

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl<sup>7</sup>

A61K 31/415

C07D231/06 C07D401/12

A61K 31/4155 C07D401/06



# [12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 02818189.1

[43] 公开日 2004年12月15日

[11] 公开号 CN 1555262A

[22] 申请日 2002.9.17 [21] 申请号 02818189.1

[30] 优先权

[32] 2001.9.21 [33] EP [31] 01203850.1

[86] 国际申请 PCT/EP2002/010433 2002.9.17

[87] 国际公布 WO2003/026647 英 2003.4.3

[85] 进入国家阶段日期 2004.3.17

[71] 申请人 索尔瓦药物有限公司

地址 荷兰韦斯普

[72] 发明人 C·G·克鲁斯 J·H·M·兰格

J·缇浦克 A·H·J·赫曼斯

H·H·范司徒温比尔格

[74] 专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专利  
商标事务所

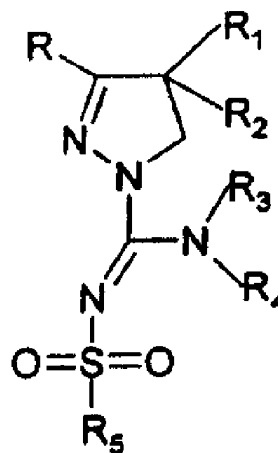
代理人 李华英

权利要求书3页 说明书15页

[54] 发明名称 具有 CB<sub>1</sub>—拮抗活性的新的4,5—  
二氢—1H—吡唑衍生物

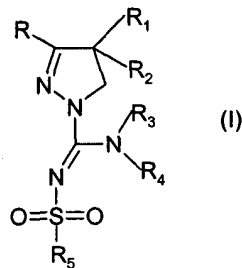
[57] 摘要

本发明涉及一组新的4,5-二氢-1H-吡唑衍生物,上述物质是有效的大麻素(CB<sub>1</sub>)受体拮抗剂,可用于治疗与大麻素系统的障碍有关的疾病。化合物具有通式(I),其中的符号具有的含义在说明书中给出。本发明还涉及这些化合物的制备方法,以及含有一种或多种这些化合物作为活性成分的药物组合物。



ISSN 1008-4274

## 1. 通式(I)的化合物及其互变异构体、前药、立体异构体和盐



其中

-R 和 R<sub>1</sub> 独立地代表苯基、噻吩基或吡啶基，所述基团可以被 1、2、3 或 4 个取代基 Y 取代，所述取代基可以相同或不同，选自 C<sub>1-3</sub>-烷基或烷氧基、羟基、卤素、三氟甲基、三氟甲硫基、三氟甲氧基、硝基、氨基、单-或二烷基(C<sub>1-2</sub>)-氨基、单-或二烷基(C<sub>1-2</sub>)-酰氨基、(C<sub>1-3</sub>)-烷基磺酰基、二甲基磺氨基、C<sub>1-3</sub>-烷氧基羰基、羧基、三氟甲基磺酰基、氰基、氨甲酰基、氨磺酰基和乙酰基，或 R 和/或 R<sub>1</sub> 代表萘基，

-R<sub>2</sub> 代表氢，羟基，C<sub>1-3</sub>-烷氧基，乙酸基或丙酸基，

-R<sub>3</sub> 代表氢原子或支链或无支链 C<sub>1-8</sub> 烷基或 C<sub>3-7</sub> 环烷基，所述烷基或环烷基可以被羟基取代，

-R<sub>4</sub> 代表 C<sub>2-10</sub> 支链或无支链杂烷基，C<sub>3-8</sub> 非芳族杂环烷基或 C<sub>4-10</sub> 非芳族杂环烷基-烷基，所述基团含一个或多个选自(O, N, S)的杂原子或一个-SO<sub>2</sub>-基团，所述 C<sub>2-10</sub> 支链或无支链杂烷基，C<sub>3-8</sub> 非芳族杂环烷基或 C<sub>4-10</sub> 非芳族杂环烷基-烷基可以被酮基、三氟甲基、C<sub>1-3</sub> 烷基、羟基、氨基、单烷基氨基或二烷基氨基或氟原子取代，或 R<sub>4</sub> 代表氨基、羟基、苯氧基或苄氧基，或 R<sub>4</sub> 代表 C<sub>1-8</sub> 烷氧基、C<sub>3-8</sub> 链烯基、C<sub>5-8</sub> 环烯基或 C<sub>6-9</sub> 环烯基烷基，所述基团可含有一个硫原子、氮原子或氧原子、酮基或-SO<sub>2</sub>-基团，所述烷氧基、链烯基和环烯基可以被羟基、三氟甲基、氨基、单烷基氨基或二烷基氨基或氟原子取代，或 R<sub>4</sub> 代表 C<sub>2-5</sub> 烷基，所述烷基含一个氟原子，或 R<sub>4</sub> 代表咪唑基烷基、苄基、吡

啶基甲基、苯乙基或噻吩基，或  $R_4$  代表取代的苯基、苄基、吡啶基、噻吩基、吡啶基甲基或苯乙基，其中芳环被 1、2 或 3 个取代基 Y 取代，其中 Y 的含义如上所述，

或当  $R_3$  是 H 或甲基时， $R_4$  可代表  $NR_6R_7$  基团，其中

$-R_6$  和  $R_7$  是相同或不同的并且代表  $C_{2-4}$  烷基， $C_{2-4}$  三氟烷基，或  $R_6$  代表甲基，条件是  $R_7$  代表  $C_{2-4}$  烷基，或  $R_6$  和  $R_7$  与其所键合的氮原子一起形成具有 4-8 个环原子的饱和或不饱和的杂环部分，该杂环部分可含有一个氧原子或硫原子或酮基或  $-SO_2-$  基团或一个额外的氮原子，该饱和或不饱和杂环部分可以被  $C_{1-4}$  烷基取代，或

$-R_3$  和  $R_4$  与其所键合的氮原子一起形成具有 4-10 个环原子的饱和或不饱和的单环或双环杂环部分，该杂环部分可含有一个或多个选自 (O、N、S) 的原子或一个酮基或  $-SO_2-$  基团，该部分可以被  $C_{1-4}$  烷基、羟烷基、苯基、噻吩基、吡啶基、氨基、单烷基氨基烷基、二烷基氨基烷基、单烷基氨基、二烷基氨基、氨基烷基、氮杂环丁烷基、吡咯烷基、哌啶基或六氢-1H-氮杂茛菪基取代，

$-R_5$  代表可被 1、2、3 或 4 个取代基 Y 取代的苄基、苯基、噻吩基或吡啶基，其中 Y 的含义如上所述，可以相同或不同，或  $R_5$  代表  $C_{1-8}$  支链或无支链烷基、 $C_{3-8}$  链烯基、 $C_{3-10}$  环烷基、 $C_{5-10}$  双环烷基、 $C_{6-10}$  三环烷基或  $C_{5-8}$  环烯基或  $R_5$  代表萘基。

2. 药物组合物，含药理活性量的至少一种权利要求 1 所述化合物作为活性成分。

3. 权利要求 2 所述药物组合物的制备方法，其特征在于将权利要求 1 所述的化合物制备成适于给药的形式。

4. 权利要求 1 所述化合物用于制备药物组合物的用途，所述药物组合物用于治疗涉及大麻素神经传递的疾病。

5. 如权利要求 4 所述的用途，其特征在于所述疾病是精神病学疾病如精神病、焦虑、抑郁、注意力涣散、记忆障碍、认知障碍、食欲障碍、肥胖、成瘾、癖好、药物依赖和神经学疾病如神经变性疾病、痴呆、肌张力障碍、肌痉挛、震颤、癫痫、多发性硬化、外伤性脑损

伤、中风、帕金森氏病、阿尔茨海默氏病、癫痫、亨廷顿舞蹈病、图雷特综合征、大脑局部缺血、大脑卒中、颅脑外伤、中风、脊髓损伤、神经炎性疾病、斑块硬化、病毒性脑炎、脱髓鞘相关疾病，以及用于治疗疼痛疾病包括神经性疼痛病症，和涉及大麻素神经传递的其他疾病，包括治疗脓毒性休克、青光眼、癌症、糖尿病、呕吐、恶心、哮喘、呼吸疾病、胃肠疾病、胃溃疡、腹泻和心血管疾病。

## 具有 CB<sub>1</sub>-拮抗活性的新的 4,5-二氢-1H-吡唑衍生物

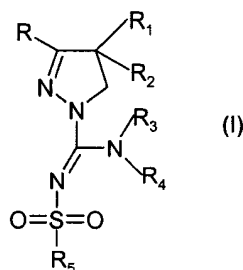
本发明涉及一组新的 4,5-二氢-1H-吡唑衍生物、其制备方法和含有一种或多种这些化合物作为活性成分的药物组合物。

上述 4,5-二氢-1H-吡唑是有效的大麻素(CB<sub>1</sub>)受体拮抗剂,可用于治疗与大麻素系统的障碍有关的疾病。

大麻素存在于印度大麻 *Cannabis sativa* 中并且被用作药剂已有数百年历史(Mechoulam, R. 和 Feigenbaum, J.J. *Prog. Med. Chem.* 1987,24,159)。但是,仅仅在过去的十年中,大麻素领域的研究才揭示了大麻素受体及其(内源性)激动剂和拮抗剂的关键性信息。此发现和随后两种不同亚型大麻素受体(CB<sub>1</sub> 和 CB<sub>2</sub>)的克隆促进了对新大麻素受体拮抗剂的探求(Munro, S.等, *Nature* 1993, 365, 61. Matsuda, L. A. 和 Bonner, T. I. *Cannabinoid Receptors*, Pertwee, R. G. Ed. 1995, 117, Academic Press, 伦敦)。此外,制药公司对开发用于治疗与大麻素系统障碍有关疾病的大麻素药物产生兴趣(Consroe, P. *Neurobiology of Disease* 1998, 5, 534. Pop, E. *Curr. Opin. In CPNS Investigational Drugs* 1999, 1, 587. Greenberg, D. A. *Drug News Perspect* 1999, 12, 458. Pertwee, R. G., *Progress in Neurobiology* 2001, 63, 569)。迄今已知若干种 CB<sub>1</sub> 受体拮抗剂。Sanofi 公开了其二芳基吡唑同类物作为选择性 CB<sub>1</sub> 受体拮抗剂。代表性的实例为 SR-141716A (Dutta, A. K. 等, *Med. Chem. Res.* 1994, 5, 54. Lan, R.等, *J. Med. Chem.* 1999, 42, 769. Nakamura-Palacios, E. M.等, *CNS Drug Rev.* 1999, 5, 43)。CP-272871 是一种吡唑衍生物,类似 SR141716A,但不如 SR141716A 有效并且在 CB<sub>1</sub> 受体亚型选择性上也不如 SR141716A(Meschler, J. P. 等, *Pharmacol.* 2000, 60, 1315)。已公开氨基烷基吡唑为 CB<sub>1</sub> 受体拮抗剂。代表性的实例为 lodopravadoline(AM-630),它是在 1995 年被

提出的。AM-630 为一种中等活性的 CB<sub>1</sub> 受体拮抗剂，但有时表现为一种弱的部分激动剂(Hosohata, K.等 *Life Sc.* 1997, 61, PL115)。来自 Eli Lilly 的研究者描述了芳基-芳酰基取代的苯并咪唑作为选择性 CB<sub>1</sub> 受体拮抗剂(如 LY-320135)(Felder, C. C.等, *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1998, 284, 291)。3-烷基-5,5'-二苯基咪唑烷二酮被描述为大麻素受体配体，它被指示为大麻素拮抗剂(Kanyonyo, M.等, *Biorg. Med. Chem. Lett.* 1999, 9, 2233)。Aventis Pharma 要求保护二芳基亚甲基氮杂环丁烷为 CB<sub>1</sub> 受体拮抗剂(Mignani, S.等, 专利 FR2783246, 2000; *Chem. Abstr.* 2000, 132, 236982)。Sanofi-Synthelabo 要求保护三环吡唑为 CB<sub>1</sub> 拮抗剂(Barth, F.等, *Chem. Abstr.* 2001, 134, 340504)。有趣的是，已报道许多 CB<sub>1</sub> 受体拮抗剂在体外表现为相反的激动剂(Landsman, R. S.等, *Eur. J. Pharmacol.* 1997, 334, R1)。综述很好地概述了大麻素研究领域的状况(Mechoulam, R.等, *Prog. Med. Chem.* 1998, 35, 199。Lambert, D. M. *Curr. Med. Chem.*, 1999, 6, 635。Mechoulam, R.等, *Eur. J. Pharmacol.* 1998, 359, 1。Williamson, E. M. 和 Evans, F. J. *Drugs* 2000, 60, 1303。Pertwee, R. G. *Addiction Biology* 2000, 5, 37。Robson, P. *Br. J. Psychiatry* 2001, 178, 107。Pertwee, R. G. *Prog. Neurobiol.* 2001, 63, 569。Goya, P.; Jagerovic, N. *Exp. Opin. Ther. Patents* 2000, 10, 1529。Pertwee, R. G. *Gut* 2001, 48, 859)。

现已意外地发现，对大麻素-CB<sub>1</sub> 受体的有效的和选择性的拮抗作用存在于式(I)的新的 4,5-二氢-1H-吡唑衍生物、其前药、其互变异构体及其盐中



其中

-R 和  $R_1$  独立地代表苯基、噻吩基或吡啶基，所述基团可以被 1、2、3 或 4 个取代基 Y 取代，所述取代基可以相同或不同，选自  $C_{1-3}$ -烷基或烷氧基、羟基、卤素、三氟甲基、三氟甲硫基、三氟甲氧基、硝基、氨基、单-或二烷基( $C_{1-2}$ )-氨基、单-或二烷基( $C_{1-2}$ )-酰氨基、( $C_{1-3}$ )-烷基磺酰基、二甲基磺氨基、 $C_{1-3}$ -烷氧基羰基、羧基、三氟甲基磺酰基、氰基、氨甲酰基、氨磺酰基和乙酰基，或 R 和/或  $R_1$  代表萘基，

- $R_2$  代表氢，羟基， $C_{1-3}$ -烷氧基，乙酸基或丙酸基，

- $R_3$  代表氢原子或支链或无支链  $C_{1-8}$  烷基或  $C_{3-7}$  环烷基，所述烷基或环烷基可以被羟基取代，

- $R_4$  代表  $C_{2-10}$  支链或无支链杂烷基， $C_{3-8}$  非芳族杂环烷基或  $C_{4-10}$  非芳族杂环烷基-烷基，所述基团含一个或多个选自(O, N, S)的杂原子或一个- $SO_2$ -基团，所述  $C_{2-10}$  支链或无支链杂烷基， $C_{3-8}$  非芳族杂环烷基或  $C_{4-10}$  非芳族杂环烷基-烷基可以被酮基、三氟甲基、 $C_{1-3}$  烷基、羟基、氨基、单烷基氨基或二烷基氨基或氟原子取代，或  $R_4$  代表氨基、羟基、苯氧基或苄氧基，或  $R_4$  代表  $C_{1-8}$  烷氧基、 $C_{3-8}$  链烯基、 $C_{5-8}$  环烯基或  $C_{6-9}$  环烯基烷基，所述基团可含有一个硫原子、氮原子或氧原子、酮基或- $SO_2$ -基团，所述烷氧基、链烯基和环烯基可以被羟基、三氟甲基、氨基、单烷基氨基或二烷基氨基或氟原子取代，或  $R_4$  代表  $C_{2-5}$  烷基，所述烷基含一个氟原子，或  $R_4$  代表咪唑基烷基、苄基、吡啶基甲基、苯乙基或噻吩基，或  $R_4$  代表取代的苯基、苄基、吡啶基、噻吩基、吡啶基甲基或苯乙基，其中芳环被 1、2 或 3 个取代基 Y 取代，其中 Y 的含义如上所述，

或当  $R_3$  是 H 或甲基时， $R_4$  可代表  $NR_6R_7$  基团，其中

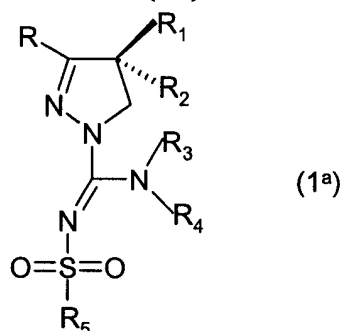
- $R_6$  和  $R_7$  是相同或不同的并且代表  $C_{2-4}$  烷基， $C_{2-4}$  三氟烷基，或  $R_6$  代表甲基，条件是  $R_7$  代表  $C_{2-4}$  烷基，或  $R_6$  和  $R_7$  与其所键合的氮原子一起形成具有 4-8 个环原子的饱和或不饱和的杂环部分，该杂环部分可含有一个氧原子或硫原子或酮基或- $SO_2$ -基团或一个额外的氮原子，该饱和或不饱和杂环部分可以被  $C_{1-4}$  烷基取代，或

- $R_3$  和  $R_4$  与其键合的氮原子一起形成具有 4-10 个环原子的饱和或

不饱和的单环或双环杂环部分, 该杂环部分可含有一个或多个选自(O、N、S)的原子或一个酮基或-SO<sub>2</sub>-基团, 该部分可以被 C<sub>1-4</sub> 烷基、羟烷基、苯基、噻吩基、吡啶基、氨基、单烷基氨基烷基、二烷基氨基烷基、单烷基氨基、二烷基氨基、氨基烷基、氮杂环丁烷基、吡咯烷基、哌啶基或六氢-1H-氮杂萘基取代,

-R<sub>5</sub> 代表可被 1、2、3 或 4 个取代基 Y 取代的苄基、苯基、噻吩基或吡啶基, 其中 Y 的含义如上所述, 可以相同或不同, 或 R<sub>5</sub> 代表 C<sub>1-8</sub> 支链或无支链烷基、C<sub>3-8</sub> 链烯基、C<sub>3-10</sub> 环烷基、C<sub>5-10</sub> 双环烷基、C<sub>6-10</sub> 三环烷基或 C<sub>5-8</sub> 环烯基或 R<sub>5</sub> 代表萘基。

在式(I)化合物中存在至少一个手性中心(在 4,5-二氢-1H-吡唑部分的 C<sub>4</sub> 位置)。本发明涉及式(I)化合物的外消旋物、非对映体混合物和各立体异构体。特别感兴趣的式(I)化合物在 4,5-二氢-1H-吡唑部分的 C<sub>4</sub> 位置具有绝对的立体构型, 如式(1<sup>a</sup>)所代表。



本发明还涉及式(I)化合物的 E 异构体、Z 异构体和 E/Z 混合物。

通过常规方法, 使用辅助物质和/或液体或固体载体材料可将本发明化合物制成适于给药的形式。

本发明化合物因其有效的 CB<sub>1</sub> 拮抗活性而适用于治疗精神病学疾病如精神病、焦虑、抑郁、注意力涣散、记忆障碍、认知障碍、食欲障碍、肥胖、成瘾、癖好(appetence)、药物依赖和神经学疾病如神经变性疾病、痴呆、肌张力障碍、肌痉挛、震颤、癫痫、多发性硬化、外伤性脑损伤、中风、帕金森氏病、阿尔茨海默氏病、癫痫、亨廷顿舞蹈病、图雷特综合征、大脑局部缺血、大脑卒中、颅脑外伤、中风、脊髓损伤、神经炎性疾病、斑块硬化、病毒性脑炎、脱髓鞘相关疾病,



以及用于治疗疼痛疾病包括神经性疼痛病症, 和涉及大麻素神经传递的其他疾病, 包括治疗脓毒性休克、青光眼、癌症、糖尿病、呕吐、恶心、哮喘、呼吸疾病、胃肠疾病、胃溃疡、腹泻和心血管疾病。

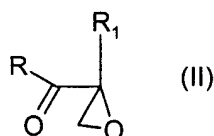
使用其中稳定转染了人大麻素 CB<sub>1</sub> 受体的中国仓鼠卵巢(CHO)细胞的膜制品联合作为放射性配体的 [<sup>3</sup>H]CP-55940, 测定本发明化合物对大麻素 CB<sub>1</sub> 受体的亲和力。在加入或不加入本发明化合物的情况下, 将新鲜制备的细胞膜制品与 [<sup>3</sup>H]-配体培育之后, 通过玻璃纤维过滤器过滤而分离结合的和游离的配体。通过液体闪烁计数测定滤器上的放射性。

本发明化合物的大麻素 CB<sub>1</sub> 拮抗活性通过使用其中人大麻素 CB<sub>1</sub> 受体被稳定表达的 CHO 细胞的功能性研究来确定。腺苷酸环化酶采用毛喉素刺激, 并通过定量蓄积的环 AMP 的数量而进行测定。由 CB<sub>1</sub> 受体激动剂(如 CP-55,940 或(R)-WIN-55,212-2)导致的 CB<sub>1</sub> 受体的伴随活化可以以浓度依赖性方式减弱毛喉素诱导的 cAMP 的蓄积。此 CB<sub>1</sub> 受体介导的反应可被 CB<sub>1</sub> 受体拮抗剂如本发明的化合物所拮抗。

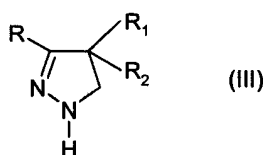
式(II)的中间体(见下文)可通过已知的方法获得, 例如:a)Francotte, E.和 Tong, Z. *Chem. Abstr.* 126, 213598; b) Rempfler, H.和 Kunz, W. *Chem. Abstr.* 113, 40432; c)Rempfler, H.和 Kunz, W. *Chem. Abstr.* 107, 217473。

通过已知方法例如 a)EP0021506; b)DE2529689; c)Grosscurt, A. C.等, *J. Agric. Food Chem.* 1979, 27, (2), 406, 可以获得式(III)的中间体(见下文), 其中 R<sub>2</sub> 代表氢。

通过式(II)化合物与肼或水合肼反应可获得式(III)的中间体(见下文), 其中 R<sub>2</sub> 代表羟基



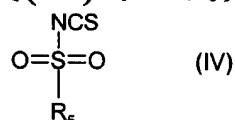
此反应优选在有机溶剂如乙醇中进行, 并产生式(III)化合物



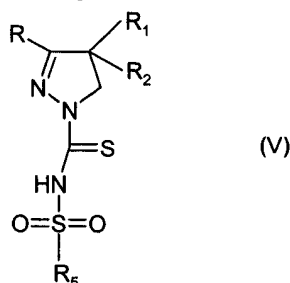
本发明化合物的适宜的合成路线如下:

#### 合成路线 A1

步骤 1: 式(III)化合物与式(IV)的硫代异氰酸酯衍生物反应,



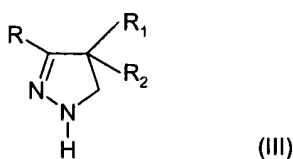
反应优选在有机溶剂如乙腈中进行。此反应产生式(V)的硫代羧酰胺衍生物, 其中 R、R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub> 和 R<sub>5</sub> 的含义如上述化合物(I)中所述。



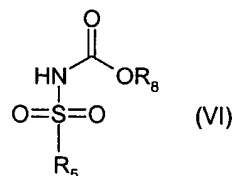
步骤 2: 式(V)化合物与化合物 R<sub>3</sub>R<sub>4</sub>NH 在汞(II)盐例如 HgCl<sub>2</sub> 的存在下反应, 产生式(I)化合物。此反应优选在有机溶剂如乙腈中进行。

#### 合成路线 A2

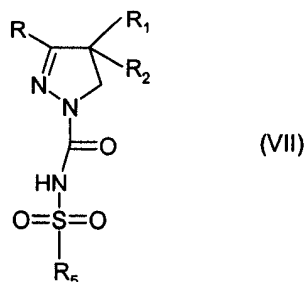
步骤 1: 式(III)化合物



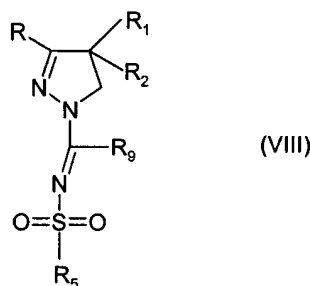
与式(VI)的氨基甲酸酯衍生物反应。



其中 R<sub>8</sub> 代表低级烷基, 例如甲基。此反应优选在有机溶剂例如 1,4-二噁烷中进行, 并产生式(VII)的 4,5-二氢吡唑-1-甲酰胺衍生物, 其中 R、R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub> 和 R<sub>5</sub> 的含义如上述化合物(I)中所述。



步骤 2: 优选在惰性有机溶剂例如氯苯中, 式(VII)化合物与卤化剂如  $\text{PCl}_5$  反应, 产生式(VIII)的 4,5-二氢吡唑-1-甲亚氨酰卤化物衍生物, 其中 R、 $\text{R}_1$ 、 $\text{R}_2$  和  $\text{R}_5$  的含义如上述化合物(I)中所述, 其中  $\text{R}_9$  代表卤素原子, 例如 Cl。

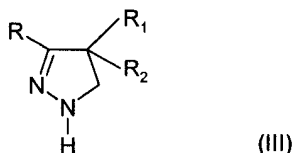


步骤 3: 式(VIII)的化合物与化合物  $\text{R}_3\text{R}_4\text{NH}$  反应, 反应优选在惰性有机溶剂如二氯甲烷中进行, 产生式(I)化合物。

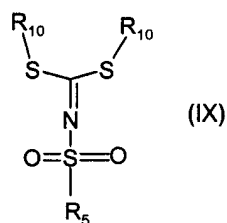
作为选择, 将含额外的亲核氮原子的化合物  $\text{R}_3\text{R}_4\text{NH}$  与式(VIII)化合物反应, 反应方式使得上述额外的亲核氮原子被保护基例如叔丁氧基羰基(Boc)等保护起来。随后按照已知方法除去保护基, 产生式(I)化合物(见例如: *T.W. Greene 和 P. G. M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", 第三版, John Wiley & Sons, Inc., 纽约, 1999*)。

### 合成路线 A3

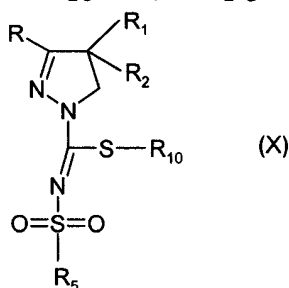
步骤 1: 式(III)化合物



与式(IX)的二硫代亚氨碳酸酯衍生物反应。



其中  $R_{10}$  代表  $C_{1-3}$  烷基。此反应优选在有机溶剂例如乙腈或甲苯中进行，并产生式(X)的亚胺硫代酸酯，其中  $R$ 、 $R_1$ 、 $R_2$  和  $R_5$  的含义如上述化合物(I)中所述，并且  $R_{10}$  代表  $C_{1-3}$  烷基。



作为选择，可通过式(V)化合物与  $R_{10}-X$  化合物反应获得式(X)化合物，在  $R_{10}-X$  中  $X$  代表离去基如碘基， $R_{10}$  的含义如上述(X)中所述。

步骤 2: 优选在有机溶剂如甲醇中，式(X)化合物与化合物  $R_3R_4NH$  进行反应，产生式(I)化合物。

上述化合物的制备在下列实施例中举例说明。

#### 实施例 1

3-(4-氯苯基)-N'-((4-氯苯基)磺酰基)-N-(吡啶-1-基)-4-苯基-4,5-二氢-1H-吡唑-1-甲脒

部分 A: 向 N-((4-氯苯基)磺酰基)氨基甲酸甲酯(CAS: 34543-04-9)(2.99g, 12.0mmol)和吡啶(4ml)的 1,4-二噁烷(20ml)溶液中添加 3-(4-氯苯基)-4-苯基-4,5-二氢-1H-吡唑(3.39g, 13.2mmol)，将所得混合物在  $100^\circ\text{C}$  搅拌 4 小时。真空浓缩后，将残余物溶解于二氯甲烷中，依次用水、1N HCl 和水洗，过无水硫酸钠干燥，过滤并真空浓缩至 20ml 体积。添加甲基-叔丁基醚(60ml)，所得溶液浓缩至 20ml 体积。通过过滤收集形成的晶体，并从甲基-叔丁基醚中重结晶，产生 3-(4-氯苯基)-N-((4-氯苯基)磺酰基)-4-苯基-4,5-二氢-1H-吡唑-1-甲脒(4.75g, 76%产率)，熔点:  $211-214^\circ\text{C}$ 。

部分 B: 将 3-(4-氯苯基)-N-((4-氯苯基)磺酰基)-4-苯基-4,5-二氢-1H-吡唑-1-甲酰胺 (1.42g, 3.00mmol) 和五氯化磷 (PCl<sub>5</sub>) (0.63g, 3.03mmol) 在氯苯 (15ml) 中的混合物在回流温度下加热 1 小时。真空彻底浓缩后, 将形成的 3-(4-氯苯基)-N-((4-氯苯基)磺酰基)-4-苯基-4,5-二氢-1H-吡唑-1-甲亚氨酰氯悬浮于无水二氯甲烷 (30ml) 中, 并与 1-氨基哌啶 (1.08ml, 10.0mmol) 反应。在室温下搅拌 16 小时后, 混合物用水洗两次, 真空浓缩。残余物从甲基-叔丁基醚 (MTBE) 中重结晶, 产生纯的 3-(4-氯苯基)-N'-((4-氯苯基)磺酰基)-N-(哌啶-1-基)-4-苯基-4,5-二氢-1H-吡唑-1-甲脒 (0.57g, 34% 产率)。熔点 (MP): 213-214 °C。MS ESI<sup>+</sup>: 556 (MH<sup>+</sup>)。

类似于实施例 1 的合成, 制备了总共 57 个具有式 (XI) 的化合物。列于下表 1 和目录 1 中。

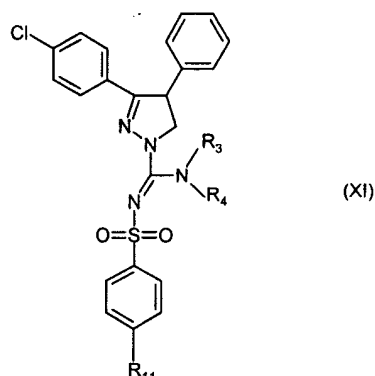


表 1

实施例	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	R <sub>11</sub>	熔点 (°C)	MS ESI <sup>+</sup> (MH <sup>+</sup> )	盐形式
2	H	哌啶-1-基	F	189-190	540	
3	H	吡咯烷-1-基	Cl	190-195	542	
4	H	吡咯烷-1-基	F		526	
5	H	氮杂萘-1-基 (azepan-1-yl)	Cl	197-199		
6	H	顺式/反式-2,6-二甲基哌啶-1-基	Cl	110-146		
7	H	2,2,2-三氟乙基氨基	Cl	149-151		
8	H	叔丁氧基	Cl	194-196	545	

9	H	2-丙氧基	Cl	142-145		
10	H	甲氧基	Cl		503	
11	H	甲氧基	F		487	
12	H	吗啉-4-基	Cl	213-216		
13	H	2-(吗啉-4-基)乙基	Cl	137-139		
14	H	2-(哌啶-1-基)乙基	Cl	168-169		
15	H	2-(吡咯烷-1-基)乙基	Cl	155-157		
16	H	2-(二甲基氨基)乙基	F			
17	CH <sub>3</sub>	2-(二甲基氨基)乙基	Cl	168-170		.HCl
18	H	2-(二甲基氨基)乙基	Cl	63-68		
19	H	2-(甲基氨基)乙基	Cl		530	.HCl
20	H	2-(乙基氨基)乙基	Cl		544	.HCl
21	H	3-(二甲基氨基)-2-甲基丙-2-基	Cl		572	
22	H	(N-甲基吡咯烷-2-基)甲基	Cl	149-159		
23	H	(N-甲基吡咯烷-3-基)甲基	Cl		570	
24	H	4-(吡咯烷-1-基)丁基	Cl	128-130	598	
25	H	3-(吗啉-4-基)丙基	Cl			
26	H	3-(二甲基氨基)丙基	Cl	221-224	558	.HCl
27	CH <sub>3</sub>	3-(二甲基氨基)丙基	F	93 (dec.)	556	.HCl
28	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	2-氨基乙基	Cl			
29	H	3-(二甲基氨基)丙基	F	105-109	542	.HCl
30	H	3-(1H-咪唑-1-基)丙基	Cl			
31	H	2-氨基氧乙基	Cl		532	
32	H	2-(二甲基氨基)乙氧基	Cl	201	560	
33	H	2-(二乙基氨基)乙氧基	Cl	210	588	
34	H	2-(甲氧基)乙基	Cl	99-102		
35	CH <sub>3</sub>	2-(乙酰基)乙基	Cl	157-158	573	
36	H	2-羟基乙基	F		501	

37	H	2-羟基乙基	Cl		517	
38	H	2-羟基-2-甲基丙基	Cl			
39	H	3-羟基丙基	Cl	129-132		
40	CH <sub>3</sub>	羟基	Cl	208-211		
41	H	甲氧基	CF <sub>3</sub>	178-180		
42	H	2-氟乙基	Cl	100-103		
43	H	2-氟乙基	CF <sub>3</sub>	132-134		

### 目录 1

44. 3-(4-氯苯基)-N-甲氧基-N'-((3-甲基苯基)磺酰基)-4-苯基-4,5-二氢-1H-吡唑-1-甲脒. MP: 151-152 °C.

45. 3-(4-氯苯基)-N-甲氧基-N'-((2-甲基苯基)磺酰基)-4-苯基-4,5-二氢-1H-吡唑-1-甲脒. MP: 145-146 °C.

46. 3-(4-氯苯基)-N-甲氧基-N'-((2,4,5-三氟苯基)磺酰基)-4-苯基-4,5-二氢-1H-吡唑-1-甲脒. MP: 160-162 °C.

47. 3-(5-氯噁吩-2-基)-N'-((4-氯苯基)磺酰基)-N-甲氧基-4-苯基-4,5-二氢-1H-吡唑-1-甲脒. MP: 180-181 °C.

48. N'-((4-氯苯基)磺酰基)-3-(4-氟苯基)-N-甲氧基-4-苯基-4,5-二氢-1H-吡唑-1-甲脒. MP: 201-203 °C.

49. 3-(4-氯苯基)-N'-((4-氯苯基)磺酰基)-N-甲氧基-4-(3-(三氟甲基)苯基)-4,5-二氢-1H-吡唑-1-甲脒. MP: 80-83 °C.

50. 3-(4-氯苯基)-N'-((4-氯苯基)磺酰基)-N-甲氧基-4-(2,6-二氟苯基)-4,5-二氢-1H-吡唑-1-甲脒. MP: 174-177 °C.

51. 3-(4-氯苯基)-N'-((4-氯苯基)磺酰基)-N-(2-氟乙基)-4-(2,6-二氟苯基)-4,5-二氢-1H-吡唑-1-甲脒. MP: 153-155 °C.

52. 3-(4-氯苯基)-N'-((4-氯苯基)磺酰基)-N-(2-氟乙基)-4-(3-氟苯基)-4,5-二氢-1H-吡唑-1-甲脒. MP: 130 °C.

53. 3-(4-氯苯基)-N-(2-氟乙基)-4-(3-氟苯基)-N'-((4-(三氟甲基)苯基)磺酰基)-4,5-二氢-1H-吡唑-1-甲脒. MP: 155 °C.

54. 3-(4-氯苯基)-N'-((4-氯苯基)磺酰基)-4-(3-氟苯基)-N-(甲氧基)-4,5-二氢-1H-吡唑-1-甲脒。无定形的。

55. 3-(4-氯苯基)-4-(3-氟苯基)-N-(甲氧基)-N'-((4-(三氟甲基)苯基)磺酰基)-4,5-二氢-1H-吡唑-1-甲脒。MP: > 260 °C.

56. 3-(4-氯苯基)-N'-((4-氯苯基)磺酰基)-4-(2-氟苯基)-N-(甲氧基)-4,5-二氢-1H-吡唑-1-甲脒。MP: 162-164 °C.

57. 3-(4-氯苯基)-4-(2-氟苯基)-N-(甲氧基)-N'-((4-(三氟甲基)苯基)磺酰基)-4,5-二氢-1H-吡唑-1-甲脒。MP: 147-149 °C.

以类似的方式制备了具有式(XII)的 29 个化合物。列于下表 2 和目录 2 中。

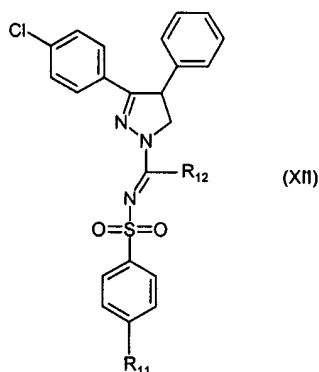


表 2

实施例	R <sub>11</sub>	R <sub>12</sub>	熔点 (°C)	MS ESI <sup>+</sup> (MH <sup>+</sup> )	盐形式
58	Cl	1,2,3,4-四氢异噻啉-2-基		589	
59	F	1,2,3,4-四氢异噻啉-2-基		573	
60	F	吡咯烷-1-基		511	
61	Cl	吗啉-4-基		543	
62	F	吗啉-4-基		527	
63	Cl	氮杂环丁烷-1-基	200-202	513	
64	F	氮杂环丁烷-1-基		497	
65	Cl	4-羟基哌啶-1-基	112-117		
66	Cl	3-羟基哌啶-1-基	218-222		



67	Cl	4-(羟基甲基)哌啶-1-基	185-188		
68	Cl	1,1-二氧硫代吗啉-4-基	120	591	
69	Cl	4-甲基哌嗪-1-基		556	
70	Cl	[1,4']-联哌啶-1'-基	260	624	
71	Cl	3,5-顺式-二甲基哌嗪-1-基			
72	F	4-甲基哌嗪-1-基		540	
73	F	3,5-顺式-二甲基哌嗪-1-基		554	
74	F	[1,4']-联哌啶-1'-基	> 280	608	
75	F	4-甲基-1,4-二氮杂革-1-基	115	554	.HCl
76	Cl	1,4-二氮杂革-1-基	84		
77	F	1,4-二氮杂革-1-基			
78	Cl	2,6-顺式-二甲基哌嗪-1-基	100 (dec.)		
79	F	4-(二甲基氨基)哌啶-1-基	211-214		
80	F	哌嗪-1-基	88-90		
81	Cl	4-(吡啶-4-基)哌嗪-1-基	224-226		
82	Cl	4-(2-二甲基氨基乙基)哌嗪-1-基			
83	Cl	4-(3-二甲基氨基丙基)哌嗪-1-基	163-165		
84	Cl	4-(3-羟基丙基)哌嗪-1-基	> 140 (dec.)		
85	Cl	2,6-顺式-二甲基-4-甲基哌嗪-1-基	75-80		

## 目录 2

86. N-[(3-(4-氯苯基)-4-(3-(三氟甲基)苯基)-4,5-二氢-1H-吡唑-1-基)(4-甲基哌嗪-1-基)亚甲基]-4-氯苯磺酰胺. MP: 97-100 °C.

以类似的方式制备出具有式(XIII)的化合物。列于表 3 或下文详述:

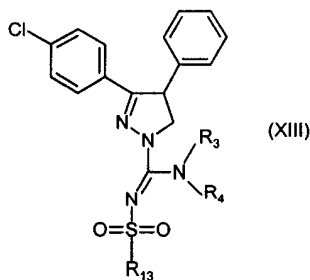


表 3

实施例	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	R <sub>13</sub>	熔点 (°C)	MS ESI <sup>+</sup> (MH <sup>+</sup> )
87	H	3-(二甲基氨基)丙基	CH <sub>3</sub>	136-138	
88	H	N-甲基哌啶-4-基	i-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>		

### 实施例 89

N-[(4-苯基-3-(吡啶-3-基)-4,5-二氢-1H-吡唑-1-基)(4-甲基哌嗪-1-基)亚甲基]-4-氟苯磺酰胺

部分 A: 将 3-吡啶基苄基酮(参见 Burger 等, J. Am. Chem. Soc. 1950, 72, 1988-1990)(30.2g, 0.153mol)溶解于甲醇(400ml)中, 并依次加入乙酸(1.5ml)、哌啶(1.5ml)和福尔马林(35ml, 37%水溶液)。所得混合物在回流温度下加热 210 分钟。令得到的混合物达到室温并真空浓缩。添加水和 2N NaOH 溶液, 接着用甲基-叔丁基醚(MTBE)萃取。有机层用水洗两次, 经硫酸钠干燥, 过滤和真空浓缩。急骤层析纯化(洗脱剂: MTBE)产生 2-苯基-1-吡啶-3-基丙烯酮(21.4g, 67%产率), 为一种油。ESI-MS(MH<sup>+</sup>)210。

部分 B: 将 2-苯基-1-吡啶-3-基丙烯酮(21.4g, 0.102mol)溶解于乙醇(150ml)中, 并添加水合肼(10.4ml)。所得混合物在回流温度下加热 3 小时。令得到的混合物达到室温并真空浓缩。添加水, 接着用二氯甲烷萃取。有机层用水洗, 经硫酸钠干燥, 过滤和真空浓缩, 形成粗的 4-苯基-3-(吡啶-3-基)-4,5-二氢-1H-吡唑(23g, 约 100%产率)。ESI-MS(MH<sup>+</sup>)224。

部分 C: 将粗的 4-苯基-3-(吡啶-3-基)-4,5-二氢-1H-吡唑(9.81g, 0.044mol)、[(4-氯苯基)磺酰基]二硫代亚氨酸碳酸二甲酯(12.99g,

0.044mol)和三乙胺(47ml)依次溶解于乙腈中。所得混合物回流加热 70 小时。令得到的混合物达到室温并真空浓缩。残余物溶解于二氯甲烷中。有机层用水洗,经硫酸钠干燥,过滤和真空浓缩。急骤层析纯化(洗脱剂: 甲醇/二氯甲烷=5/95(v/v))产生 N-((4-氯苯基)磺酰基)-4-苯基-3-(吡啶-3-基)-4,5-二氢-1H-吡啶-1-甲亚氨硫代酸甲酯(7.15g, 35%产率)。ESI-MS(MH<sup>+</sup>)471。

部分 D: 将 N-((4-氯苯基)磺酰基)-4-苯基-3-(吡啶-3-基)-4,5-二氢-1H-吡啶-1-甲亚氨硫代酸甲酯(1.50g, 0.0033mol)悬浮于甲苯(25ml)中并添加 4-甲基哌嗪(5ml)。所得混合物在 60℃加热 70 小时。令得到的黄色溶液达到室温并真空浓缩。所得残余物从 MTBE 中结晶,产生 N-[(4-苯基-3-(吡啶-3-基)-4,5-二氢-1H-吡啶-1-基)(4-甲基哌嗪-1-基)亚甲基]-4-氯苯-磺酰胺(1.39g, 83%产率)。MP: 169-170℃。

#### 实施例 90

(-)-(4S)-3-(4-氯苯基)-N'-((4-氯苯基)磺酰基)-N-甲氧基-4-苯基-4,5-二氢-1H-吡啶-1-甲脒

通过手性色谱分离外消旋的 3-(4-氯苯基)-N'-((4-氯苯基)磺酰基)-N-甲氧基-4-苯基-4,5-二氢-1H-吡啶-1-甲脒 (手性固定相: Chiralpak AD)获得(-)-(4S)-3-(4-氯苯基)-N'-((4-氯苯基)磺酰基)-N-甲氧基-4-苯基-4,5-二氢-1H-吡啶-1-甲脒 ( $[\alpha]_{D}^{25} = -165^{\circ}$ , c = 0.01, 甲醇)无定形固体。流动相由乙醇组成。