



(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 104803916 B

(45)授权公告日 2017. 08. 11

(21)申请号 201510087784.0

(22)申请日 2005.10.25

(65)同一申请的已公布的文献号

申请公布号 CN 104803916 A

(43)申请公布日 2015.07.29

(30)优先权数据

60/628337 2004.11.16 US

(62)分案原申请数据

200580046682.9 2005.10.25

(73)专利权人 詹森药业有限公司

地址 比利时比尔斯特恩豪特斯路30号

(72)发明人 X.张 X.李 Z.隋

(74)专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公

司 72001

代理人 刘力

(51)Int.Cl.

C07D 231/14(2006.01)

A61K 31/415(2006.01)

A61P 13/08(2006.01)

A61P 17/14(2006.01)

A61P 1/14(2006.01)

A61P 35/00(2006.01)

A61P 17/10(2006.01)

A61P 31/18(2006.01)

A61P 15/16(2006.01)

A61P 15/00(2006.01)

(56)对比文件

CN 1416416 A,2003.05.07,

CN 1492869 A,2004.04.28,

WO 9822432 A1,1998.05.28,

审查员 史骄阳

权利要求书2页 说明书135页

(54)发明名称

用作选择性雄激素受体调节剂(SARMS)的杂
环衍生物

(57)摘要

本发明涉及新的杂环衍生物、包含它们的药
用组合物和它们在治疗由雄激素受体介导的病
症和疾病中的用途。

1. 一种选自以下的化合物或其药学上可接受的盐：

5-(4-氟-苯基)-3-甲基-3,4-二氢-2H-吡唑-3-羧酸(4-氰基-3-三氟甲基-苯基)-酰胺；

5-(3,4-二氟-苯基)-3-甲基-3,4-二氢-2H-吡唑-3-羧酸(4-氰基-3-三氟甲基-苯基)-酰胺；

5-(4-乙基-苯基)-3-甲基-3,4-二氢-2H-吡唑-3-羧酸(4-氰基-3-三氟甲基-苯基)-酰胺；

5-呋喃-2-基-3-甲基-4,5-二氢-3H-吡唑-3-羧酸(4-氰基-3-三氟甲基-苯基)-酰胺；

2-苄基-5-(4-氟-苯基)-3-甲基-3,4-二氢-2H-吡唑-3-羧酸(4-氰基-3-三氟甲基-苯基)-酰胺；

3-甲基-3,4-二氢-2H-吡唑-3-羧酸(4-硝基-3-三氟甲基-苯基)-酰胺；

3-甲基-5-三氟甲基-3,4-二氢-2H-吡唑-3-羧酸(4-氰基-3-三氟甲基-苯基)-酰胺；

5-(4-甲氧基-苯基)-3-甲基-4,5-二氢-3H-吡唑-3-羧酸(4-氰基-3-三氟甲基-苯基)-酰胺；

5-(4-氟-苯基)-3-甲基-3,4-二氢-2H-吡唑-3-羧酸(4-氯-3-三氟甲基-苯基)-酰胺；

3-甲基-5-丙基-3,4-二氢-2H-吡唑-3-羧酸(4-氰基-3-三氟甲基-苯基)-酰胺；

5-环己基-3-甲基-3,4-二氢-2H-吡唑-3-羧酸(4-氰基-3-三氟甲基-苯基)-酰胺；

(R)-3-甲基-5-三氟甲基-3,4-二氢-2H-吡唑-3-羧酸(4-氰基-3-三氟甲基-苯基)-酰胺；

5-异丙基-3-甲基-3,4-二氢-2H-吡唑-3-羧酸(4-氰基-3-三氟甲基-苯基)-酰胺；

3-甲基-5-噻吩-2-基-3,4-二氢-2H-吡唑-3-羧酸(4-氰基-3-三氟甲基-苯基)-酰胺；

3-甲基-5-三氟甲基-3,4-二氢-2H-吡唑-3-羧酸(4-硝基-3-三氟甲基-苯基)-酰胺；

5-乙基硫基甲基-3-甲基-3,4-二氢-2H-吡唑-3-羧酸(4-氰基-3-三氟甲基-苯基)-酰胺；

3-甲基-5-五氟乙基-3,4-二氢-2H-吡唑-3-羧酸(4-氰基-3-三氟甲基-苯基)-酰胺；

3-甲基-5-五氟乙基-3,4-二氢-2H-吡唑-3-羧酸(4-硝基-3-三氟甲基-苯基)-酰胺；

5-甲基-3-三氟甲基-3,4-二氢-2H-吡唑-3-羧酸(4-氰基-3-三氟甲基-苯基)-酰胺；

2-乙基-3-甲基-5-三氟甲基-3,4-二氢-2H-吡唑-3-羧酸(4-氰基-3-三氟甲基-苯基)-酰胺；

5-氯-3-甲基-5-三氟甲基-4,5-二氢-3H-吡唑-3-羧酸(4-氰基-3-三氟甲基-苯基)-酰胺；

2-乙基-3(R)-甲基-5-三氟甲基-3,4-二氢-2H-吡唑-3-羧酸(4-氰基-3-三氟甲基-苯基)-酰胺；

3-甲基-5-三氟甲基-3,4-二氢-2H-吡唑-3-羧酸(4-氰基-2-碘-5-三氟甲基-苯基)-酰胺；

3-甲基-5-三氟甲基-3,4-二氢-2H-吡唑-3-羧酸(4-氰基-2-乙基-3-三氟甲基-苯基)-酰胺；

3-甲基-5-三氟甲基-3,4-二氢-2H-吡唑-3-羧酸(4-氰基-2-乙基-5-三氟甲基-苯基)-酰胺；

3-甲基-5-三氟甲基-3,4-二氢-2H-吡唑-3-羧酸(2-氯-4-氰基-5-三氟甲基-苯基)-酰胺;

3-甲基-5-三氟甲基-3,4-二氢-2H-吡唑-3-羧酸(2,6-二氯-4-氰基-3-三氟甲基-苯基)-酰胺;

N-(4-氰基-3-三氟甲基-苯基)-3(R)-甲基-5-三氟甲基-4,5-二氢-3H-吡唑-3-甲亚氨酸乙酯;

N-(4-氰基-3-三氟甲基-苯基)-N'-乙基-3-甲基-5-三氟甲基-3,4-二氢-2H-吡唑-3-甲脒;

N-(4-氰基-3-三氟甲基-苯基)-N'-羟基-3-甲基-5-三氟甲基-3,4-二氢-2H-吡唑-3-甲脒;

N-(4-氰基-3-三氟甲基-苯基)-3-甲基-5-三氟甲基-3,4-二氢-2H-吡唑-3-甲脒;

N'-(4-氰基-3-三氟甲基-苯基)-N,N-二乙基-3-甲基-5-三氟甲基-3,4-二氢-2H-吡唑-3-甲脒;

N-(4-氰基-3-三氟甲基-苯基)-3-甲基-5-三氟甲基-3,4-二氢-2H-吡唑-3-甲亚氨酸甲酯;和

N-(4-氰基-3-三氟甲基-苯基)-2-乙基-3(S)-甲基-5-三氟甲基-3,4-二氢-2H-吡唑-3-硫代甲亚氨酸乙酯。

2.一种权利要求1的化合物,它是3-甲基-5-三氟甲基-3,4-二氢-2H-吡唑-3-羧酸(4-氰基-3-三氟甲基-苯基)-酰胺及其药学上可接受的盐。

3.一种权利要求1的化合物,它是(R)-3-甲基-5-三氟甲基-3,4-二氢-2H-吡唑-3-羧酸(4-氰基-3-三氟甲基-苯基)-酰胺及其药学上可接受的盐。

4.一种药用组合物,它包含药学上可接受的载体和权利要求1的化合物。

5.权利要求1的化合物在制备用于治疗由雄激素受体介导的病症的药物中的用途。

6.权利要求5的用途,其中所述雄激素受体介导的病症选自前列腺癌、良性前列腺增生、多毛症、脱发、神经性厌食症、乳腺癌、痤疮、获得性免疫缺陷综合征和恶病质。

7.权利要求5的用途,其中所述雄激素受体介导的病症为男性避孕或男性功能障碍。

8.权利要求1的化合物在制备用于治疗选自以下的疾病的药物中的用途:前列腺癌、良性前列腺增生、多毛症、脱发、神经性厌食症、乳腺癌、痤疮、获得性免疫缺陷综合征、恶病质、男性避孕和男性功能障碍。

9.权利要求4的药用组合物在制备用于治疗由雄激素受体介导的病症的药物中的用途。

用作选择性雄激素受体调节剂 (SARMS) 的杂环衍生物

[0001] 本申请是申请日为2005年10月25日、申请号为200580046682.9、发明名称为“用作选择性雄激素受体调节剂 (SARMS) 的新的杂环衍生物”的发明专利申请的分案申请。

发明领域

[0002] 本发明涉及新的杂环衍生物、包含它们的药用组合物和它们在治疗由一种或更更多种雄激素受体介导的疾病中的用途及它们的制备方法。本发明的化合物为选择性雄激素受体调节剂 (SARMS)。

[0003] 发明背景

[0004] 雄激素是动物的促蛋白合成甾体激素,控制肌肉和骨骼质量、生殖系统的成熟,第二性征的发育和男性生育能力的维持。在女性体内,在大多数靶组织中睾丸素转变成雌激素,但雄激素本身可以在正常女性生理学中起作用,例如,在大脑中。在血清中发现的主要雄激素为睾丸素,并且它是组织例如睾丸和垂体中有效的化合物。在前列腺和皮肤上,睾丸素通过5 α -还原酶的作用被转变为二氢睾丸素 (DHT)。DHT为一种比睾丸素更有效的雄激素,原因是它更强有力地结合于雄激素受体。

[0005] 像所有的甾体激素那样,雄激素结合于靶组织细胞内的特异性受体,在这样的情况下为雄激素受体。这是核受体转录因子家族的一个成员。雄激素与受体的结合激活它并且引起它结合于靶基因邻近的DNA结合位点。自这里它与辅助激活物蛋白和碱性转录因子相互作用以调节基因表达。因此,雄激素通过其受体引起细胞内的基因表达变化。这些变化最后对在靶组织的生理学中可见的代谢排出、细胞分化或增殖具有重要性。

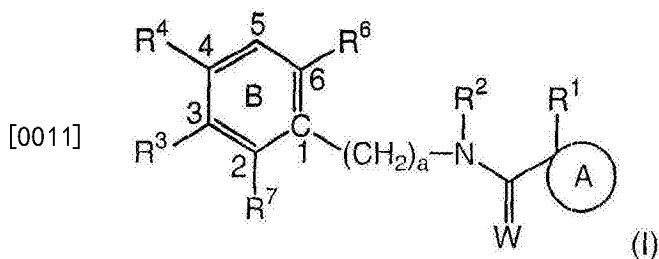
[0006] 尽管雄激素受体功能调节剂已用于临床一段时间,甾体 (Basaria, S., Wahlstrom, J. T., Dobs, A. S., J. Clin Endocrinol Metab (2001), 86, 第5108-5117页; Shahidi, N. T., Clin Therapeutics, (2001), 23, 第1355-1390页) 和非甾体 (Newling, D. W., Br. J. Urol., 1996, 77 (6), 第776-784页) 两者的化合物具有显著的与它们的药理学参数有关的倾向,包括男子女性型乳房、乳房触痛和肝细胞毒性。另外,在接受采用香豆素类抗凝血疗法的患者体内已观察到药物-药物间的相互作用。最后,对苯胺敏感的患者可被非甾体抗雄激素的代谢所削弱。

[0007] 雄激素受体的非甾体激动剂和拮抗剂可用于治疗多种病症和疾病。更具体地讲,雄激素受体激动剂可用于治疗前列腺癌、良性前列腺增生、多毛症 (hirsutism)、脱发、神经性厌食症、乳腺癌和痤疮。雄激素受体的拮抗剂可用于男性避孕、男性性功能增强以及用于治疗癌症、AIDS、恶病质和其它疾病。

[0008] 尽管如此,存在对小分子的、非甾体雄激素受体拮抗剂的需要。我们现在描述一系列作为雄激素受体调节剂的新的三取代吡唑衍生物。

[0009] 本发明概述

[0010] 本发明涉及式 (I) 的化合物及其药学上可接受的盐



[0012] 其中

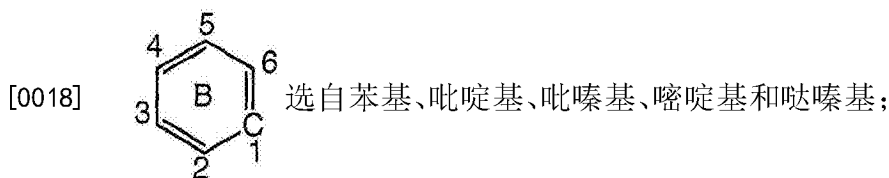
[0013] W选自O、S和NR^F；

[0014] R^F选自氢、羟基、氰基、C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基和-SO₂-C₁₋₄烷基；

[0015] R¹选自C₁₋₄烷基和卤代C₁₋₄烷基；

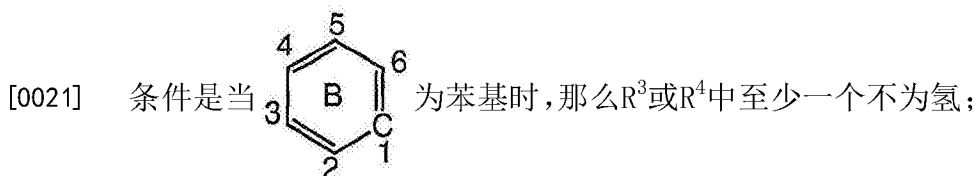
[0016] R²选自氢、C₁₋₄烷基、卤代C₁₋₄烷基、-C(O)-C₁₋₄烷基、-C(O)-C₁₋₄烷基和-C(O)-(卤代C₁₋₄烷基)；

[0017] a为0-1的整数；

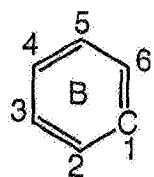
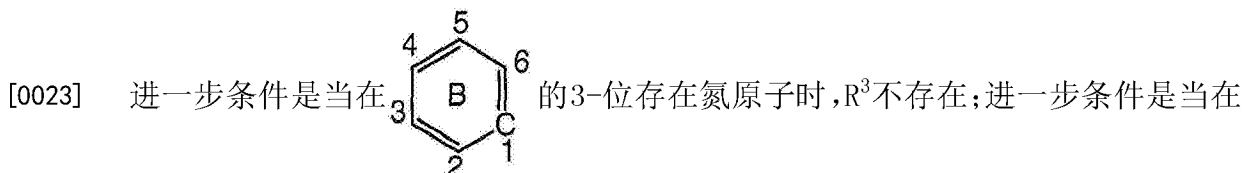


[0019] R³不存在或选自氢、卤素、C₁₋₄烷基、卤代C₁₋₄烷基、氰基、硝基、氨基、C₁₋₄烷基氨基、二(C₁₋₄烷基)氨基、-O-C₁₋₄烷基、-S(O)₀₋₂-C₁₋₄烷基、-NR^A-C(O)-C₁₋₄烷基、苄基、-O-苯基、-C(O)-苯基和-S(O)₀₋₂-苯基；其中R^A选自氢或C₁₋₄烷基；

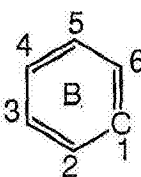
[0020] R⁴不存在或选自氢、卤素、C₁₋₄烷基、卤代C₁₋₄烷基、氰基、硝基、氨基、C₁₋₄烷基氨基、二(C₁₋₄烷基)氨基、-O-C₁₋₄烷基、-S(O)₀₋₂-C₁₋₄烷基、-NR^B-C(O)-C₁₋₄烷基、苄基、-O-苯基、-C(O)-苯基和-S(O)₀₋₂-苯基；其中R^B选自氢或C₁₋₄烷基；



[0022] R⁶和R⁷每一个独立地不存在或选自氢、卤素、C₁₋₄烷基、C₂₋₄链烯基、C₁₋₄烷氧基、氰基、-C(O)-C₁₋₄烷基和-S(O)₀₋₂-C₁₋₄烷基；

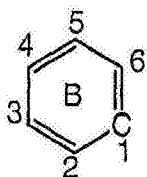


的4-位存在氮原子时，R⁴不存在；进一步条件是当在



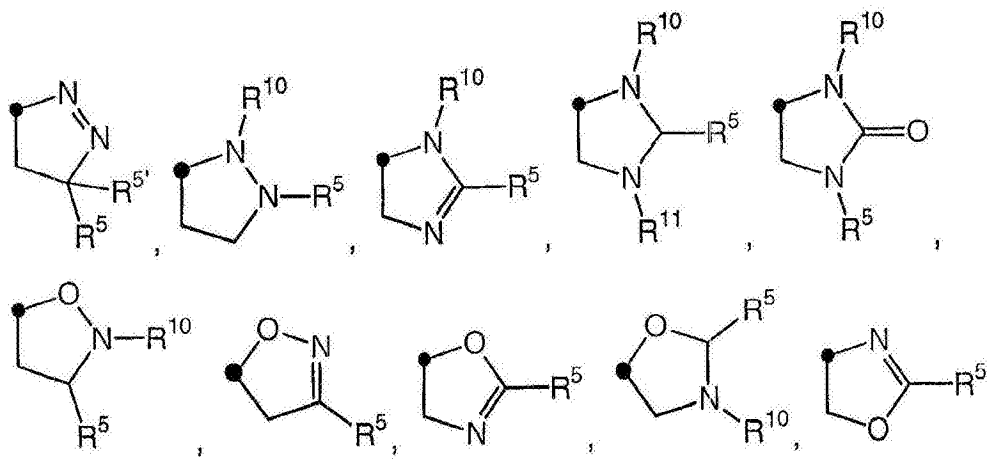
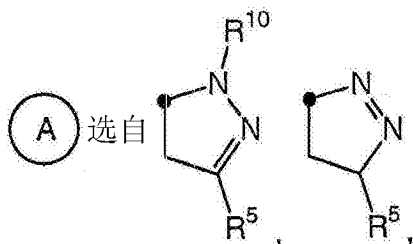
的6-位存在氮原

子时, R^6 不存在; 进一步条件是当在

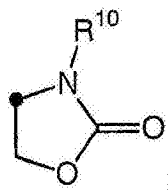


的2-位存在氮原子时, R^7 不存在;

[0024]



和

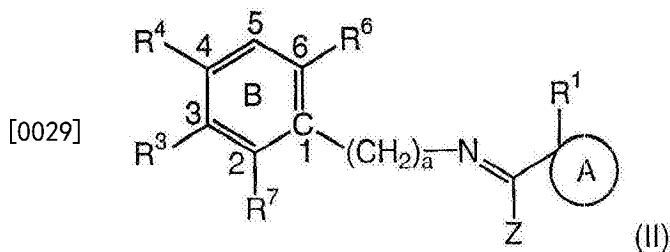


[0025] 其中 R^5 选自卤素和 C_{1-4} 烷基; 和其中 R^{10} 和 R^{11} 每一个独立选自氢、 C_{1-4} 烷基、苄基或 $-C(O)-CF_3$;

[0026] R^5 选自氢、羧基、烷基、卤代 C_{1-4} 烷基、羟基取代的 C_{1-4} 烷基、环烷基、芳基、芳烷基、杂芳基、杂芳基-烷基-、杂环烷基、杂环烷基-烷基-、 $-C(O)-$ 烷基、 $-C(O)-$ (卤代 C_{1-4} 烷基)、 $-C(O)O-C_{1-4}$ 烷基、 $-C(O)O-$ 芳基、 $-C_{1-4}$ 烷基- $S(O)_{0-2}-C_{1-4}$ 烷基、叔丁基-二甲基-甲硅烷基和三甲基甲硅烷基;

[0027] 其中芳基、环烷基、杂芳基或杂环烷基, 无论单独存在或作为取代基的部分, 被一个或多个独立选自卤素、羟基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、卤代 C_{1-4} 烷基、卤代 C_{1-4} 烷氧基、氰基、硝基、氨基、 C_{1-4} 烷基氨基、二 (C_{1-4} 烷基) 氨基、 $-NR^C-C(O)-C_{1-4}$ 烷基、 $NR^C-C(O)-$ (卤代 C_{1-4} 烷基)、 $-C(O)O-C_{1-4}$ 烷基、 $-S(O)_{0-2}-C_{1-4}$ 烷基、 $-SO_2-NR^C R^D$ 、三甲基甲硅烷基和叔丁基-二甲基-甲硅烷氧基的取代基任选取代; 其中每一个 R^C 和 R^D 各自独立选自氢或 C_{1-4} 烷基。

[0028] 本发明进一步涉及式 (II) 的化合物及其药学上可接受的盐



[0030] 其中

[0031] Z选自 OR^E 、 SR^E 和 $N(R^F)_2$;

[0032] 其中 R^E 选自氢和 C_{1-4} 烷基;

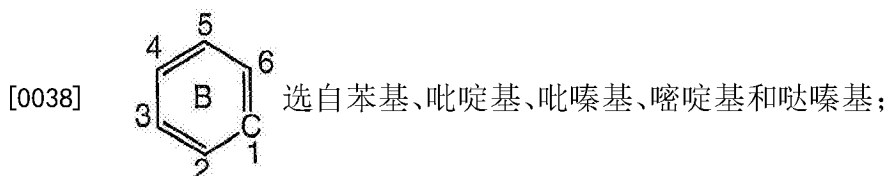
[0033] 其中每一个 R^F 独立选自氢、羟基、氰基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基和 $-SO_2-C_{1-4}$ 烷基;

[0034] 条件是当一个 R^F 基团为羟基或氰基时,那么另一个 R^F 基团为氢;

[0035] 或者,两个 R^F 基团与它们连接的氮原子一起形成5-6元饱和杂环结构;

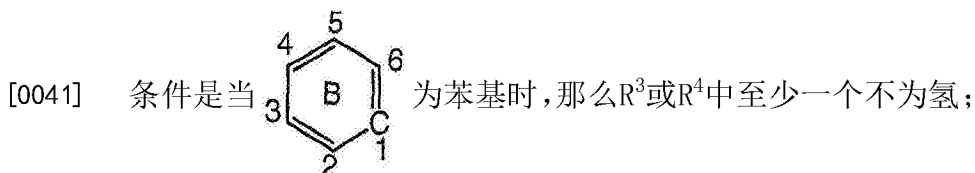
[0036] R^1 选自 C_{1-4} 烷基和卤代 C_{1-4} 烷基;

[0037] a为0-1的整数;

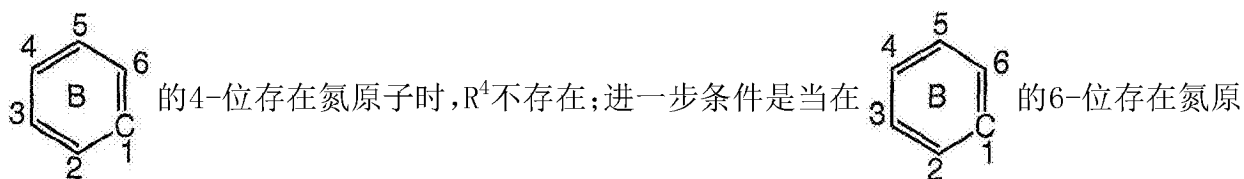
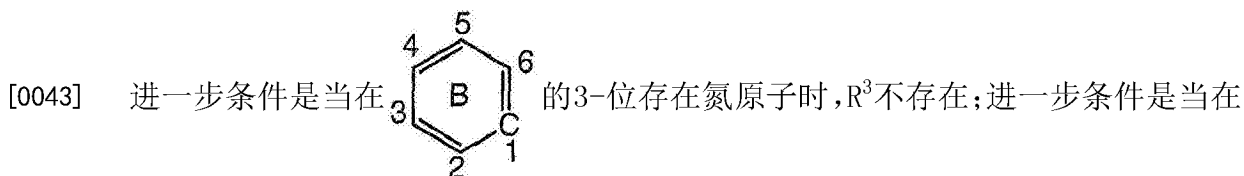


[0039] R^3 不存在或选自氢、卤素、 C_{1-4} 烷基、卤代 C_{1-4} 烷基、氰基、硝基、氨基、 C_{1-4} 烷基氨基、二(C_{1-4} 烷基)氨基、 $-O-C_{1-4}$ 烷基、 $-S(O)_{0-2}-C_{1-4}$ 烷基、 $-NR^A-C(O)-C_{1-4}$ 烷基、苄基、 $-O-$ 苯基、 $-C(O)-$ 苯基和 $-S(O)_{0-2}-$ 苯基;其中 R^A 选自氢或 C_{1-4} 烷基;

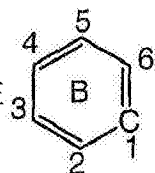
[0040] R^4 不存在或选自氢、卤素、 C_{1-4} 烷基、卤代 C_{1-4} 烷基、氰基、硝基、氨基、 C_{1-4} 烷基氨基、二(C_{1-4} 烷基)氨基、 $-O-C_{1-4}$ 烷基、 $-S(O)_{0-2}-C_{1-4}$ 烷基、 $-NR^B-C(O)-C_{1-4}$ 烷基、苄基、 $-O-$ 苯基、 $-C(O)-$ 苯基和 $-S(O)_{0-2}-$ 苯基;其中 R^B 选自氢或 C_{1-4} 烷基;



[0042] R^6 和 R^7 每一个独立地不存在或选自氢、卤素、 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 链烯基、 C_{1-4} 烷氧基、氰基、 $-C(O)O-C_{1-4}$ 烷基和 $-S(O)_{0-2}-C_{1-4}$ 烷基;

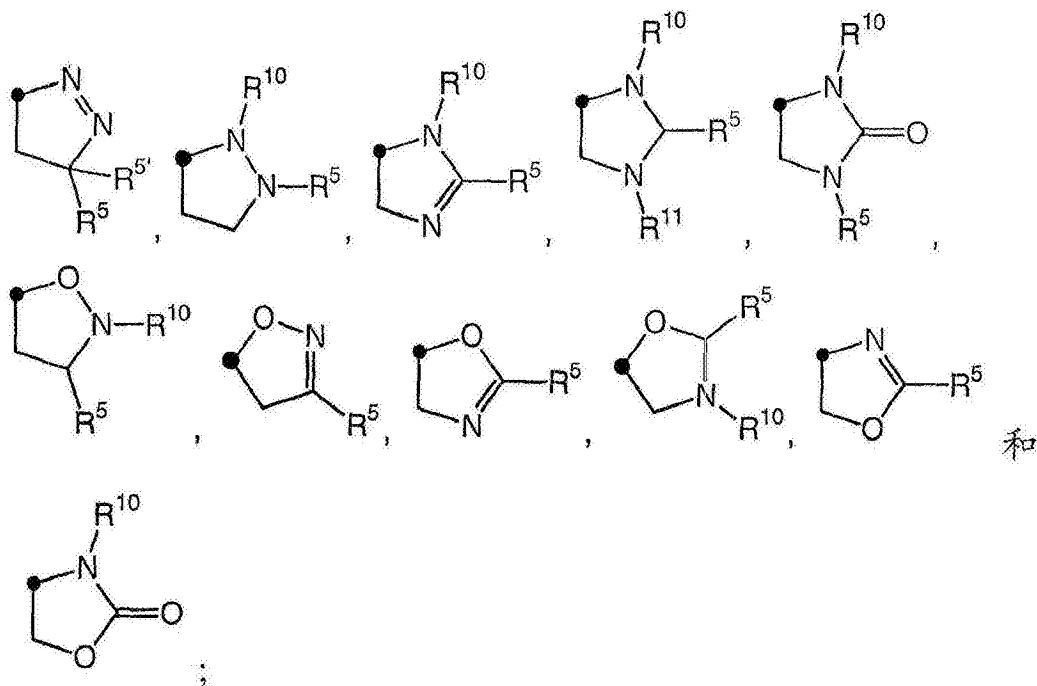
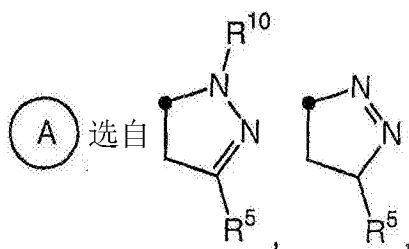


子时, R^6 不存在; 进一步条件是当在



的2-位存在氮原子时, R^7 不存在;

[0044]

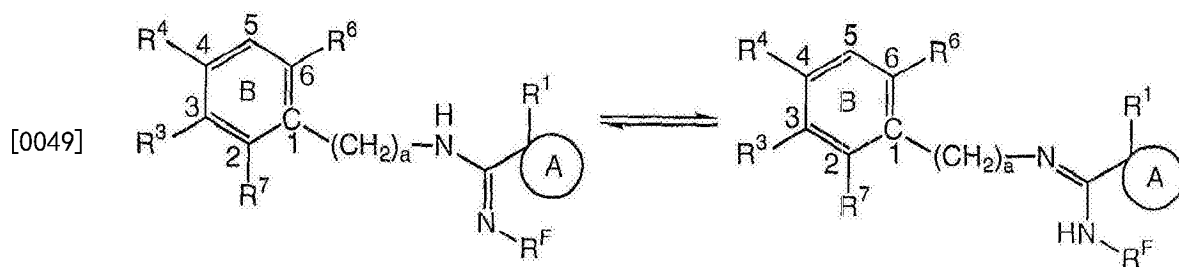


[0045] 其中 R^5 选自卤素和 C_{1-4} 烷基; 和其中 R^{10} 和 R^{11} 每一个独立选自氢、 C_{1-4} 烷基、苄基或 $-C(=O)-CF_3$;

[0046] R^5 选自氢、羧基、烷基、卤代 C_{1-4} 烷基、羟基取代的 C_{1-4} 烷基、环烷基、芳基、芳烷基、杂芳基、杂芳基-烷基、杂环烷基、杂环烷基-烷基、 $-C(=O)-$ 烷基、 $-C(=O)-$ (卤代 C_{1-4} 烷基)、 $-C(=O)O-C_{1-4}$ 烷基、 $-C(=O)O-$ 芳基、 $-C_{1-4}$ 烷基- $S(=O)_{0-2}-C_{1-4}$ 烷基、叔丁基-二甲基-甲硅烷基和三甲基甲硅烷基;

[0047] 其中芳基、环烷基、杂芳基或杂环烷基, 无论单独存在或作为取代基的部分, 被一个或多个独立选自卤素、羟基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、卤代 C_{1-4} 烷基、卤代 C_{1-4} 烷氧基、氰基、硝基、氨基、 C_{1-4} 烷基氨基、二 (C_{1-4} 烷基) 氨基、 $-NR^C-C(=O)-C_{1-4}$ 烷基、 $NR^C-C(=O)-$ (卤代 C_{1-4} 烷基)、 $-C(=O)O-C_{1-4}$ 烷基、 $-S(=O)_{0-2}-C_{1-4}$ 烷基、 $-SO_2-NR^C R^D$ 、三甲基-甲硅烷基和叔丁基-二甲基-甲硅烷氧基的取代基任选取代; 其中每一个 R^C 和 R^D 各自独立选自氢或 C_{1-4} 烷基。

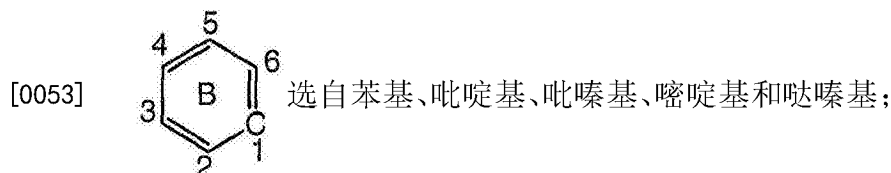
[0048] 本发明另外还涉及包含下式的互变异构体混合物或其药学上可接受的盐



[0050] R^F 选自氢、羟基、氰基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基和 $-SO_2-C_{1-4}$ 烷基；

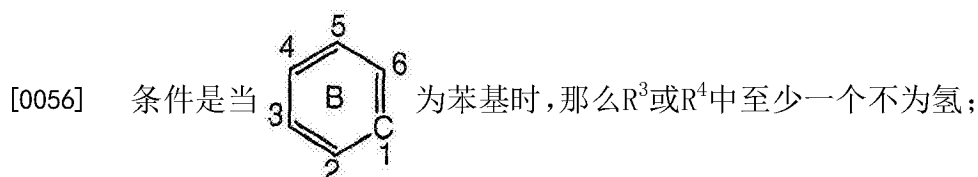
[0051] R^1 选自 C_{1-4} 烷基和卤代 C_{1-4} 烷基；

[0052] a 为0-1的整数；

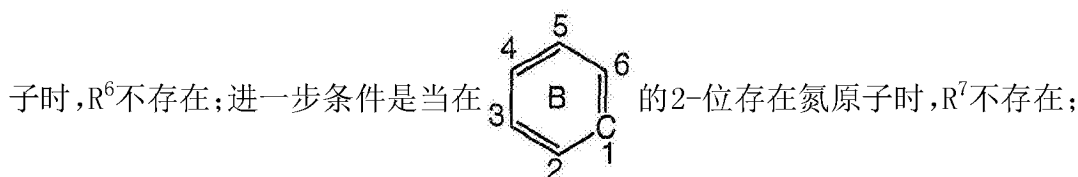
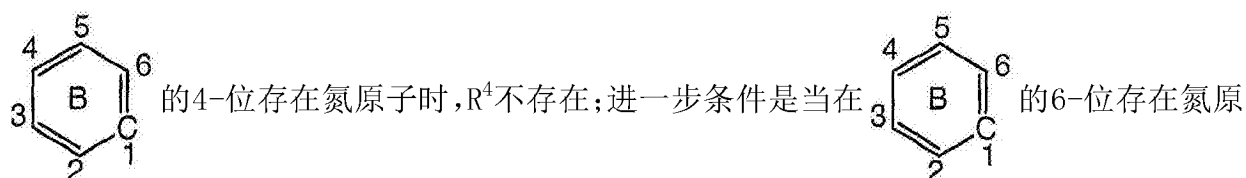
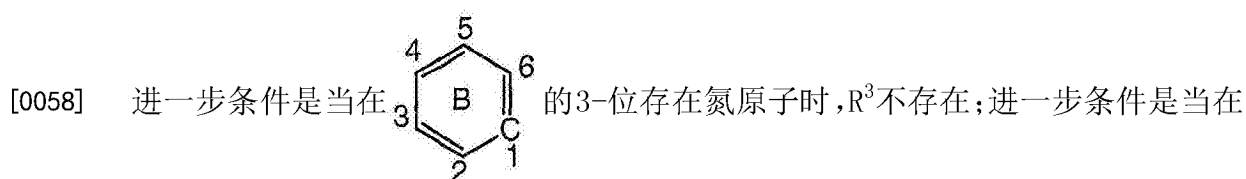


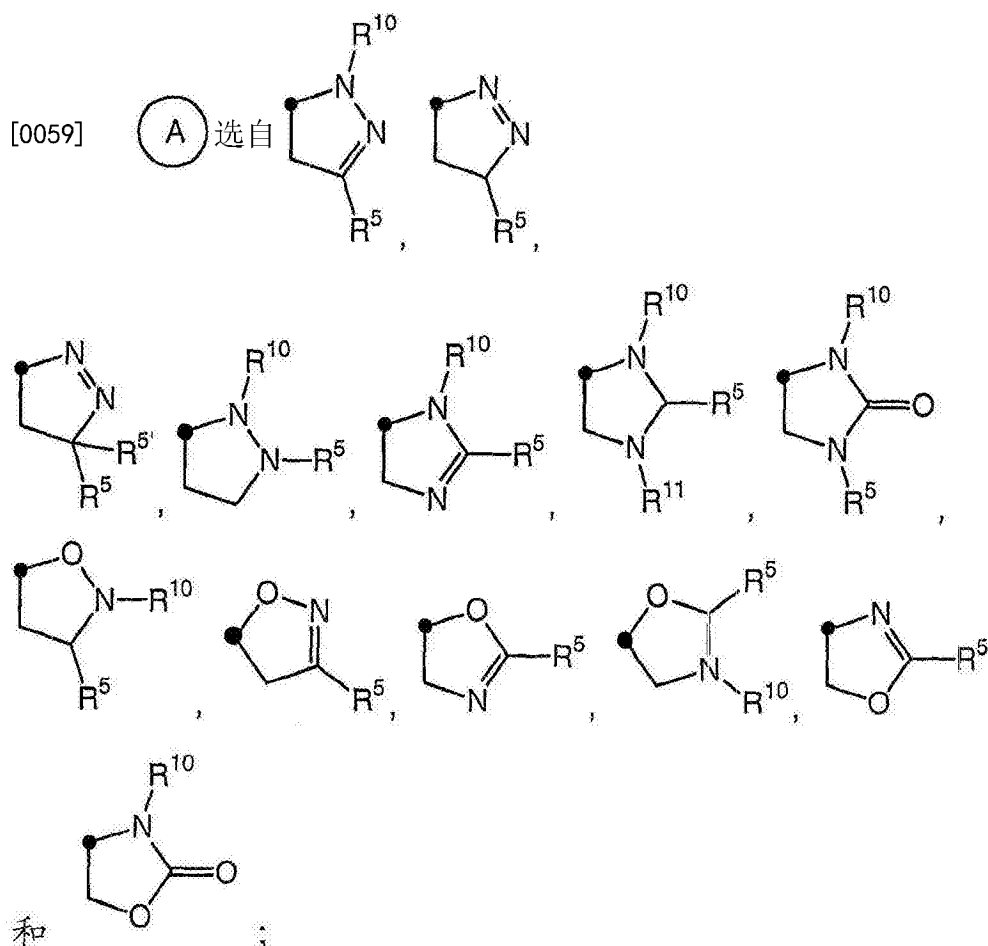
[0054] R^3 不存在或选自氢、卤素、 C_{1-4} 烷基、卤代 C_{1-4} 烷基、氰基、硝基、氨基、 C_{1-4} 烷基氨基、二(C_{1-4} 烷基)氨基、 $-O-C_{1-4}$ 烷基、 $-S(O)_{0-2}-C_{1-4}$ 烷基、 $-NR^A-C(O)-C_{1-4}$ 烷基、苄基、 $-O-$ 苯基、 $-C(O)-$ 苯基和 $-S(O)_{0-2}-$ 苯基；其中 R^A 选自氢或 C_{1-4} 烷基；

[0055] R^4 不存在或选自氢、卤素、 C_{1-4} 烷基、卤代 C_{1-4} 烷基、氰基、硝基、氨基、 C_{1-4} 烷基氨基、二(C_{1-4} 烷基)氨基、 $-O-C_{1-4}$ 烷基、 $-S(O)_{0-2}-C_{1-4}$ 烷基、 $-NR^B-C(O)-C_{1-4}$ 烷基、苄基、 $-O-$ 苯基、 $-C(O)-$ 苯基和 $-S(O)_{0-2}-$ 苯基；其中 R^B 选自氢或 C_{1-4} 烷基；



[0057] R^6 和 R^7 每一个不存在或独立选自氢、卤素、 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 链烯基、 C_{1-4} 烷氧基、氰基、 $-C(O)O-C_{1-4}$ 烷基和 $-S(O)_{0-2}-C_{1-4}$ 烷基；





[0060] 其中 R^5 选自卤素和 C_{1-4} 烷基；和其中 R^{10} 和 R^{11} 每一个独立选自氢、 C_{1-4} 烷基、苄基或 $-C(O)-CF_3$ ；

[0061] R^5 选自氢、羧基、烷基、卤代 C_{1-4} 烷基、羟基取代的 C_{1-4} 烷基、环烷基、芳基、芳烷基、杂芳基、杂芳基-烷基、杂环烷基、杂环烷基-烷基、 $-C(O)-$ 烷基、 $-C(O)-$ (卤代 C_{1-4} 烷基)、 $-C(O)O-C_{1-4}$ 烷基、 $-C(O)O-$ 芳基、 $-C_{1-4}$ 烷基-S(O) $_{0-2}-C_{1-4}$ 烷基、叔丁基-二甲基-甲硅烷基和三甲基甲硅烷基；

[0062] 其中芳基、环烷基、杂芳基或杂环烷基，无论单独存在或作为取代基的部分，被一个或多个独立选自卤素、羟基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、卤代 C_{1-4} 烷基、卤代 C_{1-4} 烷氧基、氰基、硝基、氨基、 C_{1-4} 烷基氨基、二(C_{1-4} 烷基)氨基、 $-NR^C-C(O)-C_{1-4}$ 烷基、 $NR^C-C(O)-$ (卤代 C_{1-4} 烷基)、 $-C(O)O-C_{1-4}$ 烷基、 $-S(O)_{0-2}-C_{1-4}$ 烷基、 $-SO_2-NR^C R^D$ 、三甲基-甲硅烷基和叔丁基-二甲基-甲硅烷氧基的取代基任选取代；其中每一个 R^C 和 R^D 各自独立选自氢或 C_{1-4} 烷基。

[0063] 作为本发明例证的是包含药学上可接受的载体与任何在此描述的化合物的药用组合物。本发明的例证是通过混合任何在此描述的化合物与药学上可接受的载体制备的药用组合物。举例说明本发明的是用于制备药用组合物的方法，方法包括混合任何在此描述的化合物与药学上可接受的载体。

[0064] 举例说明本发明的是治疗通过雄激素受体介导的疾病和病症的方法，方法包括给予有需要的患者治疗有效量的任何在此描述的化合物或药用组合物。

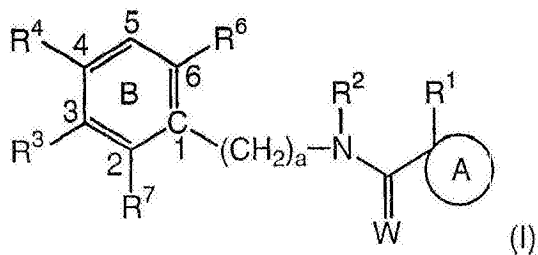
[0065] 本发明的实例是用于治疗选自前列腺癌、良性前列腺增生、多毛症的雄激素受体介导的疾病和用于男性避孕的方法，方法包括给予有需要的患者有效量的任何在此描述的

化合物或药用组合物。

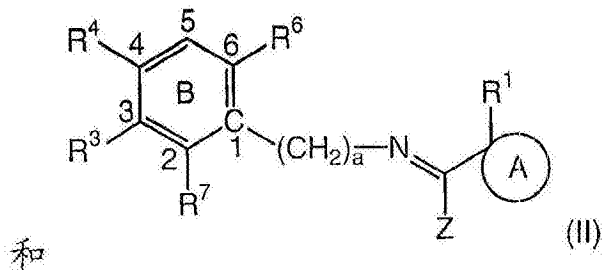
[0066] 本发明另一个实例是任何在此描述的化合物在制备用于在有需要的患者治疗以下疾病的药物中的用途：(a) 前列腺癌，(b) 良性前列腺增生，(c) 多毛症，(d) 脱发，(e) 神经性厌食症，(f) 乳腺癌，(g) 痤疮，(h) AIDS，(i) 恶病质，用于 (j) 男性避孕或用于 (k) 男性性功能增强。

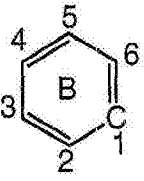
[0067] 发明详述

[0068] 本发明涉及以下式 (I) 化合物和式 (II) 化合物



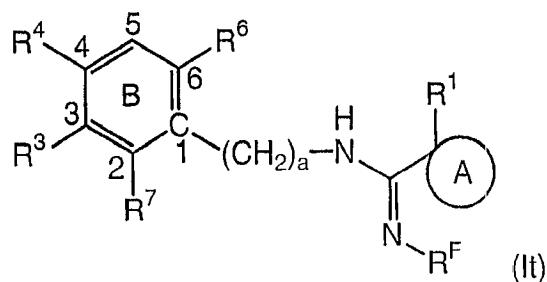
[0069]



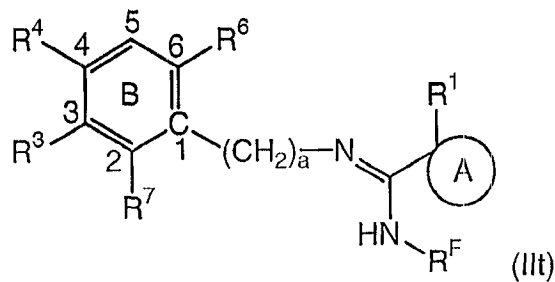
[0070] 其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^6 、 R^7 、W、Z、a、 和  如在此定义的那样，用作选择

性雄激素受体调节剂用于治疗前列腺癌、良性前列腺增生 (BPH)、多毛症、脱发、神经性厌食症、乳腺癌、痤疮、AIDS、恶病质，用作男性避孕药和/或用作男性性功能增强剂。

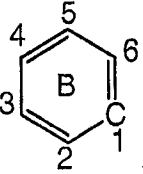
[0071] 本发明另外涉及包含式 (It) 化合物与式 (IIIt) 化合物的互变异构体混合物



[0072]



和

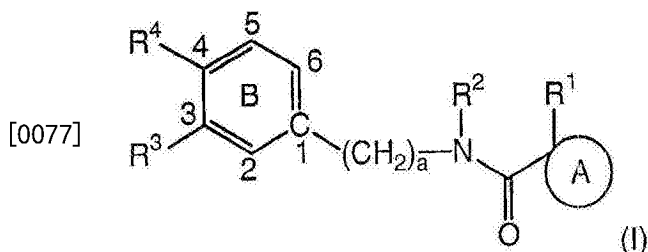
[0073] 其中 R^1 、 R^3 、 R^4 、 R^6 、 R^7 、 R^F 、 a 、和如在此定义的那样,用作选择性雄激素受体调节剂用于治疗前列腺癌、良性前列腺增生(BPH)、多毛症、脱发、神经性厌食症、乳腺癌、痤疮、AIDS、恶病质,用作男性避孕药和/或用作男性性功能增强剂。

素受体调节剂用于治疗前列腺癌、良性前列腺增生(BPH)、多毛症、脱发、神经性厌食症、乳腺癌、痤疮、AIDS、恶病质,用作男性避孕药和/或用作男性性功能增强剂。

[0074] 本领域技术人员应该认识到一些变量(例如 R^1 、 R^2 、 R^3 、 a 等)出现在式(I)化合物和式(II)化合物中。本领域技术人员应该进一步认识到其中对于式(I)化合物的给定变量选择具体的取代基,所述选择不打算限制式(II)化合物所述变量的范围。类似地,对于式(II)化合物的给定变量选择的具体取代基不打算限制式(I)化合物所述变量的范围。

[0075] 本领域技术人员应该认识到当在式(I)化合物中 R^2 为氢和W为 NR^F 并且在式(II)化合物中Z为 NHR^F 时,那么相应的式(I)化合物与相应的式(II)化合物为互变异构体。本领域技术人员应该进一步认识到在溶液中互变异构体可作为变化比例的混合物存在,这取决于溶剂的性质。当作为固体分离时,仅分离到一种互变异构体,尽管所分离的互变异构体没有对本申请的化合物进行确定。

[0076] 在一个实施方案中,本发明涉及以下式(I)的化合物及其药学上可接受的盐

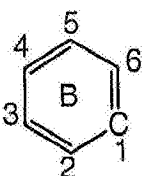


[0078] 其中

[0079] R^1 选自 C_{1-4} 烷基和卤代 C_{1-4} 烷基;

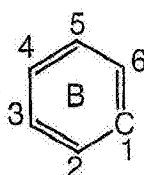
[0080] R^2 选自氢、 C_{1-4} 烷基和 $-C(O)O-C_{1-4}$ 烷基;

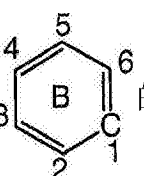
[0081] a 为0-1的整数;

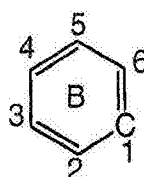
[0082]  选自苯基、吡啶基、吡嗪基、嘧啶基和哒嗪基；

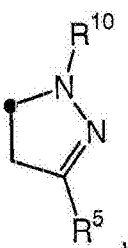
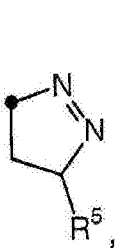
[0083] R^3 不存在或选自氢、卤素、 C_{1-4} 烷基、卤代 C_{1-4} 烷基、氰基、硝基、氨基、 C_{1-4} 烷基氨基、二(C_{1-4} 烷基)氨基、 $-O-C_{1-4}$ 烷基、 $-S(O)_{0-2}-C_{1-4}$ 烷基、 $-NR^A-C(O)-C_{1-4}$ 烷基、苄基、 $-O-$ 苯基、 $-C(O)-$ 苯基和 $-S(O)_{0-2}-$ 苯基；其中 R^A 选自氢或 C_{1-4} 烷基；

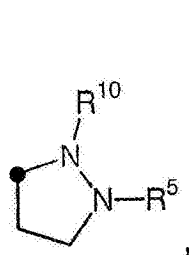
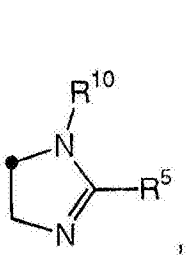
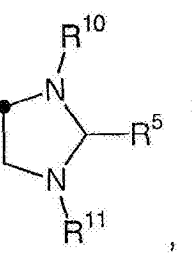
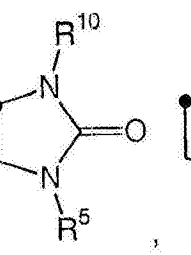
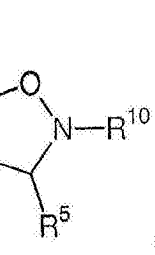
[0084] R^4 不存在或选自氢、卤素、 C_{1-4} 烷基、卤代 C_{1-4} 烷基、氰基、硝基、氨基、 C_{1-4} 烷基氨基、二(C_{1-4} 烷基)氨基、 $-O-C_{1-4}$ 烷基、 $-S(O)_{0-2}-C_{1-4}$ 烷基、 $-NR^B-C(O)-C_{1-4}$ 烷基、苄基、 $-O-$ 苯基、 $-C(O)-$ 苯基和 $-S(O)_{0-2}-$ 苯基；其中 R^B 选自氢或 C_{1-4} 烷基；

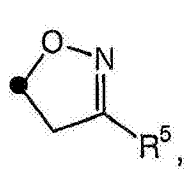
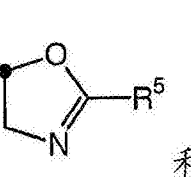
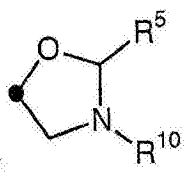
[0085] 条件是当  为苯基时，那么 R^3 或 R^4 中至少一个不为氢；

[0086] 进一步条件是当在  的3-位存在氮原子时， R^3 不存在；进一步条件是当在

 的4-位存在氮原子时， R^4 不存在；

[0087] (A) 选自 , ,

, , , , ,

,  和  ;

其中 R^{10} 和 R^{11} 每一个独立选自氢、 C_{1-4} 烷基或

苄基；

[0088] R^5 选自氢、羧基、烷基、卤代 C_{1-4} 烷基、羟基取代的 C_{1-4} 烷基、环烷基、芳基、芳烷基、

杂芳基、杂芳基-烷基-、杂环烷基、杂环烷基-烷基-、-C(O)-烷基、-C(O)-(卤代C₁₋₄烷基)、-C(O)O-C₁₋₄烷基、-C(O)O-芳基、-C₁₋₄烷基-S(O)₀₋₂-C₁₋₄烷基、叔丁基-二甲基-甲硅烷基和三甲基甲硅烷基；

[0089] 其中芳基、环烷基、杂芳基或杂环烷基，无论单独存在或作为取代基的部分，被一个或多个独立选自卤素、羟基、C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基、卤代C₁₋₄烷基、卤代C₁₋₄烷氧基、氰基、硝基、氨基、C₁₋₄烷基氨基、二(C₁₋₄烷基)氨基、-NR^C-C(O)-C₁₋₄烷基、NR^C-C(O)-(卤代C₁₋₄烷基)、-C(O)O-C₁₋₄烷基、-S(O)₀₋₂-C₁₋₄烷基、-SO₂-NR^CR^D、三甲基-甲硅烷基和叔丁基-二甲基-甲硅烷氧基的取代基任选取代；其中每一个R^C和R^D各自独立选自氢或C₁₋₄烷基。

[0090] 在本发明一个实施方案中，W选自O、S和NR^F；其中R^F选自氢、羟基、C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基、氰基和-SO₂-C₁₋₄烷基。在本发明另一个实施方案中，W选自O、S和NR^F；其中R^F选自氢、羟基、C₁₋₄烷基、C₁₋₂烷氧基、氰基和-SO₂-C₁₋₂烷基。在本发明另一个实施方案中，W选自O、S和NR^F；其中R^F选自氢、羟基、甲基、乙基、甲氧基、氰基和-SO₂-甲基。在本发明另一个实施方案中，W选自O、S和NR^F；其中R^F选自氢、甲基、乙基、甲氧基、氰基和-SO₂-甲基。

[0091] 在本发明一个实施方案中，W选自O、NH、N(OH)、N(乙基)和N(甲氧基)。在本发明另一个实施方案中，W选自O和N(乙基)。

[0092] 在本发明一个实施方案中，W选自O和S。优选地W为O。在本发明另一个实施方案中，W选自O和NR^F。在本发明另一个实施方案中，W为NR^F。优选地，W为NR^F和R^F选自氢、羟基、氰基、C₁₋₄烷基和-SO₂-C₁₋₄烷基。更优选地，W为NR^F和R^F选自氢、羟基、氰基、甲基、乙基和-SO₂-甲基。

[0093] 在本发明一个实施方案中，Z选自-O-甲基、-O-乙基、-S-乙基、-NH₂、-NH(OH)、-NH-乙基、-N(乙基)₂和-NH(OCH₃)。

[0094] 在本发明一个实施方案中，R^E选自氢和C₁₋₄烷基。在本发明另一个实施方案中，R^E选自C₁₋₄烷基。在本发明另一个实施方案中，R^E选自甲基和乙基。

[0095] 在本发明一个实施方案中，每一个R^F独立选自氢、羟基、氰基、C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基和-SO₂-C₁₋₄烷基。在本发明另一个实施方案中，每一个R^F独立选自氢、羟基、氰基、C₁₋₄烷基、C₁₋₂烷氧基和-SO₂-C₁₋₂烷基。在本发明另一个实施方案中，R^F独立选自氢、羟基、氰基、甲基、乙基、甲氧基和-SO₂-甲基。

[0096] 在本发明一个实施方案中，两个R^F基团与它们连接的氮原子一起形成5-6元饱和杂环结构。在本发明另一个实施方案中，两个R^F基团与它们连接的氮原子一起形成1-吡咯烷基或者1-哌啶基。在本发明另一个实施方案中，两个R^F基团与它们连接的氮原子一起形成1-吡咯烷基。

[0097] 在本发明一个实施方案中，R¹选自C₁₋₄烷基和卤代C₁₋₄烷基。在本发明另一个实施方案中，R¹选自C₁₋₄烷基和卤代C₁₋₂烷基。在本发明另一个实施方案中，R¹选自甲基、(S)-甲基、(R)-甲基、乙基、正丙基和三氟甲基。在本发明另一个实施方案中，R¹选自甲基、(R)-甲基、(S)-甲基、乙基和三氟甲基。

[0098] 在本发明一个实施方案中，R¹选自C₁₋₂烷基和卤代C₁₋₂烷基。在本发明另一个实施方案中，R¹选自C₁₋₂烷基。在本发明另一个实施方案中，R¹选自甲基、(R)-甲基和(S)-甲基。在本发明另一个实施方案中，R¹选自甲基和(S)-甲基。

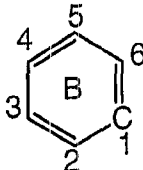
[0099] 在本发明一个实施方案中，R¹选自C₁₋₂烷基和卤代C₁₋₂烷基。在本发明另一个实施

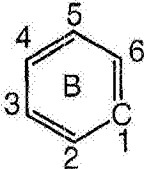
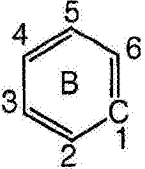
方案中, R^1 选自 C_{1-4} 烷基。在本发明另一个实施方案中, R^1 选自甲基、乙基和正丙基。优选地, R^1 选自甲基、乙基和正丙基。更优选地, R^1 选自甲基、(R)-甲基、(S)-甲基和乙基。仍然更优选地, R^1 为甲基。

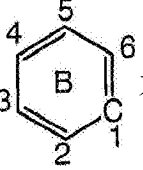
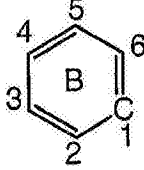
[0100] 在本发明一个实施方案中, R^2 选自氢和 C_{1-4} 烷基。在本发明另一个实施方案中, R^2 选自氢和甲基。优选地, R^2 为氢。

[0101] 在本发明一个实施方案中, R^2 选自氢、 C_{1-4} 烷基、卤代 C_{1-4} 烷基和 $-C(O)-($ 卤代 C_{1-4} 烷基)。在本发明另一个实施方案中, R^2 选自氢、 C_{1-4} 烷基、卤代 C_{1-2} 烷基和 $-C(O)-($ 卤代 C_{1-2} 烷基)。在本发明另一个实施方案中, R^2 选自氢、甲基、三氟乙基和 $-C(O)-CF_3$ 。

[0102] 在本发明一个实施方案中, a 为 1。在本发明另一个实施方案中, a 为 0。

[0103] 在本发明一个实施方案中,  选自苯基和吡啶基。在另一个实施方案中,

 选自苯基、3-吡啶基和 4-吡啶基。优选地,  为苯基。在本发明另一个实

施方案中,  为吡啶基。在本发明的又一个实施方案中,  选自 3-吡啶基和 4-吡啶基。

[0104] 在本发明一个实施方案中, R^3 不存在或选自氢、卤素、卤代 C_{1-4} 烷基、氰基、硝基、苄基、-O-苯基、 $-C(O)-$ 苯基、 $-S(O)_{0-2}-C_{1-4}$ 烷基和 $-S(O)_{0-2}-$ 苯基。在本发明另一个实施方案中, R^3 不存在或选自氢、卤素、卤代 C_{1-4} 烷基和氰基。优选地, R^3 不存在或选自氢、氯、三氟甲基和氰基。

[0105] 在本发明一个实施方案中, R^3 选自氢、卤素、卤代 C_{1-4} 烷基和氰基。在本发明另一个实施方案中, R^3 选自氢、氯、三氟甲基和氰基。优选地, R^3 选自氢和三氟甲基。更优选地, R^3 为三氟甲基。

[0106] 在本发明一个实施方案中, R^3 不存在或为氢。

[0107] 在本发明一个实施方案中, R^3 不存在或选自氢、卤素和卤代 C_{1-2} 烷基。在本发明另一个实施方案中, R^3 为卤代 C_{1-2} 烷基。在本发明另一个实施方案中, R^3 为三氟甲基。

[0108] 在本发明一个实施方案中, R^4 选自氢、卤素、卤代 C_{1-4} 烷基、氰基、硝基、苄基、-O-苯基、 $-C(O)-$ 苯基、 $-S(O)_{0-2}-C_{1-4}$ 烷基和 $-S(O)_{0-2}-$ 苯基。在本发明另一个实施方案中, R^4 不存在或选自卤素、氰基、硝基、苄基、-O-苯基、 $-C(O)-$ 苯基、 $-S(O)_{0-2}-C_{1-4}$ 烷基和 $-S(O)_{0-2}-$ 苯基。优选地, R^4 不存在或选自氯、溴、氰基、硝基、苄基、-O-苯基、 $-S-$ 苯基、 $-C(O)-$ 苯基、 $-SO_2-$ 甲基和 $-SO_2-$ 苯基。

[0109] 在本发明一个实施方案中, R^4 选自氯、溴、氰基、硝基、苄基、-O-苯基、 $-S-$ 苯基、 $-C(O)-$ 苯基、 $-SO_2-$ 甲基和 $-SO_2-$ 苯基。在本发明另一个实施方案中, R^4 选自卤素、氰基、硝基、苄

基、-O-苯基、-C(O)-苯基、-S(O)₀₋₂-C₁₋₄烷基和-S(O)₀₋₂-苯基。优选地，R⁴选自溴、氰基、硝基和-SO₂-苯基。更优选地，R⁴选自氯、氰基和硝基。

[0110] 在本发明一个实施方案中，R⁴不存在或选自氰基和卤素。在本发明另一个实施方案中，R⁴不存在或选自氰基和氯。

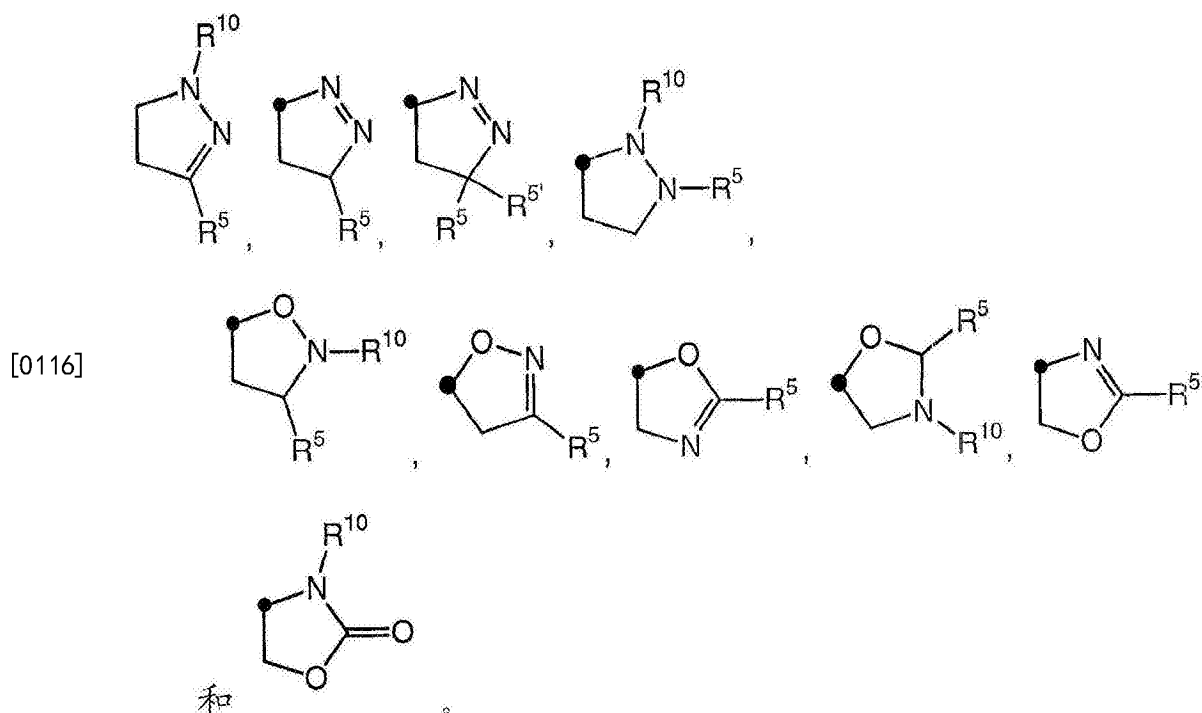
[0111] 在本发明一个实施方案中，R⁴不存在或选自氰基、卤素、卤代C₁₋₂烷基和氰基。在本发明另一个实施方案中，R⁴为氰基。

[0112] 在本发明一个实施方案中，R⁶和R⁷各自独立地不存在或选自氢、卤素、C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基、氰基、-C(O)O-C₁₋₄烷基和-S(O)₀₋₂-C₁₋₄烷基。在本发明另一个实施方案中，R⁶和R⁷各自独立地不存在或选自氢、卤素、C₁₋₂烷基、C₁₋₂烷氧基、氰基、-C(O)O-C₁₋₂烷基、-S-C₁₋₄烷基和-SO₂-C₁₋₄烷基。在本发明另一个实施方案中，R⁶和R⁷各自独立地不存在或选自氢、卤素、C₁₋₄烷基和卤代C₁₋₂烷基。

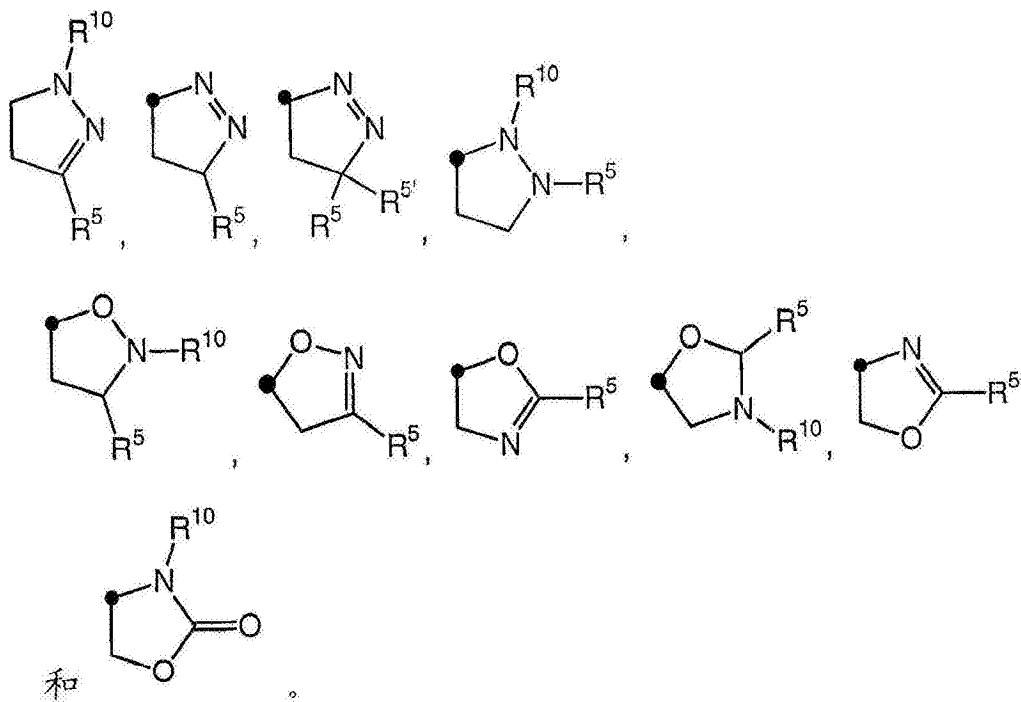
[0113] 在本发明一个实施方案中，R⁶选自氢、氯、碘、乙基、甲氧基、氰基、-C(O)O-甲基、-S-乙基、-S-叔丁基和-SO₂-乙基。在本发明另一个实施方案中，R⁶选自氢、碘、氯和-S-乙基。在本发明另一个实施方案中，R⁶选自氢、氯、乙基和-SO₂-乙基。在本发明另一个实施方案中，R⁶为氢。

[0114] 在本发明一个实施方案中，R⁷选自氢、氯和乙基。在本发明另一个实施方案中，R⁷选自氢和乙基。在本发明另一个实施方案中，R⁷为氢。

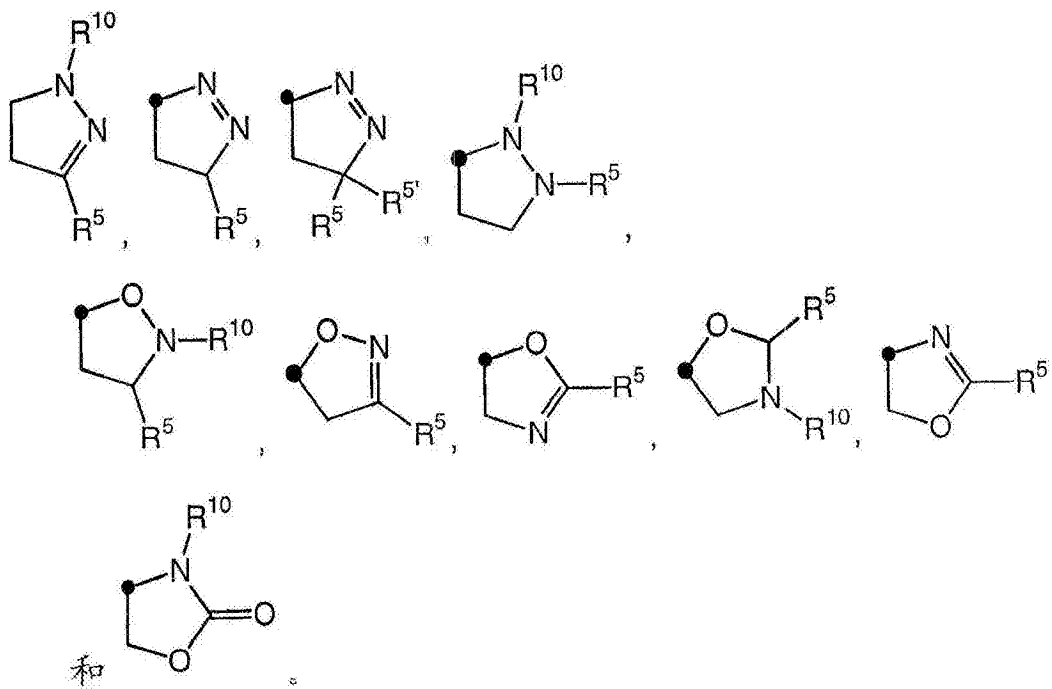
[0115] 在本发明一个实施方案中， 选自



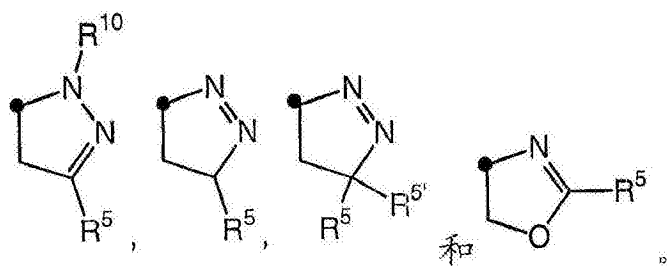
[0117] 在本发明另一个实施方案中， 选自

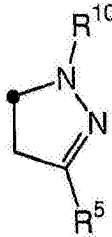
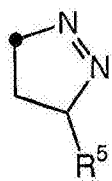


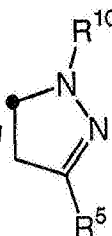
[0118] 在本发明另一个实施方案中，(A)选自



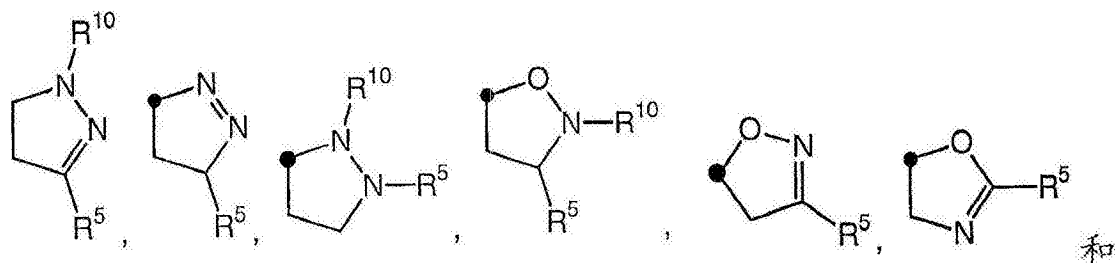
[0119] 在本发明另一个实施方案中，(A)选自

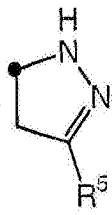
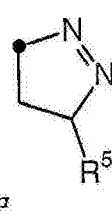


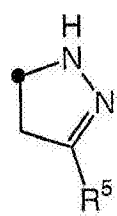
[0120] 在本发明另一个实施方案中, (A) 选自  和  在本发明另一

个实施方案中, (A) 为 。

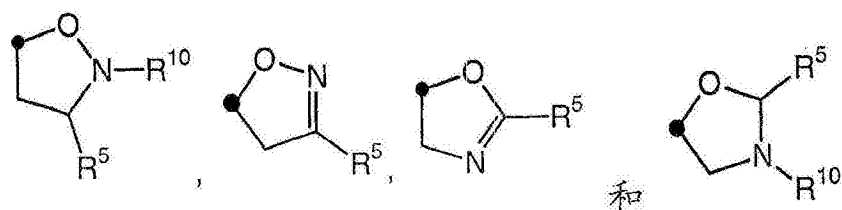
[0121] 在本发明一个实施方案中, (A) 选自



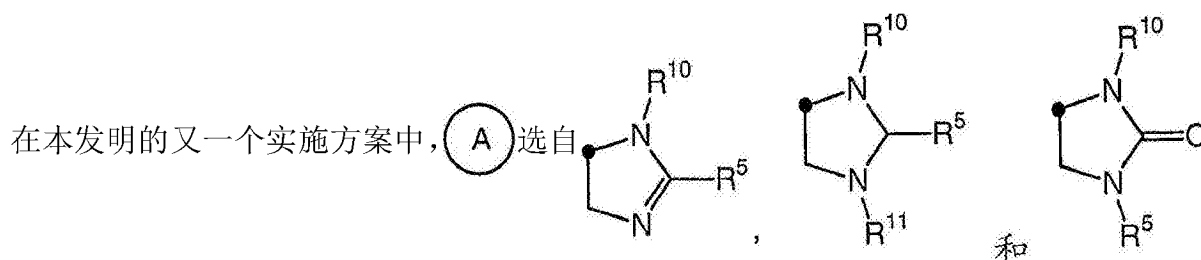
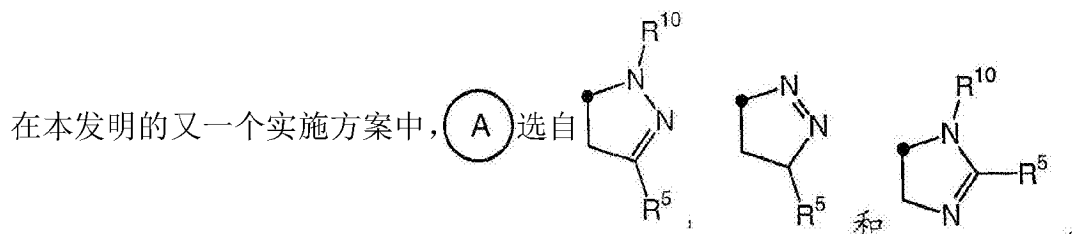
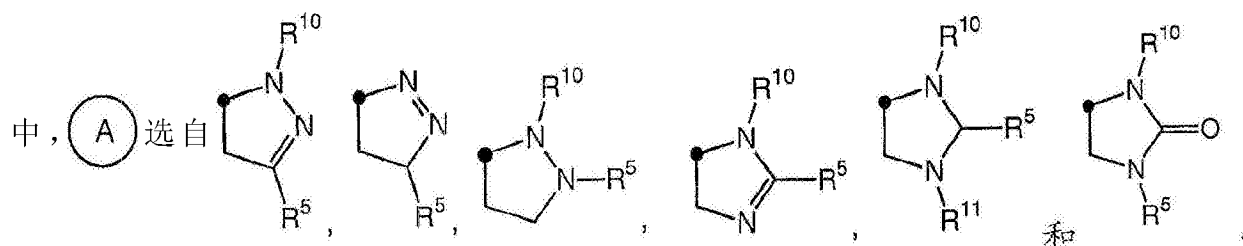
在本发明一个实施方案中, (A) 选自  和  优选地, (A) 为



[0122] 在本发明一个实施方案中, (A) 选自



在本发明另一个实施方案



[0123] 在本发明一个实施方案中, R^5 选自卤素和 C_{1-2} 烷基。在本发明另一个实施方案中, R^5 选自卤素和 C_{1-4} 烷基。在本发明另一个实施方案中, R^5 选自卤素和 C_{1-2} 烷基。在另一个实施方案中, R^5 选自氯、溴、碘、甲基和乙基。优选地, R^5 为氯或甲基, 更优选地, R^5 为氯。

[0124] 在本发明一个实施方案中, R^{10} 和 R^{11} 各自独立选自氢、甲基和苄基。优选地, R^{10} 和 R^{11} 各自独立选自氢和甲基。

[0125] 在本发明一个实施方案中, R^{10} 选自氢、 C_{1-4} 烷基、苄基或 $-C(O)-CF_3$ 。在本发明另一个实施方案中, R^{10} 选自氢、 C_{1-4} 烷基、苄基和 $-C(O)-CF_3$ 。在本发明另一个实施方案中, R^{10} 选自氢、 C_{1-2} 烷基和苄基。在本发明另一个实施方案中, R^{10} 选自氢、甲基和苄基。在本发明另一个实施方案中, R^{10} 选自氢和 C_{1-4} 烷基。在本发明另一个实施方案中, R^{10} 选自氢、甲基和乙基。在本发明另一个实施方案中, R^{10} 选自氢和乙基。在本发明另一个实施方案中, R^{10} 选自氢和甲基。优选地, R^{10} 为氢。

[0126] 在本发明一个实施方案中, R^5 选自氢、羧基、烷基、卤代 C_{1-4} 烷基、羟基取代的 C_{1-4} 烷基、环烷基、芳基、芳烷基、杂芳基、杂环烷基、 $-C(O)-C_{1-4}$ 烷基、 $-C(O)-(\text{卤代 } C_{1-4} \text{ 烷基})$ 、 $-C(O)O-C_{1-4}$ 烷基、 $-C(O)O-$ 芳基、 $-C_{1-4}$ 烷基- $S(O)_{0-2}-C_{1-4}$ 烷基、叔丁基-二甲基-甲硅烷基和三甲基甲硅烷基;

[0127] 其中芳基、杂芳基或杂环烷基, 无论单独存在或作为取代基的部分, 被一个或更多个独立选自卤素、羟基、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、卤代 C_{1-4} 烷基、氰基、硝基、 $-NR^C-C(O)-C_{1-4}$ 烷基、 $NR^C-C(O)-(\text{卤代 } C_{1-4} \text{ 烷基})$ 、 $-C(O)O-C_{1-4}$ 烷基、三甲基甲硅烷基和叔丁基-二甲基-甲硅烷基氧基的取代基任取代; 其中 R^C 和 R^D 每一个独立选自氢或 C_{1-4} 烷基。

[0128] 在本发明另一个实施方案中, R^5 选自氢、羧基、 C_{1-4} 烷基、卤代 C_{1-4} 烷基、 $-C_{1-4}$ 烷基- OH 、环烷基、芳基、芳烷基、杂芳基、杂环烷基、 $-C_{1-4}$ 烷基- $S-C_{1-4}$ 烷基、 $-C(O)O-C_{1-4}$ 烷基、 $-C(O)-(\text{卤代 } C_{1-4} \text{ 烷基})$ 和三甲基甲硅烷基;

[0129] 其中芳基, 无论单独存在或作为取代基的部分, 被一个或更多个独立选自羟基、卤

素、 C_{1-4} 烷基、 $-O-C_{1-4}$ 烷基、 $-C(O)O-C_{1-4}$ 烷基、 $-NH-C(O)-C_{1-4}$ 烷基、 $-NH-C(O)-$ (卤代 C_{1-4} 烷基)或叔丁基-二甲基-甲硅烷氧基的取代基任选取代。

[0130] 在本发明另一个实施方案中, R^5 选自氢、羧基、甲基、乙基、正丙基、异丙基、异丁基、叔丁基、三氟甲基、2,2,2-三氟-乙基、1,1,2,2,2-五氟-乙基、羟基-甲基、2-羟基-苯基、4-氟苯基、3,4-二氟苯基、2,3,4,5,6-五氟苯基、4-乙基苯基、4-甲氧基-苯基、2-羟基-3-氟-苯基、2-氟-3-羟基苯基、3-甲基-4-氟-苯基、环戊基、环己基、4-甲氧基-羰基-苯基、3-甲基-羰基-氨基-苯基、4-甲基-羰基-氨基-苯基、4-(三氟甲基-羰基-氨基)-苯基、2-(叔丁基-二甲基-甲硅烷氧基)-3-氟-苯基、叔丁基-二甲基-甲硅烷氧基-苯基、4-甲基-羰基-氨基-苄基、4-甲基-羰基-氨基-苯基、2-呋喃基、2-噻吩基、3-吡啶基、2-四氢呋喃基、甲硫基-乙基、乙硫基-乙基、乙氧基-羰基、叔丁氧基-羰基、三氟甲基-羰基和三甲基甲硅烷基。

[0131] 优选地, R^5 选自氢、羧基、甲基、乙基、正丙基、异丙基、异丁基、叔丁基、三氟甲基、2,2,2-三氟-乙基、1,1,2,2,2-五氟-乙基、羟基-甲基、2-羟基-苯基、4-氟苯基、3,4-二氟苯基、2,3,4,5,6-五氟苯基、4-乙基苯基、4-甲氧基-苯基、2-羟基-3-氟-苯基、2-氟-3-羟基-苯基、3-甲基-4-氟-苯基、环戊基、环己基、4-甲氧基-羰基-苯基、3-甲基-羰基-氨基-苯基、4-甲基-羰基-氨基-苯基、4-(三氟甲基-羰基-氨基)-苯基、2-(叔丁基-二甲基-甲硅烷氧基)-3-氟-苯基、叔丁基-二甲基-甲硅烷氧基-苯基、4-甲基-羰基-氨基-苄基、2-呋喃基、2-噻吩基、3-吡啶基、2-四氢呋喃基、甲硫基-乙基、乙硫基-乙基、乙氧基-羰基、叔丁氧基-羰基、三氟甲基-羰基和三甲基甲硅烷基。

[0132] 在本发明一个实施方案中, R^5 选自卤代 C_{1-2} 烷基。在本发明另一个实施方案中, R^5 为三氟甲基。在本发明另一个实施方案中, R^5 选自卤代 C_{1-4} 烷基和芳基;其中芳基被1-2个卤素任选取代。优选地, R^5 选自三氟甲基和4-氟苯基。

[0133] 在本发明一个实施方案中, R^5 选自甲基、三氟甲基、1,1,2,2,2-五氟-乙基、 $-C(O)O$ -乙基、4-甲基-羰基-氨基-苯基、4-三氟甲基-羰基-氨基-苯基和4-甲基-羰基-氨基-苄基。在本发明另一个实施方案中, R^5 选自氢、正丙基、异丙基、三氟甲基、4-氟苯基、3,4-二氟苯基、2,3,4,5,6-五氟苯基、4-甲氧基苯基、4-乙基苯基、环己基、2-呋喃基和2-噻吩基。

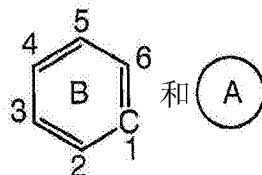
[0134] 本发明的一个实施方案为选自以下的式(I)化合物:3-甲基-5-三氟甲基-3,4-二氢-2H-吡唑-3-羧酸(4-氰基-3-三氟甲基-苯基)-酰胺;3-乙基-5-三氟甲基-3,4-二氢-2H-吡唑-3-羧酸(4-氰基-3-三氟甲基-苯基)-酰胺;5-(4-乙酰氨基-苯基)-3-甲基-3,4-二氢-2H-吡唑-3-羧酸(4-氰基-3-三氟甲基-苯基)-酰胺;5-(4-乙酰氨基-苯基)-3-甲基-3,4-二氢-2H-吡唑-3-羧酸(4-硝基-3-三氟甲基-苯基)-酰胺;3-甲基-5-[4-(2,2,2-三氟-乙酰氨基)-苯基]-3,4-二氢-2H-吡唑-3-羧酸(4-硝基-3-三氟甲基-苯基)-酰胺及其药学上可接受的盐。

[0135] 在本发明的一个实施方案中,式(I)化合物或式(II)化合物上的 R^1 基团以(R)立体构型存在。在本发明的另一个实施方案中,式(I)化合物或式(II)化合物上的 R^1 基团以(S)立体构型存在。

[0136] 本发明的另一个实施方案为选自下表1-4中列出的代表性化合物的任何单一化合物或化合物的子集。

[0137] 本发明另外的实施方案包括其中对一种或更多种在此定义的变

[0138] 量选择的取代基 (即 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^6 、 R^7 、W、Z、a、



和 (A)) 被独立选择为

选自如在此定义的全部表格的任何单个取代基或取代基的任何子集的那些化合物。

[0139] 本发明代表性化合物为如在以下表1-9中列出的化合物。除非另外指明,其中在所列出化合物上存在立体生成 (stereogenic) 中心,化合物被制备为立体-构型的混合物。当存在立体生成中心时,(S) 和 (R) 标示打算表示中心准确的立体-构型已经被测定。

[0140] 表1:式(I)的代表性化合物

ID	R^1	R^3	R^4	R^{10}	R^5
1	甲基	三氟甲基	氰基	H	4-氟-苯基
2	甲基	三氟甲基	氰基	H	3,4-二氟-苯基
3	甲基	三氟甲基	氰基	H	4-乙基-苯基
4	甲基	三氟甲基	氰基	H	2-呋喃基
5	甲基	三氟甲基	氰基	苄基	4-氟-苯基
6	甲基	三氟甲基	硝基	H	H

[0141]

[0142]

7	甲基	三氟甲基	硝基	H	4-氟-苯基
8	甲基	三氟甲基	氟基	H	三氟甲基
9	甲基	三氟甲基	氟基	H	2,3,4,5,6-五氟-苯基
10	甲基	三氟甲基	氟基	H	4-甲氧基-苯基
11	甲基	三氟甲基	氟基	H	异丁基
12	甲基	三氟甲基	氟基	H	2-氟-3-羟基-苯基
13	甲基	三氟甲基	氯	H	4-氟-苯基
14	甲基	三氟甲基	氟基	H	正丙基
15	甲基	三氟甲基	氟基	H	乙基
16	甲基	H	苯基-羰基	H	H
17	甲基	H	苯基-羰基	H	三氟甲基
18	甲基	H	苄基	H	三氟甲基
19	甲基	H	苯氧基-	H	三氟甲基
20	甲基	H	氟基	H	三氟甲基
21	甲基	H	氟基	H	H
23	甲基	三氟甲基	氯	H	三氟甲基
24	甲基	氯	氯	H	三氟甲基
25	甲基	三氟甲基	氟基	H	环己基
28	甲基	H	苯硫基-	H	三氟甲基
30	乙基	三氟甲基	氟基	H	三氟甲基
32	甲基	H	苯基-磺酰基	H	三氟甲基
33	甲基	三氟甲基	氟基	H	4-甲基-羰基-氨基-苯基
34	甲基	三氟甲基	硝基	H	4-甲基-羰基-氨基-苯基
35	(S)-甲基	三氟甲基	氟基	H	三氟甲基
36	(R)-甲基	三氟甲基	氟基	H	三氟甲基
37	甲基	三氟甲基	硝基	H	4-(三氟-甲基-羰基-氨基)- 苯基
38	甲基	氟基	氟基	H	4-甲基-羰基-氨基-苯基
39	甲基	三氟甲基	氟基	甲基	4-甲基-羰基-氨基-苯基
40	甲基	三氟甲基	硝基	甲基	4-甲基-羰基-氨基-苯基
41	甲基	三氟甲基	氟基	H	3-甲基-羰基-氨基-苯基
42	甲基	三氟甲基	氟基	H	异丙基

[0143]

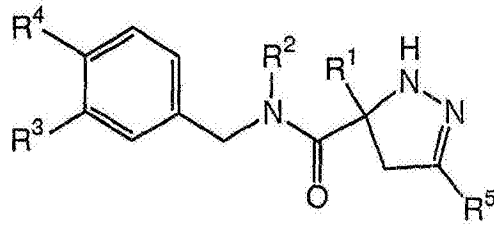
43	甲基	三氟甲基	氟基	H	4-甲基-羰基-氨基-苄基
44	甲基	三氟甲基	氟	H	4-甲基-羰基-氨基-苯基
45	甲基	三氟甲基	氟基	H	4-甲氧基-羰基-苯基
46	甲基	三氟甲基	氟	H	4-(三氟-甲基-羰基-氨基)- 苯基
47	甲基	三氟甲基	氟基	H	H
48	甲基	氟	氟	H	H
49	甲基	三氟甲基	氟基	H	2-噻吩基
52	甲基	三氟甲基	氟基	H	2-四氢-呋喃基
56	甲基	三氟甲基	氟基	H	3-甲基-4-氟-苯基
57	甲基	三氟甲基	硝基	H	三甲基-甲硅烷基
73	正丙基	三氟甲基	氟基	H	三氟甲基
74	甲基	三氟甲基	硝基	H	三氟甲基
75	甲基	三氟甲基	氟基	H	2,2,2-三氟-乙基
76	甲基	三氟甲基	氟基	H	2-羟基-苯基
77	甲基	三氟甲基	氟基	H	3-吡啶基
78	甲基	三氟甲基	氟基	H	环戊基
79	甲基	三氟甲基	氟基	H	甲硫基-乙基-
81	(S)-乙基	三氟甲基	氟基	H	三氟甲基
82	(R)-乙基	三氟甲基	氟基	H	三氟甲基
83	甲基	三氟甲基	硝基	H	乙氧基-羰基-
84	甲基	三氟甲基	氟基	H	乙氧基-羰基-
85	甲基	三氟甲基	溴	H	乙氧基-羰基-
86	甲基	三氟甲基	氟基	H	叔丁基
87	甲基	三氟甲基	氟基	H	乙硫基-乙基-
89	甲基	三氟甲基	硝基	H	叔丁基
90	甲基	三氟甲基	氟基	H	叔丁氧基-羰基-
91	甲基	三氟甲基	氟基	H	羧基
92	甲基	三氟甲基	氟基	H	羟基-甲基-
96	甲基	三氟甲基	氟基	H	2-(叔丁基-二甲基-甲硅烷 氧基)-3-氟-苯基
97	甲基	三氟甲基	氟基	H	2-羟基-3-氟-苯基

[0144]

99	甲基	三氟甲基	氟基	H	1,1,2,2,2-五氟-乙基
100	甲基	三氟甲基	硝基	H	1,1,2,2,2-五氟-乙基
112	三氟甲基	三氟甲基	氟基	H	三氟甲基
113	三氟甲基	三氟甲基	氟基	H	乙氧基-羰基-
116	三氟甲基	三氟甲基	氟基	H	甲基
119	甲基	三氟甲基	溴	H	三氟甲基
120	甲基	三氟甲基	氟基	乙基	三氟甲基
122	(S)-甲基	三氟甲基	氟基	乙基	三氟甲基
123	甲基	三氟甲基	氟基	甲基	三氟甲基
125	(R)-甲基	三氟甲基	氟基	乙基	三氟甲基
131	甲基	三氟甲基	氟基	三氟 甲基- 羰基	三氟甲基
135	甲基	三氟甲基	氟基	乙基	4-甲基-羰基-氨基-苯基
146	甲基	三氟甲基	氟基	乙基	甲基

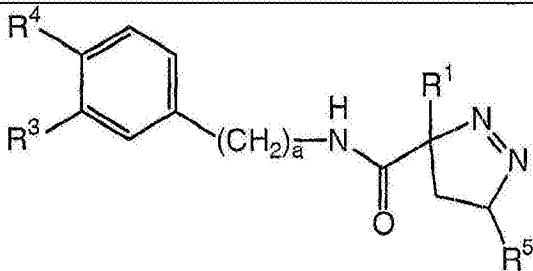
[0145] 表2:式(I)的代表性化合物

[0146]

					
ID	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵
22	甲基	H	H	苯氧基	H
26	甲基	H	H	甲基-磺酰基-	H
27	甲基	H	H	甲基-磺酰基-	三氟甲基
29	甲基	H	H	氟	三氟甲基
115	甲基	三氟甲基 -羰基-	三氟-甲基	氟基	三氟甲基
133	甲基	甲基	三氟-甲基	氟基	三氟甲基

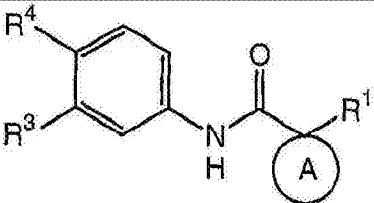
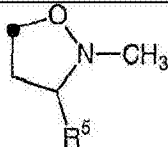
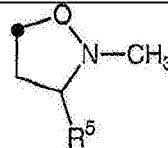
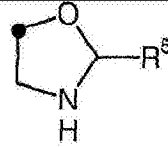
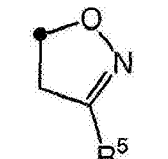
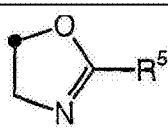
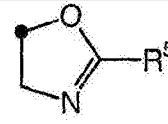
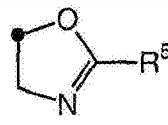
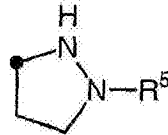
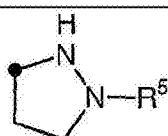
[0147] 表3:式(I)的代表性化合物

[0148]

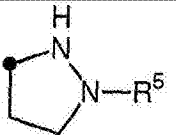
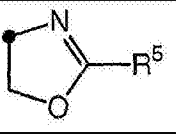
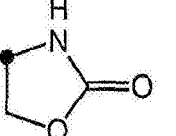
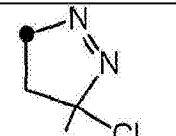
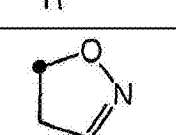
					
ID	R¹	a	R³	R⁴	R⁵
51	甲基	0	三氟甲基	氰基	三甲基-甲硅烷基
53	甲基	0	三氟甲基	氰基	3,4-二氟苯基
54	甲基	0	三氟甲基	氰基	2-叔丁基-二甲基 甲硅烷氧基-苯基
55	甲基	0	三氟甲基	氰基	2-羟基-苯基
58	甲基	0	三氟甲基	氰基	乙基
59	甲基	0	三氟甲基	氰基	甲硫基-乙基
60	甲基	0	三氟甲基	氰基	甲基
61	甲基	0	三氟甲基	氰基	异丁基
62	甲基	0	三氟甲基	氰基	正丙基
63	甲基	0	H	苯基-羰基	三甲基-甲硅烷基
64	甲基	0	三氟甲基	氰基	4-氟-苯基
65	甲基	0	H	氰基	三甲基-甲硅烷基
66	甲基	1	H	苯氧基-	三甲基-甲硅烷基
67	甲基	1	H	甲基-磺酰基	三甲基-甲硅烷基
68	甲基	0	三氟甲基	氰基	环己基
69	甲基	0	三氟甲基	氰基	异丙基
98	甲基	0	三氟甲基	氰基	甲基
114	三氟甲 基	0	三氟甲基	氰基	甲基

[0149] 表4: 式(I)的代表性化合物

[0150]

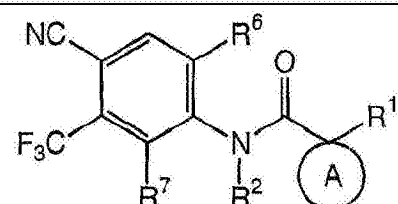
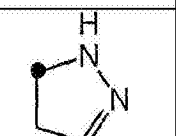
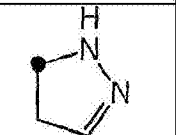
					
ID	A	R ¹	R ³	R ⁴	R ⁵
70		甲基	三氟甲基	氟基	4-甲基-羰基-氨基-苯基
71		甲基	三氟甲基	硝基	4-甲基-羰基-氨基-苯基
72		甲基	三氟甲基	氟基	4-甲基-羰基-氨基-苯基
95		甲基	三氟甲基	氟基	4-氟-苯基
103		甲基	三氟甲基	氟基	甲基
104		甲基	氯	氯	甲基
105		甲基	H	氟基	甲基
101		甲基	三氟甲基	氟基	H
102		甲基	三氟甲基	氟基	三氟-甲基-羰基-

[0151]

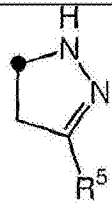
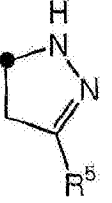
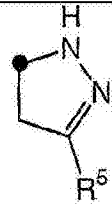
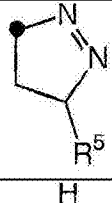
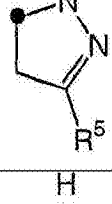
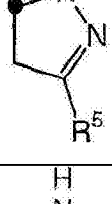
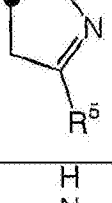
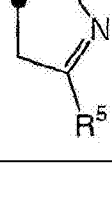
107		甲基	三氟甲基	氯基	4-甲基-羧基-氨基-苄基
110		甲基	三氟甲基	氯基	三氟甲基
111		甲基	三氟甲基	氯基	不存在
124		甲基	三氟甲基	氯基	三氟甲基
134		甲基	三氟甲基	氯基	甲基

[0152] 表5:式(I)的代表性化合物

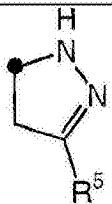
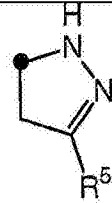
[0153]

						
ID 号	(A)	R ⁵	R ¹	R ²	R ⁶	R ⁷
126		三氟甲基	甲基	H	碘	H
127		三氟甲基	甲基	H	H	乙基

[0154]

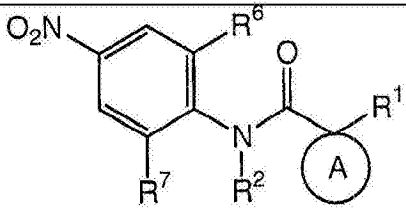
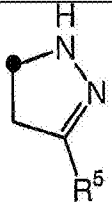
128		三氟甲基	甲基	H	乙基	H
129		三氟甲基	甲基	H	氟基	H
130		三氟甲基	甲基	H	氯	H
137		三氟甲基	甲基	H	氯	氯
138		三氟甲基	甲基	三氟乙基	氯	氯
139		三氟甲基	甲基	H	氯	氯
140		三氟甲基	甲基	H	乙硫基-	H
141		三氟甲基	甲基	H	甲氧基	H

[0155]

142		三氟甲基	甲基	H	乙基-磺酰基-	H
143		三氟甲基	甲基	H	叔丁基-硫代-	H

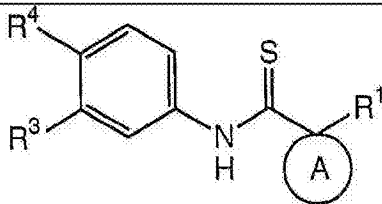
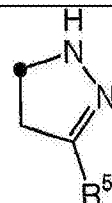
[0156] 表6: 式(I)的代表性化合物

[0157]

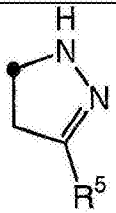
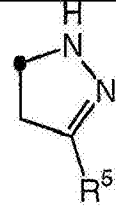
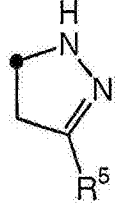
						
ID 号	(A)	R ⁵	R ¹	R ²	R ⁶	R ⁷
147		H	甲基	H	甲氧基-羰基-	H

[0158] 表7: 式(I)的代表性化合物

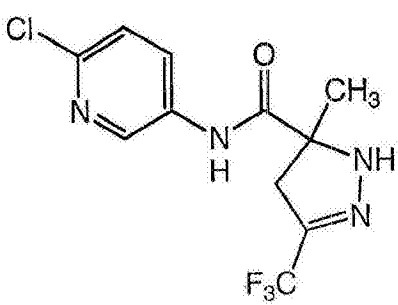
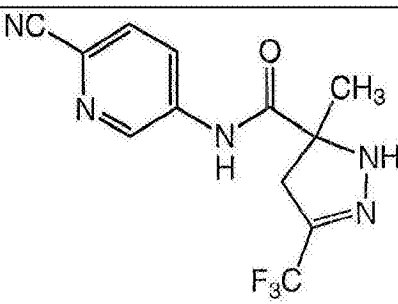
[0159]

					
ID 号	(A)	R ⁵	R ¹	R ³	R ⁴
118		三氟甲基	甲基	三氟甲基	氰基

[0160]

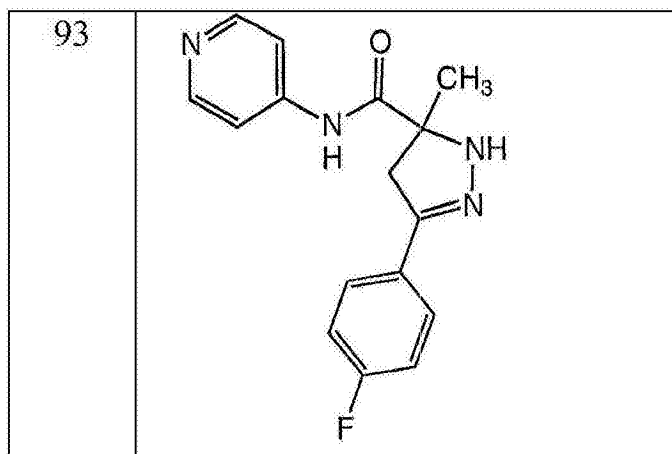
136		三氟甲基	甲基	氯	氯
144		三氟甲基	(R)-甲基	三氟甲基	氰基
145		三氟甲基	(S)-甲基	三氟甲基	氰基

[0161] 表8:式(I)的代表性化合物

ID 号	结构
80	
88	

[0162]

[0163]



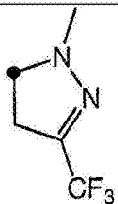
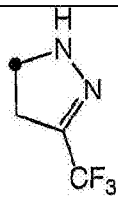
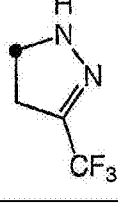
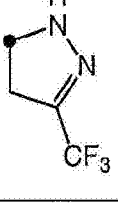
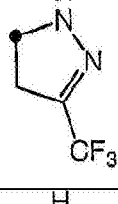
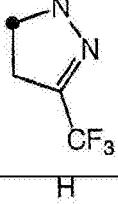
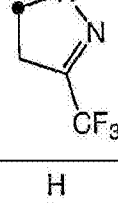
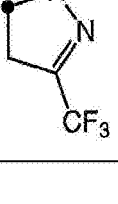
[0164] 式(II)的代表性化合物如在以下表9中所列。为了方便起见,以下列出化合物的仅一种互变异构形式特别示于表9中。

[0165] 表9:式(II)的代表性化合物

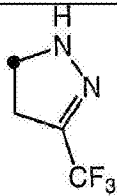
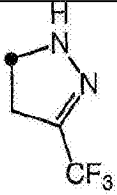
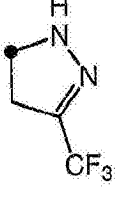
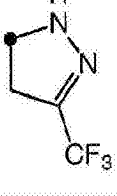
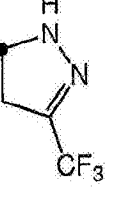
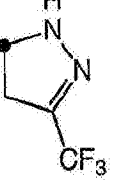
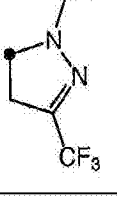
[0166]

ID 号		R ¹	R ³	R ⁴	Z
200		甲基	三氟甲基	氟基	-O-乙基
201		(S)-甲基	三氟甲基	氟基	-O-乙基
202		(S)-甲基	三氟甲基	氟基	-O-乙基

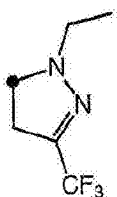
[0167]

203		甲基	三氟甲基	氟基	-O-甲基
204		甲基	三氟甲基	氟基	-S-甲基
205		甲基	三氟甲基	氟基	-NH-乙基
206		甲基	三氟甲基	氟基	-NH-OH
207		甲基	三氟甲基	氟基	-NH ₂
208		甲基	三氟甲基	氟基	-N(乙基) ₂
209		甲基	三氟甲基	氟基	1-吡咯烷基
210		甲基	三氟甲基	氟基	-NH-O-甲基

[0168]

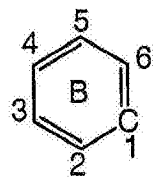
211		甲基	三氟甲基	氟基	-NH-甲基
212		甲基	三氟甲基	氟基	-O-甲基
213		甲基	氯	氯	-S-乙基
214		甲基	三氟甲基	氟基	-NH-SO ₂ -甲基
215		(R)-甲基	三氟甲基	氟基	-S-乙基
216		(S)-甲基	三氟甲基	氟基	-S-乙基
217		(S)-甲基	三氟甲基	氟基	-NH-氟基

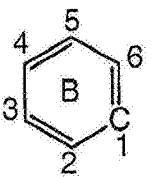
[0169]

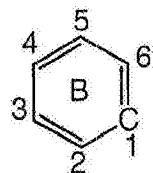
218		(S)-甲基	三氟甲基	氟基	-S-乙基
-----	---	--------	------	----	-------

[0170] 本领域技术人员应认识到在  的取代基的叙述中,“•”符号意指  与分子其余部分的连接点。

[0171] 本领域技术人员应进一步认识到,在式(I)化合物与式(II)化合物中的取代基



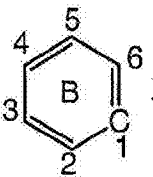
的绘图中,环结构中的“C”意指碳原子。因此当  不为苯基时,



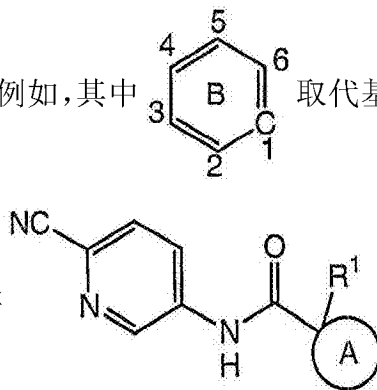
环通过碳原子连接于式(I)化合物的 $-(CH_2)_a-$ 部分。本领域技术人员应进一步认

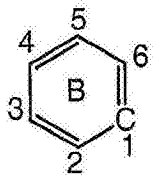


识到  取代基进一步表示环上的原子编号。更具体地讲,“C”碳原子数为1,而其它

原子以顺时针方式编号(按顺序计数)。因此例如,其中  取代基不为苯基,例如吡

啶基,如在以下式(I)的代表性化合物中那样



[0172]  取代基为在4-位被氰基取代的3-吡啶基。

[0173] 如在此使用的,“卤素”意指氯、溴、氟和碘。

[0174] 如在此使用的,除非另外指明,缩写“ C_{a-b} ”,其中a和b为整数,意指取代基中的碳原子数。例如, C_{1-4} 烷基意指含有1-4个碳原子的烷基链。类似地, C_{2-4} 链烯基意指含有2-4个碳原子的链烯基。

[0175] 如在此使用的,术语“烷基”,无论单独使用或作为取代基的部分,包括直形和分支链。例如,烷基包括甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、戊基等。

[0176] 如在此使用的,除非另外指明,术语“卤代 C_{1-4} 烷基”应意指含有1-4个碳原子的任何直形或分支烷基链,其中烷基链被一个或更多个,优选地被1-5个,更优选地被1-3个卤素原子取代,并且其中卤素原子独立选自氯、溴、氟或碘,优选地为氯或氟,更优选地为氟。合

[0188] 关于取代基,术语“独立地”意指当多于一个这样的取代基为可能时,这样的取代基可为彼此相同或不同的。

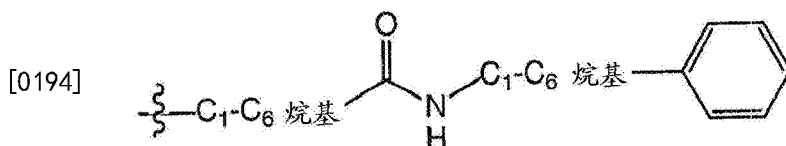
[0189] 为了提供更加简明的描述,在此给出的一些定量表达不用术语“约”限制。应该理解无论术语“约”被明确使用与否,在此给出的每一个量意指实际给出的值,并且也意指本领域技术人员合理推断的这样给出值的近似值,包括因为试验和/或测量条件对这样给出值的近似值。

[0190] 如在此使用的,除非另外指明,术语“非质子溶剂”应意指不产生质子的任何溶剂。合适的实例包括(但不限于)DMF、二氧六环、THF。乙腈、吡啶、二氯乙烷、二氯甲烷、MTBE、甲苯等。

[0191] 如在此使用的,除非另外指明,术语“离去基团”应意指在取代或置换反应期间离去的带电荷或不带电荷的原子或基团。合适的实例包括(但不限于)Br、Cl、I、甲磺酸酯、甲苯磺酸酯等。

[0192] 如在此使用的,除非另外指明,术语“氮保护基”应意指连接于氮原子以保护所述氮原子避免参与反应并在反应后易于除去的基团。合适的氮保护基包括(但不限于)氨基甲酸酯-式-C(O)O-R的基团,其中R为例如甲基、乙基、叔丁基、苄基、苯乙基、CH₂=CH-CH₂-等;酰胺-式-C(O)-R'的基团,其中R'为例如甲基、苯基、三氟甲基等;N-磺酰基衍生物-式-SO₂-R"的基团,其中R"为例如甲苯基、苯基、三氟甲基、2,2,5,7,8-五甲基苯并二氢吡喃-6-基-、2,3,6-三甲基-4-甲氧基苯等。其它合适的氮保护基可在教科书例如T.W.Greene & P.G.M.Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley & Sons, 1991中得到。

[0193] 在用于本公开全文的标准命名法下,指定侧链的末端部分被首先描述,随后是向着连接点的邻近官能度。因此,例如“苯基C₁₋₆烷基氨基羰基C₁₋₆烷基”取代基指下式的基团



[0195] 用于说明书,尤其是用于流程和实施例的缩写如下:

[0196]	Ac	=	乙酰基(即-C(O)CH ₃)
[0197]	AcOH	=	乙酸
[0198]	CDI	=	N,N'-羰基-二咪唑
[0199]	CAS	=	樟脑磺酸
[0200]	DCC	=	N,N'-二环己基-碳二亚胺
[0201]	DCM	=	二氯甲烷
[0202]	DIPEA或DIEA	=	二异丙基乙胺
[0203]	DMA	=	N,N-二甲基乙酰胺
[0204]	DMF	=	N,N-二甲基甲酰胺
[0205]	DMSO	=	二甲基亚砷
[0206]	EDC	=	1,2-二氯乙烷
[0207]	Et	=	乙基
[0208]	Et ₃ N	=	三乙胺

[0209]	Et ₂ O	=	乙醚
[0210]	EtOAc	=	乙酸乙酯
[0211]	LiHMDS	=	六甲基二硅氮烷氨化(disilazinamide) 锂
[0212]	Me	=	甲基
[0213]	MeOH	=	甲醇
[0214]	NCS	=	N-氯代琥珀酰亚胺
[0215]	NMP	=	1-甲基-2-吡咯烷酮
[0216]	OXONE®	=	单过硫酸钾三合盐
[0217]	Pd-C或Pd/C	=	披钯炭催化剂
[0218]	PdCl ₂ (PPh ₃) ₂	=	双(三苯基膦)氯化钯
[0219]	PTSA或pTSA	=	对-甲苯磺酸
[0220]	PyBroP	=	溴代三(吡咯烷子基) 磷鎓六氟磷酸盐
[0221]	TBAF	=	四(正丁基) 氟化铵
[0222]	TEA	=	三乙胺
[0223]	Tf	=	三氟甲磺酸盐(酯)
[0224]	TFA	=	三氟乙酸
[0225]	TFAA	=	三氟乙酸酐
[0226]	THF	=	四氢呋喃
[0227]	TMS	=	三甲基甲硅烷基
[0228]	TMSCHN ₂	=	三甲基甲硅烷基重氮甲烷
[0229]	Ts	=	甲苯磺酰基(-SO ₂ -(对-甲苯))

[0230] 如在此使用的术语“患者”指为治疗、观察或试验对象的动物,优选为哺乳动物,最优选为人。

[0231] 如在此使用的术语“治疗有效量”意指被研究人员、兽医、医生或其他临床医师探寻的组织系统、动物或人中引起生物或医学应答的活性化合物或药物的量,它包括缓解所治疗疾病或病症的症状。

[0232] 如在此使用的,术语“组合物”打算包括含有以特定量的特定组分的产物以及直接或间接由以特定量的特定组分的组合产生的任何产物。

[0233] 当本发明化合物具有至少一个手性中心时,它们可因此作为对映体存在。当化合物具有两个或更多个手性中心时,它们可另外地作为非对映体存在。应该理解所有这样的异构体和它们的混合物均包括在本发明范围内。优选地,其中化合物作为对映体存在,对映体以大于或等于约80%的对映体过量存在,更优选地以大于或等于约90%的对映体过量存在,还更优选地以大于或等于约95%的对映体过量存在,还更优选地以大于或等于约98%的对映体过量存在,最优选地以大于或等于约99%的对映体过量存在。类似地,其中化合物作为非对映体存在,非对映体以大于或等于约80%的非对映体过量存在,更优选地以大于或等于约90%的非对映体过量存在,还更优选地以大于或等于约95%的非对映体过量存在,还更优选地以大于或等于约98%的非对映体过量存在,最优选地以大于或等于约99%的非对映体过量存在。

[0234] 另外,本发明化合物的一些结晶形式可作为多晶型存在并且因此打算包括在本发

明范围内。另外,一些本发明化合物可与水(即水合物)或常用有机溶剂形成溶剂合物并且这样的溶剂合物也打算包括在本发明范围内。

[0235] 本发明包括在其范围内的本发明化合物的前药。通常,这样的前药为在体内可易于转化为所需化合物的化合物的功能衍生物。因此,在本发明治疗方法中,术语“给予”应包括用具体公开的化合物或用可能没有具体公开,但是在给予患者后在体内转化为特定化合物的化合物治疗描述的各种病症。用于选择和制备合适的前药衍生物的常规方法例如在“前药设计(Design of Prodrugs)”,编辑H.Bundgaard,Elsevier,1985中有描述。

[0236] 为了用于药物,本发明化合物的盐指非毒性“药学上可接受的盐”。然而,其它盐可用于制备本发明化合物或其药学上可接受的盐。化合物的合适的药学上可接受的盐包括酸加成盐,其可例如通过使化合物的溶液与药学上可接受的酸例如盐酸、硫酸、富马酸、马来酸、琥珀酸、乙酸、苯甲酸、枸橼酸、酒石酸、碳酸或磷酸的溶液混合而形成。另外,当本发明化合物具有酸性部分时,它们合适的药学上可接受的盐可包括碱金属盐例如钠或钾盐、碱土金属盐例如钙或镁盐和用合适的有机配体形成的盐例如季铵盐。因此,代表性药学上可接受的盐包括以下盐:

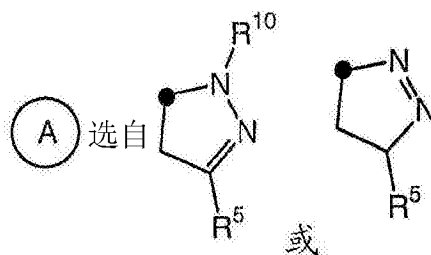
[0237] 乙酸盐、苯磺酸盐、苯甲酸盐、碳酸氢盐、硫酸氢盐、酒石酸氢盐、硼酸盐、溴化物、乙二胺四乙酸钙(calcium edentate)、樟脑磺酸盐、碳酸盐、氯化物、棒酸盐、枸橼酸盐、二盐酸盐、依地酸盐、乙二磺酸盐(edisylate)、依托酸盐(estolate)、乙磺酸盐(esylate)、富马酸盐、葡庚糖酸盐(glucaptate)、葡糖酸盐、谷氨酸盐、乙醇酰氨苯肿酸盐(glycolylarsanilate)、己基间苯二酚盐(hexylresorcinate)、海巴明、氢溴酸盐、盐酸盐、羟基萘甲酸盐、碘化物、异硫化羟酸盐(isothionate)、乳酸盐、乳糖酸盐、月桂酸盐、苹果酸盐、马来酸盐、扁桃酸盐、甲磺酸盐、甲基溴化物、甲基硝酸盐、甲基硫酸盐、粘酸盐、萘磺酸盐(napsylate)、硝酸盐、N-甲基葡糖胺、铵盐、油酸盐、双羟基萘酸盐(扑酸盐)、棕榈酸盐、泛酸盐、磷酸盐/二磷酸盐、聚半乳糖醛酸盐、水杨酸盐、硬脂酸盐、硫酸盐、碱式乙酸盐、琥珀酸盐、鞣酸盐、酒石酸盐、茶氯酸盐、甲苯磺酸盐、三乙基碘(triethiodide)和戊酸盐。

[0238] 可用于制备药学上可接受盐的代表性酸和碱包括如下:

[0239] 酸包括乙酸、2,2-二氯乙酸、酰化氨基酸、己二酸、海藻酸、抗坏血酸、L-天冬氨酸、苯磺酸、苯甲酸、4-乙酰氨基苯甲酸、(+)-樟脑酸、樟脑磺酸、(+)-(1S)-樟脑-10-磺酸、癸酸、己酸、辛酸、肉桂酸、枸橼酸、环己烷氨基磺酸、十二烷基硫酸、乙烷-1,2-二磺酸、乙磺酸、2-羟基-乙磺酸、甲酸、富马酸、粘酸、龙胆酸、葡庚糖酸、D-葡糖酸、D-葡萄糖醛酸、L-谷氨酸、 α -氧代-戊二酸、乙醇酸、马尿酸、氢溴酸、盐酸、(+)-L-乳酸、(±)-DL-乳酸、乳糖酸、马来酸、(-)-L-苹果酸、丙二酸、(±)-DL-扁桃酸、甲磺酸、萘-2-磺酸、萘-1,5-二磺酸、1-羟基-2-萘甲酸、烟酸、硝酸、油酸、乳清酸、草酸、棕榈酸、双羟基萘酸、磷酸、L-焦谷氨酸、水杨酸、4-氨基-水杨酸、癸二酸(sebaic acid)、硬脂酸、琥珀酸、硫酸、鞣酸、(+)-L-酒石酸、硫氰酸、对-甲苯磺酸和十一烯酸;和

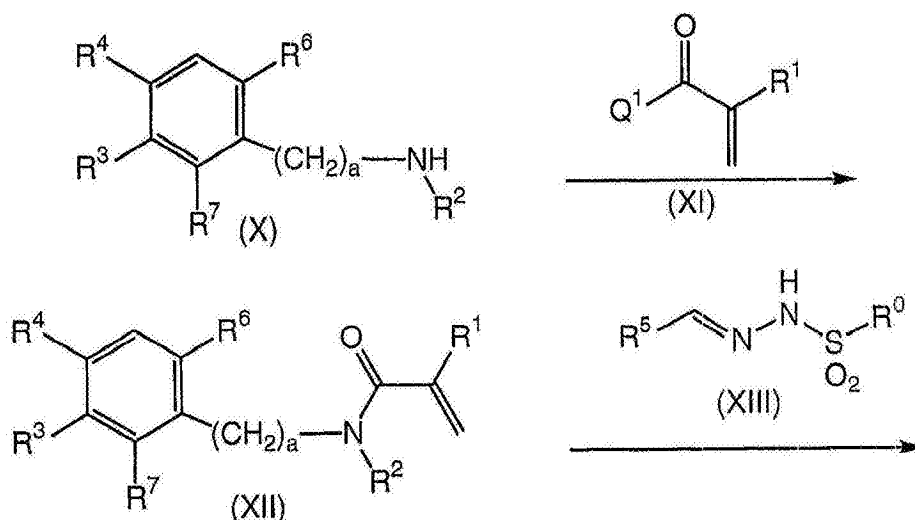
[0240] 碱包括氨、L-精氨酸、苄乙胺(benethamine)、苯乍生、氢氧化钙、胆碱、地阿诺、二乙醇胺、二乙胺、2-(二乙基氨基)乙醇、乙醇胺、乙二胺、N-甲基-葡糖胺、海巴明、1H-咪唑、L-赖氨酸、氢氧化镁、4-(2-羟基乙基)-吗啉、哌嗪、氢氧化钾、1-(2-羟基乙基)-吡咯烷、仲胺、氢氧化钠、三乙醇胺、氨丁三醇和氢氧化锌。

[0241] 按照在流程1中概述的方法可制备其中 (A) 选自

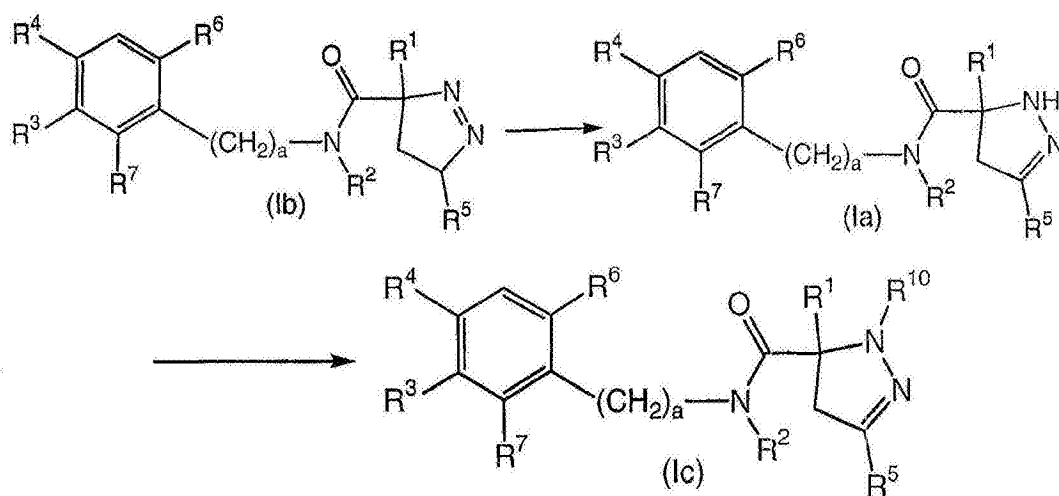


的式 (I) 化

合物。



[0242]



[0243] 流程1

[0244] 因此,适当取代的式 (X) 化合物(一种已知化合物或者通过已知方法制备的化合物),与适当取代的式 (XI) 化合物(其中 Q^1 为合适的离去基团例如羟基、卤素等),一种已知化合物或者通过已知方法制备的化合物,按照已知方法(例如,当 Q 为卤素时,在有机溶剂例如THF、二氯甲烷等中;当 Q 为羟基时,在氯化氰、草酰氯等存在下,在有机溶剂例如DMA、DMF等中)反应,得到相应的式 (XII) 化合物。

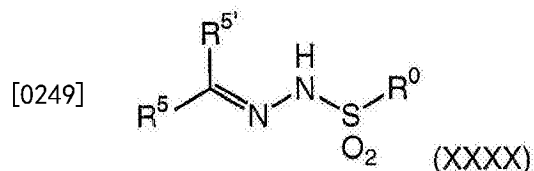
[0245] 在碱例如NaH、叔丁醇钾等存在下,于有机溶剂例如THF、二氧六环等中,在约室温-约回流温度范围内的温度下,优选地在约80-100℃范围内的温度下,式 (XII) 化合物与适当取代和保护的脒(一种式 (XIII) 化合物)反应,其中 R^0 基团为例如甲基等(其中 $-SO_2-R^0$ 为离去基团),后者为一种已知化合物或通过已知方法制备的化合物,得到相应的式 (Ib) 化

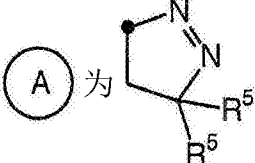
物。

[0246] 按照已知方法,通过用弱酸例如乙酸、TFA、稀HCl等处理式(Ib)化合物,或者通过使式(Ib)化合物通过硅胶,可将式(Ib)化合物任选地进一步转化为相应的式(Ia)化合物。

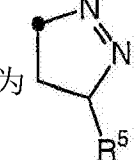
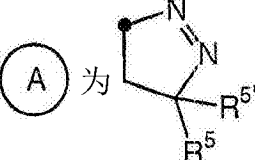
[0247] 按照已知方法,式(Ia)化合物任选地进一步与适当取代的烷化剂反应,得到相应的式(Ic)化合物。

[0248] 本领域技术人员应认识到按照在流程1中描述的方法,通过选择和取代用于以上式(XIII)化合物的适当取代的式(XXXX)化合物,

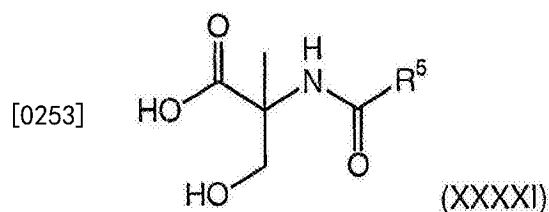


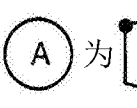
[0250] 可类似地制备其中 (A) 为  和其中 R^{5'} 为 C₁₋₄ 烷基的式(I)化合物。

[0251] 按照已知方法,通过与合适来源的卤素反应(例如,其中卤素为氯,通过与PCl₅或

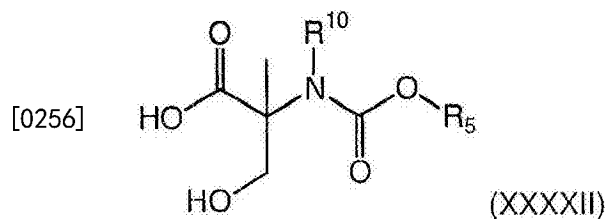
POCl₃反应)可自其中 (A) 为  的相应的式(I)化合物制备其中 (A) 为  和 R^{5'} 为卤素的式(I)化合物。

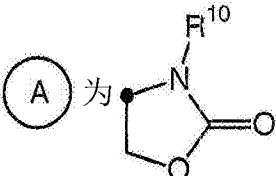
[0252] 按照在以上流程1中概述的方法,通过选择和取代用于以上式(XIII)化合物的适当取代的式(XXXXI)化合物,



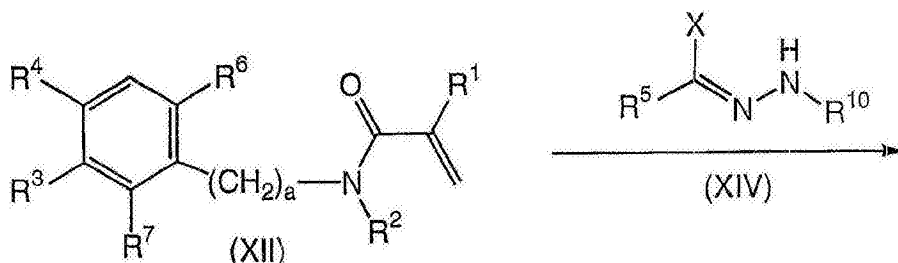
[0254] 可类似地制备其中 (A) 为  的式(I)化合物。

[0255] 按照在以上流程1中概述的方法,通过选择和取代用于以上式(XIII)化合物的适当取代的式(XXXXII)化合物,

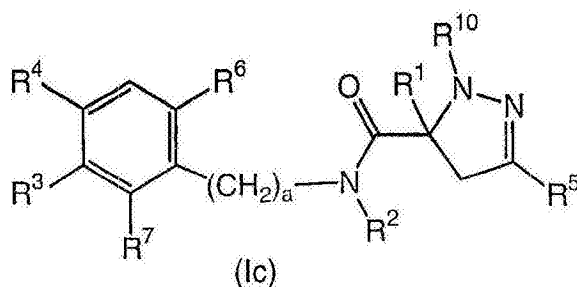


[0257] 可类似地制备其中 (A) 为  的式 (I) 化合物。

[0258] 或者按照在流程2中概述的方法可制备其中 R^{10} 不为氢的式 (Ic) 化合物。

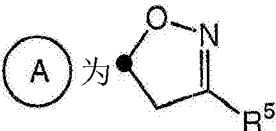


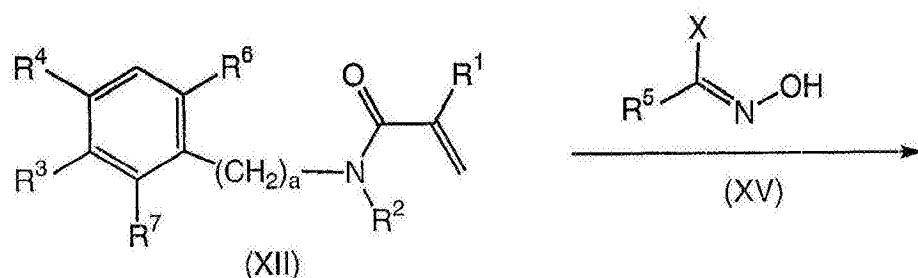
[0259]



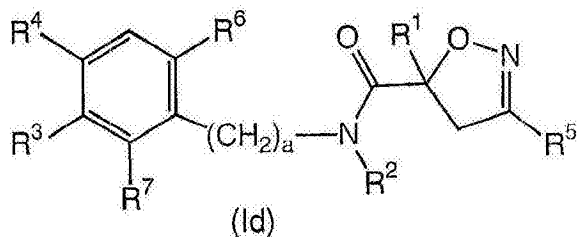
[0260] 流程2

[0261] 因此,在有机胺碱例如TEA、DIPEA、吡啶等存在下,于有机溶剂例如THF、二氧六环等中,在约0-50℃范围内的温度下,优选地在约室温下,使适当取代的式 (XII) 化合物与适当取代的肼,一种式 (XIV) 化合物,其中X为Cl或Br,一种已知化合物或者通过已知方法制备的化合物反应,得到相应的式 (Ic) 化合物。

[0262] 按照在流程3中概述的方法可制备其中 (A) 为  的式 (I) 化合物。

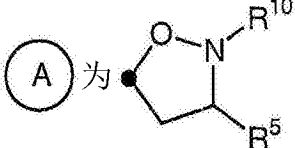


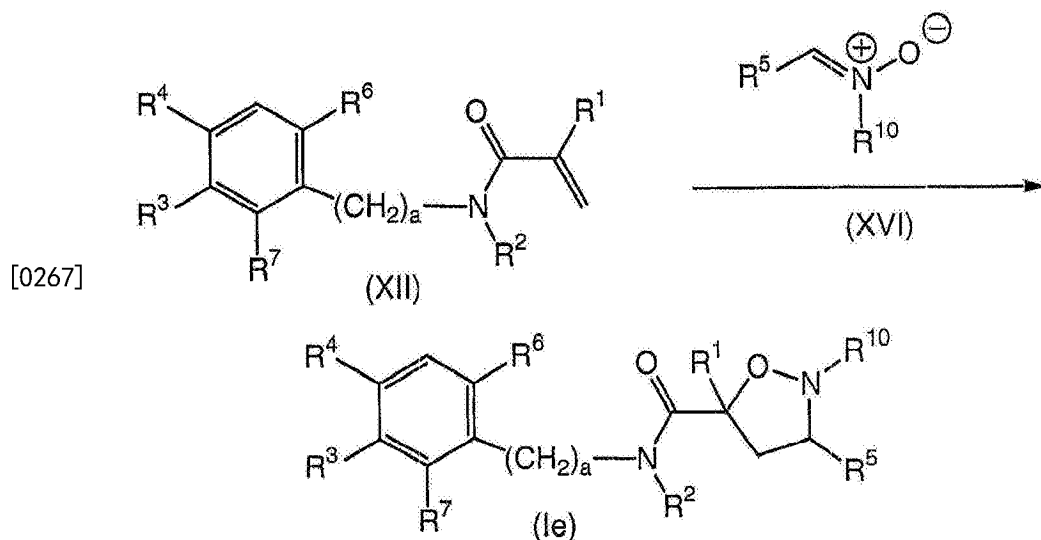
[0263]



[0264] 流程3

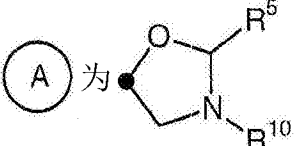
[0265] 因此,在有机胺碱例如TEA、DIPEA、吡啶等存在下,于有机溶剂例如THF、二氧六环等中,在约0-50℃范围内的温度下,优选地在约室温下,使适当取代的式(XII)化合物与适当取代的式(XV)化合物,其中X为Cl或Br,一种已知化合物或者通过已知方法制备的化合物反应,得到相应的式(I_d)化合物。

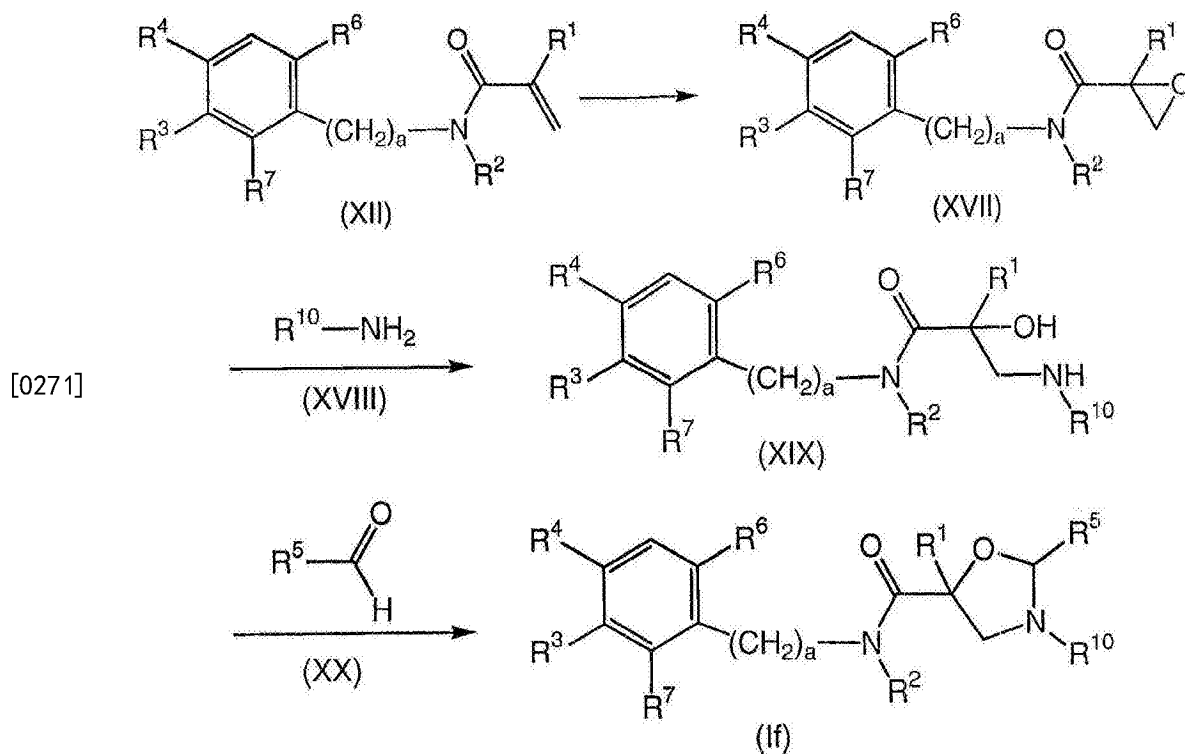
[0266] 按照在流程4中概述的方法可制备其中(A)为  的式(I)化合物。



[0268] 流程4

[0269] 因此,在有机溶剂例如甲苯、二甲苯、氯苯等中,在约室温-120℃范围内的温度下,使适当取代的式(XII)化合物与适当取代的式(XVI)化合物,一种已知化合物或者通过已知方法制备的化合物反应,得到相应的式(I_e)化合物。

[0270] 按照在流程5中概述的方法可制备其中(A)为  的式(I)化合物。



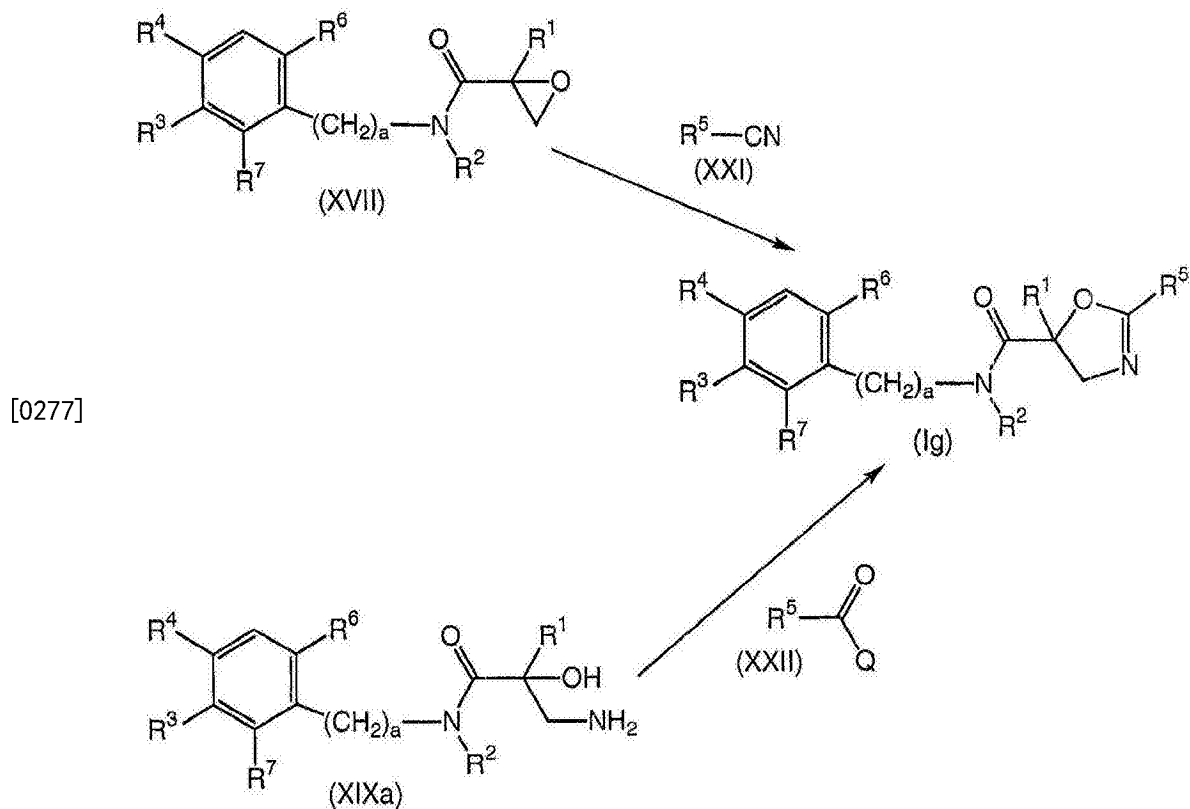
[0272] 流程5

[0273] 因此,按照已知方法,在约 0°C -室温范围内的温度下,适当取代的式 (XII) 化合物与合适的还原剂例如mCPBA、过氧化氢等反应,得到相应的式 (XVII) 化合物。

[0274] 于有机溶剂例如DMF、DMSO等中,在约 $0-50^{\circ}\text{C}$ 范围内的温度下,优选地在约室温下,式 (XVII) 化合物与适当取代的胺,式 (XVIII) 化合物,一种已知化合物或者通过已知方法制备的化合物反应,得到相应的式 (XIX) 化合物。

[0275] 在酸例如PTSA、CSA等存在下,于有机溶剂例如甲苯等中或于醇例如甲醇、乙醇等中,在约 $0-50^{\circ}\text{C}$ 范围内的温度下,优选地在约室温下,式 (XIX) 化合物与适当取代的式 (XX) 化合物,一种已知化合物或者通过已知方法制备的化合物反应,得到相应的式 (If) 化合物。

[0276] 按照在流程6中概述的方法可制备其中 (A) 为  的式 (I) 化合物。

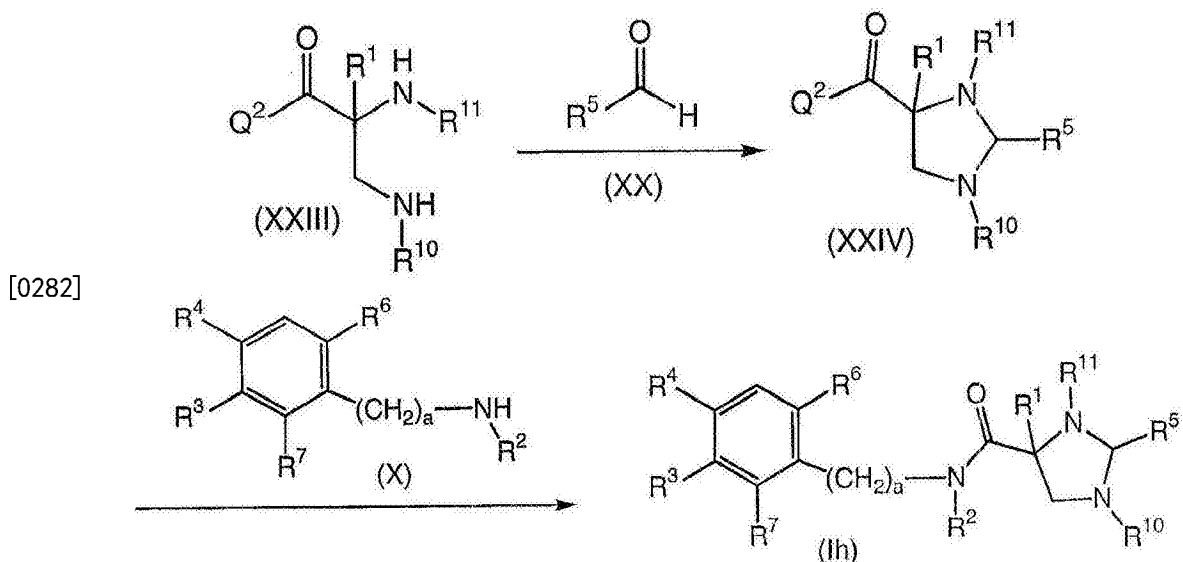


[0278] 流程6

[0279] 因此,在路易斯(Lewis)酸例如 $BF_3 \cdot$ 醚化物、 $AlCl_3$ 等存在下,于有机溶剂例如二氯甲烷、氯仿等中,使适当取代的式(XVII)化合物与适当取代的式(XXI)化合物,一种已知化合物或者通过已知方法制备的化合物反应,得到相应的式(Ig)化合物。

[0280] 或者,按照已知方法,在约50-120℃范围内的升高温度下,优选地在约80-120℃范围内的升高温度下,使适当取代的式(XIXa)化合物,一种式(XIX)化合物,其中 R^{10} 为氢,与适当取代的式(XXII)化合物反应(其中Q为离去基团例如羟基、卤素等),一种已知化合物或者通过已知方法制备的化合物反应,得到相应的式(Ig)化合物。





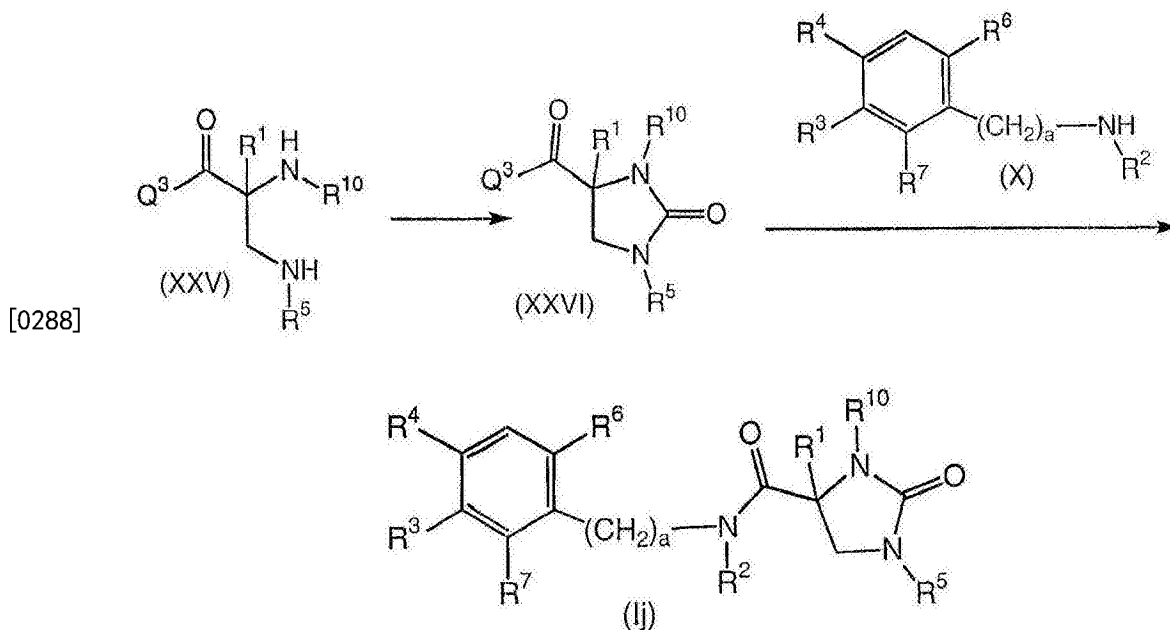
[0283] 流程7

[0284] 在酸例如PTSA、CSA等存在下,于有机溶剂例如甲苯、苯等中,在约室温-50℃范围内的温度下,使适当取代的式 (XXIII) 化合物,其中 Q^2 为合适的离去基团例如OH、卤素、烷氧基、烷基-羰基-氧基-等,与适当取代的醛,式 (XX) 化合物,一种已知化合物或者通过已知方法制备的化合物反应,得到相应的式 (XXIV) 化合物。

[0285] 在金属试剂例如 $(\text{CH}_3)_3\text{Al}$ 、异丙基-MgCl等存在下,于有机溶剂例如甲苯、THF等中,在约0℃-室温范围内的温度下,式 (XXIV) 化合物,其中式 (XXIV) 化合物的 Q^2 为烷氧基等,与适当取代的式 (X) 化合物,一种已知化合物或者通过已知方法制备的化合物反应,得到相应的式 (Ih) 化合物。

[0286] 或者,在偶合剂例如DCC、EDC、PyBroP等存在下,于有机胺例如TEA、DIPEA、吡啶等存在下,在有机溶剂例如DCM、THF等中,于约室温-50℃范围内的温度下,式 (XXIV) 化合物,其中式 (XXIV) 化合物的 Q^2 为羟基,与适当取代的式 (X) 化合物,一种已知化合物或者通过已知方法制备的化合物反应,得到相应的式 (Ih) 化合物。



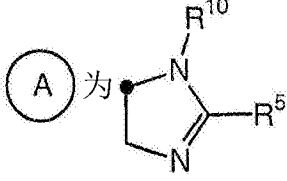


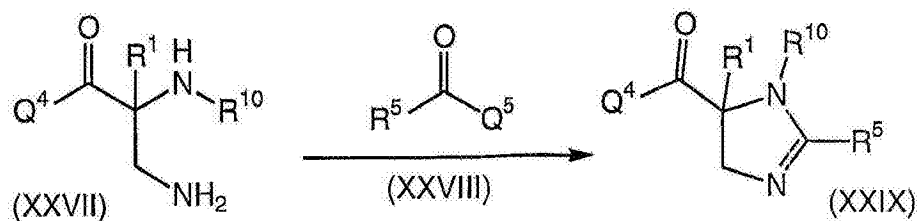
[0289] 流程8

[0290] 因此,在有机胺例如TEA、DIPEA、吡啶等存在下,使适当取代的式(XXV)化合物,其中 Q^3 为合适的离去基团例如羟基、卤素、烷氧基等,与1,1'-羰基-二咪唑(CDI)反应,得到相应的式(XXVI)化合物。

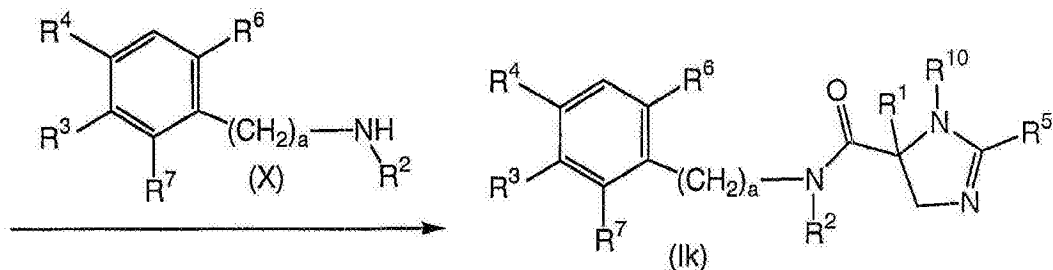
[0291] 在金属试剂例如 $(CH_3)_3Al$ 、异丙基-MgCl等存在下,于有机溶剂例如甲苯、THF等中,在约0℃-室温范围内的温度下,式(XXVI)化合物,其中式(XXIV)化合物的 Q^3 为烷氧基等,与适当取代的式(X)化合物,一种已知化合物或者通过已知方法制备的化合物反应,得到相应的式(Ij)化合物。

[0292] 或者,在偶合剂例如DCC、EDC、PyBroP等存在下,于有机胺例如TEA、DIPEA、吡啶等存在下,在有机溶剂例如DCM、THF等中,于约室温-50℃范围内的温度下,式(XXVI)化合物,其中式(XXVI)化合物的 Q^3 为羟基,与适当取代的式(X)化合物,一种已知化合物或者通过已知方法制备的化合物反应,得到相应的式(Ij)化合物。

[0293] 按照在流程9中概述的方法可制备其中(A)为的式(I)化合物。



[0294]

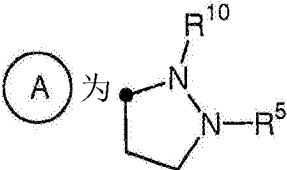


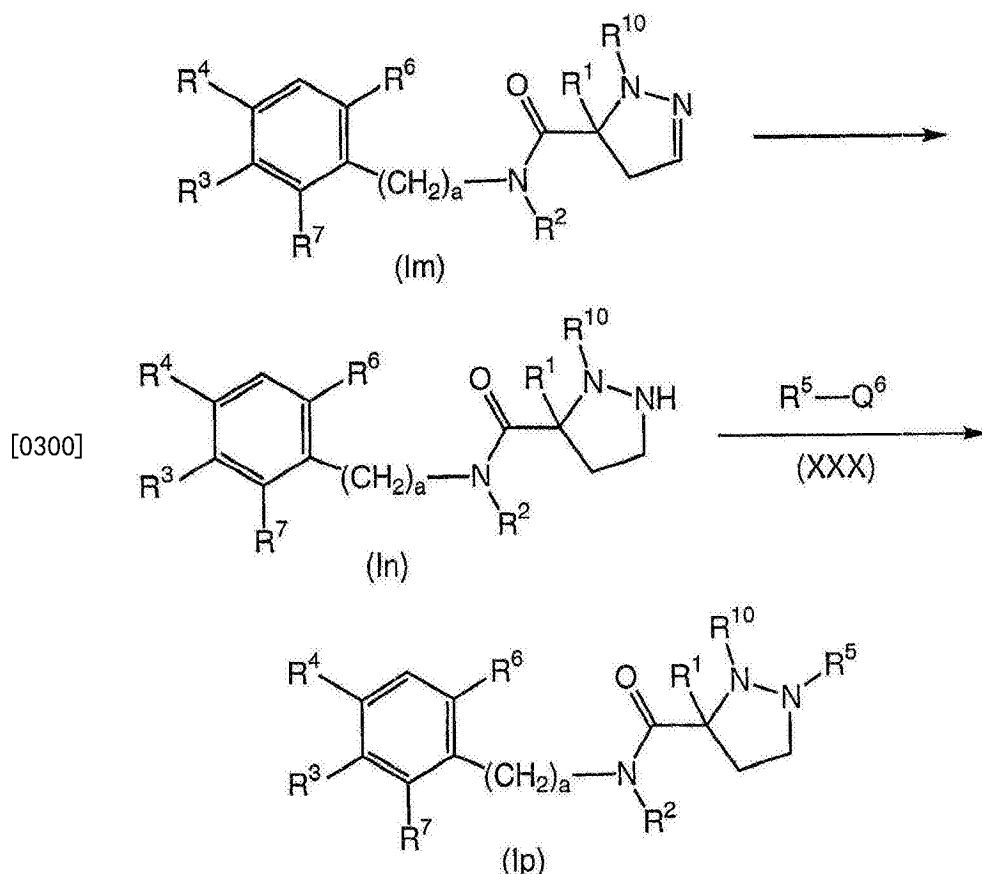
[0295] 流程9

[0296] 因此,在偶合剂例如DCC、EDC、PyBroP等存在下,于酸例如PTSA、CSA等存在下,在有机溶剂例如THF、甲苯、苯等中,于约50-80℃范围内的温度下,使适当取代的式(XXVII)化合物,其中 Q^4 为合适的离去基团例如OH、卤素、烷氧基、烷基-羰基-氧基-等,一种已知化合物或者通过已知方法制备的化合物,与适当取代的式(XXVIII)化合物,其中 Q^5 为合适的离去基团例如OH、卤素、烷氧基、烷基-羰基-氧基-等,一种已知化合物或者通过已知方法制备的化合物反应,得到相应的式(XXIX)化合物。

[0297] 在金属试剂例如 $(CH_3)_3Al$ 、异丙基-MgCl等存在下,于有机溶剂例如甲苯、THF等中,在约0℃-室温范围内的温度下,式(XXIX)化合物,其中式(XXIX)化合物的 Q^4 为烷氧基等,与适当取代的式(X)化合物,一种已知化合物或者通过已知方法制备的化合物反应,得到相应的式(Ik)化合物。

[0298] 或者,在偶合剂例如DCC、EDC、PyBroP等存在下,于有机胺例如TEA、DIPEA、吡啶等存在下,在有机溶剂例如DCM、THF等中,于约室温-50℃范围内的温度下,式(XXIX)化合物,其中式(XXIX)化合物的 Q^4 为羟基,与适当取代的式(X)化合物,一种已知化合物或者通过已知方法制备的化合物反应,得到相应的式(Ik)化合物。

[0299] 按照在流程10中概述的方法可制备其中(A)为的式(I)化合物。

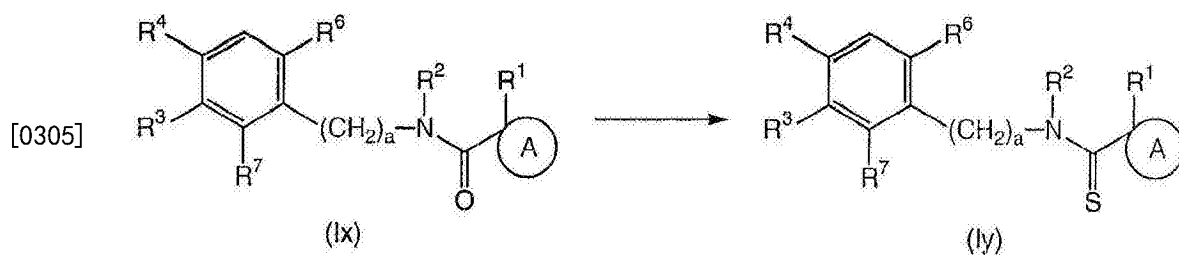


[0301] 流程10

[0302] 因此,在有机溶剂例如AcOH、CF₃CO₂H、甲醇等中,于约0℃-室温范围内的温度下,使适当取代的式(Im)化合物,一种其中R⁵为氢的式(Ic)化合物,与还原剂例如NaBH₄、NaCNBH₃等反应,得到相应的式(In)化合物。

[0303] 在有机胺例如TEA、DIPEA、吡啶等存在下,于有机溶剂例如DCM、THF、DMF等中,在约0℃-室温范围内的温度下,式(In)化合物与适当取代的式(XXX)化合物反应,其中Q⁶为合适的离去基团例如卤素、烷基-羰基-氧基-等,得到相应的式(Ip)化合物。

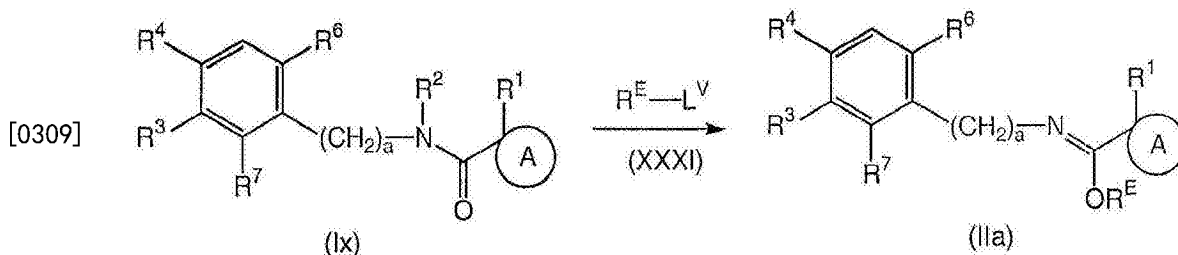
[0304] 按照在流程11中概述的方法可制备其中W为S的式(I)化合物。



[0306] 流程11

[0307] 因此,在有机溶剂例如甲苯、二甲苯、对-oxlane等中,于约110-150℃范围内的温度下,使适当取代的式(Ix)化合物与硫源例如劳氏(Lawesson's)试剂、P₂S₅等反应,得到相应的式(Iy)化合物。

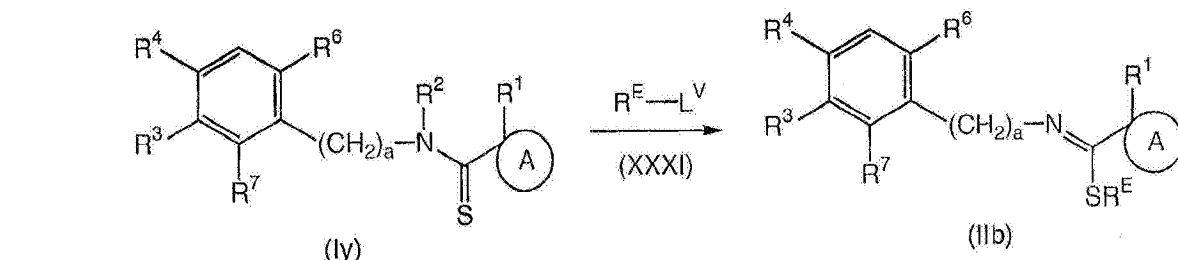
[0308] 按照在流程12中概述的方法可制备其中Q为-OR^E的式(II)化合物。



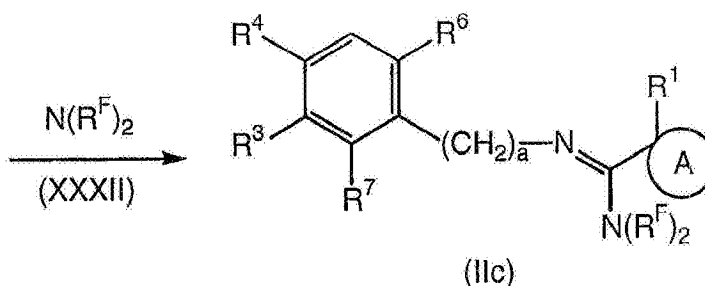
[0310] 流程12

[0311] 因此,在有机胺碱例如TEA、DIPEA、吡啶等存在下,于有机溶剂例如DCM、THF、乙醚等中,在约-40℃-室温范围内的温度下,使适当取代的式(Ix)化合物,其中R²为氢,与适当取代的亲电试剂,一种式(XXXI)化合物,其中L^V为合适的离去基团例如Cl、Br、甲苯磺酰基、三氟甲磺酰基(triyl)、甲磺酰基等(例如其中R^E为乙基,式(XXIX)化合物可为BF₄醚化物),得到相应的式(IIa)与(Iz)化合物的混合物。

[0312] 按照在流程13中概述的方法可制备其中Q为-SR^E或-N(R^F)₂的式(II)化合物。



[0313]



[0314] 流程13

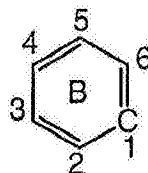
[0315] 因此,在有机胺碱例如TEA、DIPEA、吡啶等存在下,于有机溶剂例如丙酮、THF、DMF等中,在约0℃-80℃范围内的温度下,使适当取代的式(Iy)化合物与适当取代的式(XXXI)化合物反应,其中L^V为合适的离去基团例如Cl、Br、甲苯磺酰基、三氟甲磺酰基、甲磺酰基等(一种已知化合物或者通过已知方法制备的化合物,得到相应的式(IIb)化合物。

[0316] 在无机碱例如K₂CO₃、NaH、Na₂CO₃等存在下,于有机溶剂例如THF、DMF、二氧六环等中,在约室温-100℃范围内的温度下,式(IIb)化合物与适当取代的含氮亲核试剂,一种式(XXXII)化合物(例如NH₃、NH(C₁₋₄烷基)、N(C₁₋₄烷基)₂、NH(OC₁₋₄烷基)、NH₂(OH)、NH(CN)、NH(SO₂-C₁₋₄烷基)、吡咯烷等)反应,得到相应的式(IIc)化合物。

[0317] 本领域技术人员应认识到当在式(IIc)化合物中至少一个R^F基团为氢时,那么其中W为NHR^F的相应的式(I)化合物为它的互变异构体。

[0318] 本领域技术人员应认识到按照在以上流程1-9中概述的方法,通过选择和取代适

当取代的用于起始原料与试剂的化合物,可类似地制备其中



不为苯基的式(I)

化合物。

[0319] 本领域技术人员应认识到其中在多种溶剂或溶剂系统中可实施本发明反应步骤,所述反应步骤也可在合适的溶剂或溶剂系统中进行。

[0320] 当用于制备本发明化合物的方法得到立体异构体的混合物时,这些异构体可通过常规技术例如制备型层析法分离。化合物可以外消旋形式制备,或者通过对映体有择合成或通过拆分可制备单个对映体。通过标准技术例如通过用光学活性酸如(-)-二-对甲苯甲酰-D-酒石酸和/或(+)-二-对甲苯甲酰-L-酒石酸形成盐,随后分步结晶并再生游离碱形成非对映体对,化合物可例如被拆分为它们的组分对映体。通过形成非对映体酯或酰胺,随后层析分离并除去手性助剂,也可制备化合物。或者,采用手性HPLC柱可拆分化合物。

[0321] 在用于制备本发明化合物的任何过程期间,保护任何有关分子上的敏感性或反应性基团可能是必要和/或合乎需要的。这可通过常规保护基团例如在有机化学中的保护基团(Protective Groups in Organic Chemistry),编辑J.F.W.McOmie,Plenum Press,1973;和T.W.Greene &P.G.M.Wuts,有机合成中的保护基团(Protective Groups in Organic Synthesis),John Wiley&Sons,1991中描述的那些保护基团实现。在方便的随后步骤中,采用本领域已知的方法,可除去保护基团。

[0322] 本发明进一步包括包含一种或更多种式(I)和/或(II)化合物与药学上可接受载体的药用组合物。通过按照常规药用混合技术紧密混合一种或更多种化合物与药用载体可制备包含一种或更多种在此描述的本发明化合物作为活性组分的药用组合物。依要求的给药途径(例如口服、非肠道)而定,载体可采取广泛种类的形式。因此对于液体口服制剂例如混悬剂、酏剂和溶液剂,合适的载体和添加剂包括水、二醇、油类、醇类、矫味剂、防腐剂、稳定剂、着色剂等;对于固体口服制剂例如粉剂、胶囊剂和片剂,合适的载体和添加剂包括淀粉、糖类、稀释剂、造粒剂、润滑剂、粘合剂、崩解剂等。固体口服制剂也可用物质例如糖类包衣或者被肠包衣以调节吸收的主要部位。对于非肠道给药,载体通常由无菌水组成并且可加入其它组分以增加溶解性或起防腐作用。采用与合适添加剂一起的含水载体也可制备注射混悬剂或溶液剂。

[0323] 为了制备本发明药用组合物,按照常规药用混合技术,将作为活性组分的一种或更多种本发明化合物与药用载体紧密混合,依给药要求的制剂形式例如口服或非肠道如肌内而定,载体可采取广泛种类的形式。在制备以口服剂型存在的组合物中,可使用任何常用的药用媒介物。因此,对于液体口服制剂例如混悬剂、酏剂和溶液剂,合适的载体和添加剂包括水、二醇、油类、醇类、矫味剂、防腐剂、着色剂等;对于固体口服制剂例如粉剂、胶囊剂、胶囊形片剂、软胶囊和片剂,合适的载体和添加剂包括淀粉、糖类、稀释剂、造粒剂、润滑剂、粘合剂、崩解剂等。因为它们易于给药,片剂和胶囊剂代表最有利的口服剂型,其中显然使用固体药用载体。如果要求,片剂可通过标准技术被糖包衣或肠包衣。对于非肠道给药,载体通常包括无菌水,例如为帮助溶解或用于防腐目的其它组分可包含在内。也可制备注射混悬剂,在这样的情况下,可使用合适的液体载体、悬浮剂等。本文的药用组合物每剂量

单位例如片剂、胶囊剂、粉剂、注射剂、茶匙剂(teaspoonful)等将包含传递如上描述的有效剂量所需量的活性组分。在此的药用组合物每剂量单位例如片剂、胶囊剂、粉剂、注射剂、栓剂、茶匙剂等将包含约50-100mg并且可以约0.5-5.0mg/kg/天,优选地以约1.0-3.0mg/kg/天的剂量给出。然而,剂量可以变化,取决于患者的需求、所治疗疾病的严重性和所使用的化合物。可采用每天给药或间歇后(post-periodic)给药。

[0324] 优选这些组合物以单位剂型存在,例如片剂、丸剂、胶囊剂、粉剂、颗粒剂、无菌非肠道溶液剂或混旋剂、计量气雾剂或液体喷雾剂、滴剂、安瓿、自动注射器装置或栓剂,用于口服非肠道、鼻内、舌下或直肠给药或者用于经吸入或吹入给药。或者,组合物可以适合于每周一次或每月一次给药的形式呈现,例如,活性化合物的不溶性盐例如癸酸盐可适合于提供用于肌肉注射的贮库制剂。为了制备固体组合物例如片剂,将主要活性成分与药用载体例如常规压片组分如玉米淀粉、乳糖、蔗糖、山梨醇、滑石粉、硬脂酸、硬脂酸镁、磷酸氢钙或树胶和其它药用稀释剂如水混合,以形成包含本发明化合物或它的药学上可接受盐的均匀混合物的固体预制剂组合物。当说这些预制剂组合物为均匀的时,意指活性组分均匀分散于整个组合物中,以使组合物可易于细分为相等的有效剂量形式例如片剂、丸剂和胶囊剂。然后该固体预制剂组合物细分为以上描述类型的包含0.1-约500mg本发明活性组分的单位剂型。新型组合物的片剂或丸剂可被包衣或者混合以提供得到有利的延长作用的剂型。例如,片剂或丸剂可包含内剂量和外剂量组分,后者以覆盖在前者上的被膜形式存在。两种组分可通过分开,该肠溶层在胃中起抵抗崩解并允许内组分完整通过十二指肠或缓释的作用。多种材料可用于这样的肠溶层或包衣,这样的材料包括多种高分子酸和这样的材料如虫胶、十六烷醇和醋酸纤维素。

[0325] 其中可包括用于口服或经注射给药的本发明新型组合物的液体形式包括水性溶液剂、合适的矫味的糖浆剂、水或油混旋剂和用食用油例如棉籽油、芝麻油、椰子油或花生油矫味的乳剂以及酞剂和类似的药用媒介物。用于水性混旋剂的合适的分散剂或悬浮剂包括合成和天然树胶例如黄蓍胶、阿拉伯胶、藻酸盐、右旋糖苷、羧甲基纤维素钠、甲基纤维素、聚乙烯基吡咯烷酮或明胶。

[0326] 也可采用包含如在此定义的任何化合物和药学上可接受的载体的药用组合物实施治疗在本发明中描述的由一种或更多种雄激素受体介导的病症的方法。药用组合物可包含约0.1mg-500mg之间,优选地为约50-100mg的化合物并且可构成适合于所选择给药模式的任何形式。载体包括必要和惰性的药用赋形剂,包括(但不限于)粘合剂、悬浮剂、润滑剂、矫味剂、甜味剂、防腐剂、染料和包衣。适合于口服给药的组合物包括固体形式例如丸剂、片剂、胶囊形片剂、胶囊剂(每一种包括速释、定时释放和缓释制剂)、颗粒剂和粉剂以及液体形式例如溶液剂、糖浆剂、酞剂、乳剂和混旋剂。用于非肠道给药的形式包括无菌溶液剂、乳剂和混旋剂。

[0327] 有利地,本发明化合物可以以每天单剂量给药,或者每天总剂量可以以分开的每天2、3或4次剂量给药。另外,本发明化合物可经局部使用合适的鼻内用媒介物以鼻内形式给药或者通过本领域普通技术人员熟知的经皮贴剂给药。对于以经皮传递系统的形式给药,在整个给药方案期间,给药当然是连续的而不是间断的。

[0328] 例如,对于以片剂或胶囊剂的形式口服给药,活性药物组分可以与口服、非毒性药学上可接受的惰性载体例如乙醇、甘油、水等混合。另外,当要求或者必要时,也可向混合物

中加入合适的粘合剂、润滑剂、崩解剂和着色剂。合适的粘合剂包括(但不限于)淀粉、明胶;天然糖类例如葡萄糖或 β -乳糖、玉米甜味剂;天然和合成树胶例如阿拉伯胶、黄蓍胶或油酸钠、硬脂酸钠、硬脂酸镁、苯甲酸钠、乙酸钠、氯化钠等。崩解剂包括(但不限于)淀粉、甲基纤维素、琼脂、膨润土、黄原胶等。

[0329] 以适当矫味的悬浮剂或分散剂例如合成和天然树胶如黄蓍胶、阿拉伯胶、甲基纤维素等形式制备液体形式。对于非肠道给药,要求无菌混悬剂和溶液剂。当要求静脉内给药时,使用通常包含合适防腐剂的等渗制剂。

[0330] 本发明化合物也可以质脂体传递系统例如小单层囊泡、大单层囊泡和多室囊泡的形式给药。质脂体可自多种磷脂例如胆固醇、硬脂酰胺或磷脂酰胆碱形成。

[0331] 本发明化合物也可通过使用作为化合物分子与其偶联的单个载体的单克隆抗体传递。本发明化合物也可与作为靶向药物载体的可溶性聚合物偶联。这样的聚合物可包括聚乙烯吡咯烷酮、吡喃共聚物、聚羟基丙基甲基丙烯酰胺苯酚、聚羟基-乙基天冬酰胺苯酚或用棕榈酰残基取代的聚环氧乙烷聚赖氨酸。另外,本发明化合物可偶联于一类用于达到药物控制释放的可生物降解聚合物例如聚乳酸、聚 ϵ -羟基己内酯、聚羟基丁酸(butyric acid)、聚原酸酯、聚缩醛、聚二氢吡喃、聚氰基丙烯酸酯和水凝胶的交联或两性嵌段共聚物。

[0332] 本发明化合物可以任何上述组合物并按照在需要治疗由一种或更多种雄激素受体介导的病症时所建立的剂量方案给药。

[0333] 前药的每天剂量可在0.01-1000mg每成人每天的宽范围内变化。对于口服给药,组合物优选地以包含0.01、0.05、0.1、0.5、1.0、2.5、5.0、10.0、15.0、25.0、50.0、100、150、200、250和500毫克活性组分的片剂形式提供用于对所治疗的患者对症调节剂量。有效量的药物通常以约0.01mg/kg-300mg/kg体重每天的剂量水平提供。优选地,范围为约0.5-5.0mg/kg体重每天,最优选地为约1.0-3.0mg/kg体重每天。化合物可以每天1-4次的方案给药。

[0334] 所给予的最佳剂量可由本领域技术人员容易地确定并且将根据所使用的具体化合物、给药模式、制剂规格、给药方式及病症状况的发展而变化。另外,与所治疗的具体患者有关的因素包括患者年龄、体重、饮食和给药时间将导致需要调整剂量。

[0335] 阐述以下实施例以助于理解本发明并且不打算和不应该以任何方式构成对在随后的权利要求中阐述的本发明的限制。

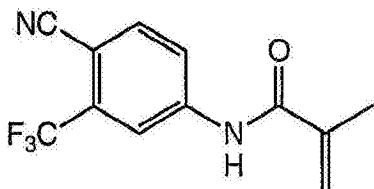
[0336] 在随后的实施例中,一些合成产物可作为已经被分离为残余物得到列举。本领域普通技术人员应该理解术语“残余物”不限制其中产物被分离的物理状态并且可包括例如固体、油、泡沫、胶状物、浆状物等。

[0337] 本领域技术人员应认识到,在随后的实施例和描述中,其中Z为 NHR^{F} 的式(II)化合物和它们相应的互变异构体(式(I)化合物,其中W为 NR^{F})的制备、所分离产物中两种互变异构体形式的鉴定和比例没有测定。

[0338] 实施例1

[0339] 2-甲基-N-(4-氰基-3-三氟甲基-苯基)-丙烯酰胺

[0340]



[0341] 在0℃下,用亚硫酸氯(714mg,6mmol)处理在DMA(10ml)中的甲基丙烯酸(510mg,6mmol)。搅拌混合物30分钟,然后加入4-氰基-3-三氟甲基-苯胺(1.0 g,6.0mmol)。搅拌生成的混悬液过夜并然后用NaHCO₃猝灭。用乙酸乙酯提取反应混合物,用盐水洗涤并用Na₂SO₄干燥。在柱上(乙酸乙酯:己烷,1:2)纯化生成的浓缩粗产物,得到为黄色固体的标题化合物。

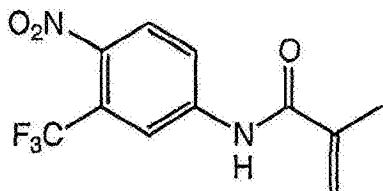
[0342] ¹H NMR (CDCl₃) δ8.10 (s,1H),7.95 (dd,J=1.5Hz,0.5Hz,1H),7.90 (br,1H),7.75 (d,J=1.5Hz),5.85 (s,1H),5.60 (s,1H),2.10 (s,3H)。

[0343] MS (m/z):M+Na (277)。

[0344] 实施例2

[0345] 2-甲基-N-(4-硝基-3-三氟甲基-苯基)-丙烯酰胺

[0346]



[0347] 按照在实施例1中描述的方法,自4-硝基-3-三氟甲基-苯胺(2.06g,10.0mmol)开始,制备为黄色固体的标题化合物。

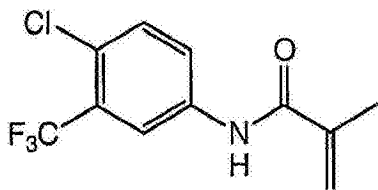
[0348] ¹H NMR (CDCl₃) δ8.00 (m,3H),7.95 (s,1H),5.88 (s,1H),5.60 (s,1H),2.10 (s,3H)。

[0349] MS (m/z):M+Na (297)

[0350] 实施例3

[0351] 2-甲基-N-(4-氯-3-三氟甲基-苯基)-丙烯酰胺

[0352]



[0353] 按照在实施例1中描述的方法,自4-氯-3-三氟甲基-苯胺开始,制备为黄色固体的标题化合物。

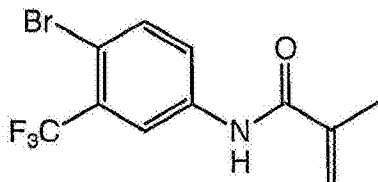
[0354] ¹H NMR (CDCl₃) δ7.90 (s,1H),7.70 (dd,J=1.5Hz,0.5Hz,1H),7.40 (d,J=1.5Hz),5.80 (s,1H),5.50 (s,1H),2.00 (s,3H)。

[0355] MS (m/z):MH⁺ (263)

[0356] 实施例4

[0357] 2-甲基-N-(4-溴-3-三氟甲基-苯基)-丙烯酰胺

[0358]



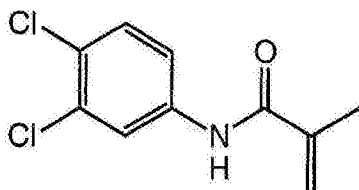
[0359] 按照在实施例1中描述的方法,自4-溴-3-三氟甲基-苯胺开始,制备为黄色固体的标题化合物。

[0360] ^1H NMR (CDCl_3) δ 7.90 (s, 1H), 7.85 (s, br, 1H), 7.69 (d, $J=7.5\text{Hz}$, 1H), 7.61 (d, $J=7.5\text{Hz}$, 1H), 5.85 (s, 1H), 5.55 (s, 1H), 2.08 (s, 3H)

[0361] 实施例5

[0362] 2-甲基-N-(3,4-二氯-苯基)-丙烯酰胺

[0363]



[0364] 按照在实施例1中描述的方法,自3,4-二氯-苯胺开始,制备为黄色固体的标题化合物。

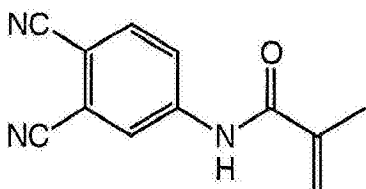
[0365] ^1H NMR (CDCl_3) δ 7.85 (s, 1H), 7.50 (s, br, 1H), 7.36 (s, 2H), 5.78 (s, 1H), 5.51 (s, 1H), 2.08 (s, 3H).

[0366] MS (m/z): MH^+ (230).

[0367] 实施例6

[0368] 2-甲基-N-(3,4-二氰基-苯基)-丙烯酰胺

[0369]



[0370] 按照在实施例1中描述的方法,自3,4-二氰基-苯胺开始,制备为黄色固体的标题化合物。

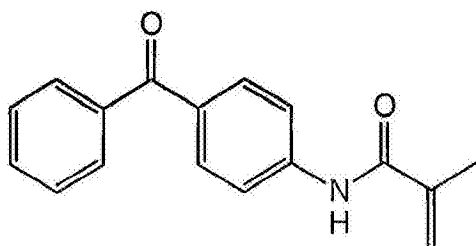
[0371] ^1H NMR (CDCl_3) δ 8.25 (s, 1H), 8.05 (s, br, 1H), 7.95 (d, $J=7.5\text{Hz}$, 1H), 7.74 (d, $J=7.5\text{Hz}$, 1H), 5.88 (s, 1H), 5.65 (s, 1H), 2.11 (s, 3H)

[0372] MS (m/z): MNa^+ (234)

[0373] 实施例7

[0374] N-(4-苯甲酰基-苯基)-2-甲基-丙烯酰胺

[0375]



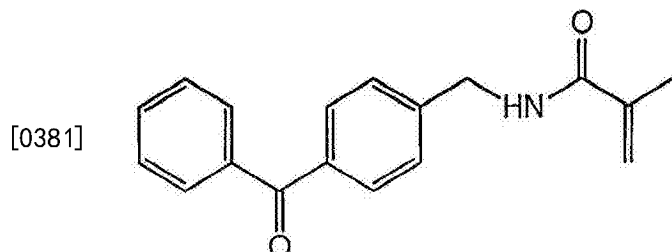
[0376] 按照在实施例1中描述的方法,自(4-氨基-苄基)-苄基-甲酮开始,制备为黄色固体的标题化合物。

[0377] ^1H NMR (CDCl_3) δ 7.98 (s, br, 1H), 7.88~7.72 (m, 6H), 7.60 (t, $J=8.5\text{Hz}$, 1H), 7.52 (t, $J=7.8\text{Hz}$, 2H), 5.88 (s, 1H), 5.55 (s, 1H)

[0378] MS (m/z): MH^+ (266), MNa^+ (288)

[0379] 实施例8

[0380] N-(4-苄甲酰基-苄基)-2-甲基-丙烯酰胺



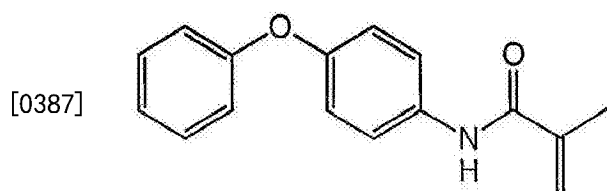
[0382] 按照在实施例1中描述的方法,自(4-氨基甲基-苄基)-苄基-甲酮开始,制备为黄色固体的标题化合物。

[0383] ^1H NMR (CDCl_3) δ 7.38~7.22 (m, 4H), 7.10 (t, $J=7.5\text{Hz}$, 1H), 7.00 (m, 4H), 6.15 (s, br, 1H), 5.71 (s, 1H), 5.35 (s, 1H), 4.52 (d, $J=4.5\text{Hz}$, 2H), 2.11 (s, 3H)

[0384] MS (m/z): MH^+ (280), MNa^+ (302)

[0385] 实施例9

[0386] 2-甲基-N-(4-苯氧基-苄基)-丙烯酰胺



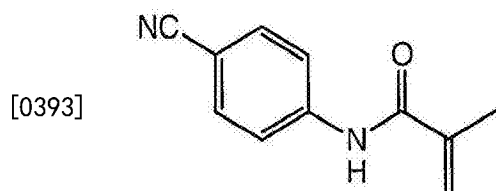
[0388] 按照在实施例1中描述的方法,自4-苯氧基-苄胺开始,制备为黄色固体的标题化合物。

[0389] ^1H NMR (CDCl_3) δ 7.70 (s, 1H), 7.50 (m, 2H), 7.30 (m, 2H), 7.00 (m, 5H), 5.80 (s, 1H), 4.90 (s, 1H), 2.00 (s, 3H). MS (m/z): M^+ (254).

[0390] MS (m/z): MH^+ (254), MNa^+ (276)

[0391] 实施例10

[0392] 2-甲基-N-(4-氰基-苄基)-丙烯酰胺



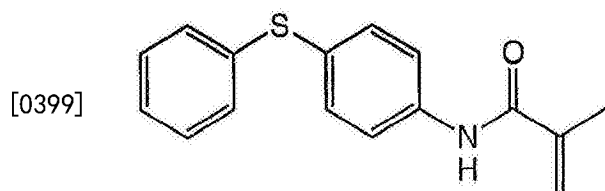
[0394] 按照在实施例1中描述的方法,自4-氰基-苄胺开始,制备为黄色固体的标题化合物。

[0395] ^1H NMR (CDCl_3) δ 7.70 (m, 5H), 5.80 (s, 1H), 5.05 (s, 1H), 2.00 (s, 3H)

[0396] MS (m/z) :MH+ (187) ,MNa+ (209)

[0397] 实施例11

[0398] 2-甲基-N-(4-苯基硫基-苯基)-丙烯酰胺



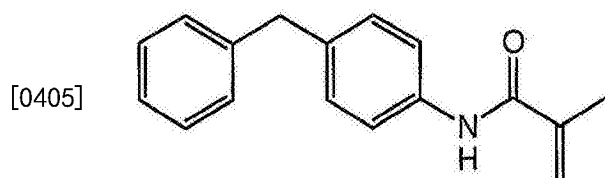
[0400] 按照在实施例1中描述的方法,自4-苯基硫基-苯胺开始,制备为黄色固体的标题化合物。

[0401] ^1H NMR (CDCl_3) δ 7.60 (s, 1H) , 7.55 (d, J=9.0Hz, 2H) , 7.35 (d, J=9.0Hz, 2H) , 7.20 (m, 5H) , 5.80 (s, 1H) , 5.00 (s, 1H) , 2.00 (s, 3H)

[0402] MS (m/z) :MH+ (270) ,MNa+ (292)

[0403] 实施例12

[0404] N-(4-苄基-苯基)-2-甲基-丙烯酰胺



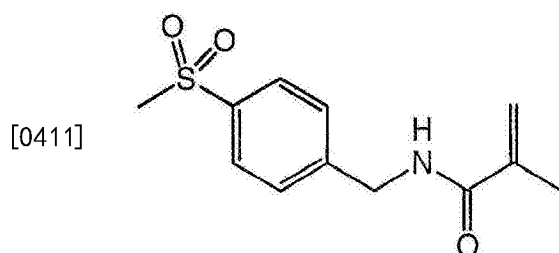
[0406] 按照在实施例1中描述的方法,自4-苄基-苯胺开始,制备为黄色固体的标题化合物。

[0407] ^1H NMR (CDCl_3) δ 8.00 (d, J=9.0Hz, 1H) , 7.15-7.35 (m, 9H) , 5.35 (s, 1H) , 5.25 (s, 1H) , 1.75 (s, 3H)

[0408] MS (m/z) :MH+ (252) ,MNa+ (274)

[0409] 实施例13

[0410] N-(4-甲磺酰基-苄基)-2-甲基-丙烯酰胺



[0412] 按照在实施例1中描述的方法,自4-甲磺酰基-苄基胺开始,制备为黄色固体的标题化合物。

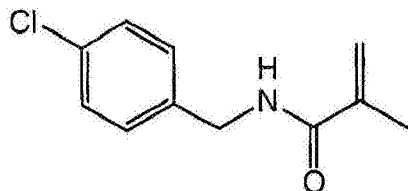
[0413] ^1H NMR (CDCl_3) δ 7.75 (d, J=8.5Hz, 2H) , 7.42 (d, J=8.5Hz, 2H) , 6.92 (s, 1H) , 5.78 (s, 1H) , 5.38 (s, 1H) , 4.55 (d, J=6.5Hz, 2H) , 3.02 (s, 3H) , 2.05 (s, 3H)

[0414] MS (m/z) :MH+ (254) ,MNa+ (276)

[0415] 实施例14

[0416] N-(4-氯-苄基)-2-甲基-丙烯酰胺

[0417]



[0418] 按照在实施例1中描述的方法,自4-氯-苄基胺开始,制备为黄色固体的标题化合物。

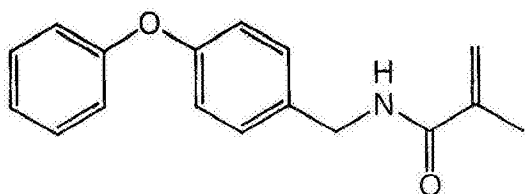
[0419] ^1H NMR (CDCl_3) δ 7.20 (m, 4H), 6.15 (s, 1H), 5.75 (s, 1H), 4.85 (s, 1H), 4.50 (d, $J=5.0\text{Hz}$, 2H), 2.00 (s, 3H) .

[0420] MS (m/z) : MH^+ (210) .

[0421] 实施例15

[0422] N-(4-苯氧基-苄基)-2-甲基-丙烯酰胺

[0423]



[0424] 按照在实施例1中描述的方法,自4-苯氧基-苄基胺开始,制备为黄色固体的标题化合物。

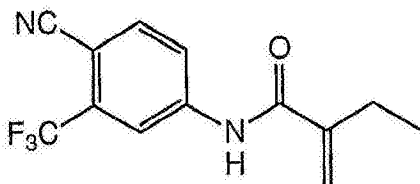
[0425] ^1H NMR (CDCl_3) δ 7.18~6.94 (m, 4H), 6.85 (t, $J=6.5\text{Hz}$, 1H), 6.77 (m, 4H), 5.56 (s, br, 1H), 5.65 (s, 1H), 5.30 (s, 1H), 4.38 (d, $J=5.5\text{Hz}$, 2H), 2.06 (s, 3H)

[0426] MS (m/z) : MH^+ (268), MNa^+ (290)

[0427] 实施例16

[0428] N-(4-氰基-3-三氟甲基-苯基)-2-乙基-丙烯酰胺

[0429]



[0430] 按照在实施例1中描述的方法,自4-氰基-3-三氟甲基-苯胺和2-乙基-丙烯酸开始,制备为黄色固体的标题化合物。

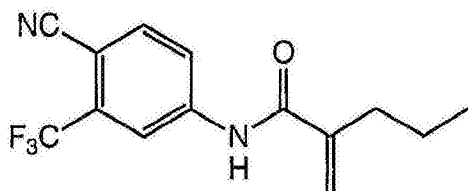
[0431] ^1H NMR (CDCl_3) δ 8.70 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.06 (d, $J=12.0\text{Hz}$, 1H), 7.78 (d, $J=12.0\text{Hz}$, 1H), 5.75 (s, 1H), 5.05 (s, 1H), 2.40 (q, $J=9.0\text{Hz}$, 2H), 1.11 (t, $J=9.0\text{Hz}$, 3H) .

[0432] MS (m/z) : MH^+ (270), MNa^+ (292)

[0433] 实施例17

[0434] N-(4-氰基-3-三氟甲基-苯基)-2-丙基-丙烯酰胺

[0435]



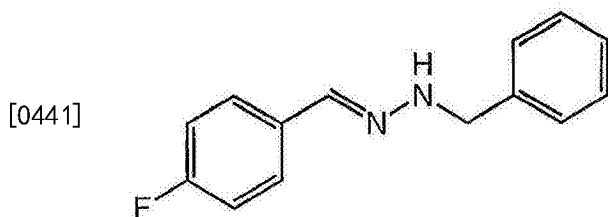
[0436] 按照在实施例1中描述的方法,自4-氰基-3-三氟甲基-苯胺和2-丙基-丙烯酸开始,制备为黄色固体的标题化合物。

[0437] MS (m/z) :MH⁺ (284) ,MNa⁺ (306) .

[0438] ¹H NMR (CDCl₃) δ8.20 (s, 1H) , 8.12 (s, 1H) , 8.00 (d, J=12.0Hz, 1H) , 7.78 (d, J=12.0Hz, 1H) , 5.70 (s, 1H) , 5.00 (s, 1H) , 2.40 (t, J=9.0Hz, 2H) , 1.50 (m, 2H) , 0.95 (t, J=9.0Hz, 3H) .

[0439] 实施例18

[0440] N-苄基-N''-(4-氟-亚苄基)-肼



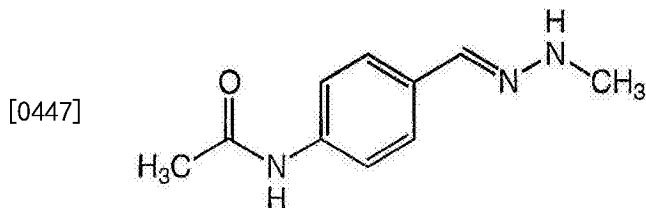
[0442] 将在苯 (40ml) 中的4-氟苯甲醛 (1.24g, 10.0mmol) 与苄基肼盐酸盐 (1.95g, 10.0mmol) 混合。在室温下搅拌反应物12小时。然后通过真空蒸发除去溶剂,得到为白色固体的标题化合物。

[0443] ¹H NMR (CDCl₃) δ7.60 (m, 2H) , 7.30 (m, 5H) , 7.05 (m, 2H) , 4.45 (s, 1H) .

[0444] MS (m/z) :MH⁺ (227)

[0445] 实施例19

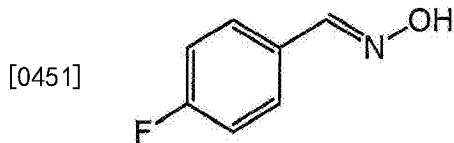
[0446] N-[4-(甲基-肼叉甲基 (hydrazonomethyl))-苯基]-乙酰胺



[0448] 按照在实施例18中描述的方法,自N-(4-甲酰基-苯基)-乙酰胺和甲基肼开始,制备为白色固体的标题化合物。

[0449] 实施例20

[0450] 4-氟-苯甲醛肟



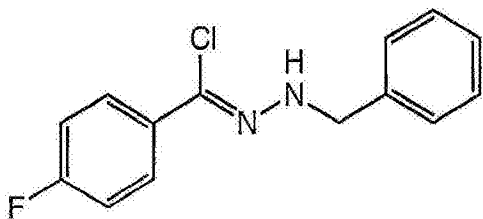
[0452] 按照在实施例18中描述的方法,自N-(4-甲酰基-苯基)-乙酰胺和N-羟基胺开始,制备为白色固体的标题化合物。

[0453] MS (m/z) :MH⁺ (140) .

[0454] 实施例21

[0455] 4-氟-N-(苄基甲基)-苯甲腙酰氯 (carbohydrazonoyl)

[0456]



[0457] 在0℃下,使NCS (1.33g, 10.0mmol) 与二甲基硫醚 (620mg, 10.0mmol) 在CH₂Cl₂ (20ml) 中混合30分钟。然后使混合物冷却至-78℃并向混合物中加入如在实施例19中那样制备的N-苄基-N''-(4-氟-亚苄基)-肼 (2.62g, 10.0mmol)。在-78℃下保持混合物1小时,然后经2小时缓慢温热至室温。用NaHCO₃猝灭反应混合物,然后用乙酸乙酯提取。合并有机层,用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥并浓缩,得到粗产物。在柱 (100%CH₂Cl₂, R_f=0.5) 上纯化粗产物,得到为白色固体的标题化合物。

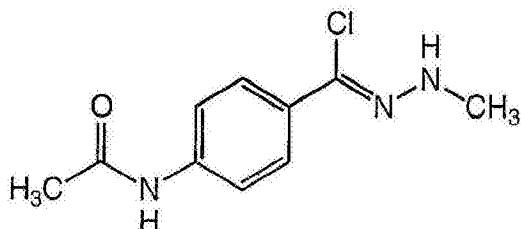
[0458] ¹H NMR (CDCl₃) δ7.80 (m, 2H), 7.30 (m, 5H), 7.05 (m, 2H), 6.10 (br, 1H) .

[0459] MS (m/z) : MH⁺ (260) .

[0460] 实施例22

[0461] 4-乙酰氨基-N-(甲基)-苯甲腙酰氯

[0462]



[0463] 按照在实施例21中描述的方法,自N-[4-(甲基-肼叉甲基)-苄基]-乙酰胺开始,制备为白色固体的标题化合物。

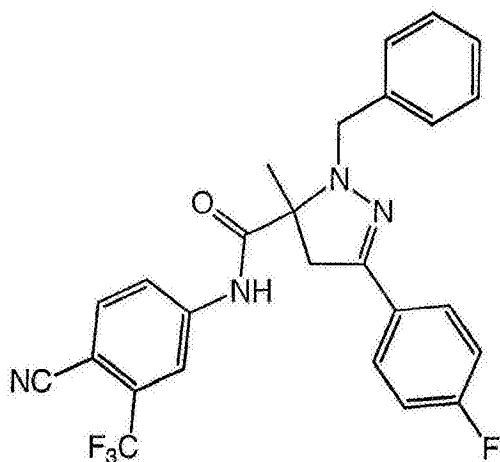
[0464] MS (m/z) : MH⁺ (226) .

[0465] 实施例23

[0466] 2-苄基-5-(4-氟-苄基)-3-甲基-3,4-二氢-2H-吡唑-3-羧酸 (4-氰基-3-三氟甲基-苄基)-酰胺

[0467] 化合物#5

[0468]



[0469] 在室温下,使N-(4-氰基-3-三氟甲基-苄基)-2-甲基-丙烯酰胺 (500mg, 2.0mmol)

与4-氟-N-(苯基甲基)-苯甲脒酰氯(520mg, 2.0mmol)在CH₂Cl₂中混合。然后向反应混合物中加入三乙胺(300mg, 3.0mmol)。使反应物回流过夜, 然后用NaHCO₃猝灭并用乙酸乙酯提取。合并有机层, 用盐水洗涤, 经Na₂SO₄干燥并浓缩, 得到粗产物。在柱(己烷:乙酸乙酯, 5:1, R_f=0.5)上纯化粗产物, 得到为白色固体的标题化合物。

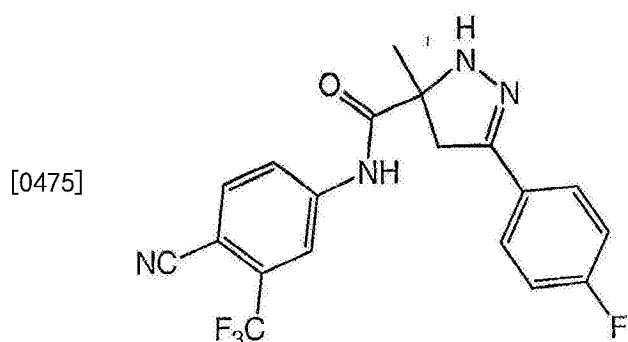
[0470] ¹H NMR (CDCl₃) δ 9.25 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.70 (s, 2H), 7.60 (m, 2H), 7.45 (m, 2H), 7.05 (m, 5H), 4.30 (dd, J=11.1Hz, 1.0Hz, 2H), 3.30 (dd, J=3.6Hz, 1.2Hz, 2H), 1.65 (s, 3H) .

[0471] MS (m/z) : MH⁺ (481)

[0472] 实施例24

[0473] 5-(4-氟-苯基)-3-甲基-3,4-二氢-2H-吡唑-3-羧酸(4-氰基-3-三氟甲基-苯基)-酰胺

[0474] 化合物#1



[0476] 将在乙醇中的2-苄基-5-(4-氟-苯基)-3-甲基-3,4-二氢-2H-吡唑-3-羧酸(4-氰基-3-三氟甲基-苯基)-酰胺(150mg, 0.33mmol)在H₂气囊下用Pd/C(100mg, 10%)处理2天。经真空过滤除去Pd/C并经真空旋转蒸发除去溶剂, 得到粗产物。经硅胶(己烷:乙酸乙酯, 2:1, R_f=0.4)纯化粗产物, 得到为白色固体的标题化合物。

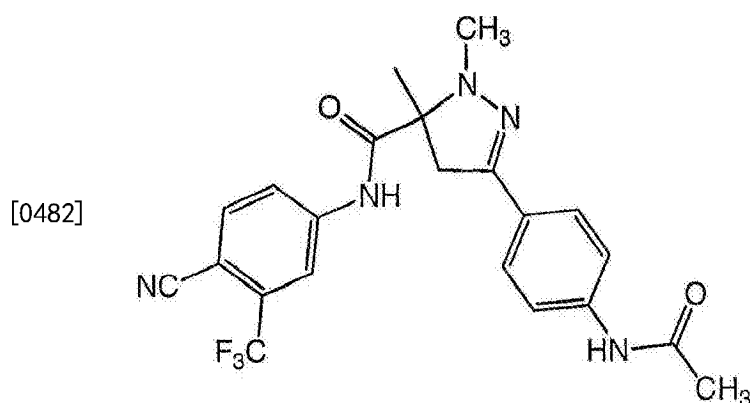
[0477] ¹H NMR (CDCl₃) δ 9.75 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.85 (dd, J=4.5Hz, 0.2Hz, 2H), 7.65 (m, 2H), 7.05 (m, 2H), 5.70 (br, 1H), 3.30 (dd, J=3.6Hz, 1.2Hz, 2H), 1.65 (s, 3H)

[0478] MS (m/z) : MH⁺ (390)

[0479] 实施例25

[0480] 5-(4-乙酰氨基-苯基)-2,3-二甲基-3,4-二氢-2H-吡唑-3-羧酸(4-氰基-3-三氟甲基-苯基)-酰胺

[0481] 化合物#39



[0483] 按照在实施例23中描述的方法,自2-甲基-N-(4-氰基-3-三氟甲基-苯基)-丙烯酰胺和4-乙酰氨基-N-(甲基)-苯甲脒酰氯开始,制备为白色固体的标题化合物。

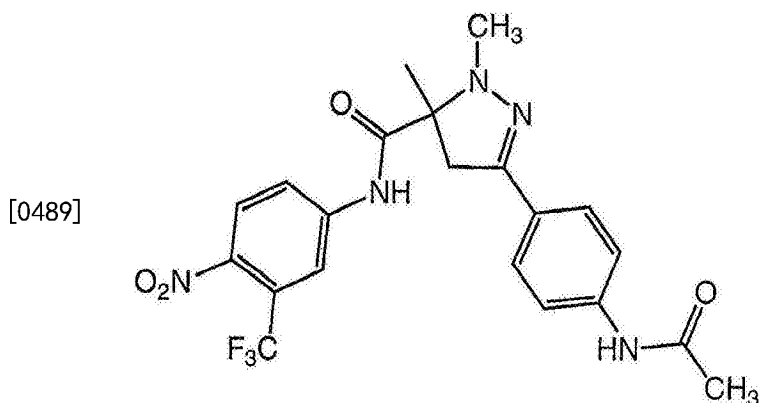
[0484] ^1H NMR (CDCl_3) δ 9.62 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.02 (d, $J=7.5\text{Hz}$, 1H), 7.98 (d, $J=7.5\text{Hz}$, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.50 (m, 4H), 3.38 (abq, $J=12.5\text{Hz}$, 2H), 2.98 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 1.50 (s, 3H) .

[0485] MS (m/z) : MH^+ (444), MH^- (442)

[0486] 实施例26

[0487] 5-(4-乙酰氨基-苯基)-2,3-二甲基-3,4-二氢-2H-吡唑-3-羧酸(4-硝基-3-三氟甲基-苯基)-酰胺

[0488] 化合物#40



[0490] 按照在实施例23中描述的方法,自2-甲基-N-(4-硝基-3-三氟甲基-苯基)-丙烯酰胺和4-乙酰氨基-N-(甲基)-苯甲脒酰氯开始,制备为白色固体的标题化合物。

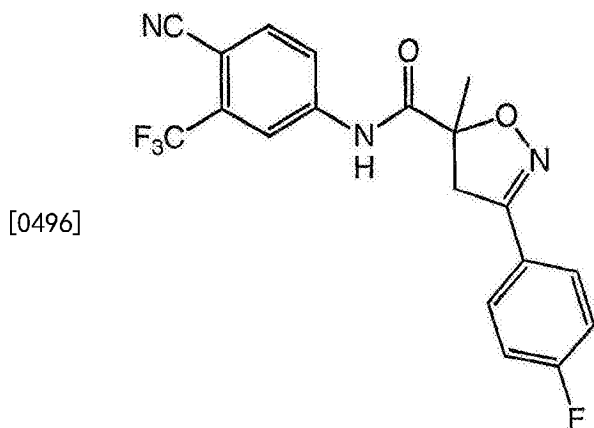
[0491] ^1H NMR (CDCl_3) δ 9.52 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.06 (d, $J=7.5\text{Hz}$, 1H), 7.95 (d, $J=7.5\text{Hz}$, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.55 (m, 4H), 3.38 (abq, $J=12.5\text{Hz}$, 2H), 2.98 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 1.48 (s, 3H)

[0492] MS (m/z) : MH^+ (464), MNa^+ (486)

[0493] 实施例27

[0494] 3-(4-氟-苯基)-5-甲基-4,5-二氢-异噁唑-5-羧酸(4-氰基-3-三氟甲基-苯基)-酰胺

[0495] 化合物#95



[0497] 使4-氟苄胺肟(1.39g, 10mmol)与三乙胺(200mg, 2.0mmol)和NaOCl(4%, 15ml,

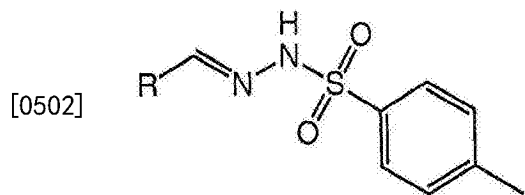
1.48g, 10mmol) 在CH₂Cl₂ (25ml) 中混合。向混合物中加入N-(4-(4-氰基-3-三氟甲基-苯基)-2-甲基-丙烯酰胺 (508mg, 2.0mmol) 并然后在室温下搅拌混合物3小时。用NaHCO₃猝灭反应混合物, 然后用乙酸乙酯提取。合并有机层, 用盐水洗涤, 经Na₂SO₄干燥并浓缩, 得到粗产物。在柱(己烷:乙酸乙酯, 2:1, R_f=0.45) 上纯化粗产物, 得到为白色固体的标题化合物。

[0498] ¹H NMR (CDCl₃) δ9.15 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.85 (dd, J=4.5Hz, 0.2Hz, 2H), 7.60 (m, 2H), 7.05 (m, 2H), 3.75 (dd, J=17.4Hz, 2.0Hz, 2H), 1.75 (s, 3H) .

[0499] MS (m/z) : MH⁺ (392)

[0500] 实施例28

[0501] 1-R-对-甲苯磺酰基脒 (通法)



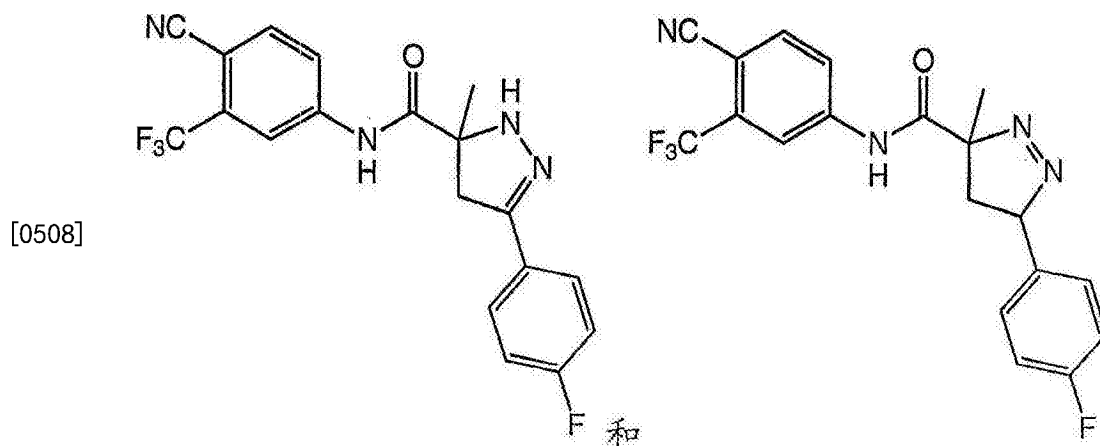
[0503] 在室温下, 使对-甲苯磺酰基脒 (10.0mmol) 与适当选择的式R-CHO化合物 (10.0mmol) 在甲醇 (40ml) 中混合4小时。然后浓缩混合物, 得到为白色固体的标题化合物 (除非另外指明)。

[0504] 实施例29

[0505] 5-(4-氟-苯基)-3-甲基-3,4-二氢-2H-吡唑-3-羧酸 (4-氰基-3-三氟甲基-苯基)-酰胺和

[0506] 5-(4-氟-苯基)-3-甲基-4,5-二氢-3H-吡唑-3-羧酸 (4-氰基-3-三氟甲基-苯基)-酰胺

[0507] 化合物#1和化合物#64



[0509] 在0℃下, 用NaH (60%, 120mg, 3mmol) 处理按照在实施例29中描述的方法制备的在THF (20ml) 中的2-[(1E)-(4-氟苯基)亚甲基] 甲苯磺酰基脒 (600mg, 2.1mmol) 20分钟, 随后加入N-(4-氰基-3-三氟甲基-苯基)-2-甲基-丙烯酰胺 (500mg, 2.0mmol)。然后将反应混合物加热至55℃反应过夜, 然后用NaHCO₃猝灭并用乙酸乙酯提取。合并有机层, 用盐水洗涤, 经Na₂SO₄干燥并浓缩, 得到为混合物的粗产物。在柱上纯化粗产物, 得到为白色固体分离产物的标题化合物。

[0510] 5-(4-氟-苯基)-3-甲基-3,4-二氢-2H-吡唑-3-羧酸 (4-氰基-3-三氟甲基-苯基)-

酰胺

[0511] (己烷:乙酸乙酯,2:1,Rf=0.45,475mg,61%)

[0512] 5-(4-氟-苯基)-3-甲基-4,5-二氢-3H-吡唑-3-羧酸(4-氰基-3-三氟甲基-苯基)-酰胺

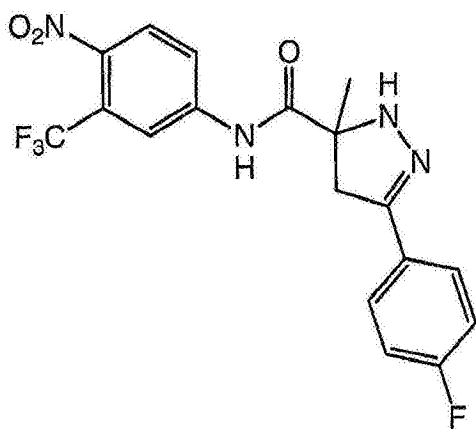
[0513] (己烷:乙酸乙酯:2:1,Rf=0.6,100mg,13%):

[0514] MS (m/z): MH⁺ (391)

[0515] ¹H NMR (CDCl₃) δ8.50 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.90 (dd, J=1.5Hz, 0.2Hz, 1H), 7.75 (d, J=1.5Hz, 1H), 7.20 (m, 2H), 7.10 (m, 2H), 5.60 (t, J=0.9Hz, 1H), 3.00 (dd, J=1.0Hz, 0.8Hz, 1H), 1.87 (s, 3H), 1.55 (t, J=1.1Hz, 0.6Hz, 1H).

[0516] 实施例30

[0517] 5-(4-氟-苯基)-3-甲基-3,4-二氢-2H-吡唑-3-羧酸(4-硝基-3-三氟甲基-苯基)-酰胺



[0518]

[0519] 按照在实施例29中描述的方法,自2-甲基-N-(4-硝基-3-三氟甲基-苯基)-丙烯酰胺和2-[(1E)-(4-氟苯基)亚甲基] 甲苯磺酰基脲开始,制备为黄色固体的标题化合物。

[0520] ¹H NMR (MeOH) δ6.45 (d, J=0.9Hz, 1H), 6.20 (m, 1H), 6.00 (s, 1H), 5.55 (m, 4H), 2.00 (dd, J=5.5Hz, 1.8Hz, 2H), 1.70 (s, 3H).

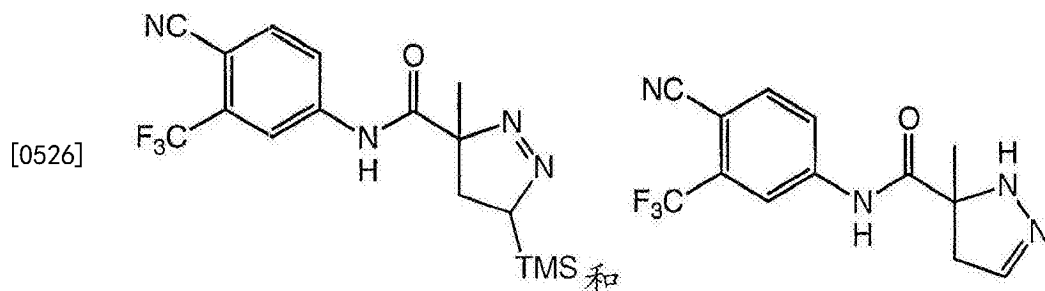
[0521] MS (m/z): MNa⁺ (410)

[0522] 实施例31

[0523] 3-甲基-5-三甲基硅烷基-4,5-二氢-3H-吡唑-3-羧酸(4-氰基-3-三氟甲基-苯基)-酰胺和

[0524] 3-甲基-3,4-二氢-2H-吡唑-3-羧酸(4-氰基-3-三氟甲基-苯基)-酰胺

[0525] 化合物#51和化合物#47



[0526]

[0527] 在-10℃下,用TMSCHN₂ (2.0M在己烷中,3.54mmol,1.8mL) 处理在THF (5mL) 中的N-

(4-氰基-3-三氟甲基-苯基)-2-甲基-丙烯酰胺 (180mg, 0.71mmol)。然后将反应混合物缓慢温热至室温并搅拌过夜。除去溶剂并经柱层析法 (硅胶, 1:1 己烷:EtOAc) 纯化残余物, 得到为白色固体的标题化合物 (1:1 非对映体)。

[0528] 3-甲基-5-三甲基硅烷基-4,5-二氢-3H-吡唑-3-羧酸 (4-氰基-3-三氟甲基-苯基)-酰胺:

[0529] ^1H NMR (CDCl_3) δ 8.58 (br, s, 1H) 对非对映体1, 8.35 (br, s, 1H) 对非对映体2, 7.90 (m, 1), 7.70 (m, 1H), 7.58 (m, 1H), 4.35 (dd, $J=10.5, 5.0\text{Hz}$, 1H) 对非对映体1, 4.30 (dd, $J=11.0, 6.0\text{Hz}$, 1H) 对非对映体2, 2.30 (m, 1H) 对非对映体1, 2.05 (m, 1H) 对非对映体2, 1.66 (m, 1H) 对非对映体1, 1.48 (s, 3H) 对非对映体1, 1.42 (s, 3H) 对非对映体2, 1.29 (m, 1H) 对非对映体2, 0.10 (s, 9H) 对非对映体1, 0.01 (s, 9H) 对非对映体2

[0530] MS (m/z), 298 $[\text{M-TMS+H}]^+$, 319 $[\text{M-TMS+Na}]^+$

[0531] 3-甲基-3,4-二氢-2H-吡唑-3-羧酸 (4-氰基-3-三氟甲基-苯基)-酰胺:

[0532] ^1H NMR (CDCl_3) 9.62 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.95 (d, $J=6.5\text{Hz}$, 1H), 7.77 (d, $J=6.5\text{Hz}$, 1H), 6.88 (s, 1H), 5.52 (s, 1H), 3.05 (abq, $J=12.5\text{Hz}$, 2H), 1.56 (s, 3H)

[0533] MS (m/z), MH^+ (297).

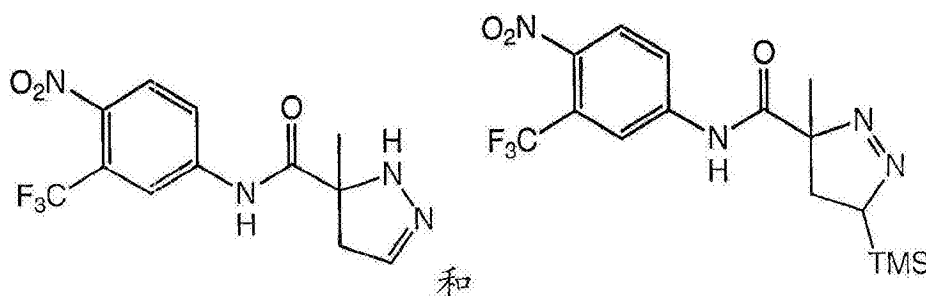
[0534] 实施例32

[0535] 3-甲基-3,4-二氢-2H-吡唑-3-羧酸 (4-硝基-3-三氟甲基-苯基)-酰胺和

[0536] 3-甲基-5-三甲基硅烷基-4,5-二氢-3H-吡唑-3-羧酸 (4-硝基-3-三氟甲基-苯基)-酰胺

[0537] 化合物#6和化合物#57

[0538]



[0539] 按照在实施例31中描述的方法, 自2-甲基-N-(4-硝基-3-三氟甲基-苯基)-丙烯酰胺和TMSCHN₂开始, 制备两者为白色固体的标题化合物。

[0540] 3-甲基-3,4-二氢-2H-吡唑-3-羧酸 (4-硝基-3-三氟甲基-苯基)-酰胺:

[0541] ^1H NMR (CDCl_3) δ 9.62 (br, s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.98 (m, 2H), 6.88 (s, 1H), 5.50 (s, 1H), 3.10 (Abq, $J=12.5\text{Hz}$, 2H), 1.52 (s, 3H)

[0542] MS (m/z), MH^+ , 317, MH^- , 315

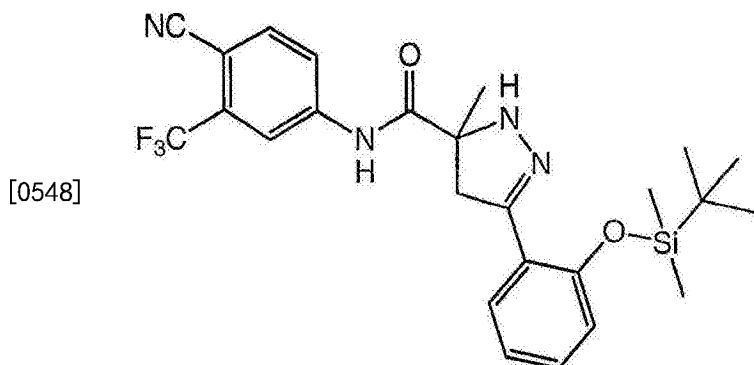
[0543] 3-甲基-5-三甲基硅烷基-4,5-二氢-3H-吡唑-3-羧酸 (4-硝基-3-三氟甲基-苯基)-酰胺:

[0544] ^1H NMR (CDCl_3) δ 8.78 (br, s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.88 (d, $J=7.0\text{Hz}$, 1H), 7.74 (d, $J=7.0\text{Hz}$, 1H), 4.48 (dd, $J=11.0, 4.5\text{Hz}$, 1H), 2.10 (dd, $J=13.0, 11.0\text{Hz}$, 1H), 1.78 (dd, $J=13.0, 4.5\text{Hz}$, 1H), 1.55 (s, 3H)

[0545] 实施例33

[0546] N-[4-氰基-3-(三氟甲基)苯基]-3-[2-[[[(1,1-二甲基乙基)二甲基硅烷基]氧基]苯基]-4,5-二氢-5-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺

[0547] 化合物#54



[0549] 按照在实施例29中描述的方法,使4-甲基-2-[(1Z)-[2-[[[(1,1-二甲基乙基)二甲基硅烷基]氧基]苯基]亚甲基]苯磺酰基脲反应,得到为白色固体的标题化合物。

[0550] ^1H NMR (CDCl_3) δ 9.25 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.95 (d, $J=0.6\text{Hz}$, 1H), 7.65 (d, $J=0.6\text{Hz}$, 1H), 7.10 (m, 1H), 6.80 (m, 3H), 5.80 (m, 1H), 2.30 (m, 1H), 1.80 (m, 1H), 1.51 (s, 3H), 0.89 (s, 9H), 0.21 (s, 6H)

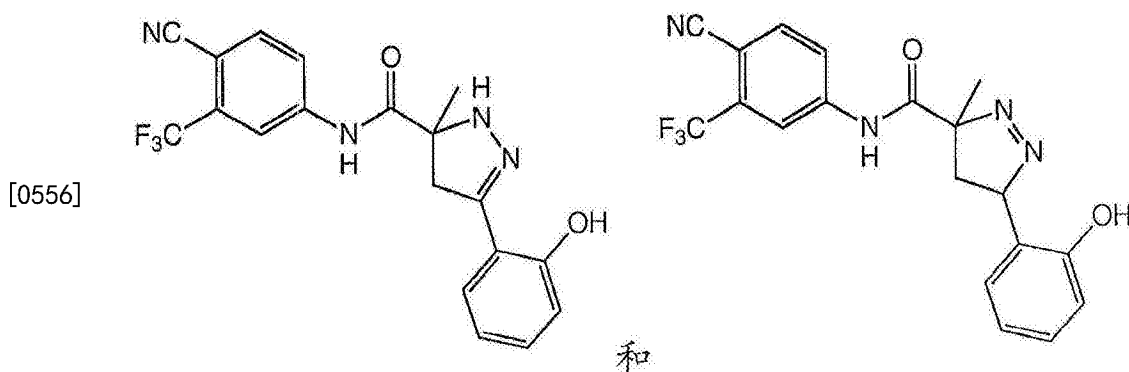
[0551] MS (m/z): M^+ (503)

[0552] 实施例34

[0553] N-[4-氰基-3-(三氟甲基)苯基]-4,5-二氢-3-(2-羟基苯基)-5-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺和

[0554] 5-(2-羟基-苯基)-3-甲基-4,5-二氢-3H-吡唑-3-羧酸(4-氰基-3-三氟甲基-苯基)-酰胺

[0555] 化合物#76和化合物#55



[0557] 在0℃下,用TBAF (1M, 3.2ml, 3.2mmol) 处理如在实施例34中制备的在THF (20ml) 中的N-[4-氰基-3-(三氟甲基)苯基]-3-[2-[[[(1,1-二甲基乙基)二甲基硅烷基]氧基]苯基]-4,5-二氢-5-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺 (80mg, 1.6mmol)。在室温下搅拌反应混合物2小时,然后用 H_2O 猝灭,用乙酸乙酯提取,经 Na_2SO_4 干燥并浓缩,得到粗产物。经硅胶(己烷:乙酸乙酯, 2:1, $R_f=0.35$)纯化粗产物,得到为白色固体的标题化合物。

[0558] N-[4-氰基-3-(三氟甲基)苯基]-4,5-二氢-3-(2-羟基苯基)-5-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺:

[0559] ^1H NMR (CDCl_3) δ 10.78 (br, 1H), 9.75 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.95 (d, $J=0.6\text{Hz}$, 1H),

7.70 (d, J=0.6Hz, 1H), 7.25 (m, 1H), 7.08 (d, J=0.6Hz, 1H), 6.85 (m, 1H), 5.95 (s, 1H), 3.40 (dd, J=5.1Hz, 2.1Hz, 1H), 1.65 (s, 3H)

[0560] MS (m/z): MNa⁺ (401)

[0561] 5-(2-羟基-苯基)-3-甲基-4,5-二氢-3H-吡唑-3-羧酸(4-氰基-3-三氟甲基-苯基)-酰胺:

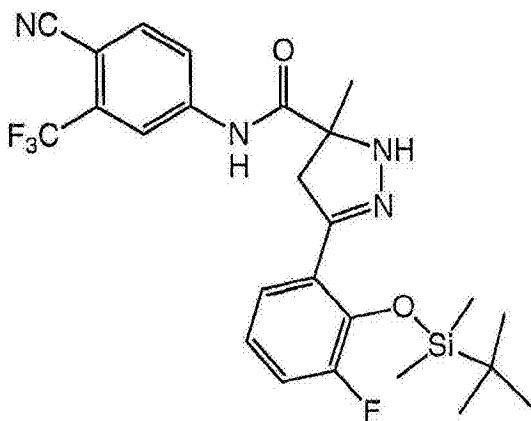
[0562] ¹H NMR (CDCl₃) δ 9.80 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.90 (d, J=7.6Hz, 1H), 7.70 (d, J=7.6Hz, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.55 (d, J=6.6Hz, 2H), 6.92 (d, J=6.6Hz, 2H), 5.70 (br, 1H), 3.15 (abq, J=12.5Hz, 1H), 1.55 (s, 3H)

[0563] MS (m/z): MNa⁺ (401)

[0564] 实施例35

[0565] N-[4-氰基-3-(三氟甲基)苯基]-3-[2-[[[(1,1-二甲基乙基)二甲基甲硅烷基]氧基]-3-氟苯基]-4,5-二氢-5-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺

[0566] 化合物#96



[0568] 按照在实施例29中描述的方法,使4-甲基-2-[(1Z)-[2-[[[(1,1-二甲基乙基)二甲基硅烷基]氧基]-3-氟苯基]亚甲基]苯磺酰基脲反应,得到为白色固体的标题化合物。

[0569] ¹H NMR (CDCl₃) δ 9.60 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.78 (d, J=0.6Hz, 1H), 7.65 (d, J=0.6Hz, 1H), 7.10 (m, 1H), 6.95 (m, 1H), 6.75 (m, 1H), 5.50 (br, 1H), 3.25 (dd, J=5.1Hz 1.2Hz, 2H), 1.55 (s, 3H), 0.78 (s, 9H), 0.21 (d, J=4.8Hz, 6H)

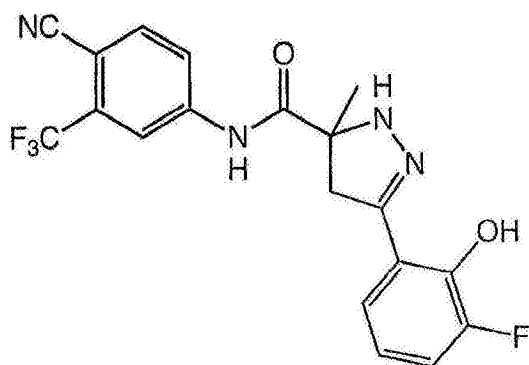
[0570] MS (m/z): M⁺ Na⁺ (544), M⁻ (520)

[0571] 实施例36

[0572] N-[4-氰基-3-(三氟甲基)苯基]-3-(3-氟-2-羟基苯基)-4,5-二氢-5-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺

[0573] 化合物#97

[0574]



[0575] 按照在实施例34中描述的方法,使如在实施例36中制备的N-[4-氰基-3-(三氟甲基)苯基]-3-[2-[(1,1-二甲基乙基)二甲基甲硅烷基]氧基]-3-氟苯基]-4,5-二氢-5-甲基-1H-吡唑-5-甲酰胺反应,得到为白色固体的标题化合物。

[0576] MS (m/z) :M+ (407)

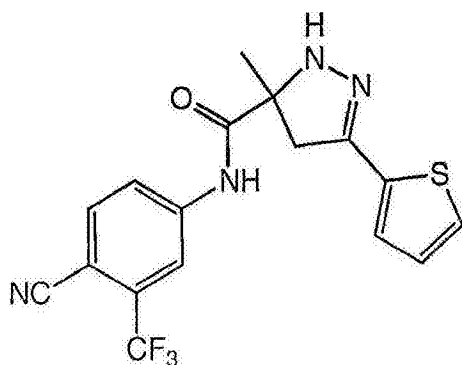
[0577] ^1H NMR (CDCl_3) δ 10.84 (s, 1H), 9.63 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.97 (d, $J=0.6\text{Hz}$, 1H), 7.79 (d, $J=0.6\text{Hz}$, 1H), 7.11 (m, 1H), 6.92 (m, 1H), 6.82 (m, 1H), 5.87 (s, 1H), 3.45 (dd, $J=3.6\text{Hz}, 1.2\text{Hz}$, 2H), 1.69 (s, 3H)

[0578] 实施例37

[0579] 3-甲基-5-噻吩-2-基-3,4-二氢-2H-吡唑-3-羧酸(4-氰基-3-三氟甲基-苯基)-酰胺

[0580] 化合物#49

[0581]



[0582] 按照在实施例29中描述的方法,使4-甲基-2-[(1E)-2-噻吩基亚甲基]苯磺酰基脲反应,得到为白色固体的标题化合物。

[0583] ^1H NMR (CDCl_3) δ 9.75 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.92 (dd, $J=1.1\text{Hz}, 0.2\text{Hz}$, 1H), 7.78 (d, $J=0.8\text{Hz}$, 1H), 7.37 (m, 1H), 7.11 (m, 1H), 7.04 (m, 1H), 5.55 (br, 1H), 3.35 (dd, $J=5.4\text{Hz}, 1.7\text{Hz}$, 2H), 1.65 (s, 3H)

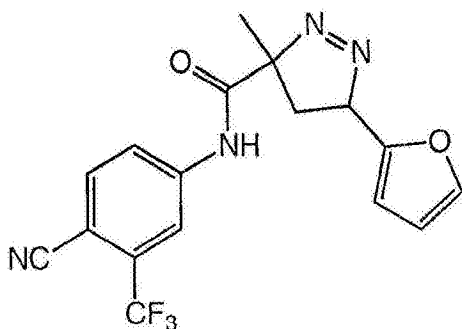
[0584] MS (m/z) :MH+ (379)

[0585] 实施例38

[0586] 5-呋喃-2-基-3-甲基-4,5-二氢-3H-吡唑-3-羧酸(4-氰基-3-三氟甲基-苯基)-酰胺

[0587] 化合物#4

[0588]



[0589] 按照在实施例29中描述的方法,使4-甲基-2-[(1E)-2-呋喃基亚甲基]苯磺酰基脒反应,得到为白色固体的标题化合物。

[0590] ^1H NMR (CDCl_3) δ 9.75 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.92 (dd, $J=1.1\text{Hz}, 0.2\text{Hz}, 1\text{H}$), 7.78 (d, $J=0.8\text{Hz}, 1\text{H}$), 6.65–6.50 (m, 3H), 3.31 (dd, $J=5.4\text{Hz}, 1.7\text{Hz}, 2\text{H}$), 1.65 (s, 3H)

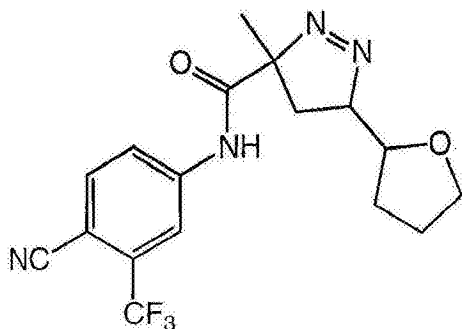
[0591] MS (m/z): MH^+ (363)

[0592] 实施例39

[0593] 3-甲基-5-(四氢-呋喃-2-基)-4,5-二氢-3H-吡唑-3-羧酸(4-氰基-3-三氟甲基-苯基)-酰胺

[0594] 化合物#52

[0595]



[0596] 按照在实施例29中描述的方法,使4-甲基-2-[(1E)-(四氢-2-呋喃基)亚甲基]苯磺酰基脒反应,得到为白色固体的标题化合物。

[0597] ^1H NMR (CDCl_3) δ 9.09 (s, 1H), 8.16 (m, 1H), 7.95 (m, 1H), 7.81 (d, $J=0.6\text{Hz}, 1\text{H}$), 4.49 (dd, $J=1.0\text{Hz}, 0.5\text{Hz}, 1\text{H}$), 4.00–3.60 (m, 3H), 2.50–1.60 (m, 6H), 1.56 (s, 3H)

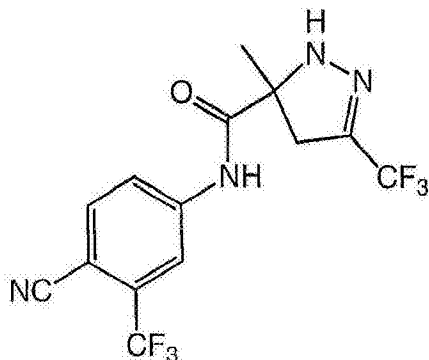
[0598] MS (m/z): MH^+ (366)

[0599] 实施例40

[0600] 3-甲基-5-三氟甲基-3,4-二氢-2H-吡唑-3-羧酸(4-氰基-3-三氟甲基-苯基)-酰胺

[0601] 化合物#8

[0602]



[0603] 按照在实施例29中描述的方法,使4-甲基-2-[(1E)-2,2,2-三氟亚乙基]苯磺酰基脒反应,得到为白色固体的标题化合物。

[0604] ^1H NMR (CDCl_3) δ 9.30 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.98 (dd, $J=1.1\text{Hz}, 0.2\text{Hz}$, 1H), 7.80 (d, $J=0.8\text{Hz}$, 1H), 6.18 (br, 1H), 3.15 (dd, $J=6.0\text{Hz}, 1.8\text{Hz}$, 2H), 1.62 (s, 3H)

[0605] MS (m/z): MNa^+ (387)

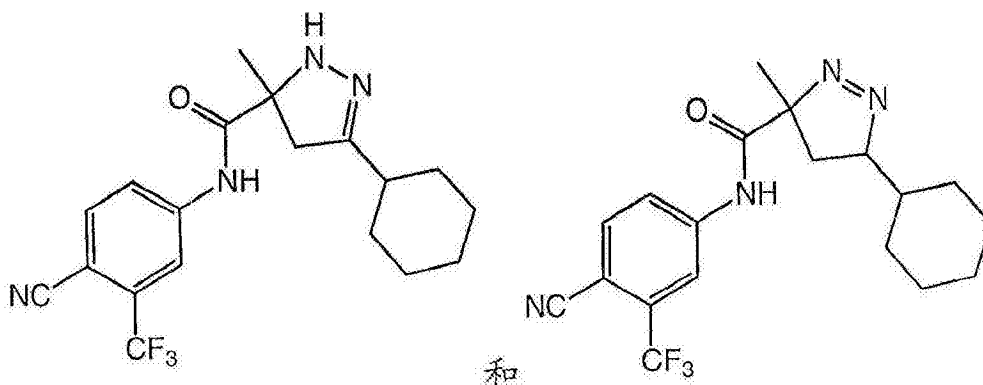
[0606] 实施例41

[0607] 5-环己基-3-甲基-3,4-二氢-2H-吡唑-3-羧酸(4-氰基-3-三氟甲基-苯基)-酰胺和

[0608] 5-环己基-3-甲基-4,5-二氢-3H-吡唑-3-羧酸(4-氰基-3-三氟甲基-苯基)-酰胺

[0609] 化合物#25和化合物#68

[0610]



[0611] 按照在实施例29中描述的方法,使4-甲基-2-[(1E)-环己基亚甲基]苯磺酰基脒反应,得到为白色固体的两种标题化合物。

[0612] 5-环己基-3-甲基-3,4-二氢-2H-吡唑-3-羧酸(4-氰基-3-三氟甲基-苯基)-酰胺:

[0613] (己烷:乙酸乙酯, 2:1, $R_f=0.2$, 210mg, 19%)

[0614] ^1H NMR (CDCl_3) δ 9.82 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.95 (dd, $J=1.0\text{Hz}, 0.2\text{Hz}$, 1H), 7.78 (d, $J=0.8\text{Hz}$, 1H), 2.98 (dd, $J=5.1\text{Hz}, 1.7\text{Hz}$, 2H), 1.77 (m, 6H), 1.50 (s, 3H), 1.27 (m, 4H).

[0615] MS (m/z): MH^+ (379)

[0616] 5-环己基-3-甲基-4,5-二氢-3H-吡唑-3-羧酸(4-氰基-3-三氟甲基-苯基)-酰胺

[0617] (己烷:乙酸乙酯, 2:1, $R_f=0.8$, 160mg, 16%)

[0618] ^1H NMR (CDCl_3) δ 9.20 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.05 (dd, $J=1.0\text{Hz}, 0.2\text{Hz}$, 1H), 7.85 (d, $J=0.9\text{Hz}$, 1H), 4.36 (dd, $J=1.5\text{Hz}, 0.8\text{Hz}$, 1H), 2.15 (d, $J=1.0\text{Hz}$, 1H), 1.70 (m, 6H), 1.55 (s, 3H), 1.20 (m, 5H)

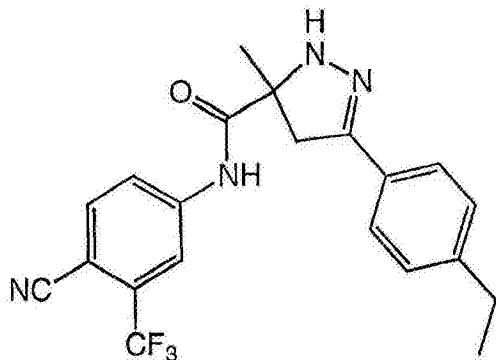
[0619] MS (m/z) : MNa⁺ (401)

[0620] 实施例42

[0621] 5-(4-乙基-苯基)-3-甲基-3,4-二氢-2H-吡唑-3-羧酸(4-氰基-3-三氟甲基-苯基)-酰胺

[0622] 化合物#3

[0623]



[0624] 按照在实施例29中描述的方法,使4-甲基-2-[(1E)-(4-乙基苯基)亚甲基]苯磺酰基胺反应,得到为白色固体的标题化合物。

[0625] ¹H NMR (CDCl₃) δ 9.80 (s, 1H), 8.16 (m, 1H), 7.90 (d, J=0.6Hz, 1H), 7.78 (d, J=0.6Hz, 1H), 7.50 (d, J=0.8Hz, 2H), 7.15 (d, J=0.8Hz, 2H), 5.83 (br, 1H), 3.32 (dd, J=3.9Hz, 1.3Hz, 1H), 2.65 (q, J=0.6Hz, 2H), 1.62 (s, 3H), 1.20 (t, J=0.4Hz, 3H)

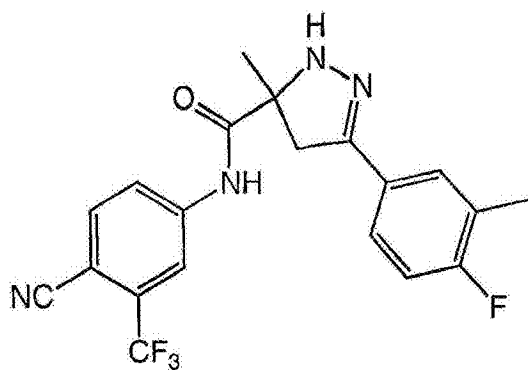
[0626] MS (m/z) : MH⁺ (401)

[0627] 实施例43

[0628] 5-(4-氟-3-甲基-苯基)-3-甲基-3,4-二氢-2H-吡唑-3-羧酸(4-氰基-3-三氟甲基-苯基)-酰胺

[0629] 化合物#56

[0630]



[0631] 按照在实施例29中描述的方法,使4-甲基-2-[(1E)-(4-氟-3-甲基苯基)亚甲基]苯磺酰基胺反应,得到为白色固体的标题化合物。

[0632] ¹H NMR (CDCl₃) δ 9.75 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.95 (d, J=0.6Hz, 1H), 7.78 (d, J=0.6Hz, 1H), 7.50-7.40 (m, 2H), 7.05 (m, 2H), 4.60 (br, 1H), 3.30 (dd, J=3.9Hz, 1.3Hz, 1H), 2.30 (s, 3H), 1.65 (s, 3H)

[0633] MS (m/z) : MNa⁺ (427)

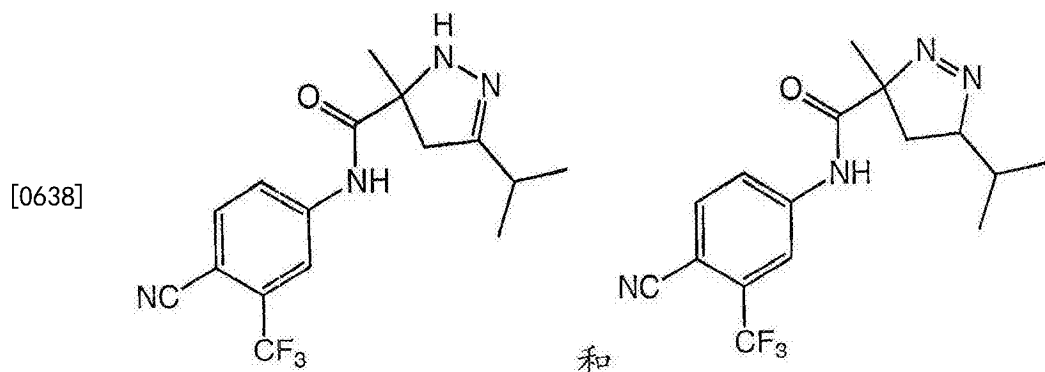
[0634] 实施例44

[0635] 5-异丙基-3-甲基-3,4-二氢-2H-吡唑-3-羧酸(4-氰基-3-三氟甲基-苯基)-酰胺

和

[0636] 5-异丙基-3-甲基-4,5-二氢-3H-吡唑-3-羧酸(4-氰基-3-三氟甲基-苯基)-酰胺

[0637] 化合物#42和化合物#69



[0639] 按照在实施例29中描述的方法,使4-甲基-2-[(1E)-2-甲基亚丙基]苯磺酰基脒反应,得到为白色固体的两种标题化合物。

[0640] 5-异丙基-3-甲基-3,4-二氢-2H-吡唑-3-羧酸(4-氰基-3-三氟甲基-苯基)-酰胺:

[0641] (己烷:乙酸乙酯,2:1,Rf=0.2,350mg,35%)

[0642] ^1H NMR (CDCl_3) δ 9.85 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.95 (dd, $J=1.0\text{Hz}, 0.2\text{Hz}, 1\text{H}$), 7.78 (d, $J=0.8\text{Hz}, 1\text{H}$), 5.35 (br, 1H), 2.98 (dd, $J=5.4\text{Hz}, 1.8\text{Hz}, 2\text{H}$), 1.55 (s, 3H), 1.16 (s, 3H), 1.17 (s, 3H)

[0643] MS (m/z): MH^+ (339)

[0644] 5-异丙基-3-甲基-4,5-二氢-3H-吡唑-3-羧酸(4-氰基-3-三氟甲基-苯基)-酰胺:

[0645] (己烷:乙酸乙酯,2:1,Rf=0.8,560mg,55%)

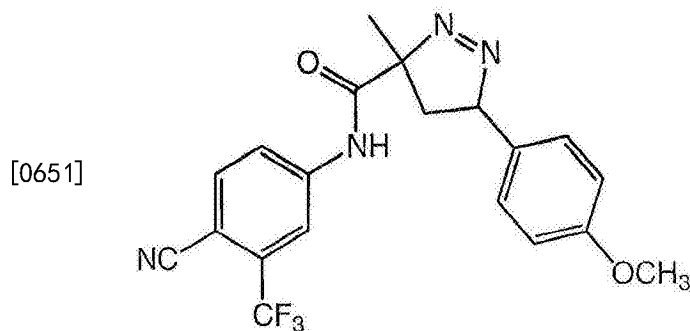
[0646] ^1H NMR (CDCl_3) δ 9.18 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.05 (dd, $J=1.0\text{Hz}, 0.2\text{Hz}, 1\text{H}$), 7.85 (d, $J=0.9\text{Hz}, 1\text{H}$), 4.36 (dd, $J=1.2\text{Hz}, 0.6\text{Hz}, 1\text{H}$), 2.16 (q, $J=0.7\text{Hz}, 1\text{H}$), 1.80 (m, 2H), 1.55 (s, 3H), 1.22 (d, $J=0.7\text{Hz}, 3\text{H}$), 1.00 (d, $J=0.7\text{Hz}, 3\text{H}$)

[0647] MS (m/z): M^+ (338)

[0648] 实施例45

[0649] 5-(4-甲氧基-苯基)-3-甲基-4,5-二氢-3H-吡唑-3-羧酸(4-氰基-3-三氟甲基-苯基)-酰胺

[0650] 化合物#10



[0652] 按照在实施例29中描述的方法,使4-甲基-2-[(1E)-(4-甲氧基苯基)亚甲基]苯磺酰基脒反应,得到为白色固体的标题化合物。

[0653] ^1H NMR (CDCl_3) δ 9.85 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.95 (d, $J=0.6\text{Hz}$, 1H), 7.76 (d, $J=0.6\text{Hz}$, 1H), 7.58 (d, $J=0.6\text{Hz}$, 2H), 6.90 (d, $J=0.6\text{Hz}$, 2H), 5.68 (br, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.30 (dd, $J=3.9\text{Hz}$, 1.3Hz, 1H), 1.65 (s, 3H)

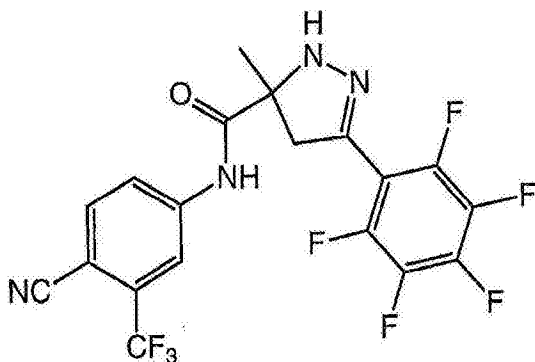
[0654] MS (m/z): M^+ (403)

[0655] 实施例46

[0656] 3-甲基-5-五氟苯基-3,4-二氢-2H-吡唑-3-羧酸(4-氰基-3-三氟甲基-苯基)-酰胺

[0657] 化合物#9

[0658]



[0659] 按照在实施例29中描述的方法,使4-甲基-2-[(1E)-(五氟苯基)亚甲基]苯磺酰基脲反应,得到为白色固体的标题化合物。

[0660] ^1H NMR (CDCl_3) δ 9.53 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.00 (d, $J=0.6\text{Hz}$, 1H), 7.79 (d, $J=0.6\text{Hz}$, 1H), 6.27 (s, 1H), 3.40 (dd, $J=6.0\text{Hz}$, 1.8Hz, 1H), 1.67 (s, 3H)

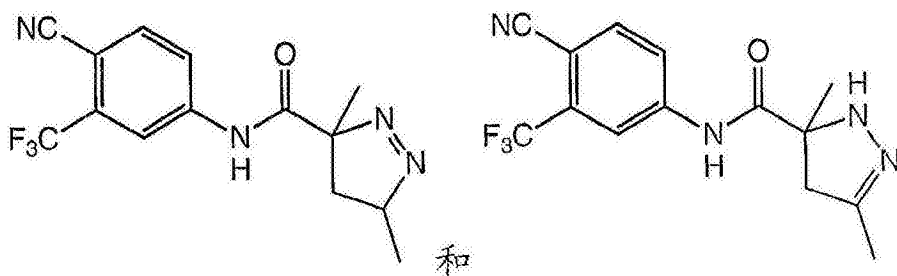
[0661] MS (m/z): M^+ (463)

[0662] 实施例47

[0663] 3,5-二甲基-4,5-二氢-3H-吡唑-3-羧酸(4-氰基-3-三氟甲基-苯基)-酰胺和

[0664] 3,5-二甲基-3,4-二氢-2H-吡唑-3-羧酸(4-氰基-3-三氟甲基-苯基)-酰胺化合物#97和化合物#60

[0665]



[0666] 在室温下,将在乙醚中的重氮乙烷($\sim 0.5\text{M}$, 20mL) (可按照已知方法制备) 加入到在THF (2mL) 中的2-甲基-N-(4-氰基-3-三氟甲基-苯基)-丙烯酰胺 (250mg, 1mmol) 中。在室温下搅拌溶液72小时。除去溶剂并经柱层析法纯化残余物,得到为白色固体的标题化合物。

[0667] 3,5-二甲基-4,5-二氢-3H-吡唑-3-羧酸(4-氰基-3-三氟甲基-苯基)-酰胺:

[0668] ^1H NMR (CDCl_3) δ 9.06 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.99 (d, $J=0.6\text{Hz}$, 1H), 7.82 (d, $J=0.6\text{Hz}$, 1H), 4.58 (m, 1H), 2.06 (dd, $J=1.3\text{Hz}$, 0.5Hz, 1H), 1.59 (m, 1H), 1.56 (s, 3H)

[0669] MS (m/z): $M\text{Na}^+$ (333)

[0670] 3,5-二甲基-3,4-二氢-2H-吡唑-3-羧酸(4-氰基-3-三氟甲基-苯基)-酰胺:

[0671] ^1H NMR (CDCl_3) δ 9.85 (s, br, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.95 (d, $J=7.5\text{Hz}$, 1H), 7.75 (d, $J=7.5\text{Hz}$, 1H), 2.95 (abq, $J=12.5\text{Hz}$, 2H), 1.98 (s, 3H), 1.55 (s, 3H)

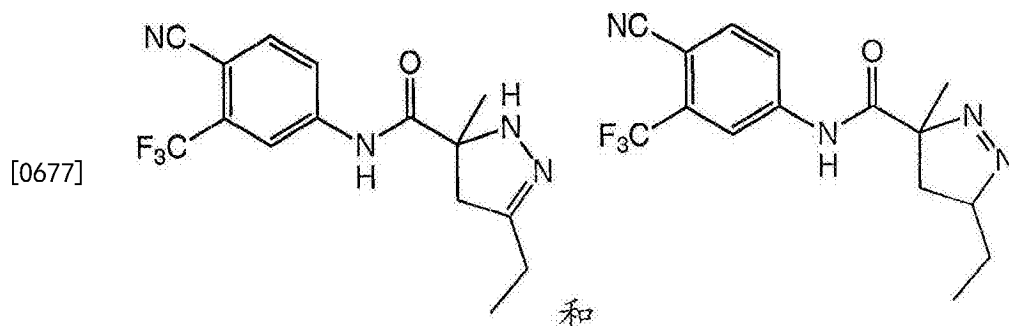
[0672] MS (m/z): MH^+ (311), MH^- (309).

[0673] 实施例48

[0674] 5-乙基-3-甲基-3,4-二氢-2H-吡唑-3-羧酸(4-氰基-3-三氟甲基-苯基)-酰胺和

[0675] 5-乙基-3-甲基-4,5-二氢-3H-吡唑-3-羧酸(4-氰基-3-三氟甲基-苯基)-酰胺

[0676] 化合物#15和化合物#58



[0678] 按照在实施例29中描述的方法,使4-甲基-2-[(1E)-亚丙基]苯磺酰基脒反应,得到为白色固体的两种标题化合物。

[0679] 5-乙基-3-甲基-4,5-二氢-3H-吡唑-3-羧酸(4-氰基-3-三氟甲基-苯基)-酰胺:

[0680] (己烷:乙酸乙酯, 2:1, $R_f=0.30$)

[0681] ^1H NMR (CDCl_3) δ 9.09 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.00 (d, $J=0.6\text{Hz}$, 1H), 7.98 (d, $J=0.6\text{Hz}$, 1H), 4.48 (m, 1H), 2.10 (m, 2H), 2.00 (m, 1H), 1.65 (m, 1H), 1.56 (s, 3H), 1.01 (t, $J=0.7\text{Hz}$, 3H)

[0682] MS (m/z): MNa^+ (347)

[0683] 5-乙基-3-甲基-3,4-二氢-2H-吡唑-3-羧酸(4-氰基-3-三氟甲基-苯基)-酰胺:

[0684] (己烷:乙酸乙酯, 2:1, $R_f=0.10$)

[0685] ^1H NMR (CDCl_3) δ 9.89 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.95 (d, $J=0.6\text{Hz}$, 1H), 7.80 (d, $J=0.6\text{Hz}$, 1H), 5.33 (m, 1H), 2.95 (dd, $J=6.0\text{Hz}$, 1.4Hz, 2H), 2.35 (q, $J=0.6\text{Hz}$, 2H), 1.58 (s, 3H), 1.18 (t, $J=0.6\text{Hz}$, 3H)

[0686] MS (m/z): MNa^+ (347)

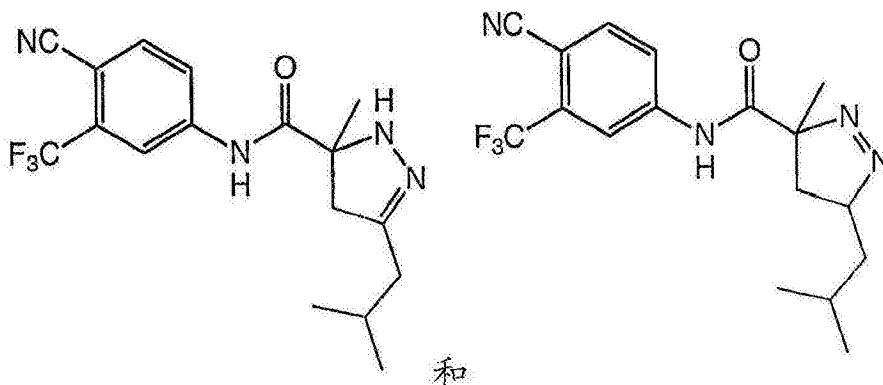
[0687] 实施例49

[0688] 5-异丁基-3-甲基-3,4-二氢-2H-吡唑-3-羧酸(4-氰基-3-三氟甲基-苯基)-酰胺和

[0689] 5-异丁基-3-甲基-4,5-二氢-3H-吡唑-3-羧酸(4-氰基-3-三氟甲基-苯基)-酰胺

[0690] 化合物#11和化合物#61

[0691]



[0692] 按照在实施例29中描述的方法,使4-甲基-2-[(1E)-3-甲基亚丁基]苯磺酰基脒反应,得到为白色固体的两种标题化合物。

[0693] 5-异丁基-3-甲基-4,5-二氢-3H-吡唑-3-羧酸(4-氰基-3-三氟甲基-苯基)-酰胺:

[0694] (己烷:乙酸乙酯,2:1,R_f=0.80)

[0695] ¹H NMR (CDCl₃) δ9.10 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.00 (d, J=0.6Hz, 1H), 7.82 (d, J=0.6Hz, 1H), 4.55 (q, J=0.5Hz, 1H), 2.00 (m, 3H), 1.60 (m, 1H), 1.57 (s, 3H), 1.39 (m, 1H), 1.04 (t, J=0.5Hz, 3H)

[0696] MS (m/z): MNa⁺ (375)

[0697] 5-异丁基-3-甲基-3,4-二氢-2H-吡唑-3-羧酸(4-氰基-3-三氟甲基-苯基)-酰胺:

[0698] (己烷:乙酸乙酯,2:1,R_f=0.20)

[0699] ¹H NMR (CDCl₃) δ9.86 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.93 (d, J=0.6Hz, 1H), 7.77 (d, J=0.6Hz, 1H), 5.39 (br, 1H), 2.90 (dd, J=5.4Hz, 1.3Hz, 2H), 2.19 (d, J=0.5Hz, 2H), 1.91 (m, 1H), 1.57 (s, 3H), 0.93 (m, 6H)

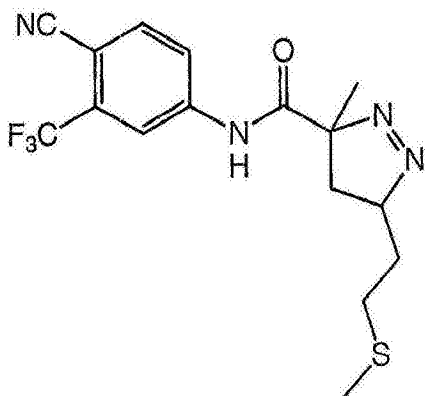
[0700] MS (m/z): M⁺ (353)

[0701] 实施例50

[0702] 3-甲基-5-(2-甲基硫基-乙基)-4,5-二氢-3H-吡唑-3-羧酸(4-氰基-3-三氟甲基-苯基)-酰胺

[0703] 化合物#59

[0704]



[0705] 按照在实施例29中描述的方法,使4-甲基-2-[(1E)-3-(甲硫基)亚丙基]苯磺酰基脒反应,得到为白色固体的标题化合物。

[0706] ¹H NMR (CDCl₃) δ9.02 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.98 (d, J=0.6Hz, 1H), 7.82 (d, J=0.6Hz, 1H), 4.71 (q, J=0.5Hz, 1H), 2.82 (m, 2H), 2.35 (m, 1H), 2.11 (s, 3H), 2.08 (m, 1H),

1.95 (m, 1H), 1.60 (m, 1H), 1.57 (s, 3H)

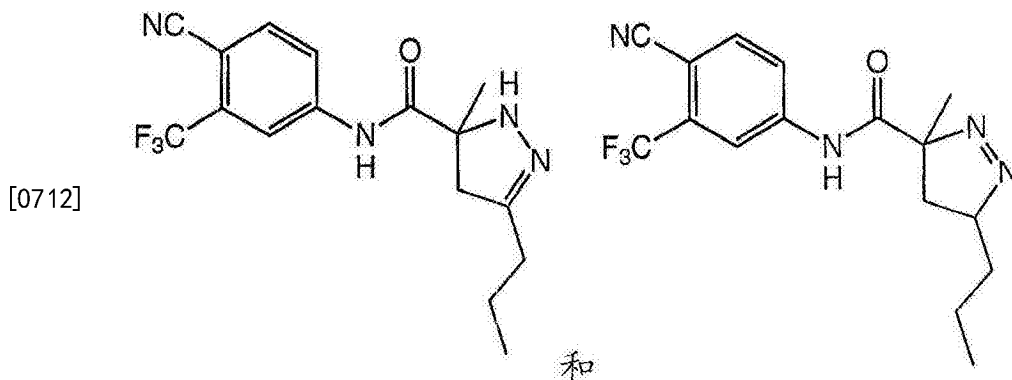
[0707] MS (m/z): MNa⁺ (393).

[0708] 实施例51

[0709] 3-甲基-5-丙基-3,4-二氢-2H-吡唑-3-羧酸(4-氰基-3-三氟甲基-苯基)-酰胺和

[0710] 3-甲基-5-丙基-4,5-二氢-3H-吡唑-3-羧酸(4-氰基-3-三氟甲基-苯基)-酰胺

[0711] 化合物#14和化合物#62



[0713] 按照在实施例29中描述的方法,使4-甲基-2-[(1E)-亚丁基]苯磺酰基脲反应,得到为白色固体的两种标题化合物。

[0714] 3-甲基-5-丙基-4,5-二氢-3H-吡唑-3-羧酸(4-氰基-3-三氟甲基-苯基)-酰胺:

[0715] (己烷:乙酸乙酯,2:1,R_f=0.70)

[0716] ¹H NMR (CDCl₃) δ 9.11 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.93 (d, J=0.6Hz, 1H), 7.70 (d, J=0.6Hz, 1H), 4.42 (q, J=0.5Hz, 1H), 2.00 (m, 3H), 1.60 (m, 3H), 1.49 (s, 3H), 1.00 (t, J=0.5Hz, 3H)

[0717] MS (m/z): M⁺ (338)

[0718] 3-甲基-5-丙基-3,4-二氢-2H-吡唑-3-羧酸(4-氰基-3-三氟甲基-苯基)-酰胺:

[0719] (己烷:乙酸乙酯,2:1,R_f=0.50)

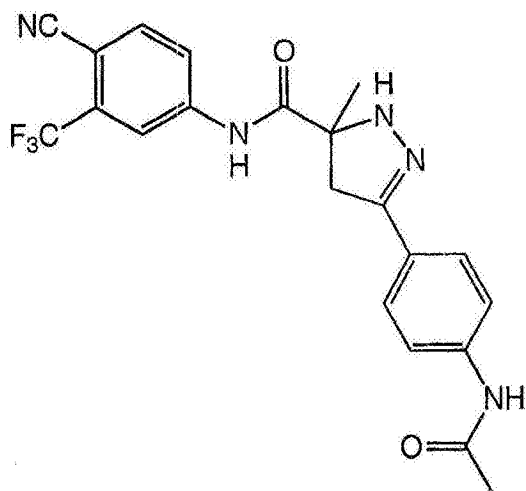
[0720] ¹H NMR (CDCl₃) δ 9.88 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.95 (d, J=0.6Hz, 1H), 7.79 (d, J=0.6Hz, 1H), 5.39 (s, 1H), 2.90 (dd, J=5.8, 1.2Hz, 2H), 2.29 (t, J=0.6Hz, 2H), 1.57 (m, 2H), 1.56 (s, 3H), 0.95 (t, J=0.5Hz, 3H)

[0721] MS (m/z): M⁺ (338).

[0722] 实施例52

[0723] 5-(4-乙酰氨基-苯基)-3-甲基-3,4-二氢-2H-吡唑-3-羧酸(4-氰基-3-三氟甲基-苯基)-酰胺

[0724] 化合物#33



[0725]

[0726] 按照在实施例29中描述的方法,使4-甲基-2-[(1E)-4-(乙酰氨基苯基)亚甲基]苯磺酰基脒与2-甲基-N-(4-氰基-3-三氟甲基-苯基)-丙烯酰胺反应,得到为白色固体的标题化合物。

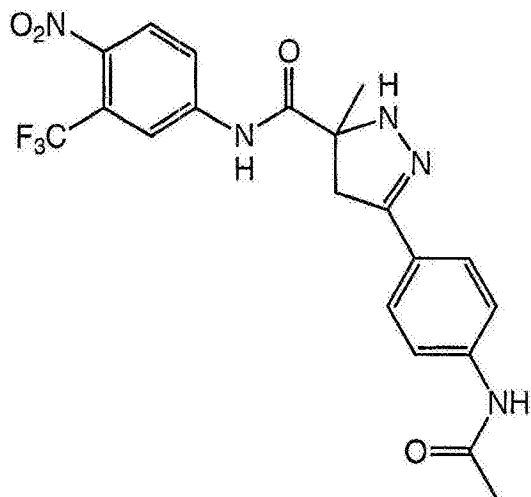
[0727] ^1H NMR (CDCl_3) δ 9.70 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.93–7.79 (m, 2H), 7.55 (s, 4H), 5.65 (s, 1H), 3.82 (dd, $J=4.8, 2.4\text{Hz}$, 2H), 2.20 (s, 3H), 2.00 (s, 3H).

[0728] MS (m/z): M^+ (430)

[0729] 实施例53

[0730] 5-(4-乙酰氨基-苯基)-3-甲基-3,4-二氢-2H-吡唑-3-羧酸(4-硝基-3-三氟甲基-苯基)-酰胺

[0731] 化合物#34



[0732]

[0733] 按照在实施例29中描述的方法,使4-甲基-2-[(1E)-4-(乙酰氨基苯基)亚甲基]苯磺酰基脒与2-甲基-N-(4-硝基-3-三氟甲基-苯基)-丙烯酰胺反应,得到为黄色固体的标题化合物。

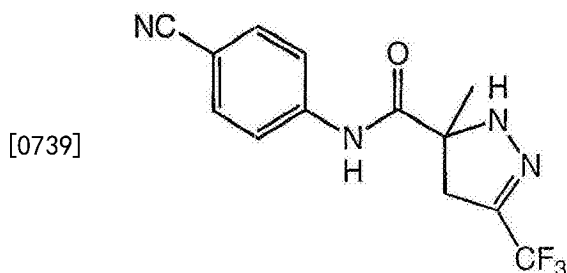
[0734] ^1H NMR (CDCl_3) δ 8.30 (s, 1H), 8.15–8.01 (m, 2H), 7.58 (m, 4H), 3.82 (dd, $J=7.5, 2.4\text{Hz}$, 2H), 2.05 (s, 3H), 2.00 (s, 3H).

[0735] MS (m/z): M^+ (450), M^- (448)

[0736] 实施例54

[0737] 3-甲基-5-三氟甲基-3,4-二氢-2H-吡唑-3-羧酸(4-氰基-苯基)-酰胺

[0738] 化合物#20



[0740] 按照在实施例29中描述的方法,使4-甲基-2-[(1E)-2,2,2-三氟亚乙基]苯磺酰基脒与2-甲基-N-(4-氰基-苯基)-丙烯酰胺反应,得到为黄色固体的标题化合物。

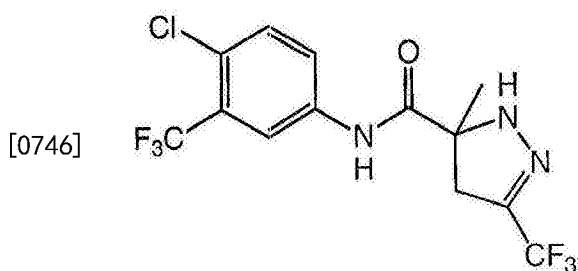
[0741] ^1H NMR (CDCl_3) δ 9.05 (s, 1H), 7.70-7.60 (m, 4H), 5.95 (s, 1H), 3.15 (dd, $J=6.0$, 2.4Hz, 2H), 1.60 (s, 3H) .

[0742] MS (m/z) : M- (295)

[0743] 实施例55

[0744] 3-甲基-5-三氟甲基-3,4-二氢-2H-吡唑-3-羧酸(4-氯-3-三氟甲基-苯基)-酰胺

[0745] 化合物#23



[0747] 按照在实施例29中描述的方法,使4-甲基-2-[(1E)-2,2,2-三氟亚乙基]苯磺酰基脒与2-甲基-N-(4-氰基-3-氯-苯基)-丙烯酰胺反应,得到为黄色固体的标题化合物。

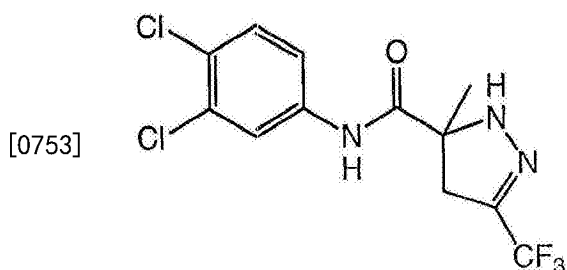
[0748] ^1H NMR (CDCl_3) δ 8.95 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.75 (m, 1H), 7.50 (m, 1H), 6.00 (s, 1H), 3.15 (dd, $J=6.0$, 2.4Hz, 2H), 1.60 (s, 3H) .

[0749] MS (m/z) : MH+ (374)

[0750] 实施例56

[0751] 3-甲基-5-三氟甲基-3,4-二氢-2H-吡唑-3-羧酸(3,4-二氯-苯基)-酰胺

[0752] 化合物#24



[0754] 按照在实施例29中描述的方法,使4-甲基-2-[(1E)-2,2,2-三氟亚乙基]苯磺酰基脒与2-甲基-N-(3,4-二氯苯基)-丙烯酰胺反应,得到为黄色固体的标题化合物。

[0755] ^1H NMR (CDCl_3) δ 8.85 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.40 (m, 2H), 5.85 (s, 1H), 3.15 (dd, $J=$

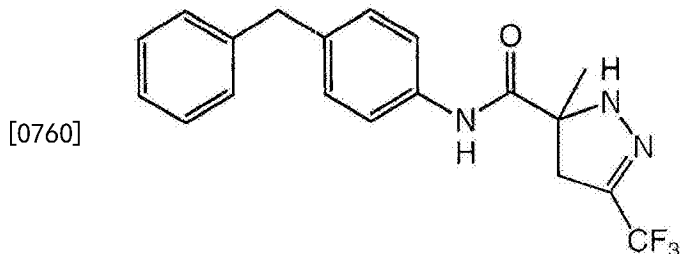
6.0, 2.4 Hz, 2H), 1.60 (s, 3H) .

[0756] MS (m/z) : MH⁺ (341) .

[0757] 实施例57

[0758] 3-甲基-5-三氟甲基-3,4-二氢-2H-吡唑-3-羧酸(4-苄基-苯基)-酰胺

[0759] 化合物#18



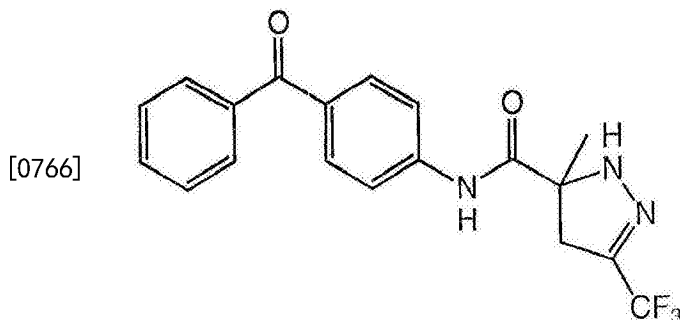
[0761] 按照在实施例29中描述的方法,使4-甲基-2-[(1E)-2,2,2-三氟亚乙基]苯磺酰基脒与N-(4-苄基-苯基)-2-甲基-丙烯酰胺反应,得到为黄色固体的标题化合物。

[0762] ¹H NMR (CDCl₃) δ 8.60 (s, 1H), 8.00 (m, 1H), 7.30-7.10 (m, 8H), 5.40 (s, 1H), 4.00 (s, 2H), 2.70 (s, 2H), 1.38 (s, 3H) .

[0763] MS (m/z) : MH⁺ (362)

[0764] 实施例58

[0765] 3-甲基-5-三氟甲基-3,4-二氢-2H-吡唑-3-羧酸(4-苯甲酰基-苯基)-酰胺化合物#17



[0767] 按照在实施例29中描述的方法,使4-甲基-2-[(1E)-2,2,2-三氟亚乙基]苯磺酰基脒与N-(4-苯甲酰基-苯基)-2-甲基-丙烯酰胺反应,得到为黄色固体的标题化合物。

[0768] ¹H NMR (CDCl₃) δ 9.00 (s, 1H), 7.85 (m, 2H), 7.75 (m, 2H), 7.58 (m, 5H), 5.90 (s, 1H), 3.15 (dd, J=6.5, 2.1 Hz, 2H), 1.60 (s, 3H) .

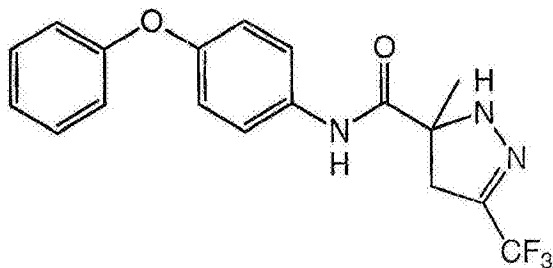
[0769] MS (m/z) : MH⁺ (376)

[0770] 实施例59

[0771] 3-甲基-5-三氟甲基-3,4-二氢-2H-吡唑-3-羧酸(4-苯氧基-苯基)-酰胺

[0772] 化合物#19

[0773]



[0774] 按照在实施例29中描述的方法,制备为白色固体的标题化合物。

[0775] ^1H NMR (CDCl_3) δ 8.75 (s, 1H), 7.55 (m, 2H), 7.30 (m, 2H), 7.10 (m, 5H), 5.75 (s, 1H), 3.15 (dd, $J=6.4, 2.1\text{Hz}$, 2H), 1.55 (s, 3H) .

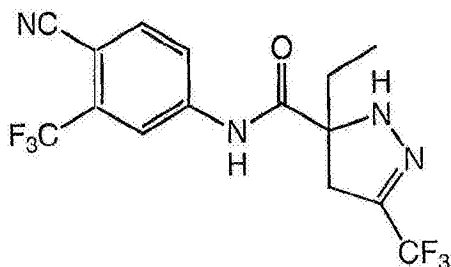
[0776] MS (m/z) : MH^+ (364) .

[0777] 实施例60

[0778] 3-乙基-5-三氟甲基-3,4-二氢-2H-吡唑-3-羧酸 (4-氰基-3-三氟甲基-苯基)-酰胺

[0779] 化合物#30

[0780]



[0781] 按照在实施例29中描述的方法,制备为白色固体的标题化合物。

[0782] ^1H NMR (CDCl_3) δ 9.37 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.95–7.80 (m, 2H), 6.10 (s, 1H), 3.22 (dd, $J=6.0, 2.7\text{Hz}$, 2H), 2.05 (m, 2H), 1.00 (t, $J=1.5\text{Hz}$, 3H) .

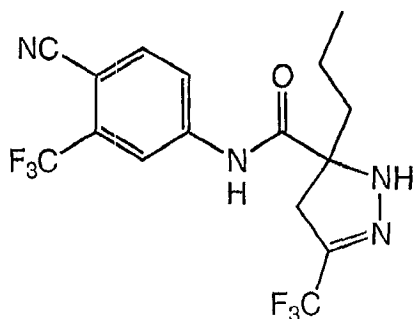
[0783] MS (m/z) : MH^+ (379) .

[0784] 实施例61

[0785] 3-丙基-5-三氟甲基-3,4-二氢-2H-吡唑-3-羧酸 (4-氰基-3-三氟甲基-苯基)-酰胺

[0786] 化合物#73

[0787]



[0788] 按照在实施例29中描述的方法,得到为白色固体的标题化合物。

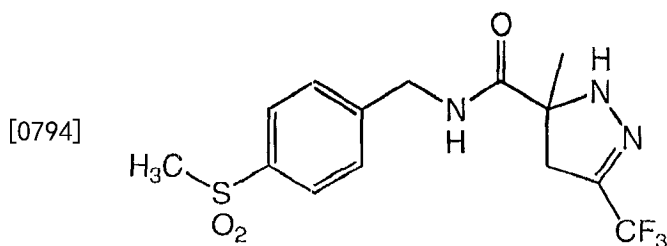
[0789] ^1H NMR (CDCl_3) δ 9.30 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.95 (m, 1H), 7.80 (m, 1H), 6.25 (s, 1H), 3.15 (dd, $J=6.0, 2.7\text{Hz}$, 2H), 2.00 (m, 2H), 1.30 (m, 2H), 1.65 (t, $J=1.0\text{Hz}$, 3H)

[0790] MS (m/z) : MH^+ (393) .

[0791] 实施例62

[0792] 3-甲基-5-三氟甲基-3,4-二氢-2H-吡唑-3-羧酸4-甲磺酰基-苄基酰胺

[0793] 化合物#27



[0795] 按照在实施例29中描述的方法,得到为白色固体的标题化合物。

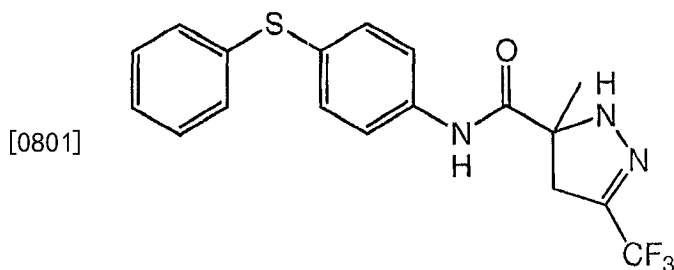
[0796] ^1H NMR (CDCl_3) δ 7.90 (m, 2H), 7.45 (m, 2H), 6.75 (s, 1H), 4.50 (m, 2H), 3.05 (s, 3H), 3.00 (dd, $J=6.0, 2.7\text{Hz}$, 2H), 1.55 (s, 3H).

[0797] MS (m/z): MH^+ (364).

[0798] 实施例63

[0799] 3-甲基-5-三氟甲基-3,4-二氢-2H-吡唑-3-羧酸(4-苯基硫基-苯基)-酰胺

[0800] 化合物#28



[0802] 按照在实施例29中描述的方法,得到为白色固体的标题化合物。

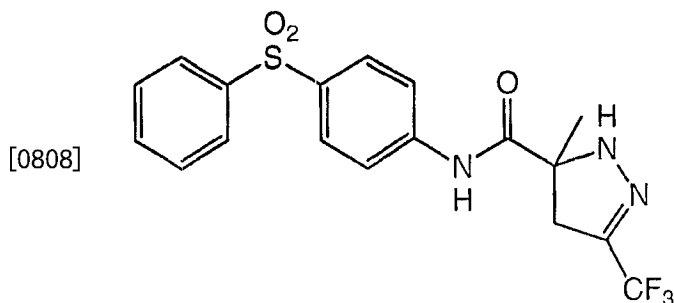
[0803] ^1H NMR (CDCl_3) δ 8.75 (s, 1H), 7.55 (m, 2H), 7.35 (m, 2H), 7.23 (m, 5H), 5.70 (s, 1H), 3.00 (dd, $J=8.4, 2.4\text{Hz}$, 2H), 1.60 (s, 3H).

[0804] MS (m/z): MH^+ (380)

[0805] 实施例64

[0806] 3-甲基-5-三氟甲基-3,4-二氢-2H-吡唑-3-羧酸(4-苯磺酰基-苯基)-酰胺

[0807] 化合物#32



[0809] 于室温下,用在水(10mL)中的过硫酸氢钾(Oxone)(1.0g)处理在EtOAc(2mL)中的3-甲基-5-三氟甲基-3,4-二氢-2H-吡唑-3-羧酸(4-苯硫基-苯基)-酰胺(100mg, 0.264mmol)。加入饱和 NaHCO_3 以调节 $\text{pH}7\sim 8$ 。搅拌反应混合物2小时。然后在乙酸乙酯和水之间分配混合物。合并有机层并经 Na_2SO_4 干燥,浓缩并经硅胶柱纯化,使用乙酸乙酯作为洗

脱剂,得到标题产物。

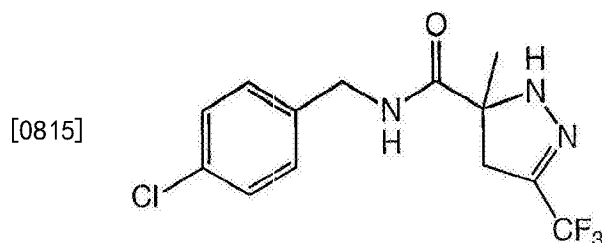
[0810] ^1H NMR (CDCl_3) δ 8.50 (s, 1H), 7.55 (m, 4H), 7.45 (m, 5H), 2.90 (dd, $J=6.4, 2.1\text{Hz}$, 2H), 1.80 (s, 3H) .

[0811] MS (m/z) : MNa^+ (432) .

[0812] 实施例65

[0813] 3-甲基-5-三氟甲基-3,4-二氢-2H-吡唑-3-羧酸4-氯-苄基酰胺

[0814] 化合物#29



[0816] 按照在实施例29中描述的方法,得到为白色固体的标题化合物。

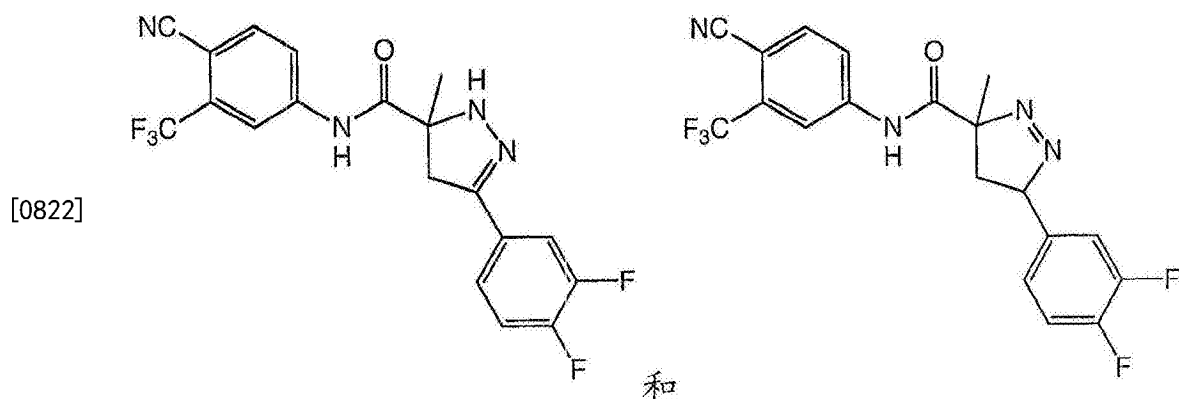
[0817] ^1H NMR (CDCl_3) δ 7.35 (m, 4H), 5.70 (s, 1H), 4.50 (m, 2H), 3.00 (dd, $J=6.0, 2.1\text{Hz}$, 2H), 1.50 (s, 3H) .

[0818] MS (m/z) : MH^+ (319) .

[0819] 实施例66

[0820] 5-(3,4-二氟-苄基)-3-甲基-3,4-二氢-2H-吡唑-3-羧酸(4-氰基-3-三氟甲基-苄基)-酰胺和5-(3,4-二氟-苄基)-3-甲基-4,5-二氢-3H-吡唑-3-羧酸(4-氰基-3-三氟甲基-苄基)-酰胺

[0821] 化合物#2和化合物#53



[0823] 按照在实施例29中描述的方法,得到为白色固体的标题化合物。

[0824] 5-(3,4-二氟-苄基)-3-甲基-3,4-二氢-2H-吡唑-3-羧酸(4-氰基-3-三氟甲基-苄基)-酰胺:

[0825] MS (m/z) : $\text{M}+1$ (409)

[0826] 5-(3,4-二氟-苄基)-3-甲基-4,5-二氢-3H-吡唑-3-羧酸(4-氰基-3-三氟甲基-苄基)-酰胺:

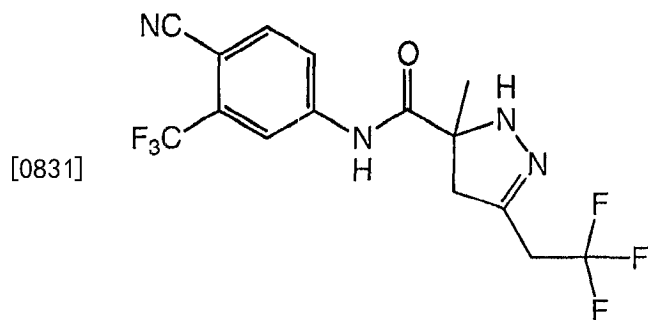
[0827] MS (m/z) : $\text{M}+1$ (409)

[0828] 实施例67

[0829] 3-甲基-5-(2,2,2-三氟-乙基)-3,4-二氢-2H-吡唑-3-羧酸(4-氰基-3-三氟甲基-苄基)-酰胺

苯基)-酰胺

[0830] 化合物#75



[0832] 按照在实施例29中描述的方法,得到为白色固体的标题化合物。

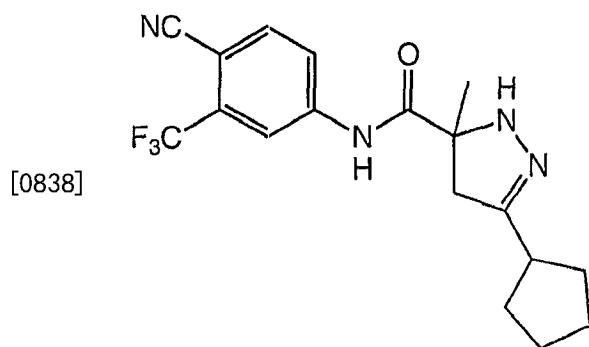
[0833] ^1H NMR (CDCl_3) δ 9.60 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.95 (m, 1H), 7.80 (m, 1H), 5.65 (s, 1H), 3.20 (m, 2H), 3.05 (dd, $J=6.0, 2.4\text{Hz}$, 2H), 1.55 (s, 3H).

[0834] MS (m/z): MH^+ (379).

[0835] 实施例68

[0836] 5-环戊基-3-甲基-3,4-二氢-2H-吡唑-3-羧酸(4-氰基-3-三氟甲基-苯基)-酰胺

[0837] 化合物#48



[0839] 按照在实施例29中描述的方法,得到为白色固体的标题化合物。

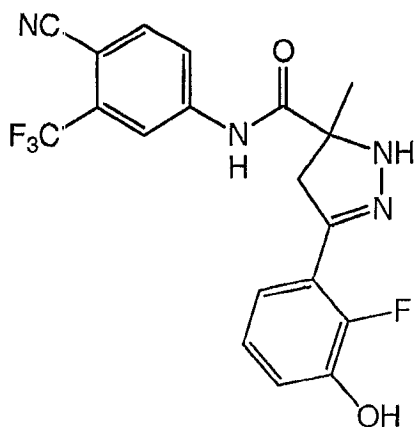
[0840] ^1H NMR (CDCl_3) δ 9.85 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.95 (m, 1H), 7.80 (m, 1H), 5.20 (s, 1H), 2.80 (dd, $J=7.8, 2.4\text{Hz}$, 2H), 1.60 (m, 1H), 1.55 (s, 3H). MS (m/z): MH^+ (365).

[0841] 实施例69

[0842] 5-(2-氟-3-羟基-苯基)-3-甲基-3,4-二氢-2H-吡唑-3-羧酸(4-氰基-3-三氟甲基-苯基)-酰胺

[0843] 化合物#12

[0844]



[0845] 按照在实施例29中描述的方法,得到为白色固体的标题化合物。

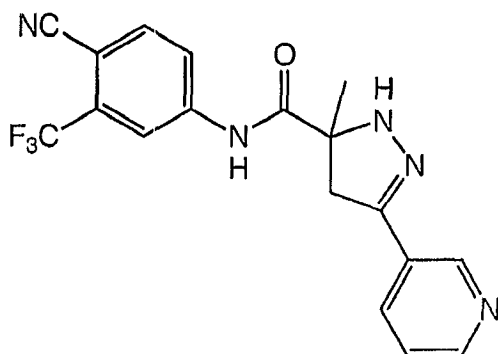
[0846] ^1H NMR (CDCl_3) δ 8.00 (s, 1H), 7.95 (m, 2H), 7.82 (s, 1H), 7.60 (m, 2H), 7.35 (m, 2H), 7.15 (m, 2H), 3.60 (dd, $J=25.0\text{Hz}, 12.0\text{Hz}$, 2H), 1.35 (s, 3H)[0847] MS (m/z): $M+1$ (400).

[0848] 实施例70

[0849] 3-甲基-5-吡啶-3-基-3,4-二氢-2H-吡啶-3-羧酸(4-氰基-3-三氟甲基-苯基)-酰胺

[0850] 化合物#77

[0851]



[0852] 按照在实施例29中描述的方法,得到为白色固体的标题化合物。

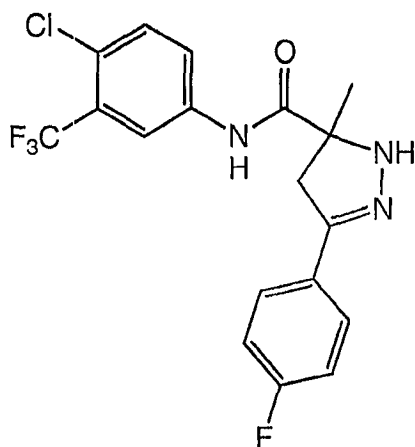
[0853] ^1H NMR (CDCl_3) δ 9.70 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.60 (m, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.00 (m, 2H), 7.80 (m, 1H), 7.35 (m, 1H), 6.00 (s, 1H), 3.35 (dd, $J=5.7, 2.4\text{Hz}$, 2H), 1.65 (s, 3H). MS (m/z): MH^+ (374).

[0854] 实施例71

[0855] 5-(4-氟-苯基)-3-甲基-3,4-二氢-2H-吡啶-3-羧酸(4-氯-3-三氟甲基-苯基)-酰胺

[0856] 化合物#13

[0857]



[0858] 按照在实施例29中描述的方法,得到为白色固体的标题化合物。

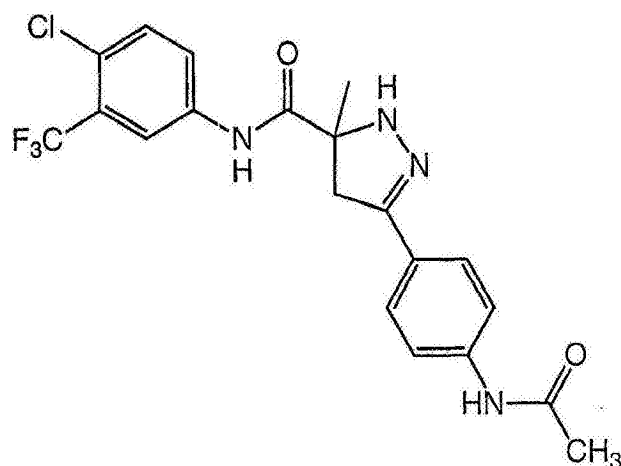
[0859] ^1H NMR (CDCl_3) δ 7.80 (s, 1H), 7.45 (d, $J=9.0\text{Hz}$, 1H), 6.80 (d, $J=9.0\text{Hz}$, 1H), 3.60 (dd, $J=30.0\text{Hz}$, 18.0Hz, 2H), 1.50 (s, 3H), 1.20 (s, 3H).[0860] MS (m/z): $M+1$ (288).

[0861] 实施例72

[0862] 5-(4-乙酰氨基-苯基)-3-甲基-3,4-二氢-2H-吡唑-3-羧酸(4-氯-3-三氟甲基-苯基)-酰胺

[0863] 化合物#44

[0864]



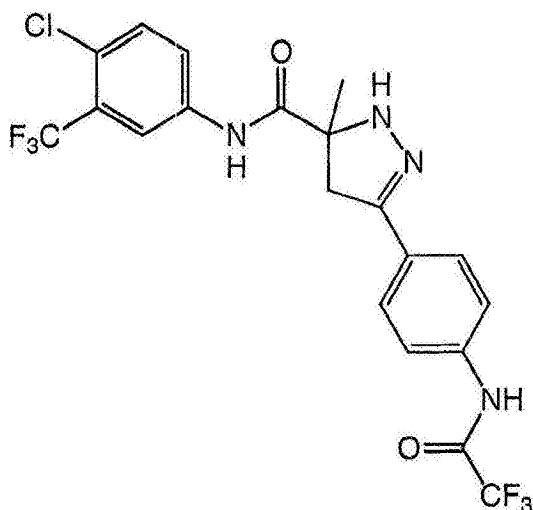
[0865] 按照在实施例29中描述的方法,得到为白色固体的标题化合物。

[0866] ^1H NMR (CDCl_3) δ 9.50 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.75 (m, 1H), 7.50 (s, 4H), 7.45 (m, 1H), 5.70 (s, 1H), 3.25 (dd, $J=5.4, 2.7\text{Hz}$, 2H), 2.15 (s, 3H), 1.60 (s, 3H). MS (m/z): MH^+ (439).

[0867] 实施例73

[0868] 3-甲基-5-[4-(2,2,2-三氟-乙酰氨基)-苯基]-3,4-二氢-2H-吡唑-3-羧酸(4-氯-3-三氟甲基-苯基)-酰胺

[0869] 化合物#46



[0870]

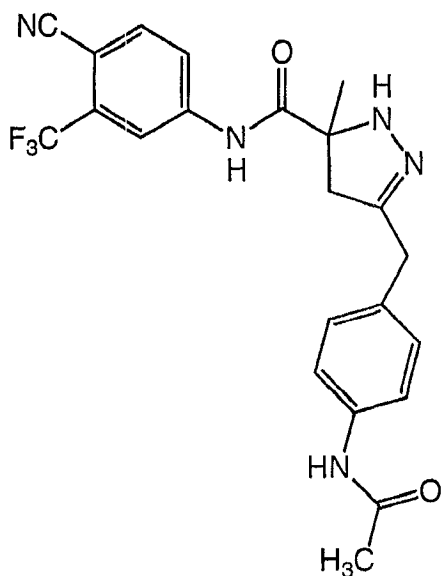
[0871] 按照在实施例29中描述的方法,得到为白色固体的标题化合物。

[0872] ^1H NMR (CDCl_3) δ 9.50 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.75 (m, 1H), 7.65 (s, 4H), 7.45 (m, 1H), 5.80 (s, 1H), 3.20 (dd, $J=5.4, 2.4\text{Hz}$, 2H), 1.60 (s, 3H). MS (m/z): MH^+ (492).

[0873] 实施例74

[0874] 5-(4-乙酰氨基-苄基)-3-甲基-3,4-二氢-2H-吡唑-3-羧酸(4-氰基-3-三氟甲基-苯基)-酰胺

[0875] 化合物#43



[0876]

[0877] 按照在实施例29中描述的方法,得到为白色固体的标题化合物。

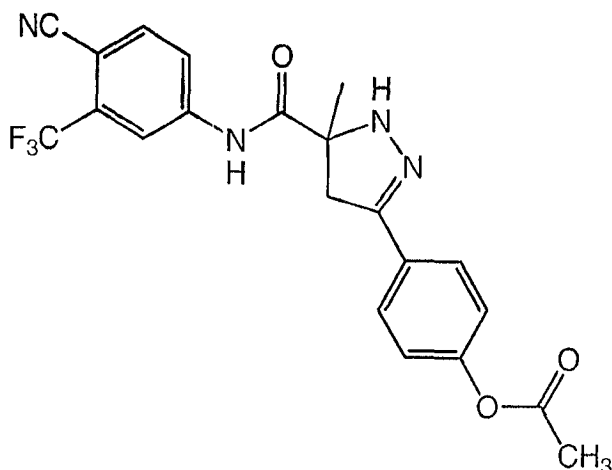
[0878] ^1H NMR (CDCl_3) δ 9.80 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.95 (m, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.55 (s, 4H), 5.75 (s, 1H), 3.30 (dd, $J=5.4, 2.4\text{Hz}$, 2H), 2.20 (s, 2H), 1.60 (s, 3H). MS (m/z): MNa^+ (468).

[0879] 实施例75

[0880] 乙酸4-[5-(4-氰基-3-三氟甲基-苯基氨基甲酰基)-5-甲基-4,5-二氢-1H-吡唑-3-基]-苯基酯

[0881] 化合物#45

[0882]



[0883] 按照在实施例29中描述的方法,得到为白色固体的标题化合物。

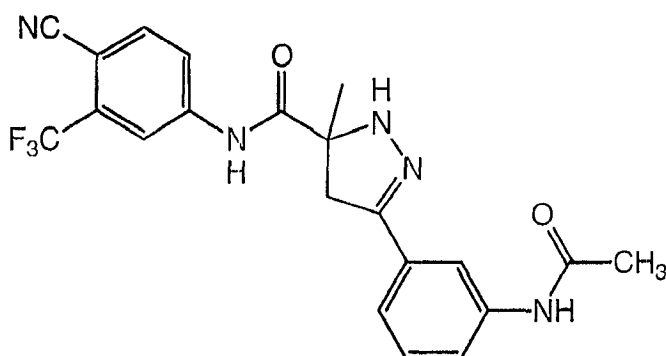
[0884] ^1H NMR (CDCl_3) δ 9.80 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.95 (m, 1H), 7.80 (m, 1H), 7.55 (d, $J=1.0\text{Hz}$, 2H), 6.85 (d, $J=1.0\text{Hz}$, 2H), 5.60 (s, 1H), 3.30 (dd, $J=5.4, 2.4\text{Hz}$, 2H), 2.0 (s, 3H), 1.60 (s, 3H). MS (m/z): MH^+ (431).

[0885] 实施例76

[0886] 5-(3-乙酰氨基-苯基)-3-甲基-3,4-二氢-2H-吡啶-3-羧酸(4-氰基-3-三氟甲基-苯基)-酰胺

[0887] 化合物#41

[0888]



[0889] 按照在实施例29中描述的方法,得到为白色固体的标题化合物。

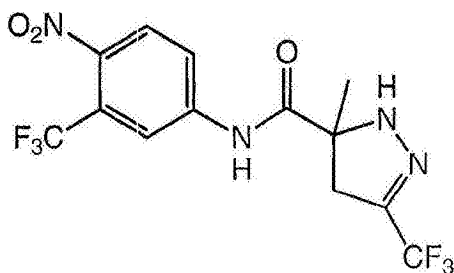
[0890] ^1H NMR (CDCl_3) δ 9.75 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.00-7.75 (m, 4H), 7.40 (m, 1H), 7.25 (s, 1H), 5.80 (s, 1H), 3.25 (dd, $J=5.4, 2.4\text{Hz}$, 2H), 2.20 (s, 3H), 1.60 (s, 3H). MS (m/z): MH^+ (431).

[0891] 实施例77

[0892] 3-甲基-5-三氟甲基-3,4-二氢-2H-吡啶-3-羧酸(4-硝基-3-三氟甲基-苯基)-酰胺

[0893] 化合物#74

[0894]



[0895] 按照在实施例29中描述的方法,得到为白色固体的标题化合物。

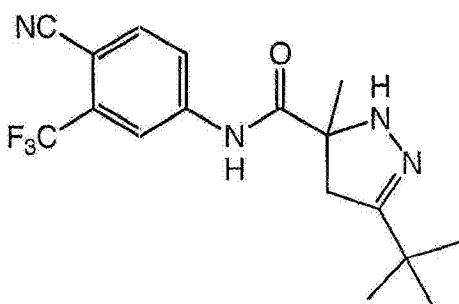
[0896] ^1H NMR (CDCl_3) δ 9.30 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.00 (m, 2H), 6.10 (s, 1H), 3.15 (dd, $J=6.0, 2.4$ Hz, 2H), 1.66 (s, 3H). MS (m/z): MH^+ (385).

[0897] 实施例78

[0898] 5-叔丁基-3-甲基-3,4-二氢-2H-吡唑-3-羧酸(4-氰基-3-三氟甲基-苯基)-酰胺

[0899] 化合物#86

[0900]



[0901] 按照在实施例29中描述的方法,得到为白色固体的标题化合物。

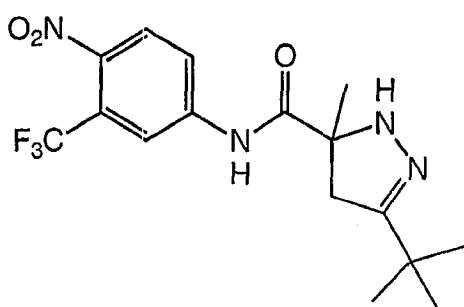
[0902] ^1H NMR (CDCl_3) δ 9.78 (br, s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.92 (d, $J=7.5$ Hz, 1H), 7.78 (d, $J=7.5$ Hz, 1H), 5.25 (br, s, 1H), 2.95 (abq, $J=12.5$ Hz, 2H), 1.58 (s, 3H), 1.15 (s, 9H).[0903] MS (m/z): MH^+ (353), MH^- (351).

[0904] 实施例79

[0905] 5-叔丁基-3-甲基-3,4-二氢-2H-吡唑-3-羧酸(4-硝基-3-三氟甲基-苯基)-酰胺

[0906] 化合物#89

[0907]



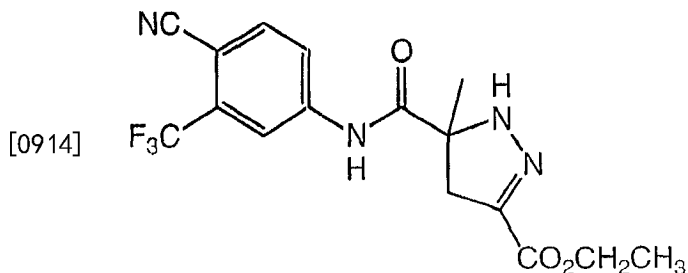
[0908] 按照在实施例29中描述的方法,得到为白色固体的标题化合物。

[0909] ^1H NMR (CDCl_3) δ 8.01 (d, $J=7.0$ Hz, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.05 (d, $J=7.0$ Hz, 1H), 6.10 (s, 1H), 5.48 (s, 1H), 3.25 (abq, $J=12.5$ Hz, 2H), 1.52 (s, 3H), 1.25 (s, 9H).[0910] MS (m/z): MH^+ (373), MH^- (371).

[0911] 实施例80

[0912] 5-(4-氰基-3-三氟甲基-苯基氨基甲酰基)-5-甲基-4,5-二氢-1H-吡唑-3-羧酸乙酯

[0913] 化合物#84



[0915] 按照在实施例31中描述的方法,得到为白色固体的标题化合物。

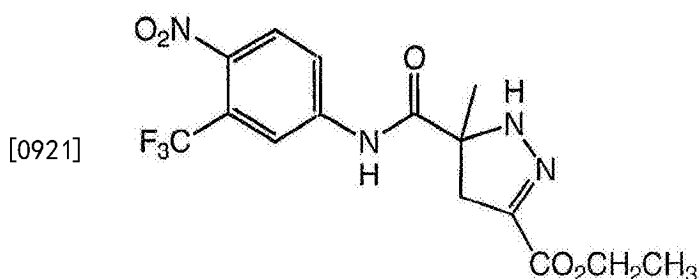
[0916] ^1H NMR (CDCl_3) δ 99.18 (s, br, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.98 (d, $J=7.2\text{Hz}$, 1H), 7.81 (d, $J=7.2\text{Hz}$, 1H), 6.25 (s, 1H), 4.32 (q, $J=8.5\text{Hz}$, 2H), 3.25 (abq, $J=12.5\text{Hz}$, 2H), 1.62 (s, 3H), 1.45 (t, $J=8.5\text{Hz}$, 3H).

[0917] MS (m/z): MH^+ (369), MH^- (367).

[0918] 实施例81

[0919] 5-(4-硝基-3-三氟甲基-苯基氨基甲酰基)-5-甲基-4,5-二氢-1H-吡唑-3-羧酸乙酯

[0920] 化合物#83



[0922] 按照在实施例31中描述的方法,得到为白色固体的标题化合物。

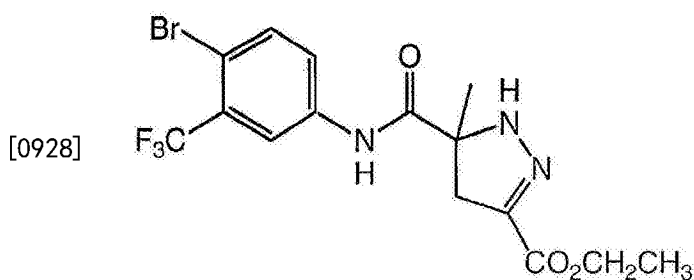
[0923] ^1H NMR (CDCl_3) δ 9.22 (s, br, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.02 (d, $J=6.5\text{Hz}$, 1H), 8.00 (d, $J=6.5\text{Hz}$, 1H), 6.38 (s, 1H), 4.32 (q, $J=8.5\text{Hz}$, 2H), 3.25 (abq, $J=12.5\text{Hz}$, 2H), 1.61 (s, 3H), 1.48 (t, $J=8.5\text{Hz}$, 3H).

[0924] MS (m/z): MH^+ (389), MNa^+ (411).

[0925] 实施例82

[0926] 5-(4-溴-3-三氟甲基-苯基氨基甲酰基)-5-甲基-4,5-二氢-1H-吡唑-3-羧酸乙酯

[0927] 化合物#85



[0929] 按照在实施例31中描述的方法,得到为白色固体的标题化合物。

[0930] ^1H NMR (CDCl_3) δ 8.95 (s, br, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.65 (m, 2H), 6.35 (s, br, 1H), 4.33

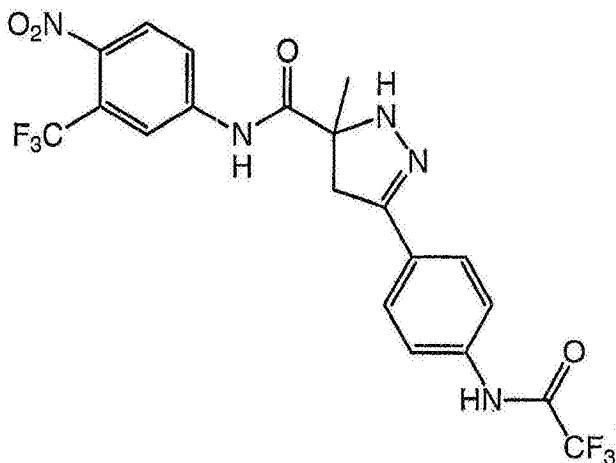
(q, J=7.8Hz, 2H), 3.15 (abq, J=10.5z, 2H), 1.58 (s, 3H), 1.48 (t, J=7.8Hz, 2H) .

[0931] MS (m/z) :MH+ (423)

[0932] 实施例83

[0933] 3-甲基-5-[4-(2,2,2-三氟-乙酰氨基)-苯基]-3,4-二氢-2H-吡唑-3-羧酸(4-硝基-3-三氟甲基-苯基)-酰胺

[0934] 化合物#37



[0935]

[0936] 按照在实施例29中描述的方法,得到为白色固体的标题化合物。

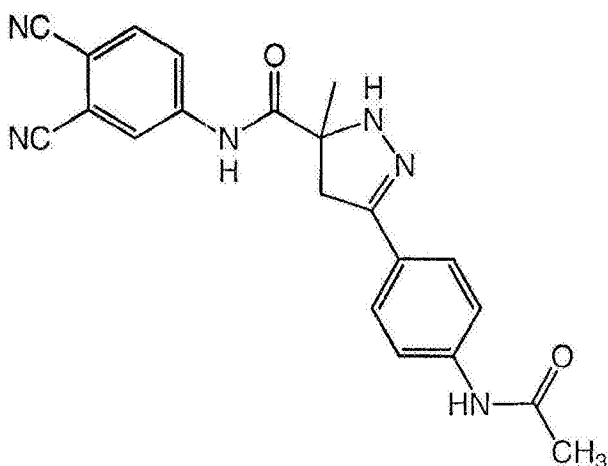
[0937] ^1H NMR (C_6D_6) δ 8.95 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.50 (d, J=7.8Hz, 2H), 7.35 (d, J=7.0Hz, 1H), 7.20 (d, J=7.5Hz, 2H), 7.18 (d, J=7.0Hz, 1H), 4.95 (s, 1H), 2.80 (abq, J=15.6Hz, 2H), 1.62 (s, 3H) .

[0938] MS (m/z) :MH+ (504), MH- (502)

[0939] 实施例84

[0940] 5-(4-乙酰氨基-苯基)-3-甲基-3,4-二氢-2H-吡唑-3-羧酸(3,4-二氰基-苯基)-酰胺

[0941] 化合物#38



[0942]

[0943] 按照在实施例29中描述的方法,得到为白色固体的标题化合物。

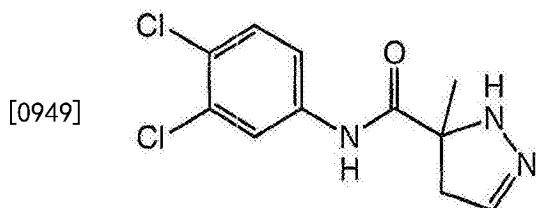
[0944] ^1H NMR (CDCl_3) δ 9.79 (s, br, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.88 (d, J=6.8Hz, 1H), 7.72 (d, J=6.8Hz, 1H), 7.55 (s, 4H), 5.68 (s, 1H), 3.35 (abq, J=12.5z, 2H), 2.28 (s, 3H), 1.68 (s, 3H) .

[0945] MS (m/z) :MH+ (387) .

[0946] 实施例85

[0947] 3-甲基-3,4-二氢-2H-吡唑-3-羧酸 (3,4-二氯-苯基)-酰胺

[0948] 化合物#48



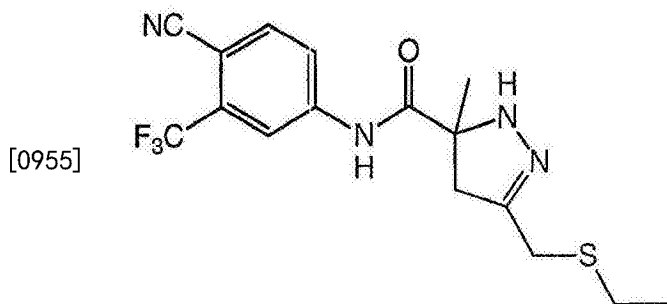
[0950] 按照在实施例31中描述的方法,得到为白色固体的标题化合物。

[0951] ^1H NMR (CDCl_3) δ 9.20 (s, 1H) , 7.88 (s, 1H) , 7.45 (s, 2H) , 6.82 (s, 1H) , 3.05 (abq, J = 12.5Hz, 2H) , 1.58 (s, 3H) . MS (m/z) :MH+ (273) .

[0952] 实施例86

[0953] 5-乙基硫基甲基-3-甲基-3,4-二氢-2H-吡唑-3-羧酸 (4-氰基-3-三氟甲基-苯基)-酰胺

[0954] 化合物#87



[0956] 按照在实施例29中描述的方法,得到为白色固体的标题化合物。

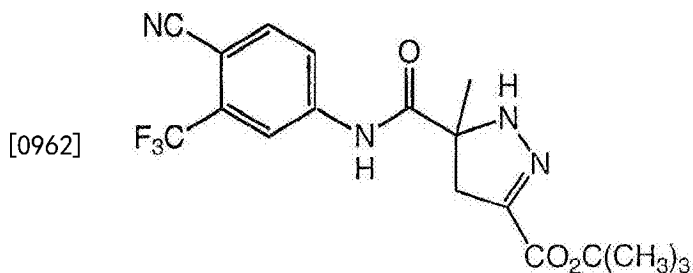
[0957] ^1H NMR (CDCl_3) δ 9.15 (s, br, 1H) , 7.95 (s, 1H) , 7.75 (m, 2H) , 7.55 (s, 1H) , 4.35 (abq, J = 10.5Hz, 2H) , 3.85 (abq, J = 12.5Hz, 2H) , 2.65 (m, J = 8.5Hz, 2H) , 1.42 (s, 3H) , 1.32 (t, J = 8.5Hz, 3H) .

[0958] MS (CI) m/z MH+ (371) .

[0959] 实施例87

[0960] 5-(4-氰基-3-三氟甲基-苯基氨基甲酰基)-5-甲基-4,5-二氢-1H-吡唑-3-羧酸叔丁基酯

[0961] 化合物#90



[0963] 按照在实施例31中描述的方法,得到为白色固体的标题化合物。

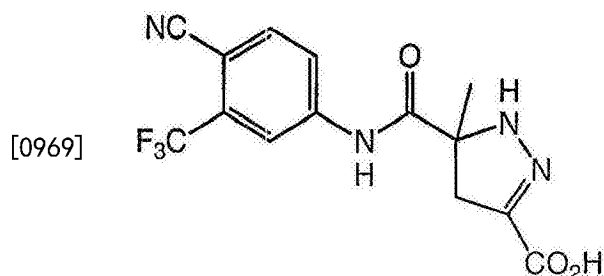
[0964] ^1H NMR (CDCl_3) δ 9.32 (s, br, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.95 (d, $J=7.5\text{Hz}$, 1H), 7.75 (d, $J=7.5\text{Hz}$, 1H), 6.45 (s, 1H), 3.15 (abq, $J=10.5\text{Hz}$, 2H), 1.61 (s, 3H), 1.52 (s, 9H).

[0965] MS (m/z): MH^+ (397).

[0966] 实施例88

[0967] 5-(4-氰基-3-三氟甲基-苯基氨基甲酰基)-5-甲基-4,5-二氢-1H-吡唑-3-羧酸

[0968] 化合物#91



[0970] 在室温下,将在三氟乙酸 (2mL) 和DCM (2mL) 中的5-(4-氰基-3-三氟甲基-苯基氨基甲酰基)-5-甲基-4,5-二氢-1H-吡唑-3-羧酸叔丁基酯 (450mg, 1.135mmol) 搅拌6小时。用水和盐水洗涤反应混合物。经无水 Na_2SO_4 干燥有机层,过滤并浓缩,得到为无色油的标题产物。

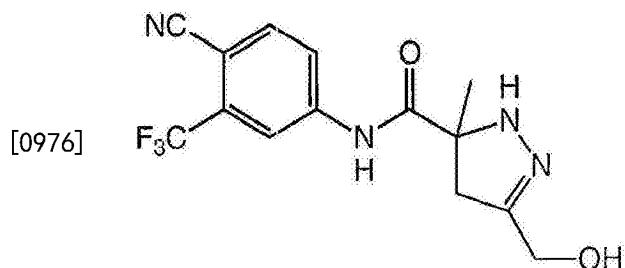
[0971] ^1H NMR (CDCl_3) δ 12.5 (s, br, 1H), 9.11 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.98 (d, $J=7.5\text{Hz}$, 1H), 7.81 (d, $J=7.5\text{Hz}$, 1H), 3.25 (abq, $J=12.5\text{Hz}$, 2H), 1.61 (s, 3H).

[0972] MS (m/z): MH^+ (341)

[0973] 实施例89

[0974] 5-羟基甲基-3-甲基-3,4-二氢-2H-吡唑-3-羧酸 (4-氰基-3-三氟甲基-苯基)-酰胺

[0975] 化合物#92



[0977] 在 -78°C 下,于10分钟内滴加硼烷-THF复合物 (882 μL , 0.882mmol) 处理在THF (2mL) 中的5-(4-氰基-3-三氟甲基-苯基氨基甲酰基)-5-甲基-4,5-二氢-1H-吡唑-3-羧酸 (150mg, 0.441mmol)。搅拌生成的溶液另外10分钟并然后用MeOH猝灭。除去溶剂并在水和DCM之间分配残余物。用DCM (3X) 提取水层。用盐水洗涤合并的有机层,经无水 Na_2SO_4 干燥,过滤并真空浓缩。经硅胶纯化粗产物,使用2:1己烷:乙酸乙酯作为洗脱剂,得到为白色固体的标题化合物。

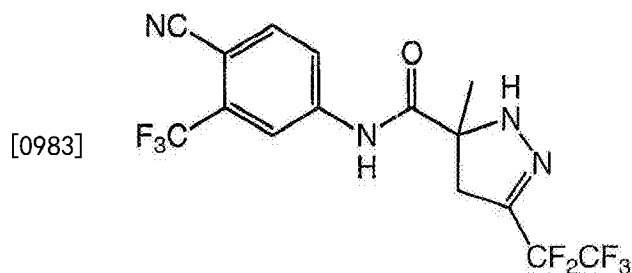
[0978] ^1H NMR (CDCl_3) δ 9.65 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.95 (d, $J=7.8\text{Hz}$, 1H), 7.75 (d, $J=7.8\text{Hz}$, 1H), 5.50 (s, 1H), 4.25 (abq, $J=10.5\text{Hz}$, 2H), 2.95 (abq, $J=12.5\text{Hz}$, 2H), 1.48 (s, 3H).

[0979] MS (m/z): MH^+ (327).

[0980] 实施例90

[0981] 3-甲基-5-五氟乙基-3,4-二氢-2H-吡唑-3-羧酸(4-氰基-3-三氟甲基-苯基)-酰胺

[0982] 化合物#98



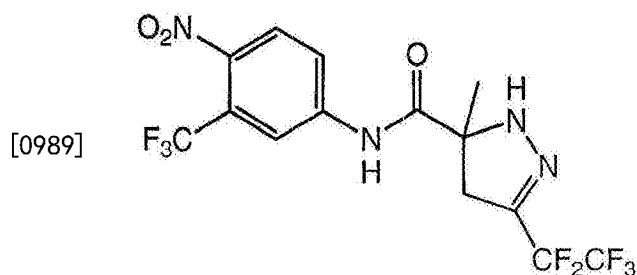
[0984] 按照在实施例31中描述的方法,得到为白色固体的标题化合物。

[0985] ^1H NMR (MeOD) δ 8.21 (s, 1H), 8.10 (d, $J=6.5\text{Hz}$, 1H), 7.88 (d, $J=6.5\text{Hz}$, 1H), 3.30 (abq, $J=12.5\text{Hz}$, 2H), 1.68 (s, 3H)。

[0986] 实施例91

[0987] 3-甲基-5-五氟乙基-3,4-二氢-2H-吡唑-3-羧酸(4-硝基-3-三氟甲基-苯基)-酰胺

[0988] 化合物#99



[0990] 按照在实施例31中描述的方法,得到为白色固体的标题化合物。

[0991] ^1H NMR (CDCl_3) δ 9.21 (s, br, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.02 (s, 2H), 6.05 (s, br, 1H), 3.18 (abq, $J=13.5\text{Hz}$, 2H), 1.62 (s, 3H)

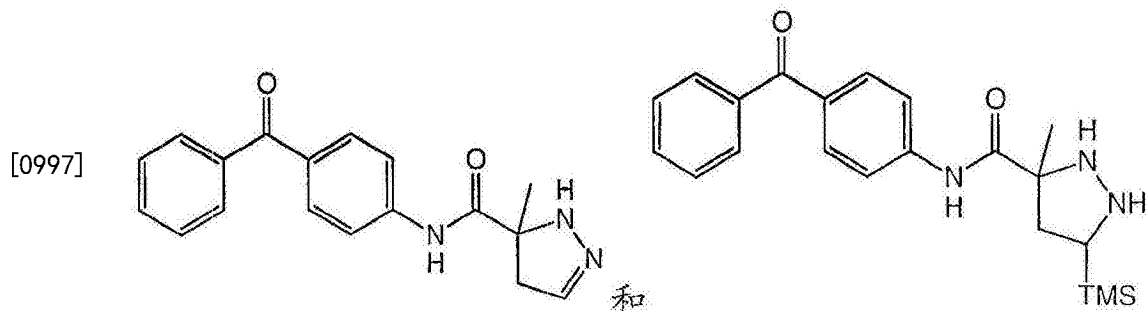
[0992] MS (m/z): MH $^-$ (413)

[0993] 实施例92

[0994] 3-甲基-3,4-二氢-2H-吡唑-3-羧酸(4-苯甲酰基-苯基)-酰胺和

[0995] 3-甲基-5-三甲基硅烷基-吡唑烷-3-羧酸(4-苯甲酰基-苯基)-酰胺

[0996] 化合物#16和化合物#63



[0998] 按照在实施例31中描述的方法,得到为白色固体的标题化合物。3-甲基-3,4-二氢-2H-吡唑-3-羧酸(4-苯甲酰基-苯基)-酰胺:

[0999] ^1H NMR (CDCl_3) δ 9.42 (s, br, 1H), 7.85 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 2H), 7.76 (d, $J=7.8\text{Hz}$, 2H), 7.70 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 2H), 7.65 (t, $J=7.8\text{Hz}$, 1H), 7.60 (t, $J=8.5\text{Hz}$, 2H), 6.82 (s, 1H), 5.45 (s, 1H), 3.01 (abq, $J=13.5\text{Hz}$, 2H), 1.55 (s, 3H).

[1000] MS (m/z): MH^+ (308), MNa^+ (330).

[1001] 3-甲基-5-三甲基硅烷基-吡唑烷-3-羧酸(4-苯甲酰基-苯基)-酰胺:

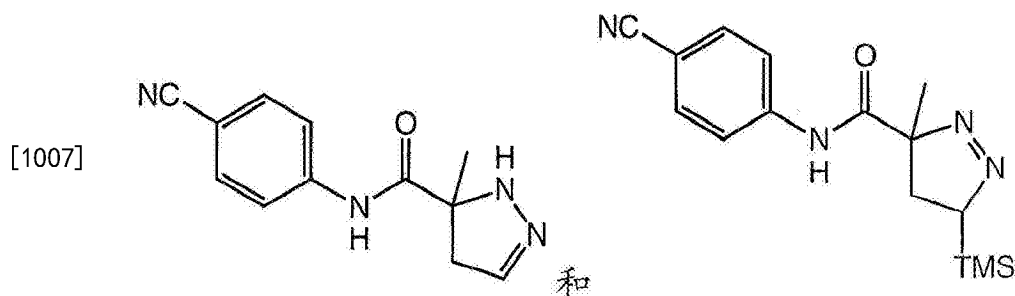
[1002] ^1H NMR (CDCl_3) δ (1:1 异构体) 8.45 (s, 1H, 异构体1), 8.25 (s, 1H, 异构体2), 7.30–7.75 (m, 9H, 两种异构体), 4.40 (m, 1H, 异构体1), 4.32 (m, 1H, 异构体2), 2.48 (m, 1H, 异构体1), 2.10 (m, 1H, 异构体2), 1.72 (m, 1H, 异构体1), 1.32 (m, 1H, 异构体2), 1.55 (s, 3H, 异构体1), 1.50 (s, 3H, 异构体2), 0.15 (s, 9H, 异构体1), 0.10 (s, 9H, 异构体2)。

[1003] 实施例93

[1004] 3-甲基-3,4-二氢-2H-吡唑-3-羧酸(4-氰基-苯基)-酰胺和

[1005] 3-甲基-5-三甲基硅烷基-4,5-二氢-3H-吡唑-3-羧酸(4-氰基-苯基)-酰胺

[1006] 化合物#21和化合物#65



[1008] 按照在实施例31中描述的方法,得到为白色固体的标题化合物。

[1009] 3-甲基-3,4-二氢-2H-吡唑-3-羧酸(4-氰基-苯基)-酰胺:

[1010] ^1H NMR (CDCl_3) δ 9.45 (s, br, 1H), 7.75 (d, $J=7.8\text{Hz}$, 2H), 7.62 (d, $J=7.8\text{Hz}$, 2H), 6.85 (s, 1H), 5.45 (s, br, 1H), 3.01 (abq, $J=12.5\text{Hz}$, 2H), 1.55 (s, 3H).

[1011] MS (m/z): MH^+ (229), MNa^+ (251), MH^- (227)

[1012] 3-甲基-5-三甲基硅烷基-4,5-二氢-3H-吡唑-3-羧酸(4-氰基-苯基)-酰胺

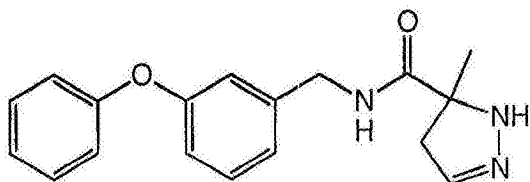
[1013] ^1H NMR (CDCl_3) δ (2:1 异构体) 9.35 (s, 1H, 异构体1), 8.51 (s, 1H, 异构体2), 7.51–7.70 (m, 4H, 两种异构体), 4.45 (m, 1H, 异构体1), 4.40 (m, 1H, 异构体2), 2.08 (m, 1H, 两种异构体), 1.72 (m, 1H, 两种异构体), 1.58 (s, 3H, 异构体1), 1.45 (s, 3H, 异构体2), 0.15 (s, 9H, 异构体1), 0.05 (s, 9H, 异构体2)。

[1014] 实施例94

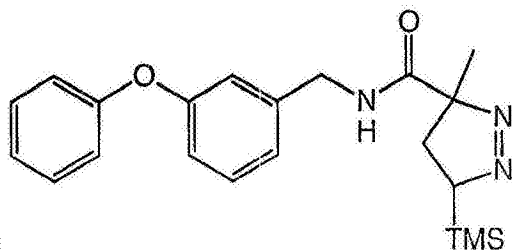
[1015] 3-甲基-3,4-二氢-2H-吡唑-3-羧酸3-苯氧基-苄基酰胺和

[1016] 3-甲基-5-三甲基硅烷基-4,5-二氢-3H-吡唑-3-羧酸3-苯氧基-苄基酰胺

[1017] 化合物#22和化合物#66



[1018]



和

[1019] 按照在实施例31中描述的方法,得到为白色固体的标题化合物。

[1020] 3-甲基-3,4-二氢-2H-吡唑-3-羧酸3-苯氧基-苄基酰胺

[1021] ^1H NMR (CDCl_3) δ 7.55 (s, br, 1H), 7.32 (m, 2H), 7.25 (m, 2H), 7.12 (t, $J=7.8\text{Hz}$, 1H), 6.98 (m, 4H), 6.72 (s, 1H), 5.25 (s, br, 1H), 4.40 (d, $J=5.2\text{Hz}$, 2H), 2.88 (abq, $J=12.5\text{Hz}$, 2H), 1.48 (s, 3H).

[1022] MS (m/z): MH^+ (310), MNa^+ (332), MH^- (308)

[1023] 3-甲基-5-三甲基硅烷基-4,5-二氢-3H-吡唑-3-羧酸3-苯氧基-苄基酰胺

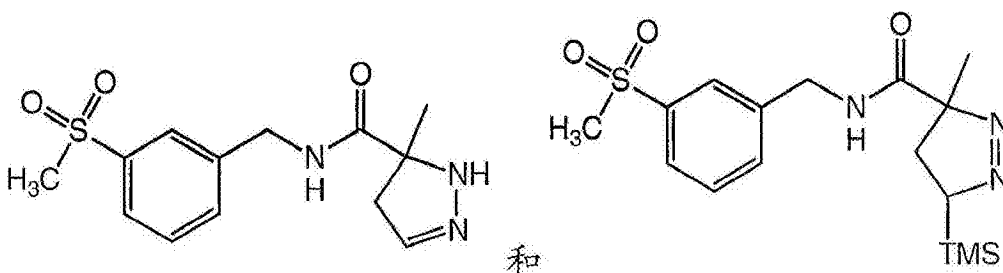
[1024] ^1H NMR (CDCl_3) δ (1:1 异构体) 6.85~7.36 (m, 9H, 两种异构体), 6.75 (s, 1H, 异构体1), 6.51 (s, 1H, 异构体2), 4.51 (m, 2H, 两种异构体), 4.40 (m, 1H, 异构体1), 4.35 (m, 1H, 异构体2), 2.32 (m, 1H, 异构体1), 2.00 (m, 1H, 异构体2), 1.65 (m, 1H, 异构体1), 1.58 (m, 3H, 异构体1), 1.50 (s, 3H, 异构体2), 1.32 (m, 1H, 异构体2), 0.15 (s, 9H, 异构体1), 0.05 (s, 9H, 异构体2)。

[1025] 实施例95

[1026] 3-甲基-3,4-二氢-2H-吡唑-3-羧酸3-甲磺酰基-苄基酰胺和

[1027] 3-甲基-5-三甲基硅烷基-4,5-二氢-3H-吡唑-3-羧酸3-甲磺酰基-苄基酰胺

[1028] 化合物#26和化合物#67



[1029]

[1030] 按照在实施例31中描述的方法,得到为白色固体的标题化合物。

[1031] 3-甲基-3,4-二氢-2H-吡唑-3-羧酸3-甲磺酰基-苄基酰胺

[1032] ^1H NMR (CDCl_3) δ 7.90 (d, $J=7.5\text{Hz}$, 2H), 7.72 (br, s, 1H), 7.42 (d, $J=7.5\text{Hz}$, 2H), 6.78 (s, 1H), 5.28 (s, 1H), 4.50 (d, $J=4.8\text{Hz}$, 2H), 3.15 (s, 3H), 2.98 (abq, $J=12.5\text{Hz}$, 2H), 1.48 (s, 3H).

[1033] MS (m/z): MH^+ (296), MNa^+ (318), MH^- (294)

[1034] 3-甲基-5-三甲基硅烷基-4,5-二氢-3H-吡唑-3-羧酸3-甲磺酰基-苄基酰胺

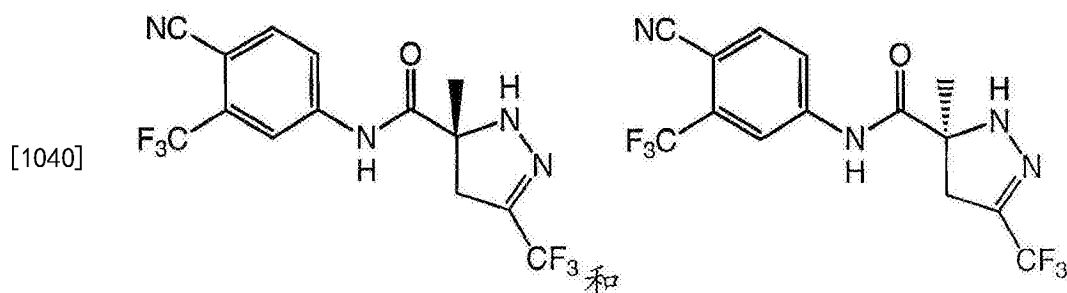
[1035] ^1H NMR (CDCl_3) δ (1:1 异构体) 7.82 (m, 2H, 两种异构体), 7.40 (m, 2H, 两种异构体), 7.15 (s, 1H, 异构体1), 6.90 (s, 1H, 异构体2), 4.51 (m, 2H, 两种异构体), 4.40 (m, 1H, 异构体1), 4.32 (m, 1H, 异构体2), 2.32 (m, 1H, 异构体1), 1.92 (m, 1H, 异构体2), 1.62 (m, 1H, 异构体1), 1.58 (m, 3H, 异构体1), 1.50 (s, 3H, 异构体2), 1.28 (m, 1H, 异构体2), 0.15 (s, 9H, 异构体1), 0.05 (s, 9H, 异构体2)。

[1036] 实施例96

[1037] (R)-3-甲基-5-三氟甲基-3,4-二氢-2H-吡唑-3-羧酸(4-氰基-3-三氟甲基-苯基)-酰胺和

[1038] (S)-3-甲基-5-三氟甲基-3,4-二氢-2H-吡唑-3-羧酸(4-氰基-3-三氟甲基-苯基)-酰胺

[1039] 化合物#35和化合物#36



[1041] 将3-甲基-5-三氟甲基-3,4-二氢-2H-吡唑-3-羧酸(4-氰基-3-三氟甲基-苯基)-酰胺的外消旋混合物(500mg)载荷到ChiralPak AD手性HPLC柱(50mm I.D. x 500mm L)上并以70mL/分钟流速用在庚烷中的10%乙醇洗脱。分别收集两个峰并真空除去溶剂,得到:

[1042] 作为峰2的(R)-3-甲基-5-三氟甲基-3,4-二氢-2H-吡唑-3-羧酸(4-氰基-3-三氟甲基-苯基)-酰胺

[1043] MS (CI) m/z 365 ($\text{M}+\text{H}^+$)

[1044] 和作为峰1的(S)-3-甲基-5-三氟甲基-3,4-二氢-2H-吡唑-3-羧酸(4-氰基-3-三氟甲基-苯基)-酰胺。

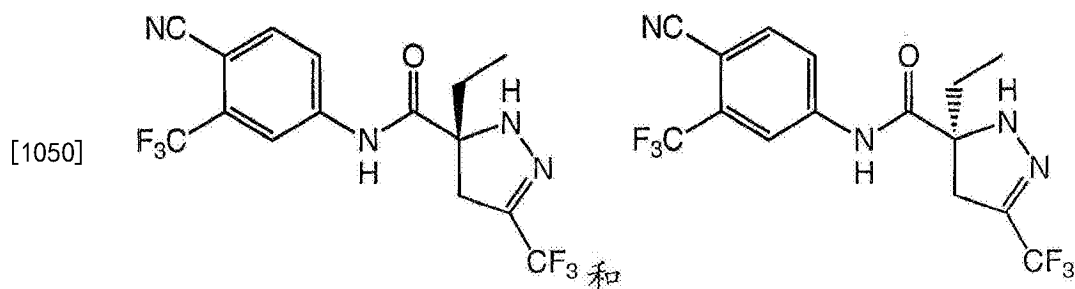
[1045] MS (CI) m/z 365 ($\text{M}+\text{H}^+$)

[1046] 实施例97

[1047] (R)-3-乙基-5-三氟甲基-3,4-二氢-2H-吡唑-3-羧酸(4-氰基-3-三氟甲基-苯基)-酰胺和

[1048] (S)-3-乙基-5-三氟甲基-3,4-二氢-2H-吡唑-3-羧酸(4-氰基-3-三氟甲基-苯基)-酰胺

[1049] 化合物#81和化合物#82



[1051] 将3-乙基-5-三氟甲基-3,4-二氢-2H-吡啶-3-羧酸(4-氰基-3-三氟甲基-苯基)-酰胺(500mg)载荷到ChiralPak AD手性HPLC柱(50mm I.D.x 500mm L)上并以70mL/分钟流速用在庚烷中的10%乙醇洗脱。分别收集两个峰并真空除去溶剂,得到:

[1052] 作为峰2的(R)-3-乙基-5-三氟甲基-3,4-二氢-2H-吡啶-3-羧酸(4-氰基-3-三氟甲基-苯基)-酰胺

[1053] MS (CI) m/z 379 ($M+H^+$)

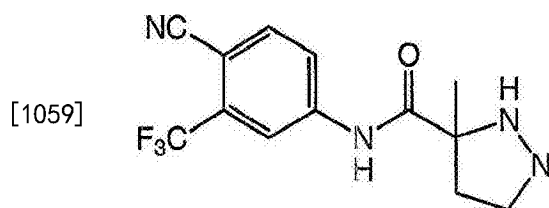
[1054] 和作为峰1的(S)-3-乙基-5-三氟甲基-3,4-二氢-2H-吡啶-3-羧酸(4-氰基-3-三氟甲基-苯基)-酰胺

[1055] MS (CI) m/z 379 ($M+H^+$)

[1056] 实施例98

[1057] 3-甲基-吡啶烷-3-羧酸(4-氰基-3-三氟甲基-苯基)-酰胺

[1058] 化合物#100



[1060] 在室温下,用粉末 NaCNBH_3 (750mg, 12.7mmol) 处理在冰乙酸(5mL)中的3-甲基-3,4-二氢-2H-吡啶-3-羧酸(4-氰基-3-三氟甲基-苯基)-酰胺(1.5g, 5.1mmol)。搅拌反应混合物1小时。然后用饱和 NaHCO_3 中和反应混合物并用乙酸乙酯(3X)提取。用水和盐水洗涤合并的有机层,经 Na_2SO_4 干燥,过滤并浓缩,得到为无色油的标题化合物。

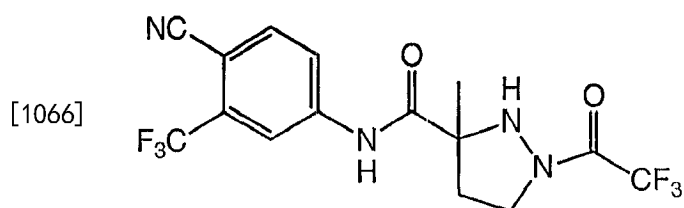
[1061] ^1H NMR (CDCl_3) δ 9.89 (s, br, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.02 (d, $J=7.5\text{Hz}$, 1H), 7.77 (d, $J=7.5\text{Hz}$, 1H), 3.28 (t, $J=8.5\text{Hz}$, 2H), 2.65m, 2H), 1.61 (s, 3H) .

[1062] MS (CI) m/z MH^+ (299), MH^- (297) .

[1063] 实施例99

[1064] 3-甲基-1-(2,2,2-三氟-乙酰基)-吡啶烷-3-羧酸(4-氰基-3-三氟甲基-苯基)-酰胺

[1065] 化合物#101



[1067] 在0℃下,用Et₃N(118μL,0.84mmol)和TFAA(117μL,0.84mmol)处理在DCM(2mL)中的3-甲基-吡唑烷-3-羧酸(4-氰基-3-三氟甲基-苯基)-酰胺(350mg,0.84mmol)。搅拌反应混合物30分钟并然后在饱和NaHCO₃和DCM之间分配。用水和盐水洗涤有机层,经Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩,得到为无色油的标题化合物,然后经硅胶柱纯化,使用己烷:乙酸乙酯1:1作为洗脱剂,得到为白色固体的标题化合物。

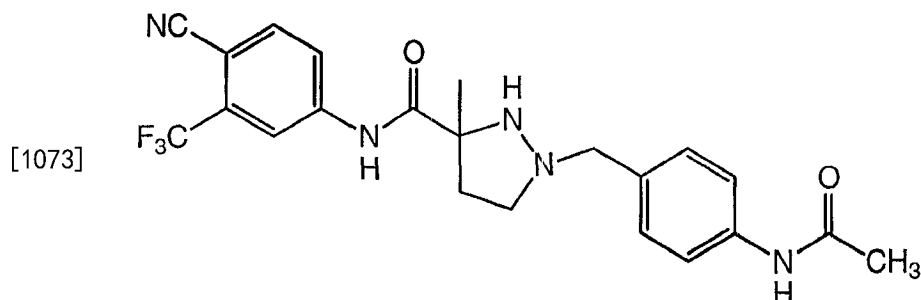
[1068] ¹H NMR (CDCl₃) δ9.22 (s, br, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.82 (s, 2H), 3.72 (m, 2H), 3.10 (m, 1H), 2.05 (m, 1H), 1.65 (s, 3H)。

[1069] MS (CI) m/z MNa⁺ (417), MH⁻ (393)。

[1070] 实施例100

[1071] 1-(4-乙酰氨基-苄基)-3-甲基-吡唑烷-3-羧酸(4-氰基-3-三氟甲基-苯基)-酰胺

[1072] 化合物#102



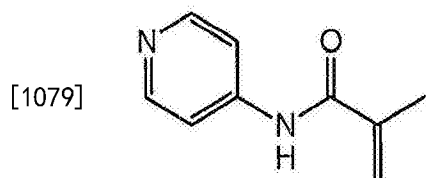
[1074] 于室温下,用NaCNBH₃(216mg,3.44mmol)处理在MeOH(5mL)中的3-甲基-吡唑烷-3-羧酸(4-氰基-3-三氟甲基-苯基)-酰胺(410mg,1.38mmol)和(225mg,1.38mmol)。在室温下搅拌反应混合物过夜。除去溶剂并在乙酸乙酯和水之间分配残余物。用乙酸乙酯(3X)提取水层。用水和盐水洗涤合并的有机层,经Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩,得到为无色油的标题化合物,然后经硅胶柱纯化,使用己烷:乙酸乙酯1:1作为洗脱剂,得到为白色固体的标题化合物。

[1075] ¹H NMR (CDCl₃) δ8.05 (s, 1H), 7.85 (d, J=6.5Hz, 1H), 7.62 (d, J=6.5Hz, 1H), 7.52 (d, J=7.0Hz, 2H), 7.25 (d, J=7.0Hz, 2H), 3.75 (abq, J=12.5Hz, 2H), 3.18 (m, 1H), 2.65 (m, 3H), 2.15 (s, 3H), 1.48 (s, 3H)。

[1076] MS (m/z): MNa⁺ (468)

[1077] 实施例101

[1078] 2-甲基-N-吡啶-4-基-丙烯酰胺

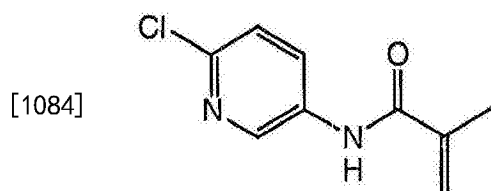


[1080] 在0℃下,将LiHMDS(1.0N在THF中,23.6mmol,24mL)滴加入到在THF(10mL)中的吡啶(11.8mmol,1.11g)中。10分钟后,于0℃下,向反应物中加入2-甲基-丙烯酰氯(11.8mmol,1.43mL)。然后使反应物缓慢温热至室温。除去溶剂并在Et₂O和水之间分配残余物。用盐水洗涤Et₂O层,经无水Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩,得到棕色的油。然后经柱层析法(硅胶,EtOAc作为洗脱剂)纯化粗品物料(棕色油),得到为带红色油的标题化合物。

[1081] ^1H NMR (CDCl_3) δ 8.45 (br, s, 1H), 8.22 (d, $J=7.5\text{Hz}$, 2H), 7.45 (d, $J=7.5\text{Hz}$, 2H), 5.68 (s, 1H), 5.26 (s, 1H), 1.89 (s, 3H).

[1082] 实施例102

[1083] N-(6-氯-吡啶-3-基)-2-甲基-丙烯酰胺

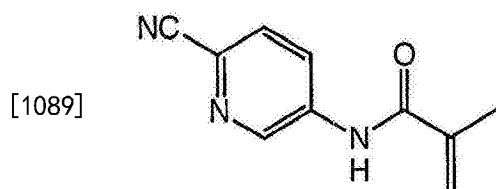


[1085] 按照在实施例1中描述的方法,得到为灰色固体的标题化合物。

[1086] ^1H NMR (CDCl_3) δ 8.45 (s, 1H), 8.20 (d, $J=7.5\text{Hz}$, 1H), 7.61 (s, br, 1H), 7.34 (d, $J=7.5\text{Hz}$, 1H), 5.88 (s, 1H), 5.55 (s, 1H), 2.05 (s, 3H).

[1087] 实施例103

[1088] N-(6-氰基-吡啶-3-基)-2-甲基-丙烯酰胺



[1090] 按照在实施例1中描述的方法,得到为灰色固体的标题化合物。

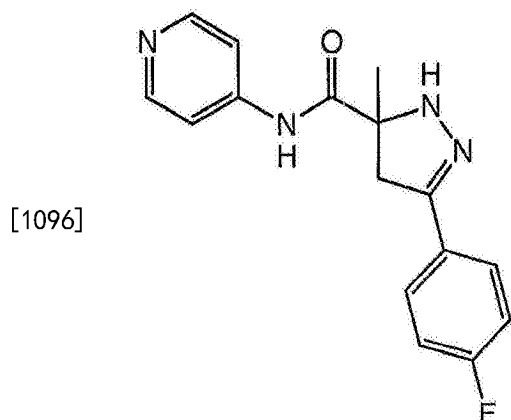
[1091] ^1H NMR (CDCl_3) δ 8.65 (s, 1H), 8.48 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 1H), 7.88 (s, br, 1H), 7.70 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 1H), 5.88 (s, 1H), 5.62 (s, 1H), 2.12 (s, 3H).

[1092] MS (m/z): MH^+ (188).

[1093] 实施例104

[1094] 5-(4-氟-苯基)-3-甲基-3,4-二氢-2H-吡唑-3-羧酸吡啶-4-基酰胺

[1095] 化合物#93



[1097] 按照在实施例29中描述的方法,得到为浅色固体的标题化合物。

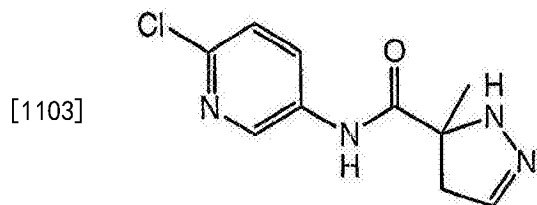
[1098] ^1H NMR (CDCl_3) δ 9.45 (br, s, 1H), 8.35 (d, $J=7.5\text{Hz}$, 2H), 7.38 (d, $J=7.5\text{Hz}$, 2H), 7.15 (d, $J=6.5\text{Hz}$, 2H), 7.04 (d, $J=6.5\text{Hz}$, 2H), 3.36~3.22 (Abq, $J=12.5\text{Hz}$, 2H), 1.62 (s, 3H).

[1099] MS (m/z): MH^+ (299)

[1100] 实施例105

[1101] 3-甲基-3,4-二氢-2H-吡唑-3-羧酸(6-氯-吡啶-3-基)-酰胺

[1102] 化合物#80



[1104] 按照在实施例31中描述的方法,得到以纯形式存在的为白色固体的标题化合物。

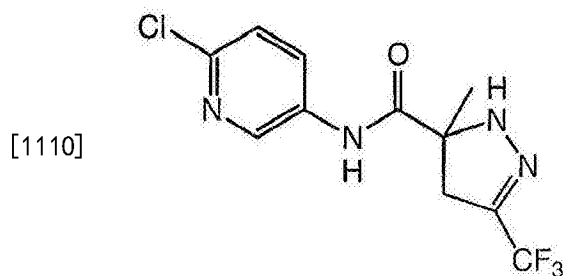
[1105] ^1H NMR (CDCl_3) δ 9.05 (s, br, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.95 (d, $J=7.5\text{Hz}$, 1H), 7.10 (d, $J=7.5\text{Hz}$, 1H), 7.05 (s, 1H), 5.55 (s, br, 1H), 2.72 (abq, $J=12.5\text{Hz}$, 2H), 1.25 (s, 3H).

[1106] MS (m/z): MH^+ (239)

[1107] 实施例106

[1108] 3-甲基-5-三氟甲基-3,4-二氢-2H-吡唑-3-羧酸(6-氯-吡啶-3-基)-酰胺

[1109] 化合物#88



[1111] 按照在实施例29中描述的方法,得到为白色固体的标题化合物。

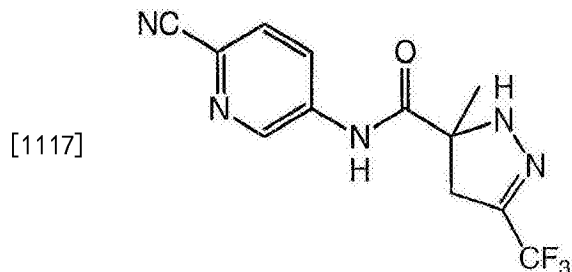
[1112] ^1H NMR (CDCl_3) δ 8.90 (s, 1H), 8.55 (m, 1H), 8.15 (m, 1H), 7.30 (m, 1H), 6.10 (s, 1H), 3.15 (dd, $J=6.0, 2.7\text{Hz}$, 2H), 1.60 (s, 3H).

[1113] MS (m/z): MH^+ (307).

[1114] 实施例107

[1115] 3-甲基-5-三氟甲基-3,4-二氢-2H-吡唑-3-羧酸(6-氰基-吡啶-3-基)-酰胺

[1116] 化合物#88



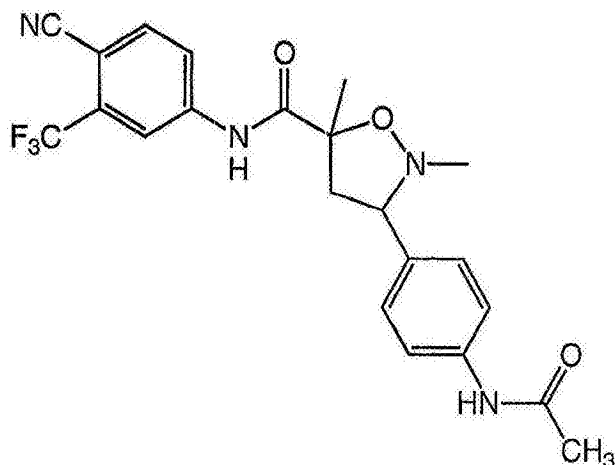
[1118] 按照在实施例29中描述的方法,得到为白色固体的标题化合物。

[1119] ^1H NMR (CDCl_3) δ 9.21 (s, br, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.38 (d, $J=7.5\text{Hz}$, 1H), 7.70 (d, $J=7.5\text{Hz}$, 1H), 6.05 (s, 1H), 3.20 (abq, $J=11.5\text{Hz}$, 2H), 1.62 (s, 3H).

[1120] MS (m/z): MNa^+ (320).

[1121] 实施例108

[1122] 3-(4-乙酰氨基-苯基)-2,5-二甲基-异噁唑烷-5-羧酸(4-氰基-3-三氟甲基-苯基)-酰胺



[1123]

[1124] 用N-甲基- {4-(氧基亚氨基-甲基) 苯基} 乙酰胺 (250mg, 0.76mmol) (可通过已知方法制备) 处理在二甲苯 (5mL) 中的2-甲基-N-(4-氰基-3-三氟甲基-苯基)-丙烯酰胺 (193mg, 0.76mmol)。然后将反应混合物加热至50℃并搅拌6小时。除去溶剂并经硅胶柱纯化残余物, 使用1:1己烷:乙酸乙酯作为洗脱剂, 得到为白色固体的标题化合物。

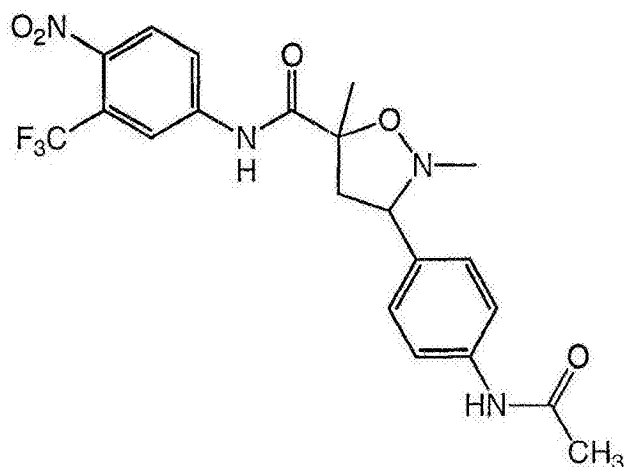
[1125] ^1H NMR (CDCl_3) δ 9.42 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.98 (d, $J=7.3\text{Hz}$, 1H), 7.81 (d, $J=7.3\text{Hz}$, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.49 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 2H), 7.22 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 2H), 3.62 (t, $J=6.4\text{Hz}$, 1H), 2.75 (m, 1H), 2.68 (s, 3H), 2.61 (m, 1H), 2.18 (s, 3H), 1.62 (s, 3H) .

[1126] MS (m/z): MH^+ (447), MNa^+ (469), MH^- (445) .

[1127] 实施例109

[1128] 3-(4-乙酰氨基-苯基)-2,5-二甲基-异噁唑烷-5-羧酸(4-硝基-3-三氟甲基-苯基)-酰胺

[1129] 化合物#70



[1130]

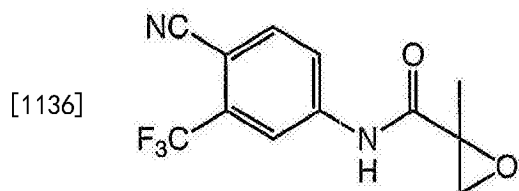
[1131] 按照在实施例108中描述的方法, 得到为白色固体的标题化合物。

[1132] ^1H NMR (CDCl_3) δ 9.45 (s, br, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.01 (m, 2H), 7.45 (d, $J=7.8\text{Hz}$, 2H), 7.38 (s, 1H), 7.18 (d, $J=7.8\text{Hz}$, 2H), 3.61 (t, $J=6.5\text{Hz}$, 1H), 2.81 (r, 1H), 2.68 (s, 3H), 2.61 (m, 1H), 2.18 (s, 3H), 1.62 (s, 3H) .

[1133] MS (m/z) : MH⁺ (467) , MNa⁺ (489)

[1134] 实施例110

[1135] 2-甲基-环氧乙烷-2-羧酸(4-氰基-3-三氟甲基-苯基)-酰胺



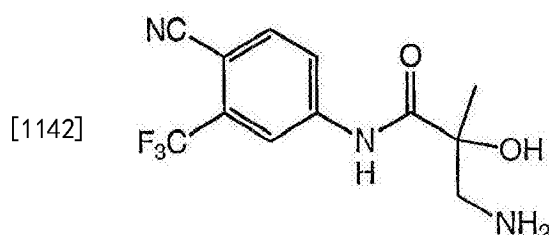
[1137] 在0℃下,用TFA (3.0ml) 处理在CH₂Cl₂ (15ml) 中的2-甲基-N-(4- 氰基-3-三氟甲基-苯基)-丙烯酰胺 (1.35g, 5.0mmol)。然后向反应混合物中滴加H₂O₂ (30%, 1.0ml, 10.0mmol)。搅拌反应混合物过夜并用NaHCO₃猝灭,然后用乙酸乙酯提取。合并有机层并经Na₂SO₄干燥,浓缩并经硅胶柱纯化,使用己烷:乙酸乙酯4:1作为洗脱剂,得到为白色固体的标题化合物。

[1138] ¹H NMR (CDCl₃) δ 8.40 (br. 1H) , 8.10-7.80 (m, 3H) , 5.85 (s, 1H) , 5.60 (s, 1H) , 2.00 (s, 3H) .

[1139] MS (m/z) : MNa⁺ (293) .

[1140] 实施例111

[1141] 3-氨基-N-(4-氰基-3-三氟甲基-苯基)-2-羟基-2-甲基-丙酰胺



[1143] 在室温下,使2-甲基-环氧乙烷-2-羧酸(4-氰基-3-三氟甲基-苯基)-酰胺 (1.0g, 3.48mmol) 溶于7N NH₃/MeOH溶液 (10mL) 中。搅拌反应混合物过夜并除去溶剂,得到为浅黄色固体的标题化合物。

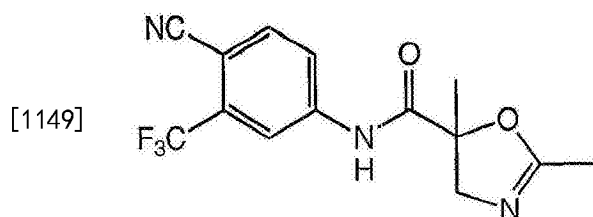
[1144] ¹H NMR (CDCl₃) δ 9.58 (s, br, 1H) , 8.15 (s, 1H) , 7.95 (d, J=7.8Hz, 1H) , 7.72 (d, J=7.8Hz, 1H) , 3.42 (d, J=9.8Hz, 1H) , 2.65 (d, J=9.8Hz, 1H) , 1.48 (s, 3H)

[1145] MS (m/z) : MH⁺ (288)

[1146] 实施例112

[1147] 2,5-二甲基-4,5-二氢-噁唑-5-羧酸(4-氰基-3-三氟甲基-苯基)-酰胺

[1148] 化合物#103



[1150] 在0℃下,将BF₃•醚合物 (1.0mmol) 加入到在乙腈 (2mL) 中的2-甲基-环氧乙烷-2-羧酸(4-氰基-3-三氟甲基-苯基)-酰胺 (135mg, 0.5mmol) 中。在0℃下搅拌反应混合物1小时

并然后用NaHCO₃猝灭,用乙酸乙酯提取有机层,用盐水洗涤并浓缩,得到粗产物。在硅胶上纯化粗产物,用乙酸乙酯洗脱,得到为固体的标题化合物。

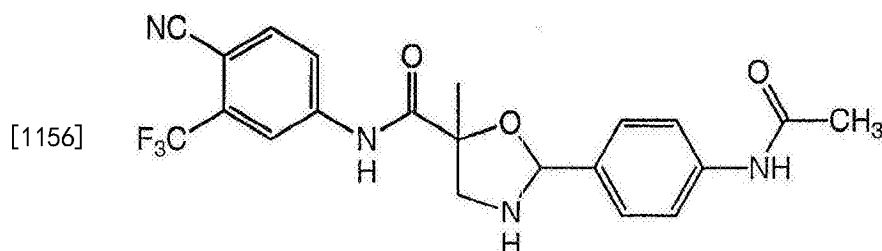
[1151] ¹H NMR (CDCl₃) δ8.50 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.00 (d, J=9.0Hz, 1H), 7.80 (d, J=9.0Hz), 1H), 4.00 (dd, J=10.5Hz, 15Hz, 2H), 2.10 (s, 3H), 1.70 (s, 3H)

[1152] MS (m/z): MH⁺ (312), MNa⁺ (334).

[1153] 实施例113

[1154] 3-(4-乙酰氨基-苯基)-5-甲基-噁唑烷-5-羧酸(4-氰基-3-三氟甲基-苯基)-酰胺

[1155] 化合物#72



[1157] 在室温下搅拌在MeOH (5mL) 中的2-甲基-环氧乙烷-2-羧酸(4-氰基-3-三氟甲基-苯基)-酰胺(100mg, 0.35mmol) 和乙酸4-甲酰基-苯基酯(57mg, 0.35mmol) 2小时。然后,加入催化量的pTSA (~10mg) 并搅拌反应混合物过夜。除去溶剂并经硅胶柱纯化残余物,使用己烷:乙酸乙酯2:1作为洗脱剂,得到为白色固体的标题化合物。

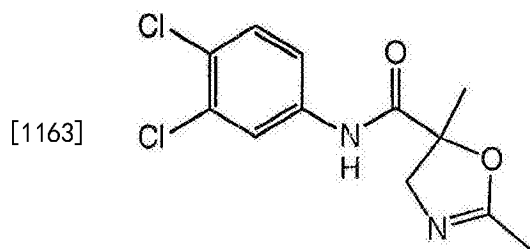
[1158] ¹H NMR (CDCl₃) δ9.60 (s, br, 1H), 8.31 (s, br, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.92 (d, J=6.8Hz, 1H), 7.70 (d, J=7.5Hz, 2H), 7.58 (d, J=7.5Hz, 2H), 4.42 (br, s, 1H), 4.02 (abq, J=12.5Hz, 2H), 2.18 (s, 3H), 1.55 (s, 3H).

[1159] MS (m/z): MH⁺ (433)

[1160] 实施例114

[1161] 2,5-二甲基-4,5-二氢-噁唑-5-羧酸(3,4-二氯-苯基)-酰胺

[1162] 化合物#104



[1164] 按照在实施例112中描述的方法,得到为白色固体的标题化合物。

[1165] ¹H NMR (CDCl₃) δ7.80 (s, 1H), 7.45 (d, J=9.0Hz, 1H), 6.80 (d, J=9.0Hz, 1H), 3.60 (dd, J=30.0Hz, 18.0Hz, 2H), 1.50 (s, 3H), 1.20 (s, 3H)

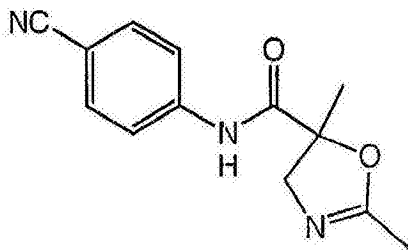
[1166] MS (m/z): MH⁺ (332), MNa⁺ (354)

[1167] 实施例115

[1168] 2,5-二甲基-4,5-二氢-噁唑-5-羧酸(4-氰基-苯基)-酰胺

[1169] 化合物#105

[1170]



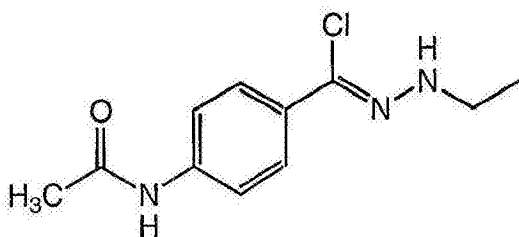
[1171] 按照在实施例112中描述的方法,得到为白色固体的标题化合物。

[1172] ^1H NMR (CDCl_3) δ 8.15 (s, 1H), 7.80 (dd, $J = 52.0\text{Hz}, 9.0\text{Hz}, 4\text{H}$), 3.50 (dd, $J = 60.0\text{Hz}, 21.0\text{Hz}, 2\text{H}$), 1.90 (s, 3H), 1.40 (s, 3H)[1173] MS (m/z): $M + \text{H}_2\text{O}$ (262)

[1174] 实施例116

[1175] 4-乙酰氨基-N-(乙基)-苯甲脒酰氯

[1176]



[1177] 按照在实施例21中描述的方法,自N-[4-(乙基-胍叉甲基)-苯基]-乙酰胺开始,制备为白色固体的标题化合物。

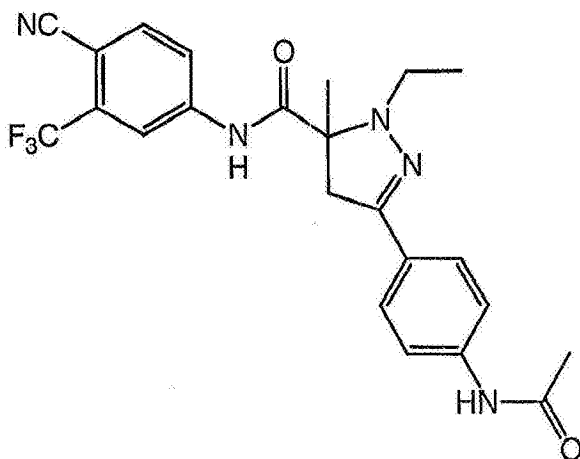
[1178] MS (m/z): $M\text{H}^+$ (240)。

[1179] 实施例117

[1180] 3-(4-乙酰氨基-苯基)-2-乙基-3-甲基-3,4-二氢-2H-吡唑-3-羧酸(4-氰基-3-三氟甲基-苯基)-酰胺

[1181] 化合物#135

[1182]



[1183] 按照在实施例23中描述的方法,自4-乙酰氨基-N-(乙基)-苯甲脒酰氯开始,制备为灰白色固体的标题化合物。

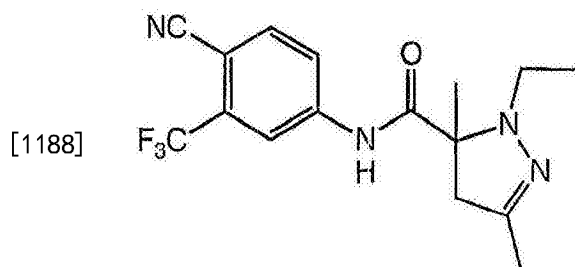
[1184] MS (m/z): $M\text{H}^+$ (458)。

[1185] 实施例118

[1186] 2-乙基-3,5-二甲基-3,4-二氢-2H-吡唑-3-羧酸(4-氰基-3-三氟甲基-苯基)-酰

胺

[1187] 化合物#146



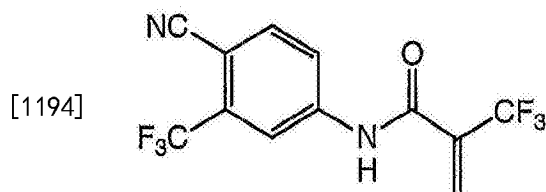
[1189] 3,5-二甲基-3,4-二氢-2H-吡唑-3-羧酸(4-氰基-3-三氟甲基-苯基)-酰胺(1mmol)与重氮乙烷/乙醚溶液(10mmol)在二氧六环中反应约5天。通过溶剂蒸发和柱层析分离处理反应混合物。分离为白色固体的次要产物的标题化合物。

[1190] ^1H NMR (CDCl_3) δ 9.68 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.85 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 7.75 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 3.15 (m, 1H), 3.05 (abq, $J=10.0\text{Hz}$, 1H), 2.80 (m, 1H), 2.71 (abq, $J=10.0\text{Hz}$, 1H), 1.98 (s, 3H), 1.40 (s, 3H), 1.35 (t, $J=9.5\text{Hz}$, 3H)

[1191] MS (m/z): MH^+ 339.

[1192] 实施例119

[1193] N-(4-氰基-3-三氟甲基-苯基)-2-三氟甲基-丙烯酸



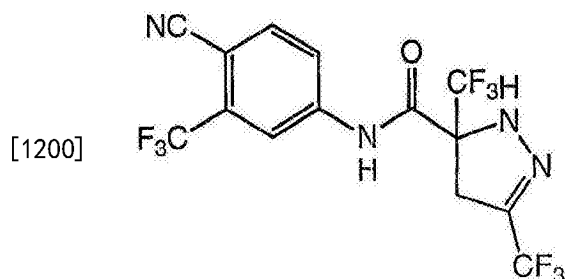
[1195] 将在亚硫酸氯(2.86mL)中的2-三氟甲基-丙烯酸(36.0mmol)回流30分钟。真空除去过量的亚硫酸氯,得到残余物。在 -40°C 下向残余物中滴加在乙醚(50mL)中的4-氨基-2-三氟甲基-苄腈(36.0mmol)。使反应混合物缓慢温热至室温。然后在乙醚和水之间分配反应混合物。先后用饱和碳酸氢钠和盐水洗涤乙醚层,经无水 Na_2SO_4 干燥,过滤并浓缩,得到棕色的油。然后通过柱层析法(硅胶,使用乙酸乙酯作为洗脱剂)纯化粗品物料(棕色油),得到为黄色固体的标题化合物。

[1196] ^1H NMR (CDCl_3) δ 8.25 (br, s, 1H), 7.60 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 6.95 (s, 1H), 6.75 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 6.25 (s, 1H), 5.98 (s, 1H).

[1197] 实施例120

[1198] 3,5-双-三氟甲基-3,4-二氢-2H-吡唑-3-羧酸(4-氰基-3-三氟甲基-苯基)-酰胺

[1199] 化合物#112



[1201] 按照在实施例29中描述的方法,自N-(4-氰基-3-三氟甲基-苯基)-2-三氟甲基-丙烯酰胺和4-甲基-2-[(1E)-2,2,2-三氟亚乙基]苯磺酰基脲开始,制备为黄色固体的标题化合物。

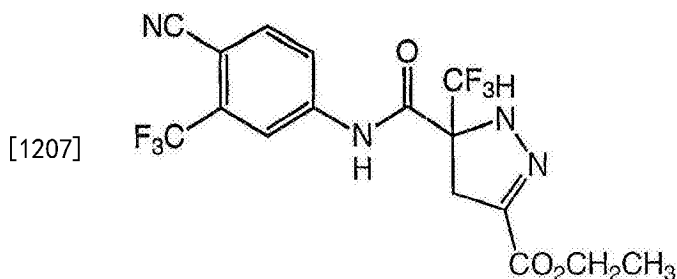
[1202] ^1H NMR (CDCl_3) δ 9.18 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.05 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 7.82 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 7.05 (s, 1H), 3.62 (abq, $J=9.0\text{Hz}$, 1H), 3.08 (abq, $J=9.0\text{Hz}$, 1H)

[1203] MS (m/z): MH^+ 419.

[1204] 实施例121

[1205] 5-(4-氰基-3-三氟甲基-苯基氨基甲酰基)-5-三氟甲基-4,5-二氢-1H-吡唑-3-羧酸乙酯

[1206] 化合物#113



[1208] 按照在实施例31中描述的方法,自N-(4-氰基-3-三氟甲基-苯基)-2-三氟甲基-丙烯酰胺和重氮基乙酸乙酯开始,制备为黄色固体的标题化合物。

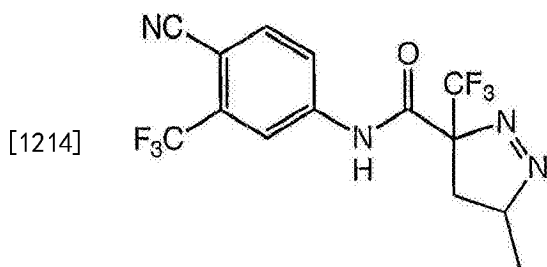
[1209] ^1H NMR (CDCl_3) δ 9.28 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.08 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 7.82 (d, $J=7.8\text{Hz}$, 1H), 7.70 (s, 1H), 4.32 (q, $J=6.8\text{Hz}$, 2H), 3.72 (abq, $J=8.5\text{Hz}$, 1H), 3.60 (abq, $J=8.5\text{Hz}$, 1H), 1.35 (t, $J=8.5\text{Hz}$, 3H)

[1210] MS (m/z): MH^+ 423.

[1211] 实施例122

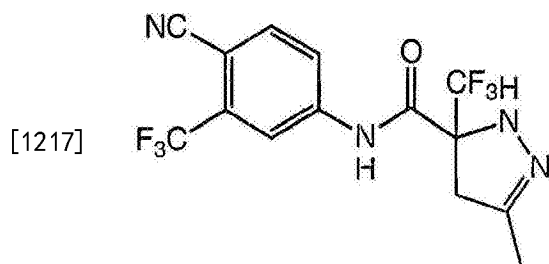
[1212] 5-甲基-3-三氟甲基-4,5-二氢-3H-吡唑-3-羧酸(4-氰基-3-三氟甲基-苯基)-酰胺

[1213] 化合物#114



[1215] 和5-甲基-3-三氟甲基-3,4-二氢-2H-吡唑-3-羧酸(4-氰基-3-三氟甲基-苯基)-酰胺

[1216] 化合物#116



[1218] 按照在实施例47中描述的方法,自N-(4-氰基-3-三氟甲基-苯基)-2-三氟甲基-丙烯酰胺开始,制备为灰白色固体的标题化合物。

[1219] 5-甲基-3-三氟甲基-4,5-二氢-3H-吡唑-3-羧酸(4-氰基-3-三氟甲基-苯基)-酰胺:

[1220] ^1H NMR (CDCl_3) δ 非对映体1, 9.01 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.01 (d, $J=7.5\text{Hz}$, 1H), 7.80 (d, $J=7.5\text{Hz}$, 1H), 4.85 (m, 1H), 3.15 (m, 1H), 2.40 (m, 1H), 1.55 (d, $J=9.5\text{Hz}$, 3H); 非对映体2, 8.55 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.90 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 7.65 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 4.70 (m, 1H), 2.75 (m, 1H), 1.80 (m, 1H), 1.65 (d, $J=10.0\text{Hz}$, 3H).

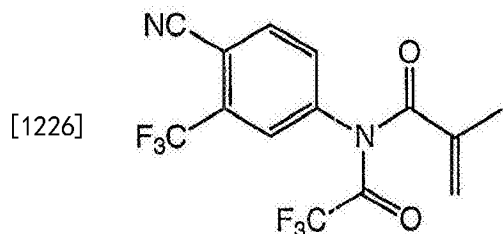
[1221] 5-甲基-3-三氟甲基-3,4-二氢-2H-吡唑-3-羧酸(4-氰基-3-三氟甲基-苯基)-酰胺:

[1222] ^1H NMR (CDCl_3) δ 9.75 (br, s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.98 (d, $J=6.5\text{Hz}$, 1H), 7.80 (d, $J=7.5\text{Hz}$, 1H), 6.25 (s, 1H), 3.45 (abq, $J=8.5\text{Hz}$, 1H), 3.25 (abq, $J=8.5\text{Hz}$, 1H), 2.12 (s, 3H)

[1223] MS (m/z): MH^+ 365.

[1224] 实施例123

[1225] N-(4-氰基-3-三氟甲基-苯基)-2,2,2-三氟-N-(2-甲基-丙烯酰基)-乙酰胺



[1227] 在0℃下,使在DCM(15mL)中的N-(4-氰基-3-三氟甲基-苯基)-2-甲基-丙烯酰胺(4.4mmol)先后与吡啶(6mL)和三氟乙酸(4.4mmol)反应。使反应混合物缓慢温热至室温。在DCM和水之间分配反应混合物。先后用饱和碳酸氢钠和盐水洗涤DCM层,经无水 Na_2SO_4 干燥,过滤并浓缩,得到黄色的油。经柱层析法(硅胶,使用乙酸乙酯作为洗脱剂)纯化粗品物料(黄色的油),得到为黄色固体的标题化合物。

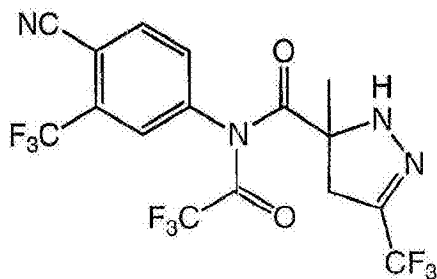
[1228] ^1H NMR (CDCl_3) δ 8.15 (s, 1H), 8.05 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 1H), 7.85 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 1H), 6.25 (s, 1H), 5.81 (s, 1H), 5.65 (s, 1H), 2.05 (s, 3H). MS (m/z): MH^+ 351.

[1229] 实施例124

[1230] 3-甲基-5-三氟甲基-3,4-二氢-2H-吡唑-3-羧酸(4-氰基-3-三氟甲基-苯基)-(2,2,2-三氟-乙酰基)-酰胺

[1231] 化合物#115

[1232]



[1233] 按照在实施例29中描述的方法,自N-(4-氰基-3-三氟甲基-苯基)-2,2,2-三氟-N-(2-甲基-丙烯酰基)-乙酰胺和4-甲基-2-[(1E)-2,2,2-三氟亚乙基]苯磺酰基脲开始,制备为黄色固体的标题化合物。

[1234] ^1H NMR (CDCl_3) δ 8.10 (s, 1H), 7.95 (d, $J=7.5\text{Hz}$, 1H), 7.60 (d, $J=7.5\text{Hz}$, 1H), 3.75 (d, $J=10.5\text{Hz}$, 1H), 3.21 (d, $J=10.5\text{Hz}$, 1H), 1.85 (s, 3H)

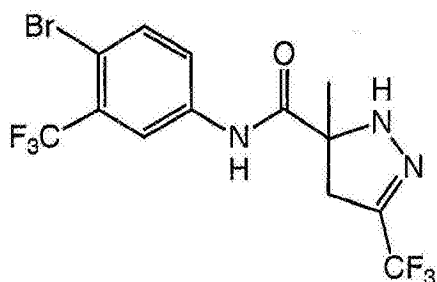
[1235] MS (m/z): $\text{MNa}+483$

[1236] 实施例125

[1237] 3-甲基-5-三氟甲基-3,4-二氢-2H-吡唑-3-羧酸(4-溴-3-三氟甲基-苯基)-酰胺

[1238] 化合物#119

[1239]



[1240] 按照在实施例29中描述的方法,自N-(4-溴-3-三氟甲基-苯基)-2-甲基-丙烯酰胺和4-甲基-2-[(1E)-2,2,2-三氟亚乙基]苯磺酰基脲开始,制备为黄色固体的标题化合物。

[1241] ^1H NMR (CDCl_3) δ 8.95 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.65 (s, 2H), 5.86 (s, 1H), 3.28 (abq, $J=9.8\text{Hz}$, 1H), 3.10 (abq, $J=9.8\text{Hz}$, 1H), 1.60 (s, 3H)

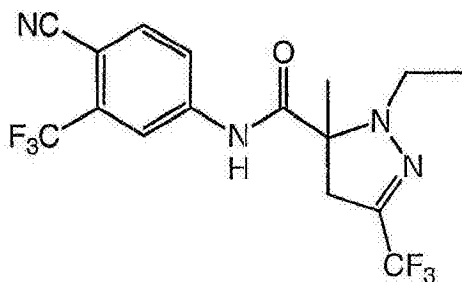
[1242] MS (m/z): MH^+419 .

[1243] 实施例126

[1244] 2-乙基-3-甲基-5-三氟甲基-3,4-二氢-2H-吡唑-3-羧酸(4-氰基-3-三氟甲基-苯基)-酰胺

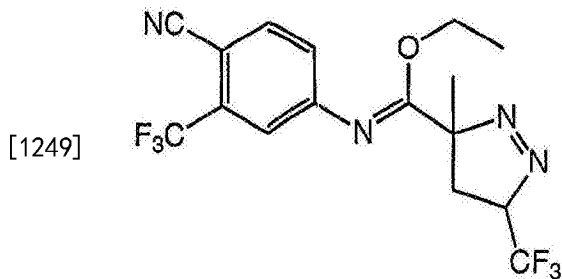
[1245] 化合物#120

[1246]



[1247] 和N-(4-氰基-3-三氟甲基-苯基)-3-甲基-5-三氟甲基-4,5-二氢-3H-吡唑-3-甲亚氨酸(carboximidic acid)乙酯

[1248] 化合物#200



[1250] 在0℃下,用BF₄-O(CH₂CH₃)₃ (1M在CH₂Cl₂中,5.0ml) 处理在CH₂Cl₂ (10ml) 中的3-甲基-5-三氟甲基-3,4-二氢-2H-吡唑-3-羧酸(4-氰基-3-三氟甲基-苯基)-酰胺(400mg, 1.1mmol) 和Na₂HPO₄ (1.0g, 7mmol)。使反应混合物温热至室温,搅拌过夜并然后用NaHCO₃猝灭。加入CH₂Cl₂以提取产物,然后用盐水洗涤有机层并经Na₂SO₄干燥。在硅胶上(CH₂Cl₂:乙酸乙酯:10:1) 纯化后,得到为白色固体的标题化合物。

[1251] 2-乙基-3-甲基-5-三氟甲基-3,4-二氢-2H-吡唑-3-羧酸(4-氰基-3-三氟甲基-苯基)-酰胺:

[1252] ¹H NMR (CDCl₃) δ9.10 (br, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.95 (m, 1H), 7.80 (m, 1H), 3.40-3.00 (m, 4H), 1.50 (s, 3H), 1.35 (m, 3H)

[1253] MS (m/z): MH⁺393

[1254] N-(4-氰基-3-三氟甲基-苯基)-3-甲基-5-三氟甲基-4,5-二氢-3H-吡唑-3-甲亚氨酸酯:

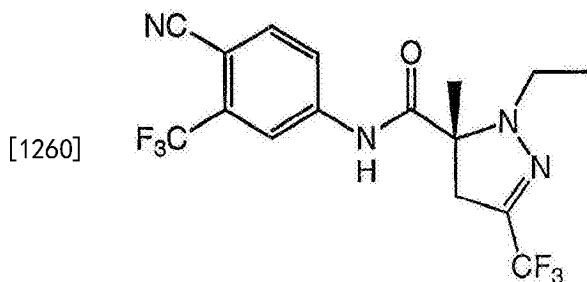
[1255] ¹H NMR (CDCl₃) δ7.85 (m, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 5.30 (m, 1H), 4.40 (m, 1H), 3.90 (m, 1H), 2.95 (m, 1H), 2.40 (m, 1H), 1.55 (m, 3H), 1.50 (s, 3H)

[1256] MS (m/z): MH⁺393

[1257] 实施例127

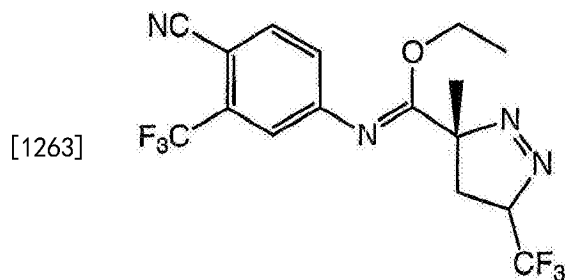
[1258] 2-乙基-3(R)-甲基-5-三氟甲基-3,4-二氢-2H-吡唑-3-羧酸(4-氰基-3-三氟甲基-苯基)-酰胺

[1259] 化合物#125



[1261] 和N-(4-氰基-3-三氟甲基-苯基)-3(R)-甲基-5-三氟甲基-4,5-二氢-3H-吡唑-3-甲亚氨酸酯

[1262] 化合物#202



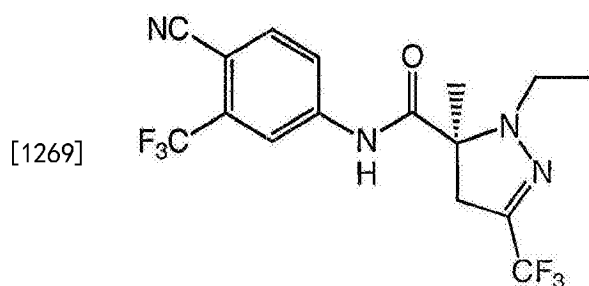
[1264] 按照在实施例126中描述的方法,自3(R)-甲基-5-三氟甲基-3,4-二氢-2H-吡唑-3-羧酸(4-氰基-3-三氟甲基-苯基)-酰胺开始,制备为灰白色固体的标题化合物。

[1265] 标题化合物的NMR和MS数据与在实施例126中描述的相同。

[1266] 实施例128

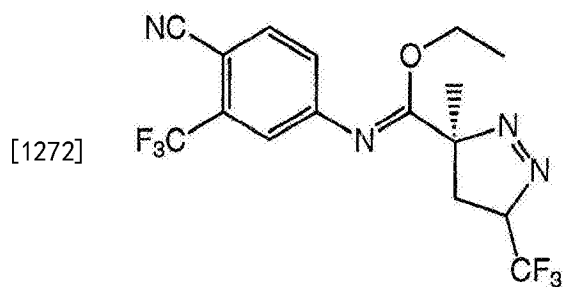
[1267] 2-乙基-3(S)-甲基-5-三氟甲基-3,4-二氢-2H-吡唑-3-羧酸(4-氰基-3-三氟甲基-苯基)-酰胺

[1268] 化合物#122



[1270] 和N-(4-氰基-3-三氟甲基-苯基)-3(S)-甲基-5-三氟甲基-4,5-二氢-3H-吡唑-3-甲亚氨酸乙酯

[1271] 化合物#201



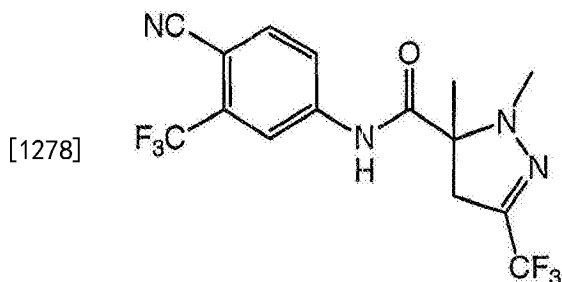
[1273] 按照在实施例126中描述的方法,自3(S)-甲基-5-三氟甲基-3,4-二氢-2H-吡唑-3-羧酸(4-氰基-3-三氟甲基-苯基)-酰胺开始,制备为灰白色固体的标题化合物。

[1274] 标题化合物的NMR和MS数据与在实施例126中描述的相同。

[1275] 实施例129

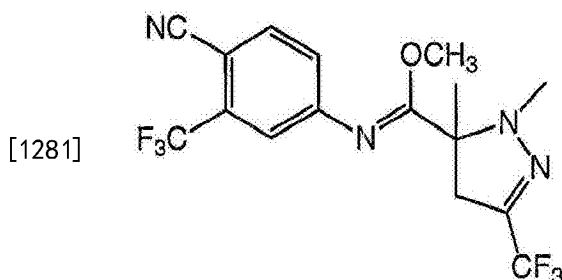
[1276] 2,3-二甲基-5-三氟甲基-3,4-二氢-2H-吡唑-3-羧酸(4-氰基-3-三氟甲基-苯基)-酰胺

[1277] 化合物#123



[1279] 和N-(4-氰基-3-三氟甲基-苯基)-2,3-二甲基-5-三氟甲基-3,4-二氢-2H-吡啶-3-甲亚氨酸甲酯

[1280] 化合物#203



[1282] 在0℃下,先后用二乙基丙基胺(10mmol)和三氟甲磺酸甲酯(2.5mmol)处理在DCM(25mL)中的3-甲基-5-三氟甲基-3,4-二氢-2H-吡啶-3-羧酸(4-氰基-3-三氟甲基-苯基)-酰胺(2.5mmol)。使反应混合物逐渐温热至室温,然后搅拌过夜。在DCM和水之间分配反应混合物。用饱和碳酸氢钠、盐水洗涤DCM层,然后经无水Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩,得到黄色的油,然后经柱层析法(硅胶,使用乙酸乙酯作为洗脱剂)纯化,得到为灰白色固体的标题化合物。

[1283] 2,3-二甲基-5-三氟甲基-3,4-二氢-2H-吡啶-3-羧酸(4-氰基-3-三氟甲基-苯基)-酰胺:

[1284] ¹H NMR (CDCl₃) δ9.02 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.98 (d, J=7.5Hz, 1H), 7.82 (d, J=7.5Hz, 1H), 3.32 (abq, J=9.5Hz, 1H), 3.02 (abq, J=9.5Hz, 1H), 3.01 (s, 3H), 1.52 (s, 3H)

[1285] MS (m/z): MH⁺379.

[1286] N-(4-氰基-3-三氟甲基-苯基)-2,3-二甲基-5-三氟甲基-3,4-二氢-2H-吡啶-3-甲亚氨酸甲酯:

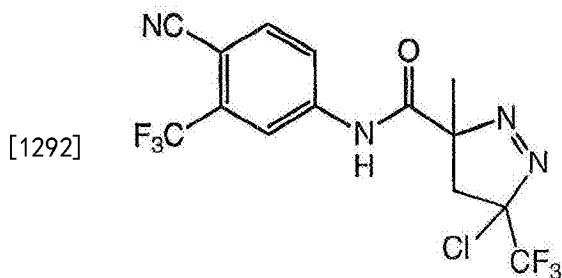
[1287] ¹H NMR (CDCl₃) δ8.21 (s, 1H), 8.05 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.90 (d, J=8.0Hz, 1H), 4.36 (s, 3H), 3.52 (s, 3H), 3.36 (d, J=12.5Hz, 1H), 3.10 (d, J=12.5Hz, 1H), 1.52 (s, 3H)

[1288] MS (m/z): MH⁺393.

[1289] 实施例130

[1290] 5-氯-3-甲基-5-三氟甲基-4,5-二氢-3H-吡啶-3-羧酸(4-氰基-3-三氟甲基-苯基)-酰胺

[1291] 化合物#124



[1293] 在100℃下,用PCl₅ (1.2mmol) 处理在甲苯 (5mL) 中的3-甲基-5-三氟甲基-3,4-二氢-2H-吡啶-3-羧酸 (4-氰基-3-三氟甲基-苯基)-酰胺 (1.1mmol) 2小时。除去溶剂并经柱层析法纯化残余物,使用己烷和乙酸乙酯作为洗脱剂,得到为白色固体的标题化合物 (3:2非对映体)。

[1294] 主要非对映体:

[1295] ¹H NMR (CDCl₃) δ8.32 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.95 (d, J=7.5Hz, 1H), 7.85 (d, J=7.5Hz, 1H), 3.05 (abq, J=9.8Hz, 1H), 2.25 (abq, J=9.8Hz, 1H), 1.90 (s, 3H) .

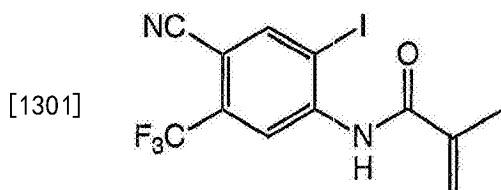
[1296] 次要非对映体:

[1297] ¹H NMR (CDCl₃) δ8.62 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.96 (d, J=7.5Hz, 1H), 7.87 (d, J=7.5Hz, 1H), 2.90 (abq, J=9.8Hz, 1H), 2.32 (abq, J=9.8Hz, 1H), 1.88 (s, 3H) .

[1298] MS, MH⁺, 399.

[1299] 实施例131

[1300] N-(4-氰基-2-碘-5-三氟甲基-苯基)-2-甲基-丙烯酰胺



[1302] 按照在实施例1中描述的方法,自4-氨基-5-碘-2-三氟甲基-苄腈(已知化合物)开始,制备为灰白色固体的标题化合物。

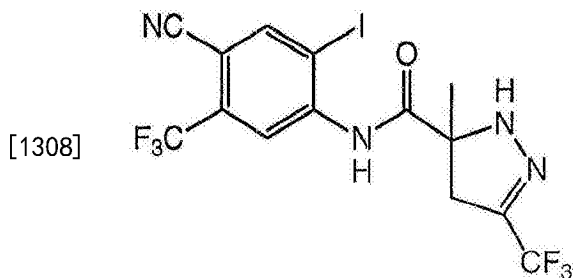
[1303] ¹H NMR (CDCl₃) δ9.00 (s, 1H), 8.30 (br, 1H), 8.20 (s, 1H), 6.00 (s, 1H), 5.65 (s, 1H), 2.15 (s, 3H)

[1304] MS (m/z) :MH⁺ 379

[1305] 实施例132

[1306] 3-甲基-5-三氟甲基-3,4-二氢-2H-吡啶-3-羧酸 (4-氰基-2-碘-5-三氟甲基-苯基)-酰胺

[1307] 化合物#126



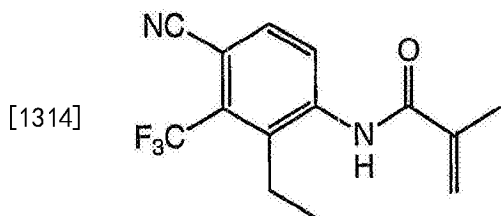
[1309] 按照在实施例29中描述的方法,自N-(4-氰基-2-碘-5-三氟甲基-苯基)-2-甲基-丙烯酰胺开始,制备为灰白色固体的标题化合物。

[1310] ^1H NMR (CDCl_3) δ 9.80 (s, 1H), 9.10 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 6.00 (s, 1H), 3.25 and 3.10 (abq, $J=14.5\text{Hz}$, 2H), 1.65 (s, 3H)

[1311] MS (m/z): MH^+ 491.

[1312] 实施例133

[1313] N-(4-氰基-2-乙基-3-三氟甲基-苯基)-2-甲基-丙烯酰胺



[1315] 按照在实施例1中描述的方法,自4-氨基-2-乙基-2-三氟甲基-苄腈(已知化合物)开始,制备为灰白色固体的标题化合物。

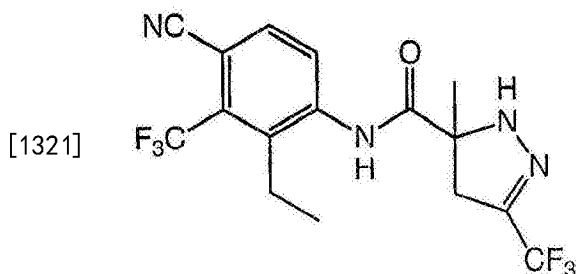
[1316] ^1H NMR (CDCl_3) δ 8.60 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.72 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 1H), 5.88 (s, 1H), 5.63 (s, 1H), 2.85 (q, $J=9.0\text{Hz}$, 2H), 2.12 (s, 3H), 1.40 (t, $J=9.0\text{Hz}$, 3H)

[1317] MS (m/z): MH^+ 283.

[1318] 实施例134

[1319] 3-甲基-5-三氟甲基-3,4-二氢-2H-吡唑-3-羧酸(4-氰基-2-乙基-3-三氟甲基-苯基)-酰胺

[1320] 化合物#127



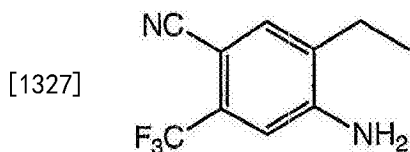
[1322] 按照在实施例29中描述的方法,自N-(4-氰基-2-乙基-3-三氟甲基-苯基)-2-甲基-丙烯酰胺开始,制备为灰白色固体的标题化合物。

[1323] ^1H NMR (MeOD) δ 9.50 (s, 1H), 8.60 (d, $J=1.8\text{Hz}$, 1H), 7.70 (d, $J=1.8\text{Hz}$, 1H), 5.90 (s, 1H), 3.30 and 3.05 (abq, $J=12.0\text{Hz}$, 2H), 2.80 (m, 2H), 1.65 (s, 3H), 1.20 (m, 3H)

[1324] MS (m/z): MH^+ 393

[1325] 实施例135

[1326] 4-氨基-5-乙基-2-三氟甲基-苄腈



[1328] 使4-氨基-5-碘-2-三氟甲基-苄腈(936mg, 3.0mmol)、CuI (I) (57mg, 0.3mmol)、

$\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (105.3mg, 0.15mmol)、三乙胺 (1.01g, 10mmol) 和乙炔基-三甲基-硅烷 (450mg, 4.5mmol) 在 THF (30ml) 中混合。在室温下搅拌反应混合物过夜。向反应混合物中加入四丁基氟化铵 (1.0M 在 THF 中, 3.0ml, 3.0mmol), 然后在室温下搅拌 20 分钟。通过加入 H_2O 猝灭反应混合物并用乙酸乙酯提取。合并有机层并用盐水洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥并浓缩, 得到粗产物 4-氨基-5-乙炔基-2-三氟甲基-苄腈。

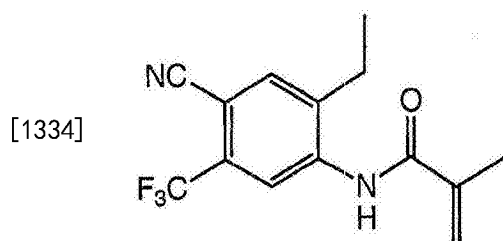
[1329] 伴随 H_2 (40 磅/平方英寸) 下, 使粗产物与 Pd/C (0.3g) 在甲醇 (50ml) 中混合。在室温下, 于帕尔振荡器上震动反应物过夜。在硅胶 (100% CH_2Cl_2) 上分离后, 得到为无色液体的标题化合物。

[1330] ^1H NMR (CDCl_3) δ 7.50 (s, 1H), 7.00 (s, 1H), 4.50 (br, 2H), 2.50 (m, 2H), 1.30 (m, 3H)

[1331] MS (m/z): MH^+ 214

[1332] 实施例 136

[1333] N-(4-氰基-2-乙基-5-三氟甲基-苯基)-2-甲基-丙烯酰胺



[1335] 按照在实施例 1 中描述的方法, 自 4-氨基-6-乙基-2-三氟甲基-苄腈开始, 制备为灰白色固体的标题化合物。

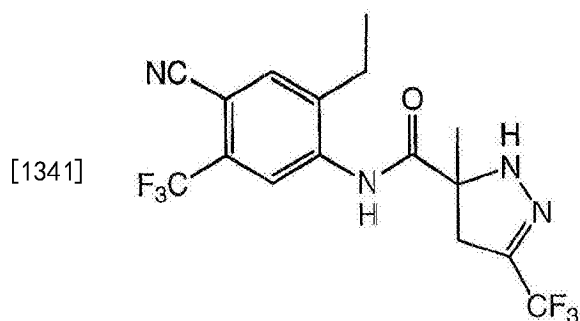
[1336] ^1H NMR (CDCl_3) δ 8.80 (s, 1H), 7.70 (br, 1H), 7.65 (s, 1H), 5.90 (s, 1H), 5.60 (s, 1H), 3.70 (m, 2H), 2.10 (s, 3H), 1.30 (m, 3H)

[1337] MS (m/z): MH^+ 283

[1338] 实施例 137

[1339] 3-甲基-5-三氟甲基-3,4-二氢-2H-吡唑-3-羧酸 (4-氰基-2-乙基-5-三氟甲基-苯基)-酰胺

[1340] 化合物 #128



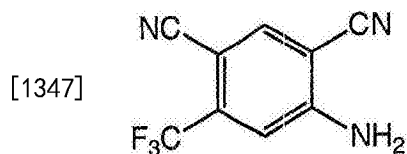
[1342] 按照在实施例 29 中描述的方法, 自 N-(4-氰基-6-乙基-3-三氟甲基-苯基)-2-甲基-丙烯酰胺开始, 制备为灰白色固体的标题化合物。

[1343] ^1H NMR (CDCl_3) δ 9.30 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 5.90 (s, 1H), 3.25 and 3.10 (abq, $J=14.0\text{Hz}$, 2H), 2.70 (m, 2H), 1.65 (s, 3H), 1.30 (m, 3H)

[1344] MS (m/z): MH^+ 393

[1345] 实施例138

[1346] 4-氨基-6-三氟甲基-间苯二腈



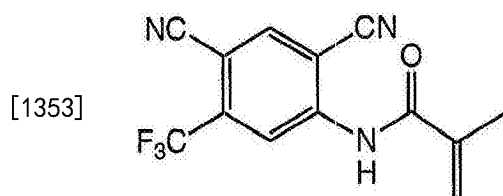
[1348] 在150℃下,加热在NMP (10mL) 中的4-氨基-5-碘-2-三氟甲基-苄腈 (1.5mmol)、CuCN (1.7mmol) 4小时。使反应混合物通过硅藻土垫。然后在乙酸乙酯和水之间分配反应混合物。先后用水和盐水洗涤有机层,经无水Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩,得到为棕色固体的标题化合物。

[1349] ¹H NMR (CDCl₃) δ7.82 (s, 1H) , 7.15 (s, 1H) , 5.45 (br, s, 2H)

[1350] MS (m/z) : MH⁺212

[1351] 实施例139

[1352] N-(2,4-二氰基-5-三氟甲基-苯基)-2-甲基-丙烯酰胺



[1354] 按照在实施例1中描述的方法,自4-氨基-6-三氟甲基-间苯二腈开始,制备为灰白色固体的标题化合物。

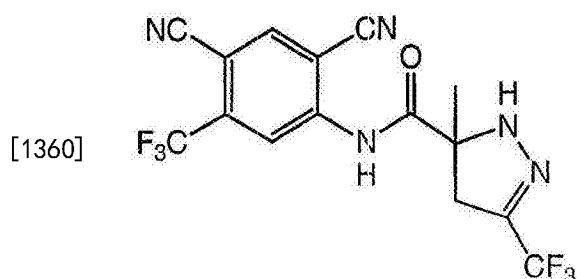
[1355] ¹H NMR (CDCl₃) δ9.15 (s, 1H) , 8.45 (br, s, 1H) , 8.08 (s, 1H) , 6.05 (s, 1H) , 5.75 (s, 1H) , 2.12 (s, 3H)

[1356] MS (m/z) : MH⁺280

[1357] 实施例140

[1358] 3-甲基-5-三氟甲基-3,4-二氢-2H-吡唑-3-羧酸(2,4-二氰基-5-三氟甲基-苯基)-酰胺

[1359] 化合物#129



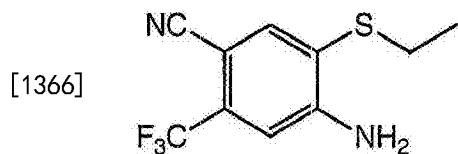
[1361] 按照在实施例29中描述的方法,自N-(2,4-二氰基-5-三氟甲基-苯基)-2-甲基-丙烯酰胺开始,制备为灰白色固体的标题化合物。

[1362] ¹H NMR (CDCl₃) δ10.10 (s, 1H) , 9.10 (s, 1H) , 8.10 (s, 1H) , 6.45 (s, 1H) , 3.30 and 3.10 (abq, J=14.0Hz, 2H) , 1.65 (s, 3H)

[1363] MS (m/z) : MH⁺390

[1364] 实施例141

[1365] 4-氨基-5-乙基硫基-2-三氟甲基-苄腈



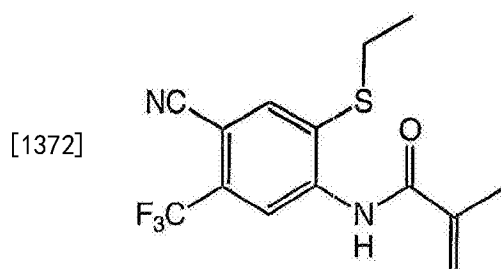
[1367] 使4-氨基-5-碘-2-三氟甲基-苄腈(6.24g, 20.0mmol)、CuI (I) (380mg, 2.0mmol)、 K_2CO_3 (6.52g, 40.0mmol) 和乙硫醇(1.25g, 20.0mmol) 在乙醇(50ml) 中混合。使反应混合物回流过夜, 然后真空除去溶剂。在硅胶上(100%DCM) 分离后, 得到为无色液体的标题化合物。

[1368] 1H NMR ($CDCl_3$) δ 7.70 (s, 1H), 7.00 (s, 1H), 5.10 (br, 2H), 2.85 (m, 2H), 1.25 (m, 3H)

[1369] MS (m/z): MH_2O^+ 264

[1370] 实施例142

[1371] N-(4-氰基-2-乙基硫基-5-三氟甲基-苯基)-2-甲基-丙烯酰胺



[1373] 按照在实施例1中描述的方法, 自4-氨基-5-乙基硫基-2-三氟甲基-苄腈开始, 制备为灰白色固体的标题化合物。

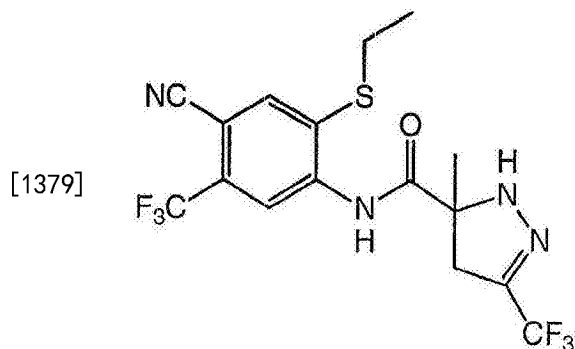
[1374] 1H NMR ($CDCl_3$) δ 9.10 (br, s, 1H), 9.05 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 5.98 (s, 1H), 5.60 (s, 1H), 2.95 (q, $J=9.5$ Hz, 2H), 2.12 (s, 3H), 1.32 (t, $J=9.5$ Hz, 3H)

[1375] MS (m/z): MH^+ 315

[1376] 实施例143

[1377] 3-甲基-5-三氟甲基-3,4-二氢-2H-吡唑-3-羧酸(4-氰基-2-乙基硫基-5-三氟甲基-苯基)-酰胺

[1378] 化合物#140



[1380] 按照在实施例29中描述的方法, 自N-(4-氰基-2-乙基硫基-5-三氟甲基-苯基)-2-甲基-丙烯酰胺开始, 制备为灰白色固体的标题化合物。

[1381] 1H NMR ($CDCl_3$) δ 8.30 (br, 1H), 7.35 (m, 1H), 7.10 (s, 1H), 6.80 (m, 1H), 5.10 (br, 1H), 3.25 and 3.10 (abq, $J=11.0$ Hz, 2H), 1.60 (s, 3H)

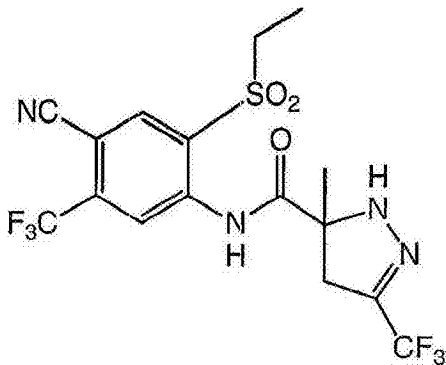
[1382] MS (m/z) :MH⁺365

[1383] 实施例144

[1384] 3-甲基-5-三氟甲基-3,4-二氢-2H-吡唑-3-羧酸(4-氰基-2-乙磺酰基-5-三氟甲基-苯基)-酰胺

[1385] 化合物#142

[1386]



[1387] 用 Oxone® (2.0g, pH=7-8, 用饱和NaHCO₃调节和四丁基硫酸氢铵(30mg)处理在乙酸乙酯中的3-甲基-5-三氟甲基-3,4-二氢-2H-吡唑-3-羧酸(4-氰基-2-乙基磺基-5-三氟甲基-苯基)-酰胺(150mg, 0.35mmol)。在室温下搅拌反应混合物过夜并然后用饱和NaHCO₃猝灭。用乙酸乙酯提取粗产物两次, 用盐水洗涤并经Na₂SO₄干燥。在硅胶上(CH₂Cl₂:EtOAc:3:1)纯化后, 得到为白色固体的标题化合物。

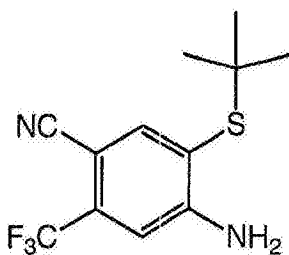
[1388] ¹H NMR (CDCl₃) δ9.20 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 6.05 (s, 1H), 3.25 and 3.10 (abq, J=12.0Hz, 2H), 3.15 (m, 2H), 1.65 (s, 3H), 1.30 (m, 3H). MS (m/z)

[1389] MH⁺457

[1390] 实施例145

[1391] 4-氨基-5-叔丁基磺基-2-三氟甲基-苄腈

[1392]



[1393] 按照在实施例141中描述的方法, 自叔丁基硫醇开始, 制备为棕色固体的标题化合物。

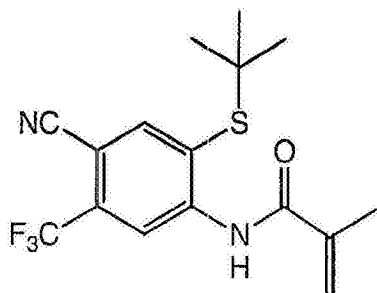
[1394] ¹H NMR (CDCl₃) δ7.75 (s, 1H), 7.00 (s, 1H), 5.45 (br, 2H), 1.30 (s, 9H)

[1395] MS (m/z) :MH₂O292

[1396] 实施例146

[1397] N-(2-叔丁基磺基-4-氰基-5-三氟甲基-苯基)-2-甲基-丙烯酰胺

[1398]



[1399] 按照在实施例1中描述的方法,自4-氨基-5-叔丁基硫基-2-三氟甲基-苄腈开始,制备为灰白色固体的标题化合物。

[1400] ^1H NMR (CDCl_3) δ 9.65 (s, 1H), 9.15 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 6.00 (s, 1H), 5.65 (s, 1H), 2.10 (s, 3H), 1.35 (s, 9H)

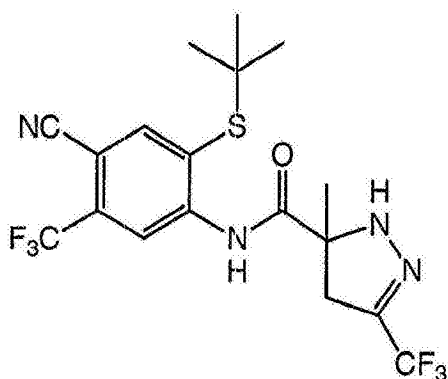
[1401] MS (m/z): MH^+ 341

[1402] 实施例147

[1403] 3-甲基-5-三氟甲基-3,4-二氢-2H-吡唑-3-羧酸(2-叔丁基硫基-4-氰基-5-三氟甲基-苯基)-酰胺

[1404] 化合物#143

[1405]



[1406] 按照在实施例29中描述的方法,自N-(2-叔丁基硫基-4-氰基-5-三氟甲基-苯基)-2-甲基-丙烯酰胺开始,制备为灰白色固体的标题化合物。

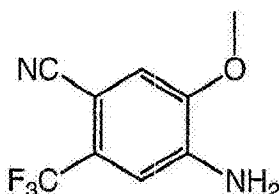
[1407] ^1H NMR (CDCl_3) δ 10.75 (s, 1H), 9.10 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 6.00 (s, 1H), 3.20 and 3.05 (abq, $J=11.0\text{Hz}$, 2H), 1.65 (s, 3H), 1.30 (s, 9H)

[1408] MS (m/z): MH^+ 452

[1409] 实施例148

[1410] 4-氨基-5-甲氧基-2-三氟甲基-苄腈

[1411]



[1412] 使4-氨基-5-碘-2-三氟甲基-苄腈 (312mg, 1.0mmol)、CuI (I) (20mg, 0.1mmol)、 Cs_2CO_3 (652mg, 2.0mmol) 和1,10-菲咯啉 (36mg, 0.2mmol) 在甲醇 (20ml) 中混合。使反应混合物回流过夜并然后真空除去溶剂。在硅胶上 (100% CH_2Cl_2) 分离后,得到为无色液体的标题

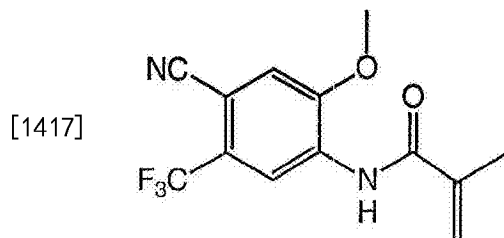
化合物。

[1413] ^1H NMR (CDCl_3) δ 7.05 (s, 1H) , 6.90 (s, 1H) , 4.50 (br, 2H) , 3.90 (s, 3H)

[1414] MS (m/z) : MH^+ 216

[1415] 实施例149

[1416] N-(4-氰基-2-甲氧基-5-三氟甲基-苯基)-2-甲基-丙烯酰胺



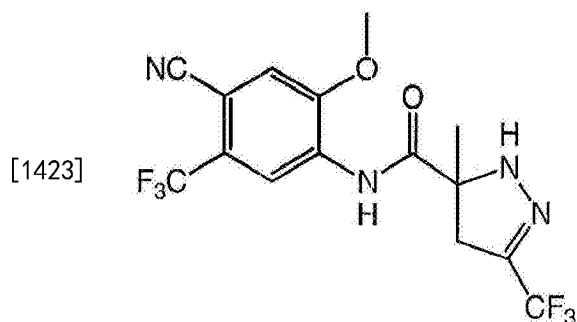
[1418] 按照在实施例1中描述的方法,自4-氨基-5-甲氧基-2-三氟甲基-苄腈开始,制备为灰白色固体的标题化合物。

[1419] ^1H NMR (CDCl_3) δ 9.00 (s, 1H) , 8.40 (s, 1H) , 7.26 (s, 1H) , 5.90 (s, 1H) , 5.60 (s, 1H) , 4.00 (s, 3H) , 2.10 (s, 3H)

[1420] 实施例150

[1421] 3-甲基-5-三氟甲基-3,4-二氢-2H-吡唑-3-羧酸(4-氰基-2-甲氧基-5-三氟甲基-苯基)-酰胺

[1422] 化合物#141



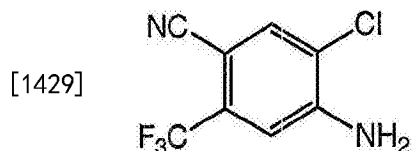
[1424] 按照在实施例29中描述的方法,自N-(4-氰基-2-甲氧基-5-三氟甲基-苯基)-2-甲基-丙烯酰胺开始,制备为灰白色固体的标题化合物。

[1425] ^1H NMR (CDCl_3) δ 9.65 (br, 1H) , 8.90 (s, 1H) , 7.25 (s, 1H) , 5.90 (s, 1H) , 4.00 (s, 3H) , 3.25 and 3.05 (abq, $J=10.0\text{Hz}$, 2H) , 1.60 (s, 3H)

[1426] MS (m/z) : MH^+ 395

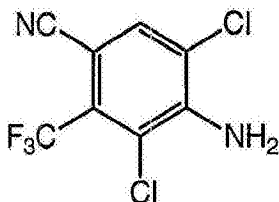
[1427] 实施例151

[1428] 4-氨基-5-氯-2-三氟甲基-苄腈



[1430] 和4-氨基-3,5-二氯-2-三氟甲基-苄腈

[1431]



[1432] 在0℃下,搅拌在MeOH(50mL)中的4-氨基-2-三氟甲基-苄腈(10.5mmol)、NCS(15.5mmol)2小时。除去溶剂并在乙酸乙酯和水之间分配残余物。用硫代硫酸钠、水和盐水洗涤有机层,然后经无水Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩,得到粗品物料,然后经柱层析法纯化,使用己烷和乙酸乙酯洗脱,得到为棕色固体的标题化合物。

[1433] 4-氨基-5-氯-2-三氟甲基-苄腈:

[1434] ¹H NMR (CDCl₃) δ7.65 (s, 1H), 7.02 (s, 1H), 4.90 (br, s, 2H)

[1435] MS (m/z): MH⁺221.

[1436] 4-氨基-3,5-二氯-2-三氟甲基-苄腈:

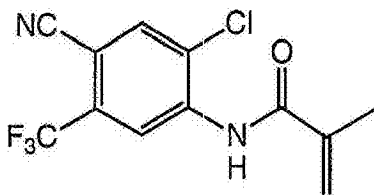
[1437] ¹H NMR (CDCl₃) δ7.61 (s, 1H), 5.32 (br, s, 2H)

[1438] MS (m/z): MH⁺256.

[1439] 实施例152

[1440] N-(2-氯-4-氰基-5-三氟甲基-苯基)-2-甲基-丙烯酰胺

[1441]



[1442] 按照在实施例1中描述的方法,自4-氨基-5-氯-2-三氟甲基-苄腈开始,制备为灰白色固体的标题化合物。

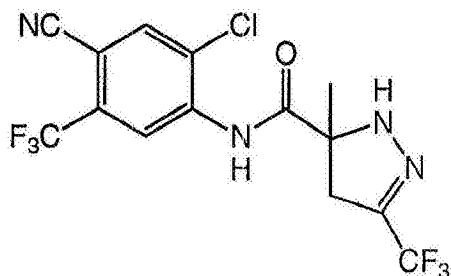
[1443] ¹H NMR (CDCl₃) δ7.95 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 5.80 (br, s, 1H), 5.65 (s, 1H), 5.60 (s, 1H)

[1444] MS (m/z): MH⁺289

[1445] 实施例153

[1446] 3-甲基-5-三氟甲基-3,4-二氢-2H-吡唑-3-羧酸(2-氯-4-氰基-5-三氟甲基-苯基)-酰胺化合物#130

[1447]



[1448] 按照在实施例29中描述的方法,自N-(2-氯-4-氰基-5-三氟甲基-苯基)-2-甲基-丙烯酰胺开始,制备为灰白色固体的标题化合物。

[1449] ¹H NMR (CDCl₃) δ9.88 (br, s, 1H), 9.05 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 3.31 (abq, J=10.5Hz,

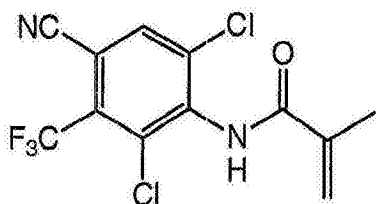
1H), 3.15 (abq, J=11.0Hz, 1H), 1.68 (s, 3H)

[1450] MS (m/z): MH⁺399

[1451] 实施例154

[1452] N-(2,6-二氯-4-氰基-3-三氟甲基-苯基)-2-甲基-丙烯酰胺

[1453]



[1454] 按照在实施例1中描述的方法,自4-氨基-3,5-二氯-2-三氟甲基-苄腈开始,制备为灰白色固体的标题化合物。

[1455] ¹H NMR (CDCl₃) δ7.88 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 6.02 (s, 1H), 5.68 (s, 1H), 2.11 (s, 3H)

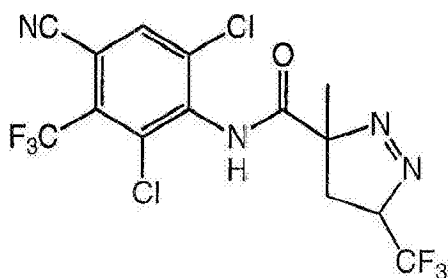
[1456] MS (m/z): MH⁺324

[1457] 实施例155

[1458] 3-甲基-5-三氟甲基-4,5-二氢-3H-吡唑-3-羧酸(2,6-二氯-4-氰基-3-三氟甲基-苯基)-酰胺

[1459] 化合物#137

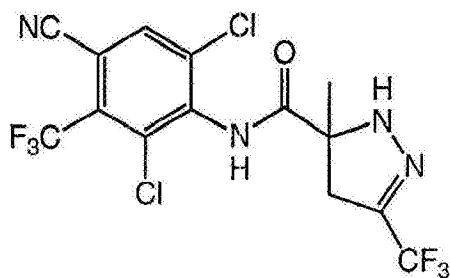
[1460]



[1461] 和3-甲基-5-三氟甲基-3,4-二氢-2H-吡唑-3-羧酸(2,6-二氯-4-氰基-3-三氟甲基-苯基)-酰胺

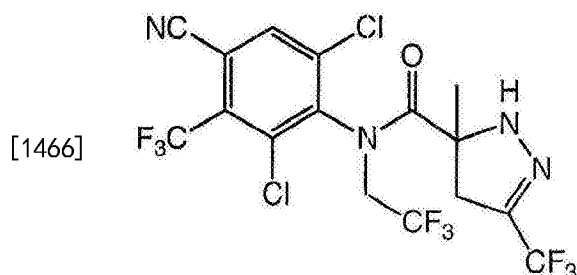
[1462] 化合物#139

[1463]



[1464] 和3-甲基-5-三氟甲基-3,4-二氢-2H-吡唑-3-羧酸(2,6-二氯-4-氰基-3-三氟甲基-苯基)-(2,2,2-三氟-乙基)-酰胺

[1465] 化合物#138



[1467] 按照在实施例29中描述的方法,自N-(2,6-二氯-4-氰基-3-三氟甲基-苯基)-2-甲基-丙烯酰胺开始,制备为灰白色固体的标题化合物。3-甲基-5-三氟甲基-4,5-二氢-3H-吡唑-3-羧酸(2,6-二氯-4-氰基-3-三氟甲基-苯基)-酰胺:

[1468] ^1H NMR (CDCl_3) δ 8.82 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 3.70 (m, 1H), 3.60 (m, 1H), 2.85 (m, 1H), 1.35 (s, 3H)

[1469] MS (m/z): MH^+ 434.

[1470] 3-甲基-5-三氟甲基-3,4-二氢-2H-吡唑-3-羧酸(2,6-二氯-4-氰基-3-三氟甲基-苯基)-酰胺:

[1471] ^1H NMR (CDCl_3) δ 9.08 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 5.72 (s, 1H), 3.25 (abq, $J=10.5\text{Hz}$, 1H), 2.85 (abq, $J=10.5\text{Hz}$, 1H), 1.58 (s, 3H)

[1472] MS (m/z): MH^+ 434.

[1473] 3-甲基-5-三氟甲基-3,4-二氢-2H-吡唑-3-羧酸(2,6-二氯-4-氰基-3-三氟甲基-苯基)-(2,2,2-三氟-乙基)-酰胺:

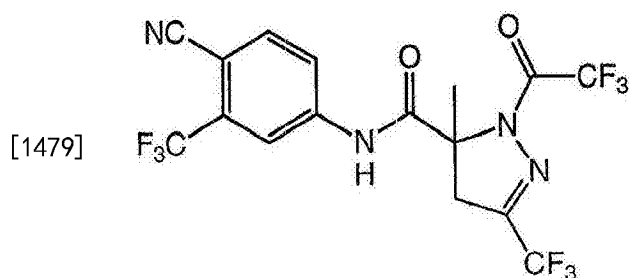
[1474] ^1H NMR (CDCl_3) δ 7.88 (s, 1H), 5.62 (m, 1H), 3.75 (m, 2H), 3.58 (abq, $J=12.5\text{Hz}$, 1H), 2.92 (abq, $J=12.5\text{Hz}$, 1H), 1.68 (s, 3H)

[1475] MS (m/z): MH^+ 516

[1476] 实施例156

[1477] 3-甲基-2-(2,2,2-三氟-乙酰基)-5-三氟甲基-3,4-二氢-2H-吡唑-3-羧酸(4-氰基-3-三氟甲基-苯基)-酰胺

[1478] 化合物#131



[1480] 在0℃下,使在DCM (~20mL) 中的3-甲基-5-三氟甲基-3,4-二氢-2H-吡唑-3-羧酸(4-氰基-3-三氟甲基-苯基)-酰胺(1.5mmol)先后与滴加的吡啶(2.0mmol)和三氟乙酸酐(1.5mmol)反应。然后搅拌反应混合物2小时。除去溶剂并在DCM和水之间分配残余物。先后用饱和碳酸氢钠、水和盐水洗涤有机层,经无水 Na_2SO_4 干燥,过滤并浓缩,得到粗品物料,然后经柱层析法纯化,使用己烷和乙酸乙酯洗脱,得到为灰白色固体的标题化合物。

[1481] ^1H NMR (CDCl_3) δ 9.72 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.88 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 1H), 7.80 (d, $J=$

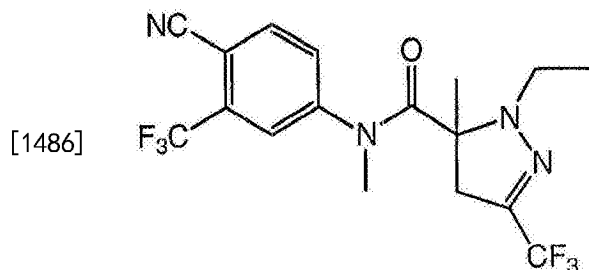
8.5Hz, 1H), 4.35 (abq, $J=12.5\text{Hz}$, 1H), 3.10 (abq, $J=12.5\text{Hz}$, 1H), 2.01 (s, 3H)

[1482] MS (m/z): MH^+ 461

[1483] 实施例157

[1484] 2-乙基-3-甲基-5-三氟甲基-3,4-二氢-2H-吡唑-3-羧酸(4-氰基-3-三氟甲基-苯基)-甲基-酰胺

[1485] 化合物#123



[1487] 在0℃下,先后用NaH(60%, 1.2mmol)和CH₃I(1.1mmol)处理在DMF(10mL)中的2-乙基-3-甲基-5-三氟甲基-3,4-二氢-2H-吡唑-3-羧酸(4-氰基-3-三氟甲基-苯基)-酰胺(1.1mmol)。搅拌反应混合物1小时并然后温热至室温。然后在乙醚和水之间分配反应混合物。先后用饱和碳酸氢钠、水和盐水洗涤有机层,经无水Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩,得到粗品物料,然后经柱层析法纯化,使用己烷和乙酸乙酯洗脱,得到为灰白色固体的标题化合物。

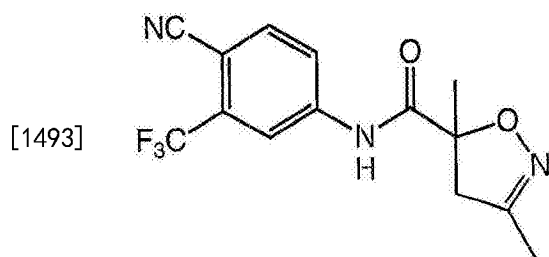
[1488] ¹H NMR (CDCl₃) δ 7.80 (m, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.45 (m, 1H), 3.40 (s, 3H), 3.35 and 2.90 (abq, $J=14.0\text{Hz}$, 2H), 3.20 (m, 1H), 3.00 (m, 1H), 1.50 (s, 3H), 1.15 (t, $J=3.0\text{Hz}$, 3H)

[1489] MS (m/z): MH^+ 390

[1490] 实施例158

[1491] 3,5-二甲基-4,5-二氢-异噁唑-5-羧酸(4-氰基-3-三氟甲基-苯基)-酰胺

[1492] 化合物#134



[1494] 按照在实施例27中描述的方法,自乙醛肟开始,制备为灰白色固体的标题化合物。

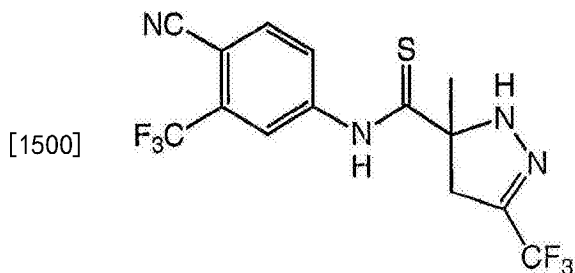
[1495] ¹H NMR (CDCl₃) δ 8.65 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.40 (m, 2H), 3.40 and 2.95 (abq, $J=14.0\text{Hz}$, 2H), 2.00 (s, 3H), 1.70 (s, 3H)

[1496] MS (m/z): MH^+ 390

[1497] 实施例159

[1498] 3-甲基-5-三氟甲基-3,4-二氢-2H-吡唑-3-羧酸(4-氰基-3-三氟甲基-苯基)-酰胺

[1499] 化合物#118



[1501] 使在甲苯 (100mL) 中的 3-甲基-5-三氟甲基-3,4-二氢-2H-吡唑-3-羧酸 (4-氰基-3-三氟甲基-苯基)-酰胺 (15mmol) 和劳氏 (Lawesson's) 试剂 (15mmol) 回流 6 小时, 直到溶液变为澄清。然后冷却反应混合物并观察到一些沉淀。经过滤除去固体并浓缩滤液, 得到为绿色油的粗产物。经硅胶柱层析法纯化绿色油, 使用 DCM 和乙酸乙酯作为洗脱剂, 得到为绿色固体的标题化合物。

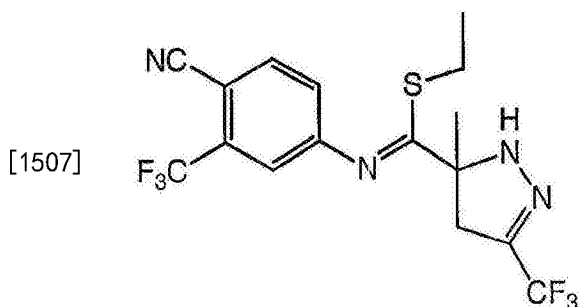
[1502] ^1H NMR (CDCl_3) δ 11.05 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.30 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 1H), 7.82 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 1H), 5.95 (br, s, 1H), 3.40 (abq, $J=9.5\text{Hz}$, 1H), 3.21 (abq, $J=9.5\text{Hz}$, 1H), 1.85 (s, 3H)

[1503] MS (m/z): MH^+ 381

[1504] 实施例 160

[1505] N-(4-氰基-3-三氟甲基-苯基)-3-甲基-5-三氟甲基-3,4-二氢-2H-吡唑-3-硫代甲亚氨酸 (carboximidothioic acid) 乙酯

[1506] 化合物 #204



[1508] 在室温下, 用 $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{I}$ (10mmol) 处理在丙酮中的 3-甲基-5-三氟甲基-3,4-二氢-2H-吡唑-3-硫代羧酸 (4-氰基-3-三氟甲基-苯基)-酰胺 (10mmol)、 K_2CO_3 (15mmol)。缓慢加热反应混合物并然后在 50°C 下搅拌 1 小时。过滤固体并浓缩滤液, 得到为棕色油的粗产物, 然后经硅胶柱层析法纯化, 使用己烷和乙酸乙酯作为洗脱剂, 得到为无色油的标题化合物。

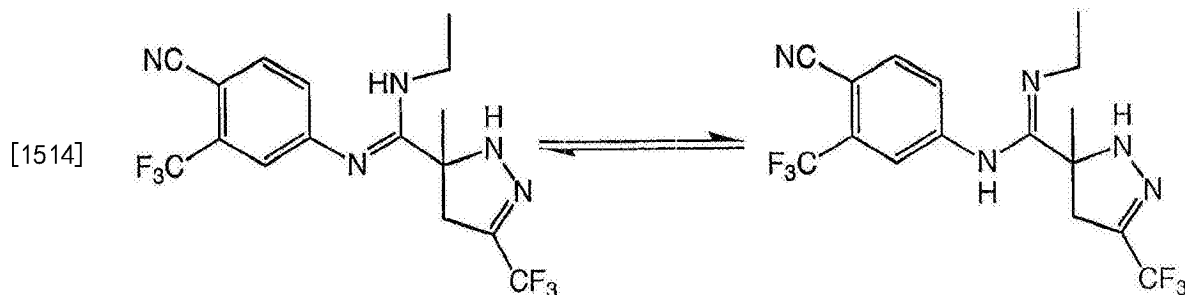
[1509] ^1H NMR (CDCl_3) δ 7.80 (d, $J=7.8\text{Hz}$, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.15 (d, $J=7.9\text{Hz}$, 1H), 6.50 (s, 1H), 3.51 (abq, $J=12.5\text{Hz}$, 1H), 2.88 (abq, $J=12.5\text{Hz}$, 1H), 2.35 (q, $J=8.5\text{Hz}$, 2H), 1.08 (t, $J=8.5\text{Hz}$, 3H)

[1510] MS (m/z): MH^+ 409

[1511] 实施例 161

[1512] N-(4-氰基-3-三氟甲基-苯基)-N'-乙基-3-甲基-5-三氟甲基-3,4-二氢-2H-吡唑-3-甲脒或它的互变异构体 N-(4-氰基-3-三氟甲基-苯基)-N'-乙基-3-甲基-5-三氟甲基-3,4-二氢-2H-吡唑-3-甲脒

[1513] 化合物 #205 或它的互变异构体



[1515] 在70℃下,用乙胺/THF溶液(~3mmol)和K₂CO₃ (2mmol) 处理在二氧六环(15mL) 中的N-(4-氰基-3-三氟甲基-苯基)-3-甲基-5-三氟甲基-3,4-二氢-2H-吡唑-3-硫代甲亚氨酸乙酯(2mmol)。然后搅拌反应混合物4小时。经过滤除去固体。浓缩滤液,得到粗产物,然后经硅胶柱层析法纯化,使用己烷和乙酸乙酯作为洗脱剂,得到为白色固体的标题化合物。

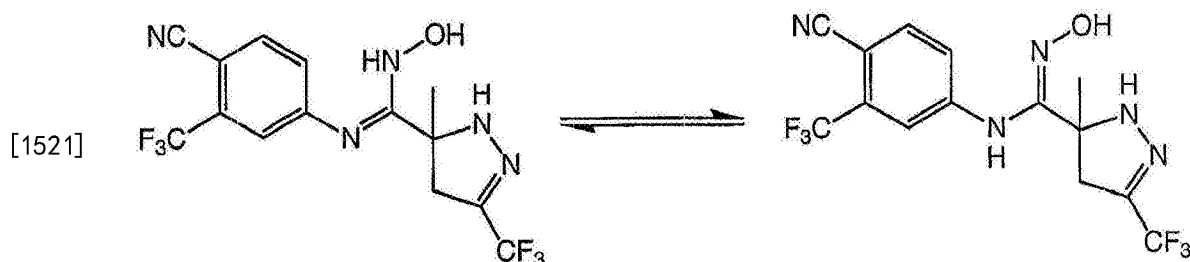
[1516] ¹H NMR (CDCl₃) δ7.62 (d, J=7.5Hz, 1H) , 7.10 (s, 1H) , 6.95 (d, J=7.5Hz, 1H) , 6.15 (s, 1H) , 5.78 (s, 1H) , 3.20 (abq, J=9.5Hz, 1H) , 2.95 (abq, J=9.5Hz, 1H) , 2.85 (q, J=8.0Hz, 2H) , 1.48 (s, 3H) , 1.30 (t, J=8.0Hz, 3H)

[1517] MS (m/z) : MH⁺ 392

[1518] 实施例162

[1519] N-(4-氰基-3-三氟甲基-苯基)-N'-羟基-3-甲基-5-三氟甲基-3,4-二氢-2H-吡唑-3-甲脒或它的互变异构体N-(4-氰基-3-三氟甲基-苯基)-N'-羟基-3-甲基-5-三氟甲基-3,4-二氢-2H-吡唑-3-甲脒

[1520] 化合物#206或它的互变异构体



[1522] 在室温下,用N-羟胺盐酸盐(1mmol)和K₂CO₃ (2mmol) 处理在DMF (5mL) 中的N-(4-氰基-3-三氟甲基-苯基)-3-甲基-5-三氟甲基-3,4-二氢-2H-吡唑-3-硫代甲亚氨酸乙酯(1mmol)。然后搅拌反应混合物4小时。经过滤除去固体。在乙酸乙酯和水之间分配滤液。经无水硫酸钠干燥有机层,过滤并浓缩,得到粗产物,然后经硅胶柱层析法纯化,使用己烷和乙酸乙酯作为洗脱剂,得到为白色固体的标题化合物。

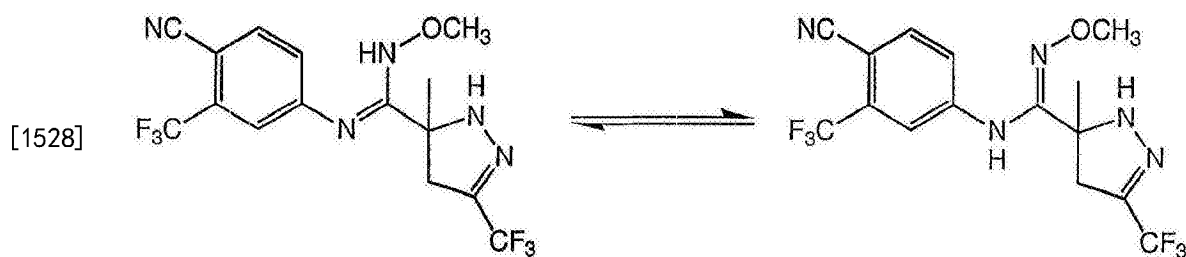
[1523] ¹H NMR (CDCl₃) δ8.20 (s, 1H) , 7.62 (d, J=7.5Hz, 1H) , 7.05 (s, 1H) , 6.85 (d, J=7.5Hz, 1H) , 5.92 (s, 1H) , 3.25 (abq, J=8.8Hz, 1H) , 2.82 (abq, J=8.8Hz, 1H) , 1.50 (s, 3H)

[1524] MS (m/z) : MH⁺ 380

[1525] 实施例163

[1526] N-(4-氰基-3-三氟甲基-苯基)-N'-甲氧基-3-甲基-5-三氟甲基-3,4-二氢-2H-吡唑-3-甲脒或它的互变异构体N-(4-氰基-3-三氟甲基-苯基)-N'-甲氧基-3-甲基-5-三氟甲基-3,4-二氢-2H-吡唑-3-甲脒

[1527] 化合物#210或它的互变异构体



[1529] 按照在实施例162中描述的方法,自0-甲基-羟胺和N-(4-氰基-3-三氟甲基-苯基)-3-甲基-5-三氟甲基-3,4-二氢-2H-吡唑-3-硫代甲亚氨酸乙酯开始,制备为灰白色固体的标题化合物。

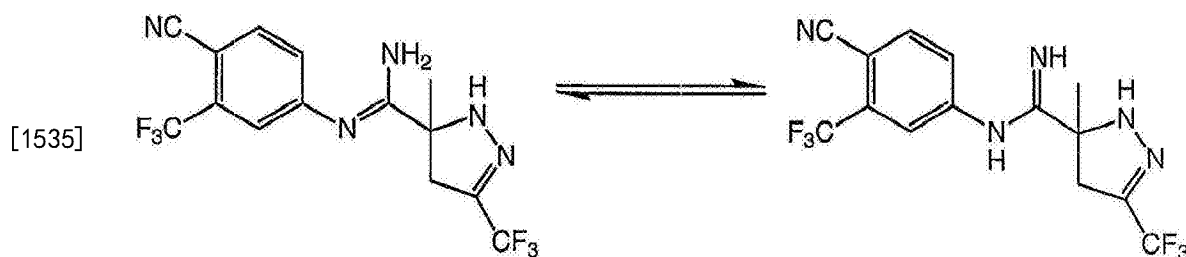
[1530] ^1H NMR (CDCl_3) δ 7.72 (d, $J=6.5\text{Hz}$, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.11 (d, $J=6.5\text{Hz}$, 1H), 6.12 (s, 1H), 3.60 (s, 3H), 3.50 (abq, $J=8.5\text{Hz}$, 1H), 2.95 (abq, $J=8.5\text{Hz}$, 1H), 1.58 (s, 3H)

[1531] MS (m/z): MH^+ 394

[1532] 实施例164

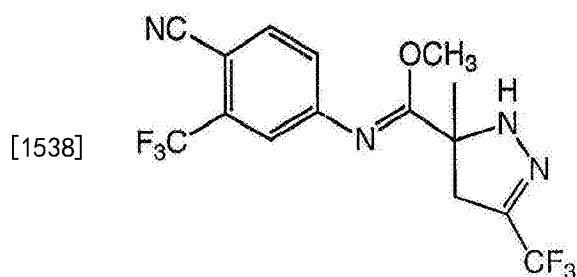
[1533] N-(4-氰基-3-三氟甲基-苯基)-3-甲基-5-三氟甲基-3,4-二氢-2H-吡唑-3-甲脒或它的互变异构体N-(4-氰基-3-三氟甲基-苯基)-3-甲基-5-三氟甲基-3,4-二氢-2H-吡唑-3-甲脒

[1534] 化合物#207或它的互变异构体



[1536] 和N-(4-氰基-3-三氟甲基-苯基)-3-甲基-5-三氟甲基-3,4-二氢-2H-吡唑-3-甲亚氨酸甲酯

[1537] 化合物#212



[1539] 在密封管中,用在MeOH中的氨(7N溶液,~10mL)处理在二氧六环(10mL)中的N-(4-氰基-3-三氟甲基-苯基)-3-甲基-5-三氟甲基-3,4-二氢-2H-吡唑-3-硫代甲亚氨酸乙酯(1.2mmol)。将反应混合物加热至100℃4小时。除去溶剂,经硅胶柱层析法纯化残余物,使用乙酸乙酯和甲醇作为洗脱剂,得到为白色固体的标题化合物。

[1540] N-(4-氰基-3-三氟甲基-苯基)-3-甲基-5-三氟甲基-3,4-二氢-2H-吡唑-3-甲脒:

[1541] ^1H NMR (CDCl_3) δ 9.50 (br, s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.95 (d, $J=7.5\text{Hz}$, 1H), 7.78 (d, $J=7.5\text{Hz}$, 1H), 5.63 (s, 1H), 3.05 (abq, $J=10.5\text{Hz}$, 1H), 2.95 (abq, $J=10.5\text{Hz}$, 1H), 1.58 (s, 3H)

[1542] MS (m/z) : MH^+ 364.

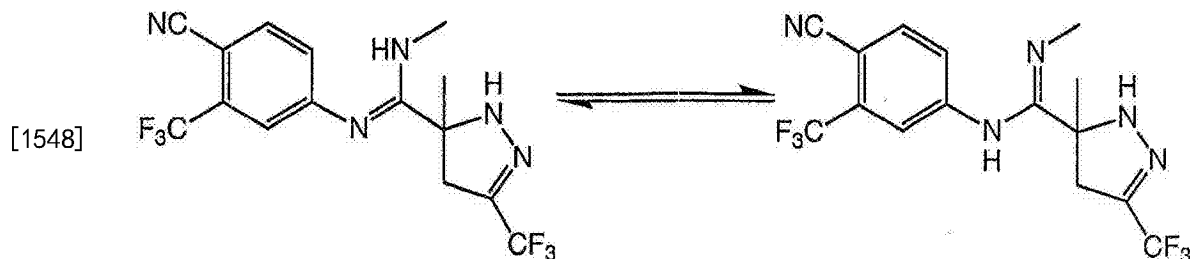
[1543] N-(4-氰基-3-三氟甲基-苯基)-3-甲基-5-三氟甲基-3,4-二氢-2H-吡唑-3-甲亚氨酸甲酯:

[1544] MS (m/z) : MH^+ 379.

[1545] 实施例165

[1546] N-(4-氰基-3-三氟甲基-苯基)-3,N'-二甲基-5-三氟甲基-3,4-二氢-2H-吡唑-3-甲脒或它的互变异构体N-(4-氰基-3-三氟甲基-苯基)-3,N'-二甲基-5-三氟甲基-3,4-二氢-2H-吡唑-3-甲脒

[1547] 化合物#211或它的互变异构体



[1549] 按照在实施例164中描述的方法,自甲胺和N-(4-氰基-3-三氟甲基-苯基)-3-甲基-5-三氟甲基-3,4-二氢-2H-吡唑-3-硫代甲亚氨酸乙酯开始,制备为灰白色固体的标题化合物。

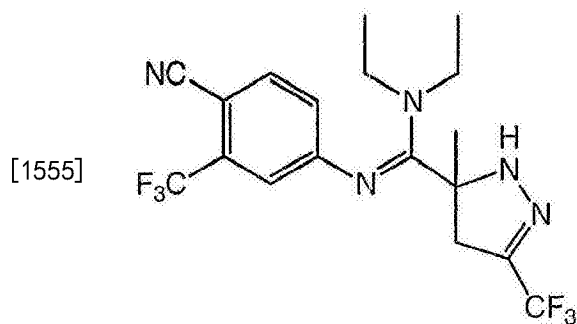
[1550] ^1H NMR (CDCl_3) δ 7.60 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 1H), 7.00 (s, 1H), 6.90 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 1H), 6.05 (s, 1H), 5.60 (s, 1H), 3.15 (abq, $J=10.5\text{Hz}$, 1H), 2.85 (abq, $J=10.5\text{Hz}$, 1H), 2.90 (s, 3H), 1.45 (s, 3H)

[1551] MS (m/z) : MH^+ 378

[1552] 实施例166

[1553] N'-(4-氰基-3-三氟甲基-苯基)-N,N-二乙基-3-甲基-5-三氟甲基-3,4-二氢-2H-吡唑-3-甲脒

[1554] 化合物#208



[1556] 按照在实施例164中描述的方法,自二乙胺和N-(4-氰基-3-三氟甲基-苯基)-3-甲基-5-三氟甲基-3,4-二氢-2H-吡唑-3-硫代甲亚氨酸乙酯开始,制备为灰白色固体的标题化合物。

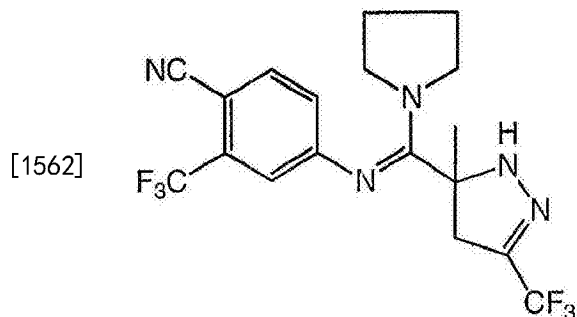
[1557] ^1H NMR (CDCl_3) δ 7.72 (d, $J=7.5\text{Hz}$, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.10 (d, $J=7.5\text{Hz}$, 1H), 6.31 (s, 1H), 3.70 (q, $J=5.5\text{Hz}$, 1H), 3.55 (abq, $J=10.5\text{Hz}$, 1H), 3.45 (q, $J=5.5\text{Hz}$, 1H), 3.05 (abq, $J=10.5\text{Hz}$, 1H), 1.55 (s, 3H), 1.20 (t, $J=8.5\text{Hz}$, 6H)

[1558] MS (m/z) :MH⁺ 420

[1559] 实施例167

[1560] 4- {[(3-甲基-5-三氟甲基-3,4-二氢-2H-吡唑-3-基)-吡咯烷-1-基-亚甲基]-氨基}-2-三氟甲基-苄腈

[1561] 化合物#209



[1563] 按照在实施例164中描述的方法,自吡咯烷和N-(4-氰基-3-三氟甲基-苯基)-3-甲基-5-三氟甲基-3,4-二氢-2H-吡唑-3-硫代甲亚氨酸酯开始,制备为灰白色固体的标题化合物。

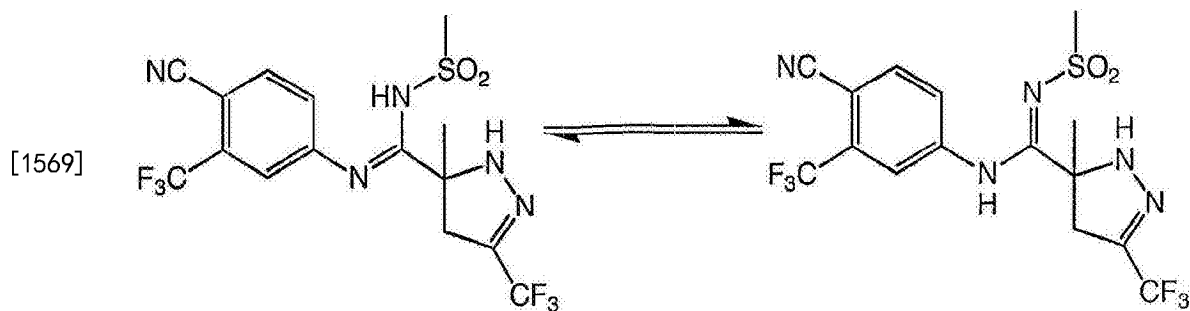
[1564] ¹H NMR (CDCl₃) δ7.71 (d, J=7.0Hz, 1H) ,7.22 (s, 1H) ,7.08 (d, J=7.0Hz, 1H) ,3.77 (t, J=6.0Hz, 1H) ,3.62 (t, J=6.0Hz, 1H) ,3.60 (abq, J=9.5Hz, 1H) ,3.05 (abq, J=9.5Hz, 1H) ,1.95~1.70 (m, 4H) ,1.58 (s, 3H)

[1565] MS (m/z) :MH⁺ 418

[1566] 实施例169

[1567] N-[(4-氰基-3-三氟甲基-苯基亚氨基)- (3-甲基-5-三氟甲基-3,4-二氢-2H-吡唑-3-基)-甲基]-甲磺酰胺或它的互变异构体N-[(4-氰基-3-三氟甲基-苯基氨基)- (3-甲基-5-三氟甲基-3,4-二氢-2H-吡唑-3-基)-亚甲基]-甲磺酰胺

[1568] 化合物#214或它的互变异构体



[1570] 按照在实施例164中描述的方法,自甲磺酰胺和N-(4-氰基-3-三氟甲基-苯基)-3-甲基-5-三氟甲基-3,4-二氢-2H-吡唑-3-硫代甲亚氨酸酯开始,制备为灰白色固体的标题化合物。

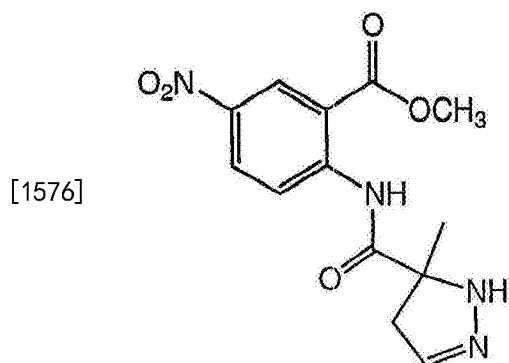
[1571] ¹H NMR (CDCl₃) δ7.85 (br, s, 1H) ,7.75 (d, J=7.5Hz, 1H) ,7.58 (s, 1H) ,7.20 (d, J=7.5Hz, 1H) ,7.05 (br, s, 1H) ,3.62 (abq, J=10.5Hz, 1H) ,3.32 (abq, J=10.5Hz, 1H) ,1.619s, 3H)

[1572] MS (m/z) :MH⁺ 442

[1573] 实施例169

[1574] 5-硝基-2-[(3-甲基-3,4-二氢-2H-吡唑-3-羰基)-氨基]-苯甲酸甲酯

[1575] 化合物#147



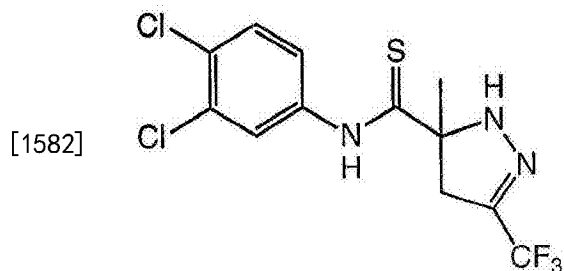
[1577] 按照在实施例29中描述的方法,自5-硝基-2-(2-甲基-丙烯酰氨基)-苯甲酸甲酯开始,制备为灰白色固体的标题化合物。

[1578] ^1H NMR (CDCl_3) δ 8.95 (d, $J=7.5\text{Hz}$, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.48 (d, $J=7.5\text{Hz}$, 1H), 6.80 (s, 1H), 5.61 (s, 1H), 4.01 (s, 3H), 3.10 (abq, $J=10.5\text{Hz}$, 1H), 2.90 (abq, $J=10.5\text{Hz}$, 1H), 1.55 (s, 3H)

[1579] MS (m/z): MH^+ 307

[1580] 实施例170

[1581] 3-甲基-5-三氟甲基-3,4-二氢-2H-吡唑-3-硫代羧酸(3,4-二氯-苯基)-酰胺化合物#136



[1583] 按照在实施例159中描述的方法,自3-甲基-5-三氟甲基-3,4-二氢-2H-吡唑-3-羧酸(3,4-二氯-苯基)-酰胺开始,制备为绿色油的标题化合物。

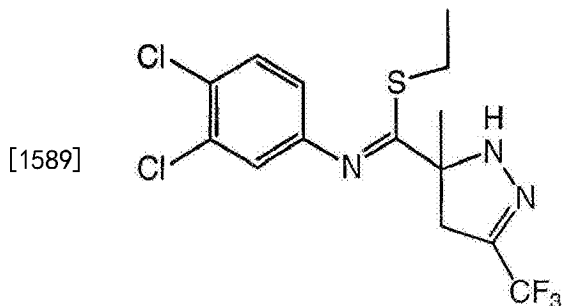
[1584] ^1H NMR (CDCl_3) δ 10.70 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.65 (m, 1H), 7.45 (m, 1H), 5.80 (s, 1H), 3.30 and 3.15 (abq, $J=13.0\text{Hz}$, 2H), 1.80 (s, 3H)

[1585] MS (m/z): MH^+ 357

[1586] 实施例171

[1587] N-(3,4-二氯-苯基)-3-甲基-5-三氟甲基-3,4-二氢-2H-吡唑-3-硫代甲亚氨酸乙酯

[1588] 化合物#213



[1590] 按照在实施例160中描述的方法,自3-甲基-5-三氟甲基-3,4-二氢-2H-吡唑-3-硫代羧酸(3,4-二氯-苯基)-酰胺开始,制备为无色油的标题化合物。

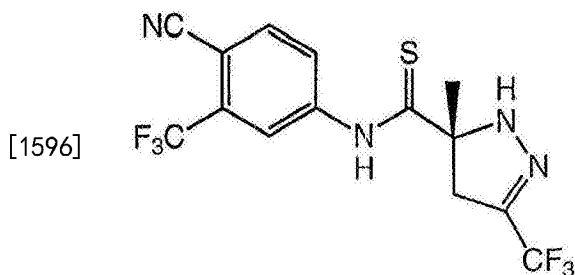
[1591] ^1H NMR (CDCl_3) δ 7.40 (m, 1H), 7.00 (s, 1H), 6.80 (m, 1H), 6.60 (br, 1H), 5.30 (s, 1H), 3.50 and 2.80 (abq, $J=14.0\text{Hz}$, 2H), 2.30 (m, 2H), 1.60 (s, 3H), 1.00 (m, 3H)

[1592] MS (m/z): MH^+ 385

[1593] 实施例172

[1594] 3(R)-甲基-5-三氟甲基-3,4-二氢-2H-吡唑-3-硫代羧酸(4-氰基-3-三氟甲基-苯基)-酰胺

[1595] 化合物#144



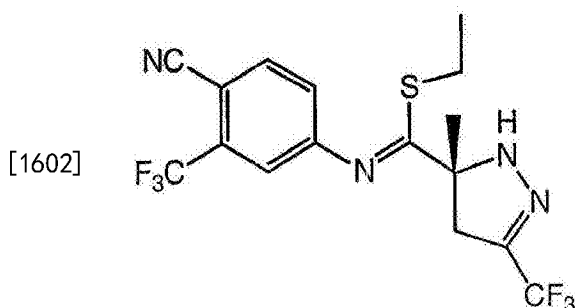
[1597] 按照在实施例159中描述的方法,自3(R)-甲基-5-三氟甲基-3,4-二氢-2H-吡唑-3-羧酸(3-三氟甲基-4-氰基-苯基)-酰胺开始,制备为绿色油的标题化合物。

[1598] NMR和MS数据与在实施例159中描述的相同。

[1599] 实施例173

[1600] N-(4-氰基-3-三氟甲基-苯基)-3(R)-甲基-5-三氟甲基-3,4-二氢-2H-吡唑-3-硫代甲亚氨酸乙酯

[1601] 化合物#215



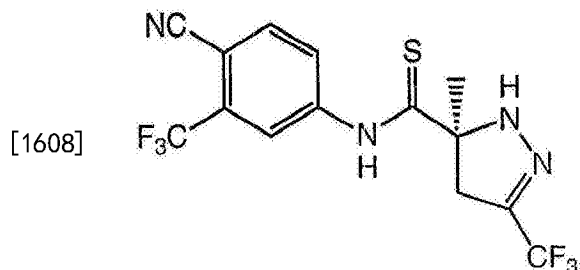
[1603] 按照在实施例160中描述的方法,自3(R)-甲基-5-三氟甲基-3,4-二氢-2H-吡唑-3-硫代羧酸(4-氰基-3-三氟甲基-苯基)-酰胺开始,制备为无色油的标题化合物。

[1604] NMR和MS数据与在实施例160中描述的相同。

[1605] 实施例174

[1606] 3(S)-甲基-5-三氟甲基-3,4-二氢-2H-吡唑-3-硫代羧酸(4-氰基-3-三氟甲基-苯基)-酰胺

[1607] 化合物#145



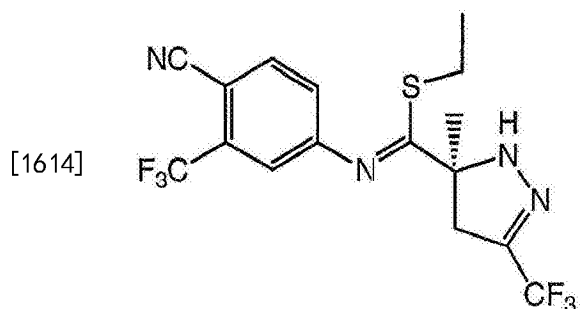
[1609] 按照在实施例159中描述的方法,自3(S)-甲基-5-三氟甲基-3,4-二氢-2H-吡唑-3-羧酸(3-三氟甲基-4-氰基-苯基)-酰胺开始,制备为绿色油的标题化合物。

[1610] NMR和MS数据与在实施例159中描述的相同。

[1611] 实施例175

[1612] N-(4-氰基-3-三氟甲基-苯基)-3(S)-甲基-5-三氟甲基-3,4-二氢-2H-吡唑-3-硫代甲亚氨酸乙酯

[1613] 化合物#216



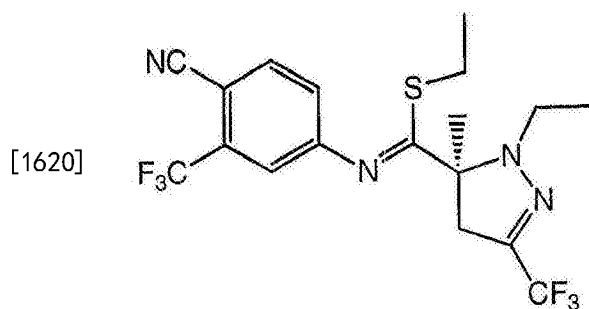
[1615] 按照在实施例160中描述的方法,自3-(S)-甲基-5-三氟甲基-3,4-二氢-2H-吡唑-3-硫代羧酸(4-氰基-3-三氟甲基-苯基)-酰胺开始,制备为无色油的标题化合物。

[1616] NMR和MS数据与在实施例160中描述的相同。

[1617] 实施例176

[1618] N-(4-氰基-3-三氟甲基-苯基)-2-乙基-3(S)-甲基-5-三氟甲基-3,4-二氢-2H-吡唑-3-硫代甲亚氨酸乙酯

[1619] 化合物#218



[1621] 按照在实施例126中描述的方法,自N-(4-氰基-3-三氟甲基-苯基)-3(S)-甲基-5-

三氟甲基-3,4-二氢-2H-吡唑-3-硫代甲亚氨酸乙酯开始,制备为无色油的标题化合物。

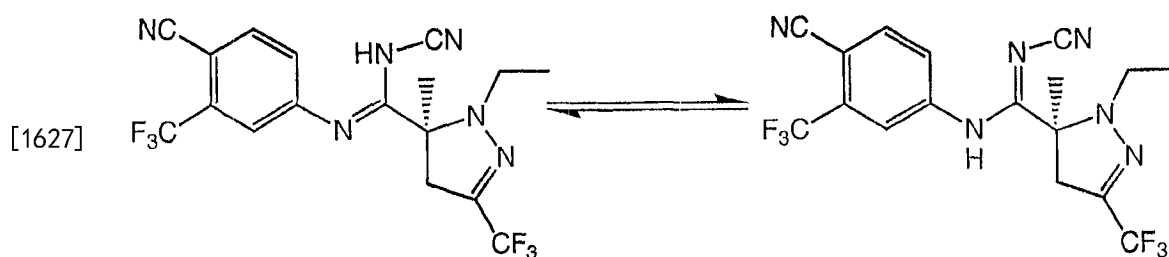
[1622] ^1H NMR (CDCl_3) δ 7.75 (d, $J=7.5\text{Hz}$, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.08 (d, $J=7.5\text{Hz}$, 1H), 3.50 (m, 2H), 3.28 (abq, $J=12.5\text{Hz}$, 1H), 2.85 (abq, $J=12.5\text{Hz}$, 1H), 2.48 (m, 2H), 1.50 (s, 3H), 1.35 (t, $J=9.5\text{Hz}$, 3H), 1.28 (t, $J=9.5\text{Hz}$, 3H)

[1623] MS (m/z): MH^+ 437

[1624] 实施例177

[1625] N-(4-氰基-3-三氟甲基-苯基)-N'-氰基-2-乙基-3-(S)-甲基-5-三氟甲基-3,4-二氢-2H-吡唑-3-甲脒或它的互变异构体N'-氰基-N-[4-氰基-3-(三氟甲基)苯基]-1-乙基-4,5-二氢-5-(S)-甲基-3-(三氟甲基)-H-吡唑-5-甲脒(carboximidamide)

[1626] 化合物#217或它的互变异构体



[1628] 在80℃下,用 K_2CO_3 (1.4mmol) 和 NH_2CN (1.0mmol) 处理在二氧六环 (5mL) 中的N-(4-氰基-3-三氟甲基-苯基)-2-乙基-3-(S)-甲基-5-三氟甲基-3,4-二氢-2H-吡唑-3-硫代甲亚氨酸乙酯 (0.7mmol) 2小时。然后通过硅藻土垫过滤反应混合物。浓缩滤液并经硅胶柱层析法纯化,使用己烷和乙酸乙酯作为洗脱剂,得到为白色固体的标题化合物。

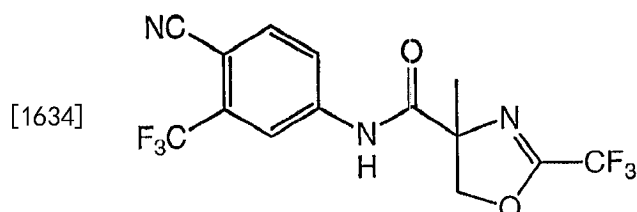
[1629] ^1H NMR (CDCl_3) δ 9.25 (br, s, 1H), 8.05 (s, 1H), 8.01 (d, $J=7.5\text{Hz}$, 1H), 7.85 (d, $J=7.5\text{Hz}$, 1H), 3.40 (abq, $J=11.5\text{Hz}$, 2H), 3.28 (m, 1H), 3.05 (m, 1H), 1.90 (s, 3H), 1.55 (t, $J=85\text{Hz}$, 3H)

[1630] MS (m/z): MH^+ 417

[1631] 实施例178

[1632] 4-甲基-2-三氟甲基-4,5-二氢-噁唑-4-羧酸(4-氰基-3-三氟甲基-苯基)-酰胺

[1633] 化合物#110



[1635] 在0℃下,用滴加亚硫酸氯 (4.5mmol) 处理在DMA (10mL) 中的3-羟基-2-甲基-2-(2,2,2-三氟-乙酰氨基)-丙酸 (3.2mmol) 30分钟。向生成的溶液中先后加入在DMA (5mL) 中的4-氨基-2-三氟甲基-吡啶 (3.2mmol) 和TEA (5mmol)。使反应混合物缓慢温热至室温并搅拌过夜。然后在乙酸乙酯和水之间分配反应混合物。先后用饱和碳酸氢钠和盐水洗涤有机层,经无水硫酸钠干燥,过滤并浓缩,得到粗产物,然后经硅胶柱层析法纯化,使用己烷和乙酸乙酯作为洗脱剂,得到为白色固体的标题化合物。

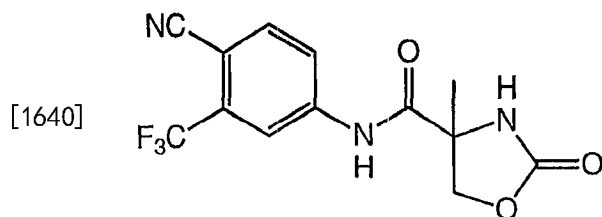
[1636] ^1H NMR (CDCl_3) δ 8.62 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 8.13 (d, $J=6.8\text{Hz}$, 1H), 7.32 (d, $J=$

6.8Hz, 1H), 4.65 (abq, J=8.5Hz, 1H), 4.45 (abq, J=8.5Hz, 1H), 1.55 (s, 3H)

[1637] 实施例179

[1638] 4-甲基-2-氧代-噁唑烷-4-羧酸(4-氰基-3-三氟甲基-苯基)-酰胺

[1639] 化合物#111



[1641] 按照在实施例178中描述的方法,自2-叔丁氧基羰基氨基-3-羟基-2-甲基-丙酸(通过文献已知方法制备),制备为白色固体的标题化合物。

[1642] ^1H NMR (CDCl_3) δ 8.31 (br, s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.95 (d, J=8.5Hz, 1H), 7.72 (d, J=8.5Hz, 1H), 6.01 (s, 1H), 4.65 (d, J=8.0Hz, 1H), 4.23 (d, J=8.0Hz, 1H), 1.68 (s, 3H)

[1643] MS (m/z): MH^+ 314

[1644] 实施例180

[1645] 腹前列腺和肛提肌重量体内试验

[1646] 用试验化合物(通常经管饲法口服给予,直到达到要求的剂量,在1ml体积中最高达30mg/kg,在30%环糊精或者0.5%甲基纤维素媒介物中)或者丙酸睾酮(通过在颈项背以5mg/kg注射皮下给予,在芝麻油中的0.1mL体积),或者用媒介物(1mL的30%环糊精或者0.5%甲基纤维素,口服给予)治疗成熟(150-200g)阉割雄性Sprague Dawley大鼠(Charles River),每天一次,连续14天。第15天,用二氧化碳窒息处死大鼠。移去腹叶前列腺和肛提肌并测定它们的湿重。

[1647] 测定作为组织重量百分比刺激作用的试验化合物活性,媒介物处理的对照组设为0%并且单独使用睾酮治疗的对照组设为100%。如果它在30mg/kg下产生大于或者等于20%的肛提肌刺激作用,就认定该化合物为具有激动活性。

[1648] 按照描述的方法测试本发明的代表性化合物,结果列于下表10中,对列于表10中作为“无活性”的化合物,本领域技术人员应意识到所述化合物可显示或不显示对前列腺和/或膀胱重量的任何作用,而当它们不满足以上定义的具体标准时,它们在此作为“无活性”列入。“毒性”的意义指明化合物在试验大鼠体内呈现毒性。

[1649] 表10

[1650]

ID 号	%前列腺刺激作用	%肛提肌刺激作用
8	活性	活性
9	无活性	无活性
11	无活性	无活性
15	无活性	无活性
17	无活性	无活性
27	无活性	无活性
30	无活性	活性
33	无活性	活性

[1651]

34	无活性	无活性
35	活性	活性
36	无活性	活性
37	无活性	活性
38	无活性	无活性
39	无活性	无活性
40	无活性	无活性
41	无活性	无活性
43	无活性	活性
44	无活性	无活性
45	无活性	无活性
46	无活性	无活性
47	无活性	无活性
48	无活性	无活性
73	无活性	无活性
74	活性	活性
75	无活性	无活性
76	无活性	无活性
77	无活性	无活性
78	无活性	无活性
79	无活性	无活性
83	无活性	无活性
84	无活性	无活性
85	无活性	活性
86	无活性	活性
87	活性	活性
89	无活性	无活性

[1652]

90	无活性	无活性
91	无活性	无活性
92	无活性	无活性
98	活性	活性
99	活性	活性
100	无活性	活性
102	无活性	无活性
107	无活性	无活性
110	活性	无活性
111	无活性	无活性
112	无活性	活性
113	无活性	无活性
114	无活性	无活性
115	无活性	无活性
116	活性	活性
118	毒性	毒性
119	无活性	活性
120	活性	活性
123	无活性	活性
124	活性	活性
125	活性	活性
126	活性	活性
127	活性	活性
128	无活性	无活性
129	无活性	无活性
130	活性	活性
133	无活性	活性

[1653]

134	无活性	无活性
138	无活性	无活性
139	无活性	无活性
140	无活性	活性
142	无活性	无活性
202	活性	活性
205	无活性	活性
206	活性	活性
207	活性	活性
208	活性	活性
209	无活性	无活性
210	无活性	活性
211	无活性	无活性
212	活性	活性
214	无活性	无活性
215	无活性	无活性
217	无活性	无活性
218	活性	活性

[1654] 实施例181

[1655] 腹前列腺和精囊重量体内试验

[1656] 用试验化合物(通常以0.3ml体积中的40mg/kg口服给予,在30%环糊精或者0.5%甲基纤维素媒介物中)和丙酸睾酮(通过在颈项背以2mg/kg注射皮下给予,在芝麻油中的0.1mL体积)治疗未成熟(约50g)阉割雄性Sprague Dawley大鼠(Charles River),每天一次,连续5天。第6天,用二氧化碳窒息处死大鼠。移除腹前列腺和精囊并且测定它们的湿重。作为睾酮增强的组织重量的百分抑制率测定试验化合物活性,媒介物处理的对照组设为0%并且单独使用睾酮的治疗对照组设为100%。

[1657] 如果非重量调整前列腺重量为 $\leq 40\text{mg}$ 或者%抑制率前列腺重量,体重调整为 $\geq 60\% @ 2\text{mg/天}$ 剂量,试验化合物被称之为“有活性”。如果测定, $\leq 20\text{mg/天}$ 的 ID_{50} 也表明为活性化合物。

[1658] 按照描述的方法测试本发明的代表性化合物,结果列于下表11中。对列于表11中作为“无活性”的化合物,本领域技术人员应意识到,所述化合物可显示或不显示对前列腺

和/或精囊重量的任何作用,而当它们不满足以上定义的具体标准尺度时,它们在此作为“无活性”列入。

[1659] 表11

[1660]

ID 号	前列腺抑制作用(非-重量前列腺重量, mg)	贮精囊抑制作用(非-重量精囊重量, mg)
1	活性	活性
2	活性	活性
3	活性	活性
4	活性	活性
5	活性	活性
6	活性	活性
7	活性	无活性
8	活性	无活性
9	活性	无活性
10	活性	活性
11	无活性	无活性
12	无活性	无活性
13	活性	活性
14	活性	活性
15	无活性	无活性
24	无活性	无活性

[1661]

25	活性	活性
42	活性	活性
49	活性	活性
112	无活性	无活性
113	无活性	无活性
120	活性	活性
124	无活性	无活性
127	活性	活性
128	活性	活性
129	无活性	无活性
133	无活性	活性
138	无活性	无活性
139	活性	活性
140	无活性	无活性
141	无活性	无活性
142	无活性	活性
143	无活性	无活性
205	活性	活性
214	无活性	无活性

[1662] 实施例182

[1663] 作为口服组合物的具体实施方案,把如在实施例95中制备的100mg化合物与足够细分的乳糖配制,提供580-590mg总量以填充到0号硬明胶胶囊中。

[1664] 当上述说明书讲授本发明的原理,并提供阐明本发明目的的实施例时,应该理解本发明的实践包括落入以下权利要求及其等价物范围内的所有的常规变化、改变和/或修饰。