根据本发明的化合物可以用于预防和 / 或治疗肝硬化、腹水、糖尿病和糖尿病并发症,例如神经病和肾病、急性和慢性肾衰竭和慢性肾功能不全。

[0073] 此外,根据本发明的化合物适用于预防和 / 或治疗中枢神经紊乱(诸如焦虑状态和抑郁)、青光眼和癌症,尤其是肺肿瘤。

[0074] 此外,根据本发明的化合物可以用于预防和 / 或治疗炎性疾病、哮喘疾病、慢性阻塞性呼吸道疾病(COPD)、疼痛状态、前列腺肥大、失禁、膀胱炎症、膀胱机能亢进、肾上腺疾病(例如嗜铬细胞瘤和肾上腺卒中)、肠疾病(例如克罗恩氏病和腹泻)或月经失调(例如痛经)或子宫内膜异位症。

[0075] 因为它们的活性谱,根据本发明的化合物特别适合用于治疗和 / 或预防急性和慢性心力衰竭、血容量过多的和血容量正常的低钠血症、肝硬化、腹水、水肿和ADH分泌不足综合征(SIADH)。

[0076] 本发明的另一个主题是,根据本发明的化合物用于治疗和 / 或预防疾病、尤其是上述疾病的用途。

[0077] 本发明的另一个主题是,根据本发明的化合物用于生产药物的用途,所述药物用于治疗和 / 或预防疾病、尤其是上述疾病。

[0078] 本发明的另一个主题是,根据本发明的化合物在用于治疗和 / 或预防疾病、尤其是上述疾病的方法中的用途。

[0079] 本发明的另一个主题是,使用有效量的至少一种根据本发明的化合物来治疗和 / 或预防疾病、尤其是上述疾病的方法。

[0080] 根据本发明的化合物可以单独使用,或在需要时可以与其它活性物质组合使用。本发明的另一个主题是,含有至少一种根据本发明的化合物和一种或多种其它活性物质的药物,其尤其用于治疗和 / 或预防上述疾病。作为适用于该目的的组合活性物质可以示例性地且优选地提及下述:

- 有机硝酸盐和NO供体,例如硝普钠、硝酸甘油、单硝酸异山梨酯、二硝酸异山梨酯、吗多明或SIN-1和吸入的NO;

- 利尿剂,尤其是袂性利尿剂和噻嗪类利尿剂和噻嗪类似物利尿剂;

- 正性变力活性化合物例如强心苷(地高辛)、 β -肾上腺素能的和多巴胺能的激动剂诸如异丙肾上腺素、肾上腺素、去甲肾上腺素、多巴胺和多巴酚丁胺;

- 抑制环单磷酸鸟苷(cGMP)和 / 或环单磷酸腺苷(cAMP)的降解的化合物,例如磷酸二酯酶(PDE) 1、2、3、4和 / 或5的抑制剂,尤其是PDE 5抑制剂,诸如西地那非、伐地那非和他达拉非和PDE 3抑制剂诸如胺吡酮和米力农;

- 利尿钠肽例如“心房钠尿肽”(ANP、阿那立肽)、“B-型利尿钠肽”或“脑利尿钠肽”(BNP、奈西立肽)、“C-型利尿钠肽”(CNP)和尿扩张素;

- 钙敏化剂,例如且优选左西孟旦;
 - 不依赖于 NO 和血红素的鸟苷酸环化酶活化剂,诸如尤其是 Cinaciguat 以及在 WO 01/19355、WO 01/19776、WO 01/19778、WO 01/19780、WO 02/070462 和 WO 02/070510 中描述的化合物;
 - 不依赖于 NO、但是依赖于血红素的鸟苷酸环化酶刺激剂,诸如尤其是 Riociguat 以及在 WO 00/06568、WO 00/06569、WO 02/42301 和 WO 03/095451 中描述的化合物;
 - 人嗜中性粒细胞弹性蛋白酶 (HNE) 的抑制剂,例如西维来司他或 DX-890 (Reltran);
 - 抑制信号转导级联的化合物,例如酪氨酸激酶抑制剂,尤其是索拉非尼、伊马替尼、吉非替尼和厄洛替尼;
 - 影响心脏的能量代谢的化合物,例如且优选益托莫西尔、二氯乙酸盐 / 酯、雷诺嗪或曲美他嗪;
 - 具有抗血栓作用的试剂,例如且优选地选自凝血细胞聚集抑制剂、抗凝血剂或致纤溶的 (profibrinolytische) 物质;
 - 降低血压的活性物质,例如且优选地选自钙拮抗剂、血管紧张素 AII 拮抗剂、ACE 抑制剂、血管肽酶抑制剂、中性内肽酶抑制剂、内皮素拮抗剂、肾素抑制剂、 α -受体阻滞剂、 β -受体阻滞剂、盐皮质激素受体拮抗剂和 Rho- 激酶抑制剂;和 / 或
 - 改变脂肪代谢的活性物质,例如且优选地选自甲状腺受体激动剂、胆固醇合成抑制剂 (例如且优选 HMG-CoA- 还原酶或角鲨烯合成抑制剂、ACAT 抑制剂、CETP 抑制剂、MTP 抑制剂、PPAR- α 、PPAR- γ 和 / 或 PPAR- δ 激动剂)、胆固醇吸收抑制剂、脂肪酶抑制剂、聚合的没食子酸吸附剂、没食子酸重吸收抑制剂和脂蛋白 (a) 拮抗剂。
- [0081] 在本发明的一个优选实施方式中,将根据本发明的化合物与利尿剂联合施用,所述利尿剂例如且优选是呋塞米、布美他尼、托拉塞米、苄氟噻嗪、氯噻嗪、氢氯噻嗪、氢氟噻嗪、甲氯噻嗪、泊利噻嗪、三氯噻嗪、氯噻酮、吲达帕胺、美托拉宗、喹乙宗、乙酰唑胺、双氯非那胺、醋甲唑胺、甘油、异山梨醇、甘露醇、阿米洛利或氨苯蝶啶。
- [0082] 具有抗血栓作用的药剂优选地理解为是指,选自凝血细胞聚集抑制剂、抗凝血剂或致纤溶物质的化合物。
- [0083] 在本发明的一个优选实施方式中,将根据本发明的化合物与凝血细胞聚集抑制剂联合施用,所述凝血细胞聚集抑制剂例如且优选是阿司匹林、氯吡格雷、噻氯匹定或双嘧达莫。
- [0084] 在本发明的一个优选实施方式中,将根据本发明的化合物与凝血酶抑制剂联合施用,所述凝血酶抑制剂例如且优选是希美加群、美拉加群、达比加群、比伐卢定或克赛。
- [0085] 在本发明的一个优选实施方式中,将根据本发明的化合物与 GPIIb/IIIa 拮抗剂联合施用,所述 GPIIb/IIIa 拮抗剂例如且优选是替罗非班或阿昔单抗。
- [0086] 在本发明的一个优选实施方式中,将根据本发明的化合物与因子 Xa 抑制剂联合施用,所述因子 Xa 抑制剂例如且优选是利伐沙班、DU-176b、阿派沙班、奥米沙班、非德沙班、雷扎沙班、磺达肝素、艾卓肝素、PMD-3112、YM-150、KFA-1982、EMD-503982、MCM-17、MLN-1021、DX 9065a、DPC 906、JTV 803、SSR-126512 或 SSR-128428。
- [0087] 在本发明的一个优选实施方式中,将根据本发明的化合物与肝素或低分子量 (LMW)

肝素衍生物联合施用。

[0088] 在本发明的一个优选实施方式中,根据本发明的化合物与维生素 K 拮抗剂联合施用,所述维生素 K 拮抗剂例如且优选是香豆素。

[0089] 降血压药剂优选地理解为是指选自下述的化合物:钙拮抗剂、血管紧张素 AII 拮抗剂、ACE 抑制剂、血管肽酶抑制剂、中性内肽酶抑制剂、内皮素肽拮抗剂、肾素抑制剂、 α -受体阻滞剂、 β -受体阻滞剂、盐皮质激素受体拮抗剂、Rho- 激酶抑制剂和利尿剂。

[0090] 在本发明的一个优选实施方式中,根据本发明的化合物与钙拮抗剂联合施用,所述钙拮抗剂例如且优选是硝苯地平、氨氯地平、维拉帕米或地尔硫卓。

[0091] 在本发明的一个优选实施方式中,根据本发明的化合物与血管紧张素 AII 拮抗剂联合施用,所述血管紧张素 AII 拮抗剂例如且优选是氯沙坦、坎地沙坦、缬沙坦、替米沙坦或恩布沙坦。

[0092] 在本发明的一个优选实施方式中,根据本发明的化合物与 ACE 抑制剂联合施用,所述 ACE 抑制剂例如且优选是依那普利、卡托普利、赖诺普利、雷米普利、地拉普利、福辛普利、喹那普利(Quinopril)、培哚普利或川多普利。

[0093] 在本发明的一个优选实施方式中,根据本发明的化合物与血管肽酶抑制剂或中性内肽酶抑制剂(NEP)联合施用,所述抑制剂例如且优选是奥马曲拉或 AVE-7688。

[0094] 在本发明的一个优选实施方式中,根据本发明的化合物与内皮素肽拮抗剂联合施用,所述拮抗剂例如且优选是波生坦、达卢生坦、安倍生坦或西他生坦。

[0095] 在本发明的一个优选实施方式中,根据本发明的化合物与肾素抑制剂联合施用,所述肾素抑制剂例如且优选是阿利吉仑、SPP-600 或 SPP-800。

[0096] 在本发明的一个优选实施方式中,根据本发明的化合物与 α -1 受体阻滞剂联合施用,所述 α -1 受体阻滞剂例如且优选是哌唑嗪。

[0097] 在本发明的一个优选实施方式中,根据本发明的化合物与 β -受体阻滞剂联合施用,所述 β -受体阻滞剂例如且优选是普萘洛尔、阿替洛尔、噻吗洛尔、吲哚洛尔、阿普洛尔、氧烯洛尔、喷布洛尔、布洛洛尔、美替洛尔、纳多洛尔、甲哌洛尔、卡拉洛尔(Carazolol)、索他洛尔、美托洛尔、倍他洛尔、塞利洛尔、比索洛尔、卡替洛尔、艾司洛尔、拉贝洛尔、卡维地洛、阿达洛尔、兰地洛尔、奈必洛尔、依泮洛尔或布新洛尔。

[0098] 在本发明的一个优选实施方式中,根据本发明的化合物与盐皮质激素受体拮抗剂联合施用,所述盐皮质激素受体拮抗剂例如且优选是螺内酯、依普利酮、坎利酮或坎利酸钾。

[0099] 在本发明的一个优选实施方式中,根据本发明的化合物与 Rho- 激酶抑制剂联合施用,所述 Rho- 激酶抑制剂例如且优选是法舒地尔、Y-27632、SLX-2119、BF-66851、BF-66852、BF-66853、KI-23095 或 BA-1049。

[0100] 脂肪代谢改变剂优选地理解为是指选自下述的化合物:CETP 抑制剂、甲状腺受体激动剂、胆固醇合成抑制剂(诸如 HMG-CoA 还原酶或角鲨烯合成抑制剂、ACAT 抑制剂、MTP 抑制剂、PPAR- α 、PPAR- γ 和 / 或 PPAR- δ 激动剂)、胆固醇吸收抑制剂、聚合的没食子酸吸附剂、没食子酸重吸收抑制剂、脂肪酶抑制剂和脂蛋白(a)拮抗剂。

[0101] 在本发明的一个优选实施方式中,根据本发明的化合物与 CETP 抑制剂联合施用,所述 CETP 抑制剂例如且优选是托彻普、达塞曲匹、安塞曲匹(Anacetrapib)、BAY 60-5521

或 CETP- 疫苗 (CETi-1)。

[0102] 在本发明的一个优选实施方式中,根据本发明的化合物与甲状腺受体激动剂联合施用,所述甲状腺受体激动剂例如且优选是 D- 甲状腺素、3, 5, 3'- 三碘甲状腺原氨酸 (T3)、CGS 23425 或阿昔替罗 (CGS 26214)。

[0103] 在本发明的一个优选实施方式中,根据本发明的化合物与选自他汀类的 HMG-CoA 还原酶抑制剂联合施用,所述 HMG-CoA 还原酶抑制剂例如且优选是洛伐他汀、辛伐他汀、普伐他汀、氟伐他汀、阿托伐他汀、罗舒伐他汀或匹伐他汀。

[0104] 在本发明的一个优选实施方式中,根据本发明的化合物与角鲨烯合成抑制剂联合施用,所述角鲨烯合成抑制剂例如且优选是 BMS-188494 或 TAK-475。

[0105] 在本发明的一个优选实施方式中,根据本发明的化合物与 ACAT 抑制剂联合施用,所述 ACAT 抑制剂例如且优选是阿伐麦布、甲亚油脂酰胺、帕替麦布、Eflucimibe 或 SMP-797。

[0106] 在本发明的一个优选实施方式中,根据本发明的化合物与 MTP 抑制剂联合施用,所述 MTP 抑制剂例如且优选是英普他派、BMS-201038、R-103757 或 JTT-130。

[0107] 在本发明的一个优选实施方式中,根据本发明的化合物与 PPAR- γ 激动剂联合施用,所述 PPAR- γ 激动剂例如且优选是吡格列酮或罗格列酮。

[0108] 在本发明的一个优选实施方式中,根据本发明的化合物与 PPAR- δ 激动剂联合施用,所述 PPAR- δ 激动剂例如且优选是 GW-501516 或 BAY 68-5042。

[0109] 在本发明的一个优选实施方式中,根据本发明的化合物与胆固醇吸收抑制剂联合施用,所述胆固醇吸收抑制剂例如且优选是依折麦布、替奎安或帕马昔。

[0110] 在本发明的一个优选实施方式中,根据本发明的化合物与脂肪酶抑制剂联合施用,所述脂肪酶抑制剂例如且优选是奥利司他。

[0111] 在本发明的一个优选实施方式中,根据本发明的化合物与聚合的没食子酸吸附剂联合施用,所述吸附剂例如且优选是考来烯胺、考来替泊、Colesolvam、考来胶或 Colestimide。

[0112] 在本发明的一个优选实施方式中,根据本发明的化合物与没食子酸重吸收抑制剂联合施用,所述没食子酸重吸收抑制剂例如且优选是 ASBT (= IBAT) 抑制剂,例如 AZD-7806、S-8921、AK-105、BARI-1741、SC-435 或 SC-635。

[0113] 在本发明的一个优选实施方式中,根据本发明的化合物与脂蛋白 (a) 拮抗剂联合施用,所述脂蛋白 (a) 拮抗剂例如且优选是 Gemcabene 钙 (CI-1027) 或烟酸。

[0114] 本发明的另一个主题是这样的药物及其用于前述目的用途:所述药物含有至少一种根据本发明的化合物,通常伴有一种或多种惰性、无毒、药学上合适的赋形剂。

[0115] 根据本发明的化合物可以全身地和 / 或局部地起作用。为此目的,可以将它们以合适的方式施用,例如口服的、肠胃外的、肺的、鼻的、舌下的、舌的、经颊的、直肠的、真皮的、透皮的、结膜的或耳的途径,或作为植入物或支架。

[0116] 就这些给药途径而言,根据本发明的化合物可以以合适的给药形式施用。

[0117] 就口服给药而言,这样的给药形式是合适的:所述给药形式根据现有技术起作用的,快速地和 / 或以受限制地释放根据本发明的化合物,其含有结晶形式和 / 或无定形化形式和 / 或溶解形式的根据本发明的化合物,例如片剂(无包衣的或包衣的片剂,例如具有胃

液抗性的或延迟溶解的或不溶性的包衣,所述包衣剂控制根据本发明的化合物的释放)、在口腔中快速崩解的片剂或膜/淀粉纸、膜/冻干粉剂、胶囊剂(例如硬或软明胶胶囊剂)、糖衣药丸、颗粒、丸剂、散剂、乳剂、混悬液、气雾剂或溶液。

[0118] 通过绕开吸收步骤(例如静脉内的、动脉内的、心内的、椎管内的或腰椎内的给药),或通过包括吸收(例如肌肉内的、皮下的、皮内的、经皮的或腹膜内的给药),可以实现肠胃外给药。适合肠胃外给药的给药形式包括以溶液、混悬液、乳剂、冻干粉剂或无菌粉末形式的注射制剂和输注制剂。

[0119] 就其它给药途径而言,合适的是,例如吸入药形式(尤其是粉末吸入器和喷雾器)、滴鼻剂、-溶液或-喷剂、用于舌、舌下或经颊给药的片剂、膜剂/淀粉纸剂或胶囊剂、栓剂、耳-或眼用制剂、阴道胶囊剂、水性混悬液(洗剂、振摇混合物)、亲脂混悬液、软膏剂、乳膏剂、透皮治疗体系(例如膏药)、乳状液、糊剂、泡沫、扑粉、植入物或支架。

[0120] 优选口服或肠胃外给药,尤其是口服和静脉内给药。

[0121] 可以将根据本发明的化合物转化成所述的给药形式。这可以以本身已知的方式,通过与惰性的、无毒的、药学上合适的赋形剂相混合来实现。这些赋形剂尤其包括载体物质(例如微晶纤维素、乳糖、甘露醇)、溶剂(例如液体聚乙二醇)、乳化剂和分散剂或润湿剂(例如十二烷基硫酸钠、聚氧山梨醇酐油酸酯)、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(例如抗氧化剂例如抗坏血酸)、着色剂(例如无机颜料例如氧化铁)以及口味-和/或气味矫正剂。

[0122] 一般而言,已经证实有利的是,在肠胃外给药时施用约 0.001-10 mg/kg、优选约 0.01-1 mg/kg 体重的量用于获得有效的结果。在口服给药时,所述剂量是约 0.01-100 mg/kg,优选约 0.01-20 mg/kg,和最特别优选 0.1-10 mg/kg 体重。

[0123] 尽管如此,有时可能会需要偏离所述量,即取决于体重、给药途径、个体对活性物质的应答、制剂的类型和进行给药的时间或间隔。因而,在有些情况下,少于前述最小量可能足以应付,而在另一些情况下,必须超过所述上限。在施用更大量的情况下,可能适当的是,将这些量分成在一天中多次的单独给药。

[0124] 下面的实施例说明了本发明。本发明不限于所述实施例。

[0125] 除非另有说明,在下述的实验和实施例中所述的百分比数据是重量百分比,份数是重量份数。液体/液体溶液的溶剂比、稀释比和浓度数据各基于体积计。

[0126] A. 实施例

缩写和缩略词:

Ac	乙酰基
AIBN	2,2'-偶氮二-2-甲基丙腈
Alk	烷基
Boc	叔丁氧基羰基
Ex.	实施例
CI	化学电离(在 MS 中)
DCI	直接化学电离(在 MS 中)
DME	1,2-二甲氧基乙烷
DMF	N,N-二甲基甲酰胺

DMSO	二甲基亚砷
d. Th.	理论的(在产率中)
EDC	<i>N'</i> -(3-二甲氨基丙基)- <i>N</i> -乙基碳二亚胺盐酸盐
ee	对映体过量
EE	乙酸乙酯
eq.	当量
ESI	电喷射电离(在 MS 中)
GC/MS	气相色谱质谱联合分析法
ges.	饱和的
h	小时
Hal	卤素
HOBt	1-羟基-1 <i>H</i> -苯并三唑水合物
HPLC	高压-、高效液相色谱法
konz.	浓
LC/MS	液相色谱质谱联合分析法
LDA	二异丙基氨基锂
LiHMDS	六甲基二硅氮烷锂
min	分钟
MS	质谱法
OAc	乙酸酯 / 盐
MTBE	甲基叔丁基醚
NMR	核磁共振光谱法
<i>p</i>	对位
Ph	苯基
PyBOP	苯并三唑-1-基氧基三(吡咯烷基)磷鎓六氟磷酸盐
quant.	定量(产率)
rac	外消旋的 / 外消旋物
RT	室温
<i>R</i> _t	保留时间(在 HPLC 中)
THF	四氢呋喃
TMOF	原甲酸三甲酯
UV	紫外光谱法
v/v	体积对体积比(溶液的)。

[0127] LC/MS-、GC/MS- 和 HPLC 方法：

方法 1 (LC/MS)：

仪器类型 MS :Micromass ZQ ;仪器类型 HPLC :Waters Alliance 2795 ;柱 :Phenomenex Synergi 2.5μmAX-RP 100A Mercury 20 mm x 4 mm ;洗脱液 A :1 L 水 + 0.5 ml 50% 的甲酸,洗脱液 B :1 L 乙腈 + 0.5 ml 50% 的甲酸 ;梯度 :0.0 min 90% A → 0.1 min 90% A → 3.0 min 5% A → 4.0 min 5% A → 4.01 min 90% A ;流速 :2 ml/min ;恒温箱 :50℃ ;紫外检测 :

210 nm。

[0128] 方法 2 (LC/MS) :

仪器:带有 HPLC Agilent Serie 1100 的 Micromass Quattro Micro MS;柱:Thermo Hypersil GOLD 3 μ 20 mm x 4 mm;洗脱液 A:1 L 水 + 0.5 ml 50% 的甲酸,洗脱液 B:1 L 乙腈 + 0.5 ml 50% 的甲酸;梯度:0.0 min 100% A $\rightarrow$ 3.0 min 10% A $\rightarrow$ 4.0 min 10% A $\rightarrow$ 4.01 min 100% A (流速 2.5 ml/min) $\rightarrow$ 5.00 min 100% A;恒温箱:50 $^{\circ}$ C;流速:2 ml/min;紫外检测:210 nm。

[0129] 方法 3 (LC/MS) :

仪器:带有 Waters UPLC Acquity 的 Micromass QuattroPremier;柱:Thermo Hypersil GOLD 1.9 μ 50 mm x 1 mm;洗脱液 A:1 L 水 + 0.5 ml 50% 的甲酸,洗脱液 B:1 L 乙腈 + 0.5 ml 50% 的甲酸;梯度:0.0 min 90% A $\rightarrow$ 0.1 min 90% A $\rightarrow$ 1.5 min 10% A $\rightarrow$ 2.2 min 10% A;流速:0.33 ml/min;恒温箱:50 $^{\circ}$ C;紫外检测:210 nm。

[0130] 方法 4 (LC/MS) :

仪器:Waters Acquity SQD UPLC System;柱:Waters Acquity UPLC HSS T3 1.8 μ 50 mm x 1 mm;洗脱液 A:1 L 水 + 0.25 ml 99% 的甲酸,洗脱液 B:1 L 乙腈 + 0.25 ml 99% 的甲酸;梯度:0.0 min 90% A $\rightarrow$ 1.2 min 5% A $\rightarrow$ 2.0 min 5% A;流速:0.40 ml/min;恒温箱:50 $^{\circ}$ C;紫外检测:210-400 nm。

[0131] 方法 5 (LC/MS) :

仪器类型 MS: Micromass ZQ;仪器类型 HPLC: HP 1100 Series;UV DAD;柱:Phenomenex Gemini 3 μ 30 mm x 3.00 mm;洗脱液 A:1 L 水 + 0.5 ml 50% 的甲酸,洗脱液 B:1 L 乙腈 + 0.5 ml 50% 的甲酸;梯度:0.0 min 90% A $\rightarrow$ 2.5 min 30% A $\rightarrow$ 3.0 min 5% A $\rightarrow$ 4.5 min 5% A;流速:0.0 min 1 ml/min $\rightarrow$ 2.5 min/3.0 min/4.5 min 2 ml/min;恒温箱:50 $^{\circ}$ C;紫外检测:210 nm。

[0132] 方法 6 (LC/MS) :

仪器类型 MS: Waters ZQ;仪器类型 HPLC: Agilent 1100 Series;UV DAD;柱:Thermo Hypersil GOLD 3 μ 20 mm x 4 mm;洗脱液 A:1 L 水 + 0.5 ml 50% 的甲酸,洗脱液 B:1 L 乙腈 + 0.5 ml 50% 的甲酸;梯度:0.0 min 100% A $\rightarrow$ 3.0 min 10% A $\rightarrow$ 4.0 min 10% A $\rightarrow$ 4.1 min 100% A (流速 2.5 ml/min);恒温箱:55 $^{\circ}$ C;流速:2 ml/min;紫外检测:210 nm。

[0133] 方法 7 (LC/MS) :

仪器类型 MS: Micromass ZQ;仪器类型 HPLC: Waters Alliance 2795;柱:Phenomenex Synergi 2 μ 氢 -RP Mercury 20 mm x 4 mm;洗脱液 A:1 L 水 + 0.5 ml 50% 的甲酸,洗脱液 B:1 L 乙腈 + 0.5 ml 50% 的甲酸;梯度:0.0 min 90% A $\rightarrow$ 2.5 min 30% A $\rightarrow$ 3.0 min 5% A $\rightarrow$ 4.5 min 5% A;流速:0.0 min 1 ml/min $\rightarrow$ 2.5 min/3.0 min/4.5 min 2 ml/min;恒温箱:50 $^{\circ}$ C;紫外检测:210 nm。

[0134] 方法 8 (LC/MS) :

仪器:带有 HPLC Agilent Serie 1100 的 Micromass Platform LCZ;柱:Thermo Hypersil GOLD 3 μ 20 mm x 4 mm;洗脱液 A:1 L 水 + 0.5 ml 50% 的甲酸,洗脱液 B:1 L 乙腈 + 0.5 ml 50% 的甲酸;梯度:0.0 min 100% A $\rightarrow$ 0.2 min 100% A $\rightarrow$ 2.9 min 30% A $\rightarrow$ 3.1 min 10% A $\rightarrow$ 5.5 min 10% A;流速:0.8 ml/min;恒温箱:50 $^{\circ}$ C;紫外检测:210 nm。

[0135] 方法 9 (LC/MS) :

仪器:带有 HPLC Agilent Serie 1100 的 Micromass Quattro LCZ;柱:Phenomenex Onyx Monolithic C18,100 mm x 3 mm;洗脱液A:1 L水+ 0.5 ml 50% 的甲酸,洗脱液B:1 L 乙腈+ 0.5 ml 50% 的甲酸;梯度:0.0 min 90% A → 2 min 65% A → 4.5 min 5% A → 6 min 5% A;流速:2 ml/min;恒温箱:40℃;紫外检测:208-400 nm。

[0136] 方法 10 (LC/MS) :

仪器类型 MS:Waters ZQ;仪器类型 HPLC:Waters Alliance 2795;柱:Phenomenex Onyx Monolithic C18,100 mm x 3 mm;洗脱液A:1 L水+ 0.5 ml 50% 的甲酸,洗脱液B:1 L 乙腈+ 0.5 ml 50% 的甲酸;梯度:0.0 min 90% A → 2 min 65% A → 4.5 min 5% A → 6 min 5% A;流速:2 ml/min;恒温箱:40℃;紫外检测:210 nm。

[0137] 方法 11 (手性分析型 HPLC) :

固定相:Daicel Chiralcel OD-H;柱:250 mm x 4 mm;流速:1 ml/min;温度:RT;紫外检测:230 nm;洗脱液:

方法 11a:异己烷 / 异丙醇 50:50 (v/v) ;

方法 11b:异己烷 / 甲醇 / 乙醇 70:15:15 (v/v/v) ;

方法 11c:异己烷 / 异丙醇 75:25 (v/v)。

[0138] 方法 12 (手性制备型 HPLC) :

固定相:Daicel Chiralpak AD-H,5μm;柱:250 mm x 20 mm;温度:40℃;紫外检测:220 nm;洗脱液:异己烷 / 异丙醇 80:20 (v/v);流速:15 ml/min。

[0139] 方法 13 (手性分析型 HPLC) :

固定相:Daicel Chiralpak AD-H,5μm;柱:250 mm x 4.6 mm;温度:40℃;紫外检测:220 nm;洗脱液:异己烷 / 异丙醇 80:20 (v/v);流速:1.0 ml/min。

[0140] 方法 14 (手性分析型 HPLC) :

固定相:Daicel Chiralpak AD-H,5μm;柱:250 mm x 4.6 mm;温度:30℃;紫外检测:220 nm;洗脱液:异己烷 / 异丙醇 /20% 的三氟醋酸 75:24:1 (v/v/v);流速:1.0 ml/min。

[0141] 方法 15 (制备型 HPLC) :

仪器:Abimed Gilson Pump 305/306, Manometric Module 806;柱:Grom-Sil 120 ODS-4HE,10μm,250 mm x 30 mm;洗脱液A:水,洗脱液B:乙腈;梯度:0.0 min 30% B → 3 min 30% B → 30 min 95% B → 42 min 95% B → 42.01 min 10% B → 45 min 10% B;流速:50 ml/min;柱温度:RT;紫外检测:210 nm。

[0142] 方法 16 (制备型 HPLC) :

柱:Kromasil 100 C18,5μm,250 mm x 20 mm;洗脱液A:0.2%的三氟醋酸,洗脱液B:乙腈;等度 55% A,45% B;流速:25 ml/min;柱温度:30℃;紫外检测:210 nm。

[0143] 方法 17 (手性制备型 HPLC) :

固定相:Daicel Chiralpak AD-H,5μm;柱:250 mm x 20 mm;温度:40℃;紫外检测:220 nm;洗脱液:异己烷 / 乙醇 80:20 (v/v);流速:15 ml/min。

[0144] 方法 18 (手性分析型 HPLC) :

固定相:Daicel Chiralpak AS-H,5μm;柱:250 mm x 4.6 mm;温度:40℃;紫外检测:220 nm;洗脱液:异己烷 / 乙醇 80:20 (v/v);流速:1 ml/min。

[0145] 方法 19 (制备型 HPLC):

柱:Grom-Sil 120 ODS-4HE, 10 μ m, 250 mm x 30 mm;洗脱液 A:水,洗脱液 B:乙腈;梯度:0.0 min 10% B $\rightarrow$ 3 min 10% B $\rightarrow$ 30 min 95% B $\rightarrow$ 42 min 95% B $\rightarrow$ 42.01 min 10% B $\rightarrow$ 45 min 10% B;流速:50 ml/min;柱温度:RT;紫外检测:210 nm。

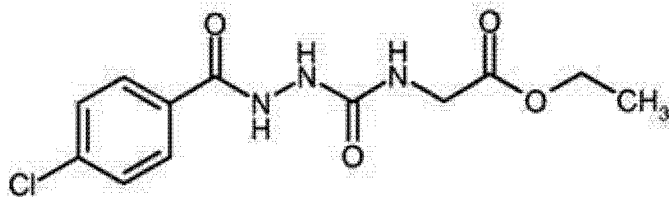
[0146] 方法 20 (GC/MS):

仪器:Micromass GCT, GC 6890;柱:Restek RTX-35, 15 m x 200 μ m x 0.33 μ m;恒定氦气流速:0.88 ml/min;恒温箱:70 $^{\circ}$ C;入口:250 $^{\circ}$ C;梯度:70 $^{\circ}$ C, 30 $^{\circ}$ C/min $\rightarrow$ 310 $^{\circ}$ C (维持 3 min)。

[0147] 原料化合物和中间体:

实施例 1A

N-({2-[(4-氯苯基)羰基]肼基} 羰基) 甘氨酸乙酯



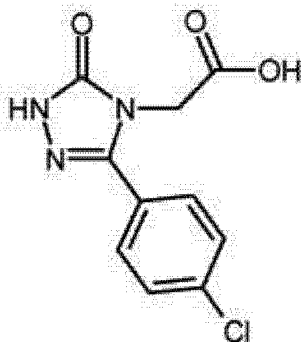
在 50 $^{\circ}$ C 下,将在 50 ml 干燥的 THF 中的 12.95 g (75.9 mmol) 4-氯苯甲酰肼的悬浮液预先放入容器中,并滴加 10.0 g (77.5 mmol) 2-异氰酸根合乙酸乙酯在 100 ml 干燥的 THF 中的溶液。最初形成溶液,然后析出沉淀。加入结束以后,将所述混合物在 50 $^{\circ}$ C 继续搅拌 2 h,然后在室温静置过夜。通过过滤分离出晶体,用少量乙醚洗涤,并在高真空下干燥。得到 21.43 g (理论值的 89%) 标题化合物。

[0148] LC/MS [方法 1]: $R_t = 1.13$ min; $m/z = 300$ ($M+H$) $^{+}$

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz): $\delta = 1.19$ (t, 3H), 3.77 (d, 2H), 4.09 (q, 2H), 6.88 (br. s, 1H), 7.57 (d, 2H), 7.91 (d, 2H), 8.21 (s, 1H), 10.29 (s, 1H)。

[0149] 实施例 2A

[3-(4-氯苯基)-5-氧代-1,5-二氢-4H-1,2,4-三唑-4-基] 醋酸



将 91 ml 3 N 氢氧化钠水溶液加入 21.43 g (67.9 mmol) 得自实施例 1A 的化合物中,并在回流下加热过夜。冷却至室温以后,通过缓慢地加入约 20% 的盐酸,将该混合物调节至 pH 1。通过过滤分离出沉淀的固体,用水洗涤,并在 60 $^{\circ}$ C 在真空中干燥。得到 17.55 g (理论值的 90%) 标题化合物,纯度为约 88%。

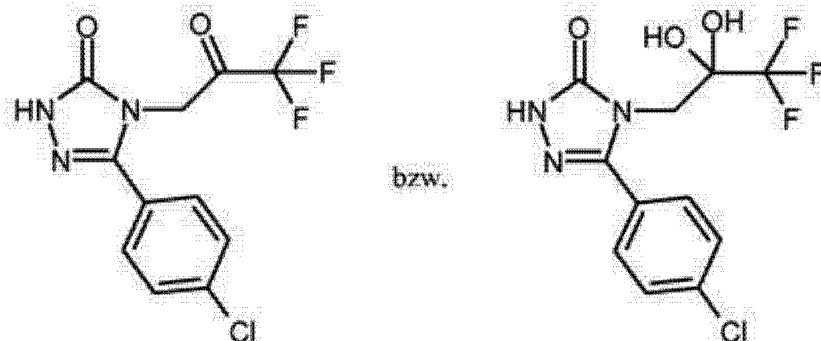
[0150] LC/MS [方法 1]: $R_t = 0.94$ min; $m/z = 254$ ($M+H$) $^{+}$

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz): $\delta = 4.45$ (s, 2H), 7.65-7.56 (m, 4H), 12.09 (s,

1H), 13.25 (br. s, 1H)。

[0151] 实施例 3A

5-(4-氯苯基)-4-(3,3,3-三氟-2-氧代丙基)-2,4-二氢-3H-1,2,4-三唑-3-酮(酮形式)或5-(4-氯苯基)-4-(3,3,3-三氟-2,2-二羟基丙基)-2,4-二氢-3H-1,2,4-三唑-3-酮(水合物形式)



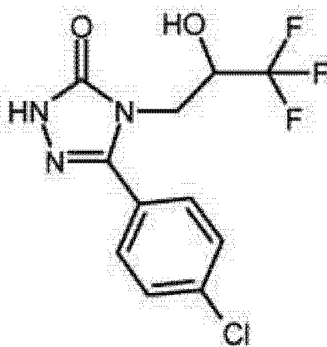
在氩气下,将 5.0 g (16.36 mmol) 得自实施例 2A 的化合物溶解于 200 ml 吡啶中,并加入 17.18 g (81.8 mmol) 三氟乙酸酐。在加入过程中,温度升高至约 35℃。在 30 min 以后,在旋转蒸发器上除去吡啶,并将 1.5 升 0.5 N 盐酸加入残余物中。将该混合物加热至 70℃,然后趁热过滤。用少量水洗涤固体。所有滤液用乙酸乙酯萃取 3 次。依次用水、饱和碳酸氢钠溶液和饱和氯化钠溶液洗涤合并的有机相,经硫酸钠干燥,并在旋转蒸发器上除去溶剂。在高真空下干燥残余物。得到 3.56 g (理论值的 68%) 水合物形式的标题化合物。

[0152] LC/MS [方法 1]: $R_t = 1.51 \text{ min}$; $m/z = 306 \text{ (M+H)}^+$ 和 324 (M+H)^+ (酮或水合物形式)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz): $\delta = 3.98 \text{ (s, 2H)}$, 7.61 (d, 2H) , 7.68 (br. s, 2H) , 7.72 (d, 2H) , 12.44 (s, 1H) 。

[0153] 实施例 4A

5-(4-氯苯基)-4-(3,3,3-三氟-2-羟基丙基)-2,4-二氢-3H-1,2,4-三唑-3-酮



将 3.56 g (11.0 mmol) 得自实施例 3A 的化合物溶解于 100 ml 甲醇中,并在冰冷却下加入 3.75 g (99.5 mmol) 硼氢化钠。1.5 h 以后,缓慢地加入 200 ml 1 M 盐酸。在旋转蒸发器上除去甲醇,用 500 ml 水稀释残余物,并用乙酸乙酯萃取 3 次。用饱和碳酸氢钠溶液和随后用饱和氯化钠溶液洗涤合并的有机相,经硫酸钠干燥,并在旋转蒸发器上除去溶剂。在高真空下干燥残余物。得到 3.04 g (理论值的 90%) 标题化合物。

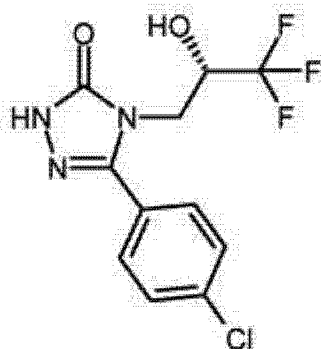
[0154] LC/MS [方法 2]: $R_t = 1.80 \text{ min}$; $m/z = 308 \text{ (M+H)}^+$

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz): $\delta = 3.77 \text{ (dd, 1H)}$, 3.92 (dd, 1H) , $4.34\text{--}4.23 \text{ (m, 2H)}$, 7.61 (d, 2H) , 7.68 (br. s, 2H) , 7.72 (d, 2H) , 12.44 (s, 1H) 。

1H), 6.85 (d, 1H), 7.62 (d, 2H), 7.75 (d, 2H), 12.11 (s, 1H)。

[0155] 实施例 5A

5-(4-氯苯基)-4-[(2S)-3,3,3-三氟-2-羟基丙基]-2,4-二氢-3H-1,2,4-三唑-3-酮

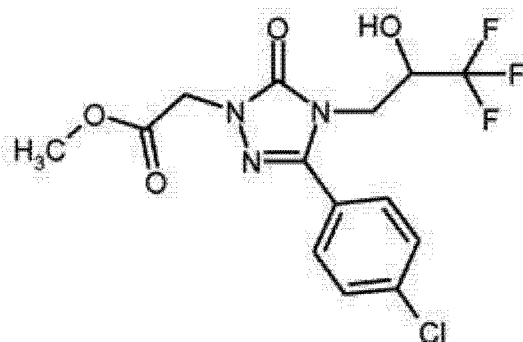


将 1.08 g (3.3 mmol) 得自实施例 3A 的化合物溶解于 11 ml *N,N*-二甲基乙酰胺中。将该溶液借助于真空除去空气氧,并用氩饱和。在氩下,将 21 mg (0.033 mmol) (*N*-[(1*S*, 2*S*)-(+)-2-氨基-1,2-二苯基乙基](4-甲苯磺酰基)酰氨基)(对-伞花烃)氯化钨(II) [CAS 登记号 192139-90-5] 加入该溶液中。然后加入 0.63 ml (16.6 mmol) 甲酸和 0.27 ml (1.91 mmol) 三乙胺的混合物,并隔绝空气在室温下搅拌 48 h。为进行后处理,将所述混合物加入 10 ml 0.1 N 盐酸中,并用每次 20 ml 的乙酸乙酯萃取 2 次。用饱和碳酸氢钠溶液洗涤合并的有机相,经硫酸钠干燥,过滤,并在真空中浓缩。通过色谱法在硅胶上纯化粗产物(洗脱液:环己烷/乙酸乙酯 3:1,然后 1:1)。得到 830 mg (理论值的 81%) 目标化合物。

[0156] 根据方法 14 通过色谱法测得对映体过量 (ee) 为 96% :*S* 对映异构体 $R_t = 5.73$ min, *R* 对映异构体 $R_t = 6.82$ min。

[0157] 实施例 6A

{3-(4-氯苯基)-5-氧代-4-(3,3,3-三氟-2-羟基丙基)-4,5-二氢-1*H*-1,2,4-三唑-1-基} 乙酸甲酯 (外消旋物)



将 3.04 g (9.9 mmol) 得自实施例 4A 的化合物溶解于 100 ml 乙腈中,并加入 1.07 g (9.9 mmol) 氯乙酸甲酯、2.73 g (19.8 mmol) 碳酸钾和小药刀尖的碘化钾。将所述反应混合物在回流下加热 1 h,然后冷却至室温,并过滤。将滤液在旋转蒸发器上除去挥发性组分,并在高真空下干燥残余物。得到 3.70 g 标题化合物(理论值的 89%),纯度为约 90%。

[0158] LC/MS [方法 3]: $R_t = 1.10$ min; $m/z = 380$ ($M+H$)⁺

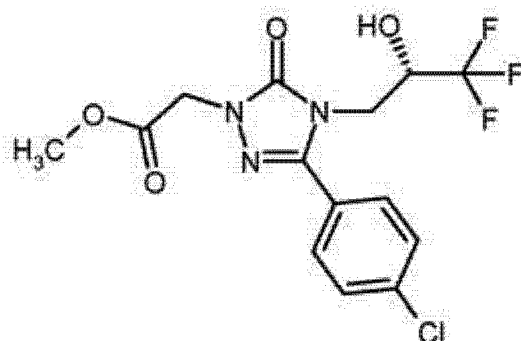
¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz): $\delta = 3.70$ (s, 3H), 3.84 (dd, 1H), 3.99 (dd, 1H),

4.16-4.35 (m, 1H), 4.72 (s, 2H), 6.91 (d, 1H), 7.64 (d, 2H), 7.78 (d, 2H)。

[0159] 通过制备型 HPLC, 将得自实施例 6A 的外消旋化合物在手性相上分离成对映异构体 [样品准备: 将 3.6 g 外消旋物溶解在 54 ml 乙酸乙酯 / 异己烷 (1:1 v/v) 中, 分成 3 份通过柱分离; 柱: 基于选择剂聚 (*N*-异丁烯酰基-L-异亮氨酸-3-戊基酰胺) 的手性硅胶相, 430 mm x 40 mm; 洗脱液: 阶梯型梯度异己烷 / 乙酸乙酯 1:1 → 乙酸乙酯 → 异己烷 / 乙酸乙酯 1:1; 流速: 50 ml/min; 温度: 24°C; 紫外检测: 260 nm]。以这样的方式得到 1.6 g 首先洗脱的对映异构体 1 (实施例 7A) 和 1.6 g 较晚洗脱的对映异构体 2 (实施例 8A):

实施例 7A

{3-(4-氯苯基)-5-氧代-4-[(2*S*)-3,3,3-三氟-2-羟基丙基]-4,5-二氢-1*H*-1,2,4-三唑-1-基} 乙酸甲酯 (对映异构体 1)

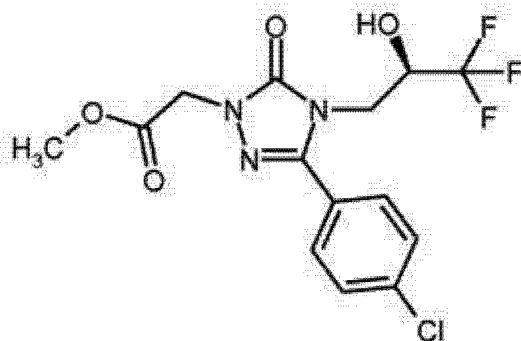


由实施例 6A 的外消旋物首先洗脱的对映异构体。

[0160] $R_t = 3.21$ min [柱: 基于选择剂聚 (*N*-异丁烯酰基-L-异亮氨酸-3-戊基酰胺) 的手性硅胶相, 250 mm x 4.6 mm; 洗脱液: 异己烷 / 乙酸乙酯 1:1; 流速: 1 ml/min; 紫外检测: 260 nm]。

[0161] 实施例 8A

{3-(4-氯苯基)-5-氧代-4-[(2*R*)-3,3,3-三氟-2-羟基丙基]-4,5-二氢-1*H*-1,2,4-三唑-1-基} 乙酸甲酯 (对映异构体 2)

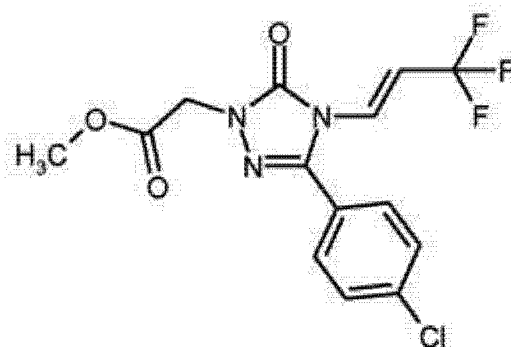


由实施例 6A 的外消旋物后洗脱的对映异构体。

[0162] $R_t = 4.48$ min [柱: 基于选择剂聚 (*N*-异丁烯酰基-L-异亮氨酸-3-戊基酰胺) 的手性硅胶相, 250 mm x 4.6 mm; 洗脱液: 异己烷 / 乙酸乙酯 1:1; 流速: 1 ml/min; 紫外检测: 260 nm]。

[0163] 实施例 9A

{3-(4-氯苯基)-5-氧代-4-[(1*E*)-3,3,3-三氟丙-1-烯-1-基]-4,5-二氢-1*H*-1,2,4-三唑-1-基} 乙酸甲酯



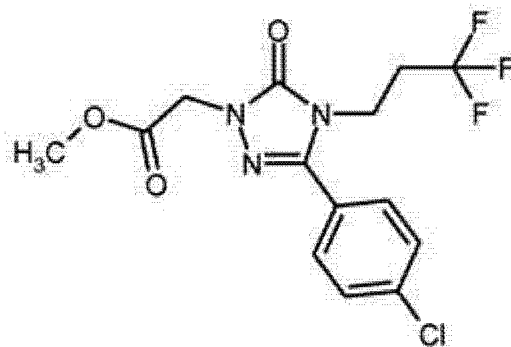
在室温下,将 5.0 g (13.12 mmol) 得自实施例 8A 的化合物与 1.93 g (15.8 mmol) 4-*N,N*-二甲氨基吡啶一起放入 70 ml 吡啶中,分次加入 5.54 ml (32.92 mmol) 三氟甲烷磺酸酐,并搅拌 18 h。为了进行后处理,加入 5 ml 1 N 盐酸,并在旋转蒸发器上除去吡啶。将残余物溶解于 50 ml 乙酸乙酯中,并用 25 ml 水洗涤。将水相用每次 25 ml 的乙酸乙酯回萃 2 次。合并的有机相经硫酸钠干燥,过滤,并在真空中浓缩。通过色谱法在硅胶上纯化粗产物(洗脱液:环己烷/乙酸乙酯 10:1,然后 4:1)。得到 3.50 g (理论值的 73%) 标题化合物。

[0164] LC/MS [方法 4]: $R_t = 1.14 \text{ min}$; $m/z = 362 \text{ (M+H)}^+$

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): $\delta = 7.68 \text{ (s, 4H)}$, 7.18 (d, 1H) , 6.85 (dd, 1H) , 4.78 (s, 2H) , 3.72 (s, 3H) 。

[0165] 实施例 10A

[3-(4-氯苯基)-5-氧代-4-(3,3,3-三氟丙基)-4,5-二氢-1*H*-1,2,4-三唑-1-基] 乙酸甲酯



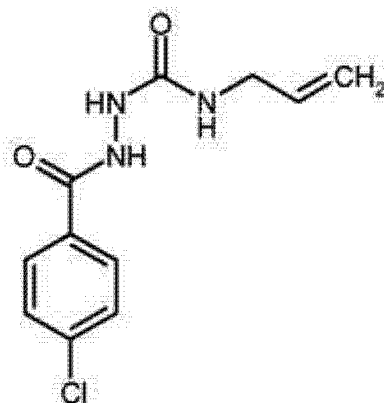
将 1.3 g (3.59 mmol) 得自实施例 9A 的化合物和 150 mg 碳载铂 (5%) 溶解于 150 ml 甲醇中,并在常压下氢化 18 h。为了进行后处理,通过硅藻土滤出催化剂,并在旋转蒸发器上浓缩滤液。在高真空下干燥残余物之后,得到 1.26 g (理论值的 89%) 标题化合物,纯度为 92%。

[0166] LC/MS [方法 4]: $R_t = 1.00 \text{ min}$; $m/z = 364 \text{ (M+H)}^+$

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): $\delta = 2.55\text{--}2.68 \text{ (m, 2H)}$, 3.69 (s, 3H) , 4.01 (t, 2H) , 4.70 (s, 2H) , $7.61\text{--}7.72 \text{ (m, 4H)}$ 。

[0167] 实施例 11A

2-[(4-氯苯基)羰基]-*N*-(丙-2-烯-1-基)肼羧酰胺



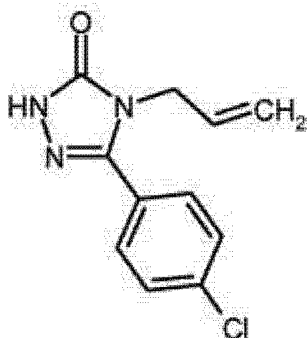
在 50℃, 将 5.00 g (29.3 mmol) 4-氯苯甲酰肼悬浮于 150 ml 干燥的 THF 中。然后滴加溶解于 110 ml 干燥的 THF 中的 2.63 ml (29.9 mmol) 异氰酸烯丙酯。最初, 所有原料溶解, 然后析出细微的沉淀物。将所述混合物在 50℃ 搅拌 2 h。冷却至室温以后, 加入乙醚。抽滤无色固体, 用乙醚洗涤, 并在高真空下干燥。得到 7.42 g (理论值的 100%) 目标化合物。

[0168] LC/MS [方法 5]: $R_t = 1.51 \text{ min}$; MS [ESIpos]: $m/z = 254 \text{ (M+H)}^+$

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): $\delta = 3.60\text{--}3.70 \text{ (m, 2H)}$, 5.01 (dd, 1H), 5.14 (dd, 1H), 5.72–5.86 (m, 1H), 6.70 (s, 1H), 7.56 (d, 2H), 7.85–7.95 (m, 3H), 10.21 (s, 1H)。

[0169] 实施例 12A

5-(4-氯苯基)-4-(丙-2-烯-1-基)-2,4-二氢-3H-1,2,4-三唑-3-酮



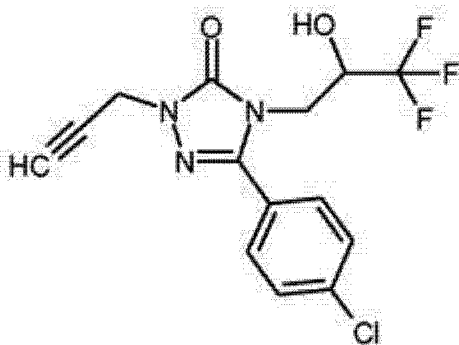
将 26.8 g (106 mmol) 得自实施例 11A 的 2-[(4-氯苯基)羰基]-N-(丙-2-烯-1-基)肼羧酰胺悬浮于 210 ml 3 M 氢氧化钠水溶液中, 并在回流下加热 20 h。冷却后, 使用半浓缩的盐酸, 将 pH 调至 10。抽滤沉淀的无色固体, 用水洗涤至中性, 然后在甲醇中搅拌。通过过滤, 除去所述混合物中的不溶性的组分, 在旋转蒸发器上在减压下蒸发浓缩滤液, 并在高真空下干燥残余物。这样得到 21.5 g (理论值的 86.4%) 标题化合物, 为无色固体。

[0170] LC/MS [方法 5]: $R_t = 1.79 \text{ min}$; MS [ESIpos]: $m/z = 236 \text{ (M+H)}^+$

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): $\delta = 4.30\text{--}4.35 \text{ (m, 2H)}$, 4.91 (dd, 1H), 5.11 (dd, 1H), 5.76–5.90 (m, 1H), 7.58 (d, 2H), 7.65 (d, 2H), 12.05 (s, 1H)。

[0171] 实施例 13A

5-(4-氯苯基)-2-(丙-2-炔-1-基)-4-(3,3,3-三氟-2-羟基丙基)-2,4-二氢-3H-1,2,4-三唑-3-酮



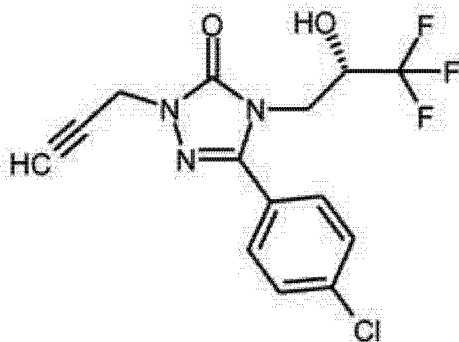
将 300 mg (0.98 mmol) 得自实施例 4A 的化合物溶解于 10 ml 乙腈中, 并加入 122 mg (1.02 mmol) 3-溴-1-丙炔和 270 mg (1.95 mmol) 碳酸钾。将所述混合物回流加热 1 h。为了进行后处理, 将所述反应混合物冷却至室温, 并加入约 10 ml 水。用每次 15 ml 乙酸乙酯萃取所述混合物 2 次。合并的有机相经硫酸钠干燥, 过滤, 并在真空中浓缩。通过色谱法 [方法 19] 纯化粗产物。得到 166 mg (理论值的 49%) 目标化合物。

[0172] LC/MS [方法 4]: $R_t = 0.97 \text{ min}$; $m/z = 346 (M+H)^+$

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): $\delta = 2.38$ (t, 1H), 3.94-4.09 (m, 1H), 4.43-4.54 (m, 1H), 4.68 (d, 2H), 4.73-4.78 (m, 1H), 7.50 (d, 2H), 7.57 (d, 2H)。

[0173] 实施例 14A

5-(4-氯苯基)-2-(丙-2-炔-1-基)-4-[(2S)-3,3,3-三氟-2-羟基丙基]-2,4-二氢-3H-1,2,4-三唑-3-酮



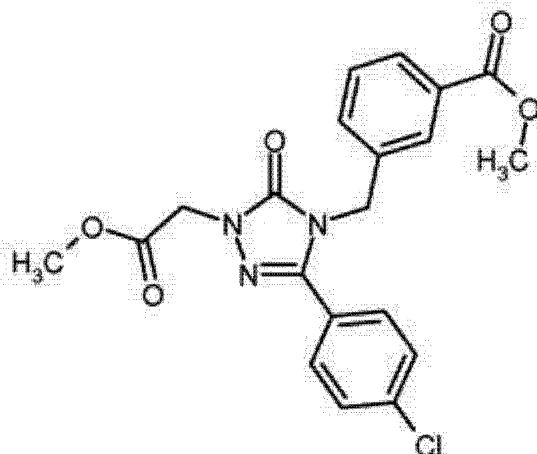
将 1110 mg (3.61 mmol) 得自实施例 5A 的化合物溶解于 30 ml 乙腈中, 并加入 451 mg (3.79 mmol) 3-溴-1-丙炔和 2.35 g (7.22 mmol) 碳酸铯。将所述混合物在回流下加热 1 h。为了进行后处理, 将所述反应混合物冷却至室温, 并加入约 30 ml 水。用每次 30 ml 的乙酸乙酯萃取所述混合物 2 次。合并的有机相经硫酸钠干燥, 过滤, 并在真空中浓缩。通过色谱法在硅胶上纯化粗产物 (洗脱液: 环己烷 / 乙酸乙酯 10:1, 然后 3:1)。得到 203 mg (理论值的 16%) 标题化合物。

[0174] LC/MS [方法 3]: $R_t = 1.11 \text{ min}$; $m/z = 346 (M+H)^+$

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): $\delta = 2.38$ (t, 1H), 3.94-4.09 (m, 1H), 4.43-4.54 (m, 1H), 4.68 (d, 2H), 4.73-4.78 (m, 1H), 7.50 (d, 2H), 7.57 (d, 2H)。

[0175] 实施例 15A

3-{[3-(4-氯苯基)-1-(2-甲氧基-2-氧代乙基)-5-氧代-1,5-二氢-4H-1,2,4-三唑-4-基]甲基}苯甲酸甲酯



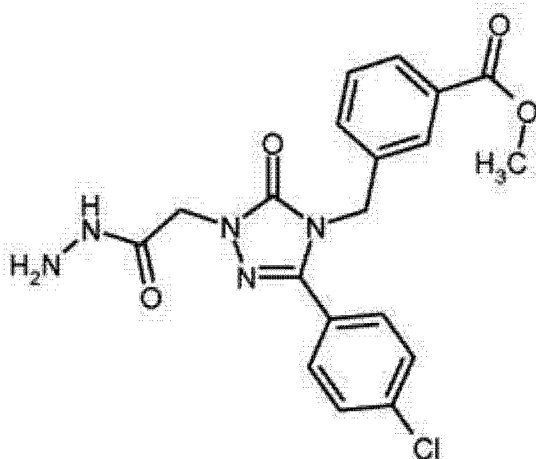
将 200 mg (0.75 mmol) [3-(4-氯苯基)-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]乙酸甲酯 [根据 WO 2007/134862 实施例 222A 制备] 悬浮于 7.5 ml 丙酮中, 加入 365 mg (1.12 mmol) 碳酸铯和 223 mg (0.97 mmol) 3-溴甲基苯甲酸甲酯, 并将所述混合物加热 1 h 至沸腾。冷却后, 通过 Extrelut 过滤所述混合物, 并用丙酮冲洗。在真空中浓缩滤液, 并通过色谱法在硅胶上 (洗脱液: 环己烷 / 乙酸乙酯 4:1 → 1:1) 纯化残余物。得到目标化合物, 为无色泡沫 (165 mg, 理论值的 53%)。

[0176] MS [DCI]: $m/z = 433 (M+NH_4)^+$, $416 (M+H)^+$

^1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 3.71$ (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 4.75 (s, 2H), 5.08 (s, 2H), 7.32 (d, 1H), 7.46 (t, 1H), 7.55 (s, 4H), 7.66 (s, 1H), 7.82 (d, 1H)。

[0177] 实施例 16A

3-([3-(4-氯苯基)-1-(2-胍基-2-氧代乙基)-5-氧代-1,5-二氢-4H-1,2,4-三唑-4-基]甲基)苯甲酸甲酯



将 172 mg (0.41 mmol) 得自实施例 15A 的化合物悬浮于 1 ml 乙醇中, 并加入 40 μ l (0.83 mmol) 水合肼。将所述混合物在回流下加热 4 h, 然后在室温静置 18 h。在旋转蒸发器上在减压下浓缩反应物, 并在高真空下干燥残余物。这样得到 161 mg (理论值的 94%) 目标化合物, 为无色固体。

[0178] MS [DCI]: $m/z = 433 (M+NH_4)^+$, $416 (M+H)^+$

^1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 3.82$ (s, 3H), 4.31 (d, 2H), 4.43 (s, 2H),

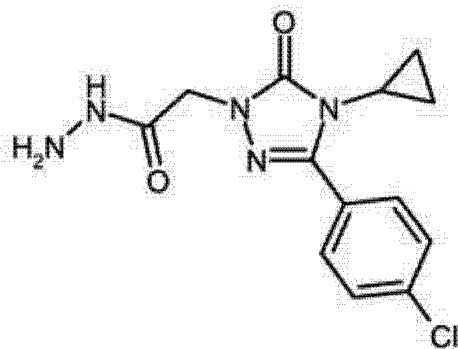
5.05 (s, 2H), 7.37 (d, 1H), 7.42-7.57 (m, 5H), 7.71 (s, 1H), 7.83 (d, 1H), 9.30 (t, 1H)。

[0179] 以类似的方式得到下述化合物：

实施例	名称	结构	原料	分析数据
17A	2-[3-(4-氯苯基)-4-(4-甲氧基苄基)-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]乙酰肼		WO 2007/134862 实施例 78A	LC/MS [方法 5]: $R_t = 1.88$ min : MS [ESIpos]: $m/z = 388 (M+H)^+$
18A	2-[3-(4-氯苯基)-5-氧代-4-(3,3,3-三氟-2-羟基丙基)-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]乙酰肼		实施例 6A	LC/MS [方法 5]: $R_t = 1.83$ min : MS [ESIpos]: $m/z = 380 (M+Na)^+$
19A	2-[3-(4-氯苯基)-5-氧代-4-[(2S)-3,3,3-三氟-2-羟基丙基]-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]乙酰肼 (对映异构体 I)		实施例 7A	$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 3.33$ (br. s, 2H), 3.77-3.86 (m, 1H), 3.91-3.99 (m, 1H), 4.33-4.43 (m, 2H), 6.93 (br. s, 1H), 7.61-7.66 (m, 2H), 7.72-7.79 (m, 2H), 9.21-9.30 (br. s, 1H).
20A	2-[3-(4-氯苯基)-5-氧代-4-[(2R)-3,3,3-三氟-2-羟基丙基]-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]乙酰肼 (对映异构体 II)		实施例 8A	LC/MS [方法 3]: $R_t = 0.90$ min : MS [ESIpos]: $m/z = 380 (M+H)^+$

[0180] 实施例 21A

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



将 50 mg (0.17 mmol) [3-(4-氯苯基)-4-环丙基-5-氧代-4,5-二氢-1*H*-1,2,4-三唑-1-基] 醋酸 [根据 WO 2007/134862 实施例 88A 制备] 溶解于 0.4 ml 甲醇中,并用 0.6 ml 甲苯稀释,然后滴加 128 μ l (0.26 mmol) 三甲基甲硅烷基重氮甲烷溶液 (2 M 在己烷中),直到保持浅黄色。将所述反应物料搅拌 1 h,然后浓缩至干燥。将残余物溶解于 1 ml 乙醇中,加入 43 mg (0.85 mmol) 水合肼,并在回流下搅拌 2.5 h。冷却后,在真空中浓缩溶液,并在高真空中干燥残余物。这样得到 54 mg (理论值的 96%) 标题化合物,纯度为 93%,为无色固体。

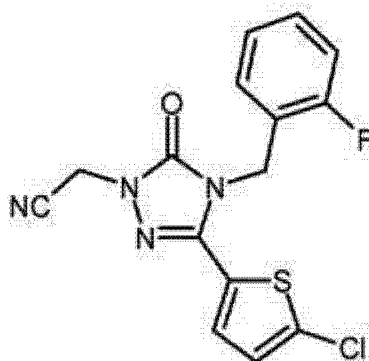
[0181] LC/MS [方法 5]: $R_t = 1.65$ min; MS [ESIpos]: $m/z = 308$ (M+H)⁺。

[0182] 以类似的方式,得到下述 2 种化合物:

实施例	名称	结构	原料	分析数据
22A	2-[3-(5-氯噻吩-2-基)-4-(2-氟苄基)-5-氧代-4,5-二氢-1 <i>H</i> -1,2,4-三唑-1-基] 乙酰胺		WO 2007/134862 实施例 154A	LC/MS [方法 7]: $R_t = 1.73$ min; MS [ESIpos]: $m/z = 382$ (M+H) ⁺
23A	2-[3-(4-氯苯基)-5-氧代-4-(3,3,3-三氟丙基)-4,5-二氢-1 <i>H</i> -1,2,4-三唑-1-基] 乙酰胺		10A	LC/MS [方法 6]: $R_t = 1.75$ min; MS [ESIpos]: $m/z = 384$ (M+H) ⁺

[0183] 实施例 24A

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



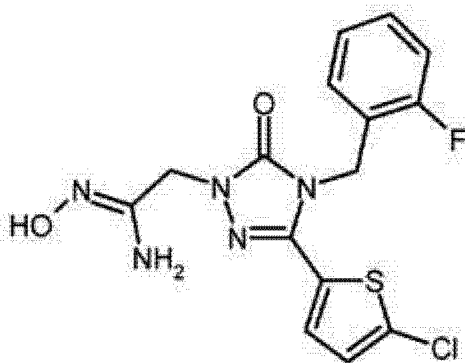
在 100℃ 的油浴温度下,将 250 mg (0.81 mmol) 5-(5-氯-2-噻吩基)-4-(2-氟苄基)-2,4-二氢-3H-1,2,4-三唑-3-酮 [根据 WO 2007/134862 实施例 154A 制备]、67 μl (0.97 mmol) 溴乙腈和 223 mg (1.61 mmol) 碳酸钾的混合物在 8 ml 干燥的 DMF 中搅拌 1 h。冷却后,通过硅藻土过滤所述混合物,在减压下浓缩滤液,并在 MTBE 和水之间分配残余物。依次用 10 ml 水和 10 ml 饱和氯化钠溶液洗涤有机相,经硫酸钠干燥,过滤,并在真空中浓缩。通过色谱法在硅胶上纯化残余物(洗脱液:环己烷/乙酸乙酯 4:1)。得到 258 mg (理论值的 92%) 目标化合物,为微黄色固体。

[0184] MS [DCI]: $m/z = 366$ ($M+NH_4$)⁺, 349 ($M+H$)⁺

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 4.81$ (s, 2H), 5.11 (s, 2H), 6.87 (d, 1H), 6.97 (s, 1H), 7.05–7.16 (m, 3H), 7.28–7.36 (m, 1H)。

[0185] 实施例 25A

(1Z)-2-[3-(5-氯噻吩-2-基)-4-(2-氟苄基)-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]-N'-羟基乙脒



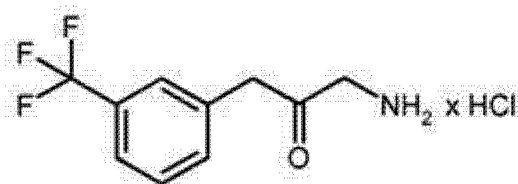
将 250 mg (0.66 mmol) 得自实施例 24A 的化合物和 92 mg (1.32 mmol) 盐酸羟胺悬浮于 3.3 ml 乙醇中,并加热至沸腾。将 193 μl (1.39 mmol) 三乙胺加入该热溶液中,并在回流下继续加热 1 h。在反应物料冷却时,结晶析出无色固体;吸滤该固体,并用少量乙醇洗涤。这样得到 174 mg (理论值的 69%) 目标化合物,为无色固体。在旋转蒸发器上在减压下蒸发浓缩母液,并在水和乙酸乙酯之间分配残余物。依次用 10 ml 水和 10 ml 饱和氯化钠溶液洗涤有机相,经硫酸钠干燥,过滤,并在真空中浓缩。这样得到另外 69 mg (理论值的 24%) 目标化合物,纯度为 87%,为微黄色固体。

[0186] MS [ESIpos]: $m/z = 382$ ($M+H$)⁺

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 4.36$ (s, 2H), 5.11 (s, 2H), 5.46 (s, 2H), 7.04–7.12 (m, 1H), 7.12–7.28 (m, 4H), 7.30–7.41 (m, 1H), 9.27 (s, 1H)。

[0187] 实施例 26A

1-氨基-3-[3-(三氟甲基)苯基]丙酮-氯化氢



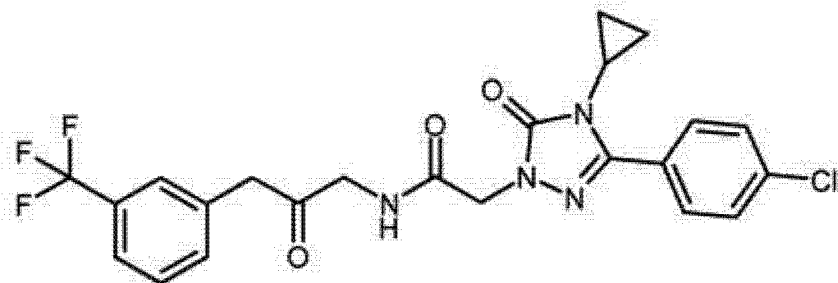
在氩下和在冰冷却下,将 1.13 g (11.8 mmol) 二甲酰基酰胺钠盐分批加入 2.67 g (11.2 mmol) 1-氯-3-[3-(三氟甲基)苯基]丙烷-2-酮在 11 ml DMF 中的溶液中。将所述混合物在冰浴中搅拌 1 h,然后在室温过夜。然后用 25 ml 乙酸乙酯稀释所述混合物,并依次用各 15 ml 的 0.5 N 盐酸、水、饱和碳酸氢钠溶液洗涤,再用水洗涤 1 次。有机相经硫酸钠干燥,过滤,并在真空中浓缩。在短硅胶柱上预纯化(洗脱液:二氯甲烷/乙醇 95:5)深色油状残余物。如此得到 2.0 g 深褐色固体。将其溶解于 25 ml 7 N 的氯化氢在异丙醇中的溶液中,并搅拌过夜。在旋转蒸发器上在减压下除去溶剂,将残余物溶解于约 15 ml 甲醇中。将 100 ml 乙醚搅拌进该溶液中,并通过过滤分离沉淀的固体。用约 10 ml 二异丙醚洗涤滤饼,并在高真空下干燥。如此得到 0.79 g (理论值的 28%) 目标化合物,为褐色固体。

[0188] LC/MS [方法 8]: $R_t = 2.30$ min; MS [ESIpos]: $m/z = 218$ (M-HCl)⁺

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 4.00$ -4.11 (m, 4H), 7.49-7.70 (m, 4H), 8.17 (br. d, 1H)。

[0189] 实施例 27A

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



将 391 mg (2.90 mmol) HOBt 和 513 mg (2.67 mmol) EDC 加入 654 mg (2.23 mmol) [3-(4-氯苯基)-4-环丙基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]醋酸[根据 WO 2007/134862 实施例 88A 制备]和 650 mg (2.56 mmol) 得自实施例 26A 的化合物在 4.4 ml 干燥的 DMF 中的溶液中。然后加入 465 μ l (2.67 mmol) *N,N*-二异丙基乙胺,并将所述反应物料搅拌过夜。为了进行后处理,用 20 ml 乙酸乙酯稀释,并用每次 15 ml 水萃取 2 次。有机相经硫酸钠干燥,过滤,并在真空中浓缩。从乙腈中重结晶剩余的残余物。得到 610 mg (理论值的 56%) 目标化合物,为非常精细的无色晶体。浓缩的母液的二次结晶,产生另外 84 mg (理论值的 8%) 微黄色晶体形式的目标化合物。

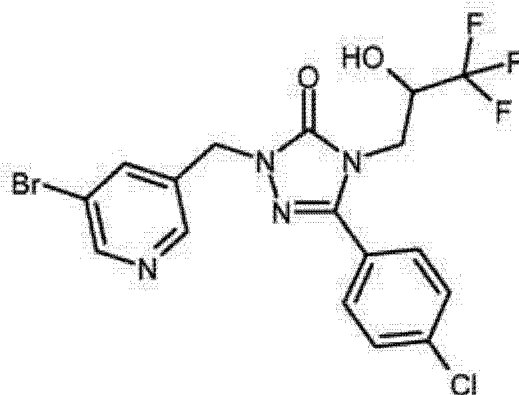
[0190] MS [ESIpos]: $m/z = 493$ (M+H)⁺

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 0.73$ -0.83 (m, 2H), 0.97-1.09 (m, 2H), 2.94-3.04 (m, 1H), 3.80 (s, 2H), 4.25 (d, 2H), 4.53 (s, 2H), 6.91-7.02 (m,

1H), 7.39 (d, 1H), 7.43–7.51 (m, 4H), 7.57 (d, 1H), 7.71 (d, 2H)。

[0191] 实施例 28A

2-[(5-溴吡啶-3-基)甲基]-5-(4-氯苯基)-4-(3,3,3-三氟-2-羟基丙基)-2,4-二氢-3H-1,2,4-三唑-3-酮

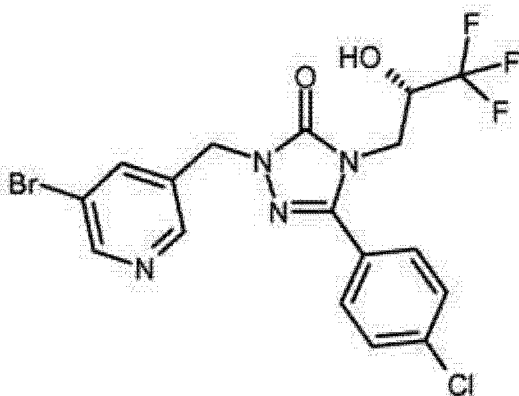


将 300 mg (0.98 mmol) 得自实施例 4A 的化合物和 953 mg (2.93 mmol) 碳酸铯溶解于 4 ml DMF 中, 并加入 261 mg (1.10 mmol) 3-溴-5-(氯代甲基)吡啶-氯化氢。先将所述混合物在 40°C 搅拌 20 h, 然后在 70°C 搅拌 24 h。为了使反应完全, 然后加入另外 130 mg (0.55 mmol) 3-溴-5-(氯代甲基)吡啶-氯化氢和 450 mg (1.38 mmol) 碳酸铯, 并将所述反应物料在 70°C 搅拌另外 20 h。冷却至室温以后, 将 10 ml 水加入该混合物中, 并用每次 10 ml 乙酸乙酯萃取 3 次。合并的有机相经硫酸镁干燥, 过滤, 并在真空中浓缩。通过制备型 HPLC [方法 19], 纯化粗产物。得到 263 mg (理论值的 56%) 目标化合物。

[0192] LC/MS [方法 4]: $R_t = 1.07$ min; MS [ESIpos]: $m/z = 477$ 和 479 ($M+H$)⁺。

[0193] 实施例 29A

2-[(5-溴吡啶-3-基)甲基]-5-(4-氯苯基)-4-[(2S)-3,3,3-三氟-2-羟基丙基]-2,4-二氢-3H-1,2,4-三唑-3-酮

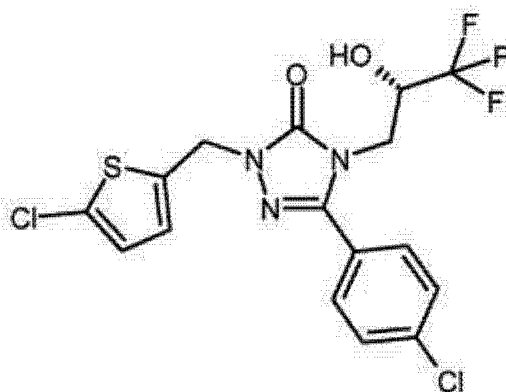


将 171 mg (0.56 mmol) 得自实施例 5A 的化合物和 543 mg (1.67 mmol) 碳酸铯溶解于 11 ml 乙腈中, 并加入 135 mg (0.56 mmol) 3-溴-5-(氯代甲基)吡啶-氯化氢。将所述混合物在 65°C 搅拌 5 h。冷却至室温以后, 将 10 ml 水加入所述混合物, 并用每次 10 ml 乙酸乙酯萃取 3 次。合并的有机相经硫酸钠干燥, 过滤, 并在真空中浓缩。通过制备型 HPLC [方法 19], 纯化粗产物。得到 102 mg (理论值的 38%) 目标化合物。

[0194] LC/MS [方法 4]: $R_t = 1.05$ min; MS [ESIpos]: $m/z = 477$ 和 479 ($M+H$)⁺。

[0195] 实施例 30A

5-(4-氯苯基)-2-[(5-氯-2-噻吩基)甲基]-4-[(2*S*)-3,3,3-三氟-2-羟基丙基]-2,4-二氢-3*H*-1,2,4-三唑-3-酮

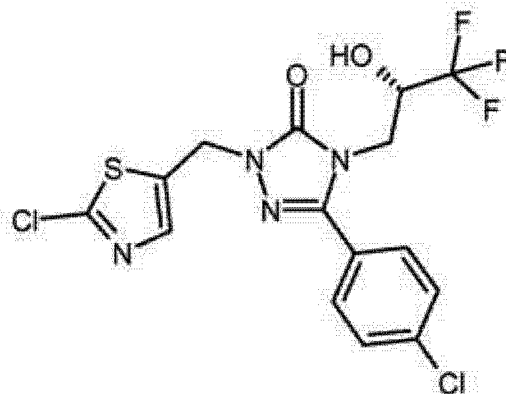


将 119 mg (0.39 mmol) 得自实施例 5A 的化合物和 107 mg (0.77 mmol) 碳酸钾溶解于 5 ml 乙腈中, 并加入 65 mg (0.39 mmol) 2-氯-5-(氯代甲基)噻吩。将所述混合物在回流下搅拌 2 h。冷却至室温以后, 将 10 ml 水加入该混合物中, 并用每次 10 ml 乙酸乙酯萃取所述混合物 3 次。用 10 ml 饱和氯化钠溶液洗涤合并的有机相, 经硫酸钠干燥, 过滤, 并在真空中浓缩。通过色谱法在硅胶上 (洗脱液: 环己烷 / 乙酸乙酯 10:1 → 8:1 → 5:1 → 1:1), 纯化粗产物。得到 114 mg (理论值的 65%) 目标化合物。

[0196] LC/MS [方法 4]: $R_t = 1.20 \text{ min}$; MS [ESIpos]: $m/z = 438$ 和 440 (M+H)^+ 。

[0197] 实施例 31A

5-(4-氯苯基)-2-[(2-氯-1,3-噻唑-5-基)甲基]-4-[(2*S*)-3,3,3-三氟-2-羟基丙基]-2,4-二氢-3*H*-1,2,4-三唑-3-酮

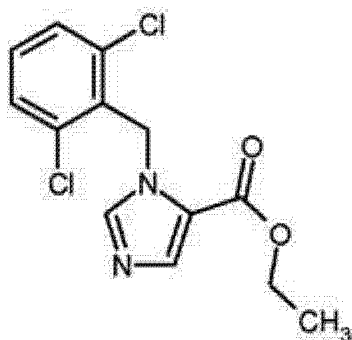


将 500 mg (1.63 mmol) 得自实施例 5A 的化合物和 449 mg (3.25 mmol) 碳酸钾溶解于 4 ml 乙腈中, 并加入 287 mg (1.71 mmol) 2-氯-5-(氯代甲基)-1,3-噻唑。将所述混合物在 80°C 搅拌 1.5 h。冷却至室温以后, 将 10 ml 水加入该混合物中, 并用每次 10 ml 乙酸乙酯萃取所述混合物 3 次。用 10 ml 饱和氯化钠溶液洗涤合并的有机相, 经硫酸钠干燥, 过滤, 并在真空中浓缩。通过色谱法在硅胶上 (洗脱液: 环己烷 / 乙酸乙酯 7:1, 然后 1:1), 纯化粗产物。得到 619 mg (理论值的 87%) 目标化合物。

[0198] LC/MS [方法 3]: $R_t = 1.24 \text{ min}$; MS [ESIpos]: $m/z = 439$ 和 441 (M+H)^+ 。

[0199] 实施例 32A

1-(2,6-二氯苄基)-1*H*-咪唑-5-甲酸乙酯



将 258 mg (1.84 mmol) 1*H*-咪唑-4-甲酸乙酯与 486 mg (2.03 mmol) 2,6-二氯苄基溴一起溶解于 7 ml DMF 中,并加入 720 mg (2.21 mmol) 碳酸铯。将所述混合物在 80℃ 搅拌 16 h。冷却至室温以后,将 10 ml 水加入该混合物中,并用每次 10 ml 乙酸乙酯萃取所述混合物 2 次。合并的有机相经硫酸钠干燥,并在旋转蒸发器上除去溶剂。通过色谱法 [方法 19] 纯化粗产物。得到 220 mg (理论值的 40%) 目标化合物。

[0200] LC/MS [方法 3]: $R_t = 1.03 \text{ min}$; MS [ESIpos]: $m/z = 299$ 和 301 (M+H)^+

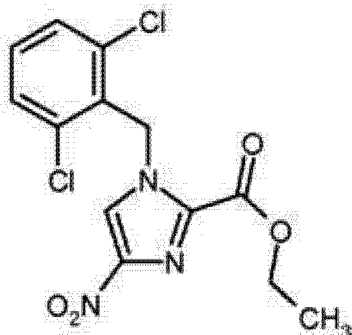
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.37 \text{ (t, 3H)}$, 4.34 (q, 2H) , 5.44 (s, 2H) , $7.27\text{--}7.33 \text{ (m, 1H)}$, $7.37\text{--}7.43 \text{ (m, 2H)}$, 7.68 (d, 2H) 。

[0201] 另外的级分中得到 110 mg (理论值的 20%) 位置异构体 1-(2,6-二氯苄基)-1*H*-咪唑-4-甲酸乙酯:

LC/MS [方法 3]: $R_t = 1.12 \text{ min}$; MS [ESIpos]: $m/z = 299$ 和 301 (M+H)^+ 。

[0202] 实施例 33A

1-(2,6-二氯苄基)-4-硝基-1*H*-咪唑-2-甲酸乙酯



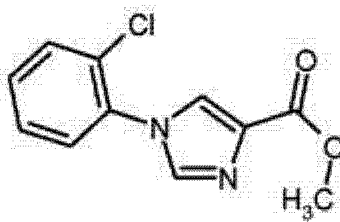
将 1000 mg (5.4 mmol) 4-硝基-1*H*-咪唑-2-甲酸乙酯与 1426 mg (5.94 mmol) 2,6-二氯苄基溴一起溶解于 37 ml DMF 中,并加入 2112 mg (6.48 mmol) 碳酸铯。将所述混合物在 75℃ 搅拌 4 h。冷却至室温以后,将所述混合物加入 100 ml 冰水中。滤出沉淀的产物,并用水洗涤。在高真空下干燥浅褐色固体。得到 1500 mg (理论值的 81%) 目标化合物。

[0203] LC/MS [方法 1]: $R_t = 2.05 \text{ min}$; MS [ESIpos]: $m/z = 344$ 和 346 (M+H)^+

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): $\delta = 1.35 \text{ (t, 3H)}$, 4.41 (q, 2H) , 5.96 (s, 2H) , 7.53 (dd, 1H) , $7.59\text{--}7.64 \text{ (m, 2H)}$, 7.96 (s, 1H) 。

[0204] 实施例 34A

1-(2-氯苄基)-1*H*-咪唑-4-甲酸甲酯



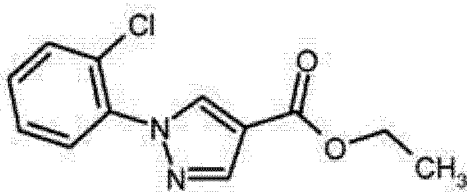
将 200 mg (1.59 mmol) 1*H*-咪唑-4-甲酸甲酯、496 mg (3.17 mmol) 2-氯苯基硼酸、100 mg 3Å 分子筛和 432 mg (2.28 mmol) 乙酸铜 (II) 预先放入 2 ml 二氯甲烷中,并加入 256μl (3.17 mmol) 吡啶。将所述混合物在室温搅拌 20 h。为了进行后处理,通过少量硅藻土过滤所述混合物,用约 15 ml 乙酸乙酯冲洗滤渣,并用 5 ml 水洗涤合并的滤液。有机相经硫酸钠干燥,过滤,并在真空中浓缩。通过色谱法在硅胶上(洗脱液:环己烷/乙酸乙酯 3:1 → 1:1 → 1:3),纯化粗产物。得到 55 mg (理论值的 13%) 目标化合物。

[0205] LC/MS [方法 3]: $R_t = 0.90$ min; MS [ESIpos]: $m/z = 237$ (M+H)⁺

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): $\delta = 3.79$ (s, 3H), 7.53–7.58 (m, 2H), 7.64 (dd, 1H), 7.70–7.77 (m, 1H), 8.05 (d, 1H), 8.20 (d, 1H)。

[0206] 实施例 35A

1-(2-氯苯基)-1*H*-吡唑-4-甲酸乙酯

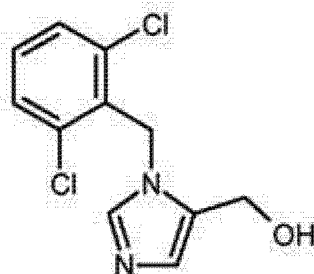


将 400 mg (2.85 mmol) 1*H*-吡唑-4-甲酸乙酯、893 mg (5.71 mmol) 2-氯苯基硼酸、100 mg 3Å 分子筛和 778 mg (4.28 mmol) 乙酸铜 (II) 预先放入 2 ml 二氯甲烷中,并加入 461μl (5.71 mmol) 吡啶。将所述混合物在室温搅拌 20 h。为了进行后处理,通过少量硅藻土过滤所述混合物,用约 10 ml 二氯甲烷冲洗滤渣,并在真空中浓缩合并的滤液。通过色谱法在硅胶上(洗脱液:环己烷/乙酸乙酯 10:1,然后 5:1),纯化粗产物。得到 71 mg (理论值的 10%) 目标化合物。

[0207] LC/MS [方法 3]: $R_t = 1.15$ min; MS [ESIpos]: $m/z = 251$ (M+H)⁺。

[0208] 实施例 36A

[1-(2,6-二氯苄基)-1*H*-咪唑-5-基] 甲醇



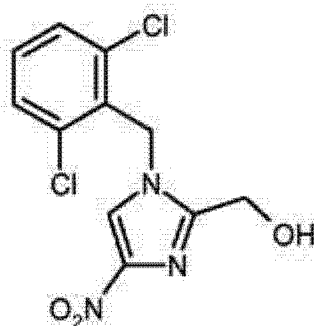
将 220 mg (0.74 mmol) 得自实施例 32A 的化合物溶解于 3 ml THF 中,并在 0°C 滴加 0.74 ml (0.74 mmol) 氢化铝锂在 THF 中的 1 M 溶液。将所述混合物在室温搅拌 1 h。为了进行后处理,在冰冷却下加入 5 ml 饱和酒石酸钾钠溶液,用 10 ml 乙酸乙酯稀释所述混合物,并滤出沉淀的固体。通过色谱法[方法 19]纯化粗产物。得到 188 mg (理论值的 99%)

目标化合物。

[0209] LC/MS [方法 3]: $R_t = 0.51 \text{ min}$; MS [ESIpos]: $m/z = 257$ 和 $259 (M+H)^+$ 。

[0210] 实施例 37A

[1-(2,6-二氯苄基)-4-硝基-1H-咪唑-2-基] 甲醇

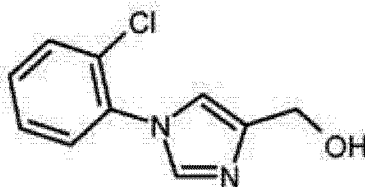


将 1200 mg (3.5 mmol) 得自实施例 33A 的化合物与 15 mg (0.35 mmol) 氯化锂一起溶解于 53 ml 1,2-二甲氧基乙烷中,并在 0°C 加入 198 mg (5.23 mmol) 硼氢化钠。将所述混合物在室温搅拌 1 h。为了进行后处理,在冰冷却下加入 25 ml 饱和酒石酸钾钠溶液,并用 50 ml 乙酸乙酯萃取所述混合物。有机相经硫酸钠干燥,过滤,并在真空中浓缩。通过色谱法在硅胶上(洗脱液:乙酸乙酯/环己烷 1:1),纯化粗产物。得到 800 mg (理论值的 76%) 目标化合物。

[0211] LC/MS [方法 5]: $R_t = 1.82 \text{ min}$; MS [ESIpos]: $m/z = 302$ 和 $304 (M+H)^+$ 。

[0212] 实施例 38A

[1-(2-氯苄基)-1H-咪唑-4-基] 甲醇

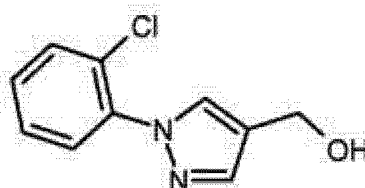


将 50 mg (0.21 mmol) 得自实施例 34A 的化合物溶解于 1 ml THF 中,并在 -10°C 加入 222 μ l (0.22 mmol) 氢化铝锂在 THF 中的 1 N 溶液。然后将所述混合物在 1 小时内加热至室温。为了进行后处理,加入 2 ml 水和 5 ml 饱和酒石酸钾钠溶液,并用每次 10 ml 乙酸乙酯萃取所述混合物 2 次。合并的有机相经硫酸钠干燥,过滤,并在真空中浓缩。得到 34 mg (理论值的 56%) 目标化合物,纯度为 73%。

[0213] LC/MS [方法 3]: $R_t = 0.34 \text{ min}$; MS [ESIpos]: $m/z = 209 (M+H)^+$ 。

[0214] 实施例 39A

[1-(2-氯苄基)-1H-吡唑-4-基] 甲醇



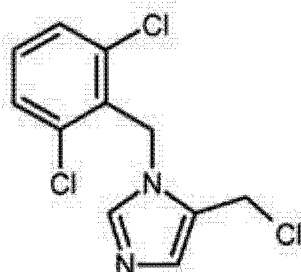
将 80 mg (0.32 mmol) 得自实施例 35A 的化合物溶解于 2 ml THF 中,并在 -10°C 加入 335 μ l (0.34 mmol) 氢化铝锂在 THF 中的 1 N 溶液。然后将所述混合物在 1 小时内加热至

室温。为了进行后处理,加入 2 ml 水和 5 ml 饱和酒石酸钾钠溶液,并用每次 10 ml 乙酸乙酯萃取所述混合物 2 次。合并的有机相经硫酸钠干燥,过滤,并在真空中浓缩。得到 61 mg (理论值的 83%) 目标化合物,纯度为 91%。

[0215] LC/MS [方法 3]: $R_t = 0.76 \text{ min}$; MS [ESIpos]: $m/z = 209 \text{ (M+H)}^+$ 。

[0216] 实施例 40A

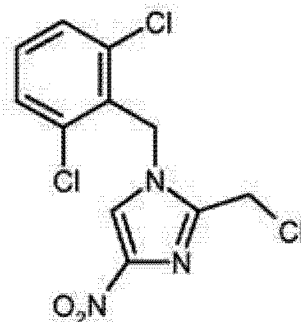
5-(氯代甲基)-1-(2,6-二氯苄基)-1H-咪唑



将 45 mg (0.18 mmol) 得自实施例 36A 的化合物与 27 mg (0.26 mmol) 三乙胺一起溶解于 1 ml 甲苯中,并在室温滴加 25 mg (0.21 mmol) 亚硫酸氯。将所述混合物在室温搅拌 1 h。在真空中,除去所述反应混合物中的所有挥发性组分。得到 48 mg (理论值的 99%) 目标化合物,其不经任何其它纯化地进一步反应。

[0217] 实施例 41A

2-(氯代甲基)-1-(2,6-二氯苄基)-4-硝基-1H-咪唑



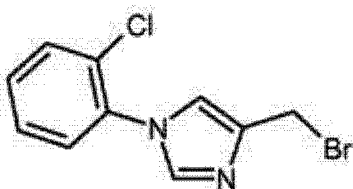
将 210 mg (0.70 mmol) 得自实施例 37A 的化合物溶解于 10 ml 二氯甲烷中,并在 0°C 加入 145 μl (1.04 mmol) 三乙胺和 61 μl (0.83 mmol) 亚硫酸氯。将所述混合物在室温搅拌 24 h。然后加入另外 200 μl (2.72 mmol) 亚硫酸氯,并将所述混合物在回流下搅拌 15 min。在真空中,除去所述反应混合物的所有挥发性组分。得到纯度为 88% 的 200 mg (理论值的 80%) 目标化合物,其不经任何其它纯化地进一步反应。

[0218] LC/MS [方法 3]: $R_t = 1.16 \text{ min}$; MS [ESIpos]: $m/z = 320$ 和 322 (M+H)^+

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): $\delta = 5.03 \text{ (s, 2H)}$, 5.61 (s, 2H) , $7.52\text{--}7.57 \text{ (m, 1H)}$, $7.62\text{--}7.65 \text{ (m, 2H)}$, $7.86\text{--}7.88 \text{ (m, 1H)}$ 。

[0219] 实施例 42A

4-(溴代甲基)-1-(2-氯苄基)-1H-咪唑

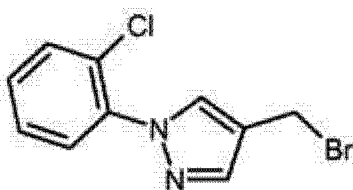


将 48 mg (0.16 mmol) 得自实施例 38A 的化合物和 63 mg (0.24 mmol) 三苯基膦溶解于 1.6 ml THF 中,并在室温加入 80 mg (0.24 mmol) 四溴化碳。然后将所述混合物在室温搅拌 16 h。为了进行后处理,用 20 g 硅藻土过滤所述混合物,用乙酸乙酯冲洗滤渣,并在真空中浓缩滤液。通过色谱法在硅胶上(洗脱液:环己烷/乙酸乙酯 5:1,然后 1:1)纯化残余物。得到 17 mg (理论值的 39%) 目标化合物,其立即用于进一步反应。

[0220] LC/MS [方法 4]: $R_t = 0.34$ min; MS [ESIpos]: $m/z = 209$ (M-Br+OH+H)⁺。

[0221] 实施例 43A

4-(溴代甲基)-1-(2-氯苯基)-1H-吡唑

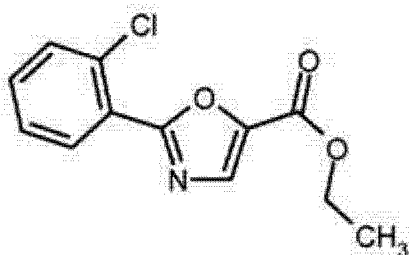


将 61 mg (0.27 mmol) 得自实施例 39A 的化合物和 105 mg (0.40 mmol) 三苯基膦溶解于 1.6 ml THF 中,并在室温加入 132 mg (0.40 mmol) 四溴化碳。然后将所述混合物在室温搅拌 16 h。为了进行后处理,用 20 g 硅藻土过滤所述混合物,用乙酸乙酯冲洗滤渣,并在真空中浓缩滤液。通过色谱法在硅胶上(洗脱液:环己烷/乙酸乙酯 10:1,然后 5:1)纯化残余物。得到 30 mg (理论值的 42%) 目标化合物,其立即用于进一步反应。

[0222] LC/MS [方法 4]: $R_t = 0.67$ min; MS [ESIpos]: $m/z = 209$ (M-Br+OH+H)⁺。

[0223] 实施例 44A

2-(2-氯苯基)-1,3-噁唑-5-甲酸乙酯

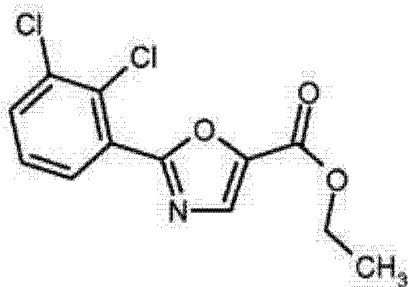


在氩下,将 300 mg (1.71 mmol) 2-溴-1,3-噁唑-5-甲酸乙酯与 422 mg (2.56 mmol) 2-氯苯基硼酸一起溶解于 7 ml 甲苯中,并依次加入 67 mg (0.17 mmol) 2-二环己基膦基-2'-(N,N-二甲氨基)联苯、78 mg (0.085 mmol) 三(二亚苄基丙酮)二钯和 725 mg (3.42 mmol) 磷酸钾。将所述混合物加热至 110°C,并在该温度搅拌 20 h。为了进行后处理,将所述反应混合物冷却至室温,并用 20 ml 乙酸乙酯和 20 ml 水稀释。相分离以后,还用每次 20 ml 乙酸乙酯萃取水相 2 次。合并的有机相经硫酸镁干燥,过滤,并在真空中浓缩。通过制备型 HPLC [方法 19] 纯化残余物。得到 217 mg (理论值的 50%) 目标化合物。

[0224] LC/MS [方法 3]: $R_t = 1.21$ min; MS [ESIpos]: $m/z = 252$ (M+H)⁺。

[0225] 实施例 45A

2-(2,3-二氯苯基)-1,3-噁唑-5-甲酸乙酯

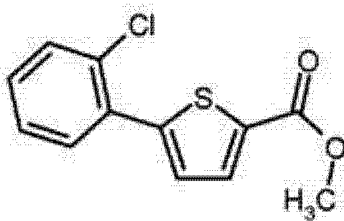


与实施例 44A 中的方法类似地反应 300 mg (1.71 mmol) 2-溴-1,3-噁唑-5-甲酸乙酯。得到 174 mg (理论值的 31%) 目标化合物,纯度为 87%。

[0226] LC/MS [方法 4]: $R_t = 1.19$ min; MS [ESIpos]: $m/z = 286$ 和 288 ($M+H$)⁺。

[0227] 实施例 46A

5-(2-氯苯基)噻吩-2-甲酸甲酯



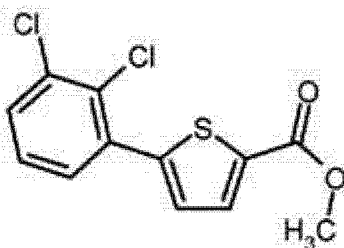
在氩下,将 310 mg (1.40 mmol) 5-溴噻吩-2-甲酸甲酯与 328 mg (2.10 mmol) 2-氯苯基硼酸一起溶解于 10 ml 二噁烷中,并加入 81 mg (0.07 mmol) 四(三苯基膦)钯(0)。将所述混合物加热至 110°C,加入 1.4 ml (2.80 mmol) 2 M 碳酸钠水溶液,并将所述混合物在该温度搅拌 20 h。为了进行后处理,将所述反应混合物冷却至室温,并用 20 ml 乙酸乙酯和 20 ml 水稀释。相分离以后,还用每次 20 ml 乙酸乙酯萃取水相 2 次。合并的有机相经硫酸钠干燥,过滤,并在真空中浓缩。通过色谱法在硅胶上(洗脱液:环己烷/乙酸乙酯 15:1,然后 10:1)纯化残余物。得到 289 mg (理论值的 61%) 目标化合物,纯度为 75%。

[0228] LC/MS [方法 2]: $R_t = 2.58$ min; MS [ESIpos]: $m/z = 253$ ($M+H$)⁺

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 3.85$ (s, 3H), 7.45-7.48 (m, 2H), 7.53 (d, 1H), 7.64 (dd, 1H), 7.73 (dd, 1H), 7.85 (d, 1H)。

[0229] 实施例 47A

5-(2,3-二氯苯基)噻吩-2-甲酸甲酯

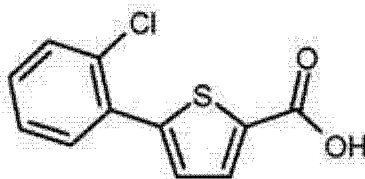


与实施例 46A 中的方法类似地反应 300 mg (1.36 mmol) 5-溴噻吩-2-甲酸甲酯。得到 273 mg (理论值的 58%) 目标化合物,纯度为 83%。

[0230] LC/MS [方法 4]: $R_t = 1.30$ min; MS [ESIpos]: $m/z = 287$ ($M+H$)⁺。

[0231] 实施例 48A

5-(2-氯苯基)噻吩-2-羧酸

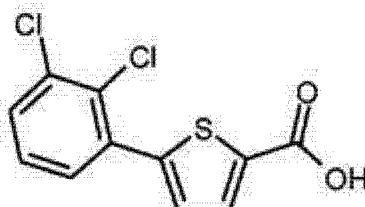


将 289 mg (1.14 mmol) 得自实施例 46A 的化合物溶解于 2 ml THF/ 甲醇 (1:1) 中, 并加入 1.14 ml (2.29 mmol) 2 M 氢氧化钠水溶液。将所述反应混合物在 80°C 搅拌 2 h。冷却至室温以后, 在旋转蒸发器上除去溶剂, 并将残余物溶解于 5 ml 水中, 并用 5 ml 乙酸乙酯洗涤。用 1 N 盐酸酸化水相, 并用每次 5 ml 乙酸乙酯萃取 2 次。合并的有机相经硫酸钠干燥, 过滤, 并在真空中浓缩。得到纯度为 91% 的 218 mg (理论值的 73%) 目标化合物。

[0232] LC/MS [方法 2]: $R_t = 2.16 \text{ min}$; MS [ESIpos]: $m/z = 239 \text{ (M+H)}^+$ 。

[0233] 实施例 49A

5-(2,3-二氯苯基)噻吩-2-羧酸

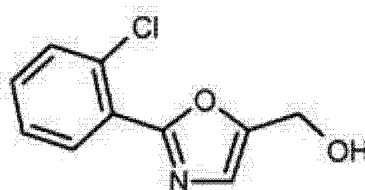


与实施例 48A 中的方法类似地反应 273 mg (0.79 mmol) 得自实施例 47A 的化合物。得到纯度为 92% 的 228 mg (理论值的 97%) 目标化合物。

[0234] LC/MS [方法 4]: $R_t = 1.07 \text{ min}$; MS [ESIpos]: $m/z = 271$ 和 273 (M-H)^- 。

[0235] 实施例 50A

[2-(2-氯苯基)-1,3-噁唑-5-基] 甲醇

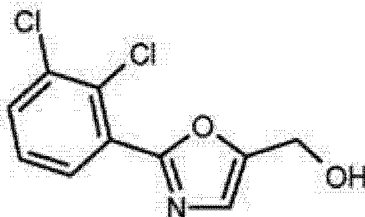


与实施例 39A 中的方法类似地反应 217 mg (0.86 mmol) 得自实施例 44A 的化合物。得到纯度为 89% 的 181 mg (理论值的 89%) 目标化合物。

[0236] LC/MS [方法 4]: $R_t = 0.75 \text{ min}$; MS [ESIpos]: $m/z = 210 \text{ (M+H)}^+$ 。

[0237] 实施例 51A

[2-(2,3-二氯苯基)-1,3-噁唑-5-基] 甲醇

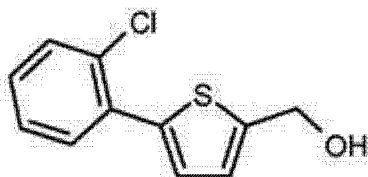


与实施例 39A 中的方法类似地, 反应 186 mg (0.65 mmol) 得自实施例 45A 的化合物。得到纯度为 86% 的 89 mg (理论值的 48%) 目标化合物。

[0238] LC/MS [方法4]: $R_t = 0.87 \text{ min}$; MS [ESIpos]: $m/z = 244$ 和 $246 (M+H)^+$ 。

[0239] 实施例 52A

[5-(2-氯苯基)-2-噻吩基] 甲醇



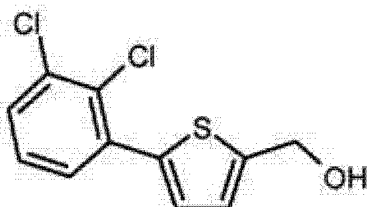
将 350 mg (1.47 mmol) 得自实施例 48A 的化合物溶解于 5 ml THF 中, 将所述混合物冷却至 0°C , 并加入 0.20 ml (1.47 mmol) 三乙胺和 0.21 ml (1.61 mmol) 氯甲酸异丁酯。将所述混合物在 0°C 搅拌 1 h。然后通过赛茨熔块(Seitz-Fritte)将悬浮液过滤进冷却至 0°C 的烧瓶中, 并用约 2 ml THF 冲洗滤渣。然后, 在剧烈搅拌下, 将得到的滤液加入冷却至 0°C 的 166 mg (4.40 mmol) 硼氢化钠在 2 ml 水中的溶液中。1 h 以后, 加入 5 ml 饱和碳酸氢钠溶液, 并将所述混合物加热至室温。用 15 ml 乙酸乙酯萃取所述混合物。依次用各 5 ml 饱和碳酸氢钠溶液和饱和氯化钠溶液洗涤有机相。经硫酸钠干燥以后, 过滤所述混合物, 并在真空中浓缩。通过色谱法在硅胶上(洗脱液: 环己烷/乙酸乙酯 10:1, 然后 5:1)纯化粗产物。得到 252 mg (理论值的 63%) 标题化合物, 纯度为 83%。

[0240] LC/MS [方法3]: $R_t = 1.12 \text{ min}$; MS [ESIpos]: $m/z = 206 (M-H_2O+H)^+$

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): $\delta = 4.66$ (d, 2H), 5.54 (t, 1H), 6.99 (d, 1H), 7.27 (d, 1H), 7.33-7.43 (m, 2H), 7.55-7.62 (m, 2H)。

[0241] 实施例 53A

[5-(2,3-二氯苯基)-2-噻吩基] 甲醇



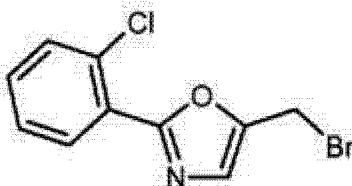
与实施例 52A 中的方法类似地, 反应 268 mg (0.98 mmol) 得自实施例 49A 的化合物。得到纯度为 87% 的 184 mg (理论值的 63%) 目标化合物。

[0242] LC/MS [方法4]: $R_t = 1.10 \text{ min}$; MS [ESIpos]: $m/z = 241$ 和 $243 (M-H_2O+H)^+$

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): $\delta = 4.67$ (d, 2H), 5.58 (t, 1H), 7.01 (d, 1H), 7.29 (d, 1H), 7.39-7.44 (m, 1H), 7.55-7.58 (m, 1H), 7.62-7.66 (m, 1H)。

[0243] 实施例 54A

5-(溴代甲基)-2-(2-氯苯基)-1,3-噁唑



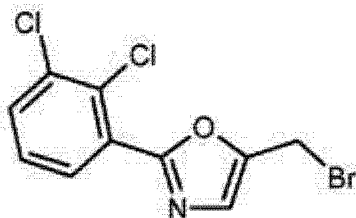
将 181 mg (0.77 mmol) 得自实施例 50A 的化合物和 242 mg (0.92 mmol) 三苯基膦溶解于 4 ml THF 中, 并在室温加入 306 mg (0.92 mmol) 四溴化碳。然后将所述混合物在室

温搅拌 16 h。为了进行后处理,用 20 g 硅藻土过滤所述混合物,用乙酸乙酯冲洗滤渣,并在真空中浓缩滤液。通过制备型 HPLC [方法 19] 纯化残余物。得到 112 mg (理论值的 42%) 纯度为 80% 的目标化合物,其立即进一步反应。

[0244] LC/MS [方法 4]: $R_t = 1.09$ min; MS [ESIpos]: $m/z = 272$ 和 274 ($M+H$)⁺。

[0245] 实施例 55A

5-(溴代甲基)-2-(2,3-二氯苯基)-1,3-噁唑

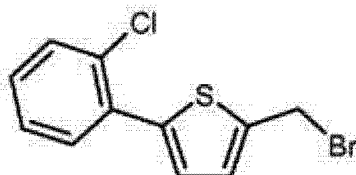


与实施例 54A 中的方法类似地,反应 89 mg (0.31 mmol) 得自实施例 51A 的化合物。得到纯度为 87% 的 50 mg (理论值的 52%) 目标化合物。

[0246] LC/MS [方法 4]: $R_t = 1.15$ min; MS [ESIpos]: $m/z = 308$ ($M+H$)⁺。

[0247] 实施例 56A

2-(溴代甲基)-5-(2-氯苯基)噻吩

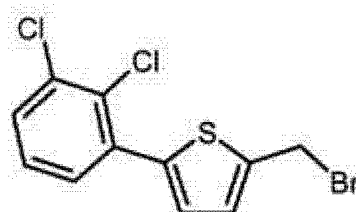


将 200 mg (0.74 mmol) 得自实施例 52A 的化合物和 291 mg (1.11 mmol) 三苯基膦溶解于 8 ml THF 中,并在室温加入 367 mg (1.11 mmol) 四溴化碳。然后将所述混合物在室温搅拌 16 h。为了进行后处理,用 20 g 硅藻土过滤所述混合物,用乙酸乙酯冲洗滤渣,并在真空中浓缩滤液。通过色谱法在硅胶上(洗脱液:环己烷/乙酸乙酯 10:1,然后 5:1)纯化残余物。得到 113 mg 被污染的目标产物(32% 纯的,理论值的 17%) 其立即进一步反应。

[0248] LC/MS [方法 4]: $R_t = 1.37$ min; MS [ESIpos]: $m/z = 207$ ($M-HBr$)⁺。

[0249] 实施例 57A

2-(溴代甲基)-5-(2,3-二氯苯基)噻吩

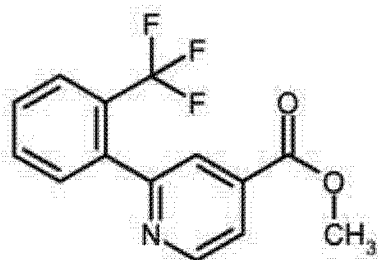


与实施例 56A 中的方法类似地,反应 89 mg (0.31 mmol) 得自实施例 53A 的化合物。得到纯度为 86% 的 70 mg (理论值的 30%) 目标化合物。

[0250] LC/MS [方法 4]: $R_t = 1.08$ min; MS [ESIpos]: $m/z = 241$ 和 243 ($M-HBr$)⁺。

[0251] 实施例 58A

2-[2-(三氟甲基)苯基]异烟酸甲酯

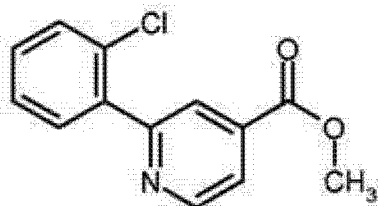


在氩气氛下,将 500 mg (2.31 mmol) 2-溴异烟酸甲酯和 694 mg (3.47 mmol) 2-(三氟甲基)苯基硼酸溶解于 10 ml 甲苯中。然后加入 106 mg (0.12 mmol) 三(二亚苄基丙酮)二钯、91 mg (0.23 mmol) 三叔丁基膦和 982 mg (4.63 mmol) 磷酸钾,并在氩下将所述混合物加热至 110℃持续 20 h。为了进行后处理,在室温用 15 ml 乙酸乙酯和 15 ml 水稀释所述混合物,分离出有机相,并还用每次 15 ml 乙酸乙酯萃取水相 2 次。合并的有机相经硫酸镁干燥,过滤,并在真空中浓缩。通过色谱法在硅胶上(洗脱液:环己烷/乙酸乙酯 20:1,然后 10:1)纯化粗产物。得到 498 mg (理论值的 59%) 目标化合物,纯度为 77%。根据方法 19,进一步纯化具有更低纯度的第二产物级分。得到另外 54 mg (理论值的 8%) 目标化合物。

[0252] LC/MS [方法 2]: $R_t = 2.21 \text{ min}$; MS [ESIpos]: $m/z = 282 \text{ (M+H)}^+$ 。

[0253] 实施例 59A

2-(2-氯苯基)异烟酸甲酯

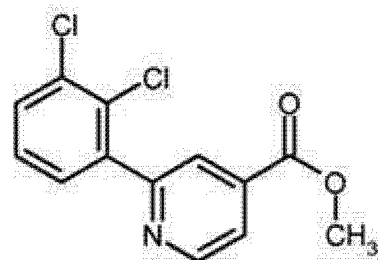


与实施例 58A 中的方法类似地,使 500 mg (2.31 mmol) 2-溴异烟酸甲酯和 597 mg (3.47 mmol) 2-氯苯基硼酸彼此反应。得到 323 mg (理论值的 56%) 目标化合物。

[0254] LC/MS [方法 3]: $R_t = 1.15 \text{ min}$; MS [ESIpos]: $m/z = 248 \text{ (M+H)}^+$ 。

[0255] 实施例 60A

2-(2,3-二氯苯基)异烟酸甲酯



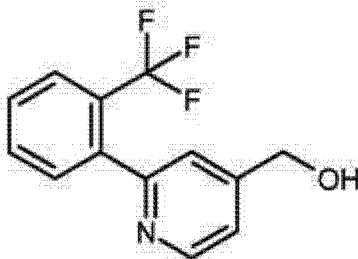
在氩气氛下,将 250 mg (1.16 mmol) 2-溴异烟酸甲酯和 331 mg (1.74 mmol) 2,3-二氯苯基硼酸溶解于 5 ml 甲苯中。然后加入 53 mg (0.06 mmol) 三(二亚苄基丙酮)二钯、46 mg (0.12 mmol) 2-二环己基膦基-2'-(N,N-二甲氨基)联苯和 491 mg (2.31 mmol) 磷酸钾,并在氩下将所述混合物加热至 110℃持续 20 h。为了进行后处理,在室温用 15 ml 乙酸乙酯和 15 ml 水稀释所述混合物,分离出有机相,并还用每次 15 ml 乙酸乙酯萃取水相

2 次。合并的有机相经硫酸镁干燥,过滤,并在真空中浓缩。通过色谱法 [方法 19] 纯化粗产物。得到 138 mg (理论值的 42%) 目标化合物,纯度为 87%。

[0256] LC/MS [方法 4]: $R_t = 1.13 \text{ min}$; MS [ESIpos]: $m/z = 282$ 和 284 (M+H)^+ 。

[0257] 实施例 61A

{2-[2-(三氟甲基)苯基]吡啶-4-基} 甲醇

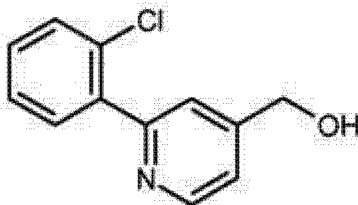


将 432 mg (1.54 mmol) 得自实施例 58A 的化合物溶解于 10 ml THF 中,并在 -10°C 加入 1.08 ml (1.08 mmol) 氢化铝锂在 THF 中的 1 M 溶液。在完全加入后,将所述混合物在室温搅拌 2 h。为了进行后处理,在室温加入 4 ml 饱和酒石酸钾钠溶液,并用 15 ml 乙酸乙酯萃取所述混合物。用 10 ml 饱和酒石酸钾钠溶液洗涤有机相 1 次,经硫酸镁干燥,过滤,并在真空中浓缩。得到 497 mg ($>100\%$ 理论值) 目标化合物,其不经任何其它纯化地进一步反应。

[0258] LC/MS [方法 2]: $R_t = 1.40 \text{ min}$; MS [ESIpos]: $m/z = 254 \text{ (M+H)}^+$ 。

[0259] 实施例 62A

[2-(2-氯苯基)吡啶-4-基] 甲醇

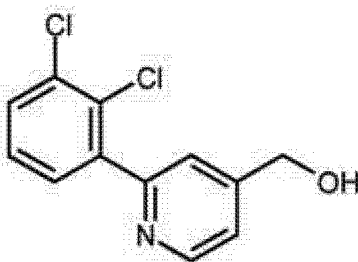


与实施例 61A 中的方法类似地,反应 323 mg (1.24 mmol) 得自实施例 59A 的化合物。得到 303 mg ($>100\%$ 理论值) 目标化合物,其不经任何其它纯化地进一步反应。

[0260] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): $\delta = 4.61 \text{ (d, 2H)}$, 5.47 (t, 1H) , $7.33\text{--}7.37 \text{ (m, 1H)}$, $7.42\text{--}7.48 \text{ (m, 2H)}$, $7.53\text{--}7.60 \text{ (m, 3H)}$, 8.61 (d, 1H) 。

[0261] 实施例 63A

[2-(2,3-二氯苯基)吡啶-4-基] 甲醇

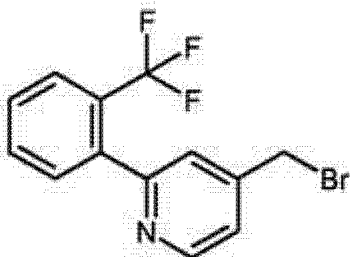


与实施例 61A 中的方法类似地,反应 138 mg (0.49 mmol) 得自实施例 60A 的化合物。得到 132 mg (理论值的 90%) 目标化合物,纯度为 84%,其不经任何其它纯化地进一步反应。

[0262] LC/MS [方法 2]: $R_t = 0.78 \text{ min}$; MS [ESIpos]: $m/z = 254$ 和 256 (M+H)^+ 。

[0263] 实施例 64A

4-(溴代甲基)-2-[2-(三氟甲基)苯基]吡啶

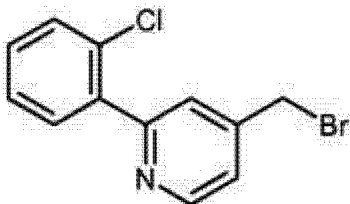


将 495 mg (1.96 mmol) 得自实施例 61A 的化合物和 615 mg (2.35 mmol) 三苯基膦溶解于 15 ml THF 中,并在室温加入 778 mg (2.35 mmol) 四溴化碳。在完全加入后,将所述混合物在室温搅拌 16 h。为了进行后处理,用 20 g 硅藻土过滤所述混合物,并在真空中浓缩滤液。通过色谱法在硅胶上(洗脱液:首先用环己烷/乙酸乙酯 70:30,然后用乙酸乙酯)纯化残余物。得到纯度为 90% 的 149 mg (理论值的 22%) 目标化合物,其立即进一步反应。

[0264] LC/MS [方法 3]: $R_t = 1.23 \text{ min}$; MS [ESIpos]: $m/z = 318 \text{ (M+H)}^+$ 。

[0265] 实施例 65A

4-(溴代甲基)-2-(2-氯苯基)吡啶

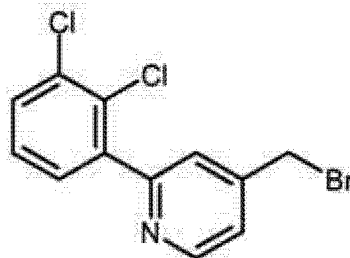


与实施例 64A 中的方法类似地,反应 294 mg (1.34 mmol) 得自实施例 62A 的化合物。得到纯度为 89% 的 242 mg (理论值的 57%) 目标化合物,其立即进一步反应。

[0266] LC/MS [方法 4]: $R_t = 1.08 \text{ min}$; MS [ESIpos]: $m/z = 282$ 和 284 (M+H)^+ 。

[0267] 实施例 66A

4-(溴代甲基)-2-(2,3-二氯苯基)吡啶

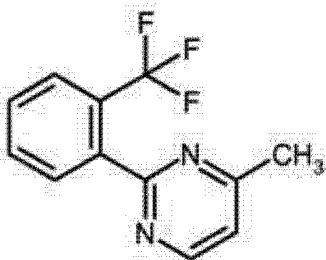


与实施例 54A 中的方法类似地,反应 131 mg (0.52 mmol) 得自实施例 63A 的化合物。得到 81 mg (理论值的 50%) 目标化合物,其立即进一步反应。

[0268] LC/MS [方法 4]: $R_t = 1.08 \text{ min}$; MS [ESIpos]: $m/z = 316, 318$ 和 320 (M+H)^+ 。

[0269] 实施例 67A

4-甲基-2-[2-(三氟甲基)苯基]嘧啶

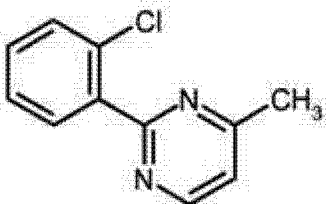


在氩气氛下,将 250 mg (1.95 mmol) 2-氯-4-甲基嘧啶和 583 mg (2.92 mmol) 2-(三氟甲基)苯基硼酸溶解于 8 ml 甲苯中。然后加入 89 mg (0.10 mmol) 三(二亚苄基丙酮)二钯、77 mg (0.19 mmol) 2-二环己基膦基-2'-(*N,N*-二甲氨基)联苯和 826 mg (3.89 mmol) 磷酸钾,并在氩下将所述混合物在 110°C 加热 20 h。为了进行后处理,在室温用 15 ml 乙酸乙酯和 15 ml 水稀释所述混合物,分离出有机相,并还用每次 15 ml 乙酸乙酯萃取水相 2 次。合并的有机相经硫酸镁干燥,过滤,并在真空中浓缩。通过色谱法在硅胶上(洗脱液:环己烷/乙酸乙酯 9:1,然后 4:1)纯化粗产物。得到 249 mg (理论值的 54%) 目标化合物,纯度为 87%。

[0270] LC/MS [方法 3]: $R_t = 1.02 \text{ min}$; MS [ESIpos]: $m/z = 239 \text{ (M+H)}^+$ 。

[0271] 实施例 68A

2-(2-氯苯基)-4-甲基嘧啶

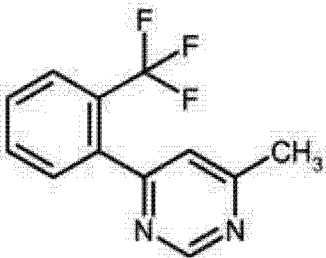


与实施例 67A 中的方法类似地,反应 250 mg (1.95 mmol) 2-氯-4-甲基嘧啶。得到 202 mg (理论值的 34%) 目标化合物,纯度为 66%。

[0272] LC/MS [方法 3]: $R_t = 0.90 \text{ min}$; MS [ESIpos]: $m/z = 205 \text{ (M+H)}^+$ 。

[0273] 实施例 69A

4-甲基-6-[2-(三氟甲基)苯基]嘧啶

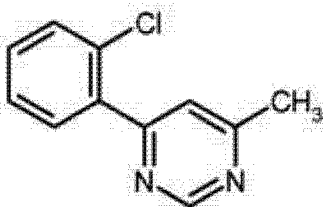


与实施例 67A 中的方法类似地,反应 250 mg (1.95 mmol) 4-氯-6-甲基嘧啶。得到 332 mg (理论值的 70%) 目标化合物。

[0274] LC/MS [方法 3]: $R_t = 1.04 \text{ min}$; MS [ESIpos]: $m/z = 239 \text{ (M+H)}^+$ 。

[0275] 实施例 70A

4-甲基-6-[2-氯苯基]嘧啶

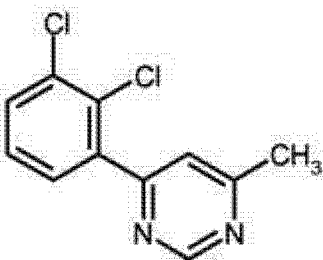


与实施例 67A 中的方法类似地,反应 250 mg (1.95 mmol) 4-氯-6-甲基嘧啶。得到 191 mg (理论值的 43%) 目标化合物。

[0276] LC/MS [方法 3]: $R_t = 0.99 \text{ min}$; MS [ESIpos]: $m/z = 205 (M+H)^+$ 。

[0277] 实施例 71A

4-(2,3-二氯苯基)-6-甲基嘧啶

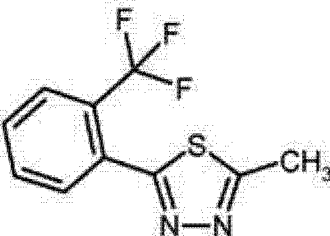


与实施例 67A 中的方法类似地,反应 250 mg (1.95 mmol) 4-氯-6-甲基嘧啶。得到 185 mg (理论值的 40%) 目标化合物。

[0278] LC/MS [方法 6]: $R_t = 1.93 \text{ min}$; MS [ESIpos]: $m/z = 239$ 和 $241 (M+H)^+$ 。

[0279] 实施例 72A

2-甲基-5-[2-(三氟甲基)苯基]-1,3,4-噻二唑

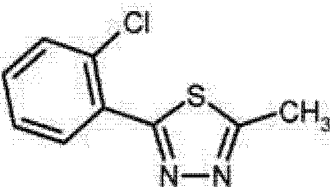


与实施例 67A 中的方法类似地,反应 500 mg (1.95 mmol) 2-溴-5-甲基-1,3,4-噻二唑。得到 331 mg (理论值的 36%) 目标化合物,纯度为 75%。

[0280] LC/MS [方法 4]: $R_t = 0.93 \text{ min}$; MS [ESIpos]: $m/z = 245 (M+H)^+$ 。

[0281] 实施例 73A

2-(2-氯苯基)-5-甲基-1,3,4-噻二唑



与实施例 44A 中的方法类似地,反应 315 mg (1.76 mmol) 2-溴-5-甲基-1,3,4-噻二唑。得到 155 mg (理论值的 36%) 目标化合物。

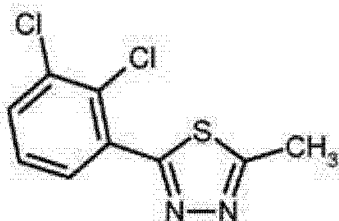
[0282] LC/MS [方法 4]: $R_t = 0.92 \text{ min}$; MS [ESIpos]: $m/z = 211 (M+H)^+$

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): $\delta = 2.82 (\text{s}, 3\text{H})$, $7.52\text{--}7.62 (\text{m}, 2\text{H})$, $7.70 (\text{dd},$

1H), 8.10 (dd, 1H)。

[0283] 实施例 74A

2-(2,3-二氯苯基)-5-甲基-1,3,4-噻二唑

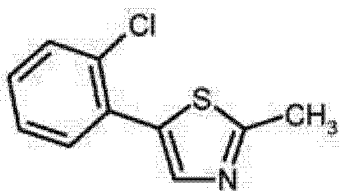


与实施例 44A 中的方法类似地,反应 310 mg (1.73 mmol) 2-溴-5-甲基-1,3,4-噻二唑。得到 91 mg (理论值的 21%) 目标化合物。

[0284] LC/MS [方法 6]: $R_t = 2.13 \text{ min}$; MS [ESIpos]: $m/z = 245$ 和 247 (M+H)^+ 。

[0285] 实施例 75A

5-(2-氯苯基)-2-甲基-1,3-噻唑

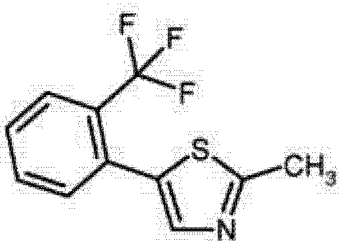


与实施例 67A 中的方法类似地,反应 756 mg (2.92 mmol) 5-溴-2-甲基-1,3-噻唑-溴化氢。在该反应中,使用 2.49 g (11.68 mmol) 磷酸钾作为碱。得到 181 mg (理论值的 30%) 目标化合物。

[0286] LC/MS [方法 2]: $R_t = 2.21 \text{ min}$; MS [ESIpos]: $m/z = 210 \text{ (M+H)}^+$ 。

[0287] 实施例 76A

2-甲基-5-[2-(三氟甲基)苯基]-1,3-噻唑

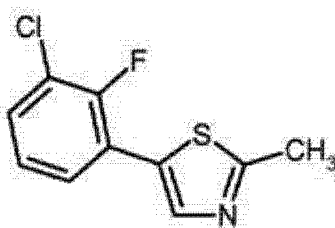


与实施例 44A 中的方法类似地,反应 430 mg (1.66 mmol) 5-溴-2-甲基-1,3-噻唑-溴化氢。在该反应中,使用 1.41 g (6.64 mmol) 磷酸钾作为碱。得到 52 mg (理论值的 13%) 目标化合物。

[0288] LC/MS [方法 4]: $R_t = 1.08 \text{ min}$; MS [ESIpos]: $m/z = 244 \text{ (M+H)}^+$ 。

[0289] 实施例 77A

5-(3-氯-2-氟苯基)-2-甲基-1,3-噻唑

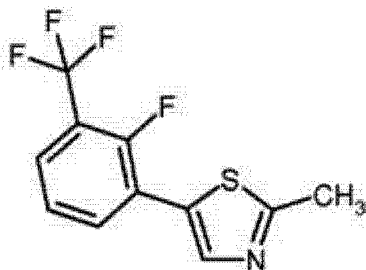


与实施例 44A 中的方法类似地,反应 586 mg (2.26 mmol) 5-溴-2-甲基-1,3-噻唑-溴化氢。在该反应中,使用 1.92 g (9.05 mmol) 磷酸钾作为碱。得到 147 mg (理论值的 29%) 目标化合物。

[0290] LC/MS [方法 3]: $R_t = 1.27$ min; MS [ESIpos]: $m/z = 228$ (M+H)⁺。

[0291] 实施例 78A

5-[2-氟-3-(三氟甲基)苯基]-2-甲基-1,3-噻唑

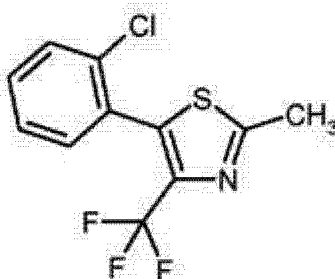


与实施例 44A 中的方法类似地,反应 350 mg (1.35 mmol) 5-溴-2-甲基-1,3-噻唑-溴化氢。在该反应中,使用 1.15 g (5.41 mmol) 磷酸钾作为碱。反应时间是 2 h。得到 89 mg (理论值的 25%) 目标化合物。

[0292] LC/MS [方法 4]: $R_t = 1.12$ min; MS [ESIpos]: $m/z = 262$ (M+H)⁺。

[0293] 实施例 79A

5-(2-氯苯基)-2-甲基-4-(三氟甲基)-1,3-噻唑

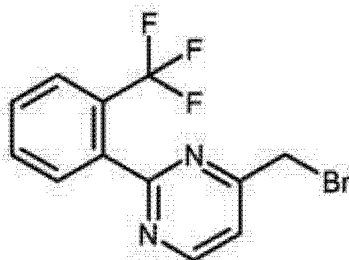


与实施例 44A 中的方法类似地,反应 635 mg (1.94 mmol) 5-溴-2-甲基-4-(三氟甲基)-1,3-噻唑-溴化氢。在该反应中,使用 1.15 g (5.41 mmol) 磷酸钾作为碱。得到 142 mg (理论值的 26%) 目标化合物。

[0294] LC/MS [方法 3]: $R_t = 1.34$ min; MS [ESIpos]: $m/z = 278$ (M+H)⁺。

[0295] 实施例 80A

4-(溴代甲基)-2-[2-(三氟甲基)苯基]嘧啶

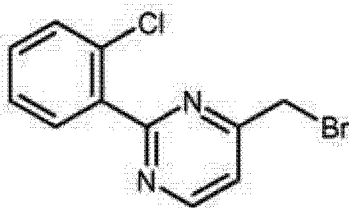


将 247 mg (1.04 mmol) 得自实施例 67A 的化合物与 185 mg (1.04 mmol) *N*-溴琥珀酰亚胺和 17 mg (0.10 mmol) 2,2'-偶氮二-2-甲基丙腈一起在 3 ml 四氯化碳中在回流下加热 18 h。为了进行后处理,将所述反应混合物冷却至室温,并加入 10 ml 二氯甲烷。用 5 ml 水洗涤所述混合物,并用每次 5 ml 二氯甲烷回萃水相 2 次。合并的有机相经硫酸镁干燥,过滤,并在真空中浓缩。在高真空下短暂地干燥粗产物,并不经其它纯化地进一步反应。得到 303 mg 含有目标化合物的产物,纯度为 20% (相当于理论值的 20%)。所述粗产物的主要组分是未反应的原料 (实施例 67A)。

[0296] LC/MS [方法 4]: $R_t = 1.02 \text{ min}$; MS [ESIpos]: $m/z = 317$ 和 $319 (M+H)^+$ 。

[0297] 实施例 81A

4-(溴代甲基)-2-(2-氯苯基)嘧啶

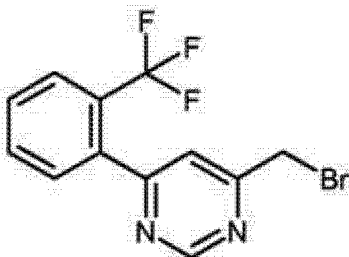


与实施例 80A 中的方法类似地,反应 200 mg (0.98 mmol) 得自实施例 68A 的化合物。得到 259 mg (理论值的 19%) 目标化合物,纯度为约 20%。所述粗产物的主要组分是未反应的原料 (实施例 68A)。

[0298] LC/MS [方法 4]: $R_t = 1.00 \text{ min}$; MS [ESIpos]: $m/z = 283$ 和 $285 (M+H)^+$ 。

[0299] 实施例 82A

4-(溴代甲基)-6-[2-(三氟甲基)苯基]嘧啶

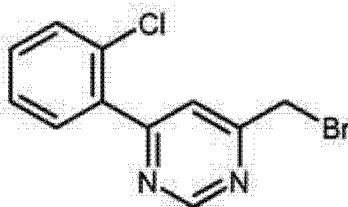


与实施例 80A 中的方法类似地,反应 332 mg (1.39 mmol) 得自实施例 69A 的化合物。通过色谱法 [方法 19] 纯化粗产物。得到 37 mg (理论值的 8%) 目标化合物。

[0300] LC/MS [方法 3]: $R_t = 1.19 \text{ min}$; MS [ESIpos]: $m/z = 317$ 和 $319 (M+H)^+$ 。

[0301] 实施例 83A

4-(溴代甲基)-6-[2-氯苯基]嘧啶

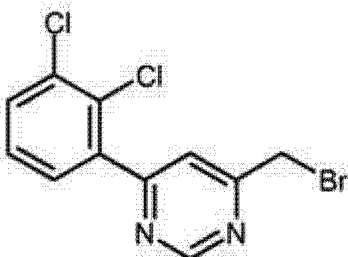


与实施例 80A 中的方法类似地,反应 191 mg (0.93 mmol) 得自实施例 70A 的化合物。通过色谱法 [方法 19] 纯化粗产物。得到 27 mg (理论值的 10%) 目标化合物。

[0302] LC/MS [方法 3]: $R_t = 1.15$ min; MS [ESIpos]: $m/z = 283$ 和 285 ($M+H$)⁺。

[0303] 实施例 84A

4-(溴代甲基)-6-(2,3-二氯苯基)嘧啶

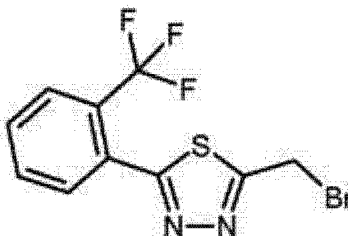


与实施例 80A 中的方法类似地,反应 185 mg (0.93 mmol) 得自实施例 71A 的化合物。通过色谱法 [方法 19] 纯化粗产物。得到 23 mg (理论值的 9%) 目标化合物。

[0304] LC/MS [方法 6]: $R_t = 2.32$ min; MS [ESIpos]: $m/z = 317$, 319 和 321 ($M+H$)⁺。

[0305] 实施例 85A

2-(溴代甲基)-5-[2-(三氟甲基)苯基]-1,3,4-噻二唑

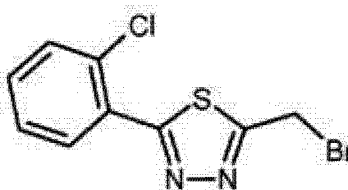


将 172 mg (0.70 mmol) 得自实施例 72A 的化合物与 251 mg (1.41 mmol) *N*-溴琥珀酰亚胺和 12 mg (0.07 mmol) 2,2'-偶氮二-2-甲基丙腈一起在 5 ml 四氯化碳中在回流下加热 8 h。为了进行后处理,将所述反应混合物冷却至室温,并加入 10 ml 二氯甲烷。用 5 ml 水洗涤所述混合物,并用每次 5 ml 二氯甲烷回萃水相 2 次。合并的有机相经硫酸镁干燥,过滤,并在真空中浓缩。通过色谱法 [方法 19] 纯化粗产物。得到 33 mg (理论值的 15%) 目标化合物。

[0306] LC/MS [方法 4]: $R_t = 1.05$ min; MS [ESIpos]: $m/z = 323$ 和 325 ($M+H$)⁺。

[0307] 实施例 86A

2-(溴代甲基)-5-(2-氯苯基)-1,3,4-噻二唑

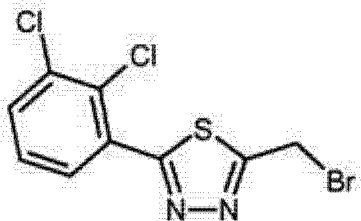


与实施例 85A 中的方法类似地,反应 185 mg (0.88 mmol) 得自实施例 73A 的化合物。通过色谱法 [方法 19] 纯化粗产物。得到 31 mg (理论值的 12%) 目标化合物。

[0308] LC/MS [方法 6]: $R_t = 2.21$ min; MS [ESIpos]: $m/z = 289$ 和 291 ($M+H$)⁺。

[0309] 实施例 87A

2-(溴代甲基)-5-(2,3-二氯苯基)-1,3,4-噻二唑

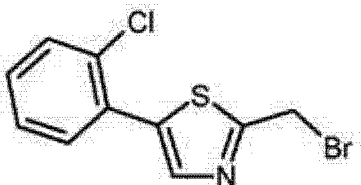


与实施例 85A 中的方法类似地,反应 91 mg (0.37 mmol) 得自实施例 74A 的化合物。通过色谱法 [方法 19] 纯化粗产物。得到 38 mg (理论值的 32%) 目标化合物。

[0310] LC/MS [方法 3]: $R_t = 1.30$ min; MS [ESIpos]: $m/z = 323$, 325 和 327 ($M+H$)⁺。

[0311] 实施例 88A

2-(溴代甲基)-5-(2-氯苯基)-1,3-噻唑

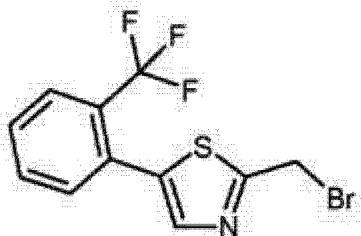


将 180 mg (0.86 mmol) 得自实施例 75A 的化合物与 229 mg (1.29 mmol) *N*-溴琥珀酰亚胺和 14 mg (0.09 mmol) 2,2'-偶氮二-2-甲基丙腈一起在 5 ml 四氯化碳中在回流下加热 8 h。为了进行后处理,将所述反应混合物冷却至室温,并加入 10 ml 二氯甲烷。用 5 ml 水洗涤所述混合物,并用每次 5 ml 二氯甲烷回萃水相 2 次。合并的有机相经硫酸镁干燥,过滤,并在真空中浓缩。通过色谱法 [方法 19] 纯化粗产物。得到 66 mg (理论值的 27%) 目标化合物。

[0312] LC/MS [方法 2]: $R_t = 2.42$ min; MS [ESIpos]: $m/z = 288$ 和 290 ($M+H$)⁺。

[0313] 实施例 89A

2-(溴代甲基)-5-[2-(三氟甲基)苯基]-1,3-噻唑

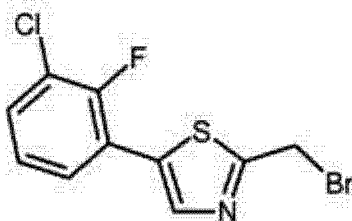


与实施例 88A 中的方法类似地,反应 110 mg (0.45 mmol) 得自实施例 76A 的化合物。通过色谱法 [方法 19] 纯化粗产物。得到 40 mg (理论值的 27%) 目标化合物。

[0314] LC/MS [方法 4]: $R_t = 1.17$ min; MS [ESIpos]: $m/z = 322$ 和 324 ($M+H$)⁺。

[0315] 实施例 90A

2-(溴代甲基)-5-(3-氯-2-氟苯基)-1,3-噻唑

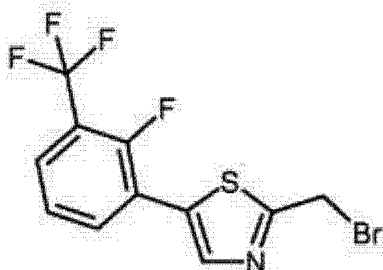


与实施例 88A 中的方法类似地,反应 142 mg (0.62 mmol) 得自实施例 77A 的化合物。通过色谱法 [方法 19] 纯化粗产物。得到 70 mg (理论值的 37%) 目标化合物。

[0316] LC/MS [方法 4]: $R_t = 1.21$ min; MS [ESIpos]: $m/z = 306$ 和 308 ($M+H$)⁺。

[0317] 实施例 91A

2-(溴代甲基)-5-[2-氟-3-(三氟甲基)苯基]-1,3-噻唑

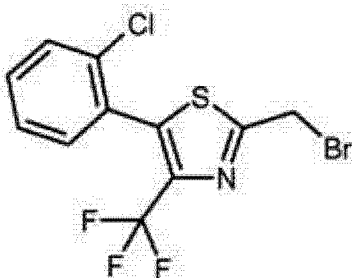


与实施例 88A 中的方法类似地,反应 120 mg (0.46 mmol) 得自实施例 78A 的化合物。通过色谱法 [方法 19] 纯化粗产物。得到 60 mg (理论值的 38%) 目标化合物。

[0318] LC/MS [方法 4]: $R_t = 1.20$ min; MS [ESIpos]: $m/z = 340$ 和 342 ($M+H$)⁺。

[0319] 实施例 92A

2-(溴代甲基)-5-(2-氯苯基)-4-(三氟甲基)-1,3-噻唑

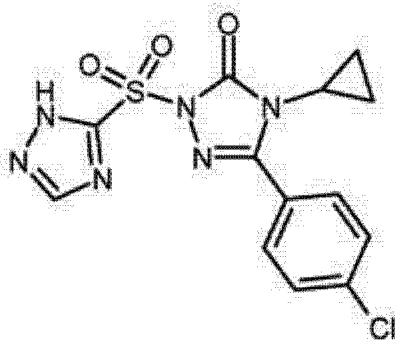


与实施例 88A 中的方法类似地,反应 140 mg (0.50 mmol) 得自实施例 79A 的化合物。通过色谱法 [方法 19] 纯化粗产物。得到 49 mg (理论值的 27%) 目标化合物。

[0320] LC/MS [方法 4]: $R_t = 1.27$ min; MS [ESIpos]: $m/z = 356$ 和 358 ($M+H$)⁺。

[0321] 实施例 93A

5-(4-氯苯基)-4-环丙基-2-(1*H*-1,2,4-三唑-5-基磺酰基)-2,4-二氢-3*H*-1,2,4-三唑-3-酮

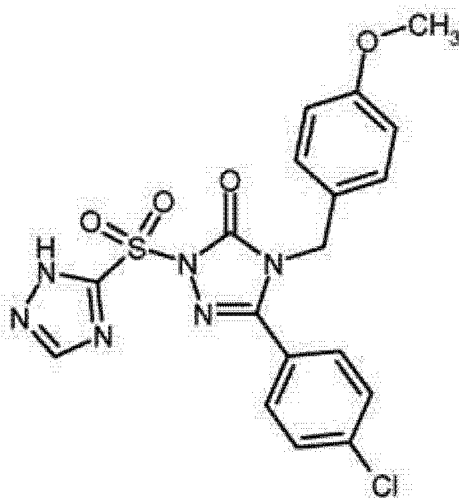


将 300 mg (1.27 mmol) 5-(4-氯苯基)-4-环丙基-2,4-二氢-3H-1,2,4-三唑-3-酮 [根据 WO 2007/134862 实施例 36A 制备] 溶解于 10 ml THF 中,并在 -78℃ 加入 143 mg (1.27 mmol) 叔丁醇钾。在 30 min 内,将所述反应混合物加热至室温,并将所述混合物在该温度搅拌另外 20 min。然后将所述混合物再次冷却至 -78℃,并加入溶解于 5 ml THF 中的 213 mg (1.27 mmol) 1H-1,2,4-三唑-5-磺酰氯。在 30 min 内,将所述反应混合物加热至室温,并将所述混合物在该温度搅拌另外 20 h。为了进行后处理,加入 10 ml 水。用每次 15 ml 乙酸乙酯萃取所述混合物 2 次。合并的有机相经硫酸钠干燥,过滤,并在真空中浓缩。通过色谱法 [方法 19] 纯化粗产物。得到 136 mg (理论值的 29%) 目标化合物。

[0322] LC/MS [方法 5]: $R_t = 1.91 \text{ min}$; $m/z = 367 \text{ (M+H)}^+$ 。

[0323] 实施例 94A

5-(4-氯苯基)-4-(4-甲氧基苄基)-2-(1H-1,2,4-三唑-5-基磺酰基)-2,4-二氢-3H-1,2,4-三唑-3-酮



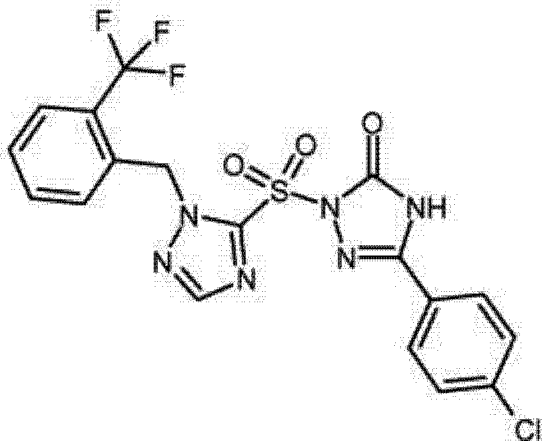
将 529 mg (1.68 mmol) 5-(4-氯苯基)-4-(4-甲氧基苄基)-2,4-二氢-3H-1,2,4-三唑-3-酮 [根据 WO 2007/134862 实施例 55A 制备] 溶解于 10 ml 乙腈中,并依次加入 1.09 g (3.35 mmol) 碳酸铯和溶解于 5 ml 乙腈中的 281 mg (1.68 mmol) 1H-1,2,4-三唑-5-磺酰氯。将所述反应混合物在室温搅拌 90 min。为了进行后处理,加入 10 g 硅胶,并在真空中除去溶剂。通过色谱法在硅胶上 (洗脱液: 首先用乙酸乙酯,然后用二氯甲烷/甲醇 90:10 → 80:20), 纯化吸附在硅胶上的粗产物。得到 268 mg (理论值的 32%) 目标化合物。

[0324] LC/MS [方法 5]: $R_t = 2.21 \text{ min}$; $m/z = 447 \text{ (M+H)}^+$ 。

[0325] 实施例 95A

5-(4-氯苯基)-2-({1-[2-(三氟甲基)苄基]-1H-1,2,4-三唑-5-基}磺酰基)-2,4-二氢-3H-1,2,4-三唑-3-酮

基)-2,4-二氢-3H-1,2,4-三唑-3-酮



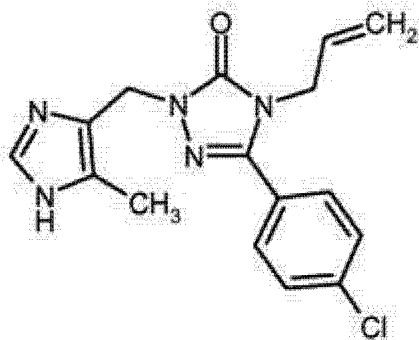
将 230 mg (0.38 mmol) 得自实施例 116 的化合物溶解于 5 ml 乙腈中, 并加入溶解于 5 ml 水中的 417 mg (0.76 mmol) 硝酸铈(IV) 铵。然后将所述混合物在 70℃ 搅拌 20 h。为了进行后处理, 在真空中浓缩所述混合物, 并将残余物溶解于 15 ml 水中, 并用每次 15 ml 乙酸乙酯萃取 2 次。合并的有机相经硫酸镁干燥, 过滤, 并在真空中浓缩。通过色谱法在硅胶上(洗脱液: 二氯甲烷/甲醇 99:1 → 90:10) 纯化粗产物。得到 130 mg (理论值的 70%) 目标化合物。

[0326] LC/MS [方法 3]: $R_t = 1.22 \text{ min}$; $m/z = 485 (M+H)^+$

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 5.59$ (s, 2H), 7.38 (d, 1H), 7.44 (d, 2H), 7.45-7.55 (m, 2H), 7.70 (d, 1H), 7.81 (d, 2H), 8.12 (s, 1H)。

[0327] 实施例 96A

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

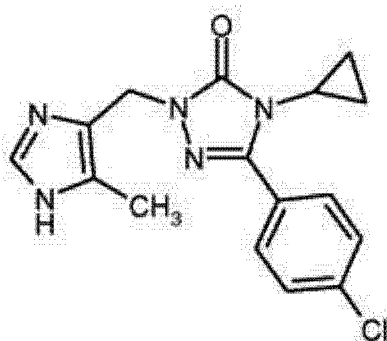


将 100 mg (0.89 mmol) 4-羟甲基-5-甲基-1H-咪唑, 252 mg (1.07 mmol) 得自实施例 12A 的化合物和 370 mg (2.68 mmol) 碳酸钾溶解于 4.5 ml DMF 和 4.5 ml 水中, 并将所述混合物在微波烘箱中在 200℃ 搅拌 75 min。冷却至室温以后, 为了进行后处理, 用 10 ml 水稀释所述混合物, 并用每次 15 ml 乙酸乙酯萃取 2 次。合并的有机相经硫酸钠干燥, 过滤, 并在真空中浓缩。通过色谱法在硅胶上(洗脱液: 首先用环己烷/乙酸乙酯 1:1, 然后用二氯甲烷/甲醇 10:1) 纯化粗产物。得到 153 mg (理论值的 52%) 目标化合物, 纯度为 73%。

[0328] LC/MS [方法 3]: $R_t = 0.82 \text{ min}$; MS [ESIpos]: $m/z = 330 (M+H)^+$ 。

[0329] 实施例 97A

5-(4-氯苯基)-4-环丙基-2-[(5-甲基-1*H*-咪唑-4-基)甲基]-2,4-二氢-3*H*-1,2,4-三唑-3-酮

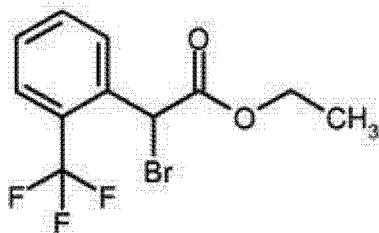


与在实施例 96A 中的化合物类似地,使 181 mg (1.62 mmol) 4-羟甲基-5-甲基-1*H*-咪唑、381 mg (1.62 mmol) 5-(4-氯苯基)-4-环丙基-2,4-二氢-3*H*-1,2,4-三唑-3-酮 [根据 WO 2007/134862 实施例 36A 制备] 和 670 mg (4.85 mmol) 碳酸钾彼此反应。得到 180 mg (理论值的 47%) 目标化合物,纯度为 76%。

[0330] LC/MS [方法 1]: $R_t = 0.82 \text{ min}$; MS [ESIpos]: $m/z = 330 \text{ (M+H)}^+$ 。

[0331] 实施例 98A

溴代 [2-(三氟甲基)苯基] 乙酸乙酯

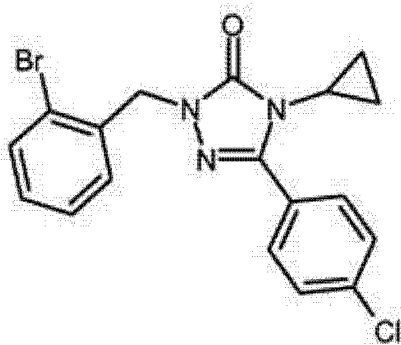


将 585 mg (3.89 mmol) 溴酸钠预先放入 2 ml 水中,并在室温加入溶解于 2.5 ml 乙酸乙酯中的 300 mg (1.29 mmol) 2-(三氟甲基)苯基乙酸乙酯。然后缓慢地加入 403 mg (3.89 mmol) 亚硫酸氢钠在 3.8 ml 水中的溶液。将所述混合物在室温搅拌 18 h。然后加入 5 ml 10% 的连二亚硫酸钠水溶液。用 15 ml 乙酸乙酯萃取所述混合物,并用 5 ml 10% 的连二亚硫酸钠溶液和 5 ml 饱和氯化钠溶液洗涤有机相各 1 次。有机相经硫酸钠干燥,过滤,并在真空中浓缩。通过色谱法在硅胶上(洗脱液:环己烷/乙酸乙酯 20:1,然后 10:1)纯化粗产物。得到 186 mg 由标题化合物和原料 2-(三氟甲基)苯基乙酸乙酯组成的混合物(根据 GC/MS [方法 20],比例为 16:84)。根据上述操作,使该混合物与 362 mg (2.40 mmol) 溴酸钠和 250 mg (2.40 mmol) 亚硫酸氢钠再反应 1 次。后处理以后,得到 31% 标题化合物和 69% 2-(三氟甲基)苯基乙酸乙酯的混合物,其不经任何其它纯化地进一步反应。

[0332] GC/MS [方法 20]: $R_t = 4.28 \text{ min}$; MS [ESIpos]: $m/z = 237 \text{ (M-CO}_2\text{C}_2\text{H}_5)^+$ 。

[0333] 实施例 99A

2-(2-溴苄基)-5-(4-氯苯基)-4-环丙基-2,4-二氢-3*H*-1,2,4-三唑-3-酮



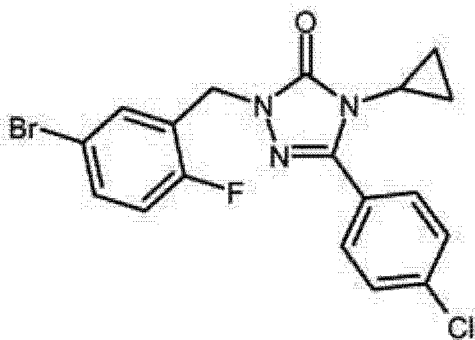
将 1.04 g (4.41 mmol) 5-(4-氯苯基)-4-环丙基-2,4-二氢-3H-1,2,4-三唑-3-酮 [根据 WO 2007/134862 实施例 36A 制备] 和 2.16 g (6.62 mmol) 碳酸铯悬浮于 35 ml 乙腈中, 并加入 1.32 g (5.30 mmol) 2-溴苄基溴。将所述混合物在回流下搅拌 18 h。然后过滤出沉淀的固体, 并在真空中浓缩滤液。在约 50 ml 乙醚中搅拌剩余的固体, 然后滤出, 并用少量乙醚洗涤。在真空中干燥之后, 得到 1.05 g (理论值的 59%) 目标化合物, 为白色固体。

[0334] LC/MS [方法 4]: $R_t = 1.19$ min; MS [ESIpos]: $m/z = 404$ 和 406 ($M+H$)⁺

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 0.58-0.65$ (m, 2H), $0.85-0.93$ (m, 2H), 3.20 (tt, 1H), 4.99 (s, 2H), $7.18-7.30$ (m, 2H), $7.34-7.41$ (m, 1H), $7.56-7.61$ (m, 2H), 7.65 (d, 1H), 7.80 (d, 2H)。

[0335] 实施例 100A

2-(5-溴-2-氟苄基)-5-(4-氯苯基)-4-环丙基-2,4-二氢-3H-1,2,4-三唑-3-酮

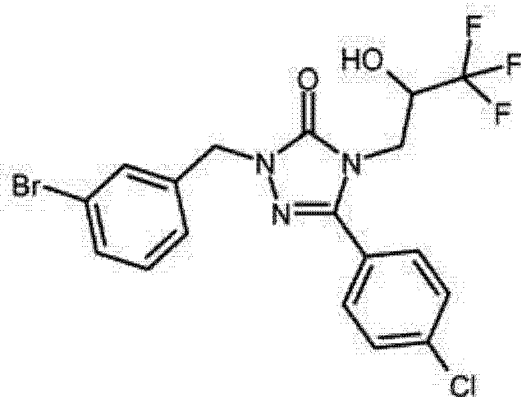


将 300 mg (1.27 mmol) 5-(4-氯苯基)-4-环丙基-2,4-二氢-3H-1,2,4-三唑-3-酮 [根据 WO 2007/134862 实施例 36A 制备] 和 622 mg (1.91 mmol) 碳酸铯悬浮于 5 ml 乙腈中, 并加入 536 mg (1.40 mmol) 4-溴-2-(溴代甲基)-1-氟苯。将所述混合物在回流下搅拌 18 h。然后过滤出沉淀的固体, 并在真空中浓缩滤液至约 1.5 ml 的体积。加入 0.5 ml 1 N 盐酸以后, 直接以色谱法 [方法 19] 纯化所述混合物。得到 427 mg (理论值的 56%) 目标化合物, 纯度为 71%。

[0336] LC/MS [方法 4]: $R_t = 1.23$ min; MS [ESIpos]: $m/z = 422$ 和 424 ($M+H$)⁺。

[0337] 实施例 101A

2-(3-溴苄基)-5-(4-氯苯基)-4-(3,3,3-三氟-2-羟基丙基)-2,4-二氢-3H-1,2,4-三唑-3-酮

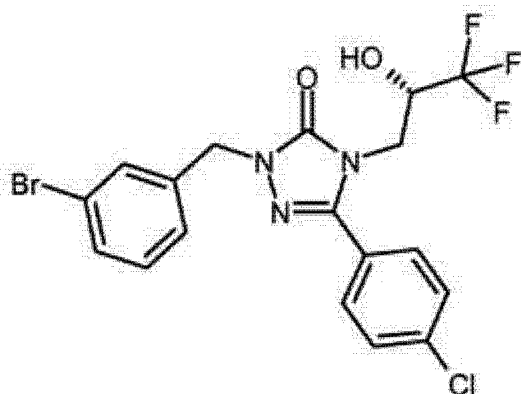


将 400 mg (1.30 mmol) 得自实施例 4A 的化合物和 635 mg (1.95 mmol) 碳酸铯悬浮于 3 ml 乙腈中, 并加入 357 mg (1.43 mmol) 3-溴苄基溴。将所述混合物在回流下搅拌 20 h。然后过滤出沉淀的固体, 并在真空中浓缩滤液至约 1.5 ml 的体积, 通过色谱法 [方法 19] 直接纯化。得到 507 mg (理论值的 82%) 目标化合物。

[0338] LC/MS [方法 4]: $R_t = 1.21 \text{ min}$; MS [ESIpos]: $m/z = 476$ 和 478 (M+H)^+ 。

[0339] 实施例 102A

2-(3-溴苄基)-5-(4-氯苄基)-4-[(2S)-3,3,3-三氟-2-羟基丙基]-2,4-二氢-3H-1,2,4-三唑-3-酮

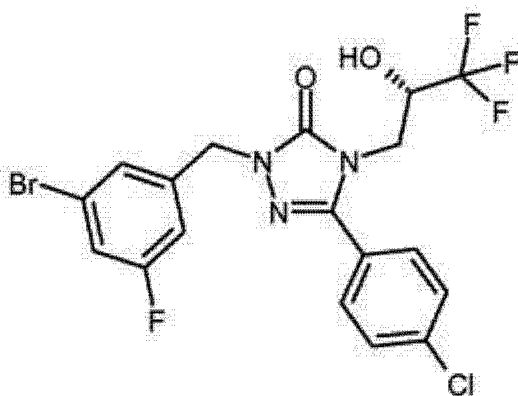


与实施例 101A 的制备类似地, 反应 80 mg (0.26 mmol) 得自实施例 5A 的化合物。得到 95 mg (理论值的 76%) 目标化合物。

[0340] LC/MS [方法 4]: $R_t = 1.21 \text{ min}$; MS [ESIpos]: $m/z = 476$ 和 478 (M+H)^+ 。

[0341] 实施例 103A

2-(3-溴-5-氟苄基)-5-(4-氯苄基)-4-[(2S)-3,3,3-三氟-2-羟基丙基]-2,4-二氢-3H-1,2,4-三唑-3-酮

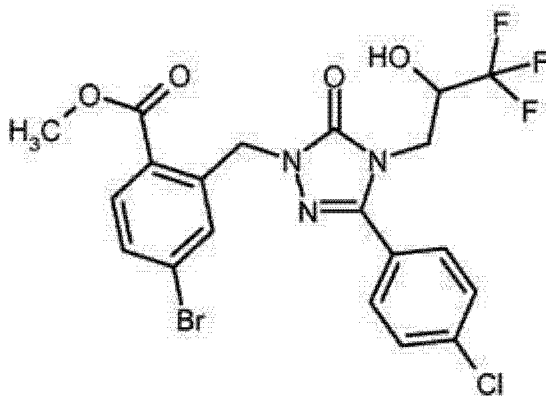


与实施例 101A 的制备类似地,反应 219 mg (0.71 mmol) 得自实施例 5A 的化合物和 191 mg (0.71 mmol) 1-溴-3-(溴代甲基)-5-氟苯。得到 181 mg (理论值的 51%) 目标化合物。

[0342] LC/MS [方法 4]: $R_t = 1.24$ min; MS [ESIpos]: $m/z = 494$ 和 496 ($M+H$)⁺。

[0343] 实施例 104A

4-溴-2-([3-(4-氯苯基)-5-氧代-4-(3,3,3-三氟-2-羟基丙基)-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]甲基)苯甲酸甲酯



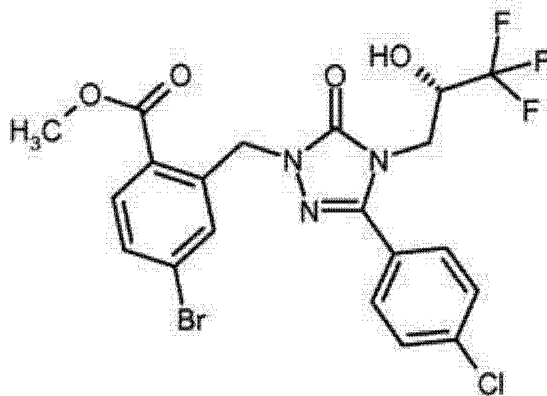
将 450 mg (1.30 mmol) 得自实施例 4A 的化合物和 715 mg (2.19 mmol) 碳酸铯悬浮于 6 ml 乙腈中,并加入 708 mg (1.61 mmol) 甲基 4-溴-2-(溴代甲基)苯甲酸酯。将所述混合物在回流下搅拌 20 h。过滤出沉淀的固体,并在真空中浓缩滤液至约 1.5 ml 的体积。加入 1 ml 1 N 盐酸以后,通过色谱法 [方法 19] 直接地纯化所述混合物。得到 545 mg (理论值的 64%) 目标化合物,纯度为 92%。

[0344] LC/MS [方法 4]: $R_t = 1.24$ min; MS [ESIpos]: $m/z = 534$ 和 536 ($M+H$)⁺

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 3.81$ - 3.90 (m, 4H), 4.01 (dd, 1H), 4.24-4.34 (m, 1H), 5.29-5.40 (m, 2H), 6.89 (d, 1H), 7.42 (d, 1H), 7.64 (d, 2H), 7.69 (dd, 1H), 7.74 (d, 2H), 7.84 (d, 1H)。

[0345] 实施例 105A

4-溴-2-([3-(4-氯苯基)-5-氧代-4-[(2S)-3,3,3-三氟-2-羟基丙基]-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]甲基)苯甲酸甲酯

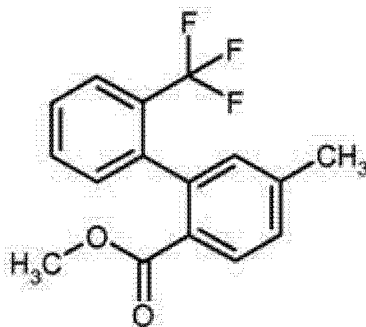


将 515 mg (1.67 mmol) 得自实施例 5A 的化合物和 818 mg (2.51 mmol) 碳酸铯悬浮于 10 ml 乙腈中, 并加入 810 mg (1.84 mmol) 4-溴-2-(溴代甲基)苯甲酸甲酯。将所述混合物在回流下搅拌 3 h。冷却至室温以后, 加入 15 ml 水, 并用每次 10 ml 乙酸乙酯萃取所述混合物 3 次。合并的有机相经硫酸钠干燥, 过滤, 并在真空中浓缩。通过色谱法 [方法 19] 纯化残余物。得到 455 mg (理论值的 51%) 目标化合物。

[0346] LC/MS [方法 4]: $R_t = 1.21 \text{ min}$; MS [ESIpos]: $m/z = 534$ 和 $536 (M+H)^+$ 。

[0347] 实施例 106A

5-甲基-2'-(三氟甲基)联苯-2-甲酸甲酯

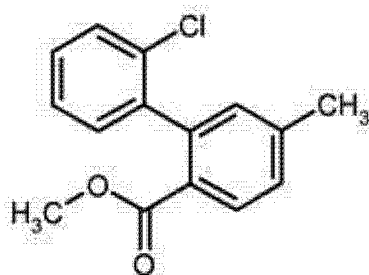


在氩下, 将 500 mg (2.18 mmol) 2-溴-4-甲基苯甲酸甲酯与 655 mg (3.27 mmol) 2-(三氟甲基)苯基硼酸一起溶解于 10 ml 甲苯中, 并依次加入 86 mg (0.22 mmol) 2-二环己基膦基-2'-(*N,N*-二甲氨基)联苯、100 mg (0.11 mmol) 三(二亚苄基丙酮)二钯和 927 mg (4.37 mmol) 磷酸钾。将所述混合物加热至 110°C , 并在该温度搅拌 20 h。为了进行后处理, 将所述反应混合物冷却至室温, 并用 20 ml 乙酸乙酯和 20 ml 水稀释。相分离以后, 还用每次 20 ml 乙酸乙酯萃取水相 2 次。合并的有机相经硫酸镁干燥, 过滤, 并在真空中浓缩。通过色谱法在硅胶上 (洗脱液: 首先用环己烷/乙酸乙酯 30:1, 然后用 20:1) 纯化残余物。得到 597 mg (理论值的 86%) 目标化合物。

[0348] GC/MS [方法 20]: $R_t = 5.55 \text{ min}$; MS [EIpos]: $m/z = 294 (M)^+$ 。

[0349] 实施例 107A

2'-氯-5-甲基联苯-2-甲酸甲酯

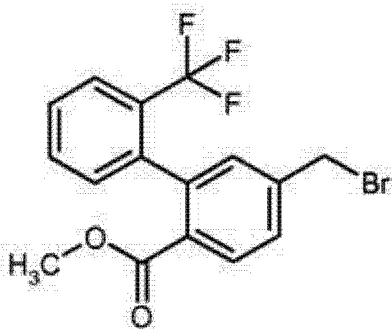


与实施例 107A 的制备类似地,反应 500 mg (2.18 mmol) 2-溴-4-甲基苯甲酸甲酯和 512 mg (3.27 mmol) 2-氯苯基硼酸。得到 275 mg (理论值的 48%) 目标化合物。

[0350] LC/MS [方法 4]: $R_t = 1.22$ min; MS [ESIpos]: $m/z = 261$ ($M+H$)⁺。

[0351] 实施例 108A

5-(溴代甲基)-2'-(三氟甲基)联苯-2-甲酸甲酯

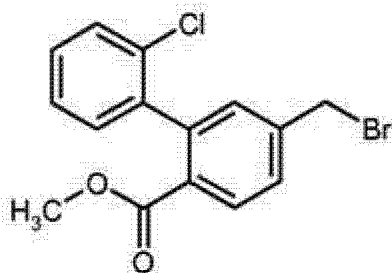


将 590 mg (2.01 mmol) 得自实施例 107A 的化合物、357 mg (2.01 mmol) *N*-溴琥珀酰亚胺和 33 mg (0.20 mmol) 2,2'-偶氮二-2-甲基丙腈在 8 ml 四氯化碳中在回流下加热 16 h。冷却至室温以后,用 10 ml 二氯甲烷稀释所述混合物,并用 10 ml 水洗涤。有机相经硫酸镁干燥,过滤,并在真空中浓缩。通过色谱法 [方法 19] 纯化粗产物。得到 346 mg (理论值的 30%) 目标化合物,纯度为 64% 其立即进一步反应。

[0352] LC/MS [方法 4]: $R_t = 1.27$ min; MS [DCI]: $m/z = 390$ 和 392 ($M+NH_4$)⁺。

[0353] 实施例 109A

5-(溴代甲基)-2'-氯联苯-2-甲酸甲酯

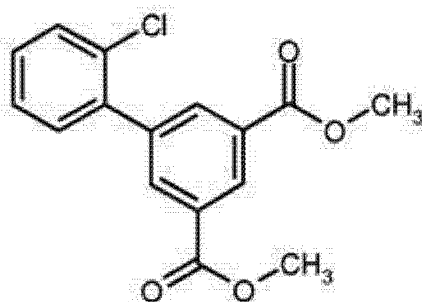


与实施例 109A 的制备类似地,使 270 mg (1.04 mmol) 得自实施例 108A 的化合物与 *N*-溴琥珀酰亚胺反应。得到 232 mg (理论值的 66%) 目标化合物,其立即进一步反应。

[0354] LC/MS [方法 4]: $R_t = 1.22$ min; MS [DCI]: $m/z = 356$ 和 358 ($M+NH_4$)⁺。

[0355] 实施例 110A

2'-氯联苯-3,5-二甲酸二甲酯



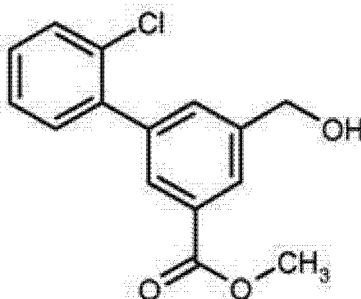
在氩下,将 500 mg (1.83 mmol) 5-溴异间苯二甲酸二甲酯与 429 mg (2.75 mmol) 2-氯苯基硼酸一起溶解于 8 ml 甲苯中,并依次加入 72 mg (0.18 mmol) 2-二环己基膦基-2'-(*N,N*-二甲氨基)联苯、84 mg (0.09 mmol) 三(二亚苄基丙酮)二钯和 777 mg (3.66 mmol) 磷酸钾。将所述混合物加热至 110°C,并在该温度搅拌 20 h。为了进行后处理,将所述反应混合物冷却至室温,并用 20 ml 乙酸乙酯稀释。抽滤固体,并用每次 10 ml 乙酸乙酯洗涤残余物 3 次。用每次 10 ml 水洗涤合并的滤液 2 次。有机相经硫酸镁干燥,过滤,并在真空中浓缩。通过色谱法[方法 19]纯化残余物。得到 305 mg (理论值的 55%) 目标化合物。

[0356] LC/MS [方法 4]: $R_t = 1.24$ min; MS [EIpos]: $m/z = 305$ (M+H)⁺

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): $\delta = 3.92$ (s, 6H), 7.46–7.55 (m, 3H), 7.60–7.68 (m, 1H), 8.23 (d, 2H), 8.52 (t, 1H)。

[0357] 实施例 111A

2'-氯-5-(羟甲基)联苯-3-甲酸甲酯



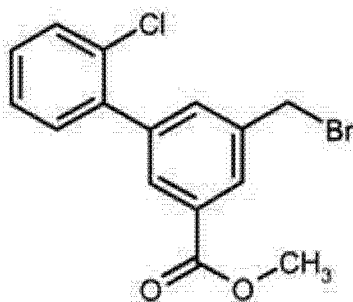
将 305 mg (1.00 mmol) 得自实施例 110A 的化合物溶解于 6 ml THF 中,并在 -10°C 加入 0.5 ml (0.50 mmol) 氢化铝锂在 THF 中的 1 M 溶液。然后将所述反应混合物在室温搅拌 1 h。为了进行后处理,在室温加入 3 ml 饱和酒石酸钾钠水溶液,并用 15 ml 乙酸乙酯萃取所述混合物。用 10 ml 饱和酒石酸钾钠溶液洗涤有机相 1 次,经硫酸镁干燥,过滤,并在真空中浓缩。通过色谱法[方法 19]纯化残余物。得到 189 mg (理论值的 68%) 目标化合物。

[0358] LC/MS [方法 4]: $R_t = 1.03$ min; MS [ESIpos]: $m/z = 277$ (M+H)⁺

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): $\delta = 3.88$ (s, 3H), 4.63 (d, 2H), 5.43 (t, 1H), 7.43–7.47 (m, 3H), 7.58–7.62 (m, 1H), 7.62–7.64 (m, 1H), 7.84–7.87 (m, 1H), 7.97–8.00 (m, 1H)。

[0359] 实施例 112A

5-(溴代甲基)-2'-氯联苯-3-甲酸甲酯



将 187 mg (0.68 mmol) 得自实施例 111A 的化合物和 266 mg (1.01 mmol) 三苯基膦溶解于 6 ml THF 中,并在室温加入 336 mg (1.01 mmol) 四溴化碳。然后将所述混合物在室温搅拌 16 h。为了进行后处理,用 20 g 硅藻土过滤所述混合物,用乙酸乙酯洗涤,并在真空中浓缩滤液。通过色谱法在硅胶上(洗脱液:环己烷/乙酸乙酯 7:3)纯化残余物。得到 275 mg (>100% 理论值) 目标化合物,其立即进一步反应。

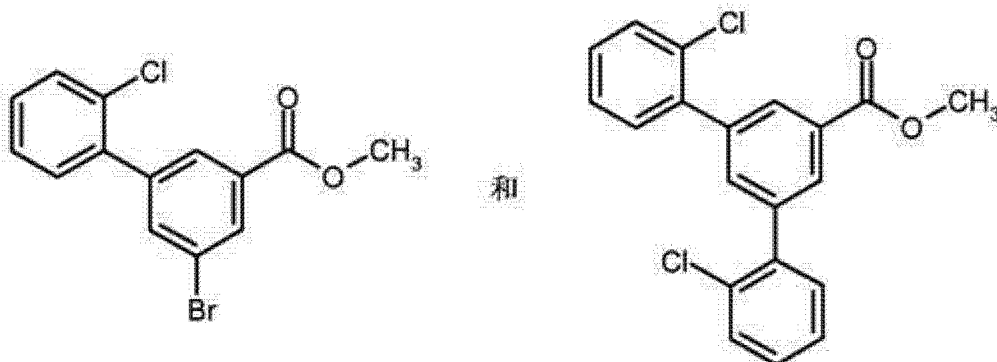
[0360] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 3.89 (s, 3H), 4.86 (s, 2H), 7.44–7.50 (m, 3H), 7.58–7.64 (m, 1H), 7.80–7.82 (m, 1H), 7.90–7.92 (m, 1H), 8.08–8.11 (m, 1H)。

[0361] 实施例 113A 和实施例 114A

5-溴-2'-氯联苯-3-甲酸甲酯

和

2,2''-二氯-1,1':3',1''-三联苯-5'-甲酸甲酯



在氩下,将 60 mg (0.05 mmol) 四(三苯基膦)钯(0)加入在 6 ml 二噁烷中的 300 mg (1.02 mmol) 3,5-二溴苯甲酸甲酯中。将所述混合物加热至 110°C,并依次加入 1.0 ml (2.00 mmol) 2 M 碳酸钠水溶液和溶解于 1 ml 二噁烷中的 239 mg (1.53 mmol) 2-氯苯基硼酸。然后将所述混合物在 110°C 搅拌 1 h。为了进行后处理,将所述反应混合物冷却至室温,并用 20 ml 乙酸乙酯和 20 ml 水稀释。相分离以后,还用每次 20 ml 乙酸乙酯萃取水相 2 次。合并的有机相经硫酸镁干燥,过滤,并在真空中浓缩。通过制备型 HPLC [方法 19],将残余物分离成多种组分。得到 142 mg (理论值的 43%) 5-溴-2'-氯联苯-3-甲酸甲酯(实施例 113A)和 166 mg (理论值的 46%) 2,2''-二氯-1,1':3',1''-三联苯-5'-甲酸甲酯(实施例 114A)作为反应产物。

[0362] 实施例 113A:

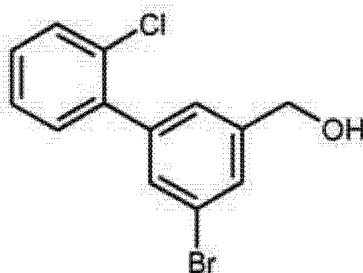
GC/MS [方法 20]: R_t = 7.50 min; MS [ESIpos]: m/z = 324 和 326 (M)⁺。

[0363] 实施例 114A:

GC/MS [方法 20]: $R_t = 10.26 \text{ min}$; MS [ESIpos]: $m/z = 356$ 和 $358 (M)^+$ 。

[0364] 实施例 115A

(5-溴-2'-氯联苯-3-基) 甲醇



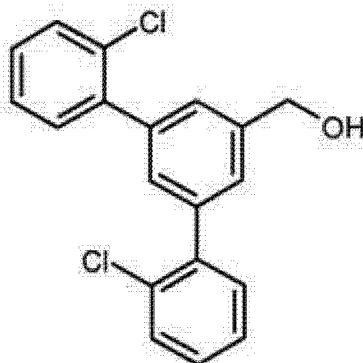
将 170 mg (0.52 mmol) 得自实施例 113A 的化合物溶解于 6 ml THF 中,并在 -10°C 加入 0.37 ml (0.37 mmol) 氢化铝锂在 THF 中的 1 M 溶液。然后将所述混合物在室温搅拌 1 h。为了进行后处理,在室温加入 4 ml 饱和酒石酸钾钠水溶液,并用 15 ml 乙酸乙酯萃取所述混合物。用 10 ml 饱和酒石酸钾钠溶液洗涤有机相 1 次,经硫酸镁干燥,过滤,并在真空中浓缩。得到 177 mg (>100% 理论值) 目标化合物。

[0365] LC/MS [方法 2]: $R_t = 2.39 \text{ min}$ 。

[0366] GC/MS [方法 20]: $R_t = 7.67 \text{ min}$; MS [ESIpos]: $m/z = 296$ 和 $298 (M)^+$ 。

[0367] 实施例 116A

(2,2'-二氯-1,1':3',1''-三联苯-5'-基) 甲醇



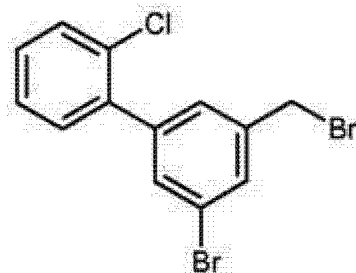
与实施例 115A 的制备类似地,反应 311 mg (0.87 mmol) 得自实施例 114A 的化合物。得到 283 mg (理论值的 91%) 目标化合物。

[0368] LC/MS [方法 2]: $R_t = 2.63 \text{ min}$ 。

[0369] MS [DCI]: $m/z = 346 (M+NH_4)^+$ 。

[0370] 实施例 117A

3'-溴-5'-(溴代甲基)-2-氯联苯



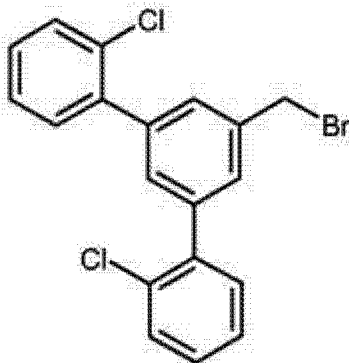
将 177 mg (0.60 mmol) 得自实施例 115A 的化合物和 187 mg (0.71 mmol) 三苯基膦

溶解于 4 ml THF 中,并在室温加入 237 mg (0.71 mmol) 四溴化碳。然后将所述混合物在室温搅拌 16 h。为了进行后处理,用 20 g 硅藻土过滤所述混合物,并在真空中浓缩滤液。通过色谱法 [方法 19] 纯化残余物。得到纯度为 79% 的 129 mg (理论值的 60%) 目标化合物,其立即进一步反应。

[0371] LC/MS [方法 4]: $R_t = 1.41$ min。

[0372] 实施例 118A

5'-(溴代甲基)-2,2''-二氯-1,1':3',1''-三联苯

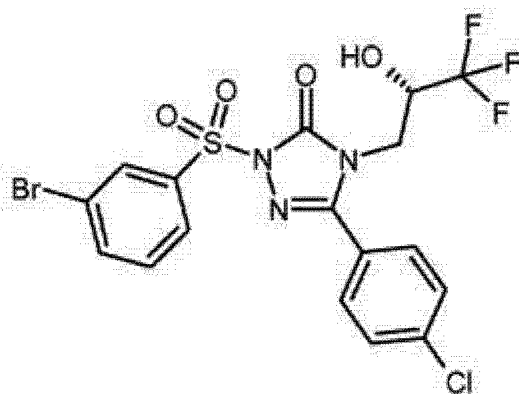


与实施例 117A 的制备类似地,反应 280 mg (0.85 mmol) 得自实施例 116A 的化合物。通过色谱法在硅胶上 (洗脱液:环己烷/乙酸乙酯 10:1),纯化粗产物。得到 300 mg (理论值的 76%) 目标化合物。

[0373] GC/MS [方法 20]: $R_t = 10.64$ min; MS [ESIpos]: $m/z = 390, 392$ 和 $394 (M)^+$
MS [DCI]: $m/z = 408, 410$ 和 $412 (M+NH_4)^+$ 。

[0374] 实施例 119A

2-[(3-溴苯基)磺酰基]-5-(4-氯苯基)-4-[(2S)-3,3,3-三氟-2-羟基丙基]-2,4-二氢-3H-1,2,4-三唑-3-酮

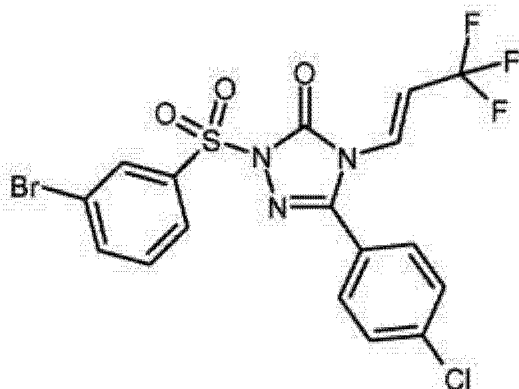


将 360 mg (1.17 mmol) 得自实施例 5A 的化合物溶解于 10 ml THF 中,并在 0°C,加入 94 mg (2.34 mmol) 氢化钠 (在矿物油中的 60% 的分散系)。20 min 以后,加入 299 mg (1.17 mmol) 3-溴苯磺酰氯,并将所述混合物在 0°C 搅拌 1 h。为了进行后处理,将 10 ml 水加入该混合物中,并用每次 15 ml 乙酸乙酯萃取所述混合物 2 次。合并的有机相经硫酸钠干燥,过滤,并在真空中浓缩。通过色谱法在硅胶上 (洗脱液:环己烷/乙酸乙酯 8:1,然后 1:1) 纯化粗产物。得到 181 mg (理论值的 27%) 目标化合物。

[0375] LC/MS [方法 3]: $R_t = 1.33$ min; MS [ESIpos]: $m/z = 526$ 和 $528 (M+H)^+$ 。

[0376] 实施例 120A

2-[(3-溴苯基)磺酰基]-5-(4-氯苯基)-4-[(1E)-3,3,3-三氟丙-1-烯-1-基]-2,4-二氢-3H-1,2,4-三唑-3-酮



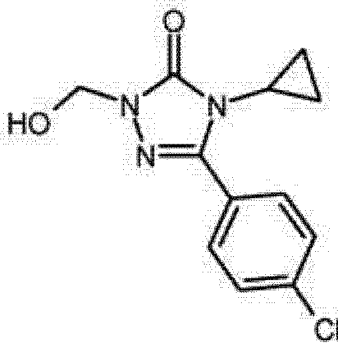
将 500 mg (1.63 mmol) 得自实施例 5A 的化合物溶解于 10 ml 乙腈中, 并加入 449 mg (3.25 mmol) 碳酸钾和 415 mg (1.63 mmol) 3-溴苯磺酰氯。将所述混合物在回流下加热 2 h。为了进行后处理, 将 10 ml 水加入该混合物中, 并用每次 15 ml 乙酸乙酯萃取所述混合物 2 次。合并的有机相经硫酸钠干燥, 过滤, 并在真空中浓缩。通过色谱法在硅胶上 (洗脱液: 环己烷 / 乙酸乙酯 8:1 → 5:1 → 1:1) 纯化粗产物。得到 285 mg (理论值的 34%) 目标化合物。

[0377] LC/MS [方法 4]: $R_t = 1.31$ min; MS [ESIpos]: $m/z = 508$ 和 510 ($M+H$)⁺

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 6.72$ (dq, 1H), 6.89–6.95 (m, 1H), 7.62–7.66 (m, 2H), 7.67–7.73 (m, 3H), 8.05–8.11 (m, 2H), 8.14 (t, 1H)。

[0378] 实施例 121A

5-(4-氯苯基)-4-环丙基-2-(羟甲基)-2,4-二氢-3H-1,2,4-三唑-3-酮

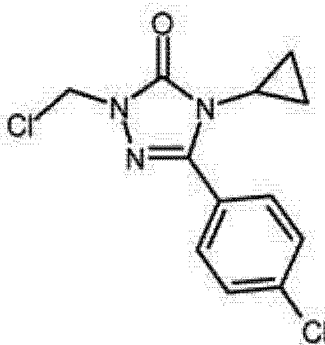


将 7 ml 甲醛在水中的 37% 的溶液加入 1000 mg (4.24 mmol) 5-(4-氯苯基)-4-环丙基-2,4-二氢-3H-1,2,4-三唑-3-酮 [根据 WO 2007/134862 实施例 36A 制备] 中, 并将所述混合物在室温搅拌 20 h。抽滤沉淀的固体, 并用水洗涤。在高真空下干燥, 得到 878 mg (理论值的 62%) 目标化合物。

[0379] ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 0.71$ –0.78 (m, 2H), 0.98–1.06 (m, 2H), 2.98 (m, 1H), 5.34 (s, 2H), 7.46 (d, 2H), 7.69 (d, 2H)。

[0380] 实施例 122A

2-(氯代甲基)-5-(4-氯苯基)-4-环丙基-2,4-二氢-3H-1,2,4-三唑-3-酮



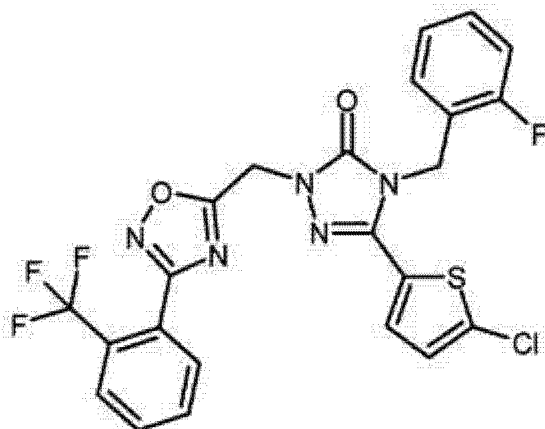
将 875 mg (3.29 mmol) 得自实施例 121A 的化合物悬浮于 3 ml 二氯甲烷中, 并加入一滴 DMF 和 288 μ l (3.95 mmol) 亚硫酸氯。将所述混合物在室温搅拌 3 h。为了进行后处理, 加入 5 ml 饱和碳酸氢钠水溶液。用 10 ml 叔丁基甲基醚萃取所述混合物 1 次。用 5 ml 水洗涤有机相 1 次, 经硫酸钠干燥, 过滤, 并在真空中浓缩。在高真空下干燥残余物后, 得到 803 mg (理论值的 86%) 目标化合物。

[0381] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 0.74–0.80 (m, 2H), 1.00–1.06 (m, 2H), 2.98 (m, 1H), 5.66 (s, 2H), 7.48 (d, 2H), 7.72 (d, 2H)。

[0382] 工作实施例:

实施例 1

5-(5-氯噻吩-2-基)-4-(2-氟苄基)-2-({3-[2-(三氟甲基)苯基]-1,2,4-噁二唑-5-基}甲基)-2,4-二氢-3H-1,2,4-三唑-3-酮



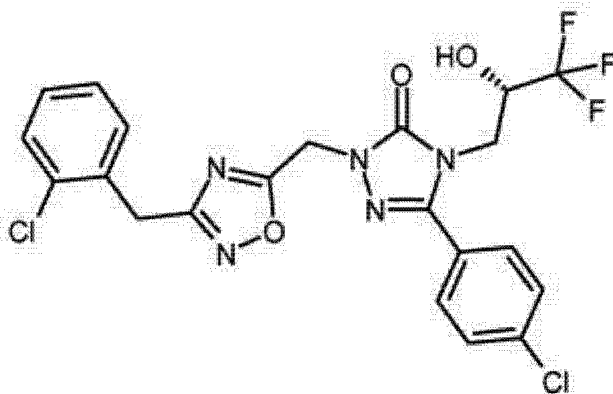
在氩下, 将 95 mg (0.18 mmol) 苯并三唑-1-基氧基-三(吡咯烷基)磷鎓六氟磷酸盐加入 56 mg (0.15 mmol) [3-(5-氯-2-噻吩基)-4-(2-氟苄基)-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]醋酸[根据 WO 2007/134862 实施例 154A 制备]和 32 μ l (0.18 mmol) *N,N*-二异丙基乙胺在 1.5 ml 干燥的 DMF 中的溶液中。搅拌 20 min 以后, 加入 34 mg (0.17 mmol) *N'*-羟基-2-(三氟甲基)苯甲脒。然后将所述混合物在室温搅拌 16 h。为了进行后处理, 将 10 ml 水加入该混合物中, 并用每次 10 ml 乙酸乙酯萃取所述混合物 3 次。用各 10 ml 的水和饱和食盐溶液洗涤合并的有机相, 通过 Extrelut 过滤, 并在真空中浓缩。将残余物溶解于 2 ml DMF 中, 并在微波烘箱中在 250°C 下搅拌 15 min。冷却后, 在旋转蒸发器上在减压下除去溶剂, 并在硅胶(洗脱液: 环己烷/乙酸乙酯 4:1)上色谱分离粗产物。这样得到 60 mg (理论值的 72%) 目标化合物, 为黄色树脂。

[0383] LC/MS [方法 9]: R_t = 4.25 min; MS [ESIpos]: m/z = 536 (M+H) $^+$

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 5.15 (s, 2H), 5.42 (s, 2H), 6.35 (d, 2H), 6.93 (d, 2H), 7.01–7.29 (m, 3H), 7.23–7.34 (m, 1H), 7.60–7.70 (m, 2H), 7.76–7.89 (m, 2H)。

[0384] 实施例 2

2-{[3-(2-氯苄基)-1,2,4-噁二唑-5-基]甲基}-5-(4-氯苯基)-4-[(2*S*)-3,3,3-三氟-2-羟基丙基]-2,4-二氢-3*H*-1,2,4-三唑-3-酮



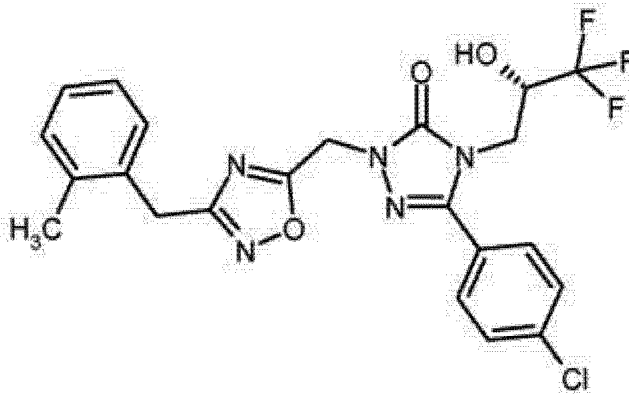
将 50 mg (0.13 mmol) 得自实施例 7A 的化合物溶解于 2 ml 甲苯中, 加入 51 mg (0.28 mmol) (1*Z*)-2-(2-氯苄基)-*N'*-羟基乙脒和 38 mg (0.28 mmol) 碳酸钾, 并将所述混合物在回流下加热 6 h。为了进行后处理, 将 10 ml 水加入该混合物中, 并用每次 10 ml 乙酸乙酯萃取所述混合物 2 次。用 10 ml 水和 10 ml 饱和氯化钠溶液洗涤合并的有机相 1 次, 经硫酸钠干燥, 过滤, 并在真空中浓缩。通过色谱法 [方法 19] 纯化粗产物。得到 40 mg (理论值的 59%) 目标化合物。

[0385] LC/MS [方法 4]: R_t = 1.19 min; MS [ESIpos]: m/z = 514 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 3.97 (dd, 1H), 4.04 (dd, 1H), 4.22 (s, 2H), 4.47–4.59 (m, 1H), 4.64 (br. s, 1H), 5.25 (d, 1H), 5.32 (d, 1H), 7.19–7.29 (m, 3H), 7.35–7.42 (m, 1H), 7.46–7.51 (m, 2H), 7.54–7.60 (m, 2H)。

[0386] 实施例 3

5-(4-氯苯基)-2-{[3-(2-甲基苄基)-1,2,4-噁二唑-5-基]甲基}-4-[(2*S*)-3,3,3-三氟-2-羟基丙基]-2,4-二氢-3*H*-1,2,4-三唑-3-酮



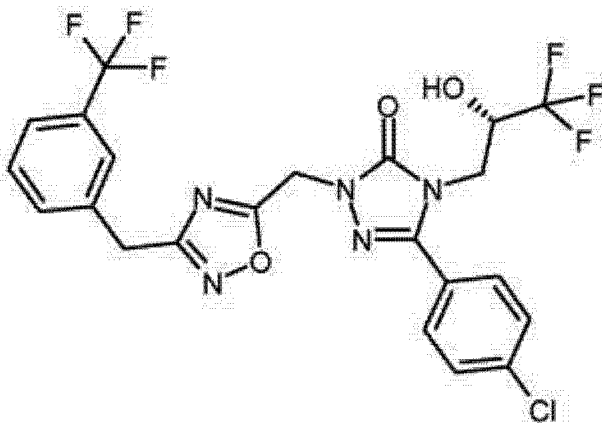
与在实施例 2 中的化合物的制备类似地, 由 50 mg (0.13 mmol) 得自实施例 7A 的化合物得到 45 mg (理论值的 69%) 标题化合物。

[0387] LC/MS [方法 3]: R_t = 1.38 min; MS [ESIpos]: m/z = 494 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 2.33 (s, 3H), 3.97 (dd, 1H), 4.01-4.08 (m, 3H), 4.44 (d, 1H), 4.47-4.54 (m, 1H), 5.23 (d, 1H), 5.30 (d, 1H), 7.13-7.22 (m, 4H), 7.49 (d, 2H), 7.55 (d, 2H)。

[0388] 实施例 4

5-(4-氯苯基)-4-[(2*S*)-3,3,3-三氟-2-羟基丙基]-2-({3-[3-(三氟甲基)苄基]-1,2,4-噁二唑-5-基}甲基)-2,4-二氢-3*H*-1,2,4-三唑-3-酮



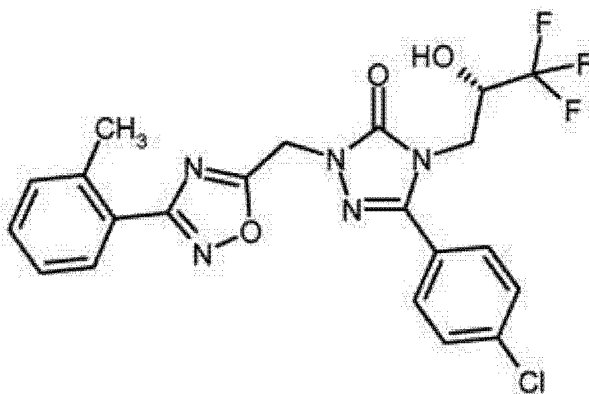
与在实施例 2 中的化合物的制备类似地,由 50 mg (0.13 mmol) 得自实施例 7A 的化合物得到 24 mg (理论值的 34%) 标题化合物。

[0389] LC/MS [方法 3]: R_t = 1.43 min; MS [ESIpos]: m/z = 548 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 3.99 (dd, 1H), 4.06 (dd, 1H), 4.14 (s, 2H), 4.45-4.57 (m, 2H), 5.23-5.34 (m, 2H), 7.41-7.60 (m, 8H)。

[0390] 实施例 5

5-(4-氯苯基)-2-{{3-(2-甲基苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基}甲基}-4-[(2*S*)-3,3,3-三氟-2-羟基丙基]-2,4-二氢-3*H*-1,2,4-三唑-3-酮



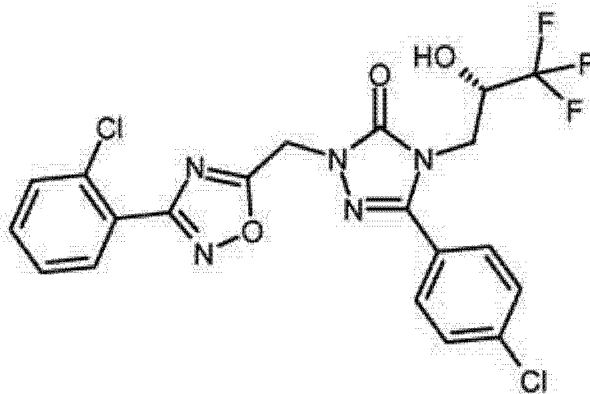
与在实施例 2 中的化合物的制备类似地,由 50 mg (0.13 mmol) 得自实施例 7A 的化合物在 20 h 的反应时间以后,得到 47 mg (理论值的 74%) 标题化合物。

[0391] LC/MS [方法 4]: R_t = 1.22 min; MS [ESIpos]: m/z = 480 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 2.60 (s, 3H), 3.98-4.06 (m, 1H), 4.06-4.12 (m, 1H), 4.50 (d, 1H), 4.56 (d, 1H), 5.34-5.44 (m, 2H), 7.31 (d, 2H), 7.36-7.42 (m, 1H), 7.47-7.53 (m, 2H), 7.55-7.61 (m, 2H), 7.94 (d, 1H)。

[0392] 实施例 6

5-(4-氯苯基)-2-{[3-(2-氯苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基]甲基}-4-[(2S)-3,3,3-三氟-2-羟基丙基]-2,4-二氢-3H-1,2,4-三唑-3-酮



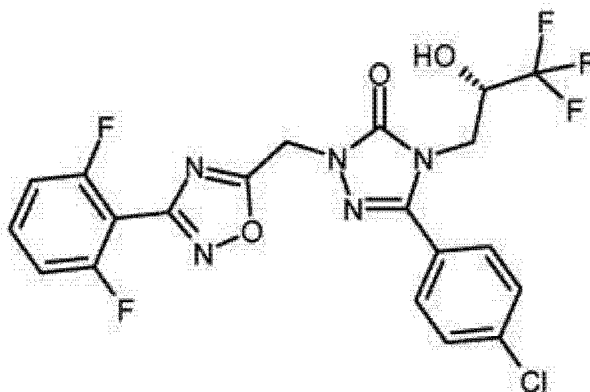
与在实施例 2 中的化合物的制备类似地,由 50 mg (0.13 mmol) 得自实施例 7A 的化合物在 20 h 的反应时间以后,得到 52 mg (理论值的 79%) 标题化合物。

[0393] LC/MS [方法 4]: $R_t = 1.17$ min; MS [ESIpos]: $m/z = 500$ 和 502 ($M+H$)⁺

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 3.95$ – 4.15 (m, 2H), 4.51 – 4.62 (m, 1H), 5.33 – 5.48 (m, 2H), 7.34 – 7.56 (m, 5H), 7.56 – 7.64 (m, 2H), 7.89 (d, 1H)。

[0394] 实施例 7

5-(4-氯苯基)-2-{[3-(2,6-二氟苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基]甲基}-4-[(2S)-3,3,3-三氟-2-羟基丙基]-2,4-二氢-3H-1,2,4-三唑-3-酮



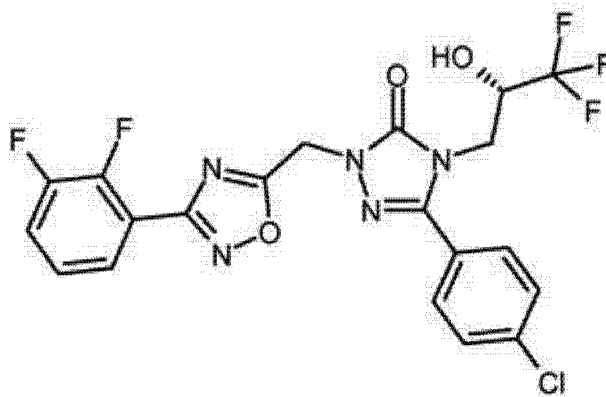
与在实施例 2 中的化合物的制备类似地,由 50 mg (0.13 mmol) 得自实施例 7A 的化合物在 2 h 的反应时间以后,得到 46 mg (理论值的 70%) 标题化合物。

[0395] LC/MS [方法 4]: $R_t = 1.13$ min; MS [ESIpos]: $m/z = 502$ ($M+H$)⁺

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 3.99$ (dd, 1H), 4.08 (dd, 1H), 4.53 – 4.62 (m, 1H), 4.66 (d, 1H), 5.36 – 5.49 (m, 2H), 7.01 – 7.10 (m, 2H), 7.44 – 7.54 (m, 3H), 7.58 – 7.64 (m, 2H)。

[0396] 实施例 8

5-(4-氯苯基)-2-{[3-(2,3-二氟苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基]甲基}-4-[(2S)-3,3,3-三氟-2-羟基丙基]-2,4-二氢-3H-1,2,4-三唑-3-酮



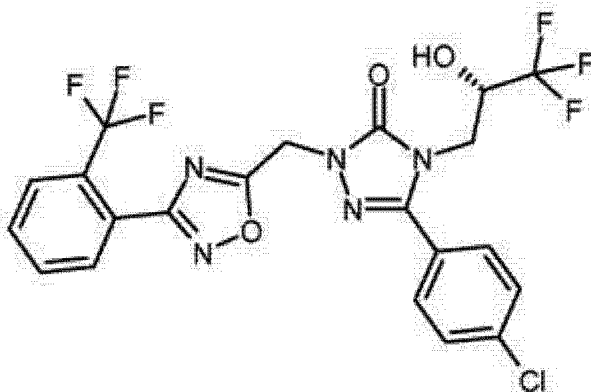
与在实施例 2 中的化合物的制备类似地,由 50 mg (0.13 mmol) 得自实施例 7A 的化合物在 2 h 的反应时间以后,得到 47 mg (理论值的 71%) 标题化合物。

[0397] LC/MS [方法 4]: $R_t = 1.18$ min; MS [ESIpos]: $m/z = 502$ (M+H)⁺

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 4.03$ (dd, 1H), 4.07–4.13 (m, 1H), 4.38 (d, 1H), 4.52–4.59 (m, 1H), 5.35–5.47 (m, 2H), 7.17–7.25 (m, 1H), 7.34 (q, 1H), 7.51 (d, 2H), 7.58 (d, 2H), 7.79 (t, 1H)。

[0398] 实施例 9

5-(4-氯苯基)-4-[(2S)-3,3,3-三氟-2-羟基丙基]-2-({3-[2-(三氟甲基)苯基]-1,2,4-噁二唑-5-基}甲基)-2,4-二氢-3H-1,2,4-三唑-3-酮



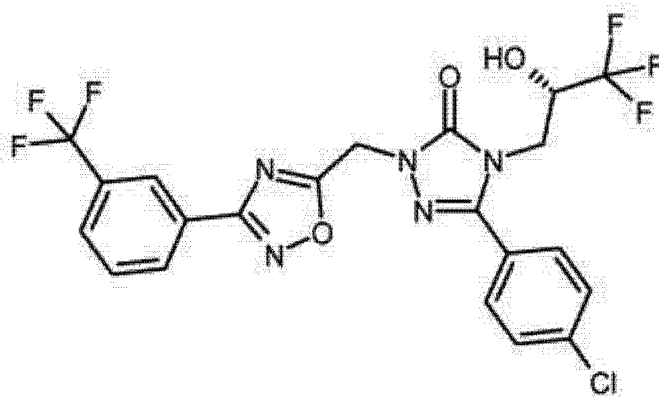
与在实施例 2 中的化合物的制备类似地,由 50 mg (0.13 mmol) 得自实施例 7A 的化合物得到 50 mg (理论值的 71%) 标题化合物。

[0399] LC/MS [方法 3]: $R_t = 1.39$ min; MS [ESIpos]: $m/z = 534$ (M+H)⁺

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 4.01$ (dd, 1H), 4.08 (dd, 1H), 4.47–4.51 (m, 1H), 4.52–4.61 (m, 1H), 5.36–5.47 (m, 2H), 7.50 (d, 2H), 7.59 (d, 2H), 7.63–7.69 (m, 2H), 7.76–7.87 (m, 2H)。

[0400] 实施例 10

5-(4-氯苯基)-4-[(2S)-3,3,3-三氟-2-羟基丙基]-2-({3-[3-(三氟甲基)苯基]-1,2,4-噁二唑-5-基}甲基)-2,4-二氢-3H-1,2,4-三唑-3-酮



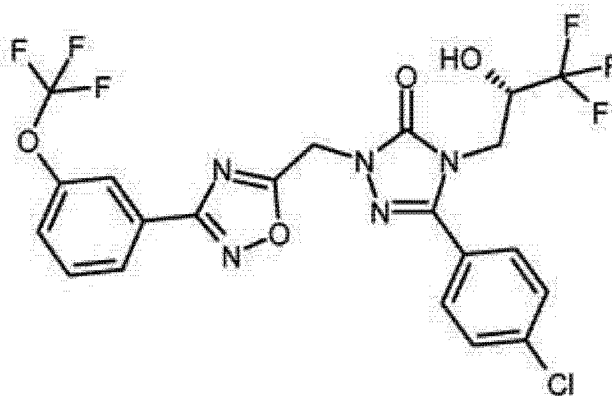
与在实施例 2 中的化合物的制备类似地,由 50 mg (0.13 mmol) 得自实施例 7A 的化合物在 2 h 的反应时间以后,得到 44 mg (理论值的 62%) 标题化合物。

[0401] LC/MS [方法 4]: $R_t = 1.25$ min; MS [ESIpos]: $m/z = 534$ (M+H)⁺

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 4.05$ (dd, 1H), 4.08–4.14 (m, 1H), 4.37 (d, 1H), 4.52–4.58 (m, 1H), 5.35–5.45 (m, 2H), 7.50 (d, 2H), 7.56–7.61 (m, 2H), 7.63 (d, 1H), 7.77 (d, 1H), 8.26 (d, 1H), 8.34 (s, 1H)。

[0402] 实施例 11

5-(4-氯苯基)-4-[(2S)-3,3,3-三氟-2-羟基丙基]-2-({3-[3-(三氟甲氧基)苯基]-1,2,4-噁二唑-5-基}甲基)-2,4-二氢-3H-1,2,4-三唑-3-酮



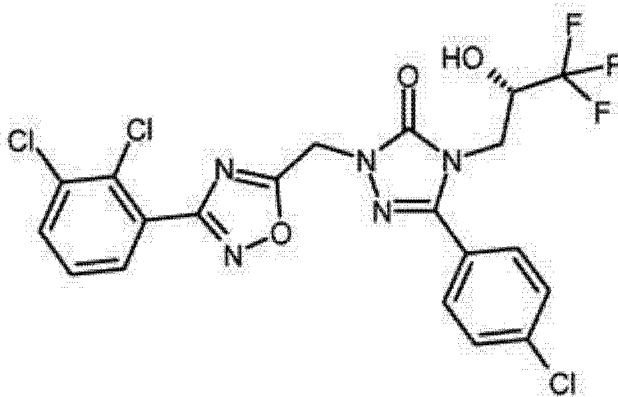
与在实施例 2 中的化合物的制备类似地,由 50 mg (0.13 mmol) 得自实施例 7A 的化合物在 2 h 的反应时间以后,得到 53 mg (理论值的 73%) 标题化合物。

[0403] LC/MS [方法 4]: $R_t = 1.27$ min; MS [ESIpos]: $m/z = 550$ (M+H)⁺

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 4.04$ (dd, 1H), 4.08–4.12 (m, 1H), 4.47 (d, 1H), 4.52–4.59 (m, 1H), 5.34–5.44 (m, 2H), 7.37 (d, 1H), 7.46–7.55 (m, 3H), 7.56–7.61 (m, 2H), 7.93 (s, 1H), 8.01 (d, 1H)。

[0404] 实施例 12

5-(4-氯苯基)-2-({3-(2,3-二氯苯基)-1,2,4-噁二唑-5-基}甲基)-4-[(2S)-3,3,3-三氟-2-羟基丙基]-2,4-二氢-3H-1,2,4-三唑-3-酮



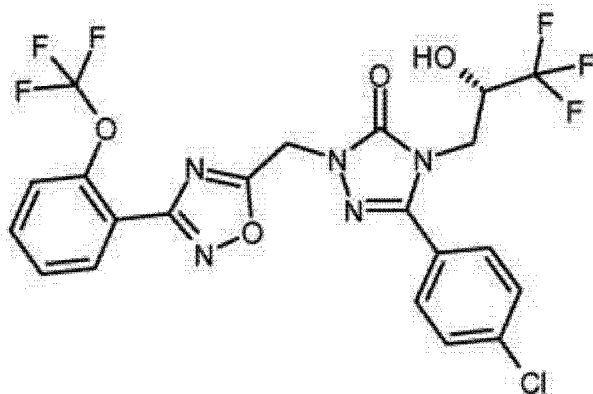
与在实施例 2 中的化合物的制备类似地,由 50 mg (0.13 mmol) 得自实施例 7A 的化合物在 20 h 的反应时间以后,得到 51 mg (理论值的 72%) 标题化合物。

[0405] LC/MS [方法 4]: $R_t = 1.26$ min; MS [ESIpos]: $m/z = 534$ 和 536 (M+H)⁺

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 3.86$ (dd, 1H), 3.99–4.06 (m, 1H), 4.26–4.32 (m, 1H), 5.58 (s, 2H), 6.94 (d, 1H), 7.57 (t, 1H), 7.65 (d, 2H), 7.78 (d, 2H), 7.86 (d, 1H), 7.91 (d, 1H)。

[0406] 实施例 13

5-(4-氯苯基)-4-[(2S)-3,3,3-三氟-2-羟基丙基]-2-({3-[2-(三氟甲氧基)苯基]-1,2,4-噁二唑-5-基}甲基)-2,4-二氢-3H-1,2,4-三唑-3-酮



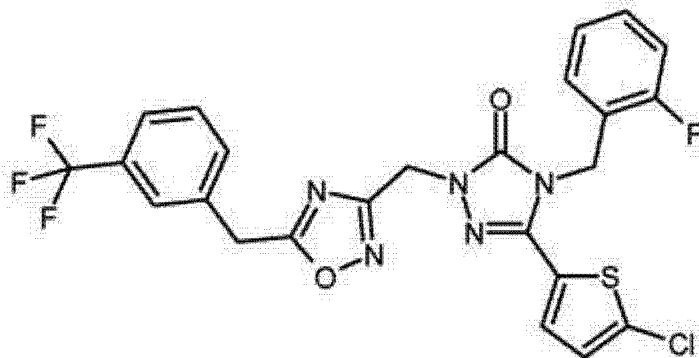
与在实施例 2 中的化合物的制备类似地,由 50 mg (0.13 mmol) 得自实施例 7A 的化合物在 20 h 的反应时间以后,得到 37 mg (理论值的 52%) 标题化合物。

[0407] LC/MS [方法 4]: $R_t = 1.25$ min; MS [ESIpos]: $m/z = 550$ (M+H)⁺

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 3.87$ (dd, 1H), 4.02 (dd, 1H), 4.25–4.34 (m, 1H), 5.57 (s, 2H), 6.94 (d, 1H), 7.60–7.67 (m, 4H), 7.73–7.80 (m, 3H), 8.09 (dd, 1H)。

[0408] 实施例 14

5-(5-氯噻吩-2-基)-4-(2-氟苄基)-2-({5-[3-(三氟甲基)苄基]-1,2,4-噁二唑-3-基}甲基)-2,4-二氢-3H-1,2,4-三唑-3-酮



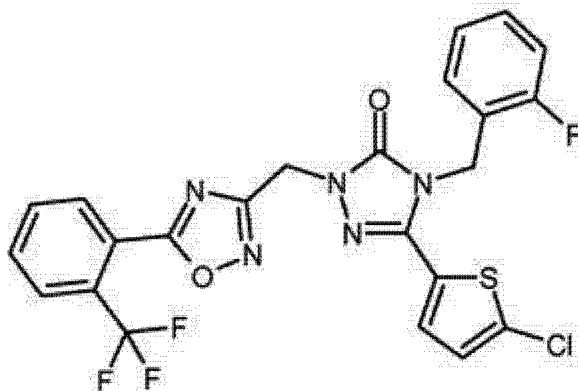
在氩下,将 81 mg (0.16 mmol) 苯并三唑-1-基氧基-三(吡咯烷基)磷鎓六氟磷酸盐加入 29 mg (0.14 mmol) 3-(三氟甲基)苯乙酸和 27 μ l (0.16 mmol) *N,N*-二异丙基乙胺在 1.3 ml 干燥的 DMF 中的溶液中。在搅拌 30 min 以后,加入 50 mg (0.13 mmol) 得自实施例 25A 的化合物,并将所述混合物在室温搅拌 18 h。然后加入 2 ml 水,并用每次 5 ml 乙酸乙酯萃取所述混合物 3 次。用各 5 ml 的水和氯化钠溶液洗涤合并的有机相,通过 Extrelut 过滤,并在减压下浓缩。将残余物溶解于 2 ml DMF 中,并在微波烘箱中在 250°C 搅拌 15 min。冷却后,在旋转蒸发器上在减压下除去溶剂,并通过色谱法 [方法 15] 纯化粗产物。这样得到 25 mg (理论值的 34%) 目标化合物,为深黄色树脂。

[0409] LC/MS [方法 9]: $R_t = 4.28$ min; MS [ESIpos]: $m/z = 550$ (M+H)⁺

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 5.12$ (s, 2H), 5.20 (s, 2H), 6.32 (d, 2H), 6.90 (d, 2H), 7.04–7.19 (m, 3H), 7.22–7.34 (m, 1H), 7.43–7.55 (m, 2H), 7.55–7.62 (m, 2H)。

[0410] 实施例 15

5-(5-氯噻吩-2-基)-4-(2-氟苄基)-2-({5-[2-(三氟甲基)苯基]-1,2,4-噁二唑-3-基}甲基)-2,4-二氢-3*H*-1,2,4-三唑-3-酮



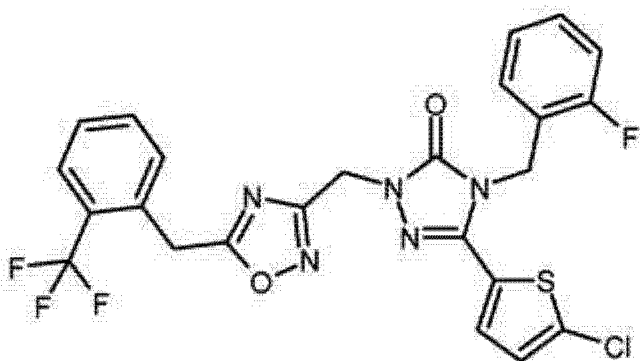
与在实施例 14 中的化合物的制备类似地,由 50 mg (0.13 mmol) 得自实施例 25A 的化合物得到 35 mg (理论值的 49%) 标题化合物。

[0411] MS [ESIpos]: $m/z = 536$ (M+H)⁺

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 5.16$ (s, 2H), 5.35 (s, 2H), 6.33 (d, 2H), 6.92 (d, 2H), 7.04–7.13 (m, 2H), 7.13–7.20 (m, 1H), 7.23–7.33 (m, 1H), 7.68–7.78 (m, 2H), 7.83–7.92 (m, 1H), 7.96–8.05 (m, 1H)。

[0412] 实施例 16

5-(5-氯噻吩-2-基)-4-(2-氟苄基)-2-({5-[2-(三氟甲基)苄基]-1,2,4-噁二唑-3-基}甲基)-2,4-二氢-3H-1,2,4-三唑-3-酮



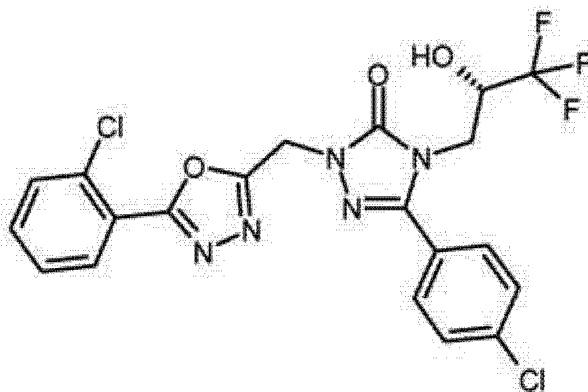
与在实施例 14 中的化合物的制备类似地,由 50 mg (0.13 mmol) 得自实施例 25A 的化合物得到 15 mg (理论值的 20%) 标题化合物。

[0413] MS [CIpos]: $m/z = 550$ (M+H)⁺

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 4.93$ (s, 2H), 5.14 (s, 2H), 5.20 (s, 2H), 6.82 (d, 2H), 6.90 (d, 2H), 7.04-7.18 (m, 3H), 7.25-7.35 (m, 1H), 7.35-7.50 (m, 2H), 7.50-7.59 (m, 1H), 7.66-7.75 (m, 1H)。

[0414] 实施例 17

5-(4-氯苯基)-2-{{5-(2-氯苯基)-1,3,4-噁二唑-2-基}甲基}-4-[(2S)-3,3,3-三氟-2-羟基丙基]-2,4-二氢-3H-1,2,4-三唑-3-酮



将 85 mg (0.28 mmol) 得自实施例 5A 的化合物溶解于 5 ml 乙腈中,并加入 180 mg (0.55 mmol) 碳酸铯和 66 mg (0.29 mmol) 2-(氯代甲基)-5-(2-氯苯基)-1,3,4-噁二唑。将所述混合物在 80℃ 搅拌 1 h。为了进行后处理,将所述混合物冷却至室温,并加入 10 ml 水。用每次 15 ml 乙酸乙酯萃取所述混合物 2 次。合并的有机相经硫酸钠干燥,过滤,并在真空中浓缩。通过色谱法 [方法 19] 纯化粗产物。得到 66 mg (理论值的 48%) 目标化合物。

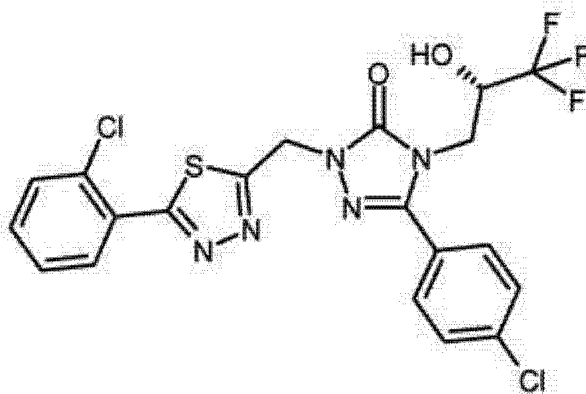
[0415] LC/MS [方法 4]: $R_t = 1.12$ min; MS [ESIpos]: $m/z = 500$ (M+H)⁺

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 3.85$ (dd, 1H), 4.01 (dd, 1H), 4.25-4.31 (m, 1H), 5.41-5.51 (m, 2H), 6.90 (d, 1H), 7.55-7.60 (m, 1H), 7.61-7.69 (m, 3H), 7.70-7.78 (m, 3H), 7.94 (dd, 1H)。

[0416] 实施例 18

5-(4-氯苯基)-2-{{5-(2-氯苯基)-1,3,4-噁二唑-2-基}甲基}-4-[(2S)-3,3,3-三

氟-2-羟基丙基]-2,4-二氢-3*H*-1,2,4-三唑-3-酮



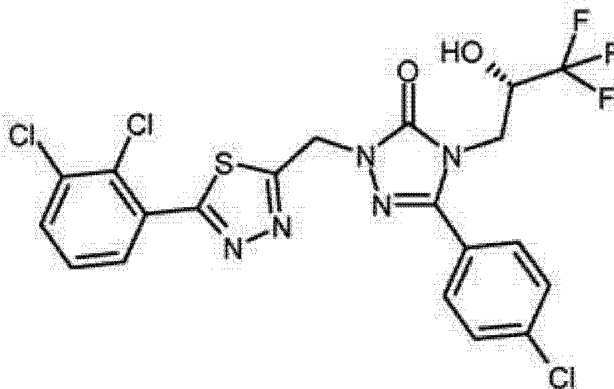
将 30 mg (0.10 mmol) 得自实施例 5A 的化合物溶解于 3 ml 乙腈中, 并加入 48 mg (0.15 mmol) 碳酸铯和 28 mg (0.10 mmol) 得自实施例 86A 的化合物。将所述混合物在 70°C 搅拌 8 h。为了进行后处理, 将所述混合物冷却至室温, 用 5 ml 甲醇稀释, 并过滤。在真空中浓缩滤液, 然后通过色谱法 [方法 19] 纯化粗产物。得到 11 mg (理论值的 22%) 目标化合物。

[0417] LC/MS [方法 6]: $R_t = 2.48$ min; MS [ESIpos]: $m/z = 516$ (M+H)⁺

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): $\delta = 3.85$ (dd, 1H), 4.01 (dd, 1H), 4.24-4.35 (m, 1H), 5.56-5.65 (m, 2H), 6.92 (s, 1H), 7.53-7.59 (m, 1H), 7.59-7.67 (m, 3H), 7.72 (dd, 1H), 7.77 (d, 2H), 8.14 (dd, 1H)。

[0418] 实施例 19

5-(4-氯苯基)-2-{[5-(2,3-二氯苯基)-1,3,4-噁二唑-2-基]甲基}-4-[(2*S*)-3,3,3-三氟-2-羟基丙基]-2,4-二氢-3*H*-1,2,4-三唑-3-酮



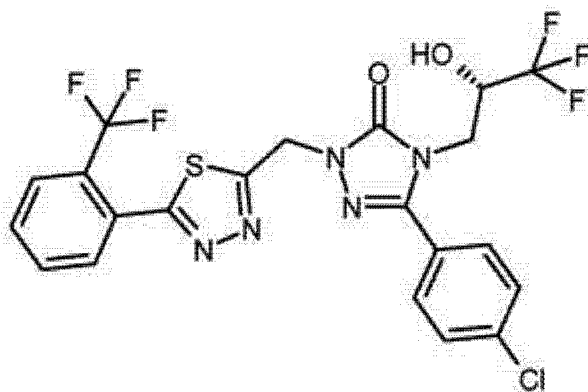
与实施例 18 的制备类似地, 使 36 mg (0.12 mmol) 得自实施例 5A 的化合物与 38 mg (0.12 mmol) 得自实施例 87A 的化合物反应。得到 33 mg (理论值的 48%) 目标化合物。

[0419] LC/MS [方法 4]: $R_t = 1.25$ min; MS [ESIpos]: $m/z = 550$ 和 552 (M+H)⁺

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): $\delta = 3.85$ (dd, 1H), 4.01 (dd, 1H), 4.25-4.35 (m, 1H), 5.56-5.66 (m, 2H), 6.94 (br. s, 1H), 7.57 (t, 1H), 7.64 (d, 2H), 7.78 (d, 2H), 7.90 (dd, 1H), 8.05 (dd, 1H)。

[0420] 实施例 20

5-(4-氯苯基)-4-[(2*S*)-3,3,3-三氟-2-羟基丙基]-2-({5-[2-(三氟甲基)苯基]-1,3,4-噁二唑-2-基}甲基)-2,4-二氢-3*H*-1,2,4-三唑-3-酮



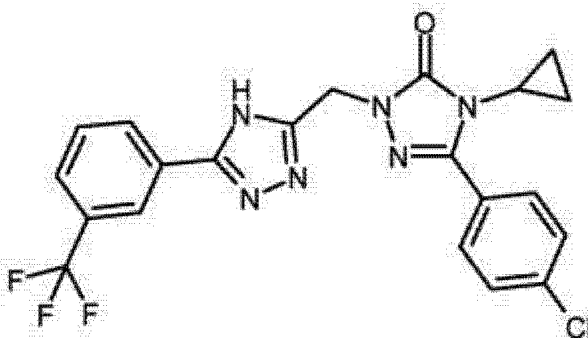
与实施例 18 的制备类似地,使 33 mg (0.11 mmol) 得自实施例 5A 的化合物与 35 mg (0.11 mmol) 得自实施例 85A 的化合物反应。得到 16 mg (理论值的 27%) 目标化合物。

[0421] LC/MS [方法 3]: $R_t = 1.33$ min; MS [ESIpos]: $m/z = 550$ (M+H)⁺

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 3.86$ (dd, 1H), 4.02 (dd, 1H), 4.25–4.35 (m, 1H), 5.56–5.65 (m, 2H), 6.92 (br. s, 1H), 7.62–7.67 (m, 2H), 7.75–7.88 (m, 5H), 7.97–8.01 (m, 1H)。

[0422] 实施例 21

5-(4-氯苯基)-4-环丙基-2-({5-[3-(三氟甲基)苯基]-4H-1,2,4-三唑-3-基}甲基)-2,4-二氢-3H-1,2,4-三唑-3-酮



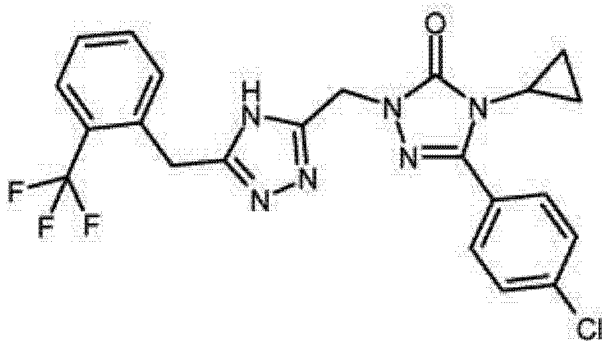
将 100 mg (0.33 mmol) 得自实施例 21A 的化合物溶解于 1.6 ml DMF 中,加入 109 mg (0.49 mmol) 3-三氟甲基苯甲脒-氯化氢,并将所述混合物在微波烘箱中在 150℃ 搅拌 45 min。冷却后,在旋转蒸发器上在减压下浓缩反应物料,并通过色谱法 [方法 19] 纯化剩余的残余物。得到 70 mg (理论值的 47%) 目标化合物,为无色固体。

[0423] LC/MS [方法 7]: $R_t = 2.33$ min; MS [ESIpos]: $m/z = 461$ (M+H)⁺

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 0.74$ –0.84 (m, 2H), 0.99–1.10 (m, 2H), 2.96–3.06 (m, 1H), 5.28 (s, 2H), 7.45 (d, 2H), 7.53 (t, 1H), 7.64 (d, 1H), 7.68 (d, 2H), 8.25 (d, 1H), 8.36 (s, 1H)。

[0424] 实施例 22

5-(4-氯苯基)-4-环丙基-2-({5-[2-(三氟甲基)苄基]-4H-1,2,4-三唑-3-基}甲基)-2,4-二氢-3H-1,2,4-三唑-3-酮



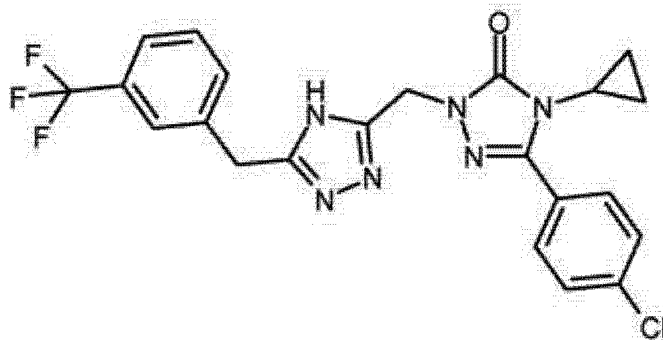
与在实施例 21 中的化合物的制备类似地,由 100 mg (0.33 mmol) 得自实施例 21A 的化合物得到 54 mg (理论值的 35%) 标题化合物。

[0425] MS [ESIpos]: $m/z = 475$ ($M+H$)⁺

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 0.70-0.80$ (m, 2H), 0.96-1.06 (m, 2H), 2.92-3.03 (m, 1H), 4.30 (s, 2H), 5.15 (s, 2H), 7.30-7.40 (m, 2H), 7.40-7.51 (m, 3H), 7.61-7.71 (m, 3H), 10.80 (br. s, 1H)。

[0426] 实施例 23

5-(4-氯苯基)-4-环丙基-2-({5-[3-(三氟甲基)苄基]-4H-1,2,4-三唑-3-基}甲基)-2,4-二氢-3H-1,2,4-三唑-3-酮



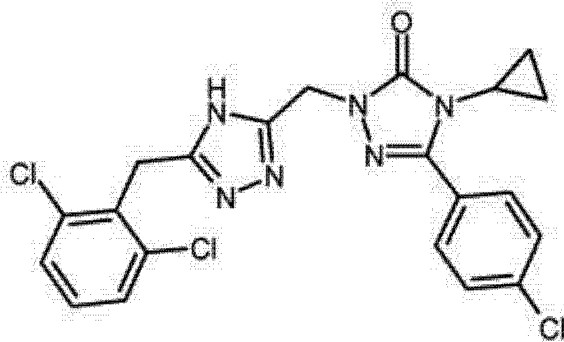
与在实施例 21 中的化合物的制备类似地,由 75 mg (0.24 mmol) 得自实施例 21A 的化合物得到 55 mg (理论值的 48%) 标题化合物。

[0427] LC/MS [方法 5]: $R_t = 2.42$ min; MS [ESIpos]: $m/z = 475$ ($M+H$)⁺

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 0.70-0.79$ (m, 2H), 0.96-1.06 (m, 2H), 2.93-3.03 (m, 1H), 4.14 (s, 2H), 5.15 (s, 2H), 7.38-7.51 (m, 5H), 7.56 (s, 1H), 7.62-7.70 (m, 2H)。

[0428] 实施例 24

5-(4-氯苯基)-4-环丙基-2-({5-(2,6-二氯苄基)-4H-1,2,4-三唑-3-基}甲基)-2,4-二氢-3H-1,2,4-三唑-3-酮



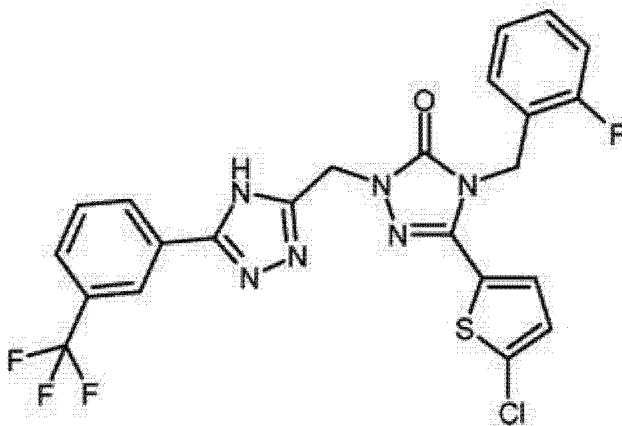
将 58 mg (0.24 mmol) 2-(2,6-二氯苯基)乙脒-氯化氢预先放入 1 ml 干燥的甲醇中,加入 66 μ l (0.24 mmol) 25% 的甲醇钠甲醇溶液,并将所述混合物在室温搅拌 1 h。然后加入溶解于 0.6 ml 甲醇中的 50 mg (0.16 mmol) 得自实施例 21A 的化合物。将所述反应物料在室温搅拌过夜。抽滤沉淀的无色固体,用少量甲醇洗涤,并在高真空下干燥。然后将所述固体悬浮于二甲苯中,并在回流下搅拌 4 h。冷却后,在真空中蒸发浓缩所述混合物,并通过色谱法 [方法 19] 纯化残余物。得到 30 mg (理论值的 39%) 目标化合物,为无色固体。

[0429] LC/MS [方法 5]: $R_t = 2.38$ min; MS [ESIpos]: $m/z = 476$ (M+H)⁺

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 0.70-0.80$ (m, 2H), 0.96-1.06 (m, 2H), 2.93-3.04 (m, 1H), 4.46 (s, 2H), 5.13 (s, 2H), 7.19 (t, 1H), 7.35 (d, 2H), 7.44 (d, 2H), 7.67 (d, 2H), 11.00 (br. s, 1H)。

[0430] 实施例 25

5-(5-氯噻吩-2-基)-4-(2-氟苄基)-2-({5-[3-(三氟甲基)苯基]-4H-1,2,4-三唑-3-基}甲基)-2,4-二氢-3H-1,2,4-三唑-3-酮



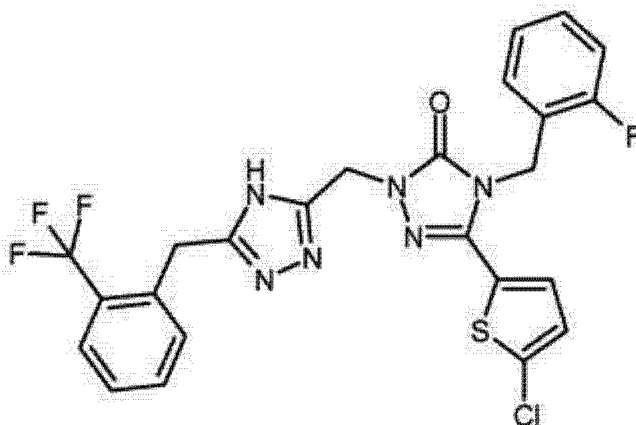
将 100 mg (0.26 mmol) 得自实施例 22A 的化合物溶解于 1.0 ml DMF 中,加入 88 mg (0.39 mmol) 3-(三氟甲基)苯甲脒-氯化氢,并将所述混合物在微波烘箱中在 220℃ 搅拌 30 min。冷却后,在旋转蒸发器上在减压下浓缩反应物料,并通过色谱法 [方法 19] 纯化残余物。得到 71 mg (理论值的 51%) 目标化合物,为无色树脂。

[0431] MS [ESIpos]: $m/z = 535$ (M+H)⁺

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 5.14$ (s, 2H), 5.34 (s, 2H), 6.85 (s, 1H), 6.95 (s, 1H), 7.04-7.16 (m, 3H), 7.28-7.37 (m, 1H), 7.50-7.60 (m, 1H), 7.61-7.70 (m, 1H), 8.20-8.30 (m, 1H), 8.35 (s, 1H), 12.00 (br. s, 1H)。

[0432] 实施例 26

5-(5-氯噻吩-2-基)-4-(2-氟苄基)-2-({5-[2-(三氟甲基)苄基]-4H-1,2,4-三唑-3-基}甲基)-2,4-二氢-3H-1,2,4-三唑-3-酮



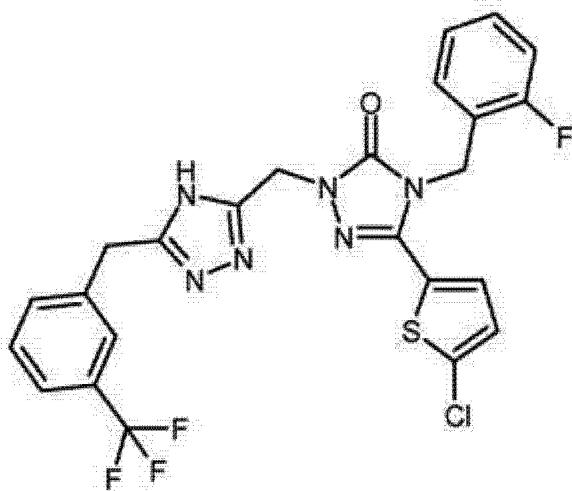
与在实施例 25 中的化合物的制备类似地,由 75 mg (0.20 mmol) 得自实施例 22A 的化合物得到 19 mg (理论值的 18%) 标题化合物。

[0433] LC/MS [方法 5]: $R_t = 2.62$ min; MS [ESIpos]: $m/z = 549$ (M+H)⁺

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 4.32$ (s, 2H), 5.11 (s, 2H), 5.21 (s, 2H), 6.82 (d, 1H), 6.90 (d, 1H), 7.03-7.16 (m, 3H), 7.25-7.32 (m, 1H), 7.32-7.44 (m, 2H), 7.45-7.52 (m, 1H), 7.68 (d, 1H), 10.70 (br. s, 1H)。

[0434] 实施例 27

5-(5-氯噻吩-2-基)-4-(2-氟苄基)-2-({5-[3-(三氟甲基)苄基]-4H-1,2,4-三唑-3-基}甲基)-2,4-二氢-3H-1,2,4-三唑-3-酮



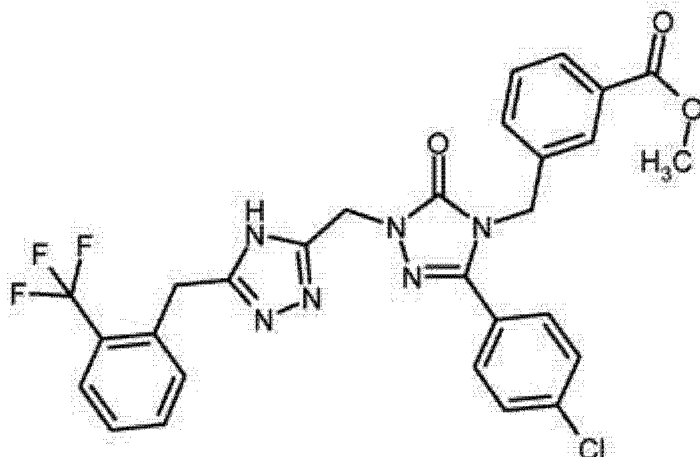
与在实施例 25 中的化合物的制备类似地,由 75 mg (0.20 mmol) 得自实施例 22A 的化合物得到 29 mg (理论值的 27%) 标题化合物。

[0435] MS [ESIpos]: $m/z = 549$ (M+H)⁺

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 4.15$ (s, 2H), 5.11 (s, 2H), 5.22 (s, 2H), 6.84 (d, 1H), 6.91 (d, 1H), 7.03-7.15 (m, 3H), 7.25-7.34 (m, 1H), 7.44 (d, 1H), 7.48-7.53 (m, 2H), 7.58 (s, 1H), 11.10 (br. s, 1H)。

[0436] 实施例 28

3-{{[3-(4-氯苯基)-5-氧代-1-({5-[2-(三氟甲基)苄基]-4*H*-1,2,4-三唑-3-基}甲基)-1,5-二氢-4*H*-1,2,4-三唑-4-基]甲基}苯甲酸甲酯



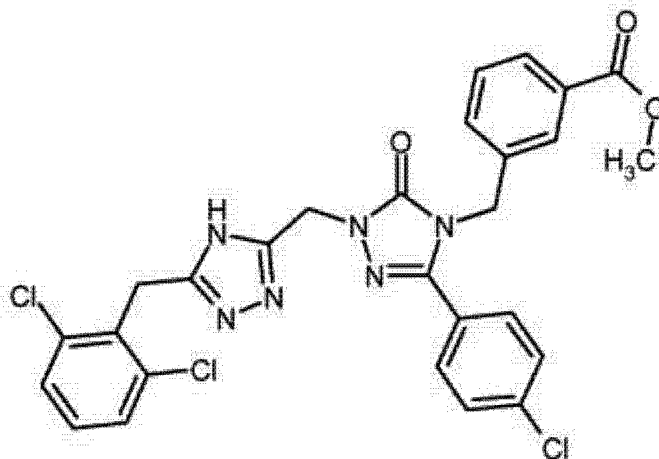
将 77 mg (0.27 mmol) 2-[2-(三氟甲基)苄基]乙脒-溴化氢溶解于 1 ml 干燥的甲醇中,加入 74 μ l (0.27 mmol) 25% 的甲醇钠甲醇溶液,并搅拌 30 min。然后加入 75 mg (0.18 mmol) 得自实施例 16A 的化合物,并首先在室温搅拌 16 h,然后在回流下搅拌 5 h。然后通过色谱法 [方法 19] 直接地纯化所述混合物。得到 67 mg (理论值的 64%) 目标化合物,为无色泡沫。

[0437] LC/MS [方法 5]: $R_t = 2.59$ min; MS [ESIpos]: $m/z = 583$ (M+H)⁺

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 3.88$ (s, 3H), 4.31 (s, 2H), 5.00 (s, 2H), 5.25 (s, 2H), 7.29-7.44 (m, 8H), 7.49 (d, 1H), 7.58 (d, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.95 (d, 1H)。

[0438] 实施例 29

3-{{[3-(4-氯苯基)-1-{{5-(2,6-二氯苄基)-4*H*-1,2,4-三唑-3-基}甲基}-5-氧代-1,5-二氢-4*H*-1,2,4-三唑-4-基]甲基}苯甲酸甲酯



与在实施例 28 中的化合物的制备类似地,由 80 mg (0.19 mmol) 得自实施例 16A 的化合物产生 67 mg (理论值的 60%) 标题化合物。

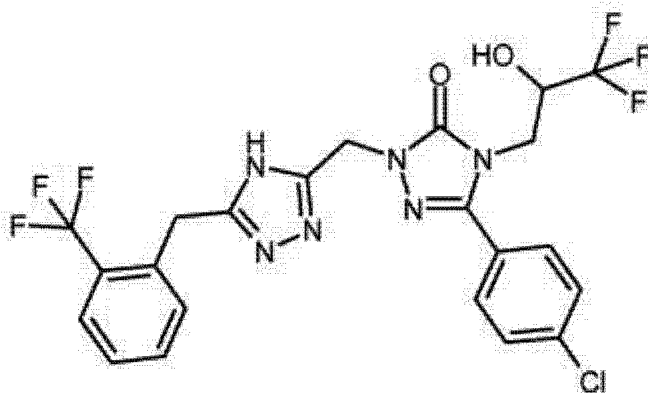
[0439] MS [ESIpos]: $m/z = 583$ 和 585 (M+H)⁺

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 3.90$ (s, 3H), 4.49 (s, 2H), 5.00 (s, 2H), 5.24 (s, 2H), 7.19 (t, 1H), 7.28-7.44 (m, 8H), 7.88-8.00 (m, 2H), 11.20 (br. s,

1H)。

[0440] 实施例 30

5-(4-氯苯基)-4-(3,3,3-三氟-2-羟基丙基)-2-({5-[2-(三氟甲基)苄基]-4*H*-1,2,4-三唑-3-基}甲基)-2,4-二氢-3*H*-1,2,4-三唑-3-酮



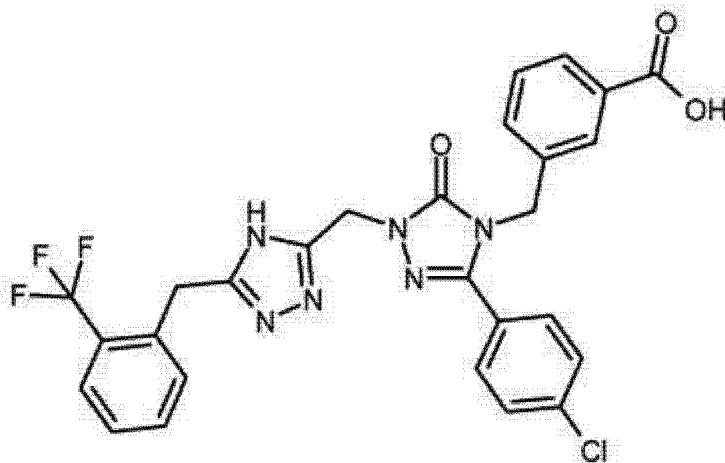
将 370 mg (0.97 mmol) 得自实施例 18A 的化合物溶解于 5 ml DMF 中,加入 349 mg (1.46 mmol) 2-[2-(三氟甲基)苄基]乙脒-氯化氢,并将所述混合物在微波烘箱中在 200℃ 搅拌 90 min。冷却后,用 5 ml 甲醇稀释所述反应物,并通过色谱法 [方法 19] 直接纯化。得到 170 mg (理论值的 32%) 目标化合物。

[0441] LC/MS [方法 3]: $R_t = 1.24$ min; MS [ESIpos]: $m/z = 547$ (M+H)⁺

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 3.87$ – 4.00 (m, 2H), 4.21 (s, 2H), 4.56– 4.62 (m, 1H), 5.03– 5.21 (m, 2H), 5.70 (br. s, 1H), 7.31 (d, 1H), 7.38 (t, 1H), 7.44 (d, 2H), 7.49 (t, 1H), 7.59 (s, 2H), 7.67 (d, 1H), 11.48 (br. s, 1H)。

[0442] 实施例 31

3-({[3-(4-氯苯基)-5-氧代-1-({5-[2-(三氟甲基)苄基]-4*H*-1,2,4-三唑-3-基}甲基)-1,5-二氢-4*H*-1,2,4-三唑-4-基]苯甲酸



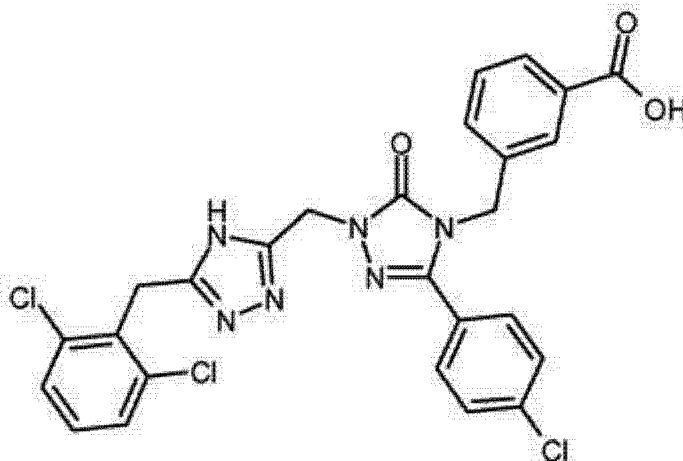
将 62 mg (0.11 mmol) 得自实施例 28 的化合物悬浮于 1 ml 乙醇中,并加入 213 μ l (0.21 mmol) 1 M 氢氧化钠水溶液。将所述混合物在 50℃ 搅拌 4 h。冷却至室温以后,用 215 μ l 1 M 盐酸中和所述反应物,在真空中浓缩,并通过色谱法 [方法 19] 纯化残余物。得到 37 mg (理论值的 61%) 目标化合物,为无色泡沫。

[0443] MS [ESIpos]: $m/z = 569$ (M+H)⁺

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 4.04-4.35 (m, 2H), 4.90-5.25 (m, 4H), 7.25-7.38 (m, 1H), 7.38-7.54 (m, 7H), 7.54-7.65 (m, 1H), 7.65-7.78 (m, 2H), 7.80 (d, 1H), 13.02 (br. s, 1H), 13.65-13.93 (br. s, 1H)。

[0444] 实施例 32

3-{[3-(4-氯苯基)-1-[[5-(2,6-二氯苄基)-4*H*-1,2,4-三唑-3-基]甲基]-5-氧代-1,5-二氢-4*H*-1,2,4-三唑-4-基]甲基}苯甲酸



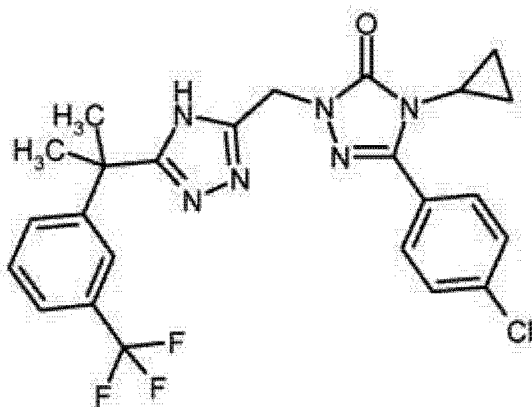
与在实施例 31 中的化合物的制备类似地,由 60 mg (0.10 mmol) 得自实施例 29 的化合物得到 40 mg (理论值的 68%) 标题化合物。

[0445] MS [ESIpos]: m/z = 569 ($\text{M}+\text{H}$)⁺

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 4.16-4.44 (m, 2H), 4.85-5.25 (m, 4H), 7.24-7.40 (m, 2H), 7.43 (t, 1H), 7.45-7.58 (m, 6H), 7.70 (s, 1H), 7.82 (d, 1H), 13.03 (br. s, 1H), 13.70 (br. s, 1H)。

[0446] 实施例 33

5-(4-氯苯基)-4-环丙基-2-[(5-{2-[3-(三氟甲基)苯基]丙脒-2-基}-4*H*-1,2,4-三唑-3-基)甲基]-2,4-二氢-3*H*-1,2,4-三唑-3-酮



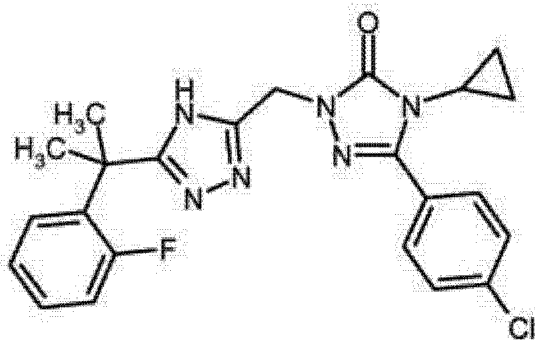
将 42 mg (0.14 mmol) 得自实施例 21A 的化合物溶解于 1.2 ml DMF 中,加入 40 mg (0.15 mmol) 2-甲基-2-[3-(三氟甲基)苯基]丙脒-氯化氢和 9 mg (0.16 mmol) 甲醇钠,并将所述混合物在微波反应器中在 180°C 搅拌 2 h。冷却至室温以后,通过制备型 HPLC [方法 19] 直接地纯化所述混合物。得到 2 mg (理论值的 3%) 目标化合物,为无色泡沫。

[0447] LC/MS [方法 1]: R_t = 2.06 min; MS [ESIpos]: m/z = 503 ($\text{M}+\text{H}$)⁺

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 0.75–0.79 (m, 2H), 1.00–1.05 (m, 2H), 1.79 (s, 6H), 2.96–3.02 (m, 1H), 5.16 (s, 2H), 7.38–7.43 (q, 1H), 7.45 (d, 2H), 7.46–7.49 (m, 2H), 7.59 (s, 1H), 7.67 (d, 2H)。

[0448] 实施例 34

5-(4-氯苯基)-4-环丙基-2-({5-[1-(2-氟苯基)-1-甲基乙基]-4*H*-1,2,4-三唑-3-基}甲基)-2,4-二氢-3*H*-1,2,4-三唑-3-酮



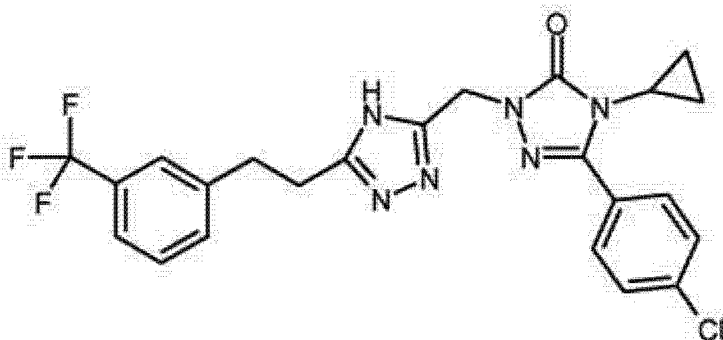
将 60 mg (0.20 mmol) 得自实施例 21A 的化合物溶解于 1 ml DMF 中,并加入 63 mg (0.29 mmol) 2-(2-氟苯基)-2-甲基丙脒-氯化氢和 17 mg (0.31 mmol) 甲醇钠。将所述悬浮液在 150°C 搅拌 8 h。随后,通过在微波反应器中在 200°C 搅拌 45 min,使反应完全。用约 1 ml 甲醇稀释所述悬浮液,过滤,并通过制备型 HPLC [方法 19] 纯化滤液。得到 13 mg (理论值的 15%) 标题化合物。

[0449] LC/MS [方法 5]: R_t = 2.30 min; MS [ESIpos]: m/z = 453 ($M+H$)⁺

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 0.75 (m, 2H), 0.95 (m, 2H), 1.88 (s, 6H), 2.99 (m, 1H), 5.32 (s, 2H), 6.93–7.00 (m, 1H), 7.14–7.21 (m, 1H), 7.38–7.49 (m, 4H), 7.62–7.72 (m, 2H)。

[0450] 实施例 35

5-(4-氯苯基)-4-环丙基-2-[(5-{2-[3-(三氟甲基)苯基]乙基}-4*H*-1,2,4-三唑-3-基)甲基]-2,4-二氢-3*H*-1,2,4-三唑-3-酮



将 50 mg (0.16 mmol) 得自实施例 21A 的化合物溶解于 1 ml DMF 中,加入 62 mg (0.24 mmol) 3-[3-(三氟甲基)苯基]丙脒-氯化氢,并将所述混合物在微波烘箱中在 180°C 搅拌 1 h。冷却后,用甲醇稀释所述反应混合物,并通过制备型 HPLC [方法 19] 直接地分离所述溶液。得到 11 mg (理论值的 14%) 标题化合物。

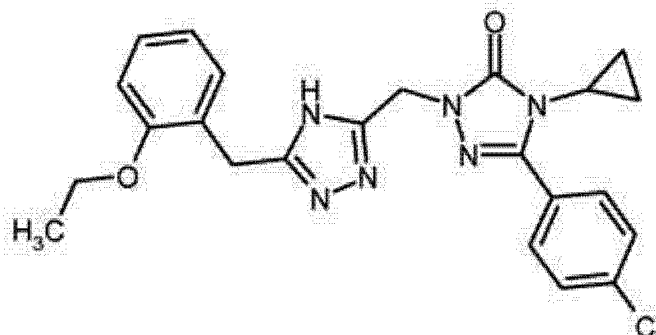
[0451] LC/MS [方法 1]: R_t = 1.96 min; MS [ESIpos]: m/z = 489 ($M+H$)⁺

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 0.71–0.81 (m, 2H), 0.98–1.06 (m, 2H), 2.99

(m, 1H), 3.03-3.09 (m, 2H), 3.10-3.16 (m, 2H), 5.16 (s, 2H), 7.37 (d, 2H), 7.41-7.48 (m, 4H), 7.68 (d, 2H)。

[0452] 实施例 36

5-(4-氯苯基)-4-环丙基-2-{[5-(2-乙氧基苄基)-4H-1,2,4-三唑-3-基]甲基}-2,4-二氢-3H-1,2,4-三唑-3-酮



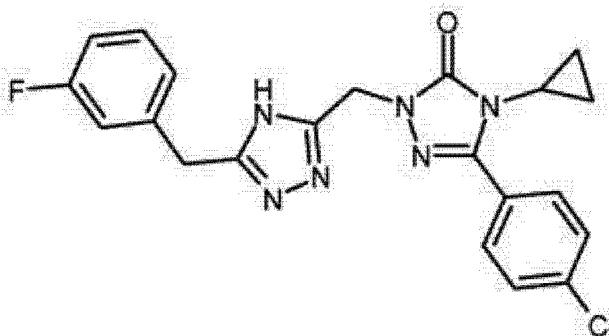
将 50 mg (0.16 mmol) 得自实施例 21A 的化合物溶解于 1 ml DMF 中, 加入 52 mg (0.24 mmol) 2-(2-乙氧基苄基) 乙脒-氯化氢, 并将所述混合物在微波烘箱中在 200°C 搅拌 1 h。冷却后, 用约 1 ml 甲醇稀释所述反应物了, 并通过制备型 HPLC [方法 19] 直接地分离溶液。得到 21 mg (理论值的 28%) 标题化合物。

[0453] LC/MS [方法 3]: $R_t = 1.14$ min; MS [ESIpos]: $m/z = 451$ (M+H)⁺

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 0.75-0.79$ (m, 2H), 0.97-1.02 (m, 2H), 1.44 (t, 3H), 2.97 (m, 1H), 4.09-4.14 (m, 4H), 5.10 (s, 2H), 6.91 (t, 2H), 7.25 (t, 2H), 7.41 (2d, 2H), 7.67 (d, 2H)。

[0454] 实施例 37

5-(4-氯苯基)-4-环丙基-2-{[5-(3-氟苄基)-4H-1,2,4-三唑-3-基]甲基}-2,4-二氢-3H-1,2,4-三唑-3-酮



与在实施例 36 中的化合物的制备类似地, 由 50 mg (0.16 mmol) 得自实施例 21A 的化合物得到 11 mg (理论值的 16%) 标题化合物。

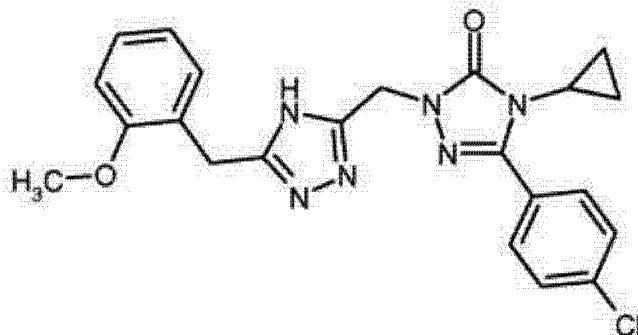
[0455] LC/MS [方法 5]: $R_t = 2.16$ min; MS [ESIpos]: $m/z = 425$ (M+H)⁺

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 0.75-0.79$ (m, 2H), 0.99-1.05 (m, 2H), 2.98 (m, 1H), 4.10 (s, 2H), 5.15 (s, 2H), 6.93 (m, 1H), 7.00 (d, 1H), 7.07 (d, 1H), 7.23-7.30 (m, 1H), 7.44 (d, 2H), 7.67 (d, 2H)。

[0456] 实施例 38

5-(4-氯苯基)-4-环丙基-2-{[5-(2-甲氧基苄基)-4H-1,2,4-三唑-3-基]甲基}

基}-2,4-二氢-3*H*-1,2,4-三唑-3-酮

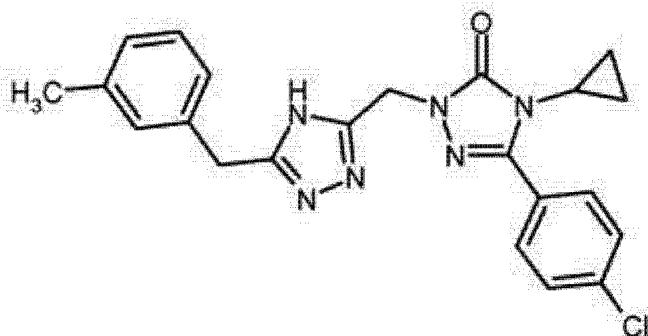


与在实施例 36 中的化合物的制备类似地,由 50 mg (0.16 mmol) 得自实施例 21A 的化合物得到 11 mg (理论值的 16%) 标题化合物。

[0457] LC/MS [方法 3]: $R_t = 1.09$ min; MS [ESIpos]: $m/z = 437$ (M+H)⁺。

[0458] 实施例 39

5-(4-氯苄基)-4-环丙基-2-{[5-(3-甲基苄基)-4*H*-1,2,4-三唑-3-基]甲基}-2,4-二氢-3*H*-1,2,4-三唑-3-酮



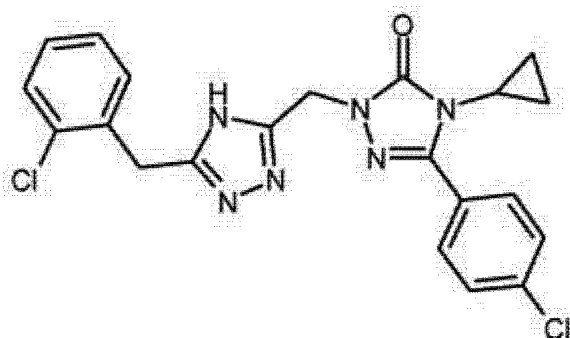
与在实施例 36 中的化合物的制备类似地,由 50 mg (0.16 mmol) 得自实施例 21A 的化合物得到 11 mg (理论值的 16%) 标题化合物。

[0459] LC/MS [方法 3]: $R_t = 1.13$ min; MS [ESIpos]: $m/z = 421$ (M+H)⁺

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 0.73$ - 0.79 (m, 2H), 0.97 - 1.04 (m, 2H), 2.31 (s, 3H), 2.93 - 3.01 (m, 1H), 4.07 (s, 2H), 5.13 (s, 2H), 7.04 - 7.11 (m, 3H), 7.18 - 7.23 (m, 1H), 7.43 (d, 2H), 7.67 (d, 2H)。

[0460] 实施例 40

2-{[5-(2-氯苄基)-4*H*-1,2,4-三唑-3-基]甲基}-5-(4-氯苄基)-4-环丙基-2,4-二氢-3*H*-1,2,4-三唑-3-酮



与在实施例 36 中的化合物的制备类似地,由 50 mg (0.16 mmol) 得自实施例 21A 的化

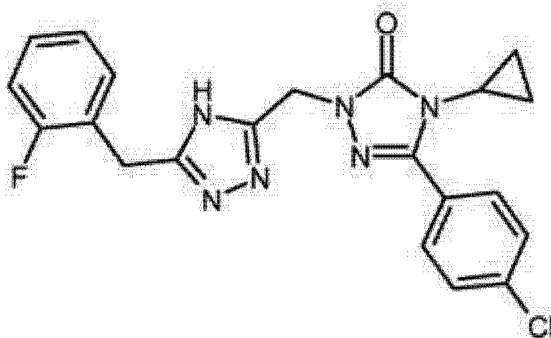
合物得到 22 mg (理论值的 31%) 标题化合物。

[0461] LC/MS [方法 3]: $R_t = 1.13 \text{ min}$; MS [ESIpos]: $m/z = 441 \text{ (M+H)}^+$

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.74\text{--}0.79 \text{ (m, 2H)}$, $0.99\text{--}1.04 \text{ (m, 2H)}$, 2.98 (m, 1H) , 4.25 (s, 2H) , 5.14 (s, 2H) , $7.21\text{--}7.23 \text{ (m, 2H)}$, $7.30\text{--}7.32 \text{ (m, 1H)}$, $7.38\text{--}7.40 \text{ (m, 1H)}$, 7.44 (d, 2H) , 7.67 (d, 2H) 。

[0462] 实施例 41

5-(4-氯苯基)-4-环丙基-2-[[5-(2-氟苄基)-4H-1,2,4-三唑-3-基]甲基]-2,4-二氢-3H-1,2,4-三唑-3-酮



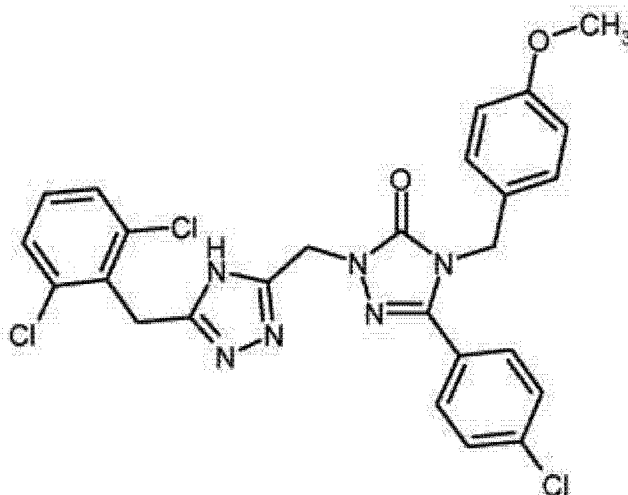
与在实施例 36 中的化合物的制备类似地,由 50 mg (0.16 mmol) 得自实施例 21A 的化合物得到 11 mg (理论值的 16%) 标题化合物。

[0463] LC/MS [方法 5]: $R_t = 2.07 \text{ min}$; MS [ESIpos]: $m/z = 425 \text{ (M+H)}^+$

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.74\text{--}0.79 \text{ (m, 2H)}$, $0.98\text{--}1.05 \text{ (m, 2H)}$, 2.98 (m, 1H) , 4.14 (s, 2H) , 5.14 (s, 2H) , $7.03\text{--}7.12 \text{ (m, 2H)}$, $7.21\text{--}7.31 \text{ (m, 2H)}$, 7.44 (d, 2H) , 7.67 (d, 2H) 。

[0464] 实施例 42

5-(4-氯苯基)-2-[[5-(2,6-二氯苄基)-4H-1,2,4-三唑-3-基]甲基]-4-(4-甲氧基苄基)-2,4-二氢-3H-1,2,4-三唑-3-酮



与在实施例 36 中的化合物的制备类似地,由 70 mg (0.18 mmol) 得自实施例 17A 的化合物得到 36 mg (理论值的 36%) 标题化合物。

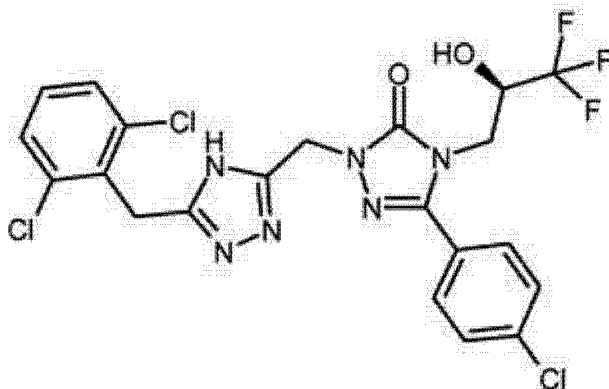
[0465] LC/MS [方法 3]: $R_t = 1.30 \text{ min}$; MS [ESIpos]: $m/z = 557 \text{ (M+H)}^+$

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 3.78 \text{ (s, 3H)}$, 4.47 (s, 2H) , 4.86 (s, 2H) , 5.22

(s, 2H), 6.82 (d, 2H), 7.06 (d, 2H), 7.18 (t, 1H), 7.33–7.39 (m, 6H)。

[0466] 实施例 43

5-(4-氯苯基)-2-[[5-(2,6-二氯苄基)-4*H*-1,2,4-三唑-3-基]甲基]-4-[(2*R*)-3,3,3-三氟-2-羟基丙基]-2,4-二氢-3*H*-1,2,4-三唑-3-酮



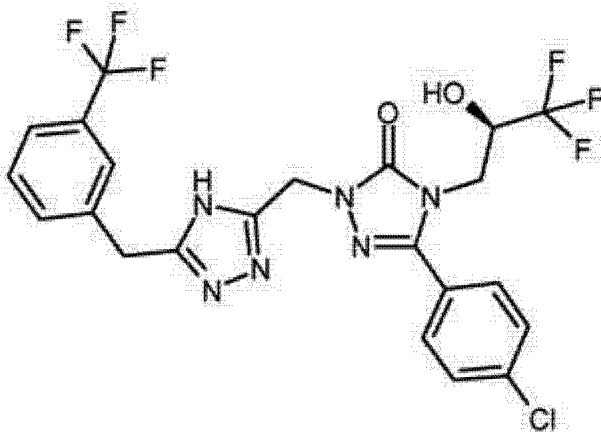
与在实施例 36 中的化合物的制备类似地,由 70 mg (0.18 mmol) 得自实施例 20A 的化合物得到 21 mg (理论值的 21%) 标题化合物。

[0467] LC/MS [方法 3]: $R_t = 1.23$ min; MS [ESIpos]: $m/z = 548$ (M+H)⁺

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 3.86$ – 3.99 (m, 2H), 4.36 – 4.45 (m, 2H), 4.56 – 4.66 (m, 1H), 5.07 (d, 1H), 5.18 (d, 1H), 7.20 (t, 1H), 7.35 (d, 2H), 7.44 (d, 2H), 7.58 (d, 2H)。

[0468] 实施例 44

5-(4-氯苯基)-4-[(2*R*)-3,3,3-三氟-2-羟基丙基]-2-([5-[3-(三氟甲基)苄基]-4*H*-1,2,4-三唑-3-基]甲基)-2,4-二氢-3*H*-1,2,4-三唑-3-酮



与在实施例 36 中的化合物的制备类似地,由 70 mg (0.18 mmol) 得自实施例 20A 的化合物得到 21 mg (理论值的 21%) 标题化合物。

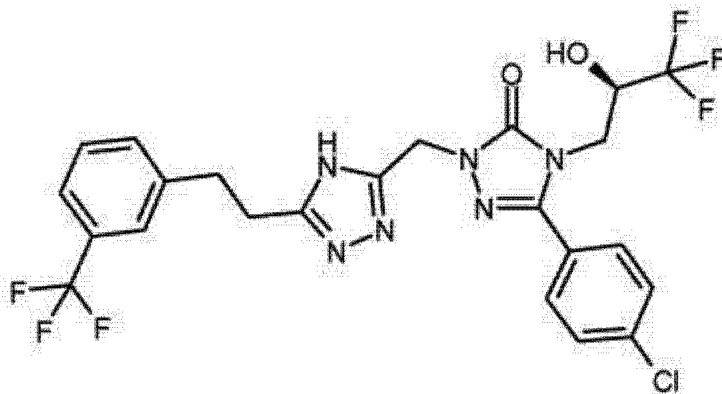
[0469] LC/MS [方法 5]: $R_t = 2.43$ min; MS [ESIpos]: $m/z = 547$ (M+H)⁺

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 3.86$ – 4.00 (m, 2H), 4.05 (s, 2H), 4.56 – 4.66 (m, 1H), 5.08 (d, 1H), 5.21 (d, 1H), 7.38 – 7.47 (m, 4H), 7.50 – 7.55 (m, 2H), 7.61 (d, 2H)。

[0470] 实施例 45

5-(4-氯苯基)-4-[(2*R*)-3,3,3-三氟-2-羟基丙基]-2-([5-{2-[3-(三氟甲基)苯

基]乙基}-4*H*-1,2,4-三唑-3-基)甲基]-2,4-二氢-3*H*-1,2,4-三唑-3-酮



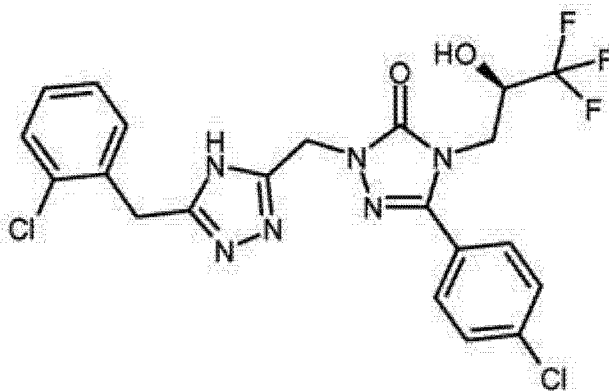
与在实施例 36 中的化合物的制备类似地,由 70 mg (0.18 mmol) 得自实施例 20A 的化合物得到 18 mg (理论值的 17%) 标题化合物。

[0471] LC/MS [方法 5]: $R_t = 2.49$ min; MS [ESIpos]: $m/z = 561$ (M+H)⁺

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 2.91$ - 2.99 (m, 2H), 3.02 - 3.10 (m, 2H), 3.87 - 4.01 (m, 2H), 4.59 - 4.69 (m, 1H), 5.09 (d, 1H), 5.25 (d, 1H), 7.32 (d, 1H), 7.38 (m, 1H), 7.41 - 7.49 (m, 2H), 7.44 (d, 2H), 7.63 (d, 2H)。

[0472] 实施例 46

2-{[5-(2-氯苄基)-4*H*-1,2,4-三唑-3-基]甲基}-5-(4-氯苄基)-4-[(2*R*)-3,3,3-三氟-2-羟基丙基]-2,4-二氢-3*H*-1,2,4-三唑-3-酮



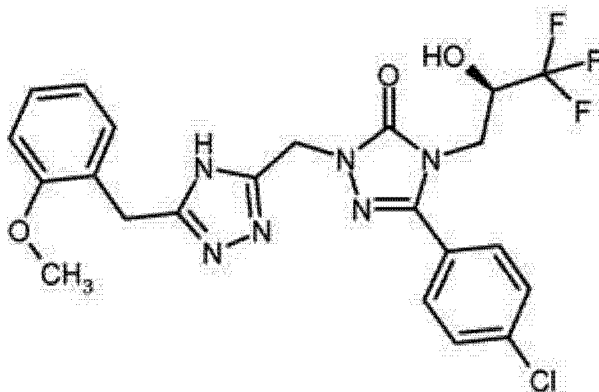
与在实施例 36 中的化合物的制备类似地,由 70 mg (0.18 mmol) 得自实施例 20A 的化合物得到 17 mg (理论值的 18%) 标题化合物。

[0473] LC/MS [方法 5]: $R_t = 2.30$ min; MS [ESIpos]: $m/z = 513$ (M+H)⁺

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 3.83$ - 3.97 (m, 2H), 4.04 - 4.16 (m, 2H), 4.59 - 4.70 (m, 1H), 5.03 (d, 1H), 5.14 (d, 1H), 7.19 - 7.25 (m, 3H), 7.36 - 7.40 (m, 1H), 7.42 (d, 2H), 7.59 (d, 2H)。

[0474] 实施例 47

5-(4-氯苄基)-2-{[5-(2-甲氧基苄基)-4*H*-1,2,4-三唑-3-基]甲基}-4-[(2*R*)-3,3,3-三氟-2-羟基丙基]-2,4-二氢-3*H*-1,2,4-三唑-3-酮



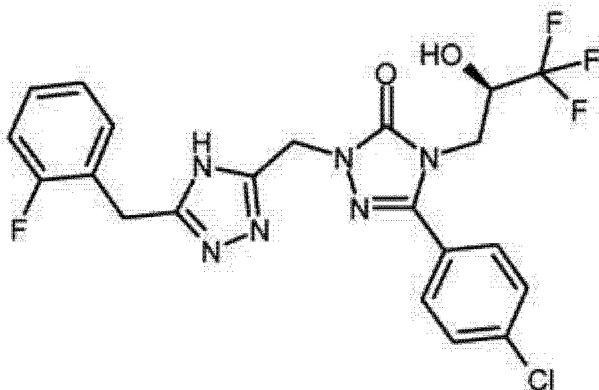
与在实施例 36 中的化合物的制备类似地,由 70 mg (0.18 mmol) 得自实施例 20A 的化合物得到 16 mg (理论值的 17%) 标题化合物。

[0475] LC/MS [方法 5]: $R_t = 2.25$ min; MS [ESIpos]: $m/z = 509$ (M+H)⁺

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 3.86$ (s, 3H), 3.83–3.99 (m, 2H), 4.01 (s, 2H), 4.63–4.71 (m, 1H), 5.01 (d, 1H), 5.19 (d, 1H), 6.02 (d, 1H), 6.88–6.95 (m, 2H), 7.13–7.19 (m, 1H), 7.25–7.29 (m, 1H), 7.43 (d, 2H), 7.61 (d, 2H), 11.03–11.15 (br. s, 1H)。

[0476] 实施例 48

5-(4-氯苯基)-2-{[5-(2-氟苄基)-4*H*-1,2,4-三唑-3-基]甲基}-4-[(2*R*)-3,3,3-三氟-2-羟基丙基]-2,4-二氢-3*H*-1,2,4-三唑-3-酮



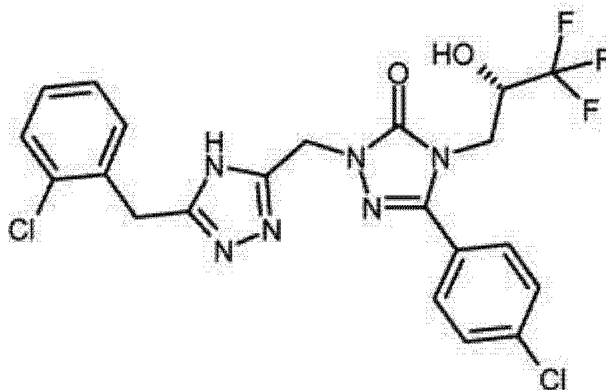
与在实施例 36 中的化合物的制备类似地,由 100 mg (0.26 mmol) 得自实施例 20A 的化合物得到 34 mg (理论值的 26%) 标题化合物。

[0477] LC/MS [方法 5]: $R_t = 2.24$ min; MS [ESIpos]: $m/z = 497$ (M+H)⁺

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 3.83$ –3.98 (m, 2H), 3.97–4.03 (m, 2H), 4.59–4.71 (m, 1H), 5.02 (d, 1H), 5.15 (d, 1H), 6.00 (br. s, 1H), 7.02–7.12 (m, 2H), 7.15–7.21 (m, 1H), 7.22–7.30 (m, 1H), 7.42 (d, 2H), 7.60 (d, 2H), 11.87 (br. s, 1H)。

[0478] 实施例 49

2-{[5-(2-氯苄基)-4*H*-1,2,4-三唑-3-基]甲基}-5-(4-氯苯基)-4-[(2*S*)-3,3,3-三氟-2-羟基丙基]-2,4-二氢-3*H*-1,2,4-三唑-3-酮



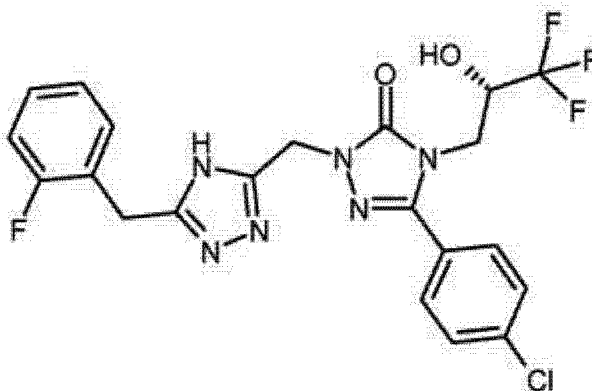
与在实施例 36 中的化合物的制备类似地,由 138 mg (0.36 mmol) 得自实施例 19A 的化合物得到 35 mg (理论值的 19%) 标题化合物。

[0479] LC/MS [方法 3]: $R_t = 1.20$ min; MS [ESIpos]: $m/z = 513$ 和 515 ($M+H$)⁺

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 3.89$ (dd, 1H), 3.96 (dd, 1H), 4.07 – 4.18 (m, 2H), 4.58 – 4.69 (m, 1H), $5.05 + 5.16$ (2d, 2H), 5.90 (br. s, 1H), 7.20 – 7.25 (m, 3H), 7.36 – 7.41 (m, 1H), 7.43 (d, 2H), 7.57 – 7.61 (m, 2H), 11.65 (br. s, 1H)。

[0480] 实施例 50

5-(4-氯苯基)-2-{[5-(2-氟苄基)-4H-1,2,4-三唑-3-基]甲基}-4-[(2S)-3,3,3-三氟-2-羟基丙基]-2,4-二氢-3H-1,2,4-三唑-3-酮



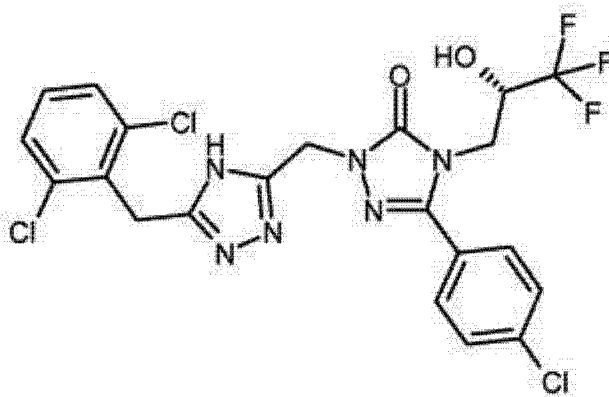
与在实施例 36 中的化合物的制备类似地,由 124 mg (0.33 mmol) 得自实施例 19A 的化合物得到 37 mg (理论值的 23%) 标题化合物。

[0481] LC/MS [方法 3]: $R_t = 1.16$ min; MS [ESIpos]: $m/z = 497$ ($M+H$)⁺

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 3.89$ (dd, 1H), 3.97 (dd, 1H), 3.98 – 4.08 (m, 2H), 4.61 – 4.70 (m, 1H), $5.04 + 5.16$ (2d, 2H), 5.86 (br. s, 1H), 7.03 – 7.31 (m, 4H), 7.43 (d, 2H), 7.59 (d, 2H), 11.65 (br. s, 1H)。

[0482] 实施例 51

5-(4-氯苯基)-2-{[5-(2,6-二氯苄基)-4H-1,2,4-三唑-3-基]甲基}-4-[(2S)-3,3,3-三氟-2-羟基丙基]-2,4-二氢-3H-1,2,4-三唑-3-酮



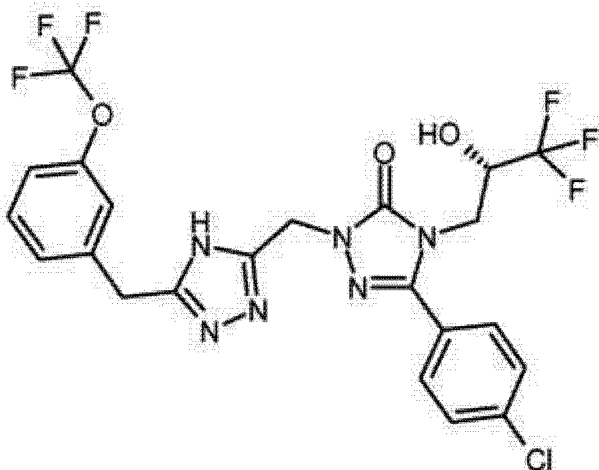
与在实施例 36 中的化合物的制备类似地,由 106 mg (0.28 mmol) 得自实施例 19A 的化合物得到 49 mg (理论值的 32%) 标题化合物。

[0483] LC/MS [方法 4]: $R_t = 1.08$ min; MS [ESIpos]: $m/z = 547$ 和 549 ($M+H$)⁺

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 3.88$ (dd, 1H), 3.96 (dd, 1H), 4.34-4.46 (m, 2H), 4.57-4.67 (m, 1H), 5.03-5.22 (m, 2H), 7.16-7.23 (m, 1H), 7.35 (d, 2H), 7.44 (d, 2H), 7.60 (d, 2H)。

[0484] 实施例 52

5-(4-氯苯基)-4-[(2S)-3,3,3-三氟-2-羟基丙基]-2-({5-[3-(三氟甲氧基)苄基]-4H-1,2,4-三唑-3-基}甲基)-2,4-二氢-3H-1,2,4-三唑-3-酮



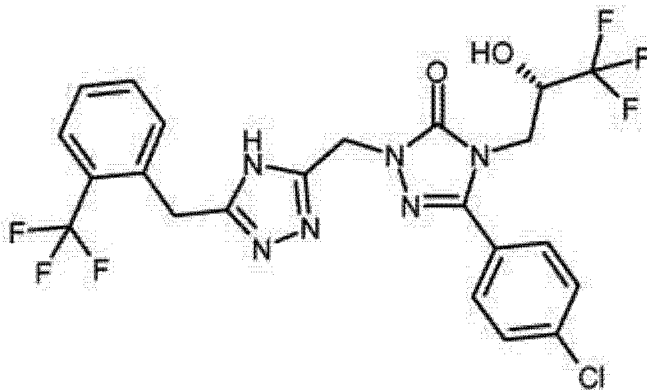
与在实施例 36 中的化合物的制备类似地,由 120 mg (0.32 mmol) 得自实施例 19A 的化合物得到 83 mg (理论值的 47%) 标题化合物。

[0485] LC/MS [方法 2]: $R_t = 2.39$ min; MS [ESIpos]: $m/z = 563$ ($M+H$)⁺

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 3.86$ -3.96 (m, 2H), 3.95-4.05 (m, 2H), 4.57-4.67 (m, 1H), 5.04-5.24 (m, 2H), 7.09-7.17 (m, 3H), 7.30-7.36 (m, 1H), 7.45 (d, 2H), 7.60 (d, 2H)。

[0486] 实施例 53

5-(4-氯苯基)-4-[(2S)-3,3,3-三氟-2-羟基丙基]-2-({5-[2-(三氟甲基)苄基]-4H-1,2,4-三唑-3-基}甲基)-2,4-二氢-3H-1,2,4-三唑-3-酮



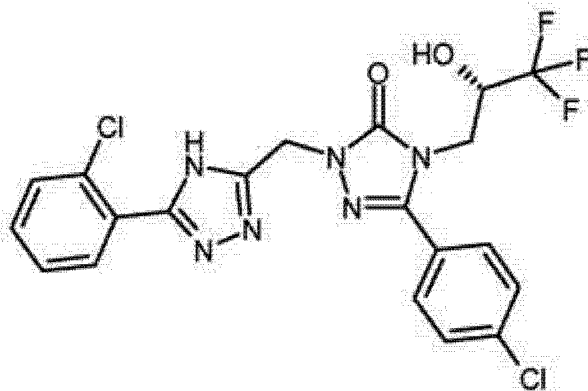
与在实施例 36 中的化合物的制备类似地,反应 1190 mg (3.13 mmol) 得自实施例 19A 的化合物。为了进行后处理,用 25 ml 水稀释所述反应混合物,并用每次 25 ml 乙酸乙酯萃取 2 次。合并的有机相经硫酸钠干燥,过滤,并在真空中浓缩。通过色谱法 [方法 19] 纯化粗产物。得到 932 mg (理论值的 54%) 标题化合物。

[0487] LC/MS [方法 4]: $R_t = 1.08$ min; MS [ESIpos]: $m/z = 547$ (M+H)⁺

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 3.83$ – 3.96 (m, 2H), 4.11 – 4.22 (m, 2H), 4.56 – 4.68 (m, 1H), 5.00 – 5.18 (m, 2H), 5.88 (br. s, 1H), 7.25 – 7.29 (m, 1H), 7.33 – 7.52 (m, 4H), 7.58 (d, 2H), 7.67 (d, 1H), 11.89 (br. s, 1H)。

[0488] 实施例 54

5-(4-氯苯基)-2-[[5-(2-氯苯基)-4H-1,2,4-三唑-3-基]甲基]-4-[(2S)-3,3,3-三氟-2-羟基丙基]-2,4-二氢-3H-1,2,4-三唑-3-酮



将 1200 mg (3.16 mmol) 得自 19A 的化合物溶解于 15 ml DMF 中,加入 906 mg (4.74 mmol) 2-氯苯甲脒-氯化氢,并将所述混合物在微波烘箱中在 220℃ 搅拌 1 h。冷却后,将 20 ml 1 N 盐酸加入该反应物料,并用每次 25 ml 乙酸乙酯萃取 2 次。合并的有机相经硫酸钠干燥,过滤,并在真空中浓缩。通过色谱法在硅胶上(洗脱液:环己烷/乙酸乙酯 2:1,然后 1:1),进一步纯化。得到 395 mg (理论值的 80%) 标题化合物,纯度为 80%。

[0489] LC/MS [方法 4]: $R_t = 1.02$ min; MS [ESIpos]: $m/z = 499$ 和 501 (M+H)⁺

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 3.85$ (dd, 1H), 4.00 (dd, 1H), 4.25 – 4.37 (m, 1H), 5.00 – 5.30 (m, 2H), 6.92 (d, 1H), 7.40 – 7.67 (m, 5H), 7.71 – 7.81 (m, 3H), 14.27 (br. s, 1H)。

[0490] 实施例 55

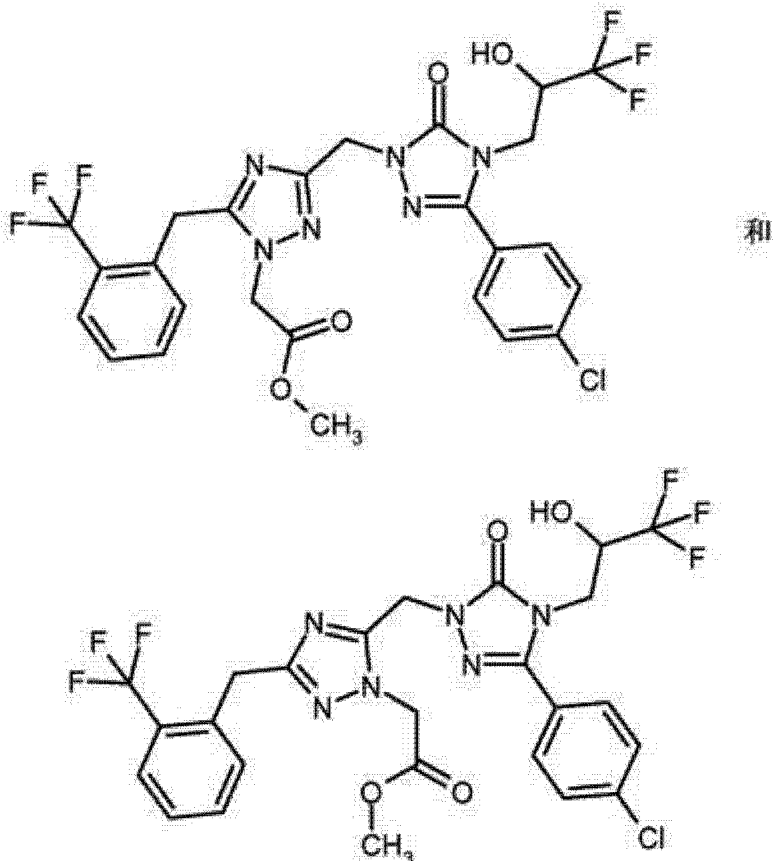
(3-[[3-(4-氯苯基)-5-氧代-4-(3,3,3-三氟-2-羟基丙基)-4,5-二

氢-1*H*-1,2,4-三唑-1-基]甲基}-5-[2-(三氟甲基)苄基]-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)乙酸甲酯

和

(5-[[3-(4-氯苯基)-5-氧代-4-(3,3,3-三氟-2-羟基丙基)-4,5-二氢-1*H*-1,2,4-三唑-1-基]甲基]-3-[2-(三氟甲基)苄基]-1*H*-1,2,4-三唑-1-基)乙酸甲酯

(位置异构体的混合物)



将 350 mg (0.57 mmol) 得自实施例 30 的化合物溶解于 9 ml DMF 中, 并加入 27 mg (0.68 mmol) 氢化钠 (60% 的, 在石蜡中)。将所述混合物在室温搅拌 10 min。然后加入 68 mg (0.63 mmol) 氯乙酸甲酯, 在 40℃ 搅拌 30 min。为了进行后处理, 将 10 ml 水加入该混合物中, 并用每次 15 ml 乙酸乙酯萃取 2 次。合并的有机相经硫酸钠干燥, 过滤, 并在真空中浓缩。通过色谱法 [方法 19] 纯化粗产物; 这里不能分离位置异构体。得到 310 mg (理论值的 88%) 位置异构的标题化合物的混合物, 将其作为这样的混合物进一步反应 (参见实施例 58 和 59)。

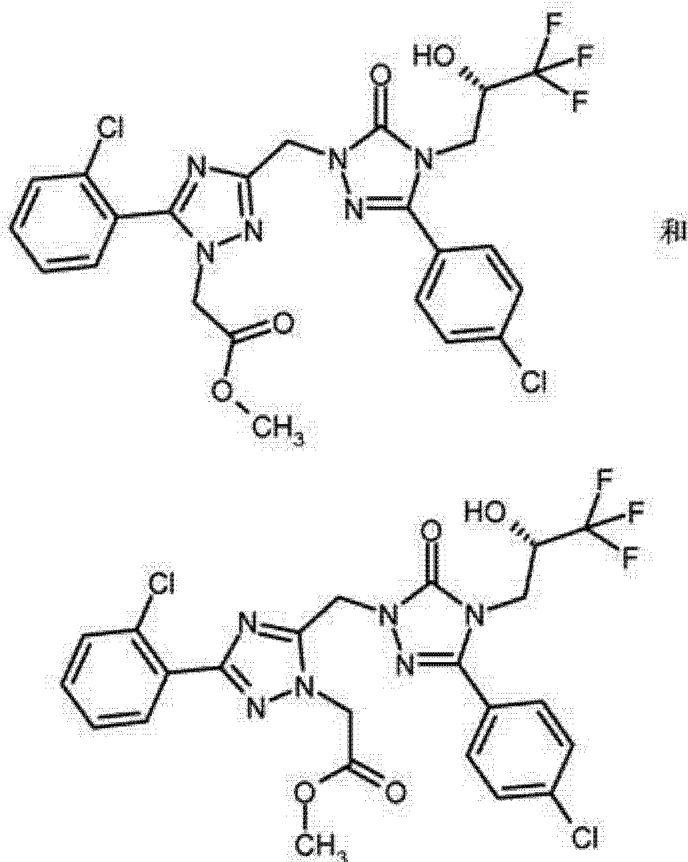
[0491] LC/MS [方法 5]: $R_t = 2.52$ min; MS [ESIpos]: $m/z = 619$ (M+H)⁺ 和 $R_t = 2.60$ min; MS [ESIpos]: $m/z = 619$ (M+H)⁺。

[0492] 实施例 56 和实施例 57

[5-(2-氯苯基)-3-({3-(4-氯苯基)-5-氧代-4-[(2*S*)-3,3,3-三氟-2-羟基丙基]-4,5-二氢-1*H*-1,2,4-三唑-1-基]甲基)-1*H*-1,2,4-三唑-1-基]乙酸甲酯 (位置异构体 1)

和

[3-(2-氯苯基)-5-({3-(4-氯苯基)-5-氧代-4-[(2*S*)-3,3,3-三氟-2-羟基丙基]-4,5-二氢-1*H*-1,2,4-三唑-1-基}甲基)-1*H*-1,2,4-三唑-1-基]乙酸甲酯(位置异构体2)



将 395 mg (0.79 mmol) 得自实施例 54 的化合物溶解于 10 ml DMF 中, 并加入 38 mg (0.95 mmol) 氢化钠 (60% 的, 在石蜡中)。将所述混合物在室温搅拌 10 min。然后加入 94 mg (0.87 mmol) 氯乙酸甲酯, 并将所述混合物在 40℃ 搅拌 30 min。冷却至室温以后, 不经任何进一步后处理, 通过色谱法 [方法 19], 直接纯化所述反应混合物完全分离位置异构体。得到 71 mg (理论值的 16%) 位置异构体 1 (实施例 56) 和 210 mg (理论值的 46%) 位置异构体 2 (实施例 57)。

[0493] 实施例 56:

LC/MS [方法 4]: $R_t = 1.09$ min; MS [ESIpos]: $m/z = 571$ 和 573 (M+H)⁺

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 3.69$ (s, 3H), 3.94 (dd, 1H), 4.05 (dd, 1H), 4.55-4.64 (m, 1H), 4.80 (s, 2H), 5.14-5.33 (m, 2H), 5.36 (d, 1H), 7.34-7.40 (m, 1H), 7.42-7.52 (m, 5H), 7.54-7.60 (m, 2H)。

[0494] 实施例 57:

LC/MS [方法 4]: $R_t = 1.15$ min; MS [ESIpos]: $m/z = 571$ 和 573 (M+H)⁺

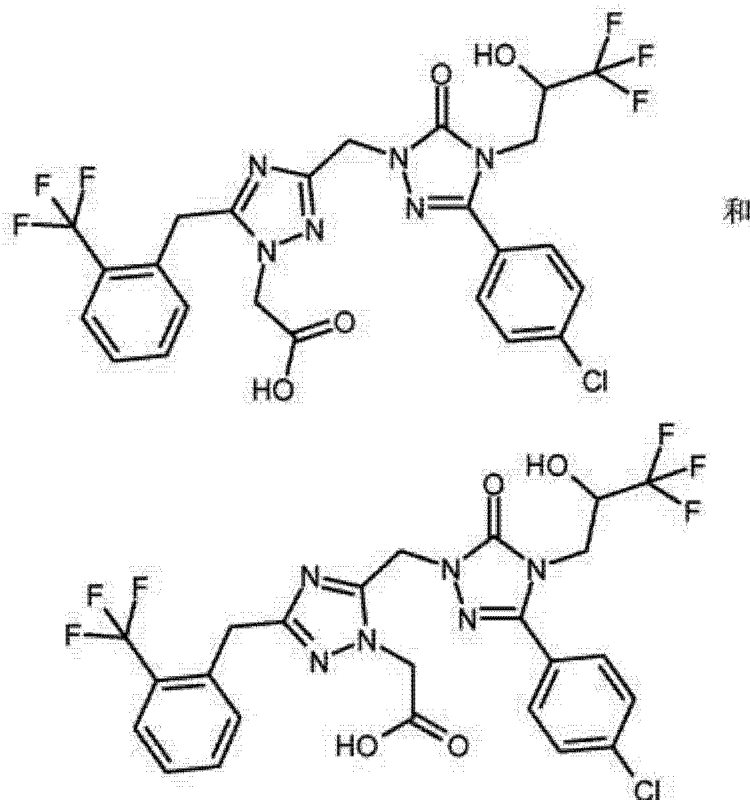
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 3.74$ (s, 3H), 3.92 (dd, 1H), 3.99 (dd, 1H), 4.55-4.65 (m, 1H), 4.89 (d, 1H), 5.16-5.39 (m, 4H), 7.28-7.34 (m, 2H), 7.42-7.50 (m, 3H), 7.59-7.64 (m, 2H), 7.85-7.91 (m, 1H)。

[0495] 实施例 58 和实施例 59

(3-{{3-(4-氯苯基)-5-氧代-4-(3,3,3-三氟-2-羟基丙基)-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基}甲基}-5-[2-(三氟甲基)苄基]-1H-1,2,4-三唑-1-基)醋酸(位置异构体 1)

和

(5-{{3-(4-氯苯基)-5-氧代-4-(3,3,3-三氟-2-羟基丙基)-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基}甲基}-3-[2-(三氟甲基)苄基]-1H-1,2,4-三唑-1-基)醋酸(位置异构体 2)



将 310 mg (0.50 mmol) 得自实施例 55 的化合物(作为位置异构体的混合物)溶解于 5 ml 甲醇中,并加入 0.85 ml (0.85 mmol) 1 N 氢氧化锂水溶液。将所述混合物在室温搅拌 45 min。然后在减压下除去所述混合物中的溶剂,溶解于 10 ml 水中,并用 0.85 ml (0.85 mmol) 1 N 盐酸中和。用每次 15 ml 乙酸乙酯萃取所述混合物 2 次。合并的有机相经硫酸钠干燥,过滤,并在真空中浓缩。通过色谱法[方法 16]纯化粗产物分离位置异构体。得到 81 mg (理论值的 27%) 位置异构体 1 (实施例 58) 和 83 mg (理论值的 27%) 位置异构体 2 (实施例 59)。

[0496] 实施例 58:

LC/MS [方法 2]: $R_t = 2.27$ min; MS [ESIpos]: $m/z = 605$ (M+H)⁺

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 3.81$ (dd, 1H), 3.97 (dd, 1H), 4.26 (s, 3H), 4.86-4.97 (m, 2H), 5.06 (s, 2H), 6.89 (d, 1H), 7.32 (d, 1H), 7.45-7.52 (m, 1H), 7.56-7.65 (m, 3H), 7.69-7.76 (m, 3H), 13.35 (br. s, 1H)。

[0497] 实施例 59:

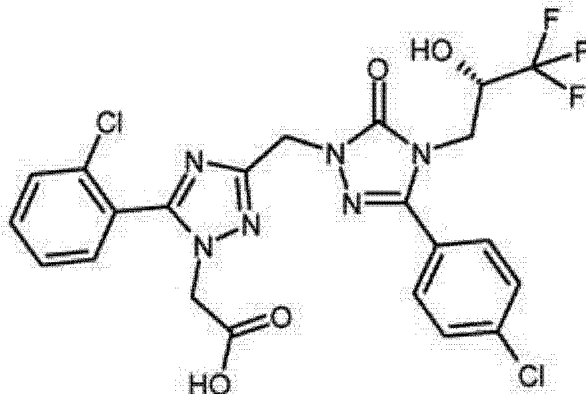
LC/MS [方法 2]: $R_t = 2.37$ min; MS [ESIpos]: $m/z = 605$ (M+H)⁺

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 3.79$ (dd, 1H), 3.93 (dd, 1H), 4.12 (s,

2H), 4.24-4.30 (m, 1H), 5.07-5.22 (m, 4H), 6.89 (d, 1H), 7.40-7.48 (m, 2H), 7.55-7.66 (m, 3H), 7.67-7.75 (m, 3H), 13.26 (br. s, 1H)。

[0498] 实施例 60

[5-(2-氯苯基)-3-({3-(4-氯苯基)-5-氧代-4-[(2*S*)-3,3,3-三氟-2-羟基丙基]-4,5-二氢-1*H*-1,2,4-三唑-1-基}甲基)-1*H*-1,2,4-三唑-1-基]醋酸



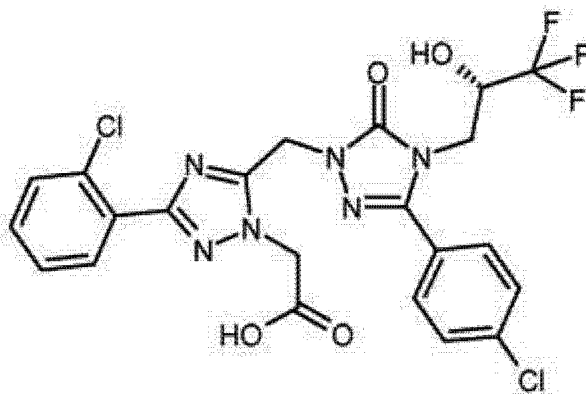
将 65 mg (0.11 mmol) 得自实施例 56 的化合物溶解于 5 ml 甲醇中, 并加入 0.26 ml (0.26 mmol) 1 N 氢氧化锂水溶液。将所述混合物在室温搅拌 30 min。然后在减压下除去所述混合物中的溶剂, 溶解于 10 ml 水中, 并用 0.85 ml (0.85 mmol) 1 N 盐酸中和。用每次 15 ml 乙酸乙酯萃取所述混合物 2 次。合并的有机相经硫酸钠干燥, 过滤, 并在真空中浓缩。得到 57 mg (理论值的 76%) 标题化合物, 纯度为 84%。

[0499] LC/MS [方法 4]: $R_t = 0.95$ min; MS [ESIpos]: $m/z = 557$ 和 559 ($M+H$)⁺

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): $\delta = 3.85$ (dd, 1H), 3.96-4.03 (m, 1H), 4.24-4.36 (m, 1H), 4.86 (s, 2H), 5.03-5.14 (m, 2H), 6.90 (d, 1H), 7.47-7.52 (m, 2H), 7.55-7.68 (m, 4H), 7.76 (d, 2H), 13.30 (br. s, 1H)。

[0500] 实施例 61

[3-(2-氯苯基)-5-({3-(4-氯苯基)-5-氧代-4-[(2*S*)-3,3,3-三氟-2-羟基丙基]-4,5-二氢-1*H*-1,2,4-三唑-1-基}甲基)-1*H*-1,2,4-三唑-1-基]醋酸



与在实施例 60 中的化合物的制备类似地, 反应 205 mg (0.36 mmol) 得自实施例 57 的化合物。得到 198 mg (理论值的 94%) 标题化合物, 纯度为 93%。

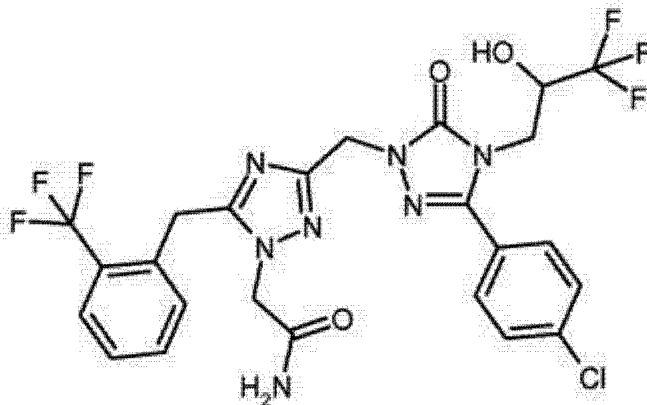
[0501] LC/MS [方法 2]: $R_t = 2.20$ min; MS [ESIpos]: $m/z = 557$ 和 559 ($M+H$)⁺

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): $\delta = 3.81$ (dd, 1H), 3.96 (dd, 1H), 4.24-4.38 (m, 1H), 5.20-5.37 (m, 4H), 6.90 (br. s, 1H), 7.42-7.47 (m, 2H), 7.55-7.58 (m,

1H), 7.62 (d, 2H), 7.74 (d, 2H), 7.82–7.87 (m, 1H), 13.38 (br. s, 1H)。

[0502] 实施例 62

2-(3-{[3-(4-氯苯基)-5-氧代-4-(3,3,3-三氟-2-羟基丙基)-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]甲基}-5-[2-(三氟甲基)苄基]-1H-1,2,4-三唑-1-基)乙酰胺(外消旋物)



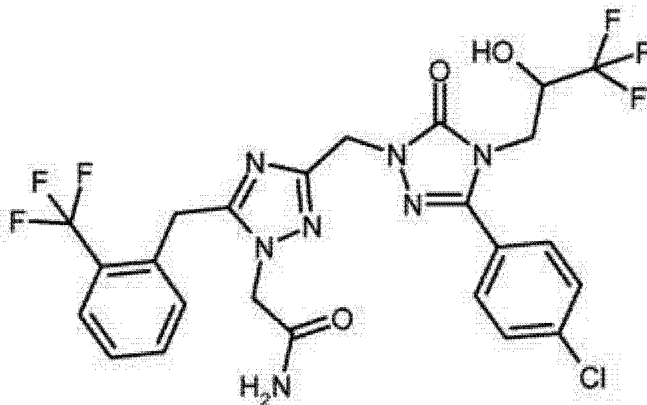
将 85 mg (0.14 mmol) 得自实施例 58 的化合物预先放入 2.5 ml DMF 中,并加入 23 mg (0.17 mmol) HOBt 和 35 mg (0.18 mmol) EDC。在室温搅拌 20 min 以后,加入 0.3 ml (5.65 mmol) 氨溶液(在水中的 32%的),并将所述反应物料在室温搅拌 16 h。然后在真空中除去所述反应液中的过量的氨,加入约 3 ml 水,并用每次 5 ml 乙酸乙酯萃取所述混合物 3 次。合并的有机相经硫酸镁干燥,过滤,并在真空中浓缩。通过色谱法[方法 19]纯化粗产物。得到 58 mg (理论值的 69%) 目标化合物。

[0503] LC/MS [方法 5]: $R_t = 2.22$ min; MS [ESIpos]: $m/z = 604$ (M+H)⁺。

[0504] 通过在手性相上的制备型 HPLC [方法 17],将得自实施例 62 的外消旋物 (58 mg) 分离成对映异构体。得到 27 mg 首先洗脱的对映异构体 1 (实施例 63) 和 29 mg 较晚洗脱的对映异构体 2 (实施例 64):

实施例 63

2-(3-{[3-(4-氯苯基)-5-氧代-4-(3,3,3-三氟-2-羟基丙基)-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]甲基}-5-[2-(三氟甲基)苄基]-1H-1,2,4-三唑-1-基)乙酰胺(对映异构体 1)



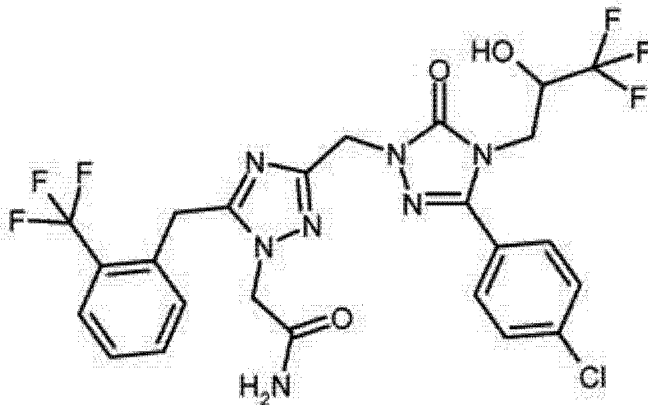
在实施例 62 的外消旋物分离中首先洗脱的对映异构体。

[0505] 手性 HPLC [方法 18]: $R_t = 6.57$ min。

[0506] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 3.81 (dd, 1H), 3.97 (dd, 1H), 4.22-4.33 (m, 3H), 4.83 (s, 2H), 4.85-4.95 (m, 2H), 6.89 (d, 1H), 7.31-7.38 (m, 2H), 7.45-7.50 (m, 1H), 7.55-7.64 (m, 3H), 7.65-7.76 (m, 4H)。

[0507] 实施例 64

2-(3-{[3-(4-氯苯基)-5-氧代-4-(3,3,3-三氟-2-羟基丙基)-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]甲基}-5-[2-(三氟甲基)苄基]-1H-1,2,4-三唑-1-基)乙酰胺 (对映异构体 2)



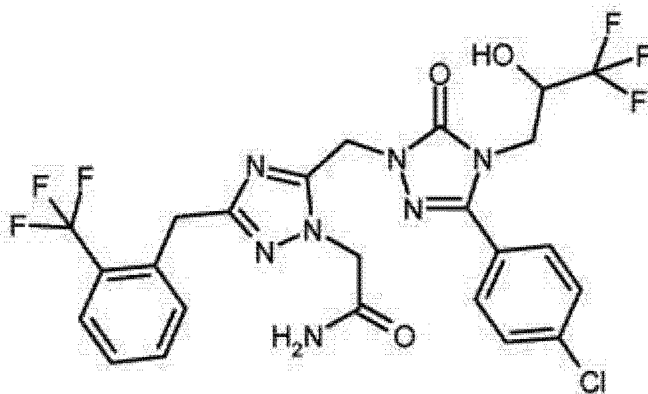
在实施例 62 的外消旋物分离中最后洗脱的对映异构体。

[0508] 手性 HPLC [方法 18]: R_t = 7.70 min。

[0509] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 3.81 (dd, 1H), 3.97 (dd, 1H), 4.22-4.33 (m, 3H), 4.83 (s, 2H), 4.85-4.95 (m, 2H), 6.89 (d, 1H), 7.31-7.38 (m, 2H), 7.45-7.50 (m, 1H), 7.55-7.64 (m, 3H), 7.65-7.76 (m, 4H)。

[0510] 实施例 65

2-(5-{[3-(4-氯苯基)-5-氧代-4-(3,3,3-三氟-2-羟基丙基)-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]甲基}-3-[2-(三氟甲基)苄基]-1H-1,2,4-三唑-1-基)乙酰胺 (外消旋物)



将 95 mg (0.16 mmol) 得自实施例 59 的化合物预先放入 2.5 ml DMF 中, 并加入 25 mg (0.19 mmol) HOBt 和 39 mg (0.20 mmol) EDC。在室温搅拌 20 min 以后, 加入 0.3 ml (5.65 mmol) 氨溶液 (在水中的 32% 的), 并将所述反应物料在室温搅拌 16 h。然后在真空中除去所述反应液中的过量的氨, 加入约 3 ml 水, 并用每次 5 ml 乙酸乙酯萃取所述混合物 3 次。合并的有机相经硫酸镁干燥, 过滤, 并在真空中浓缩。通过色谱法 [方法 19] 纯化粗

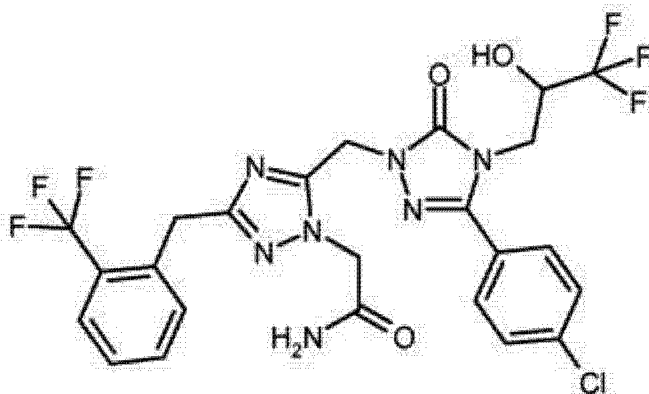
产物。得到 58 mg (理论值的 61%) 目标化合物。

[0511] LC/MS [方法 5]: $R_t = 2.32$ min; MS [ESIpos]: $m/z = 604$ (M+H)⁺。

[0512] 通过在手性相上的制备型 HPLC [方法 12], 将得自实施例 65 的外消旋物 (58 mg) 分离成对映异构体。得到 28 mg 首先洗脱的对映异构体 1 (实施例 66) 和 28 mg 较晚洗脱的对映异构体 2 (实施例 67):

实施例 66

2-(5-{[3-(4-氯苯基)-5-氧代-4-(3,3,3-三氟-2-羟基丙基)-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]甲基}-3-[2-(三氟甲基)苄基]-1H-1,2,4-三唑-1-基)乙酰胺 (对映异构体 1)



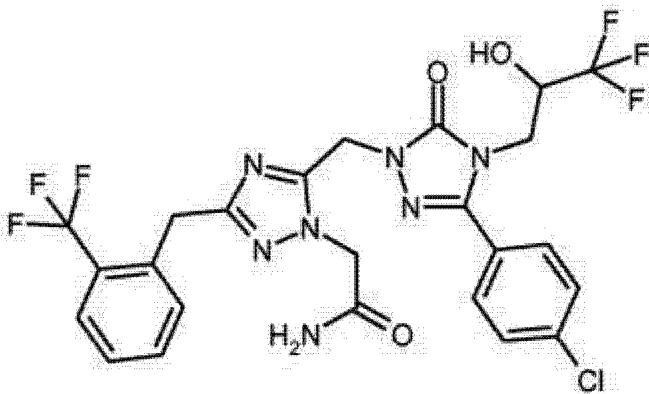
在实施例 65 的外消旋物分离中首先洗脱的对映异构体。

[0513] 手性 HPLC [方法 13]: $R_t = 4.78$ min。

[0514] ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 3.79$ (dd, 1H), 3.94 (dd, 1H), 4.10 (s, 2H), 4.24-4.35 (m, 1H), 4.93 (s, 2H), 5.09-5.19 (m, 2H), 6.87 (d, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.40-7.48 (m, 2H), 7.55-7.75 (m, 7H)。

[0515] 实施例 67

2-(5-{[3-(4-氯苯基)-5-氧代-4-(3,3,3-三氟-2-羟基丙基)-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]甲基}-3-[2-(三氟甲基)苄基]-1H-1,2,4-三唑-1-基)乙酰胺 (对映异构体 2)



在实施例 65 的外消旋物分离中最后洗脱的对映异构体。

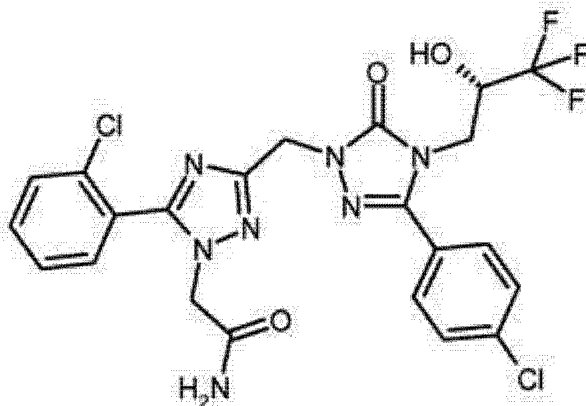
[0516] 手性 HPLC [方法 13]: $R_t = 6.35$ min。

[0517] ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 3.79$ (dd, 1H), 3.94 (dd, 1H), 4.10 (s, 2H), 4.24-4.35 (m, 1H), 4.93 (s, 2H), 5.09-5.19 (m, 2H), 6.87 (d, 1H), 7.34

(s, 1H), 7.40–7.48 (m, 2H), 7.55–7.75 (m, 7H)。

[0518] 实施例 68

2-[5-(2-氯苯基)-3-({3-(4-氯苯基)-5-氧代-4-[(2S)-3,3,3-三氟-2-羟基丙基]-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基}甲基)-1H-1,2,4-三唑-1-基]乙酰胺



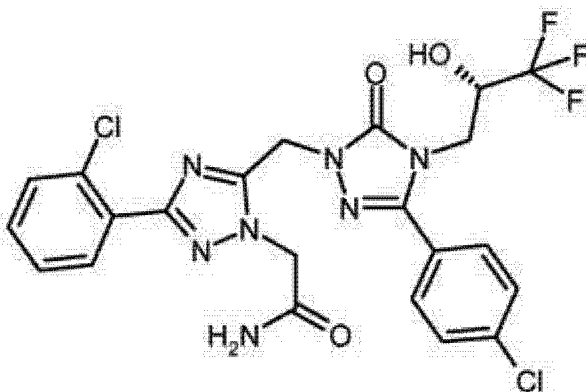
将 54 mg (0.10 mmol) 得自实施例 60 的化合物预先放入 4 ml DMF 中, 并加入 19 mg (0.13 mmol) HOBt 和 24 mg (0.03 mmol) EDC。在室温搅拌 10 min 以后, 加入 0.1 ml (1.93 mmol) 氨溶液 (在水中 32% 的), 并将所述混合物料在室温搅拌 16 h。然后在真空中除去所述反应液中的过量的氨, 加入约 3 ml 水, 并用每次 5 ml 乙酸乙酯萃取所述混合物 3 次。合并的有机相经硫酸镁干燥, 过滤, 并在真空中浓缩。通过色谱法 [方法 19] 纯化粗产物。得到 27 mg (理论值的 46%) 目标化合物。

[0519] LC/MS [方法 3]: $R_t = 1.08$ min; MS [ESIpos]: $m/z = 556$ 和 558 (M+H)⁺

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 3.85$ (dd, 1H), 4.00 (dd, 1H), 4.25–4.37 (m, 1H), 4.64 (s, 2H), 5.07 (s, 2H), 6.91 (d, 1H), 7.24 (br. s, 1H), 7.46–7.67 (m, 7H), 7.76 (d, 2H)。

[0520] 实施例 69

2-[3-(2-氯苯基)-5-({3-(4-氯苯基)-5-氧代-4-[(2S)-3,3,3-三氟-2-羟基丙基]-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基}甲基)-1H-1,2,4-三唑-1-基]乙酰胺



与在实施例 68 中的化合物的制备类似地, 反应 100 mg (0.18 mmol) 得自实施例 61 的化合物。得到 67 mg (理论值的 67%) 标题化合物。

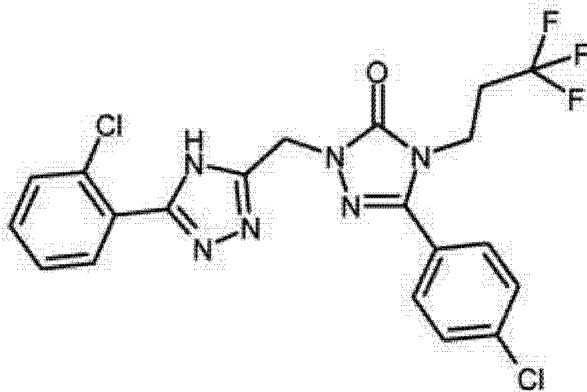
[0521] LC/MS [方法 3]: $R_t = 1.14$ min; MS [ESIpos]: $m/z = 556$ 和 558 (M+H)⁺

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 3.81$ (dd, 1H), 3.96 (dd, 1H), 4.28–4.34 (m, 1H), 5.04–5.14 (m, 2H), 5.22–5.32 (m, 2H), 6.86 (d, 1H), 7.39–7.46 (m, 2H),

7.52-7.57 (m, 1H), 7.62 (d, 2H), 7.72-7.78 (m, 3H), 7.83-7.88 (m, 1H), 7.95 (s, 1H)。

[0522] 实施例 70

5-(4-氯苄基)-2-{[5-(2-氯苄基)-4*H*-1,2,4-三唑-3-基]甲基}-4-(3,3,3-三氟丙基)-2,4-二氢-3*H*-1,2,4-三唑-3-酮



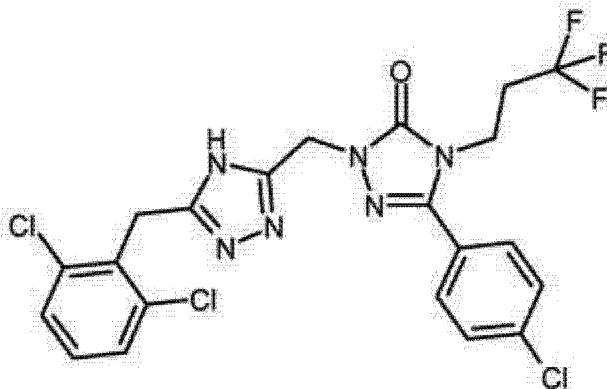
与在实施例 54 中的化合物的制备类似地,反应 50 mg (0.14 mmol) 得自实施例 23A 的化合物。得到 8 mg (理论值的 11%) 标题化合物。

[0523] LC/MS [方法 4]: $R_t = 1.06$ min; MS [ESIpos]: $m/z = 483$ (M+H)⁺

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): $\delta = 2.59$ - 2.69 (m, 2H), 4.00 (t, 2H), 5.13 (s, 2H), 7.42-7.51 (m, 2H), 7.56-7.71 (m, 5H), 7.75-7.81 (m, 1H), 14.25 (br. s, 1H)。

[0524] 实施例 71

5-(4-氯苄基)-2-{[5-(2,6-二氯苄基)-4*H*-1,2,4-三唑-3-基]甲基}-4-(3,3,3-三氟丙基)-2,4-二氢-3*H*-1,2,4-三唑-3-酮



与在实施例 54 中的化合物的制备类似地,反应 50 mg (0.14 mmol) 得自实施例 23A 的化合物。得到 18 mg (理论值的 25%) 标题化合物。

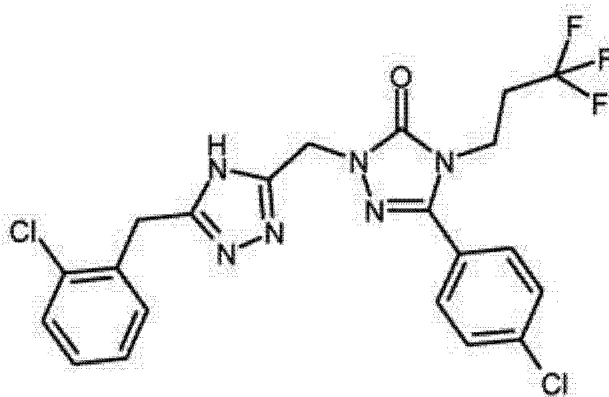
[0525] LC/MS [方法 4]: $R_t = 1.10$ min; MS [ESIpos]: $m/z = 531$ 和 533 (M+H)⁺

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): $\delta = 2.55$ - 2.69 (m, 2H), 3.97 (t, 2H), 4.23-4.34 (m, 2H), 4.95 (s, 2H), 7.31-7.37 (m, 1H), 7.48 (d, 2H), 7.60-7.68 (m, 4H), 13.70 (br. s, 1H)。

[0526] 实施例 72

2-{[5-(2-氯苄基)-4*H*-1,2,4-三唑-3-基]甲基}-5-(4-氯苄基)-4-(3,3,3-三氟

丙基)-2,4-二氢-3H-1,2,4-三唑-3-酮



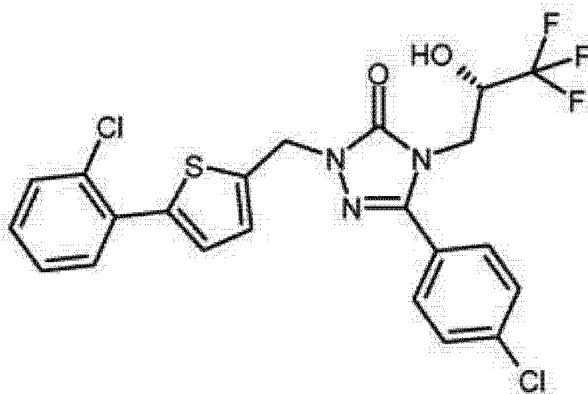
与在实施例 54 中的化合物的制备类似地,反应 48 mg (0.13 mmol) 得自实施例 23A 的化合物。得到 22 mg (理论值的 33%) 标题化合物。

[0527] LC/MS [方法 4]: $R_t = 1.07$ min; MS [ESIpos]: $m/z = 497$ 和 499 ($M+H$)⁺

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): $\delta = 2.56$ – 2.69 (m, 2H), 3.98 (t, 2H), 4.12 (s, 2H), 4.97 (s, 2H), 7.25 – 7.34 (m, 3H), 7.40 – 7.46 (m, 1H), 7.59 – 7.68 (m, 5H)。

[0528] 实施例 73

5-(4-氯苯基)-2-{[5-(2-氯苯基)-2-噻吩基]甲基}-4-[(2S)-3,3,3-三氟-2-羟基丙基]-2,4-二氢-3H-1,2,4-三唑-3-酮



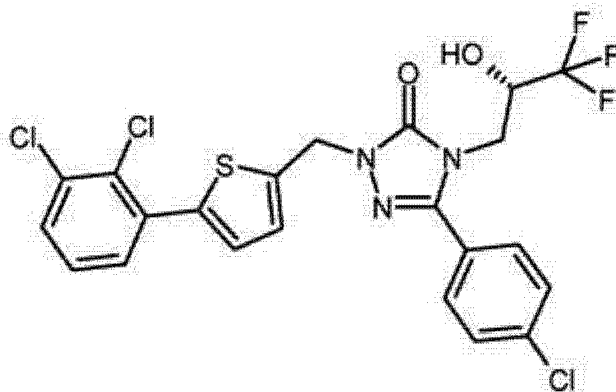
将 85 mg (0.28 mmol) 得自实施例 5A 的化合物和 134 mg (0.41 mmol) 碳酸铯悬浮于 5 ml 乙腈中,并加入 113 mg (0.28 mmol) 得自实施例 56A 的化合物。将所述混合物在回流下搅拌 20 h。为了进行后处理,将所述混合物冷却至室温,在真空中除去乙腈,并将 10 ml 水加入残余物中。用每次 10 ml 乙酸乙酯萃取所述混合物 2 次。合并的有机相经硫酸钠干燥,过滤,并在真空中浓缩。通过色谱法 [方法 19] 纯化粗产物。得到 4 mg (理论值的 3%) 目标化合物。

[0529] LC/MS [方法 4]: $R_t = 1.32$ min; MS [ESIpos]: $m/z = 514$ 和 516 ($M+H$)⁺

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): $\delta = 3.83$ (dd, 1H), 4.00 (dd, 1H), 4.22 – 4.35 (m, 1H), 5.16 – 5.26 (m, 2H), 6.91 (br. s, 1H), 7.16 (d, 1H), 7.32 (d, 1H), 7.34 – 7.44 (m, 2H), 7.53 – 7.65 (m, 4H), 7.76 (d, 2H)。

[0530] 实施例 74

5-(4-氯苯基)-2-{[5-(2,3-二氯苯基)-2-噻吩基]甲基}-4-[(2S)-3,3,3-三氟-2-羟基丙基]-2,4-二氢-3H-1,2,4-三唑-3-酮



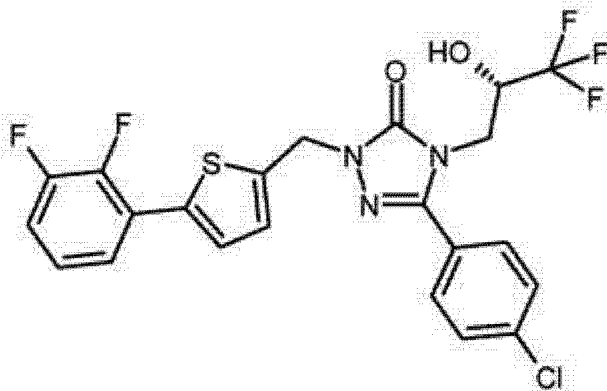
将 67 mg (0.22 mmol) 得自实施例 5A 的化合物和 142 mg (0.44 mmol) 碳酸铯悬浮于 4 ml 乙腈中, 并加入 70 mg (0.28 mmol) 得自实施例 57A 的化合物。将所述混合物在回流下搅拌 2 h。为了进行后处理, 将所述混合物冷却至室温, 在真空中除去乙腈, 并将 10 ml 水加入残余物中。用每次 10 ml 乙酸乙酯萃取所述混合物 2 次。合并的有机相经硫酸钠干燥, 过滤, 并在真空中浓缩。通过色谱法 [方法 19] 纯化粗产物。得到 29 mg (理论值的 24%) 目标化合物。

[0531] LC/MS [方法 4] : $R_t = 1.37 \text{ min}$; MS [ESIpos] : $m/z = 548$ 和 $550 (M+H)^+$

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) : $\delta = 3.83$ (dd, 1H), 3.99 (dd, 1H), $4.24\text{--}4.34$ (m, 1H), $5.18\text{--}5.27$ (m, 2H), 6.90 (d, 1H), 7.17 (d, 1H), 7.33 (d, 1H), 7.42 (t, 1H), 7.57 (dd, 1H), $7.61\text{--}7.67$ (m, 3H), $7.74\text{--}7.79$ (m, 2H)。

[0532] 实施例 75

5-(4-氯苯基)-2-[[5-(2,3-二氟苯基)-2-噻吩基]甲基]-4-[(2S)-3,3,3-三氟-2-羟基丙基]-2,4-二氢-3H-1,2,4-三唑-3-酮



在氩气氛下, 将 84 mg (0.19 mmol) 得自实施例 30A 的化合物和 45 mg (0.29 mmol) 2,3-二氟苯基硼酸溶解于 2 ml 甲苯中。然后加入 9 mg (0.01 mmol) 三(二亚苄基丙酮)二钯、8 mg (0.02 mmol) 2-二环己基膦基-2'-(N,N-二甲氨基)联苯和 81 mg (0.38 mmol) 磷酸钾, 并在氩下将所述混合物在 110°C 加热 14 h。为了进行后处理, 在室温用 10 ml 乙酸乙酯和 10 ml 水稀释所述混合物, 分离出有机相, 并还用每次 10 ml 乙酸乙酯萃取水相 2 次。合并的有机相经硫酸钠干燥, 过滤, 并在真空中浓缩。通过色谱法 [方法 19] 纯化粗产物。得到 25 mg (理论值的 24%) 目标化合物。

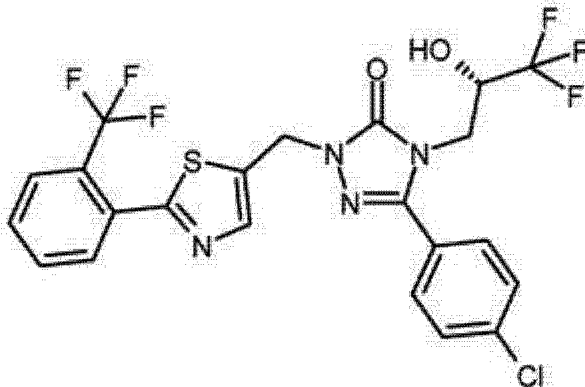
[0533] LC/MS [方法 2] : $R_t = 2.72 \text{ min}$; MS [ESIpos] : $m/z = 516 (M+H)^+$

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) : $\delta = 3.78\text{--}4.07$ (m, 2H), $4.23\text{--}4.39$ (m, 1H),

5.10-5.26 (m, 2H), 6.86-6.95 (m, 1H), 6.99-7.05 (m, 1H), 7.17-7.59 (m, 4H), 7.60-7.66 (m, 1H), 7.73-7.80 (m, 2H), 7.83-7.90 (m, 1H)。

[0534] 实施例 76

5-(4-氯苯基)-4-[(2*S*)-3,3,3-三氟-2-羟基丙基]-2-({2-[2-(三氟甲基)苯基]-1,3-噻唑-5-基}甲基)-2,4-二氢-3*H*-1,2,4-三唑-3-酮



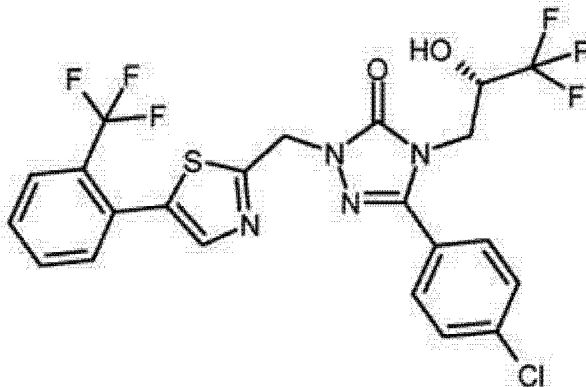
在氩气氛下,将 62 mg (0.14 mmol) 得自实施例 31A 的化合物和 40 mg (0.21 mmol) 2-(三氟甲基)苯基硼酸溶解于 2 ml 甲苯中。然后加入 6.5 mg (0.007 mmol) 三(二亚苄基丙酮)二钯、5.6 mg (0.014 mmol) 2-二环己基膦基-2'-(*N,N*-二甲氨基)联苯和 60 mg (0.28 mmol) 磷酸钾,并在氩下将所述混合物加热至 110°C 持续 48 h。为了进行后处理,在室温用 10 ml 乙酸乙酯和 10 ml 水稀释所述混合物,分离出有机相,并还用每次 10 ml 乙酸乙酯萃取水相 2 次。合并的有机相经硫酸钠干燥,过滤,并在真空中浓缩。通过色谱法 [方法 19] 纯化粗产物。得到 10 mg (理论值的 13%) 目标化合物。

[0535] LC/MS [方法 2]: $R_t = 2.54$ min; MS [ESIpos]: $m/z = 549$ (M+H)⁺

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): $\delta = 3.83$ (dd, 1H), 4.00 (dd, 1H), 4.22-4.34 (m, 1H), 5.29-5.38 (m, 2H), 6.90 (d, 1H), 7.61-7.67 (m, 2H), 7.71-7.83 (m, 5H), 7.93 (d, 1H), 7.96 (s, 1H)。

[0536] 实施例 77

5-(4-氯苯基)-4-[(2*S*)-3,3,3-三氟-2-羟基丙基]-2-({5-[2-(三氟甲基)苯基]-1,3-噻唑-2-基}甲基)-2,4-二氢-3*H*-1,2,4-三唑-3-酮



将 40 mg (0.13 mmol) 得自实施例 5A 的化合物溶解于 7 ml 乙腈中,并加入 66 mg (0.20 mmol) 碳酸铯和 42 mg (0.13 mmol) 得自实施例 89A 的化合物。将所述混合物在 80°C 搅拌 1 h。为了进行后处理,将所述混合物冷却至室温,用 5 ml 甲醇稀释,并过滤。在真空中浓缩

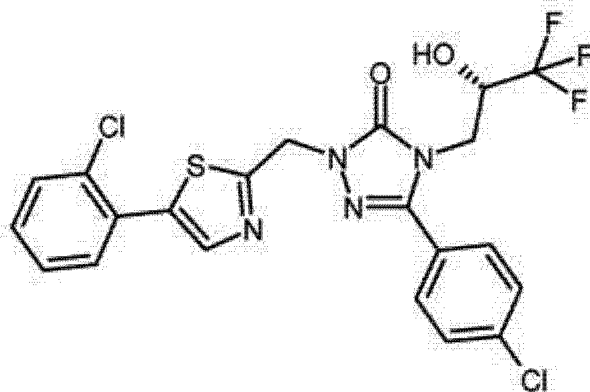
滤液,然后通过色谱法[方法19]纯化粗产物。得到47 mg(理论值的66%)目标化合物。

[0537] LC/MS [方法3]: $R_t = 2.48 \text{ min}$; MS [ESIpos]: $m/z = 549 \text{ (M+H)}^+$

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): $\delta = 3.86 \text{ (dd, 1H)}$, 4.02 (dd, 1H) , $4.24\text{--}4.34 \text{ (m, 1H)}$, $5.35\text{--}5.45 \text{ (m, 2H)}$, 6.92 (s, 1H) , $7.58\text{--}7.66 \text{ (m, 3H)}$, $7.66\text{--}7.80 \text{ (m, 5H)}$, 7.90 (d, 1H) 。

[0538] 实施例 78

5-(4-氯苯基)-2-{[5-(2-氯苯基)-1,3-噻唑-2-基]甲基}-4-[(2S)-3,3,3-三氟-2-羟基丙基]-2,4-二氢-3H-1,2,4-三唑-3-酮



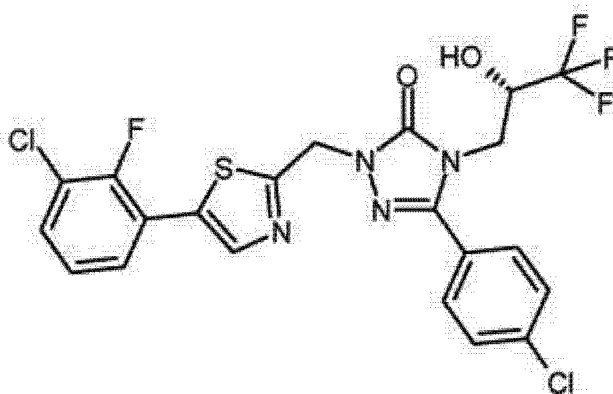
与在实施例 77 中的化合物的制备类似地,使 70 mg (0.23 mmol) 得自实施例 5A 的化合物与 66 mg (0.23 mmol) 得自实施例 88A 的化合物反应。得到 65 mg (理论值的 55%) 标题化合物。

[0539] LC/MS [方法4]: $R_t = 1.23 \text{ min}$; MS [ESIpos]: $m/z = 515 \text{ 和 } 517 \text{ (M+H)}^+$

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): $\delta = 3.86 \text{ (dd, 1H)}$, 4.02 (dd, 1H) , $4.24\text{--}4.35 \text{ (m, 1H)}$, 5.39 (s, 2H) , 6.92 (br. s, 1H) , 7.44 (dd, 2H) , $7.58\text{--}7.72 \text{ (m, 4H)}$, 7.78 (d, 2H) , 8.06 (s, 1H) 。

[0540] 实施例 79

2-{[5-(3-氯-2-氟苯基)-1,3-噻唑-2-基]甲基}-5-(4-氯苯基)-4-[(2S)-3,3,3-三氟-2-羟基丙基]-2,4-二氢-3H-1,2,4-三唑-3-酮



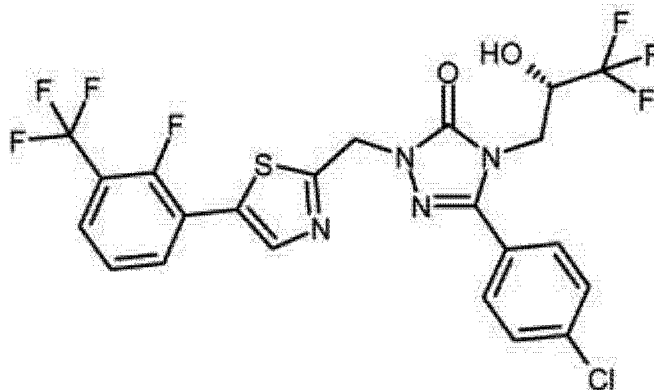
与在实施例 77 中的化合物的制备类似地,使 70 mg (0.23 mmol) 得自实施例 5A 的化合物与 70 mg (0.23 mmol) 得自实施例 90A 的化合物反应。得到 90 mg (理论值的 72%) 标题化合物。

[0541] LC/MS [方法3]: $R_t = 1.44 \text{ min}$; MS [ESIpos]: $m/z = 533 \text{ 和 } 535 \text{ (M+H)}^+$

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 3.86 (dd, 1H), 4.02 (dd, 1H), 4.25–4.35 (m, 1H), 5.37–5.43 (m, 2H), 6.92 (s, 1H), 7.30–7.36 (m, 1H), 7.60–7.67 (m, 3H), 7.75–7.82 (m, 3H), 8.27 (s, 1H)。

[0542] 实施例 80

5-(4-氯苯基)-2-({5-[2-氟-3-(三氟甲基)苯基]-1,3-噻唑-2-基}甲基)-4-[(2*S*)-3,3,3-三氟-2-羟基丙基]-2,4-二氢-3*H*-1,2,4-三唑-3-酮



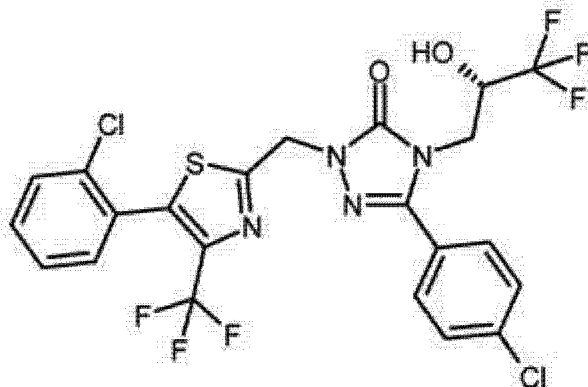
与在实施例 77 中的化合物的制备类似地,使 55 mg (0.18 mmol) 得自实施例 5A 的化合物与 61 mg (0.18 mmol) 得自实施例 91A 的化合物反应。得到 55 mg (理论值的 52%) 标题化合物。

[0543] LC/MS [方法 4]: R_t = 1.26 min; MS [ESIpos]: m/z = 567 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 3.86 (dd, 1H), 4.02 (dd, 1H), 4.25–4.35 (m, 1H), 5.41 (s, 2H), 6.92 (s, 1H), 7.52 (t, 1H), 7.64 (d, 2H), 7.75–7.84 (m, 3H), 8.17 (t, 1H), 8.33 (s, 1H)。

[0544] 实施例 81

5-(4-氯苯基)-2-{{5-[2-氯苯基]-4-(三氟甲基)-1,3-噻唑-2-基}甲基)-4-[(2*S*)-3,3,3-三氟-2-羟基丙基]-2,4-二氢-3*H*-1,2,4-三唑-3-酮



与在实施例 77 中的化合物的制备类似地,使 40 mg (0.13 mmol) 得自实施例 5A 的化合物与 46 mg (0.13 mmol) 得自实施例 92A 的化合物反应。得到 58 mg (理论值的 76%) 标题化合物。

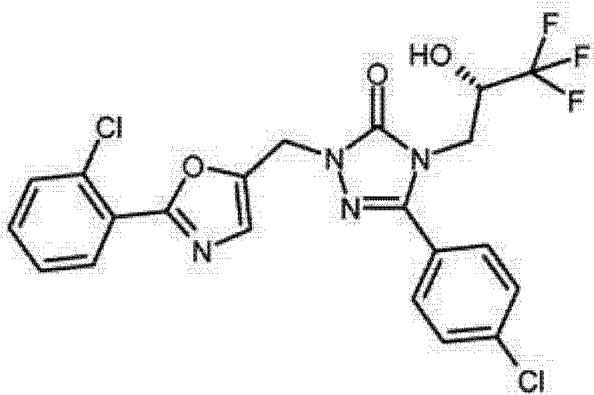
[0545] LC/MS [方法 4]: R_t = 1.32 min; MS [ESIpos]: m/z = 583 和 585 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 3.86 (dd, 1H), 4.02 (dd, 1H), 4.24–4.34 (m, 1H), 5.44–5.49 (m, 2H), 6.90 (br. s, 1H), 7.44–7.50 (m, 1H), 7.53–7.60 (m,

2H), 7.61-7.68 (m, 3H), 7.75-7.80 (m, 2H)。

[0546] 实施例 82

5-(4-氯苯基)-2-{[2-(2-氯苯基)-1,3-噁唑-5-基]甲基}-4-[(2S)-3,3,3-三氟-2-羟基丙基]-2,4-二氢-3H-1,2,4-三唑-3-酮



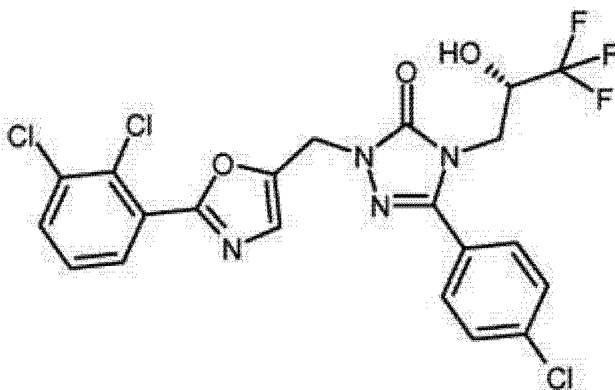
与在实施例 77 中的化合物的制备类似地,使 113 mg (0.37 mmol) 得自实施例 5A 的化合物与 100 mg (0.37 mmol) 得自实施例 54A 的化合物反应。得到 23 mg (理论值的 12%) 标题化合物。

[0547] LC/MS [方法 6]: $R_t = 2.44$ min; MS [ESIpos]: $m/z = 499$ (M+H)⁺

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 3.82$ (dd, 1H), 3.98 (dd, 1H), 4.25-4.33 (m, 1H), 5.15-5.25 (m, 2H), 6.88 (d, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.48-7.57 (m, 2H), 7.60-7.66 (m, 3H), 7.72-7.76 (m, 2H), 7.92 (dd, 1H)。

[0548] 实施例 83

5-(4-氯苯基)-2-{[2-(2,3-二氯苯基)-1,3-噁唑-5-基]甲基}-4-[(2S)-3,3,3-三氟-2-羟基丙基]-2,4-二氢-3H-1,2,4-三唑-3-酮



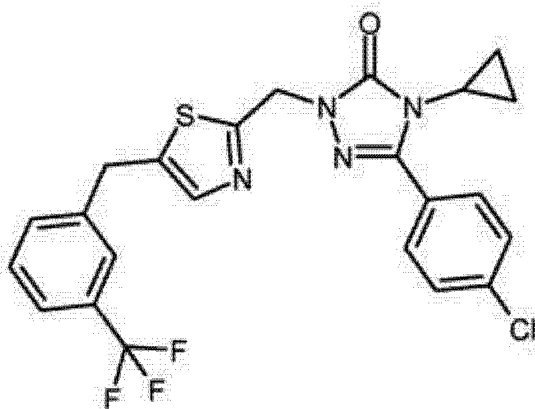
与在实施例 77 中的化合物的制备类似地,49 mg (0.16 mmol) 得自实施例 5A 的化合物与 49 mg (0.16 mmol) 得自实施例 55A 的化合物反应。得到 35 mg (理论值的 40%) 标题化合物。

[0549] LC/MS [方法 4]: $R_t = 1.23$ min; MS [ESIpos]: $m/z = 533$ 和 535 (M+H)⁺

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 3.82$ (dd, 1H), 3.98 (dd, 1H), 4.22-4.34 (m, 1H), 5.17-5.26 (m, 2H), 6.89 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.53 (t, 1H), 7.61-7.65 (m, 2H), 7.72-7.76 (m, 2H), 7.84 (dd, 1H), 7.88 (dd, 1H)。

[0550] 实施例 84

5-(4-氯苯基)-4-环丙基-2-({5-[3-(三氟甲基)苄基]-1,3-噻唑-2-基}甲基)-2,4-二氢-3H-1,2,4-三唑-3-酮



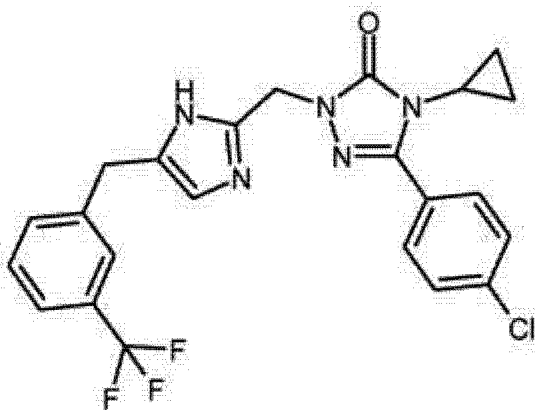
将 52 mg (0.11 mmol) 得自实施例 27A 的化合物和 47 mg (0.12 mmol) 4-甲氧基苯基二硫代磷酸酐 (Lawesson 试剂) 溶解于 1 ml THF 中, 并将所述混合物在 70℃ 搅拌 16 h。冷却至室温以后, 在 10 ml 叔丁基甲基醚和 10 ml 水之间分配所述混合物。分离出有机相, 用各 10 ml 的水和饱和氯化钠溶液洗涤, 经硫酸钠干燥, 过滤, 并在真空中浓缩。通过制备型 HPLC [方法 19] 纯化残余物。得到 50 mg (理论值的 97%) 标题化合物, 为无色固体。

[0551] MS [ESIpos]: $m/z = 491$ ($M+H$)⁺

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 0.71-0.81$ (m, 2H), 0.97-1.06 (m, 2H), 2.94-3.03 (m, 1H), 4.18 (s, 2H), 5.25 (s, 2H), 7.35-7.55 (m, 6H), 7.69 (d, 2H)。

[0552] 实施例 85

5-(4-氯苯基)-4-环丙基-2-({5-[3-(三氟甲基)苄基]-1H-咪唑-2-基}甲基)-2,4-二氢-3H-1,2,4-三唑-3-酮



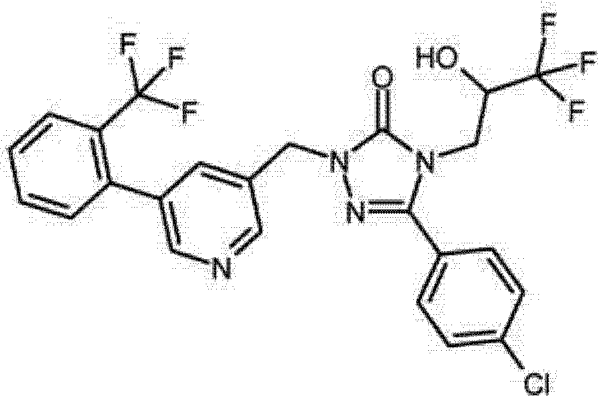
将 50 mg (0.10 mmol) 得自实施例 27A 的化合物溶解于 1 ml DMF 中, 并与 23 mg (0.30 mmol) 乙酸铵混合, 并将所述混合物在微波烘箱中在 200℃ 搅拌 15 min。冷却后, 加入另外 30 mg (0.39 mmol) 乙酸铵, 并将所述混合物在微波烘箱中在 200℃ 搅拌另外 30 min。冷却至室温以后, 在 10 ml 乙酸乙酯和 10 ml 水之间分配所述混合物。分离出有机相, 用各 10 ml 的水和饱和氯化钠溶液洗涤, 经硫酸钠干燥, 过滤, 并在真空中浓缩。通过制备型 HPLC [方法 19] 纯化残余物。得到 17 mg (理论值的 35%) 目标化合物, 为微黄色树脂。

[0553] MS [ESIpos]: $m/z = 474$ ($M+H$)⁺

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 0.65–0.82 (br. m, 2H), 0.97–1.09 (m, 2H), 2.92–3.03 (m, 1H), 3.98 (s, 2H), 5.10 (s, 2H), 7.33–7.58 (m, 6H), 7.68 (d, 2H), 10.19 (s, 1H)。

[0554] 实施例 86

5-(4-氯苯基)-4-(3,3,3-三氟-2-羟基丙基)-2-({5-[2-(三氟甲基)苯基]吡啶-3-基}甲基)-2,4-二氢-3H-1,2,4-三唑-3-酮



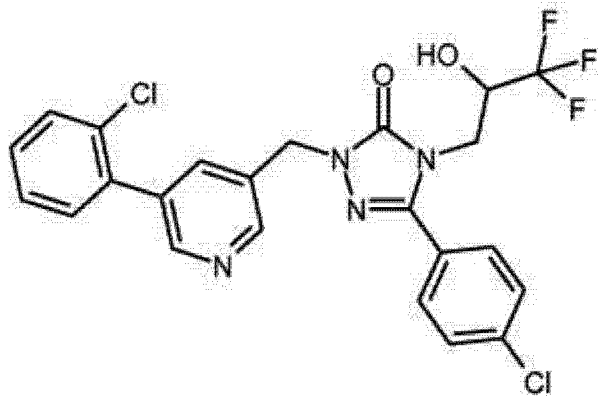
将 72 mg (0.15 mmol) 得自实施例 28A 的化合物和 43 mg (0.23 mmol) 2-(三氟甲基)苯基硼酸溶解于 2 ml 二噁烷中。使氩流导过该溶液 10 min, 然后在氩下加入 8.7 mg (0.008 mmol) 四(三苯基膦)钯(0)。将所述混合物加热至沸腾, 并在氩下加入 0.15 ml (0.30 mmol) 2 N 碳酸钠水溶液。将所述混合物在回流下搅拌 20 h。冷却至室温以后, 用 10 ml 水稀释所述混合物, 并用每次 15 ml 乙酸乙酯萃取 2 次。合并的有机相经硫酸镁干燥, 过滤, 并在真空中浓缩。通过色谱法 [方法 19] 纯化粗产物。得到 36 mg (理论值的 44%) 目标化合物。

[0555] LC/MS [方法 4]: R_t = 1.18 min; MS [ESIpos]: m/z = 543 ($\text{M}+\text{H}^+$)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ = 3.83 (dd, 1H), 3.99 (dd, 1H), 4.23–4.35 (m, 1H), 5.09–5.20 (m, 2H), 6.90 (d, 1H), 7.47 (d, 1H), 7.59–7.65 (m, 2H), 7.65–7.81 (m, 5H), 7.89 (d, 1H), 8.49 (d, 1H), 8.62 (d, 1H)。

[0556] 实施例 87

5-(4-氯苯基)-2-({[5-(2-氯苯基)吡啶-3-基]甲基}-4-(3,3,3-三氟-2-羟基丙基)-2,4-二氢-3H-1,2,4-三唑-3-酮



与在实施例 86 中的化合物的制备类似地, 使 72 mg (0.15 mmol) 得自实施例 28 A 的化合物和 59 mg (0.23 mmol) 2-氯苯基硼酸彼此反应。得到 49 mg (理论值的 64%) 目标

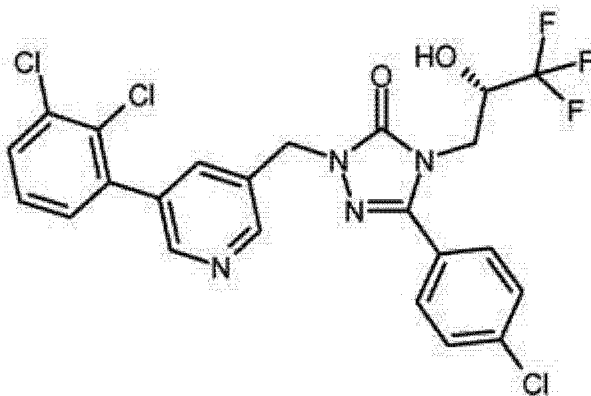
化合物。

[0557] LC/MS [方法4]: $R_t = 1.16 \text{ min}$; MS [ESIpos]: $m/z = 509$ 和 511 (M+H)^+

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): $\delta = 3.83$ (dd, 1H), 3.99 (dd, 1H), 4.24 – 4.36 (m, 1H), 5.10 – 5.20 (m, 2H), 6.90 (d, 1H), 7.44 – 7.50 (m, 3H), 7.58 – 7.65 (m, 3H), 7.75 (d, 2H), 7.86 (t, 1H), 8.57 – 8.62 (m, 2H)。

[0558] 实施例 88

5-(4-氯苯基)-2-{[5-(2,3-二氯苯基)吡啶-3-基]甲基}-4-[(2S)-3,3,3-三氟-2-羟基丙基]-2,4-二氢-3H-1,2,4-三唑-3-酮



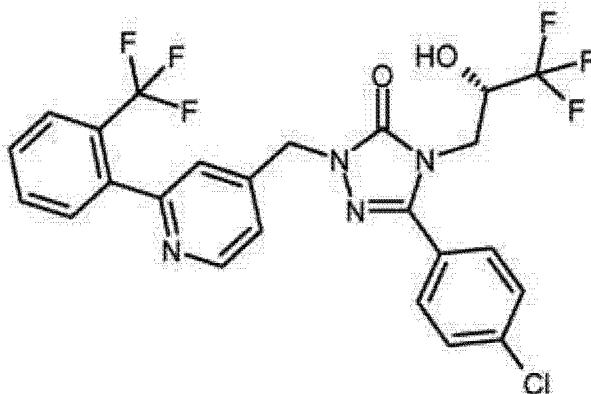
与在实施例 86 中的化合物的制备类似地,使 34 mg (0.07 mmol) 得自实施例 29A 的化合物和 20 mg (0.10 mmol) 2,3-二氯苯基硼酸彼此反应。得到 26 mg (理论值的 69%) 目标化合物。

[0559] LC/MS [方法4]: $R_t = 1.21 \text{ min}$; MS [ESIpos]: $m/z = 543$ 和 545 (M+H)^+

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): $\delta = 3.83$ (dd, 1H), 3.99 (dd, 1H), 4.26 – 4.34 (m, 1H), 5.10 – 5.20 (m, 2H), 6.90 (d, 1H), 7.42 – 7.53 (m, 2H), 7.60 – 7.65 (m, 2H), 7.71 – 7.78 (m, 3H), 7.86 (t, 1H), 8.61 (dd, 2H)。

[0560] 实施例 89

5-(4-氯苯基)-4-[(2S)-3,3,3-三氟-2-羟基丙基]-2-([2-(2-(三氟甲基)苯基)吡啶-4-基]甲基)-2,4-二氢-3H-1,2,4-三唑-3-酮



将 145 mg (0.46 mmol) 得自实施例 64A 的化合物溶解于 3 ml 乙腈中,并加入 141 mg (0.46 mmol) 得自实施例 5A 的化合物和 224 mg (0.69 mmol) 碳酸铯。将所述混合物在 60°C 搅拌 16 h。冷却至室温以后,过滤出固体,并用少量乙腈冲洗。在真空中,将滤液减少至约 2 ml 的体积,加入 0.1 ml 1 N 盐酸,并通过色谱法 [方法 19] 直接地纯化产物。得到

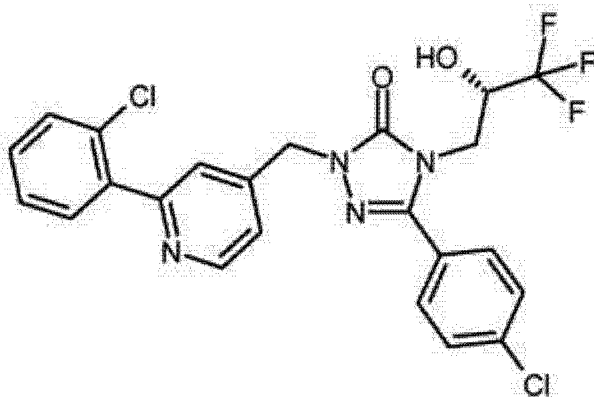
49 mg (理论值的 20%) 目标化合物。

[0561] LC/MS [方法 4]: $R_t = 1.15 \text{ min}$; MS [ESIpos]: $m/z = 543 \text{ (M+H)}^+$

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): $\delta = 3.85 \text{ (dd, 1H)}$, 4.01 (dd, 2H) , $4.28\text{--}4.35 \text{ (m, 1H)}$, $5.09\text{--}5.20 \text{ (m, 2H)}$, 6.90 (d, 1H) , 7.32 (dd, 1H) , 7.41 (s, 1H) , 7.52 (d, 1H) , $7.61\text{--}7.66 \text{ (m, 2H)}$, 7.68 (d, 1H) , $7.73\text{--}7.79 \text{ (m, 3H)}$, 7.85 (d, 1H) , 8.63 (d, 1H) 。

[0562] 实施例 90

5-(4-氯苯基)-2-{[2-(2-氯苯基)吡啶-4-基]甲基}-4-[(2S)-3,3,3-三氟-2-羟基丙基]-2,4-二氢-3H-1,2,4-三唑-3-酮



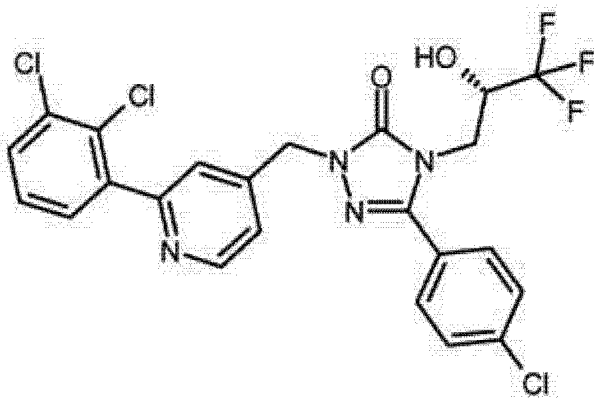
与在实施例 89 中的化合物的制备类似地,使 261 mg (0.85 mmol) 得自实施例 5A 的化合物和 240 mg (0.85 mmol) 得自实施例 65A 的化合物彼此反应。得到 249 mg (理论值的 54%) 目标化合物。

[0563] LC/MS [方法 3]: $R_t = 1.28 \text{ min}$; MS [ESIpos]: $m/z = 509$ 和 511 (M+H)^+

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): $\delta = 3.87 \text{ (dd, 1H)}$, 4.01 (dd, 1H) , $4.26\text{--}4.39 \text{ (m, 1H)}$, $5.10\text{--}5.20 \text{ (m, 2H)}$, 6.90 (d, 1H) , 7.30 (d, 1H) , $7.41\text{--}7.50 \text{ (m, 2H)}$, $7.55\text{--}7.60 \text{ (m, 3H)}$, 7.64 (d, 2H) , 7.77 (d, 2H) , 8.68 (d, 1H) 。

[0564] 实施例 91

5-(4-氯苯基)-2-{[2-(2,3-二氯苯基)吡啶-4-基]甲基}-4-[(2S)-3,3,3-三氟-2-羟基丙基]-2,4-二氢-3H-1,2,4-三唑-3-酮



将 81 mg (0.26 mmol) 得自实施例 66A 的化合物溶解于 3 ml 乙腈中,并加入 79 mg (0.26 mmol) 得自实施例 5A 的化合物和 125 mg (0.38 mmol) 碳酸铯。将所述混合物在 65°C 搅拌 2 h,并在室温搅拌另外 16 h。然后过滤出固体,并用少量乙腈冲洗。在真空中浓

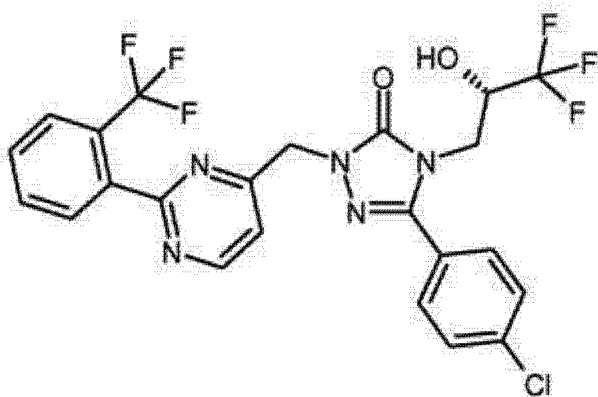
缩滤液,并通过色谱法[方法19]直接纯化。得到79 mg(理论值的56%)目标化合物。

[0565] LC/MS [方法4]: $R_t = 1.21 \text{ min}$; MS [ESIpos]: $m/z = 543$ 和 545 (M+H)^+

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): $\delta = 3.85$ (dd, 1H), 4.01 (dd, 1H), 4.28–4.35 (m, 1H), 5.10–5.21 (m, 2H), 6.91 (d, 1H), 7.34 (dd, 1H), 7.45–7.52 (m, 2H), 7.57 (s, 1H), 7.61–7.66 (m, 2H), 7.71–7.79 (m, 3H), 8.67 (d, 1H)。

[0566] 实施例 92

5-(4-氯苯基)-4-[(2*S*)-3,3,3-三氟-2-羟基丙基]-2-({2-[2-(三氟甲基)苯基]嘧啶-4-基}甲基)-2,4-二氢-3*H*-1,2,4-三唑-3-酮



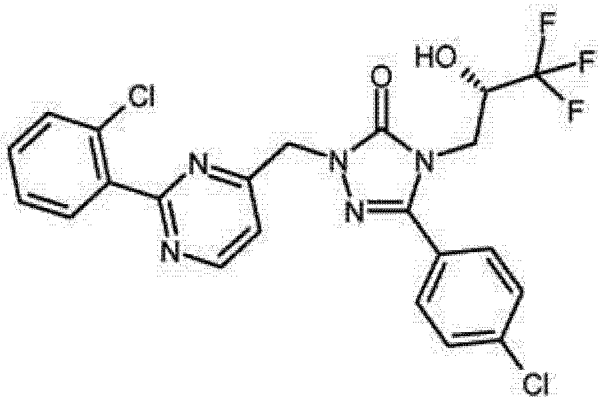
将303 mg (0.19 mmol) 得自实施例 80A 的化合物(纯度约20%)溶解于2 ml 乙腈中,并加入65 mg (0.21 mmol) 得自实施例 5A 的化合物和93 mg (0.29 mmol) 碳酸铯。将所述混合物在60℃搅拌2.5 h,并在室温搅拌另外96 h。然后过滤出固体,并用少量乙腈冲洗。在真空中浓缩滤液,并通过色谱法[方法19]直接纯化。得到19 mg 目标化合物,对其进行在硅胶上的进一步色谱纯化(洗脱液:环己烷/乙酸乙酯7:3,然后1:1)。得到8 mg(理论值的7%)目标化合物。

[0567] LC/MS [方法3]: $R_t = 1.32 \text{ min}$; MS [ESIpos]: $m/z = 544 \text{ (M+H)}^+$

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): $\delta = 3.86$ (dd, 1H), 4.01 (dd, 1H), 4.31–4.35 (m, 1H), 5.13–5.26 (m, 2H), 6.93 (d, 1H), 7.39 (d, 1H), 7.61–7.67 (m, 2H), 7.69–7.83 (m, 5H), 7.88 (d, 1H), 8.93 (d, 1H)。

[0568] 实施例 93

5-(4-氯苯基)-2-{{2-[2-(2-氯苯基)嘧啶-4-基]甲基}-4-[(2*S*)-3,3,3-三氟-2-羟基丙基]-2,4-二氢-3*H*-1,2,4-三唑-3-酮



将259 mg (0.18 mmol) 得自实施例 81A 的化合物(纯度约20%)溶解于2 ml 乙腈中,

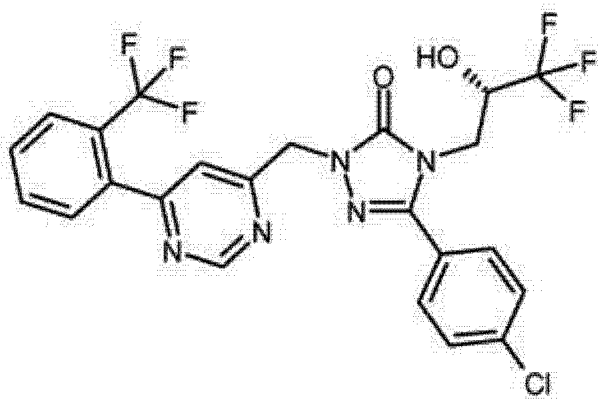
并加入 62 mg (0.21 mmol) 得自实施例 5A 的化合物和 89 mg (0.27 mmol) 碳酸铯。将所述混合物在 60℃ 搅拌 2.5 h, 并在室温搅拌另外 96 h。然后过滤出固体, 并用少量乙腈冲洗。在真空中浓缩滤液, 并通过色谱法 [方法 19] 直接纯化。得到 31 mg 目标化合物, 对其进行在硅胶上的进一步色谱纯化 (洗脱液: 环己烷 / 乙酸乙酯 7:3, 然后 1:1)。得到 23 mg (理论值的 22%) 目标化合物。

[0569] LC/MS [方法 4]: $R_t = 1.13 \text{ min}$; MS [ESIpos]: $m/z = 510$ 和 512 (M+H)^+

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): $\delta = 3.87$ (dd, 1H), 4.02 (dd, 1H), 4.28–4.38 (m, 1H), 5.16–5.26 (m, 2H), 6.93 (d, 1H), 7.36 (d, 1H), 7.44–7.54 (m, 2H), 7.56–7.60 (m, 1H), 7.61–7.66 (m, 2H), 7.71–7.79 (m, 3H), 8.94 (d, 1H)。

[0570] 实施例 94

5-(4-氯苯基)-4-[(2*S*)-3,3,3-三氟-2-羟基丙基]-2-({6-[2-(三氟甲基)苯基]嘧啶-4-基}甲基)-2,4-二氢-3*H*-1,2,4-三唑-3-酮



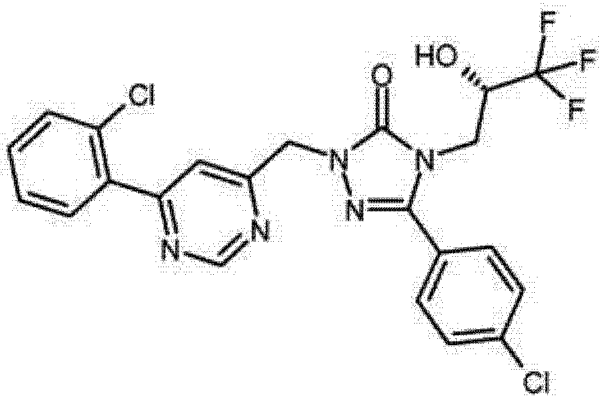
将 37 mg (0.12 mmol) 得自实施例 82A 的化合物溶解于 2 ml 乙腈中, 并加入 39 mg (0.13 mmol) 得自实施例 5A 的化合物和 57 mg (0.18 mmol) 碳酸铯。将所述混合物在 60℃ 搅拌 2.5 h。冷却至室温以后, 过滤出固体, 并用少量乙腈冲洗。在真空中浓缩滤液, 并通过色谱法 [方法 19] 直接纯化。对得到的产物进行在硅胶上的进一步色谱纯化 (洗脱液: 环己烷 / 乙酸乙酯 4:1, 然后 3:2)。得到 28 mg (理论值的 41%) 目标化合物。

[0571] LC/MS [方法 6]: $R_t = 2.34 \text{ min}$; MS [ESIpos]: $m/z = 544 \text{ (M+H)}^+$

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): $\delta = 3.86$ (dd, 1H), 4.01 (dd, 1H), 4.27–4.34 (m, 1H), 5.17–5.29 (m, 2H), 6.91 (d, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.59 (d, 1H), 7.63 (d, 2H), 7.72–7.78 (m, 3H), 7.80–7.85 (m, 1H), 7.91 (d, 1H), 9.24 (d, 1H)。

[0572] 实施例 95

5-(4-氯苯基)-2-({6-[2-氯苯基]嘧啶-4-基}甲基)-4-[(2*S*)-3,3,3-三氟-2-羟基丙基]-2,4-二氢-3*H*-1,2,4-三唑-3-酮



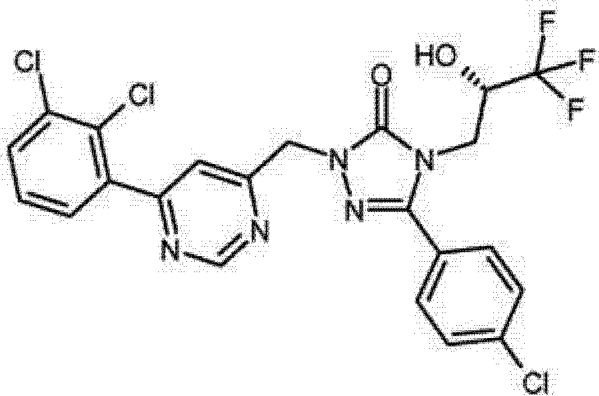
与在实施例 94 中的化合物的制备类似地,使 27 mg (0.10 mmol) 得自实施例 83A 的化合物和 32 mg (0.11 mmol) 得自实施例 5A 的化合物彼此反应。得到 29 mg (理论值的 54%) 目标化合物。

[0573] LC/MS [方法 4]: $R_t = 1.15$ min; MS [ESIpos]: $m/z = 510$ 和 512 ($M+H$)⁺

¹H-NMR (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 3.86$ (dd, 1H), 4.02 (dd, 1H), 4.27-4.35 (m, 1H), 5.19-5.29 (m, 2H), 6.91 (d, 1H), 7.48-7.59 (m, 2H), 7.60-7.69 (m, 4H), 7.72 (d, 1H), 7.74-7.80 (m, 2H), 9.27 (d, 1H)。

[0574] 实施例 96

5-(4-氯苯基)-2-{{[6-(2,3-二氯苯基)嘧啶-4-基]甲基}-4-[(2S)-3,3,3-三氟-2-羟基丙基]-2,4-二氢-3H-1,2,4-三唑-3-酮



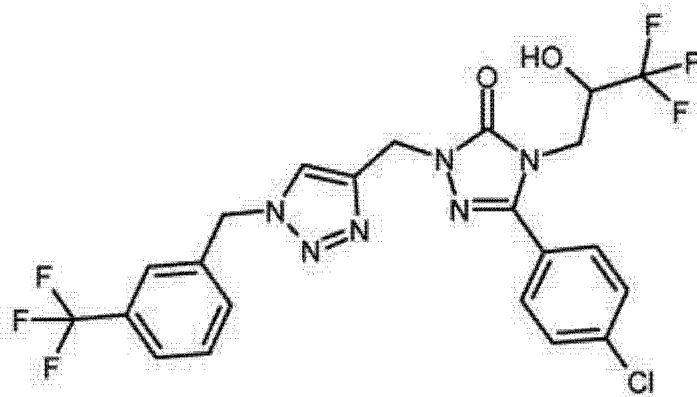
与在实施例 94 中的化合物的制备类似地,使 23 mg (0.07 mmol) 得自实施例 84A 的化合物和 24 mg (0.08 mmol) 得自实施例 5A 的化合物彼此反应。得到 29 mg (理论值的 66%) 目标化合物。

[0575] LC/MS [方法 6]: $R_t = 2.54$ min; MS [ESIpos]: $m/z = 544$ 和 546 ($M+H$)⁺

¹H-NMR (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 3.86$ (dd, 1H), 4.02 (dd, 1H), 4.26-4.38 (m, 1H), 5.18-5.30 (m, 2H), 6.92 (s, 1H), 7.51-7.56 (m, 1H), 7.57-7.60 (m, 1H), 7.61-7.65 (m, 2H), 7.71 (d, 1H), 7.74-7.79 (m, 2H), 7.81 (dd, 1H), 9.29 (d, 1H)。

[0576] 实施例 97

5-(4-氯苯基)-4-(3,3,3-三氟-2-羟基丙基)-2-({1-[3-(三氟甲基)苄基]-1H-1,2,3-三唑-4-基}甲基)-2,4-二氢-3H-1,2,4-三唑-3-酮



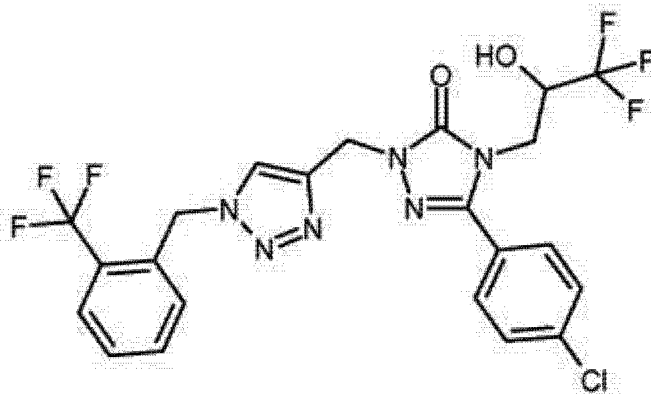
将 29 mg (0.12 mmol) 3-(三氟甲基)苄基溴预先放入 1 ml 乙腈中,并加入 8 mg (0.12 mmol) 叠氮化钠。将所述混合物在室温搅拌 1 h。然后加入 0.24 mg (0.012 mmol) 一水合乙酸铜(II)和 50 mg (0.14 mmol) 得自实施例 13A 的化合物。将得到的混合物在室温搅拌 11 天。然后通过少量硅胶过滤所述反应混合物,用约 10 ml 乙酸乙酯洗脱产物,并在真空中浓缩滤液。通过色谱法[方法 19]纯化粗产物。得到 52 mg (理论值的 65%) 目标化合物。

[0577] LC/MS [方法 4]: $R_t = 1.13$ min; MS [ESIpos]: $m/z = 547$ (M+H)⁺

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 3.91$ – 3.99 (m, 1H), 3.98 – 4.05 (m, 1H), 4.46 – 4.56 (m, 1H), 5.15 (q, 2H), 5.34 (d, 1H), 5.51 – 5.61 (m, 2H), 7.41 – 7.59 (m, 8H), 7.63 (d, 1H)。

[0578] 实施例 98

5-(4-氯苯基)-4-(3,3,3-三氟-2-羟基丙基)-2-({1-[2-(三氟甲基)苄基]-1*H*-1,2,3-三唑-4-基}甲基)-2,4-二氢-3*H*-1,2,4-三唑-3-酮



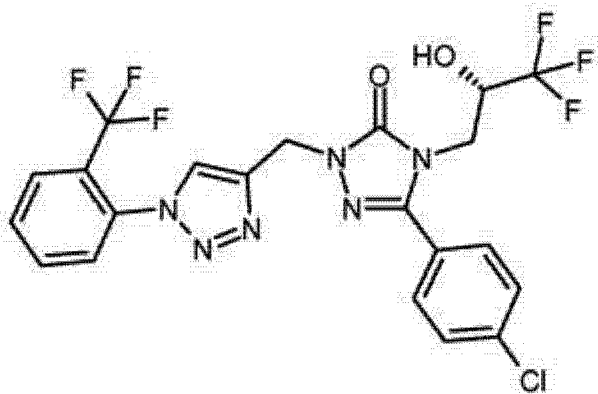
与在实施例 97 中的化合物的制备类似地,50 mg (0.14 mmol) 得自实施例 13A 的化合物产生 54 mg (理论值的 68%) 标题化合物。

[0579] LC/MS [方法 4]: $R_t = 1.13$ min; MS [ESIpos]: $m/z = 547$ (M+H)⁺

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 3.91$ – 3.99 (m, 1H), 3.99 – 4.06 (m, 1H), 4.46 – 4.57 (m, 1H), 5.16 (q, 2H), 5.31 (d, 1H), 5.72 (s, 2H), 7.20 (d, 1H), 7.42 – 7.58 (m, 7H), 7.72 (d, 1H)。

[0580] 实施例 99

5-(4-氯苯基)-4-[(2*S*)-3,3,3-三氟-2-羟基丙基]-2-({1-[2-(三氟甲基)苄基]-1*H*-1,2,3-三唑-4-基}甲基)-2,4-二氢-3*H*-1,2,4-三唑-3-酮



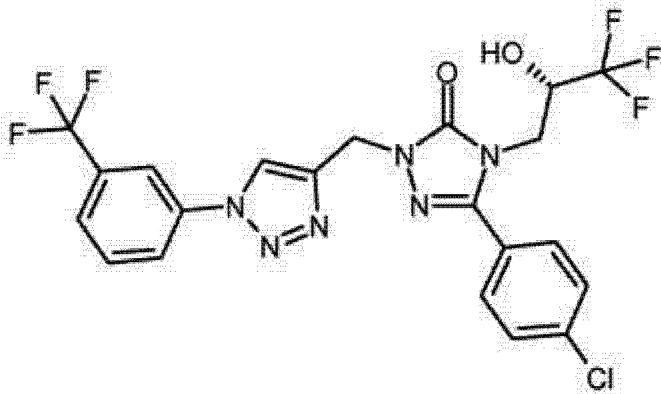
将 20 mg (0.31 mmol) 叠氮化钠预先放入 1 ml 甲醇中,并加入 58 mg (0.31 mmol) 2-(三氟甲基)苯基硼酸和 6 mg (0.03 mmol) 一水合乙酸铜(II)。将所述混合物在室温搅拌 18 h。然后将 0.9 ml 水、30 mg (0.15 mmol) L-抗坏血酸钠盐和 117 mg (0.34 mmol) 得自实施例 14A 的化合物加入所述混合物中。将所述混合物在室温搅拌另外 18 h。为了进行后处理,用 10 ml 水和 10 ml 乙酸乙酯稀释所述混合物,并在搅拌下加入 5 ml 0.1 N 氢氧化钠水溶液。相分离以后,用每次 10 ml 乙酸乙酯萃取水相另外 3 次。合并的有机相经硫酸钠干燥,过滤,并在真空中浓缩。通过色谱法在硅胶上(洗脱液:环己烷/乙酸乙酯 5:1,然后 1:2)纯化粗产物。得到 117 mg (理论值的 71%) 目标化合物。

[0581] LC/MS [方法 3]: $R_t = 1.26$ min; MS [ESIpos]: $m/z = 533$ (M+H)⁺

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 3.83$ (dd, 1H), 3.99 (dd, 1H), 4.28-4.34 (m, 1H), 5.12-5.23 (m, 2H), 6.91 (d, 1H), 7.63 (d, 2H), 7.68-7.79 (m, 3H), 7.81-7.96 (m, 2H), 8.03 (d, 1H), 8.51 (s, 1H)。

[0582] 实施例 100

5-(4-氯苯基)-4-[(2*S*)-3,3,3-三氟-2-羟基丙基]-2-({1-[3-(三氟甲基)苯基]-1*H*-1,2,3-三唑-4-基}甲基)-2,4-二氢-3*H*-1,2,4-三唑-3-酮



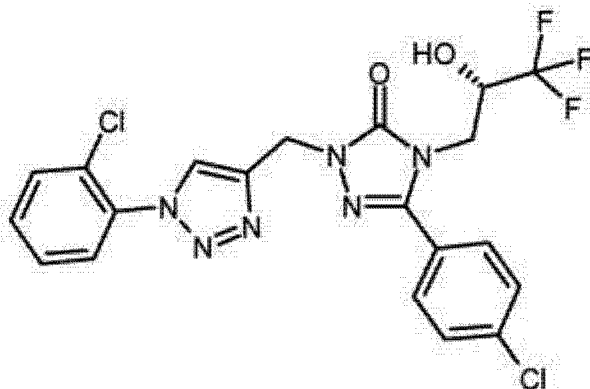
与在实施例 99 中的化合物的制备类似地,117 mg (0.34 mmol) 得自实施例 14A 的化合物产生 138 mg (理论值的 84%) 标题化合物。

[0583] LC/MS [方法 3]: $R_t = 1.33$ min; MS [ESIpos]: $m/z = 533$ (M+H)⁺

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 3.83$ (dd, 1H), 3.99 (dd, 1H), 4.27-4.38 (m, 1H), 5.13-5.22 (m, 2H), 6.91 (d, 1H), 7.59-7.65 (m, 2H), 7.73-7.79 (m, 2H), 7.81-7.90 (m, 2H), 8.24-8.32 (m, 2H), 9.02 (s, 1H)。

[0584] 实施例 101

5-(4-氯苯基)-2-{[1-(2-氯苯基)-1*H*-1,2,3-三唑-4-基]甲基}-4-[(2*S*)-3,3,3-三氟-2-羟基丙基]-2,4-二氢-3*H*-1,2,4-三唑-3-酮



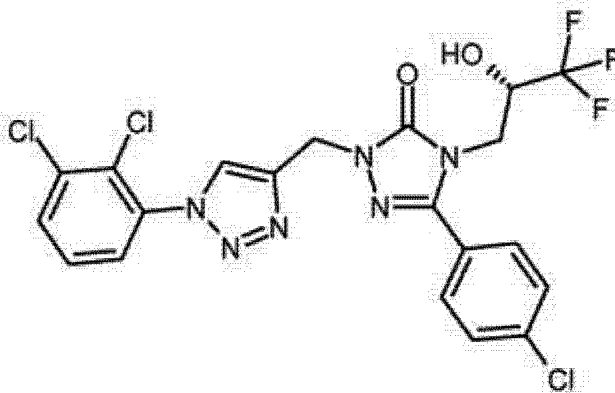
与在实施例 99 中的化合物的制备类似地,75 mg (0.22 mmol) 得自实施例 14A 的化合物产生 56 mg (理论值的 55%) 标题化合物。

[0585] LC/MS [方法 4]: $R_t = 1.09$ min; MS [ESIpos]: $m/z = 499$ 和 501 ($M+H$)⁺

¹H-NMR (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 3.83$ (dd, 1H), 3.99 (dd, 1H), 4.28-4.35 (m, 1H), 5.13-5.22 (m, 2H), 6.91 (d, 1H), 7.55-7.70 (m, 5H), 7.74-7.80 (m, 3H), 8.54 (s, 1H)。

[0586] 实施例 102

5-(4-氯苯基)-2-{[1-(2,3-二氯苯基)-1*H*-1,2,3-三唑-4-基]甲基}-4-[(2*S*)-3,3,3-三氟-2-羟基丙基]-2,4-二氢-3*H*-1,2,4-三唑-3-酮



将 124 mg (0.36 mmol) 得自实施例 14A 的化合物溶解于 2 ml 乙腈中,并加入 0.6 mg (0.003 mmol) 一水合乙酸铜(II)和 56 mg (0.30 mmol) 1-叠氨基-2,3-二氯苯。将所述混合物在 50°C 搅拌 2 h。为了进行后处理,将粗混合物冷却至室温,并通过少量硅胶过滤。用乙酸乙酯洗脱,并在真空中浓缩得到的溶液。然后通过色谱法在硅胶上(洗脱液:环己烷/乙酸乙酯 1:1),纯化粗产物。得到 61 mg (理论值的 31%) 目标化合物。

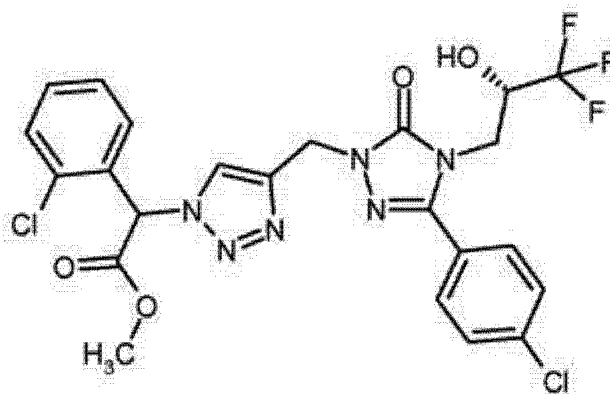
[0587] LC/MS [方法 4]: $R_t = 1.13$ min; MS [ESIpos]: $m/z = 533$ 和 535 ($M+H$)⁺

¹H-NMR (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 3.83$ (dd, 1H), 3.99 (dd, 1H), 4.29-4.34 (m, 1H), 5.13-5.23 (m, 2H), 6.91 (d, 1H), 7.58-7.66 (m, 3H), 7.69 (dd, 1H), 7.77 (d, 2H), 7.92 (dd, 1H), 8.59 (s, 1H)。

[0588] 实施例 103

(2-氯苯基)[4-({3-(4-氯苯基)-5-氧代-4-[(2*S*)-3,3,3-三氟-2-羟基丙

基]-4,5-二氢-1*H*-1,2,4-三唑-1-基}甲基)-1*H*-1,2,3-三唑-1-基]乙酸甲酯



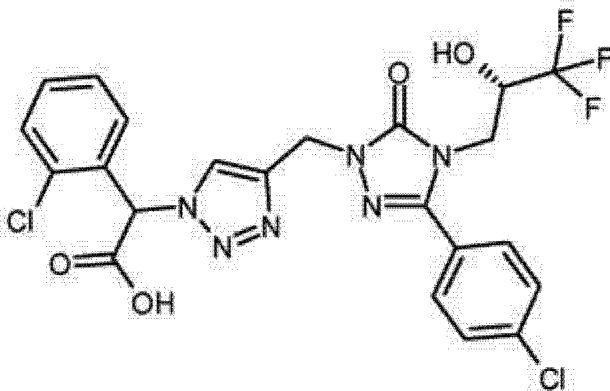
将 361 mg (1.37 mmol) 溴代 (2-氯苯基) 乙酸甲酯预先放入 10 ml 乙腈中, 并加入 89 mg (1.37 mmol) 叠氮化钠。将所述混合物在室温搅拌 1 h。然后加入 2.7 mg (0.14 mmol) 一水合乙酸铜(II) 和 569 mg (1.64 mmol) 得自实施例 14A 的化合物。将得到的混合物在 50℃ 搅拌 48 h。然后通过少量硅胶过滤所述反应混合物, 用约 10 ml 乙酸乙酯洗脱产物, 并在真空中浓缩滤液。通过色谱法在硅胶上 (洗脱液: 环己烷 / 乙酸乙酯 8:1 → 6:1 → 4:1 → 2:1 → 1:1) 纯化粗产物。得到 496 mg (理论值的 53%) 目标化合物。

[0589] LC/MS [方法 4]: $R_t = 1.13$ min; MS [ESIpos]: $m/z = 571$ 和 573 ($M+H$)⁺

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): $\delta = 3.76$ (s, 3H), 3.81 (dd, 1H), 3.96 (dd, 1H), 4.25-4.32 (m, 1H), 5.02-5.12 (m, 2H), 6.88 (dd, 1H), 7.12 (s, 1H), 7.39-7.51 (m, 3H), 7.57 (d, 1H), 7.62 (d, 2H), 7.72 (d, 2H), 8.25 (d, 1H)。

[0590] 实施例 104

(2-氯苯基)[4-({3-(4-氯苯基)-5-氧代-4-[(2*S*)-3,3,3-三氟-2-羟基丙基]-4,5-二氢-1*H*-1,2,4-三唑-1-基}甲基)-1*H*-1,2,3-三唑-1-基]醋酸



将 49 mg (0.09 mmol) 得自实施例 103 的化合物溶解于 2 ml 甲醇中, 并加入 193 μ l (0.19 mmol) 1 N 氢氧化锂水溶液。将所述混合物在室温搅拌 30 min。然后在真空中除去溶剂, 将残余物溶解于 5 ml 水中, 并用 5 ml 乙酸乙酯萃取该溶液 1 次。抛弃有机相。用 0.2 ml 1 N 盐酸酸化水相, 并用每次 5 ml 乙酸乙酯萃取 2 次。合并的有机相经硫酸钠干燥, 过滤, 并在真空中浓缩。得到 40 mg (理论值的 83%) 目标化合物。

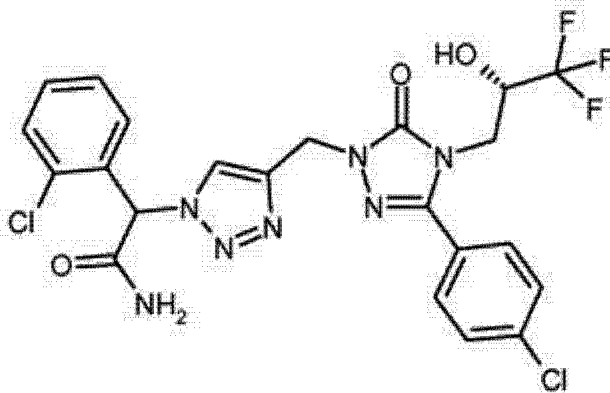
[0591] LC/MS [方法 4]: $R_t = 0.95$ min; MS [ESIpos]: $m/z = 557$ 和 559 ($M+H$)⁺

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): $\delta = 3.80$ (dd, 1H), 3.96 (dd, 1H), 4.26-4.31 (m, 1H), 5.03-5.10 (m, 2H), 6.90 (dd, 1H), 6.94 (s, 1H), 7.42-7.51 (m, 3H),

7.54-7.58 (m, 1H), 7.59-7.65 (m, 2H), 7.73 (d, 2H), 8.22 (d, 1H)。

[0592] 实施例 105

2-(2-氯苯基)-2-[4-({3-(4-氯苯基)-5-氧代-4-[(2S)-3,3,3-三氟-2-羟基丙基]-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基}甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]乙酰胺



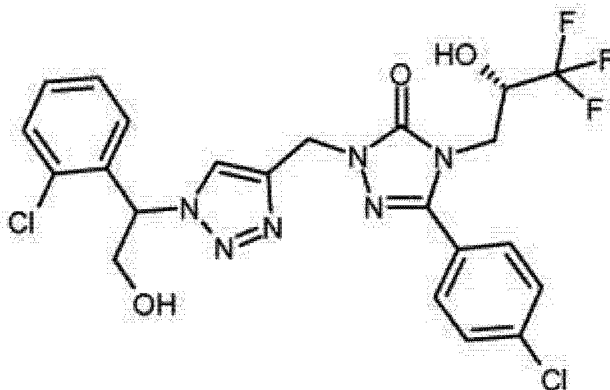
将 25 mg (0.045 mmol) 得自实施例 104 的化合物预先放入 1 ml DMF 中, 并加入 9 mg (0.058 mmol) HOBt 和 11 mg (0.058 mmol) EDC。在室温搅拌 10 min 以后, 加入 0.5 ml (0.90 mmol) 氨溶液 (35% 的在水中), 并将所述反应物料在室温搅拌 16 h。然后不经任何进一步后处理, 通过色谱法 [方法 19] 直接地纯化所述反应混合物。得到 10 mg (理论值的 40%) 目标化合物。

[0593] LC/MS [方法 4]: $R_t = 0.99$ min; MS [ESIpos]: $m/z = 556$ 和 558 ($M+H$)⁺

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 3.75$ -3.85 (m, 1H), 3.91-4.00 (m, 1H), 4.23-4.31 (m, 1H), 5.03 (s, 2H), 6.76 (s, 1H), 6.90 (d, 1H), 7.47 (br. s, 3H), 7.55 (m, 1H), 7.59-7.65 (m, 2H), 7.71 (d, 3H), 7.85 (m, 1H), 8.08 (br. s, 1H)。

[0594] 实施例 106

5-(4-氯苯基)-2-({1-[1-(2-氯苯基)-2-羟基乙基]-1H-1,2,3-三唑-4-基}甲基)-4-[(2S)-3,3,3-三氟-2-羟基丙基]-2,4-二氢-3H-1,2,4-三唑-3-酮



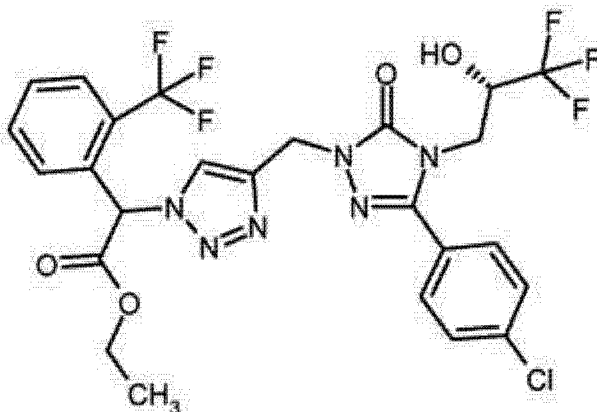
将 48 mg (0.084 mmol) 得自实施例 103 的化合物溶解于 2 ml THF 中, 并在 -10°C 加入 88 μ l (0.088 mmol) 氢化铝锂在 THF 中的 1 M 溶液。完全加入以后, 将所述混合物在室温搅拌 1 h。为了进行后处理, 在室温加入 2 ml 饱和酒石酸钾钠水溶液, 并用 5 ml 乙酸乙酯萃取所述混合物。用 5 ml 饱和氯化钠溶液洗涤有机相 1 次, 经硫酸镁干燥, 过滤, 并在真空中浓缩。通过色谱法 [方法 19] 纯化粗产物。得到 8 mg (理论值的 18%) 目标化合物。

[0595] LC/MS [方法 2]: $R_t = 2.20$ min; MS [ESIpos]: $m/z = 543$ 和 545 ($M+H$)⁺

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 3.81 (dd, 1H), 3.93-4.04 (m, 2H), 4.21-4.32 (m, 1H), 5.02-5.12 (m, 2H), 5.45 (dd, 1H), 6.14 (dd, 1H), 6.90 (d, 1H), 7.32-7.41 (m, 3H), 7.50-7.54 (m, 1H), 7.60-7.65 (m, 2H), 7.71-7.76 (m, 2H), 8.34 (s, 1H)。

[0596] 实施例 107

[4-(3-(4-氯苯基)-5-氧代-4-[(2*S*)-3,3,3-三氟-2-羟基丙基]-4,5-二氢-1*H*-1,2,4-三唑-1-基}甲基)-1*H*-1,2,3-三唑-1-基][2-(三氟甲基)苯基]乙酸乙酯



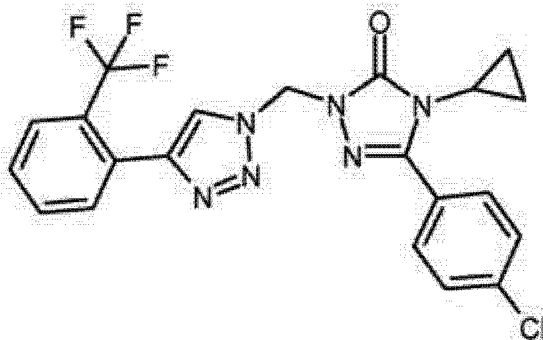
将 158 mg (0.15 mmol) 得自实施例 98A 的化合物 (纯度约 30%) 预先放入 2 ml 乙腈中, 并加入 9.9 mg (0.15 mmol) 叠氮化钠。将所述混合物在室温搅拌 1 h。然后加入 0.3 mg (0.002 mmol) 一水合乙酸铜(II) 和 63 mg (0.18 mmol) 得自实施例 14A 的化合物。将得到的混合物在 50℃ 搅拌 20 h。然后通过少量硅胶过滤所述反应混合物, 用约 10 ml 乙酸乙酯洗脱, 并在真空中浓缩滤液。通过色谱法 [方法 19] 纯化粗产物。得到 9 mg (理论值的 8%) 目标化合物。

[0597] LC/MS [方法 3]: R_t = 1.36 min; MS [ESIpos]: m/z = 619 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 1.13 (t, 3H), 3.81 (dd, 1H), 3.96 (dd, 1H), 4.17-4.31 (m, 3H), 5.01-5.11 (m, 2H), 6.89 (dd, 1H), 6.93 (d, 1H), 7.59-7.75 (m, 6H), 7.77-7.88 (m, 2H), 8.29 (d, 1H)。

[0598] 实施例 108

5-(4-氯苯基)-4-环丙基-2-({4-[2-(三氟甲基)苯基]-1*H*-1,2,3-三唑-1-基}甲基)-2,4-二氢-3*H*-1,2,4-三唑-3-酮



将 60 mg (0.21 mmol) 得自实施例 122A 的化合物溶解于 2 ml 乙腈中, 加入 14 mg (0.21

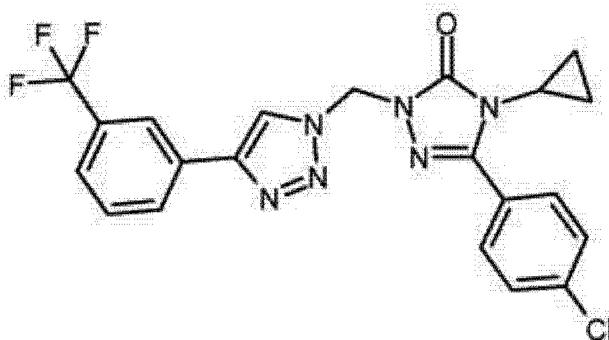
mmol) 叠氮化钠, 并将所述混合物在室温搅拌 1 h。然后加入 0.4 mg (0.002 mmol) 一水合乙酸铜 (II) 和 43 mg (0.25 mmol) 1-乙炔基-2-(三氟甲基) 苯。将得到的混合物在室温搅拌 20 h。为了进行后处理, 加入 10 ml 乙酸乙酯, 并用每次 5 ml 水将所述混合物洗涤 2 次。有机相经硫酸钠干燥, 过滤, 并在真空中浓缩。通过色谱法 [方法 19] 纯化粗产物。得到 48 mg (理论值的 45%) 目标化合物。

[0599] LC/MS [方法 4]: $R_t = 1.15 \text{ min}$; MS [ESIpos]: $m/z = 461 \text{ (M+H)}^+$

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): $\delta = 0.57\text{--}0.63 \text{ (m, 2H)}$, $0.85\text{--}0.92 \text{ (m, 2H)}$, 3.19 (m, 1H) , 6.44 (s, 2H) , $7.58\text{--}7.68 \text{ (m, 3H)}$, $7.74\text{--}7.84 \text{ (m, 4H)}$, 7.87 (d, 1H) , 8.42 (s, 1H) 。

[0600] 实施例 109

5-(4-氯苯基)-4-环丙基-2-({4-[3-(三氟甲基)苯基]-1*H*-1,2,3-三唑-1-基}甲基)-2,4-二氢-3*H*-1,2,4-三唑-3-酮



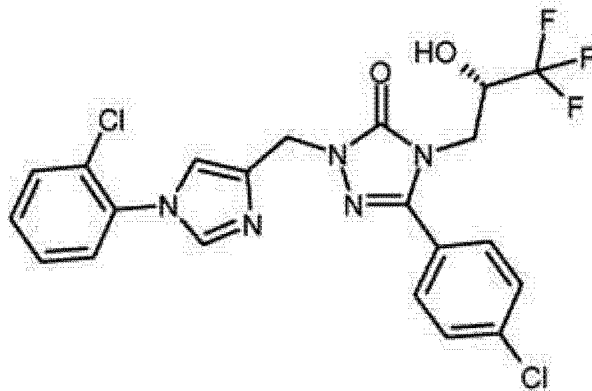
与在实施例 108 中的化合物的制备类似地, 60 mg (0.21 mmol) 得自实施例 122A 的化合物产生 21 mg (理论值的 21%) 标题化合物。

[0601] LC/MS [方法 4]: $R_t = 1.19 \text{ min}$; MS [ESIpos]: $m/z = 461 \text{ (M+H)}^+$

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): $\delta = 0.59\text{--}0.64 \text{ (m, 2H)}$, $0.85\text{--}0.92 \text{ (m, 2H)}$, 3.18 (m, 1H) , 6.39 (s, 2H) , $7.57\text{--}7.62 \text{ (m, 2H)}$, $7.66\text{--}7.73 \text{ (m, 2H)}$, $7.78\text{--}7.83 \text{ (m, 2H)}$, $8.19\text{--}8.26 \text{ (m, 2H)}$, 8.91 (s, 1H) 。

[0602] 实施例 110

5-(4-氯苯基)-2-({[1-(2-氯苯基)-1*H*-咪唑-4-基]甲基}-4-[(2*S*)-3,3,3-三氟-2-羟基丙基]-2,4-二氢-3*H*-1,2,4-三唑-3-酮



将 19 mg (0.06 mmol) 得自实施例 5A 的化合物溶解于 5 ml 乙腈中, 并加入 17 mg (0.13 mmol) 碳酸钾和 17 mg (0.06 mmol) 得自实施例 42A 的化合物。将所述混合物在 65°C 搅拌

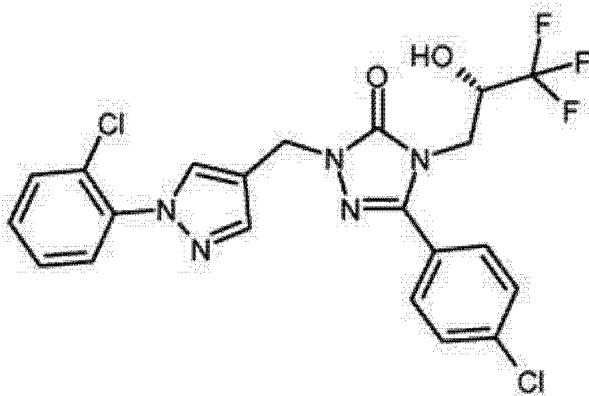
2 h,然后在室温搅拌 20 h。为了进行后处理,加入 5 ml 水,并用每次 10 ml 乙酸乙酯萃取所述混合物 2 次。用 5 ml 饱和氯化钠溶液洗涤有机相 1 次,经硫酸钠干燥,过滤,并在真空中浓缩。通过色谱法 [方法 19] 纯化粗产物。得到 4 mg (理论值的 12%) 目标化合物。

[0603] LC/MS [方法 4]: $R_t = 1.04 \text{ min}$; MS [ESIpos]: $m/z = 498$ 和 $500 (M+H)^+$

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): $\delta = 3.83$ (dd, 1H), 3.99 (dd, 1H), $4.27\text{--}4.37$ (m, 1H), $4.89\text{--}4.96$ (m, 2H), 6.92 (br. s, 1H), 7.37 (s, 1H), $7.47\text{--}7.57$ (m, 3H), 7.62 (d, 2H), $7.67\text{--}7.72$ (m, 1H), 7.76 (d, 2H), 7.87 (s, 1H)。

[0604] 实施例 111

5-(4-氯苯基)-2-{[1-(2-氯苯基)-1*H*-吡唑-4-基]甲基}-4-[(2*S*)-3,3,3-三氟-2-羟基丙基]-2,4-二氢-3*H*-1,2,4-三唑-3-酮



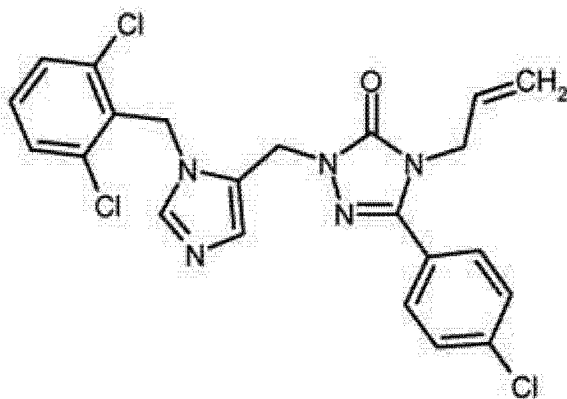
将 27 mg (0.09 mmol) 得自实施例 5A 的化合物溶解于 2 ml 乙腈中,并加入 58 mg (0.18 mmol) 碳酸铯和 24 mg (0.09 mmol) 得自实施例 43A 的化合物。将所述混合物在 65°C 搅拌 2 h,然后在室温搅拌 20 h。为了进行后处理,加入 5 ml 水,并用每次 10 ml 乙酸乙酯萃取所述混合物 2 次。用 5 ml 饱和氯化钠溶液洗涤有机相 1 次,经硫酸钠干燥,过滤,并在真空中浓缩。通过色谱法 [方法 19] 纯化粗产物。得到 25 mg (理论值的 56%) 目标化合物。

[0605] LC/MS [方法 4]: $R_t = 1.11 \text{ min}$; MS [ESIpos]: $m/z = 498$ 和 $500 (M+H)^+$

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): $\delta = 3.82$ (dd, 1H), 3.98 (dd, 1H), 4.31 (d, 1H), $4.92\text{--}5.01$ (m, 2H), 6.90 (d, 1H), $7.45\text{--}7.52$ (m, 2H), $7.55\text{--}7.70$ (m, 4H), $7.73\text{--}7.79$ (m, 3H), 8.16 (s, 1H)。

[0606] 实施例 112

4-烯丙基-5-(4-氯苯基)-2-{[1-(2,6-二氯苄基)-1*H*-咪唑-5-基]甲基}-2,4-二氢-3*H*-1,2,4-三唑-3-酮



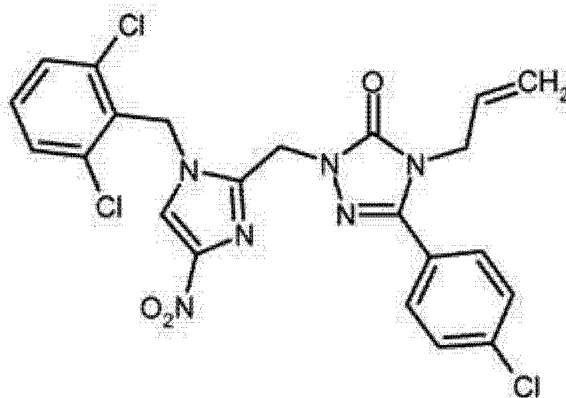
将 41 mg (0.17 mmol) 得自实施例 12A 的化合物溶解于 2 ml DMF 中, 并加入 48 mg (0.17 mmol) 得自实施例 40A 的化合物和 85 mg (0.26 mmol) 碳酸铯。将所述混合物在 80°C 搅拌 16 h。冷却至室温以后, 用 1 ml 甲醇稀释所述反应混合物, 并通过色谱法 [方法 19] 直接纯化。得到 4 mg (理论值的 5%) 目标化合物。

[0607] LC/MS [方法 5]: $R_t = 2.01$ min; MS [ESIpos]: $m/z = 474$ 和 476 (M+H)⁺

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 4.35$ (d, 2H), 4.98 (s, 2H), 5.09 (d, 1H), 5.23 (d, 1H), 5.29–5.42 (m, 2H), 5.83–5.96 (m, 1H), 7.07 (s, 1H), 7.22–7.29 (m, 1H), 7.34–7.43 (m, 4H), 7.50–7.61 (m, 3H)。

[0608] 实施例 113

4-烯丙基-5-(4-氯苄基)-2-([1-(2,6-二氯苄基)-4-硝基-1H-咪唑-2-基]甲基)-2,4-二氢-3H-1,2,4-三唑-3-酮



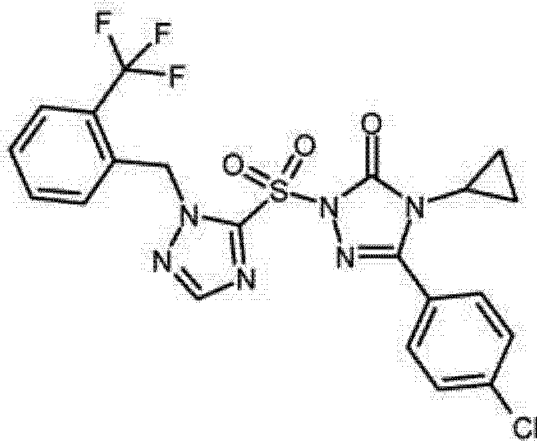
将 110 mg (0.47 mmol) 得自实施例 12A 的化合物溶解于 10 ml DMF 中, 并加入 150 mg (0.47 mmol) 得自实施例 41A 的化合物和 229 mg (0.70 mmol) 碳酸铯。将所述混合物在 80°C 搅拌 16 h。冷却至室温以后, 将所述反应混合物加入冰水至约 25 ml, 并搅拌 10 min。这导致沉淀物的形成, 抽滤出所述沉淀物, 并用水洗涤。在高真空下干燥所述固体。得到 120 mg (理论值的 44%) 目标化合物, 纯度为 90%。

[0609] LC/MS [方法 3]: $R_t = 1.35$ min; MS [ESIpos]: $m/z = 519$ 和 521 (M+H)⁺

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 4.31$ –4.45 (m, 2H), 5.03 (d, 1H), 5.16 (d, 1H), 5.32 (s, 2H), 5.63 (s, 2H), 5.80–5.92 (m, 1H), 7.50–7.56 (m, 1H), 7.57–7.67 (m, 6H), 7.77 (s, 1H)。

[0610] 实施例 114

5-(4-氯苄基)-4-环丙基-2-([1-[2-(三氟甲基)苄基]-1H-1,2,4-三唑-5-基]磺酰基)-2,4-二氢-3H-1,2,4-三唑-3-酮



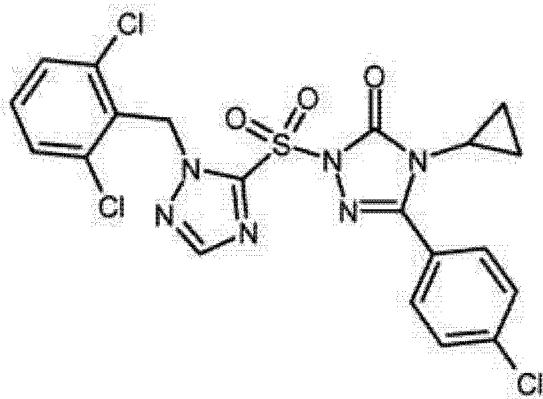
将 37 mg (0.10 mmol) 得自实施例 93A 的化合物溶解于 3 ml 二氯甲烷中, 并加入 21 μ l (0.13 mmol) *N,N*-二异丙基乙胺。然后加入溶解于 1 ml 二氯甲烷中的 30 mg (0.13 mmol) 2-(三氟甲基)苄基溴, 并将所述混合物在室温搅拌 48 h。为了进行后处理, 在真空中浓缩所述混合物, 并通过色谱法 [方法 19] 纯化粗产物。得到 33 mg (理论值的 63%) 目标化合物。

[0611] LC/MS [方法 5]: $R_t = 2.57$ min; MS [ESIpos]: $m/z = 525$ (M+H)⁺

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 0.72$ – 0.78 (m, 2H), 0.97 – 1.04 (m, 2H), 2.94 (tt, 1H), 5.60 (s, 2H), 7.40 (d, 1H), 7.46 (d, 2H), 7.48 – 7.60 (m, 2H), 7.69 – 7.75 (m, 3H), 8.11 (s, 1H)。

[0612] 实施例 115

5-(4-氯苯基)-4-环丙基-2-{[1-(2,6-二氯苄基)-1*H*-1,2,4-三唑-5-基]磺酰基}-2,4-二氢-3*H*-1,2,4-三唑-3-酮



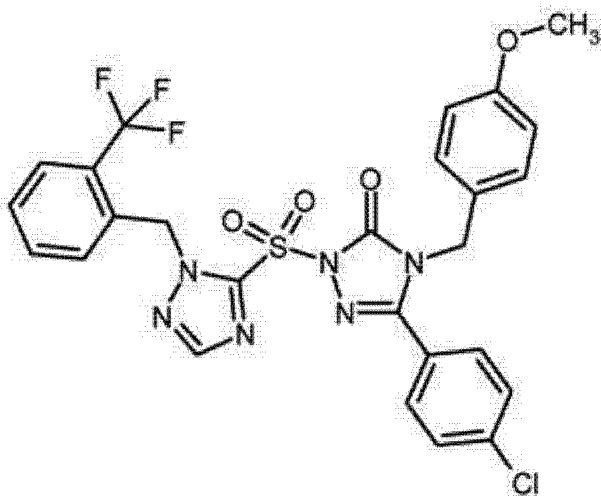
将 37 mg (0.10 mmol) 得自实施例 93A 的化合物溶解于 3 ml 二氯甲烷中, 并加入 21 μ l (0.13 mmol) *N,N*-二异丙基乙胺。然后加入溶解于 1 ml 二氯甲烷中的 30 mg (0.13 mmol) 2,6-二氯苄基溴, 并将所述混合物在室温搅拌 20 h。为了进行后处理, 在真空中浓缩所述混合物, 并通过色谱法 [方法 19] 纯化粗产物。得到 39 mg (理论值的 74%) 目标化合物。

[0613] LC/MS [方法 2]: $R_t = 2.41$ min; MS [ESIpos]: $m/z = 525$ 和 527 (M+H)⁺

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 0.73$ – 0.79 (m, 2H), 0.98 – 1.05 (m, 2H), 2.95 (tt, 1H), 5.72 (s, 2H), 7.30 – 7.36 (m, 1H), 7.37 – 7.43 (m, 2H), 7.46 (d, 2H), 7.72 (d, 2H), 8.10 (s, 1H)。

[0614] 实施例 116

5-(4-氯苯基)-4-(4-甲氧基苄基)-2-({1-[2-(三氟甲基)苄基]-1*H*-1,2,4-三唑-5-基}磺酰基)-2,4-二氢-3*H*-1,2,4-三唑-3-酮



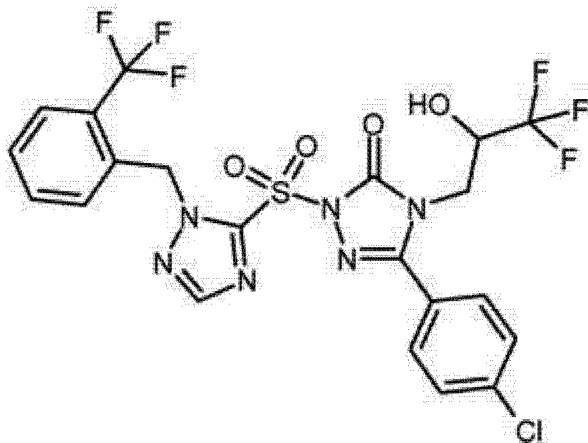
将 334 mg (0.75 mmol) 得自实施例 94A 的化合物溶解于 5 ml 二氯甲烷中, 并加入 154 μ l (0.93 mmol) *N,N*-二异丙基乙胺。然后加入溶解于 0.5 ml 二氯甲烷中的 223 mg (0.93 mmol) 2-(三氟甲基)苄基溴, 并将所述混合物在室温搅拌 20 h。为了进行后处理, 在真空中浓缩所述混合物, 并通过色谱法 [方法 19] 纯化粗产物。得到 245 mg (理论值的 54%) 目标化合物。

[0615] LC/MS [方法 3]: $R_t = 1.44$ min; MS [ESIpos]: $m/z = 605$ (M+H)⁺

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 3.77$ (s, 3H), 4.81 (s, 2H), 5.61 (s, 2H), 6.78 (d, 2H), 7.03 (d, 2H), 7.35–7.43 (m, 5H), 7.48–7.58 (m, 2H), 7.74 (d, 1H), 8.12 (s, 1H)。

[0616] 实施例 117

5-(4-氯苯基)-4-(3,3,3-三氟-2-羟基丙基)-2-({1-[2-(三氟甲基)苄基]-1*H*-1,2,4-三唑-5-基}磺酰基)-2,4-二氢-3*H*-1,2,4-三唑-3-酮



将 50 mg (0.10 mmol) 得自实施例 95A 的化合物与 50 mg (0.16 mmol) 碳酸铯一起溶解于 0.5 ml DMF 中, 并加入 30 mg (0.16 mmol) 3-溴-1,1,1-三氟丙烷-2-醇。然后将所述混合物在 75°C 搅拌 8 h。为了进行后处理, 用 0.5 ml 乙腈稀释所述反应混合物, 并通过色谱法 [方法 19] 直接纯化。得到 15 mg (理论值的 22%) 目标化合物。

[0617] LC/MS [方法 5]: $R_t = 2.61$ min; MS [ESIpos]: $m/z = 597$ (M+H)⁺

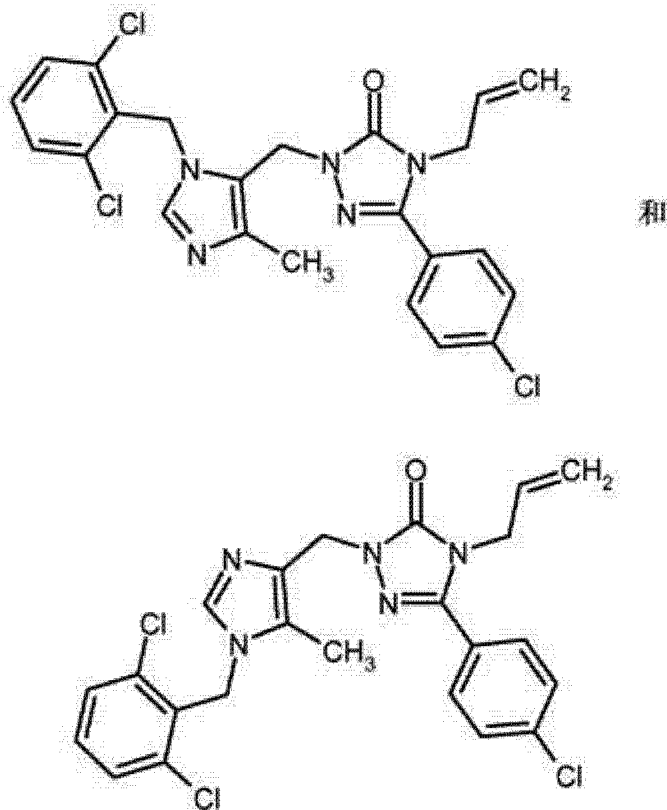
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 3.86 (dd, 1H), 3.95 (dd, 1H), 4.28-4.34 (m, 1H), 4.68-4.76 (m, 1H), 5.62 (s, 2H), 7.42 (d, 1H), 7.47 (d, 2H), 7.50-7.61 (m, 2H), 7.68 (d, 2H), 7.74 (d, 1H), 8.15 (s, 1H)。

[0618] 实施例 118

4-烯丙基-5-(4-氯苯基)-2-{[1-(2,6-二氯苄基)-4-甲基-1*H*-咪唑-5-基]甲基}-2,4-二氢-3*H*-1,2,4-三唑-3-酮

和

4-烯丙基-5-(4-氯苯基)-2-{[1-(2,6-二氯苄基)-5-甲基-1*H*-咪唑-4-基]甲基}-2,4-二氢-3*H*-1,2,4-三唑-3-酮 (位置异构体混合物)



将 110 mg (0.33 mmol) 得自实施例 96A 的化合物与 88 mg (0.37 mmol) 2,6-二氯苄基溴一起溶解于 5 ml DMF 中,并加入 130 mg (0.40 mmol) 碳酸铯。将所述混合物在 60℃ 搅拌 6 h。冷却至室温以后,用 1 ml 甲醇稀释所述反应混合物,并通过色谱法 [方法 19] 直接纯化。得到 9 mg (理论值的 6%) 约 1:1 比例的位置异构的标题化合物的混合物。

[0619] LC/MS [方法 3]: R_t = 1.08 min; MS [ESIpos]: m/z = 488 / 490 ($M+H$)⁺ 和 R_t = 1.10 min; MS [ESIpos]: m/z = 488 / 490 ($M+H$)⁺

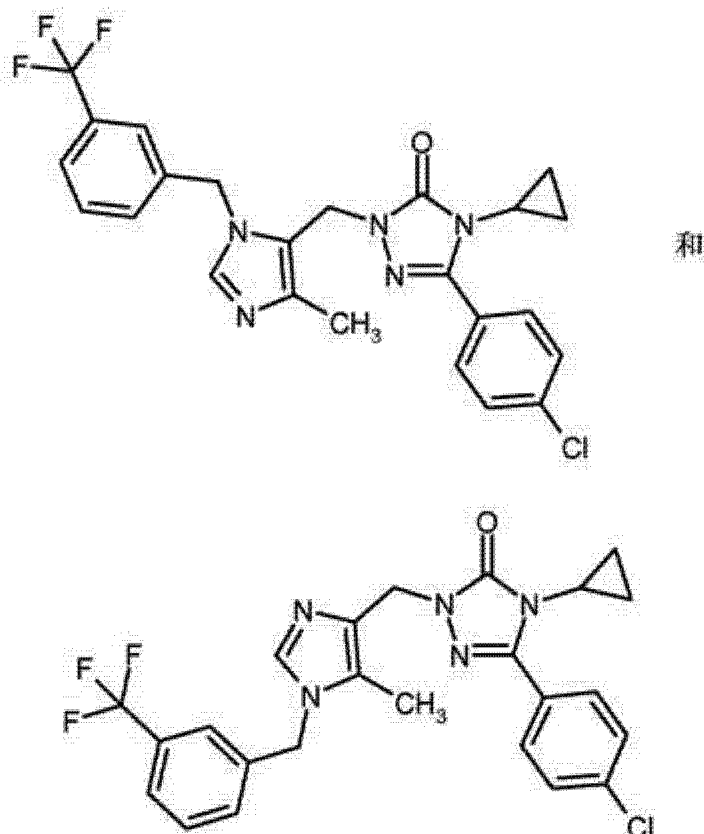
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 2.38 和 2.42 (2s, 3H), 4.30-4.41 (m, 2H), 4.97 和 5.49 (2s, 2H), 5.05-5.32 (m, 4H), 5.84-5.95 (m, 1H), 6.97 和 7.13 (2s, 1H), 7.24-7.47 (m, 5H), 7.49-7.58 (m, 2H)。

[0620] 实施例 119

5-(4-氯苯基)-4-环丙基-2-({4-甲基-1-[3-(三氟甲基)苄基]-1*H*-咪唑-5-基}甲基)-2,4-二氢-3*H*-1,2,4-三唑-3-酮

和

5-(4-氯苯基)-4-环丙基-2-({5-甲基-1-[3-(三氟甲基)苄基]-1*H*-咪唑-4-基}甲基)-2,4-二氢-3*H*-1,2,4-三唑-3-酮 (位置异构体混合物)



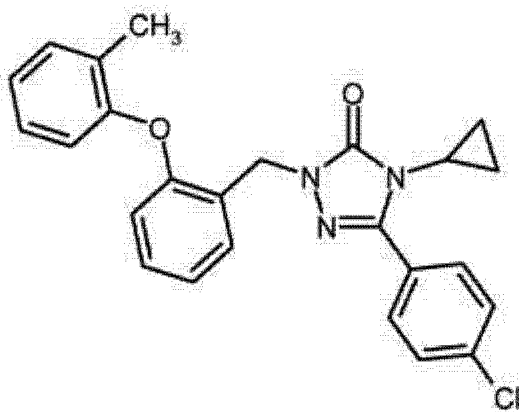
将 40 mg (0.12 mmol) 得自实施例 97A 的化合物与 88 mg (0.37 mmol) 3-(三氟甲基)苄基溴一起溶解于 3 ml DMF 中, 并加入 47 mg (0.15 mmol) 碳酸铯。将所述混合物在 60℃ 搅拌 3 h。为了进行后处理, 冷却至室温以后, 用 5 ml 水稀释所述混合物, 并用每次 10 ml 乙酸乙酯萃取所述混合物 3 次。合并的有机相经硫酸钠干燥, 过滤, 并在真空中浓缩。将残余物溶解于 4 ml 甲醇中, 并通过色谱法 [方法 19] 进行纯化。得到 20 mg (理论值的 32%) 约 1:1.8 比例的位置异构的标题化合物的混合物。

[0621] LC/MS [方法 5]: $R_t = 1.75$ min; MS [ESIpos]: $m/z = 488$ (M+H)⁺ 和 $R_t = 1.89$ min; MS [ESIpos]: $m/z = 488$ (M+H)⁺

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 0.53$ – 0.59 和 0.70 – 0.76 (2m, 2H), 0.91 – 1.03 (m, 2H), 2.21 和 2.40 (2s, 3H), 2.80 和 2.94 (2tt, 1H), 4.82 和 4.93 (2s, 2H), 5.30 和 5.43 (2s, 2H), 7.11 和 7.19 (2d, 1H), 7.31 – 7.52 (m, 6H), 7.54 – 7.59 和 7.66 – 7.70 (2m, 2H)。

[0622] 实施例 120

5-(4-氯苯基)-4-环丙基-2-[2-(2-甲基苯氧基)苄基]-2,4-二氢-3*H*-1,2,4-三唑-3-酮



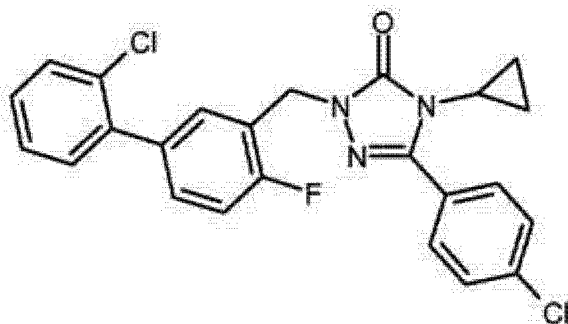
将 100 mg (0.25 mmol) 得自实施例 99A 的化合物、53 mg (0.49 mmol) 邻甲酚和 91 mg (0.74 mmol) 4-*N,N*-二甲氨基吡啶溶解于 5 ml 乙腈中, 并加入 39 mg (0.62 mmol) 铜粉和 49 mg (0.62 mmol) 氧化铜 (II)。将所述混合物在 85°C 搅拌 16 h。为了进行后处理, 将所述混合物冷却至室温, 并通过硅胶过滤, 用少量乙酸乙酯冲洗残余物。在真空中浓缩滤液, 然后通过色谱法 [方法 19] 纯化粗产物。得到 25 mg (理论值的 23%) 目标化合物。

[0623] LC/MS [方法 4]: $R_t = 1.33$ min; MS [ESIpos]: $m/z = 432$ (M+H)⁺

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): $\delta = 0.34$ – 0.44 (m, 2H), 0.76 – 0.85 (m, 2H), 2.18 (s, 3H), 3.05 (tt, 1H), 5.00 (s, 2H), 6.59 – 6.71 (m, 2H), 7.01 (t, 1H), 7.05 – 7.15 (m, 2H), 7.24 – 7.32 (m, 2H), 7.35 (d, 1H), 7.56 (d, 2H), 7.71 (d, 2H)。

[0624] 实施例 121

2-[(2'-氯-4-氟联苯-3-基)甲基]-5-(4-氯苯基)-4-环丙基-2,4-二氢-3*H*-1,2,4-三唑-3-酮



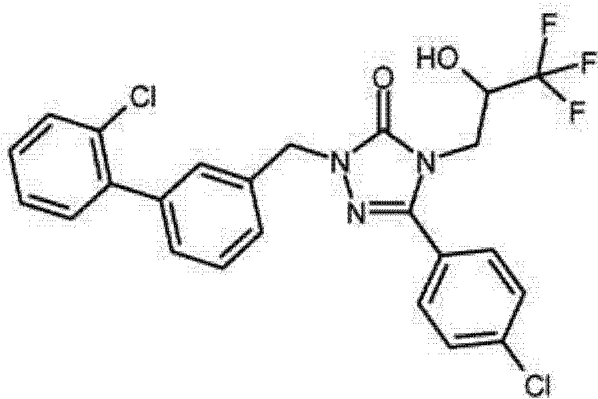
与实施例 122 的制备类似地, 使 89 mg (0.15 mmol) 得自实施例 100A 的化合物与 59 mg (0.23 mmol) 2-氯苯基硼酸反应。得到 51 mg (理论值的 73%) 目标化合物。

[0625] LC/MS [方法 4]: $R_t = 1.35$ min; MS [ESIpos]: $m/z = 454$ 和 456 (M+H)⁺

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): $\delta = 0.54$ – 0.61 (m, 2H), 0.84 – 0.91 (m, 2H), 3.14 – 3.20 (m, 1H), 5.04 (s, 2H), 7.28 – 7.36 (m, 1H), 7.37 – 7.47 (m, 5H), 7.53 – 7.59 (m, 3H), 7.77 (d, 2H)。

[0626] 实施例 122

2-[(2'-氯联苯-3-基)甲基]-5-(4-氯苯基)-4-(3,3,3-三氟-2-羟基丙基)-2,4-二氢-3*H*-1,2,4-三唑-3-酮



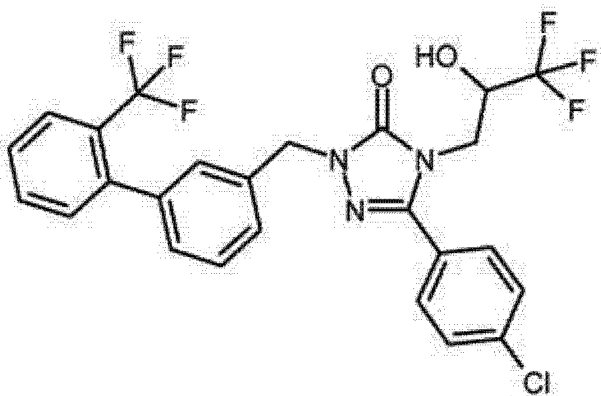
将 72 mg (0.15 mmol) 得自实施例 101A 的化合物和 59 mg (0.23 mmol) 2-氯苯基硼酸溶解于 2 ml 二噁烷中。使氩流导过该溶液 10 min, 并在氩下加入 8.7 mg (0.008 mmol) 四(三苯基膦)钯(0)。将所述混合物加热至沸腾, 并在氩下加入 0.15 ml (0.30 mmol) 2 N 碳酸钠水溶液。然后将所述混合物在回流下搅拌 20 h。冷却至室温以后, 用 10 ml 水稀释所述混合物, 并用每次 15 ml 乙酸乙酯萃取 2 次。合并的有机相经硫酸镁干燥, 过滤, 并在真空中浓缩。通过色谱法 [方法 19] 纯化粗产物。得到 51 mg (理论值的 61%) 目标化合物。

[0627] LC/MS [方法 4]: $R_t = 1.30 \text{ min}$; MS [ESIpos]: $m/z = 508 \text{ (M+H)}^+$

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): $\delta = 3.83 \text{ (dd, 1H)}$, 4.00 (dd, 1H) , $4.26\text{--}4.34 \text{ (m, 1H)}$, $5.01\text{--}5.13 \text{ (m, 2H)}$, 6.88 (d, 1H) , $7.32\text{--}7.50 \text{ (m, 7H)}$, $7.54\text{--}7.59 \text{ (m, 1H)}$, 7.62 (d, 2H) , 7.74 (d, 2H) 。

[0628] 实施例 123

5-(4-氯苯基)-4-(3,3,3-三氟-2-羟基丙基)-2-[[2'-(三氟甲基)联苯-3-基]甲基]-2,4-二氢-3H-1,2,4-三唑-3-酮



与实施例 122 的制备类似地, 使 72 mg (0.15 mmol) 得自实施例 101A 的化合物与 43 mg (0.23 mmol) 2-(三氟甲基)苯基硼酸反应。得到 49 mg (理论值的 58%) 目标化合物。

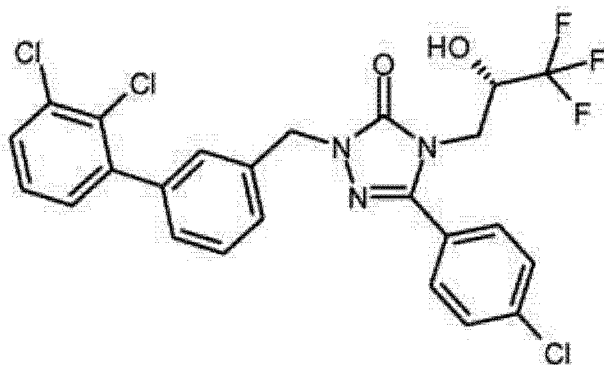
[0629] LC/MS [方法 4]: $R_t = 1.31 \text{ min}$; MS [ESIpos]: $m/z = 542 \text{ (M+H)}^+$

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): $\delta = 3.84 \text{ (dd, 1H)}$, 3.99 (dd, 1H) , $4.26\text{--}4.32 \text{ (m, 1H)}$, $4.99\text{--}5.12 \text{ (m, 2H)}$, 6.88 (d, 1H) , $7.22\text{--}7.29 \text{ (m, 2H)}$, $7.34\text{--}7.47 \text{ (m, 3H)}$, $7.57\text{--}7.64 \text{ (m, 3H)}$, $7.67\text{--}7.76 \text{ (m, 3H)}$, 7.83 (d, 1H) 。

[0630] 实施例 124

5-(4-氯苯基)-2-[(2',3'-二氯联苯-3-基)甲基]-4-[(2S)-3,3,3-三氟-2-羟基

丙基]-2,4-二氢-3*H*-1,2,4-三唑-3-酮



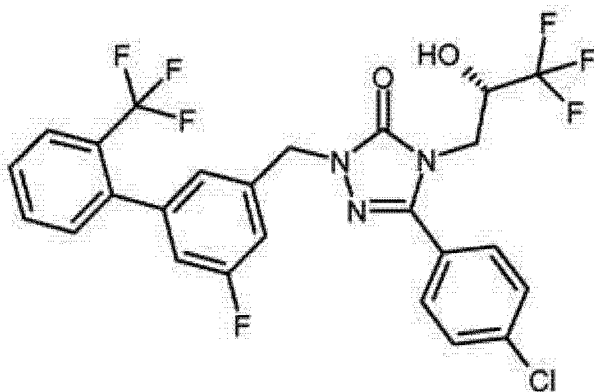
与实施例 122 的制备类似地,使 94 mg (0.20 mmol) 得自实施例 102A 的化合物与 56 mg (0.23 mmol) 2,3-二氯苯基硼酸反应。得到 48 mg (理论值的 45%) 目标化合物。

[0631] LC/MS [方法 3]: $R_t = 1.54$ min; MS [ESIpos]: $m/z = 542$ 和 544 ($M+H$)⁺

¹H-NMR (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 3.84$ (dd, 1H), 4.00 (dd, 1H), 4.27-4.35 (m, 1H), 5.02-5.12 (m, 2H), 6.89 (d, 1H), 7.34-7.42 (m, 4H), 7.42-7.51 (m, 2H), 7.60-7.64 (m, 2H), 7.68 (dd, 1H), 7.72-7.77 (m, 2H)。

[0632] 实施例 125

5-(4-氯苯基)-2-{[5-氟-2'-(三氟甲基)联苯-3-基]甲基}-4-[(2*S*)-3,3,3-三氟-2-羟基丙基]-2,4-二氢-3*H*-1,2,4-三唑-3-酮



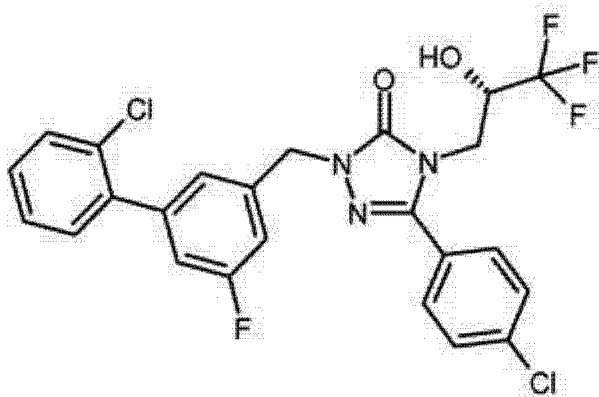
与实施例 122 的制备类似地,使 59 mg (0.12 mmol) 得自实施例 103A 的化合物与 36 mg (0.18 mmol) 2-(三氟甲基)苯基硼酸反应。得到 43 mg (理论值的 64%) 目标化合物。

[0633] LC/MS [方法 4]: $R_t = 1.34$ min; MS [ESIpos]: $m/z = 560$ ($M+H$)⁺

¹H-NMR (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 3.84$ (dd, 1H), 3.99 (dd, 1H), 4.26-4.33 (m, 1H), 5.03-5.14 (m, 2H), 6.89 (d, 1H), 7.10-7.23 (m, 3H), 7.43 (d, 1H), 7.59-7.68 (m, 3H), 7.70-7.77 (m, 3H), 7.85 (d, 1H)。

[0634] 实施例 126

2-[(2'-氯-5-氟联苯-3-基)甲基]-5-(4-氯苯基)-4-[(2*S*)-3,3,3-三氟-2-羟基丙基]-2,4-二氢-3*H*-1,2,4-三唑-3-酮



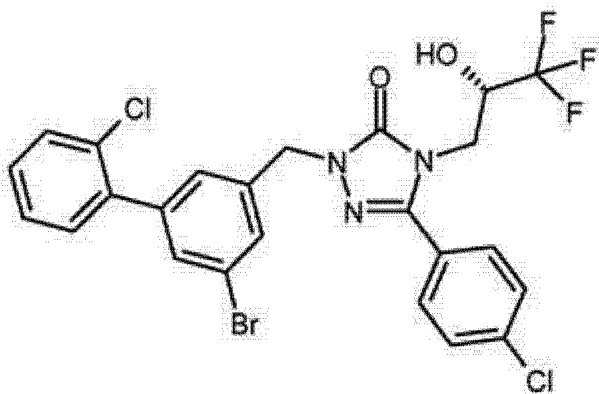
与实施例 122 的制备类似地,使 59 mg (0.12 mmol) 得自实施例 103A 的化合物与 28 mg (0.18 mmol) 2-氯苯基硼酸反应。得到 34 mg (理论值的 54%) 目标化合物。

[0635] LC/MS [方法 4]: $R_t = 1.34$ min; MS [ESIpos]: $m/z = 526$ (M+H)⁺

¹H-NMR (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 3.84$ (dd, 1H), 4.00 (dd, 1H), 4.26-4.34 (m, 1H), 5.04-5.15 (m, 2H), 6.90 (d, 1H), 7.16-7.21 (m, 1H), 7.22-7.28 (m, 2H), 7.40-7.47 (m, 3H), 7.55-7.65 (m, 3H), 7.75 (d, 2H)。

[0636] 实施例 127

2-[(5-溴-2'-氯联苯-3-基)甲基]-5-(4-氯苯基)-4-[(2S)-3,3,3-三氟-2-羟基丙基]-2,4-二氢-3H-1,2,4-三唑-3-酮



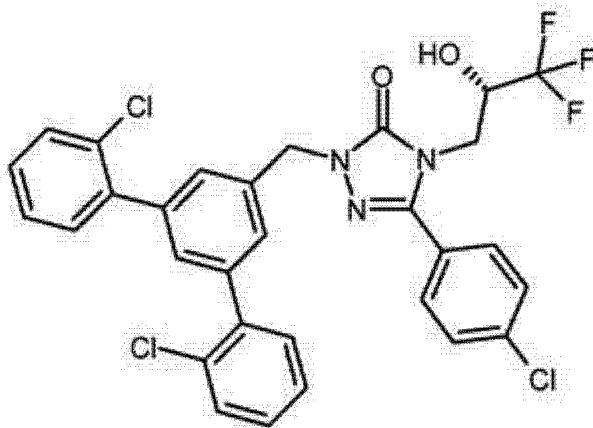
与实施例 91 的制备类似地,使 109 mg (0.36 mmol) 得自实施例 5A 的化合物与 128 mg (0.36 mmol) 得自实施例 117A 的化合物反应。得到 148 mg (理论值的 68%) 目标化合物。

[0637] LC/MS [方法 4]: $R_t = 1.40$ min; MS [ESIpos]: $m/z = 586$, 588 和 590 (M+H)⁺

¹H-NMR (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 3.83$ (dd, 1H), 3.97-4.03 (m, 1H), 4.26-4.34 (m, 1H), 5.03-5.13 (m, 2H), 6.88 (d, 1H), 7.40-7.47 (m, 4H), 7.55-7.60 (m, 3H), 7.61-7.65 (m, 2H), 7.71-7.77 (m, 2H)。

[0638] 实施例 128

5-(4-氯苯基)-2-[(2,2'-二氯-1,1':3',1''-三联苯-5'-基)甲基]-4-[(2S)-3,3,3-三氟-2-羟基丙基]-2,4-二氢-3H-1,2,4-三唑-3-酮

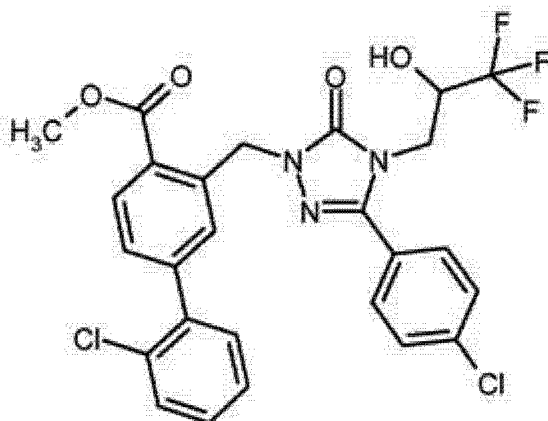


与实施例 91 的制备类似地,使 105 mg (0.34 mmol) 得自实施例 5A 的化合物与 135 mg (0.35 mmol) 得自实施例 118A 的化合物反应。得到 115 mg (理论值的 53%) 目标化合物。
[0639] LC/MS [方法 4]: $R_t = 1.47$ min; MS [ESIpos]: $m/z = 618$ 和 620 ($M+H$)⁺

¹H-NMR (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 3.83$ (dd, 1H), 4.00 (dd, 1H), 4.26–4.32 (m, 1H), 5.08–5.20 (m, 2H), 6.86 (d, 1H), 7.39–7.52 (m, 9H), 7.55–7.65 (m, 4H), 7.74 (d, 2H)。

[0640] 实施例 129

2'-氯-3-{[3-(4-氯苯基)-5-氧代-4-(3,3,3-三氟-2-羟基丙基)-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]甲基}联苯-4-甲酸甲酯



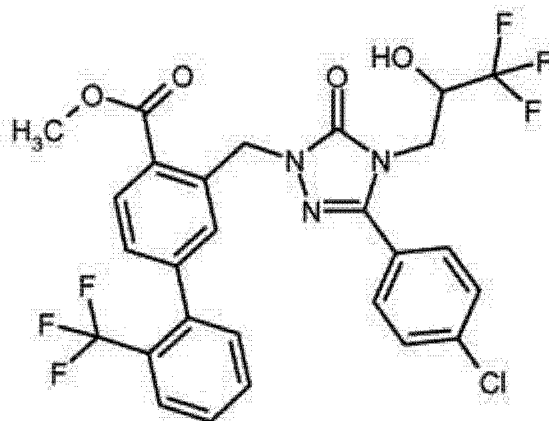
与实施例 122 的制备类似地,使 265 mg (0.50 mmol) 得自实施例 104A 的化合物与 194 mg (0.74 mmol) 2-氯苯基硼酸反应。得到 54 mg (理论值的 19%) 纯度为 98% 的目标化合物和 167 mg (理论值的 49%) 纯度为 83% 的目标化合物。

[0641] LC/MS [方法 3]: $R_t = 1.49$ min; MS [ESIpos]: $m/z = 566$ 和 568 ($M+H$)⁺

¹H-NMR (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 3.84$ (dd, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.99 (dd, 1H), 4.24–4.32 (m, 1H), 5.36–5.47 (m, 2H), 6.85 (d, 1H), 7.33 (d, 1H), 7.38–7.47 (m, 3H), 7.51–7.59 (m, 2H), 7.62 (d, 2H), 7.72 (d, 2H), 8.00 (d, 1H)。

[0642] 实施例 130

3-{[3-(4-氯苯基)-5-氧代-4-(3,3,3-三氟-2-羟基丙基)-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]甲基}-2'-(三氟甲基)联苯-4-甲酸甲酯



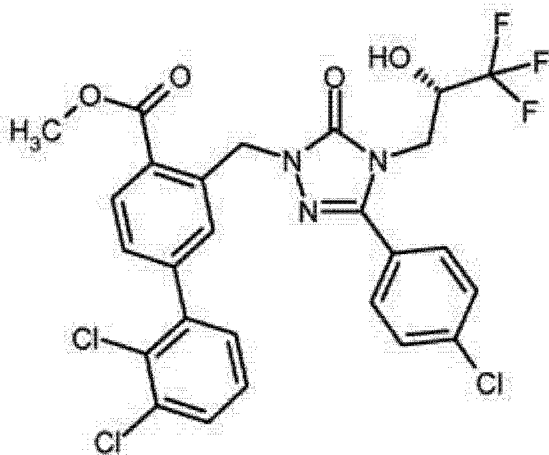
与实施例 122 的制备类似地,使 265 mg (0.50 mmol) 得自实施例 104A 的化合物与 149 mg (0.74 mmol) 2-(三氟甲基)苯基硼酸反应。得到 113 mg (理论值的 38%) 纯度为 100% 的目标化合物和 101 mg (理论值的 28%) 纯度为 81% 的目标化合物。

[0643] LC/MS [方法 3]: $R_t = 1.50 \text{ min}$; MS [ESIpos]: $m/z = 600 \text{ (M+H)}^+$

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): $\delta = 3.83 \text{ (dd, 1H)}$, 3.90 (s, 3H) , 3.97 (dd, 1H) , $4.19\text{--}4.30 \text{ (m, 1H)}$, $5.34\text{--}5.47 \text{ (m, 2H)}$, 6.83 (d, 1H) , 7.16 (s, 1H) , $7.37\text{--}7.45 \text{ (m, 2H)}$, $7.59\text{--}7.77 \text{ (m, 6H)}$, 7.83 (d, 1H) , 7.98 (d, 1H) 。

[0644] 实施例 131

2',3'-二氯-3-({3-(4-氯苯基)-5-氧代-4-[(2S)-3,3,3-三氟-2-羟基丙基]-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基}甲基)联苯-4-甲酸甲酯

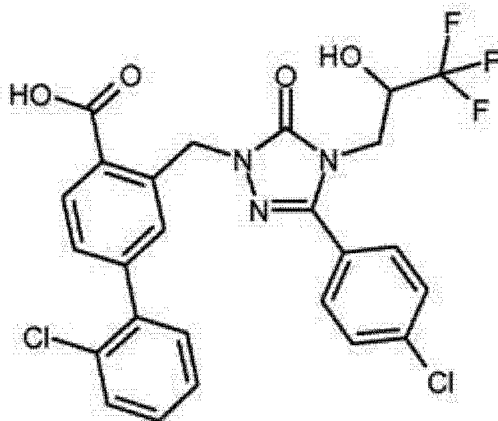


与实施例 75 的制备类似地,使 455 mg (0.85 mmol) 得自实施例 105A 的化合物与 244 mg (1.28 mmol) 2,3-二氯苯基硼酸反应。得到 347 mg (理论值的 57%) 目标化合物。

[0645] LC/MS [方法 4]: $R_t = 1.38 \text{ min}$; MS [ESIpos]: $m/z = 600 \text{ 和 } 602 \text{ (M+H)}^+$ 。

[0646] 实施例 132

2'-氯-3-[[3-(4-氯苯基)-5-氧代-4-(3,3,3-三氟-2-羟基丙基)-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]甲基]联苯-4-羧酸



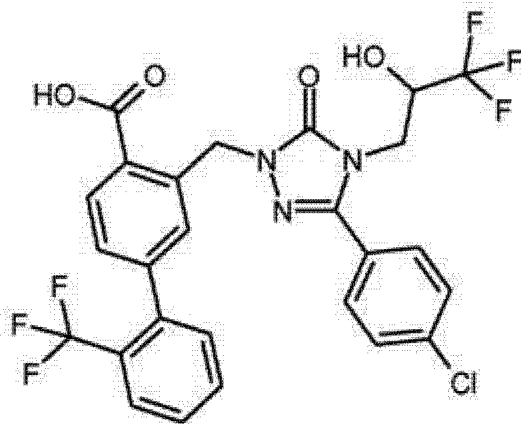
将 204 mg (0.36 mmol) 得自实施例 129 的化合物溶解于 3 ml THF 中, 并加入 0.4 ml 1 N 氢氧化锂水溶液。将所述混合物在室温搅拌 20 h。为了进行后处理, 在减压下除去溶剂, 将残余物溶解于约 5 ml 水中, 并加入 0.07 ml 6 N 盐酸。抽滤沉淀的固体, 并干燥。通过色谱法在硅胶上 (洗脱液: 首先用环己烷 / 乙酸乙酯 1:3, 然后用纯的乙酸乙酯, 最后用二氯甲烷 / 甲醇 1:1), 进一步纯化粗产物。得到 97 mg (理论值的 47%) 目标化合物。

[0647] LC/MS [方法 4]: $R_t = 1.20$ min; MS [ESIpos]: $m/z = 552$ 和 554 ($M+H$)⁺

¹H-NMR (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 3.80$ (dd, 1H), 3.99 (dd, 1H), 4.33-4.43 (m, 1H), 5.33-5.44 (m, 1H), 5.49-5.58 (m, 1H), 7.10 (s, 1H), 7.28-7.43 (m, 4H), 7.50-7.55 (m, 1H), 7.60 (d, 2H), 7.71 (d, 2H), 7.74-7.83 (m, 1H)。

[0648] 实施例 133

3-{[3-(4-氯苯基)-5-氧代-4-(3,3,3-三氟-2-羟基丙基)-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]甲基}-2'-(三氟甲基)联苯-4-羧酸



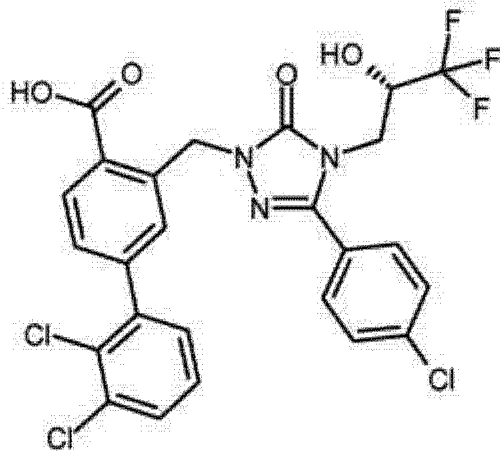
将 195 mg (0.36 mmol) 得自实施例 130 的化合物溶解于 3 ml THF 中, 并加入 0.4 ml 1 N 氢氧化锂水溶液。将所述混合物在室温搅拌 20 h。为了进行后处理, 在减压下除去溶剂, 将残余物溶解于约 5 ml 水中, 并加入 0.07 ml 6 N 盐酸。将所述混合物搅拌 15 min, 然后抽滤沉淀的固体, 并在高真空下干燥。得到 146 mg (理论值的 73%) 目标化合物。

[0649] LC/MS [方法 3]: $R_t = 1.38$ min; MS [ESIpos]: $m/z = 586$ ($M+H$)⁺

¹H-NMR (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 3.78$ (dd, 1H), 3.95 (dd, 1H), 4.31-4.39 (m, 1H), 5.25-5.34 (m, 1H), 5.40-5.47 (m, 1H), 7.02 (s, 1H), 7.24 (d, 1H), 7.37 (d, 1H), 7.56-7.63 (m, 2H), 7.66-7.83 (m, 6H)。

[0650] 实施例 134

2',3'-二氯-3-({3-(4-氯苯基)-5-氧代-4-[(2S)-3,3,3-三氟-2-羟基丙基]-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基}甲基)联苯-4-羧酸



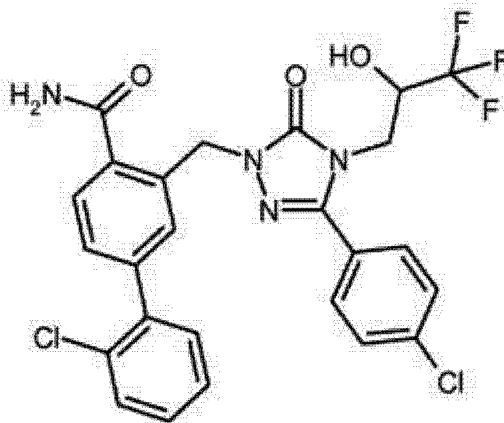
与实施例 132 的制备类似地,反应 347 mg (0.49 mmol) 得自实施例 131 的化合物 (纯度 84%)。得到 243 mg (理论值的 85%) 目标化合物。

[0651] LC/MS [方法 4]: $R_t = 1.24$ min; MS [ESIpos]: $m/z = 586$ 和 588 ($M+H$)⁺

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 3.84$ (dd, 1H), 3.99 (dd, 1H), 4.23-4.31 (m, 1H), 5.40-5.51 (m, 2H), 6.88 (br. s, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.33-7.37 (m, 1H), 7.45 (t, 1H), 7.50 (d, 1H), 7.62 (d, 2H), 7.69 (dd, 1H), 7.73 (d, 2H), 8.01 (d, 1H)。

[0652] 实施例 135

2'-氯-3-{{3-(4-氯苯基)-5-氧代-4-(3,3,3-三氟-2-羟基丙基)-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基}甲基}联苯-4-甲酰胺



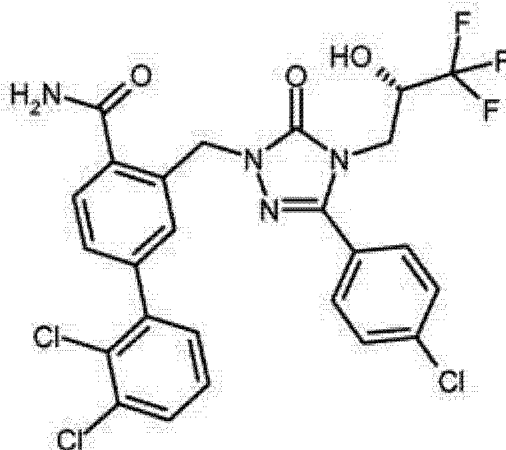
将 43 mg (0.08 mmol) 得自实施例 132 的化合物预先放入 1 ml DMF 中,并加入 14 mg (0.10 mmol) HOBt 和 19 mg (0.10 mmol) EDC。在室温搅拌 10 min 以后,加入 0.41 ml (0.20 mmol) 氨溶液 (35% 的在水中),并将所述混合物在室温搅拌 16 h。然后在真空中,除去所述反应液中的过量的氨,加入约 3 ml 水,并用每次 5 ml 乙酸乙酯萃取所述混合物 3 次。合并的有机相经硫酸镁干燥,过滤,并在真空中浓缩。通过色谱法在硅胶上 (洗脱液: 环己烷 / 乙酸乙酯 1:3 → 1:5) 纯化粗产物。得到 19 mg (理论值的 42%) 目标化合物。

[0653] LC/MS [方法 4]: $R_t = 1.14$ min; MS [ESIpos]: $m/z = 551$ 和 553 ($M+H$)⁺

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 3.83 (dd, 1H), 3.98 (dd, 1H), 4.24-4.33 (m, 1H), 5.22-5.34 (m, 2H), 6.84 (d, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.34-7.47 (m, 4H), 7.52-7.66 (m, 3H), 7.73 (d, 2H), 8.04 (s, 1H)。

[0654] 实施例 136

2',3'-二氯-3-({3-(4-氯苯基)-5-氧代-4-[(2*S*)-3,3,3-三氟-2-羟基丙基]-4,5-二氢-1*H*-1,2,4-三唑-1-基}甲基)联苯-4-甲酰胺



将 45 mg (0.07 mmol) 得自实施例 134 的化合物预先放入 1 ml DMF 中,并加入 13 mg (0.09 mmol) HOBt 和 18 mg (0.09 mmol) EDC。在室温搅拌 10 min 以后,加入 80 μl (1.44 mmol) 氨溶液 (35% 的在水中),并将所述混合物在室温搅拌 16 h。然后在真空中,除去所述反应液中的过量的氨,加入约 3 ml 水,并用每次 5 ml 乙酸乙酯萃取所述混合物 3 次。合并的有机相经硫酸镁干燥,过滤,并在真空中浓缩。通过色谱法 [方法 19] 纯化粗产物。得到 20 mg (理论值的 46%) 目标化合物。

[0655] LC/MS [方法 3]: R_t = 1.36 min; MS [ESIpos]: m/z = 585 和 587 ($\text{M}+\text{H}^+$)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 3.83 (dd, 1H), 3.98 (dd, 1H), 4.23-4.32 (m, 1H), 5.22-5.33 (m, 2H), 6.84 (d, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.30-7.35 (m, 1H), 7.41-7.47 (m, 2H), 7.56-7.65 (m, 4H), 7.65-7.70 (m, 1H), 7.73 (d, 2H), 8.06 (s, 1H)。

[0656] 实施例 137

5-(4-氯苯基)-2-{{2',3'-二氯-4-(羟甲基)联苯-3-基}甲基}-4-[(2*S*)-3,3,3-三氟-2-羟基丙基]-2,4-二氢-3*H*-1,2,4-三唑-3-酮



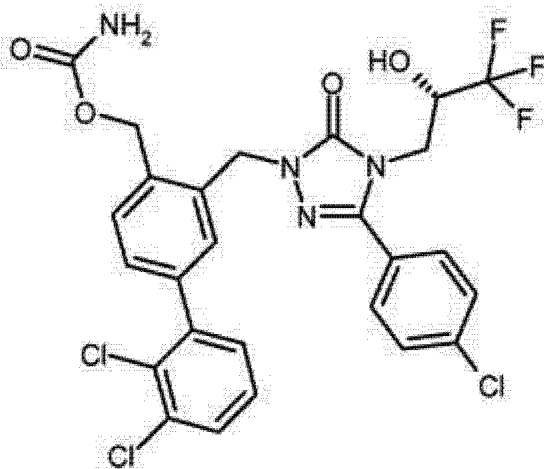
将 230 mg (0.39 mmol) 得自实施例 134 的化合物溶解于 5 ml THF 中,将所述溶液冷却至 0℃,并加入 55μl (0.39 mmol) 三乙胺以及 56μl (0.43 mmol) 氯甲酸异丁酯。将所述混合物在 0℃ 搅拌 1 h。然后通过赛茨熔块将悬浮液过滤进冷却至 0℃ 的烧瓶中,并用约 2 ml THF 冲洗残余物。在剧烈搅拌下,将得到的滤液加入冷却至 0℃ 的 44 mg (1.18 mmol) 硼氢化钠在 0.6 ml 水中的溶液中。1 h 以后,加入 5 ml 饱和碳酸氢钠水溶液,并将所述混合物加热至室温。用 15 ml 乙酸乙酯萃取所述混合物。依次用各 5 ml 的饱和碳酸氢钠溶液和饱和氯化钠溶液洗涤有机相。经硫酸钠干燥以后,过滤所述混合物,并在真空中浓缩。通过色谱法 [方法 19] 纯化粗产物。得到 13 mg (理论值的 6%) 目标化合物。

[0657] LC/MS [方法 3]: $R_t = 1.44$ min; MS [ESI^{neg}]: $m/z = 572$ (M-H)⁻

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): $\delta = 3.82$ (dd, 1H), 3.98 (dd, 1H), 4.23-4.30 (m, 1H), 4.74 (d, 2H), 5.05-5.15 (m, 2H), 5.30 (t, 1H), 6.86 (d, 1H), 7.27 (d, 1H), 7.33 (dd, 1H), 7.38 (dd, 1H), 7.43 (t, 1H), 7.54 (d, 1H), 7.61 (d, 2H), 7.66 (dd, 1H), 7.70-7.74 (m, 2H)。

[0658] 实施例 138

[2',3'-二氯-3-({3-(4-氯苯基)-5-氧代-4-[(2*S*)-3,3,3-三氟-2-羟基丙基]-4,5-二氢-1*H*-1,2,4-三唑-1-基}甲基)联苯-4-基]甲基-氨基甲酸酯



将 65 mg (0.11 mmol) 得自实施例 137 的化合物溶解于 3 ml 二氯甲烷中,并将所述混合物冷却至 0℃。加入 14μl (0.16 mmol) 氯磺酰异氰酸酯,并将所述混合物在室温搅拌 18 h。然后加入 1.5 ml 水,并将所述混合物在 60℃ 搅拌另外 18 h。为了进行后处理,加入 3

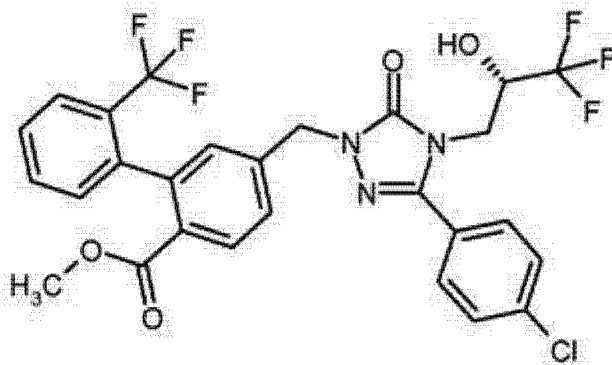
ml 饱和碳酸氢钠水溶液,并用每次 10 ml 乙酸乙酯萃取所述混合物 2 次。合并的有机相经硫酸钠干燥,过滤,并在真空中浓缩。通过色谱法 [方法 19] 纯化粗产物。得到 30 mg (理论值的 43%) 目标化合物。

[0659] LC/MS [方法 4]: $R_t = 1.23 \text{ min}$; MS [ESI^{neg}]: $m/z = 615$ 和 617 (M-H)^-

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): $\delta = 3.82$ (dd, 1H), 3.98 (dd, 1H), 4.26–4.33 (m, 1H), 5.08–5.18 (m, 2H), 5.23 (s, 2H), 6.66 (br. s, 2H), 6.86 (d, 1H), 7.32 (d, 1H), 7.34 (dd, 1H), 7.39–7.51 (m, 3H), 7.59–7.64 (m, 2H), 7.67 (dd, 1H), 7.73 (d, 2H)。

[0660] 实施例 139

5-({3-(4-氯苯基)-5-氧代-4-[(2*S*)-3,3,3-三氟-2-羟基丙基]-4,5-二氢-1*H*-1,2,4-三唑-1-基}甲基)-2'-(三氟甲基)联苯-2-甲酸甲酯



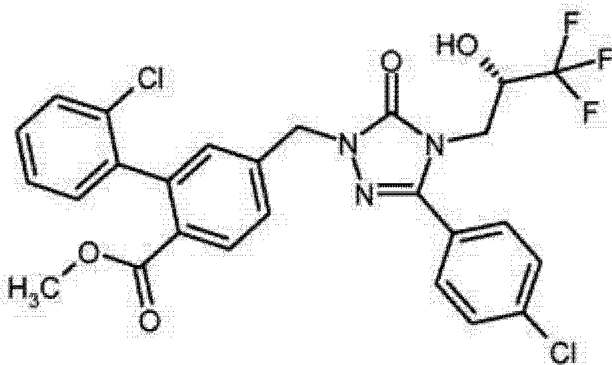
将 179 mg (0.58 mmol) 得自实施例 5A 的化合物和 285 mg (0.88 mmol) 碳酸铯悬浮于 5 ml 乙腈中,并加入 340 mg (0.58 mmol) 得自实施例 108A 的化合物。将所述混合物在回流下搅拌 4 h。然后过滤出沉淀的固体,并在真空中浓缩滤液至约 1.5 ml 的体积。加入 0.5 ml 1 N 盐酸以后,通过色谱法 [方法 19] 直接地纯化所述混合物。得到 231 mg (理论值的 65%) 目标化合物。

[0661] LC/MS [方法 4]: $R_t = 1.26 \text{ min}$; MS [ESI^{pos}]: $m/z = 600 \text{ (M+H)}^+$

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): $\delta = 3.52$ (s, 3H), 3.84 (dd, 1H), 3.99 (dd, 1H), 4.25–4.32 (m, 1H), 5.03–5.18 (m, 2H), 6.88 (dd, 1H), 7.21–7.29 (m, 2H), 7.46 (d, 1H), 7.55–7.69 (m, 4H), 7.70–7.75 (m, 2H), 7.77 (d, 1H), 7.97 (d, 1H)。

[0662] 实施例 140

2'-氯-5-({3-(4-氯苯基)-5-氧代-4-[(2*S*)-3,3,3-三氟-2-羟基丙基]-4,5-二氢-1*H*-1,2,4-三唑-1-基}甲基)联苯-2-甲酸甲酯



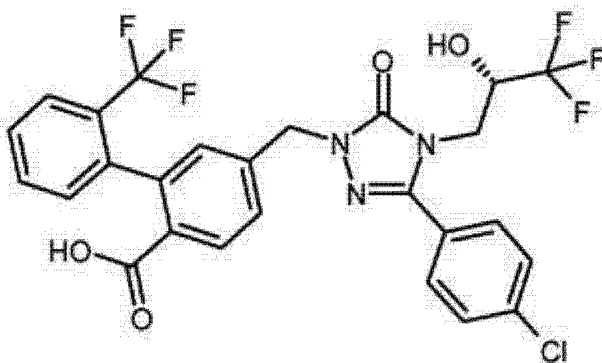
与实施例 139 的制备类似地,使 208 mg (0.68 mmol) 得自实施例 5A 的化合物与 230 mg (0.68 mmol) 得自实施例 109A 的化合物反应。得到 231 mg (理论值的 59%) 目标化合物。

[0663] LC/MS [方法 4]: $R_t = 1.26 \text{ min}$; MS [ESIpos]: $m/z = 566$ 和 568 (M+H)^+

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): $\delta = 3.58 \text{ (s, 3H)}$, 3.84 (dd, 1H) , 4.02 (dd, 1H) , $4.26\text{--}4.33 \text{ (m, 1H)}$, $5.07\text{--}5.18 \text{ (m, 2H)}$, 6.88 (d, 1H) , $7.25\text{--}7.31 \text{ (m, 2H)}$, $7.36\text{--}7.52 \text{ (m, 4H)}$, 7.62 (d, 2H) , 7.74 (d, 2H) , 7.93 (d, 1H) 。

[0664] 实施例 141

5-({3-(4-氯苯基)-5-氧代-4-[(2*S*)-3,3,3-三氟-2-羟基丙基]-4,5-二氢-1*H*-1,2,4-三唑-1-基}甲基)-2'-(三氟甲基)联苯-2-羧酸



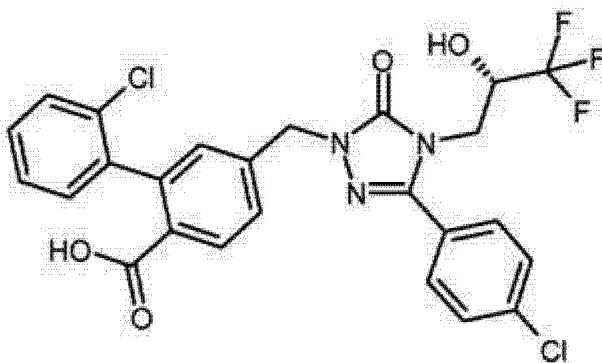
将 215 mg (0.36 mmol) 得自实施例 139 的化合物溶解于 3 ml THF 和 3 ml 甲醇中,并加入 0.36 ml 2 N 氢氧化钠水溶液。将所述混合物在 80°C 搅拌 16 h。为了进行后处理,用 10 ml 水稀释所述混合物,并用每次 10 ml 乙酸乙酯萃取 2 次。用 1 N 盐酸酸化水相,并用 10 ml 乙酸乙酯重新萃取 1 次。合并有机相,经硫酸镁干燥,过滤,并在真空中浓缩。在高真空下干燥残余物。得到 222 mg (定量) 的目标化合物。

[0665] LC/MS [方法 3]: $R_t = 1.29 \text{ min}$; MS [ESIpos]: $m/z = 586 \text{ (M+H)}^+$

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): $\delta = 3.84 \text{ (dd, 1H)}$, 3.98 (dd, 1H) , $4.24\text{--}4.31 \text{ (m, 1H)}$, $5.02\text{--}5.16 \text{ (m, 2H)}$, 6.88 (dd, 1H) , 7.19 (br. s, 1H) , 7.26 (d, 1H) , 7.43 (d, 1H) , 7.56 (t, 1H) , $7.59\text{--}7.67 \text{ (m, 3H)}$, $7.69\text{--}7.77 \text{ (m, 3H)}$, 7.96 (d, 1H) , $12.59 \text{ (br. s, 1H)}$ 。

[0666] 实施例 142

2'-氯-5-({3-(4-氯苯基)-5-氧代-4-[(2*S*)-3,3,3-三氟-2-羟基丙基]-4,5-二氢-1*H*-1,2,4-三唑-1-基}甲基)联苯-2-羧酸



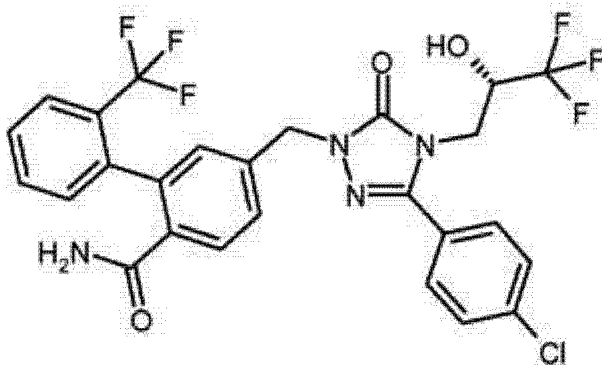
与实施例 141 的制备类似地,使 218 mg (0.39 mmol) 得自实施例 140 的化合物与 2 N 氢氧化钠水溶液反应。得到 220 mg (定量) 目标化合物。

[0667] LC/MS [方法 3]: $R_t = 1.26$ min; MS [ESIpos]: $m/z = 552$ 和 554 (M+H)⁺

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 3.84$ (dd, 1H), 4.00 (dd, 1H), 4.24-4.35 (m, 1H), 5.05-5.16 (m, 2H), 6.89 (d, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.25-7.30 (m, 1H), 7.34-7.39 (m, 2H), 7.42 (dd, 1H), 7.45-7.50 (m, 1H), 7.59-7.65 (m, 2H), 7.72-7.77 (m, 2H), 7.92 (d, 1H), 12.64 (br. s, 1H)。

[0668] 实施例 143

5-({3-(4-氯苯基)-5-氧代-4-[(2*S*)-3,3,3-三氟-2-羟基丙基]-4,5-二氢-1*H*-1,2,4-三唑-1-基}甲基)联苯-2-甲酰胺



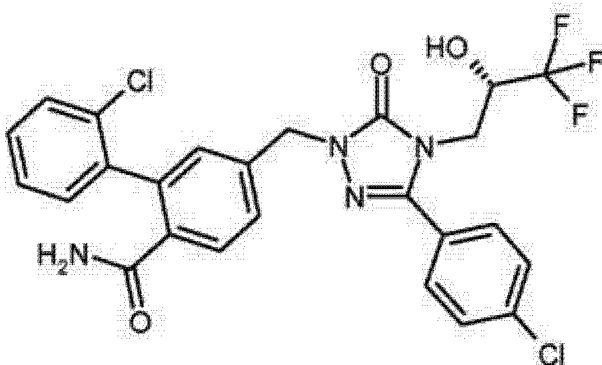
将 208 mg (0.36 mmol) 得自实施例 141 的化合物预先放入 5 ml DMF 中,并加入 62 mg (0.46 mmol) HOBt 和 88 mg (0.46 mmol) EDC。在室温搅拌 10 min 以后,加入 1.0 ml (16 mmol) 氨溶液 (33% 的在水中),并将所述混合物在室温搅拌 16 h。然后在真空中,除去所述反应液中的过量的氨,加入约 3 ml 水,并用每次 5 ml 乙酸乙酯萃取所述混合物 3 次。合并的有机相经硫酸镁干燥,过滤,并在真空中浓缩。通过色谱法 [方法 19] 纯化粗产物。得到 85 mg (理论值的 39%) 目标化合物。

[0669] LC/MS [方法 2]: $R_t = 2.29$ min; MS [ESIpos]: $m/z = 585$ (M+H)⁺

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 3.83$ (dd, 1H), 3.99 (dd, 1H), 4.24-4.31 (m, 1H), 4.98-5.12 (m, 2H), 6.87 (d, 1H), 7.08-7.18 (m, 2H), 7.29 (d, 1H), 7.37 (d, 1H), 7.50-7.65 (m, 6H), 7.67-7.76 (m, 3H)。

[0670] 实施例 144

2'-氯-5-({3-(4-氯苯基)-5-氧代-4-[(2*S*)-3,3,3-三氟-2-羟基丙基]-4,5-二氢-1*H*-1,2,4-三唑-1-基}甲基)联苯-2-甲酰胺



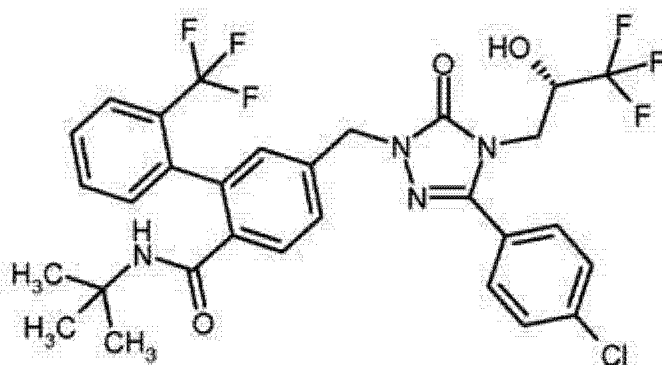
与实施例 143 的制备类似地,使 210 mg (0.38 mmol) 得自实施例 142 的化合物与氨溶液反应。得到 122 mg (理论值的 54%) 目标化合物。

[0671] LC/MS [方法 4]: $R_t = 1.06$ min; MS [ESIpos]: $m/z = 551$ 和 553 (M+H)⁺

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 3.84$ (dd, 1H), 4.00 (dd, 1H), 4.24-4.35 (m, 1H), 5.01-5.12 (m, 2H), 6.88 (d, 1H), 7.17 (s, 1H), 7.23 (d, 1H), 7.26-7.31 (m, 1H), 7.31-7.39 (m, 3H), 7.44-7.49 (m, 1H), 7.52-7.59 (m, 2H), 7.62 (d, 2H), 7.74 (d, 2H)。

[0672] 实施例 145

N-叔丁基-5-({3-(4-氯苯基)-5-氧代-4-[(2*S*)-3,3,3-三氟-2-羟基丙基]-4,5-二氢-1*H*-1,2,4-三唑-1-基}甲基)-2'-(三氟甲基)联苯-2-甲酰胺



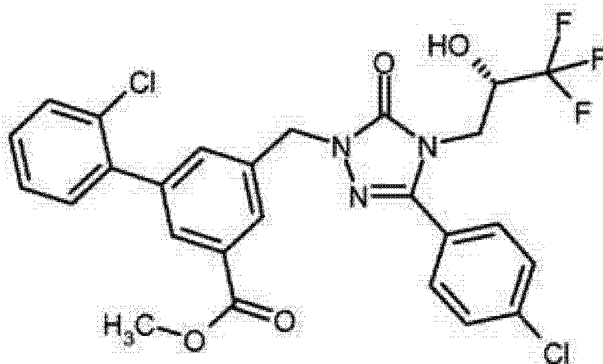
将 30 mg (0.05 mmol) 得自实施例 141 的化合物预先放入 0.75 ml DMF 中,并加入 9 mg (0.074 mmol) HOBt 和 13 mg (0.07 mmol) EDC。在室温搅拌 10 min 以后,加入 6 μ l (0.06 mmol) 2-甲基丙烷-2-胺,并将所述混合物在室温搅拌 16 h。然后加入 50 μ l 1 N 盐酸,并通过色谱法 [方法 19] 直接地纯化所述混合物。得到 8.2 mg (理论值的 24%) 目标化合物。

[0673] LC/MS [方法 2]: $R_t = 2.70$ min; MS [ESIpos]: $m/z = 641$ (M+H)⁺

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 1.08$ (s, 9H), 3.84 (dd, 1H), 3.99 (dd, 1H), 4.24-4.35 (m, 1H), 4.99-5.11 (m, 2H), 6.88 (d, 1H), 7.17 (d, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.38 (t, 2H), 7.48 (d, 1H), 7.54-7.67 (m, 4H), 7.71 (d, 2H), 7.78 (d, 1H)。

[0674] 实施例 146

2'-氯-5-({3-(4-氯苯基)-5-氧代-4-[(2*S*)-3,3,3-三氟-2-羟基丙基]-4,5-二氢-1*H*-1,2,4-三唑-1-基}甲基)联苯-3-甲酸甲酯



与实施例 139 的制备类似地,使 248 mg (0.81 mmol) 得自实施例 5A 的化合物与 274

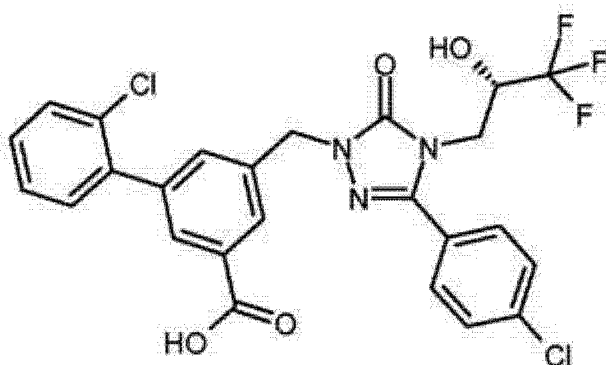
mg (0.81 mmol) 得自实施例 112A 的化合物反应。得到 271 mg (理论值的 59%) 目标化合物。

[0675] LC/MS [方法 3]: $R_t = 1.48$ min; MS [ESIpos]: $m/z = 566$ 和 568 ($M+H$)⁺

¹H-NMR (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 3.84$ (dd, 1H), 3.87 (s, 3H), 4.01 (dd, 1H), 4.23-4.33 (m, 1H), 5.10-5.21 (m, 2H), 6.87 (s, 1H), 7.42-7.48 (m, 3H), 7.58-7.65 (m, 3H), 7.68-7.76 (m, 3H), 7.93 (s, 1H), 7.99 (s, 1H)。

[0676] 实施例 147

2'-氯-5-(3-(4-氯苯基)-5-氧代-4-[(2S)-3,3,3-三氟-2-羟基丙基]-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)甲基)联苯-3-羧酸



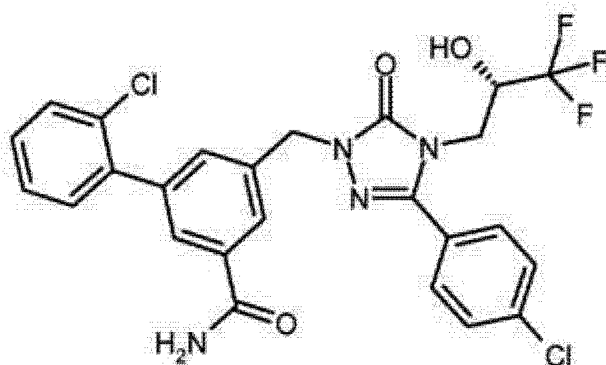
与实施例 141 的制备类似地,使 244 mg (0.43 mmol) 得自实施例 146 的化合物与 2 N 氢氧化钠水溶液反应。得到 242 mg (100% 理论值) 目标化合物。

[0677] LC/MS [方法 3]: $R_t = 1.33$ min; MS [ESIpos]: $m/z = 552$ 和 554 ($M+H$)⁺

¹H-NMR (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 3.83$ (dd, 1H), 3.98-4.04 (m, 1H), 4.29-4.35 (m, 1H), 5.04-5.14 (m, 2H), 7.36-7.48 (m, 5H), 7.57 (d, 1H), 7.61 (d, 2H), 7.74 (d, 2H), 7.87 (br. s, 1H)。

[0678] 实施例 148

2'-氯-5-(3-(4-氯苯基)-5-氧代-4-[(2S)-3,3,3-三氟-2-羟基丙基]-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)甲基)联苯-3-甲酰胺



与实施例 143 的制备类似地,使 55 mg (0.10 mmol) 得自实施例 147 的化合物与氨溶液反应。得到 25 mg (理论值的 43%) 目标化合物。

[0679] LC/MS [方法 4]: $R_t = 1.12$ min; MS [ESIpos]: $m/z = 551$ 和 553 ($M+H$)⁺

¹H-NMR (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 3.83$ (dd, 1H), 3.96-4.03 (m, 1H), 4.26-4.33 (m, 1H), 5.05-5.16 (m, 2H), 6.52 (s, 1H), 6.89 (d, 1H), 7.41-7.49 (m, 4H),

7.55-7.65 (m, 3H), 7.74 (d, 2H), 7.88 (d, 2H), 8.06 (s, 1H)。

[0680] B. 药理学活性的评价

可以在下述试验中证实根据本发明的化合物的药理学作用：

缩写：

EDTA 乙二胺四乙酸

DMEM Dulbecco 氏改良的 Eagle 培养基

FCS 胎牛血清

HEPES 4-(2- 羟基乙基)-1- 哌嗪乙磺酸

SmGM 平滑肌细胞生长培养基

Tris-HCl 2- 氨基-2-(羟甲基)-1,3- 丙二醇盐酸盐。

[0681] B-1. 用于测定加压素受体活性的细胞体外试验

借助于重组细胞系,进行人类和大鼠的 V1a- 和 V2- 加压素受体的激动剂和拮抗剂的鉴别,以及根据本发明的化合物的活性的定量。这些细胞最初来源于仓鼠卵巢上皮细胞(中国仓鼠卵巢, CHO K1, ATCC: 美国典型培养物保藏中心, Manassas, VA 20108, USA)。所述实验细胞系决定性地表达钙敏感的发光蛋白水母发光蛋白的修改形式,所述发光蛋白在用辅因子腔肠素(Coelenterazine) 重构以后,在游离钙浓度增加时发射光 [Rizzuto R, Simpson AW, Brini M, Pozzan T, *Nature* 358, 325-327 (1992)]。另外,用人或大鼠的 V1a- 或 V2- 受体稳定地转染所述细胞。在偶联 Gs 的 V2- 受体的情况下,用另一个基因独立地或作为融合基因稳定地转染所述细胞,所述基因编码杂性的 $G_{\alpha 16}$ 蛋白 [Amatruda TT, Steele DA, Slepak VZ, Simon MI, *Proceedings in the National Academy of Science USA* 88, 5587-5591 (1991)]。得到的加压素受体实验细胞对用钙离子的细胞内释放引起的重组表达的加压素受体的刺激做出应答,这可以使用合适的光度计通过得到的水母发光蛋白发光来量化 [Milligan G, Marshall F, Rees S, *Trends in Pharmacological Sciences* 17, 235-237 (1996)]。

[0682] 实验过程：

在试验前 1 天,将所述细胞铺板在 384- 孔微孔滴定板内的培养基 (DMEM、10% FCS、2 mM 谷氨酰胺、10 mM HEPES) 中,并保持在细胞培养箱 (96% 空气湿度、5% v/v CO_2 、37℃) 中。在试验当天,通过 Tyrode 溶液 (140 mM NaCl、5 mM KCl、1 mM $MgCl_2$ 、2 mM $CaCl_2$ 、20 mM 葡萄糖、20 mM HEPES) 替换培养基,所述 Tyrode 溶液另外含有辅因子腔肠素 (50 μ m),然后将所述微孔滴定板温育另外 3-4 小时。将实验物以不同的浓度在微孔滴定板的孔中放置 10-20 分钟,然后加入激动剂 [Arg⁸]- 加压素,并立即在光度计中测量产生的光信号。使用计算机程序 GraphPad PRISM (3.02 版),计算 IC_{50} 值。

[0683] 下表中列出了根据本发明的化合物对用人的 V1a- 或 V2- 受体转染的细胞系的代表性的 IC_{50} 值：

表

实施例编号	IC ₅₀ hV1a [μ m]	IC ₅₀ hV2 [μ m]
9	0.060	0.023
17	0.12	0.032
20	0.046	0.15
26	0.023	0.028
32	0.0086	0.0020
42	0.0040	0.011
49	0.019	0.0015
50	0.034	0.0014
54	0.0068	0.0085
60	0.050	0.012
68	0.012	0.0083
71	0.0042	0.013
74	0.26	0.040
76	0.017	0.023
78	0.029	0.023
83	0.23	0.067
84	9.2	1.1
85	9.3	1.7
87	0.26	0.012
90	0.088	0.40
93	0.089	0.10
96	0.12	0.0084
101	0.027	0.0044
110	0.0065	0.0033
111	0.031	0.0077
112	0.82	0.11
117	0.039	0.045
122	0.57	0.027
132	1.7	0.0046
135	0.49	0.0058

[0684] B-2. 用于检测加压素 V1a 受体拮抗剂对促纤维化基因的调节作用的细胞体外试验

从大鼠心脏组织分离出的、被描述为心肌细胞类型（美国典型培养物保藏中心 ATCC 号 CRL-1446）的细胞系 H9C2 以高拷贝数内源地表达加压素 V1A 受体 AVPR1A, 而不能检测出 AVPR2 表达。如下进行通过受体拮抗剂抑制基因表达的 AVPR1A 受体依赖性调节的细胞试验：

在用于细胞培养的 12- 孔微孔滴定板中, 用 100000 细胞 / 孔的细胞密度将 H9C2 细胞接种在 1.0 ml Opti-MEM 培养基 (Invitrogen Corp., Carlsbad CA, USA, 目录号 11058-021) 中, 所述培养基含有 2% FCS 和 1% 青霉素 / 链霉素溶液 (Invitrogen, 目录号 10378-016), 并保持于细胞培养箱 (96% 空气湿度、5% v/v 二氧化碳、37°C) 中。24 小时以后, 给每组 3 个孔 (一式三份) 加入媒介物溶液 (阴性对照)、加压素溶液 ([Arg⁸]-加压素乙酸酯, Sigma, 目录号 V9879) 或实验物质 (溶解于含有 20 体积 % 乙醇的媒介物水溶液中) 和加压素溶液。在细胞培养中, 最终的加压素浓度是 0.05 μ M。将实验物质溶液以小

体积加入细胞培养物中,以至于在细胞试验中不超过 0.1% 的乙醇终浓度。在 6 小时的温育时间以后,抽吸出培养物上清液,使粘附的细胞在 250 μ l RLT 缓冲液 (Qiagen, Ratingen, 目录号 79216) 中裂解,并使用 RNeasy 试剂盒 (Qiagen, 目录号 74104) 从该裂解物中分离出 RNA。这之后进行 DNA 酶消化 (Invitrogen, 目录号 18068-015)、cDNA 合成 (ImProm-II 反转录系统, Promega, 目录号 A3800) 和 RTPCR (pPCR MasterMix RT-QP2X-03-075, Eurogentec, Seraing, 比利时)。根据实验试剂的生产商的工作方案,进行所有操作。借助于程序 Primer3Plus,用 6-FAM TAMRA- 标记的探针,基于 mRNA 基因序列 (NCBI Genbank Entrez 核苷酸数据库),来选择 RTPCR 的引物集合。使用 Applied Biosystems ABI Prism 7700 序列检测器,根据仪器操作说明书,以 96- 孔 - 或 384- 孔微孔滴定板程式进行用于测定在不同试验批次的细胞中相对 mRNA 表达的 RTPCR。参照基因核糖体蛋白 L-32 (Genbank 登记号 NM_013226) 的表达强度和 Ct = 35 的 Ct 阈值,用 $\delta - \delta$ Ct 值 [Applied Biosystems, 第 2 号用户公告,ABI Prism 7700 SDS, 1997 年 12 月 11 日 (2001 年 10 月更新)] 表示相对基因表达。

[0685] B-3. 用于检测心血管效果的体内试验:麻醉的大鼠的血压测量 (加压素 ‘挑战模型’)

以氯胺酮 / 赛拉嗪 / 戊巴比妥注射麻醉,在雄性 Sprague-Dawley 大鼠 (250-350 g 体重) 中,将预装了含有肝素 (500 I.E./ml) 的等渗氯化钠溶液的聚乙烯管 (PE-50; Intramedic®) 插入颈静脉和股静脉中,然后固定。经由一个静脉入口,用注射器注射 Arg- 加压素;经由第二个静脉入口,施用实验物质。为了测定收缩血压,将压力导管 (Millar SPR-320 2F) 固定在颈动脉中。将所述动脉导管连接在压力感受器上,所述压力感受器将它的信号输送至配有合适的记录软件的测量计算机。在一个典型实验中,以 10-15 min 的间隔,给实验动物施用 3-4 次含有在等渗氯化钠溶液中的确定量的 Arg- 加压素 (30 ng/kg) 的连续快速浓注,当血压再次达到初始值时,在合适的溶剂中,作为快速浓注施用实验物质,随后进行持续输注。此后,在确定的间隔 (10-15 min),再次施用与开始相同量的 Arg- 加压素。基于血压值,测定实验物质抵消 Arg- 加压素升高血压效应的程度。对照动物仅得到溶剂来替代实验物。

[0686] 在静脉内给药以后,与溶剂对照相比,根据本发明的化合物起到抑制通过 Arg- 加压素造成的血压升高的作用。

[0687] B-4. 用于检测心血管效果的体内试验:在代谢笼中对清醒大鼠的利尿研究

保持 Wistar 大鼠 (300-450 g 体重) 自由接近饲料 (Altromin) 和饮用水。在实验期间,在适合该重量级大鼠的代谢笼中,单个地维持动物自由接近饮用水 4-8 小时 (Tecniplast Deutschland GmbH, D-82383 Hohenpeißenberg)。在实验开始时,借助于管饲法,以 1-3 ml/kg 体重的合适溶剂体积,将待检测的物质施用进动物的胃中。对照动物仅接受溶剂。在同一天,平行地进行对照和实验物实验。对照组和物质剂量组各由 4-8 只动物组成。在实验期间,将动物排泄的尿连续地收集在位于笼子底部的接收器中。对于每只动物,单独地测定每单位时间内的尿体积,通过火焰光度法的标准方法,测量排泄在尿中的钠 - 和钾离子的浓度。为了得到足够的尿量,在实验开始时通过管饲法给动物施用确定量的水 (通常 10 ml/kg 体重)。在实验开始之前和实验结束以后,测定各动物的体重。

[0688] 在口服给药以后,与溶剂对照施用相比,根据本发明的化合物导致尿排泄增加,这

主要基于增加的水排泄（利水作用）。

[0689] B-5. 用于检测心血管效果的体内试验：对麻醉的狗的血液动力学研究

分别用戊巴比妥（30 mg/kg 静脉内，Narcoren®, Merial, 德国）麻醉体重在 20-30 kg 之间的雄性或雌性杂种狗（Mongrels, Marshall BioResources, USA），用于外科手术和血液动力学与功能研究目的。在此另外使用阿库氯铵（3 mg/ 动物，静脉内，Alloferin®, ICN Pharmaceuticals, 德国）作为肌肉松弛药。给所述狗插入喉管，并用氧 / 环境空气混合物（40/60%，约 5-6 L/min）通气。使用得自 Draeger（Sulla 808）的呼吸机，进行通气，并使用二氧化碳分析仪（Engström）进行监测。通过连续输注戊巴比妥（50μg/kg/min），维持麻醉；使用芬太尼作为止痛剂（10μg/kg/h）。戊巴比妥的一种替代是使用异氟烷（1-2 体积 %）。

[0690] 在准备性干预中，给所述狗安装心脏起搏器。在第一次药物试验（= 实验开始）之前 21 天的时间，将心脏起搏器（Biotronik, Logos®）植入皮下皮囊中，并经由起搏器电极与心脏相连，所述起搏器电极通过颈外静脉延伸进入右心室中。

[0691] 在植入起搏器的同时，通过 7F 活组织检查钳子（Cordis）经由在股动脉中的套管插入器（Avanti+®; Cordis）的倒退移动且在无创伤地穿过主动脉瓣以后，在心动描记法和透视监测下确定二尖瓣的损伤。此后，取出所有接口，所述狗自然地麻醉中清醒。另外 7 天（= 在第一次药物试验之前 14 天）以后，激活上述的起搏器，并以 220 次搏动 / 分钟的频率刺激心脏。

[0692] 在开始起搏器刺激以后 14 和 28 天，使用下述仪器，开始实际的药物测试实验：

- 插入膀胱导管，用于舒缓膀胱和用于测量尿流量；
- 将心电图（EKG）导线连接至四肢，用于 EKG 测量；
- 将装有氯化钠溶液的 Fluidmedic® PE-300 管插入股动脉中，将该管连接至压力感受器（Braun Melsungen, 德国），用于测量全身血压；
- 经左心房或经安装在颈动脉中的端口，插入 Millar Tip 导管（350 PC 型，Millar Instruments, Houston, USA），用于测量心脏血液动力学
- 经由颈静脉，将 Swan-Ganz 导管（CCOmbio 7.5F, Edwards, Irvine, USA）插入肺动脉中，用于测量心输出量、氧饱和度、肺动脉压和中心静脉压
- 将静脉导管放入头静脉中，用于输注戊巴比妥、用于液体替换和用于血液取样（用于测定物质的血浆水平或其它临床血液值）
- 将静脉导管放入隐静脉中，用于输注芬太尼和用于施用物质
- 以递增的剂量输注加压素（Sigma），直到 4 mU/kg/min 的剂量。然后在该剂量下测试药理学物质。

[0693] 如果必要的话，放大初级信号（Gould 放大器，Gould Instrument Systems, Valley View, USA 或 Edwards-Vigilance-Monitor, Edwards, Irvine, USA），随后输入 Ponemah 系统（DataSciences Inc, Minneapolis, USA）用于评价。在整个实验阶段中连续地记录信号，并通过所述软件进一步数字地处理，取 30 秒内的平均值。

[0694] C. 药物组合物的实施例

根据本发明的化合物可以以下述方式转化成药物制剂：

片剂：

组成：

100 mg 根据本发明的化合物, 50 mg 乳糖 (一水合物), 50 mg 玉米淀粉 (天然的), 10 mg 聚乙烯吡咯烷酮 (PVP 25) (得自 BASF, Ludwigshafen, 德国), 和 2 mg 硬脂酸镁。

[0695] 片剂重量 212 mg, 直径 8 mm, 曲率半径 12 mm。

[0696] 生产:

使用 5% 的 PVP 在水中的溶液 (m/m), 将根据本发明的化合物、乳糖和淀粉的混合物造粒。干燥后将该颗粒与硬脂酸镁混合 5 分钟。用常规压片机压制该混合物 (关于片剂的形式, 参见上面)。用于压制的标准值使用 15 kN 的压力。

[0697] 可以口服施用的混悬液:

组成:

1000 mg 根据本发明的化合物, 1000 mg 乙醇 (96%), 400 mg Rhodigel® (黄原胶, 得自 FMC, Pennsylvania, USA), 和 99 g 水。

[0698] 10 ml 口服混悬液相当于 100 mg 根据本发明的化合物的单次剂量。

[0699] 生产:

将 Rhodigel 悬浮于乙醇中, 将根据本发明的化合物加入所述悬浮液中。在搅拌下, 加入水。将所述混合物搅拌约 6 h, 直到 Rhodigel 溶胀结束。

[0700] 可以口服施用的溶液:

组成:

500 mg 根据本发明的化合物, 2.5 g 聚山梨酯, 和 97 g 聚乙二醇 400。20 g 口服液相当于 100 mg 根据本发明的化合物的单次剂量。

[0701] 生产:

在搅拌下, 将根据本发明的化合物悬浮于聚乙二醇和聚山梨酯的混合物中。搅拌过程持续至根据本发明的化合物已经完全溶解。

[0702] 静脉内溶液:

以低于在生理上耐受的溶剂 (例如等渗盐水、5% 葡萄糖溶液和 / 或 30% PEG 400 溶液) 中的饱和溶解度的浓度, 溶解根据本发明的化合物。通过过滤, 将所述溶液灭菌过滤, 并填充于无菌的且无热原的注射容器中。