

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200780045233.1

[51] Int. Cl.

C07D 231/56 (2006.01)  
C07D 401/14 (2006.01)  
C07D 403/04 (2006.01)  
C07D 403/06 (2006.01)  
C07D 409/06 (2006.01)  
C07D 417/06 (2006.01)

[43] 公开日 2009年9月30日

[11] 公开号 CN 101547909A

[51] Int. Cl. (续)

C07D 471/04 (2006.01)  
C07D 487/04 (2006.01)  
C07D 498/04 (2006.01)  
C07D 519/00 (2006.01)  
A61K 31/437 (2006.01)  
A61K 31/416 (2006.01)  
A61P 5/44 (2006.01)  
A61P 5/46 (2006.01)

[22] 申请日 2007.11.29

[21] 申请号 200780045233.1

[30] 优先权

[32] 2006.12.6 [33] US [31] 60/868,844

[86] 国际申请 PCT/US2007/085831 2007.11.29

[87] 国际公布 WO2008/070507 英 2008.6.12

[85] 进入国家阶段日期 2009.6.8

[71] 申请人 贝林格尔·英格海姆国际有限公司  
地址 德国英格海姆

[72] 发明人 丹尼尔·库兹米克 达伦·迪萨尔沃  
霍塞恩·拉扎维 迈克尔·J·伯克

[74] 专利代理机构 北京市柳沈律师事务所  
代理人 邹宗亮

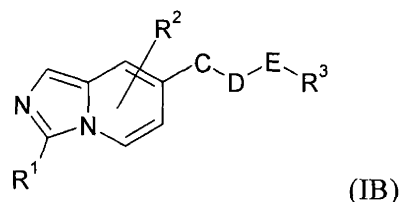
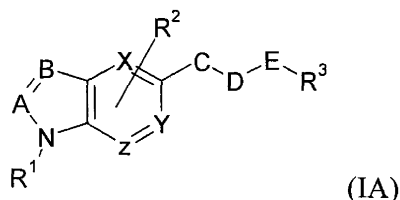
权利要求书 42 页 说明书 175 页

[54] 发明名称

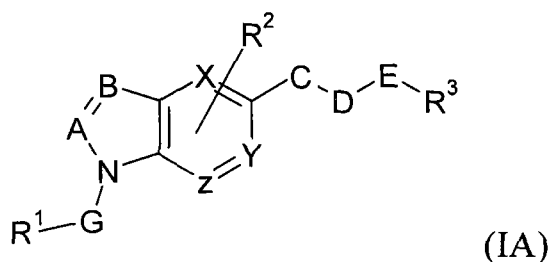
糖皮质激素模拟物、其制备方法、药物组合物及其用途

[57] 摘要

式 (IA) 与式 (IB) 化合物或其互变异构体、前药、溶剂合物或盐, 其中  $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、A、B、C、D、E、G、X、Y 和 Z 均如本文中所定义; 含有这些化合物的药物组合物; 在患者中使用这些化合物调节糖皮质激素受体功能的方法; 及治疗由糖皮质激素受体功能所介导的或特征为炎性、过敏性或增生性过程的疾病状态或症状的方法。



1. 式(IA)的化合物, 或其互变异构体、前药、溶剂合物或盐



式中:

- $R^1$  为氢、芳基、杂芳基、 $C_3$ - $C_7$  烷基, 或  $C_3$ - $C_7$  环烷基, 其各自任选独立地被 1~3 个选自下列的取代基所取代:  $C_1$ - $C_3$  烷基、羟基、卤素、氧代基团、甲氧基、氮原子任选独立地被甲基单取代或二取代的氨基, 或硫原子任选被氧化成亚砷或砷的甲硫基;
- $G$  为化学键或  $-C(O)-$ 、 $-C(O)CH_2-$ 、 $-CO_2-$ 、 $-CO_2CH_2-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-SO_2CH_2-$ 、或  $-C(O)N(R^7)-$ , 其中  $R^7$  为氢或甲基;
- $R^2$  为氢或卤素;
- $X$ 、 $Y$  和  $Z$  各自独立地为  $C$  或  $N$ ;
- $A$  和  $B$  各自独立地为  $C$  或  $N$ , 其各自任选并独立地被甲基、氢、羟基或氰基所取代;
- $C$  为化学键或  $-NR^4-$ , 其中  $R^4$  为氢或  $C_1$ - $C_5$  烷基;
- $E$  为化学键、 $-CH_2-$ 、或  $-NR^4CH_2-$ 、或  $-NR^4SO_2-$ , 其中  $R^4$  为氢或  $C_1$ - $C_5$  烷基;
- $D$  为  $-CR^5R^6-$ , 其中  $R^5$  为三氟甲基, 且  $R^6$  为羟基或氢; 及
- $R^3$  为  $C_1$ - $C_6$  烷基、环烷基、环烯基、芳基、杂芳基, 或杂环基, 其各自任选独立地被 1~3 个取代基所取代, 且各取代基通过化学键或  $C_1$ - $C_6$  烷基与  $R^3$  相连,

其中  $R^3$  的各取代基独立地为芳基、杂芳基、杂环基、 $C_1$ - $C_5$  烷基、 $C_1$ - $C_5$  链烯基、环烷基、环烯基、酰基、烷氧基羰基、 $C_1$ - $C_5$  烷酰基氧基、 $C_1$ - $C_5$  烷酰基、芳酰基、 $C_1$ - $C_5$  烷酰基氨基、烷基氨基羰基、二烷基氨基羰基、氨基羰基氧基、 $C_1$ - $C_5$  烷基氨基羰基氧基、 $C_1$ - $C_5$  二烷基氨基

羰基氧基、C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> 烷酰基氨基、C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> 烷氧基羰基氨基、C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> 烷基磺酰基氨基、氨基磺酰基、C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> 烷基氨基磺酰基、C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> 二烷基氨基磺酰基、C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> 烷氧基、芳氧基、芳硫基、卤素、羟基、氧代基团、氰基、三氟甲基、硝基、羧基、氨基羰基、氮原子任选独立地被 C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> 烷基单取代或二取代的氨基，或硫原子任选被氧化成亚砷或砷的 C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> 烷硫基，

其中 R<sup>3</sup> 的各取代基任选独立地被 1~3 个选自下列的取代基所取代：芳基、杂芳基、杂环基、酰基、C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> 烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> 烷酰基氧基、C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> 烷酰基、C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> 烷酰基氨基、烷基氨基羰基、二烷基氨基羰基、C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> 烷基磺酰基氨基、氨基磺酰基、C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> 烷基氨基磺酰基、C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> 二烷基氨基磺酰基、C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> 烷氧基、C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> 环烷基、芳氧基、卤素、羟基、氧代基团、氰基、三氟甲基、硝基、氨基羰基、氮原子任选独立地被 C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> 烷基单取代或二取代的氨基，或硫原子任选被氧化成亚砷或砷的 C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> 烷硫基。

2. 根据权利要求 1 的式(IA)化合物，或其互变异构体、前药、溶剂合物或盐，其中：

R<sup>1</sup> 为芳基、杂芳基、C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> 烷基，或 C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> 环烷基，其各自任选独立地被 1~3 个选自下列的取代基所取代：C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 烷基、羟基、卤素、氧代基团、甲氧基、氮原子任选独立地被甲基单取代或二取代的氨基，或硫原子任选被氧化成亚砷或砷的甲硫基；

G 为化学键；

R<sup>2</sup> 为氢或卤素；

X、Y 和 Z 各自独立地为 C 或 N；

A 和 B 各自独立地为 CH 或 N；

C 为 -NR<sup>4</sup>-，其中 R<sup>4</sup> 为氢或烷基；

E 为化学键或 -CH<sub>2</sub>-；

D 为 -CR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>-，其中 R<sup>5</sup> 为三氟甲基，且 R<sup>6</sup> 为氢；及

R<sup>3</sup> 为 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基、环烷基、环烯基、芳基、杂芳基，或杂环基，其各自任选独立地被 1~3 个取代基所取代，且各取代基通过化学键或 C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 烷基与 R<sup>3</sup> 相连，

其中 R<sup>3</sup> 的各取代基独立地为芳基、杂芳基、杂环基、C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> 烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>

链烯基、环烷基、环烯基、酰基、烷氧基羰基、C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> 烷酰基氧基、C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> 烷酰基、芳酰基、C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> 烷酰基氨基、烷基氨基羰基、二烷基氨基羰基、氨基羰基氧基、C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> 烷基氨基羰基氧基、C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> 二烷基氨基羰基氧基、C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> 烷酰基氨基、C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> 烷氧基羰基氨基、C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> 烷基磺酰基氨基、氨基磺酰基、C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> 烷基氨基磺酰基、C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> 二烷基氨基磺酰基、C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> 烷氧基、芳氧基、芳硫基、卤素、羟基、氧代基团、氰基、三氟甲基、硝基、羧基、氨基羰基、氮原子任选独立地被 C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> 烷基单取代或二取代的氨基，或硫原子任选被氧化成亚砷或砷的 C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> 烷硫基，

其中 R<sup>3</sup> 的各取代基任选独立地被 1~3 个选自下列的取代基所取代：芳基、杂芳基、杂环基、酰基、C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> 烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> 烷酰基氧基、C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> 烷酰基、C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> 烷酰基氨基、烷基氨基羰基、二烷基氨基羰基、C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> 烷基磺酰基氨基、氨基磺酰基、C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> 烷基氨基磺酰基、C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> 二烷基氨基磺酰基、C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> 烷氧基、C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> 环烷基、芳氧基、卤素、羟基、氧代基团、氰基、三氟甲基、硝基、氨基羰基、氮原子任选独立地被 C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> 烷基单取代或二取代的氨基，或硫原子任选被氧化成亚砷或砷的 C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> 烷硫基。

3. 根据权利要求 1 的式(IA)化合物，或其互变异构体、前药、溶剂合物或盐，其中：

R<sup>1</sup> 为芳基或杂芳基，其任选独立地被 1~3 个选自羟基、卤素或氧代基团的取代基所取代；

G 为化学键；

R<sup>2</sup> 为氢；

X、Y 和 Z 各自独立地为 C 或 N；

A 和 B 各自独立地为 CH 或 N；

C 为化学键；

E 为 -NR<sup>4</sup>-、-NR<sup>4</sup>CH<sub>2</sub>-，或 -NR<sup>4</sup>SO<sub>2</sub>-，其中 R<sup>4</sup> 为氢；

D 为 -CR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>-，其中 R<sup>5</sup> 为三氟甲基，且 R<sup>6</sup> 为氢；及

R<sup>3</sup> 为 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基、环烷基、环烯基、芳基、杂芳基、杂环基，其各自任选独立地被 1~3 个取代基所取代，且各取代基通过化学键或 C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 烷基与 R<sup>3</sup> 相连，

其中  $R^3$  的各取代基独立地为芳基、杂芳基、杂环基、 $C_1-C_5$  烷基、 $C_1-C_5$  链烯基、环烷基、环烯基、酰基、烷氧基羰基、 $C_1-C_5$  烷酰基氧基、 $C_1-C_5$  烷酰基、芳酰基、 $C_1-C_5$  烷酰基氨基、烷基氨基羰基、二烷基氨基羰基、氨基羰基氧基、 $C_1-C_5$  烷基氨基羰基氧基、 $C_1-C_5$  二烷基氨基羰基氧基、 $C_1-C_5$  烷酰基氨基、 $C_1-C_5$  烷氧基羰基氨基、 $C_1-C_5$  烷基磺酰基氨基、氨基磺酰基、 $C_1-C_5$  烷基氨基磺酰基、 $C_1-C_5$  二烷基氨基磺酰基、 $C_1-C_5$  烷氧基、芳氧基、芳硫基、卤素、羟基、氧代基团、氰基、三氟甲基、硝基、羧基、氨基羰基、氮原子任选独立地被  $C_1-C_5$  烷基单取代或二取代的氨基，或硫原子任选被氧化成亚砷或砷的  $C_1-C_5$  烷硫基，

其中  $R^3$  的各取代基任选独立地被 1~3 个选自下列的取代基所取代：  
芳基、杂芳基、杂环基、酰基、 $C_1-C_5$  烷基、 $C_1-C_5$  烷酰基氧基、 $C_1-C_5$  烷酰基、 $C_1-C_5$  烷酰基氨基、烷基氨基羰基、二烷基氨基羰基、 $C_1-C_5$  烷基磺酰基氨基、氨基磺酰基、 $C_1-C_5$  烷基氨基磺酰基、 $C_1-C_5$  二烷基氨基磺酰基、 $C_1-C_5$  烷氧基、 $C_1-C_5$  环烷基、芳氧基、卤素、羟基、氧代基团、氰基、三氟甲基、硝基、氨基羰基、氮原子任选独立地被  $C_1-C_5$  烷基单取代或二取代的氨基，或硫原子任选被氧化成亚砷或砷的  $C_1-C_5$  烷硫基。

4. 根据权利要求 1 的式(IA)化合物，或其互变异构体、前药、溶剂合物或盐，其中：

$R^1$  为芳基或杂芳基，其任选独立地被 1~3 个选自羟基、卤素或氧代基团的取代基所取代；

G 为化学键；

$R^2$  为氢；

A 和 B 各自独立地为 CH 或 N；

C 为化学键；

D 为  $-CR^5R^6-$ ，其中  $R^5$  为三氟甲基，且  $R^6$  为羟基；

E 为化学键；

X、Y 和 Z 各自独立地为 C 或 N；及

$R^3$  为苯基、萘基、吡啶基、喹啉、异喹啉、吲哚、氮杂吲哚、二氮杂吲哚、吲唑、苯并噻吩、苯并咪唑、吡咯基、吡唑基、噻唑基、2,3-二氢-1,4-

苯并二氧杂环己二烯、1,3-苯并二氧杂环戊烯、3,4-二氢-2*H*-1,4-苯并噁嗪、1,2,3,4-四氢异喹啉、*N*-乙基-*N'*-甲基苯-1,2-二胺，或1,2,3,4-四氢喹啉，其各自任选独立地被1~3个取代基所取代，且各取代基通过化学键或C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>烷基与R<sup>3</sup>相连，

其中R<sup>3</sup>的各取代基独立地为杂环基、C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>链烯基、羧基、酰基、C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>烷氧基、卤素、羟基、氧代基团、氰基、三氟甲基、氨基羰基、烷基氨基羰基、二烷基氨基羰基、氮原子任选独立地被C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>烷基单取代或二取代的氨基，或硫原子任选被氧化成亚砷或砷的C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>烷硫基，

其中R<sup>3</sup>的各取代基任选独立地被1~3个选自下列的取代基所取代：C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>烷基、卤素、羟基、氧代基团、氰基、三氟甲基、氨基羰基、氮原子任选独立地被C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>烷基单取代或二取代的氨基，或硫原子任选被氧化成亚砷或砷的C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>烷硫基。

5. 根据权利要求1的式(IA)化合物，或其互变异构体、前药、溶剂合物或盐，其中：

R<sup>1</sup> 为芳基、杂芳基、C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>烷基，或C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>环烷基，其任选独立地被1~3个选自羟基、卤素或氧代基团的取代基所取代；

G 为-CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-或-C(O)N(R<sup>7</sup>)-，其中R<sup>7</sup>为氢；

R<sup>2</sup> 为氢；

A和B各自独立地为CH或N；

C 为化学键；

D 为-CR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>-，其中R<sup>5</sup>为三氟甲基，且R<sup>6</sup>为羟基；

E 为化学键；

X、Y和Z各自独立地为C或N；及

R<sup>3</sup> 为苯基、萘基、吡啶基、喹啉、异喹啉、吲哚、氮杂吲哚、二氮杂吲哚、吲唑、苯并噻吩、苯并咪喃、吡咯基、吡唑基、噻唑基、2,3-二氢-1,4-苯并二氧杂环己二烯、1,3-苯并二氧杂环戊烯、3,4-二氢-2*H*-1,4-苯并噁嗪、1,2,3,4-四氢异喹啉、*N*-乙基-*N'*-甲基苯-1,2-二胺，或1,2,3,4-四氢喹啉，其各自任选独立地被1~3个取代基所取代，且各取代基通过化学键或C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>烷基与R<sup>3</sup>相连，

其中R<sup>3</sup>的各取代基独立地为杂环基、C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>链烯基、羧

基、酰基、C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>烷基氧基、卤素、羟基、氧代基团、氰基、三氟甲基、氨基羰基、烷基氨基羰基、二烷基氨基羰基、氮原子任选独立地被C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>烷基单取代或二取代的氨基，或硫原子任选被氧化成亚砷或砷的C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>烷硫基，

其中R<sup>3</sup>的各取代基任选独立地被1~3个选自下列的取代基所取代：C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>烷基、卤素、羟基、氧代基团、氰基、三氟甲基、氨基羰基、氮原子任选独立地被C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>烷基单取代或二取代的氨基，或硫原子任选被氧化成亚砷或砷的C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>烷硫基。

6. 选自下列的化合物：

(3-{2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡唑-5-基]-1-羟基乙基}吡咯并[2,3-*b*]吡啶-1-基)乙腈；

2,2,2-三氟-1-(1-苯基-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啶-5-基)-1-(1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-3-基)乙醇；

1-(4-氯-1-苯基-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啶-5-基)-2,2,2-三氟-1-(1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-3-基)乙醇；

2-(7-氯-3-{2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡唑-5-基]-1-羟基乙基}吡咯并[2,3-*c*]吡啶-1-基)乙酰胺；

*N*-[2-(3-{2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡唑-5-基]-1-羟基乙基}吡咯并[2,3-*b*]吡啶-1-基)乙酰基]甲磺酰胺；

1-(7-氯-1*H*-吡咯并[2,3-*c*]吡啶-3-基)-2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡唑-5-基]乙醇；

2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡唑-5-基]-1-(7-氧基-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-3-基)乙醇；

2,2,2-三氟-1-(1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-3-基)-1-(1-*p*-甲苯基-1*H*-吡唑-5-基)乙醇；

2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡唑-5-基]-1-(1*H*-吡咯并[3,2-*b*]吡啶-3-基)乙醇；

2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡唑-5-基]-1-(1*H*-吡咯并[2,3-*c*]吡啶-3-基)乙醇；

2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡唑-5-基]-1-(1*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-3-基)乙醇；

3-{2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡啶-5-基]-1-羟基乙基}吡咯并[2,3-*b*]吡啶-1-磺酸二甲基酰胺;

2-(3-{2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡啶-5-基]-1-羟基乙基}吡咯并[2,3-*b*]吡啶-1-基)乙酰胺;

2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡啶-5-基]-1-(1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-3-基)乙醇;

2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡啶-5-基]-1-(1*H*-吡啶-3-基)乙醇;

苯基-{2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡啶-5-基]乙基}胺;

(1*H*-吡啶-5-基)-{2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡啶-5-基]乙基}胺;

(1*H*-吡啶-6-基)-{2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡啶-5-基]乙基}胺;

(1*H*-吡啶-7-基)-{2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡啶-5-基]乙基}胺;

(1*H*-吡啶-4-基)-{2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡啶-5-基]乙基}胺;

[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡啶-5-基]-(2,2,2-三氟-1-苯基乙基)胺;

(1-苄基-2,2,2-三氟乙基)-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡啶-5-基]胺;

苄基-{2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡啶-5-基]乙基}胺;

(2-硝基苯基)-{2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡啶-5-基]乙基}胺;

*N*-{2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡啶-5-基]乙基}苯-1,2-二胺;

2-氨基-4,6-二氯-*N*-{2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡啶-5-基]乙基}苯磺酰胺;

2-(7-{2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡啶-5-基]乙基氨基}吡啶-1-基)乙酰胺;

3-甲基-*N*<sup>2</sup>-{2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡啶-5-基]乙基}苯-1,2-二胺;

2-{3-[2,2,2-三氟-1-羟基-1-(1-甲氧基甲基)-1*H*-吡啶-5-基]乙基}吡啶-1-基}乙酰胺;

2-{3-[2,2,2-三氟-1-羟基-1-(1*H*-吡啶-5-基)乙基]吡啶-1-基}乙酰胺;

2,2,2-三氟-1-(1-甲基-1*H*-吡啶-3-基)-1-(1-吡啶-3-基-1*H*-吡啶-5-基)乙醇;

2,2,2-三氟-1-(1-甲基-1*H*-吡啶-3-基)-1-(1-吡啶-4-基-1*H*-吡啶-5-基)乙醇;

2,2,2-三氟-1-(1-甲基-1*H*-吡啶-3-基)-1-(1-噻啶-5-基-1*H*-吡啶-5-基)乙醇;

2,2,2-三氟-1-(1-甲基-1*H*-吡啶-3-基)-1-(1-噻吩-3-基-1*H*-吡啶-5-基)乙醇;

2,2,2-三氟-1-(1*H*-吡啶-3-基)-1-(1-吡啶-3-基-1*H*-吡啶-5-基)乙醇;

2-{3-[2,2,2-三氟-1-羟基-1-(1-吡啶-3-基-1*H*-吡啶-5-基)乙基]吡啶-1-基}



乙酰胺;

2,2,2-三氟-1-(1-甲基-1*H*-吡啶-3-基)-1-[1-(6-甲基吡啶-3-基)-1*H*-吡啶-5-基]乙醇;

2,2,2-三氟-1-(1-甲基-1*H*-吡啶-3-基)-1-[1-(5-甲基噁吩-2-基)-1*H*-吡啶-5-基]乙醇;

2,2,2-三氟-1-[1-(1-甲基-1*H*-咪唑-4-基)-1*H*-吡啶-5-基]-1-(1-甲基-1*H*-吡啶-3-基)乙醇;

2,2,2-三氟-1-(1-甲基-1*H*-吡啶-3-基)-1-(1-吡啶-2-基-1*H*-吡啶-5-基)乙醇;

2,2,2-三氟-1-(1-甲基-1*H*-吡啶-3-基)-1-[1-(1-甲基-1*H*-吡啶-4-基)-1*H*-吡啶-5-基]乙醇;

2,2,2-三氟-1-[1-(6-氟吡啶-3-基)-1*H*-吡啶-5-基]-1-(1-甲基-1*H*-吡啶-3-基)乙醇;

(*R*)-1-(3-{2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡啶-5-基]-1-羟基乙基}吡啶-1-基)丙烷-2-醇;

(*S*)-1-(3-{2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡啶-5-基]-1-羟基乙基}吡啶-1-基)丙烷-2-醇;

1-(5-氯-1,1-二氧代-1*H*-1 $\lambda^6$ -噁吩-2-基)-2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡啶-5-基]乙醇;

2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡啶-5-基]-1-(5-甲基噁吩-2-基)乙醇;

2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡啶-5-基]-1-[1-(四氢呋喃-2-基甲基)-1*H*-吡啶-3-基]乙醇;

2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡啶-5-基]-1-[1-(2-吗啉-4-基乙基)-1*H*-吡啶-3-基]乙醇;

(3-{2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡啶-5-基]-1-羟基乙基}吡啶-1-基)乙酸;

1-(1-烯丙基-5-羟基甲基-1*H*-吡咯-3-基)-2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡啶-5-基]乙醇;

1-(5-1,3-二氧杂环戊烷-2-基噁吩-2-基)-2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡啶-5-基]乙醇;

(3-{2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡啶-5-基]-1-羟基乙基}吡啶-1-基)乙酸乙基酯;

- 1-(5-氯噻吩-2-基)-2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡唑-5-基]乙醇;
- 2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡唑-5-基]-1-{1-[3-(4-羟基甲基哌啶-1-基)丙基]-1*H*-吡唑-3-基}乙醇;
- 1-{1-[3-((*S*)-3-二甲基氨基吡咯烷-1-基)丙基]-1*H*-吡唑-3-基}-2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡唑-5-基]乙醇;
- 1-{1-[3-((*R*)-3-二甲基氨基吡咯烷-1-基)丙基]-1*H*-吡唑-3-基}-2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡唑-5-基]乙醇;
- 2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡唑-5-基]-1-[1-(3-吡咯烷-1-基丙基)-1*H*-吡唑-3-基]乙醇;
- 2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡唑-5-基]-1-{1-[3-(4-甲基哌嗪-1-基)丙基]-1*H*-吡唑-3-基}乙醇;
- 2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡唑-5-基]-1-[1-(3-甲基氨基丙基)-1*H*-吡唑-3-基]乙醇;
- 2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡唑-5-基]-1-[1-(3-吗啉-4-基丙基)-1*H*-吡唑-3-基]乙醇;
- 1-[1-(3-二甲基氨基丙基)-1*H*-吡唑-3-基]-2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡唑-5-基]乙醇;
- 3-(6-(2*H*-吡唑-3-基)-3-{2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡唑-5-基]-1-羟基乙基}吡唑-1-基)丙烷-1,2-二醇;
- 1-[1-烯丙基-6-(2*H*-吡唑-3-基)-1*H*-吡唑-3-基]-2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡唑-5-基]乙醇;
- 1-(6-溴-1-丁-3-烯基-1*H*-吡唑-3-基)-2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡唑-5-基]乙醇;
- 1-(1-苯磺酰基-1*H*-吡唑-3-基)-2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡唑-5-基]乙醇;
- 2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡唑-5-基]-1-[1-(丙烷-2-磺酰基)-1*H*-吡唑-3-基]乙醇;
- 3-(3-{2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡唑-5-基]-1-羟基乙基}吡唑-1-基)丙酰胺;
- N*-甲基-3-(3-{2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡唑-5-基]-1-羟基乙基}吡唑-1-基)丙酰胺;

3-(6-吡咯烷-1-基-3-{2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡唑-5-基]-1-羟基乙基}吡唑-1-基)丙烷-1,2-二醇;

2-(6-溴-3-{2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡唑-5-基]-1-羟基乙基}吡唑-1-基)-*N*-甲基乙酰胺;

4-(3-{2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡唑-5-基]-1-羟基乙基}吡唑-1-基)-丁烷-1,2-二醇;

1-(1-丁-3-烯基-1*H*-吡唑-3-基)-2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡唑-5-基]乙醇;

1-(1-烯丙基-6-吡咯烷-1-基-1*H*-吡唑-3-基)-2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡唑-5-基]乙醇;

1-(1-烯丙基-6-溴-1*H*-吡唑-3-基)-2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡唑-5-基]乙醇;

3-(6-溴-3-{2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡唑-5-基]-1-羟基乙基}吡唑-1-基)丙烷-1,2-二醇;

2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡唑-5-基]-1-[1-(4-甲氧基苄基)-6-乙烯基-1*H*-吡唑-3-基]乙醇;

2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡唑-5-基]-1-[1-(4-甲氧基苄基)-6-吡咯烷-1-基-1*H*-吡唑-3-基]乙醇;

1-[4-氯-5-(2-羟基乙基)-5*H*-吡咯并[3,2-*d*]嘧啶-7-基]-2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡唑-5-基]乙醇;

3-(4-氯-7-{2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡唑-5-基]-1-羟基乙基}吡咯并[3,2-*d*]嘧啶-5-基)丙烷-1,2-二醇;

5-烯丙基-7-{2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡唑-5-基]-1-羟基乙基}-3,5-二氢吡咯并[3,2-*d*]嘧啶-4-酮;

5-烯丙基-7-{2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡唑-5-基]-1-羟基乙基}-3,5-二氢吡咯并[3,2-*d*]嘧啶-4-酮;

7-{2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡唑-5-基]-1-羟基乙基}-3,5-二氢吡咯并[3,2-*d*]嘧啶-4-酮;

1-(4-氯-5*H*-吡咯并[3,2-*d*]嘧啶-7-基)-2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡唑-5-基]乙醇;

2-(3-甲基-4-氧代-7-{2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡唑-5-基]-1-羟基乙

基}-3,4-二氢吡咯并[3,2-*d*]嘧啶-5-基)乙酰胺;

5-(2,3-二羟基丙基)-3-甲基-7-{2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡啶-5-基]-1-羟基乙基}-3,5-二氢吡咯并[3,2-*d*]嘧啶-4-酮;

5-烯丙基-3-甲基-7-{2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡啶-5-基]-1-羟基乙基}-3,5-二氢吡咯并[3,2-*d*]嘧啶-4-酮;

1-甲基氨基甲酰基甲基-4-{2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡啶-5-基]-1-羟基乙基}-1*H*-吡咯-2-羧酸二甲基酰胺;

1-(2,3-二羟基丙基)-4-{2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡啶-5-基]-1-羟基乙基}-1*H*-吡咯-2-羧酸二甲基酰胺;

1-烯丙基-4-{2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡啶-5-基]-1-羟基乙基}-1*H*-吡咯-2-羧酸甲基酰胺;

1-烯丙基-4-{2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡啶-5-基]-1-羟基乙基}-1*H*-吡咯-2-羧酸(氨基甲酰基甲基)酰胺;

1-烯丙基-4-{2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡啶-5-基]-1-羟基乙基}-1*H*-吡咯-2-羧酸(氰基甲基)酰胺;

1-烯丙基-4-{2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡啶-5-基]-1-羟基乙基}-1*H*-吡咯-2-羧酸酰胺;

2-(2-氰基-4-{2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡啶-5-基]-1-羟基乙基}吡咯-1-基)乙酰胺;

2-(2-氰基-4-{2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡啶-5-基]-1-羟基乙基}吡咯-1-基)-*N*-甲基乙酰胺;

1-烯丙基-4-{2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡啶-5-基]-1-羟基乙基}-1*H*-吡咯-2-羧酸二甲基酰胺;

1-烯丙基-4-{2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡啶-5-基]-1-羟基乙基}-1*H*-吡咯-2-羧酸;

1-(2,3-二羟基丙基)-4-{2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡啶-5-基]-1-羟基乙基}-1*H*-吡咯-2-羧酸乙基酯;

3-羟基甲基-7-{2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡啶-5-基]-1-羟基乙基}-3,4-二氢吡咯并[2,1-*c*][1,4]噁嗪-1-酮;

1-烯丙基-4-{2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡啶-5-基]-1-羟基乙基}-1*H*-吡咯-2-羧酸乙基酯;

4-{2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡啶-5-基]-1-羟基乙基}-1*H*-吡咯-2-甲腈;

1-(2,3-二羟基丙基)-4-{2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡啶-5-基]-1-羟基乙基}-1*H*-吡咯-2-甲腈;

1-烯丙基-4-{2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡啶-5-基]-1-羟基乙基}-1*H*-吡咯-2-甲腈;

(1-(2,3-二羟基丙基)-4-{2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡啶-5-基]-1-羟基乙基}-1*H*-吡咯-2-基)吗啉-4-基甲酮;

(1-烯丙基-4-{2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡啶-5-基]-1-羟基乙基}-1*H*-吡咯-2-基)-吗啉-4-基甲酮;

2-(6-甲基-7-氧代-3-{2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡啶-5-基]-1-羟基乙基}-6,7-二氢吡咯并[2,3-*c*]吡啶-1-基)乙酰胺;

3-(7-甲氧基-3-{2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡啶-5-基]-1-羟基乙基}吡咯并[2,3-*c*]吡啶-1-基)丙烷-1,2-二醇;

2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡啶-5-基]-1-(7-甲氧基-1*H*-吡咯并[2,3-*c*]吡啶-3-基)乙醇;

4-溴-1-(2,3-二羟基丙基)-5-{2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡啶-5-基]-1-羟基乙基}-1*H*-吡啶-3-甲腈;

1-烯丙基-6-甲基-3-{2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡啶-5-基]-1-羟基乙基}-1,6-二氢吡咯并[2,3-*c*]吡啶-7-酮;

4-{2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡啶-5-基]-1-羟基乙基}-1*H*-吡啶-3-甲腈;

1-(2,3-二羟基丙基)-4-{2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡啶-5-基]-1-羟基乙基}-1*H*-吡啶-3-甲腈;

2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡啶-5-基]-1-(2-羟基甲基噻唑-5-基)乙醇;

2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡啶-5-基]-1-(2-羟基甲基噻唑-4-基)乙醇;

1-烯丙基-4-溴-5-{2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡啶-5-基]-1-羟基乙基}-1*H*-吡啶-3-甲腈;

1-烯丙基-4-{2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡啶-5-基]-1-羟基乙基}-1*H*-

吡唑-3-甲腈;

2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡唑-5-基]-1-(2-吗啉-4-基-噻唑-4-基)乙醇;

2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡唑-5-基]-1-噻唑-5-基乙醇;

*N*-(5-{2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡唑-5-基]-1-羟基乙基}噻唑-2-基)乙酰胺;

1-(2-氨基噻唑-5-基)-2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡唑-5-基]乙醇;

2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡唑-5-基]-1-(2-吗啉-4-基噻唑-5-基)乙醇;

3-(3-{2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-苯并三唑-5-基]-1-羟基乙基}吡啶-1-基)丙烷-1,2-二醇;

1-[1-(2,2-二甲基-1,3-二氧杂环戊烷-4-基甲基)-1*H*-吡啶-3-基]-2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-苯并三唑-5-基]乙醇;

2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-苯并三唑-5-基]-1-(1-甲基-1*H*-吡啶-3-基)乙醇;

2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-2-甲基-1*H*-苯并咪唑-5-基]-1-(1-甲基-1*H*-吡啶-3-基)乙醇;

1-(4-氟苯基)-3-甲基-5-[2,2,2-三氟-1-羟基-1-(1-甲基-1*H*-吡啶-3-基)乙基]-1,3-二氢苯并咪唑-2-酮;

(3-甲基-2-氧代-5-{2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡唑-5-基]-1-羟基乙基}-2*H*-吡啶-1-基)乙酰胺;

1,3-二甲基-5-{2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡唑-5-基]-1-羟基乙基}-1*H*-吡啶-2-酮;

(2-氧代-5-{2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡唑-5-基]-1-羟基乙基}-2*H*-吡啶-1-基)乙酰胺;

3-甲基-5-{2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡唑-5-基]-1-羟基乙基}-1*H*-吡啶-2-酮;

5-{2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡唑-5-基]-1-羟基乙基}-1*H*-吡啶-2-酮;

2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡唑-5-基]-1-(6-甲氧基吡啶-3-基)乙醇;

5-[1-(1-烯丙基-1*H*-吡啶-3-基)-2,2,2-三氟-1-羟基乙基]吡唑-1-羧酸乙基

酰胺;

5-[1-(1-烯丙基-1*H*-吡啶-3-基)-2,2,2-三氟-1-羟基乙基]吡啶-1-羧酸(1-乙基丙基)酰胺;

5-[1-(1-烯丙基-1*H*-吡啶-3-基)-2,2,2-三氟-1-羟基乙基]吡啶-1-羧酸(1,2-二甲基丙基)酰胺;

5-[1-(1-烯丙基-1*H*-吡啶-3-基)-2,2,2-三氟-1-羟基乙基]吡啶-1-羧酸(1,1-二甲基乙基)酰胺;

5-[1-(1-烯丙基-1*H*-吡啶-3-基)-2,2,2-三氟-1-羟基乙基]吡啶-1-羧酸(1-甲基丙基)酰胺;

5-[1-(1-烯丙基-1*H*-吡啶-3-基)-2,2,2-三氟-1-羟基乙基]吡啶-1-羧酸丙基酰胺;

5-[1-(1-烯丙基-1*H*-吡啶-3-基)-2,2,2-三氟-1-羟基乙基]吡啶-1-羧酸(1-甲基乙基)酰胺;

5-[1-(1-甲基-1*H*-吡啶-3-基)-2,2,2-三氟-1-羟基乙基]吡啶-1-羧酸环丁基酯;

环戊基-{5-[2,2,2-三氟-1-羟基-1-(1-甲基-1*H*-吡啶-3-基)乙基]吡啶-1-基}甲酮;

环丁基-{5-[2,2,2-三氟-1-羟基-1-(1-甲基-1*H*-吡啶-3-基)乙基]吡啶-1-基}甲酮;

环丙基-{5-[2,2,2-三氟-1-羟基-1-(1-甲基-1*H*-吡啶-3-基)乙基]吡啶-1-基}甲酮;

5-[2,2,2-三氟-1-羟基-1-(1-甲基-1*H*-吡啶-3-基)乙基]吡啶-1-羧酸(环戊基)(甲基)酰胺;

5-[2,2,2-三氟-1-羟基-1-(1-甲基-1*H*-吡啶-3-基)乙基]吡啶-1-羧酸异丙基甲基酰胺;

5-[2,2,2-三氟-1-羟基-1-(1-甲基-1*H*-吡啶-3-基)乙基]吡啶-1-羧酸环丙基酰胺;

5-[2,2,2-三氟-1-羟基-1-(1-甲基-1*H*-吡啶-3-基)乙基]吡啶-1-羧酸环戊基酰胺;

5-[2,2,2-三氟-1-羟基-1-(1-甲基-1*H*-吡啶-3-基)乙基]吡啶-1-羧酸(环丙基甲基)酰胺;

5-[2,2,2-三氟-1-羟基-1-(1-甲基-1*H*-吡啶-3-基)乙基]吡啶-1-羧酸异丙基酰胺;

5-[1-(1-甲基-1*H*-吡啶-3-基)-2,2,2-三氟-1-羟基乙基]吡啶-1-羧酸环戊基酯;

5-[1-(1-甲基-1*H*-吡啶-3-基)-2,2,2-三氟-1-羟基乙基]吡啶-1-羧酸乙基酯;

5-[1-(1-甲基-1*H*-吡啶-3-基)-2,2,2-三氟-1-羟基乙基]吡啶-1-羧酸环丙基甲基酯;

5-[2,2,2-三氟-1-羟基-1-(1-甲基-1*H*-吡啶-3-基)乙基]吡啶-1-羧酸苯基酯;

5-[1-(1-甲基-1*H*-吡啶-3-基)-2,2,2-三氟-1-羟基乙基]吡啶-1-羧酸异丙基酯;

2,2,2-三氟-1-(1-甲基-1*H*-吡啶-3-基)-1-(1-苯基甲磺酰基-1*H*-吡啶-5-基)乙醇;

2-苯基-1-{5-[2,2,2-三氟-1-羟基-1-(1-甲基-1*H*-吡啶-3-基)乙基]吡啶-1-基}乙酮;

2-噻吩-2-基-1-{5-[2,2,2-三氟-1-羟基-1-(1-甲基-1*H*-吡啶-3-基)乙基]吡啶-1-基}乙酮;

苯基-{5-[2,2,2-三氟-1-羟基-1-(1-甲基-1*H*-吡啶-3-基)乙基]吡啶-1-基}-甲酮;

3-甲基-1-{5-[2,2,2-三氟-1-羟基-1-(1-甲基-1*H*-吡啶-3-基)乙基]吡啶-1-基}丁烷-1-酮;

1-(1-苯磺酰基-1*H*-吡啶-5-基)-2,2,2-三氟-1-(1-甲基-1*H*-吡啶-3-基)乙醇;

2,2,2-三氟-1-(1-甲基-1*H*-吡啶-3-基)-1-[1-(丙烷-2-磺酰基)-1*H*-吡啶-5-基]乙醇;

2,2,2-三氟-1-(1-甲磺酰基-1*H*-吡啶-5-基)-1-(1-甲基-1*H*-吡啶-3-基)乙醇;

2,2,2-三氟-1-(1*H*-吡啶-5-基)-1-(1-甲基-1*H*-吡啶-3-基)乙醇;

2-苯基-1-[5-(2,2,2-三氟-1-羟基-1-苯基乙基)吡啶-1-基]乙酮; 及

1-(1-烯丙基-6-二甲基氨基-1*H*-吡啶-3-基)-2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡啶-5-基]乙醇,

或其互变异构体、前药、溶剂合物或盐。

7. 选自下列的化合物:

(3-{2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡啶-5-基]-1-羟基乙基}吡咯并[2,3-*b*]



吡啶-1-基)乙腈;

2,2,2-三氟-1-(1-苯基-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啶-5-基)-1-(1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-3-基)乙醇;

1-(4-氯-1-苯基-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啶-5-基)-2,2,2-三氟-1-(1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-3-基)乙醇;

2-(7-氯-3-{2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡唑-5-基]-1-羟基乙基}吡咯并[2,3-*c*]吡啶-1-基)乙酰胺;

*N*-[2-(3-{2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡唑-5-基]-1-羟基乙基}吡咯并[2,3-*b*]吡啶-1-基)乙酰基]甲磺酰胺;

1-(7-氯-1*H*-吡咯并[2,3-*c*]吡啶-3-基)-2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡唑-5-基]乙醇;

2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡唑-5-基]-1-(7-氧基-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-3-基)乙醇;

2,2,2-三氟-1-(1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-3-基)-1-(1-*p*-甲苯基-1*H*-吡唑-5-基)乙醇;

2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡唑-5-基]-1-(1*H*-吡咯并[3,2-*b*]吡啶-3-基)乙醇;

2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡唑-5-基]-1-(1*H*-吡咯并[2,3-*c*]吡啶-3-基)乙醇;

2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡唑-5-基]-1-(1*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-3-基)乙醇;

3-{2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡唑-5-基]-1-羟基乙基}吡咯并[2,3-*b*]吡啶-1-磺酸二甲基酰胺;

2-(3-{2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡唑-5-基]-1-羟基乙基}吡咯并[2,3-*b*]吡啶-1-基)乙酰胺;

2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡唑-5-基]-1-(1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-3-基)乙醇;

2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡唑-5-基]-1-(1*H*-吡唑-3-基)乙醇;

苯基-{2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡唑-5-基]乙基}胺;

(1*H*-吡唑-5-基)-{2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡唑-5-基]乙基}胺;

(1*H*-吡唑-6-基)-{2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡唑-5-基]乙基}胺;

- (1*H*-吡啶-7-基)-{2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡啶-5-基]乙基}胺;  
 (1*H*-吡啶-4-基)-{2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡啶-5-基]乙基}胺;  
 (1-苄基-2,2,2-三氟乙基)-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡啶-5-基]胺;  
 苄基-{2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡啶-5-基]乙基}胺;  
 (2-硝基苯基)-{2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡啶-5-基]乙基}胺;  
*N*-{2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡啶-5-基]乙基}-苯-1,2-二胺;  
 2-氨基-4,6-二氯-*N*-{2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡啶-5-基]乙基}-苯  
 磺酰胺;  
 2-(7-{2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡啶-5-基]乙基氨基}吡啶-1-基)乙  
 酰胺;  
 3-甲基-*N*<sup>2</sup>-{2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡啶-5-基]乙基}-苯-1,2-二  
 胺;  
 2,2,2-三氟-1-(1-甲基-1*H*-吡啶-3-基)-1-(1-吡啶-3-基-1*H*-吡啶-5-基)乙醇;  
 2,2,2-三氟-1-(1-甲基-1*H*-吡啶-3-基)-1-(1-吡啶-4-基-1*H*-吡啶-5-基)乙醇;  
 2,2,2-三氟-1-(1-甲基-1*H*-吡啶-3-基)-1-(1-噻啶-5-基-1*H*-吡啶-5-基)乙醇;  
 2,2,2-三氟-1-(1-甲基-1*H*-吡啶-3-基)-1-(1-噻吩-3-基-1*H*-吡啶-5-基)乙醇;  
 2,2,2-三氟-1-(1*H*-吡啶-3-基)-1-(1-吡啶-3-基-1*H*-吡啶-5-基)乙醇;  
 2-{3-[2,2,2-三氟-1-羟基-1-(1-吡啶-3-基-1*H*-吡啶-5-基)乙基]吡啶-1-基}  
 乙酰胺;  
 2,2,2-三氟-1-(1-甲基-1*H*-吡啶-3-基)-1-[1-(6-甲基吡啶-3-基)-1*H*-吡啶-5-  
 基]乙醇;  
 2,2,2-三氟-1-(1-甲基-1*H*-吡啶-3-基)-1-[1-(5-甲基噻吩-2-基)-1*H*-吡啶-5-  
 基]乙醇;  
 2,2,2-三氟-1-[1-(1-甲基-1*H*-咪唑-4-基)-1*H*-吡啶-5-基]-1-(1-甲基-1*H*-吡  
 啶-3-基)乙醇;  
 2,2,2-三氟-1-(1-甲基-1*H*-吡啶-3-基)-1-(1-吡啶-2-基-1*H*-吡啶-5-基)乙醇;  
 2,2,2-三氟-1-(1-甲基-1*H*-吡啶-3-基)-1-[1-(1-甲基-1*H*-吡啶-4-基)-1*H*-吡  
 啶-5-基]乙醇;  
 2,2,2-三氟-1-[1-(6-氟吡啶-3-基)-1*H*-吡啶-5-基]-1-(1-甲基-1*H*-吡啶-3-基)  
 乙醇;  
 (*R*)-1-(3-{2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡啶-5-基]-1-羟基乙基}吡啶-1-

基)丙烷-2-醇;

(*S*)-1-(3-{2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡唑-5-基]-1-羟基乙基}吡啶-1-基)丙烷-2-醇;

1-(5-氯-1,1-二氧化-1*H*-1λ<sup>6</sup>-噻吩-2-基)-2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡唑-5-基]乙醇;

2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡唑-5-基]-1-[1-(四氢呋喃-2-基甲基)-1*H*-吡啶-3-基]乙醇;

2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡唑-5-基]-1-[1-(2-吗啉-4-基乙基)-1*H*-吡啶-3-基]乙醇;

(3-{2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡唑-5-基]-1-羟基乙基}吡啶-1-基)乙酸;

1-(1-烯丙基-5-羟基甲基-1*H*-吡咯-3-基)-2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡唑-5-基]乙醇;

1-(5-1,3-二氧杂环戊烷-2-基噻吩-2-基)-2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡唑-5-基]乙醇;

(3-{2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡唑-5-基]-1-羟基乙基}吡啶-1-基)乙酸乙基酯;

1-(5-氯噻吩-2-基)-2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡唑-5-基]乙醇;

2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡唑-5-基]-1-{1-[3-(4-羟基甲基哌啶-1-基)丙基]-1*H*-吡啶-3-基}乙醇;

1-{1-[3-((*S*)-3-二甲基氨基吡咯烷-1-基)丙基]-1*H*-吡啶-3-基}-2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡唑-5-基]乙醇;

1-{1-[3-((*R*)-3-二甲基氨基吡咯烷-1-基)丙基]-1*H*-吡啶-3-基}-2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡唑-5-基]乙醇;

2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡唑-5-基]-1-[1-(3-吡咯烷-1-基丙基)-1*H*-吡啶-3-基]乙醇;

2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡唑-5-基]-1-{1-[3-(4-甲基哌嗪-1-基)丙基]-1*H*-吡啶-3-基}乙醇;

2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡唑-5-基]-1-[1-(3-甲基氨基丙基)-1*H*-吡啶-3-基]乙醇;

2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡唑-5-基]-1-[1-(3-吗啉-4-基丙基)-1*H*-吡

咪-3-基]乙醇;

1-[1-(3-二甲基氨基丙基)-1*H*-咪-3-基]-2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-咪-5-基]乙醇;

3-(6-(2*H*-吡啶-3-基)-3-{2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-咪-5-基]-1-羟基乙基}咪-1-基)丙烷-1,2-二醇;

1-[1-烯丙基-6-(2*H*-吡啶-3-基)-1*H*-咪-3-基]-2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-咪-5-基]乙醇;

1-(6-溴-1-丁-3-烯基-1*H*-咪-3-基)-2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-咪-5-基]乙醇;

2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-咪-5-基]-1-[1-(丙烷-2-磺酰基)-1*H*-咪-3-基]乙醇;

3-(3-{2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-咪-5-基]-1-羟基乙基}咪-1-基)丙酰胺;

*N*-甲基-3-(3-{2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-咪-5-基]-1-羟基乙基}咪-1-基)丙酰胺;

3-(6-吡咯烷-1-基-3-{2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-咪-5-基]-1-羟基乙基}咪-1-基)丙烷-1,2-二醇;

2-(6-溴-3-{2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-咪-5-基]-1-羟基乙基}咪-1-基)-*N*-甲基乙酰胺;

4-(3-{2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-咪-5-基]-1-羟基乙基}咪-1-基)-丁烷-1,2-二醇;

1-(1-丁-3-烯基-1*H*-咪-3-基)-2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-咪-5-基]乙醇;

1-(1-烯丙基-6-吡咯烷-1-基-1*H*-咪-3-基)-2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-咪-5-基]乙醇;

1-(1-烯丙基-6-溴-1*H*-咪-3-基)-2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-咪-5-基]乙醇;

3-(6-溴-3-{2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-咪-5-基]-1-羟基乙基}咪-1-基)丙烷-1,2-二醇;

2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-咪-5-基]-1-[1-(4-甲氧基苄基)-6-乙烯基-1*H*-咪-3-基]乙醇;

2-(6-甲基-7-氧代-3-{2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡唑-5-基]-1-羟基乙基}-6,7-二氢吡咯并[2,3-*c*]吡啶-1-基)乙酰胺;

3-(7-甲氧基-3-{2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡唑-5-基]-1-羟基乙基}吡咯并[2,3-*c*]吡啶-1-基)丙烷-1,2-二醇;

2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡唑-5-基]-1-(7-甲氧基-1*H*-吡咯并[2,3-*c*]吡啶-3-基)乙醇;

4-溴-1-(2,3-二羟基丙基)-5-{2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡唑-5-基]-1-羟基乙基}-1*H*-吡唑-3-甲腈;

1-烯丙基-6-甲基-3-{2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡唑-5-基]-1-羟基乙基}-1,6-二氢吡咯并[2,3-*c*]吡啶-7-酮;

4-{2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡唑-5-基]-1-羟基乙基}-1*H*-吡唑-3-甲腈;

1-(2,3-二羟基丙基)-4-{2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡唑-5-基]-1-羟基乙基}-1*H*-吡唑-3-甲腈;

2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡唑-5-基]-1-(2-羟基甲基-噻唑-5-基)乙醇;

2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡唑-5-基]-1-(2-羟基甲基-噻唑-4-基)乙醇;

1-烯丙基-4-溴-5-{2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡唑-5-基]-1-羟基乙基}-1*H*-吡唑-3-甲腈;

1-烯丙基-4-{2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡唑-5-基]-1-羟基乙基}-1*H*-吡唑-3-甲腈;

2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡唑-5-基]-1-(2-吗啉-4-基-噻唑-4-基)乙醇;

2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡唑-5-基]-1-噻唑-5-基乙醇;

*N*-(5-{2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡唑-5-基]-1-羟基乙基}噻唑-2-基)乙酰胺;

2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡唑-5-基]-1-(2-吗啉-4-基-噻唑-5-基)乙醇;

1-[4-氯-5-(2-羟基乙基)-5*H*-吡咯并[3,2-*d*]嘧啶-7-基]-2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡唑-5-基]乙醇;

3-(4-氯-7-{2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡啶-5-基]-1-羟基乙基}吡咯并[3,2-*d*]嘧啶-5-基)丙烷-1,2-二醇;

5-(2,3-二羟基丙基)-7-{2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡啶-5-基]-1-羟基乙基}-3,5-二氢吡咯并[3,2-*d*]嘧啶-4-酮;

5-烯丙基-7-{2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡啶-5-基]-1-羟基乙基}-3,5-二氢吡咯并[3,2-*d*]嘧啶-4-酮;

7-{2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡啶-5-基]-1-羟基乙基}-3,5-二氢吡咯并[3,2-*d*]嘧啶-4-酮;

1-(4-氯-5*H*-吡咯并[3,2-*d*]嘧啶-7-基)-2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡啶-5-基]乙醇;

2-(3-甲基-4-氧代-7-{2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡啶-5-基]-1-羟基乙基}-3,4-二氢吡咯并[3,2-*d*]嘧啶-5-基)乙酰胺;

5-(2,3-二羟基丙基)-3-甲基-7-{2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡啶-5-基]-1-羟基乙基}-3,5-二氢吡咯并[3,2-*d*]嘧啶-4-酮;

5-烯丙基-3-甲基-7-{2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡啶-5-基]-1-羟基乙基}-3,5-二氢吡咯并[3,2-*d*]嘧啶-4-酮;

1-(2,3-二羟基丙基)-4-{2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡啶-5-基]-1-羟基乙基}-1*H*-吡咯-2-羧酸二甲基酰胺;

1-烯丙基-4-{2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡啶-5-基]-1-羟基乙基}-1*H*-吡咯-2-羧酸甲基酰胺;

1-烯丙基-4-{2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡啶-5-基]-1-羟基乙基}-1*H*-吡咯-2-羧酸(氨基甲酰基甲基)酰胺;

1-烯丙基-4-{2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡啶-5-基]-1-羟基乙基}-1*H*-吡咯-2-羧酸(氰基甲基)酰胺;

1-烯丙基-4-{2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡啶-5-基]-1-羟基乙基}-1*H*-吡咯-2-羧酸酰胺;

2-(2-氰基-4-{2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡啶-5-基]-1-羟基乙基}吡咯-1-基)乙酰胺;

2-(2-氰基-4-{2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡啶-5-基]-1-羟基乙基}吡咯-1-基)-*N*-甲基乙酰胺;

1-烯丙基-4-{2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡啶-5-基]-1-羟基乙基}-1*H*-

吡咯-2-羧酸二甲基酰胺;

1-烯丙基-4-{2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡唑-5-基]-1-羟基乙基}-1*H*-吡咯-2-羧酸;

1-(2,3-二羟基丙基)-4-{2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡唑-5-基]-1-羟基乙基}-1*H*-吡咯-2-羧酸乙基酯;

3-羟基甲基-7-{2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡唑-5-基]-1-羟基乙基}-3,4-二氢吡咯并[2,1-*c*][1,4]噁嗪-1-酮;

1-烯丙基-4-{2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡唑-5-基]-1-羟基乙基}-1*H*-吡咯-2-羧酸乙基酯;

4-{2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡唑-5-基]-1-羟基乙基}-1*H*-吡咯-2-甲腈;

1-(2,3-二羟基丙基)-4-{2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡唑-5-基]-1-羟基乙基}-1*H*-吡咯-2-甲腈;

1-烯丙基-4-{2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡唑-5-基]-1-羟基乙基}-1*H*-吡咯-2-甲腈;

(1-(2,3-二羟基丙基)-4-{2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡唑-5-基]-1-羟基乙基}-1*H*-吡咯-2-基)-吗啉-4-基-甲酮;

(1-烯丙基-4-{2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡唑-5-基]-1-羟基乙基}-1*H*-吡咯-2-基)-吗啉-4-基-甲酮;

3-(3-{2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-苯并三唑-5-基]-1-羟基乙基}吡啶-1-基)丙烷-1,2-二醇;

2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-苯并三唑-5-基]-1-(1-甲基-1*H*-吡啶-3-基)乙醇;

1-[1-(2,2-二甲基-1,3-二氧杂环戊烷-4-基甲基)-1*H*-吡啶-3-基]-2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-苯并三唑-5-基]乙醇;

(2-氧代-5-{2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡唑-5-基]-1-羟基乙基}-2*H*-吡啶-1-基)乙酰胺;

5-[1-(1-烯丙基-1*H*-吡啶-3-基)-2,2,2-三氟-1-羟基乙基]吡啶-1-羧酸(1,1-二甲基乙基)酰胺;

5-[1-(1-甲基-1*H*-吡啶-3-基)-2,2,2-三氟-1-羟基乙基]吡啶-1-羧酸环丁基酯;

环戊基- $\{5-[2,2,2\text{-三氟-1-羟基-1-(1-甲基-1H-吡啶-3-基)乙基}]吡啶-1-基\}$ -  
甲酮

5- $[2,2,2\text{-三氟-1-羟基-1-(1-甲基-1H-吡啶-3-基)乙基}]吡啶-1\text{-羧酸环戊基-}$   
甲基酰胺

5- $[2,2,2\text{-三氟-1-羟基-1-(1-甲基-1H-吡啶-3-基)乙基}]吡啶-1\text{-羧酸异丙基-}$   
甲基酰胺;

5- $[1-(1\text{-甲基-1H-吡啶-3-基})\text{-}2,2,2\text{-三氟-1-羟基乙基}]吡啶-1\text{-羧酸乙基酯}$ ;

2,2,2-三氟-1-(1-甲基-1H-吡啶-3-基)-1-(1-苯基甲磺酰基-1H-吡啶-5-基)  
乙醇;

2-苯基-1- $\{5-[2,2,2\text{-三氟-1-羟基-1-(1-甲基-1H-吡啶-3-基)乙基}]吡啶-1-基\}$   
乙酮;

1-(1-苯磺酰基-1H-吡啶-5-基)-2,2,2-三氟-1-(1-甲基-1H-吡啶-3-基)乙醇;

2,2,2-三氟-1-(1-甲基-1H-吡啶-3-基)-1- $[1\text{-}(丙烷\text{-}2\text{-磺酰基})\text{-}1\text{H-吡啶-}5\text{-基}]$   
乙醇;

2,2,2-三氟-1-(1-甲磺酰基-1H-吡啶-5-基)-1-(1-甲基-1H-吡啶-3-基)乙醇;

2-苯基-1- $[5\text{-}(2,2,2\text{-三氟-1-羟基-1-苯基乙基})吡啶-1-基]$ 乙酮;

1-甲基氨基甲酰基甲基-4- $\{2,2,2\text{-三氟-1-}[1\text{-}(4\text{-氟苯基})\text{-}1\text{H-吡啶-}5\text{-基}]\text{-}1\text{-}$   
羟基乙基}-1H-吡啶-2-羧酸二甲基酰胺;

1-(1-烯丙基-6-二甲基氨基-1H-吡啶-3-基)-2,2,2-三氟-1- $[1\text{-}(4\text{-氟苯基})\text{-}1\text{H-吡啶-}5\text{-基}]$ 乙醇,

或其互变异构体、前药、溶剂合物或盐。

8. 选自下列的化合物:

$(3\text{-}\{2,2,2\text{-三氟-1-}[1\text{-}(4\text{-氟苯基})\text{-}1\text{H-吡啶-}5\text{-基}]\text{-}1\text{-羟基乙基}\})$ 吡咯并 $[2,3\text{-}b]$   
吡啶-1-基)乙腈;

2,2,2-三氟-1-(1-苯基-1H-吡啶并 $[3,4\text{-}b]$ 吡啶-5-基)-1-(1H-吡咯并 $[2,3\text{-}b]$ 吡  
啶-3-基)乙醇;

2-(7-氯-3- $\{2,2,2\text{-三氟-1-}[1\text{-}(4\text{-氟苯基})\text{-}1\text{H-吡啶-}5\text{-基}]\text{-}1\text{-羟基乙基}\})$ 吡咯  
并 $[2,3\text{-}c]$ 吡啶-1-基)乙酰胺;

*N*- $[2\text{-}(3\text{-}\{2,2,2\text{-三氟-1-}[1\text{-}(4\text{-氟苯基})\text{-}1\text{H-吡啶-}5\text{-基}]\text{-}1\text{-羟基乙基}\})$ 吡咯并  
 $[2,3\text{-}b]$ 吡啶-1-基)乙酰基]-甲磺酰胺;

1-(7-氯-1H-吡咯并 $[2,3\text{-}c]$ 吡啶-3-基)-2,2,2-三氟-1- $[1\text{-}(4\text{-氟苯基})\text{-}1\text{H-吡啶}$



-5-基]乙醇;

2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡啶-5-基]-1-(7-氧基-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-3-基)乙醇;

2,2,2-三氟-1-(1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-3-基)-1-(1-*p*-甲苯基-1*H*-吡啶-5-基)乙醇;

2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡啶-5-基]-1-(1*H*-吡咯并[3,2-*b*]吡啶-3-基)乙醇;

2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡啶-5-基]-1-(1*H*-吡咯并[2,3-*c*]吡啶-3-基)乙醇;

2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡啶-5-基]-1-(1*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-3-基)乙醇;

3-{2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡啶-5-基]-1-羟基乙基}吡咯并[2,3-*b*]吡啶-1-磺酸二甲基酰胺;

2-(3-{2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡啶-5-基]-1-羟基乙基}吡咯并[2,3-*b*]吡啶-1-基)乙酰胺;

2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡啶-5-基]-1-(1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-3-基)乙醇;

2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡啶-5-基]-1-(1*H*-吡啶-3-基)乙醇;

苯基-{2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡啶-5-基]乙基}胺;

(1*H*-吡啶-5-基)-{2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡啶-5-基]乙基}胺;

(1*H*-吡啶-6-基)-{2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡啶-5-基]乙基}胺;

(1*H*-吡啶-7-基)-{2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡啶-5-基]乙基}胺;

(1*H*-吡啶-4-基)-{2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡啶-5-基]乙基}胺;

(1-苄基-2,2,2-三氟乙基)-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡啶-5-基]-胺;

苄基-{2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡啶-5-基]乙基}胺;

(2-硝基苯基)-{2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡啶-5-基]乙基}胺;

*N*-{2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡啶-5-基]乙基}-苯-1,2-二胺;

2-氨基-4,6-二氯-*N*-{2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡啶-5-基]乙基}-苯磺酰胺;

2-(7-{2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡啶-5-基]乙基氨基}吡啶-1-基)乙酰胺;

3-甲基- $N^2$ -{2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡唑-5-基]乙基}-苯-1,2-二胺;

2,2,2-三氟-1-(1-甲基-1*H*-吡唑-3-基)-1-(1-吡啶-3-基-1*H*-吡唑-5-基)乙醇;

2,2,2-三氟-1-(1-甲基-1*H*-吡唑-3-基)-1-(1-吡啶-4-基-1*H*-吡唑-5-基)乙醇;

2,2,2-三氟-1-(1-甲基-1*H*-吡唑-3-基)-1-(1-嘧啶-5-基-1*H*-吡唑-5-基)乙醇;

2,2,2-三氟-1-(1-甲基-1*H*-吡唑-3-基)-1-(1-噻吩-3-基-1*H*-吡唑-5-基)乙醇;

2,2,2-三氟-1-(1*H*-吡唑-3-基)-1-(1-吡啶-3-基-1*H*-吡唑-5-基)乙醇;

2-{3-[2,2,2-三氟-1-羟基-1-(1-吡啶-3-基-1*H*-吡唑-5-基)乙基]吡唑-1-基}乙酰胺;

2,2,2-三氟-1-(1-甲基-1*H*-吡唑-3-基)-1-[1-(6-甲基吡啶-3-基)-1*H*-吡唑-5-基]乙醇;

2,2,2-三氟-1-(1-甲基-1*H*-吡唑-3-基)-1-[1-(5-甲基噻吩-2-基)-1*H*-吡唑-5-基]乙醇;

2,2,2-三氟-1-[1-(1-甲基-1*H*-咪唑-4-基)-1*H*-吡唑-5-基]-1-(1-甲基-1*H*-吡唑-3-基)乙醇;

2,2,2-三氟-1-(1-甲基-1*H*-吡唑-3-基)-1-(1-吡啶-2-基-1*H*-吡唑-5-基)乙醇;

2,2,2-三氟-1-(1-甲基-1*H*-吡唑-3-基)-1-[1-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1*H*-吡唑-5-基]乙醇;

2,2,2-三氟-1-[1-(6-氟吡啶-3-基)-1*H*-吡唑-5-基]-1-(1-甲基-1*H*-吡唑-3-基)乙醇;

(*R*)-1-(3-{2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡唑-5-基]-1-羟基乙基}吡唑-1-基)丙烷-2-醇;

(*S*)-1-(3-{2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡唑-5-基]-1-羟基乙基}吡唑-1-基)丙烷-2-醇;

2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡唑-5-基]-1-[1-(四氢呋喃-2-基甲基)-1*H*-吡唑-3-基]乙醇;

2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡唑-5-基]-1-[1-(2-吗啉-4-基乙基)-1*H*-吡唑-3-基]乙醇;

(3-{2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡唑-5-基]-1-羟基乙基}吡唑-1-基)乙酸;

1-(1-烯丙基-5-羟基甲基-1*H*-吡咯-3-基)-2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-

吡啶-5-基]乙醇;

1-(5-1,3-二氧杂环戊烷-2-基噻吩-2-基)-2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡啶-5-基]乙醇;

(3-{2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡啶-5-基]-1-羟基乙基}吡啶-1-基)乙酸乙基酯;

1-(5-氯噻吩-2-基)-2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡啶-5-基]乙醇;

2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡啶-5-基]-1-{1-[3-(4-羟基甲基哌啶-1-基)丙基]-1*H*-吡啶-3-基}乙醇;

1-{1-[3-((*S*)-3-二甲基氨基吡咯烷-1-基)丙基]-1*H*-吡啶-3-基}-2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡啶-5-基]乙醇;

1-{1-[3-((*R*)-3-二甲基氨基吡咯烷-1-基)丙基]-1*H*-吡啶-3-基}-2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡啶-5-基]乙醇;

2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡啶-5-基]-1-[1-(3-吡咯烷-1-基丙基)-1*H*-吡啶-3-基]乙醇;

2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡啶-5-基]-1-{1-[3-(4-甲基哌嗪-1-基)-丙基]-1*H*-吡啶-3-基}乙醇;

2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡啶-5-基]-1-[1-(3-甲基氨基丙基)-1*H*-吡啶-3-基]乙醇;

2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡啶-5-基]-1-[1-(3-吗啉-4-基丙基)-1*H*-吡啶-3-基]乙醇;

1-[1-(3-二甲基氨基丙基)-1*H*-吡啶-3-基]-2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡啶-5-基]乙醇;

3-(6-(2*H*-吡啶-3-基)-3-{2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡啶-5-基]-1-羟基乙基}吡啶-1-基)丙烷-1,2-二醇;

1-[1-烯丙基-6-(2*H*-吡啶-3-基)-1*H*-吡啶-3-基]-2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡啶-5-基]乙醇;

1-(6-溴-1-丁-3-烯基-1*H*-吡啶-3-基)-2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡啶-5-基]乙醇;

2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡啶-5-基]-1-[1-(丙烷-2-磺酰基)-1*H*-吡啶-3-基]乙醇;

3-(3-{2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡啶-5-基]-1-羟基乙基}吡啶-1-基)

丙酰胺;

*N*-甲基-3-(3-{2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡啶-5-基]-1-羟基乙基}吡啶-1-基)丙酰胺;

3-(6-吡咯烷-1-基-3-{2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡啶-5-基]-1-羟基乙基}吡啶-1-基)丙烷-1,2-二醇;

2-(6-溴-3-{2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡啶-5-基]-1-羟基乙基}吡啶-1-基)-*N*-甲基乙酰胺;

4-(3-{2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡啶-5-基]-1-羟基乙基}吡啶-1-基)-丁烷-1,2-二醇;

1-(1-丁-3-烯基-1*H*-吡啶-3-基)-2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡啶-5-基]乙醇;

1-(1-烯丙基-6-吡咯烷-1-基-1*H*-吡啶-3-基)-2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡啶-5-基]乙醇;

1-(1-烯丙基-6-溴-1*H*-吡啶-3-基)-2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡啶-5-基]乙醇;

3-(6-溴-3-{2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡啶-5-基]-1-羟基乙基}吡啶-1-基)丙烷-1,2-二醇;

2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡啶-5-基]-1-[1-(4-甲氧基-苄基)-6-烯基-1*H*-吡啶-3-基]乙醇;

2-(6-甲基-7-氧代-3-{2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡啶-5-基]-1-羟基乙基}-6,7-二氢吡咯并[2,3-*c*]吡啶-1-基)乙酰胺;

3-(7-甲氧基-3-{2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡啶-5-基]-1-羟基乙基}吡咯并[2,3-*c*]吡啶-1-基)丙烷-1,2-二醇;

2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡啶-5-基]-1-(7-甲氧基-1*H*-吡咯并[2,3-*c*]吡啶-3-基)乙醇;

1-烯丙基-6-甲基-3-{2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡啶-5-基]-1-羟基乙基}-1,6-二氢吡咯并[2,3-*c*]吡啶-7-酮;

4-{2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡啶-5-基]-1-羟基乙基}-1*H*-吡啶-3-甲腈;

1-(2,3-二羟基丙基)-4-{2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡啶-5-基]-1-羟基乙基}-1*H*-吡啶-3-甲腈;

2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡唑-5-基]-1-(2-羟基甲基-噻唑-5-基)乙醇;

1-烯丙基-4-溴-5-{2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡唑-5-基]-1-羟基乙基}-1*H*-吡唑-3-甲脒;

1-烯丙基-4-{2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡唑-5-基]-1-羟基乙基}-1*H*-吡唑-3-甲脒;

2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡唑-5-基]-1-(2-吗啉-4-基-噻唑-4-基)乙醇;

2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡唑-5-基]-1-噻唑-5-基乙醇;

2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡唑-5-基]-1-(2-吗啉-4-基-噻唑-5-基)乙醇;

1-[4-氯-5-(2-羟基乙基)-5*H*-吡咯并[3,2-*d*]嘧啶-7-基]-2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡唑-5-基]乙醇;

3-(4-氯-7-{2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡唑-5-基]-1-羟基乙基}吡咯并[3,2-*d*]嘧啶-5-基)丙烷-1,2-二醇;

5-烯丙基-7-{2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡唑-5-基]-1-羟基乙基}-3,5-二氢吡咯并[3,2-*d*]嘧啶-4-酮;

7-{2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡唑-5-基]-1-羟基乙基}-3,5-二氢吡咯并[3,2-*d*]嘧啶-4-酮;

1-(4-氯-5*H*-吡咯并[3,2-*d*]嘧啶-7-基)-2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡唑-5-基]乙醇;

2-(3-甲基-4-氧代-7-{2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡唑-5-基]-1-羟基乙基}-3,4-二氢吡咯并[3,2-*d*]嘧啶-5-基)乙酰胺;

5-(2,3-二羟基丙基)-3-甲基-7-{2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡唑-5-基]-1-羟基乙基}-3,5-二氢吡咯并[3,2-*d*]嘧啶-4-酮;

5-烯丙基-3-甲基-7-{2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡唑-5-基]-1-羟基乙基}-3,5-二氢吡咯并[3,2-*d*]嘧啶-4-酮;

1-(2,3-二羟基丙基)-4-{2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡唑-5-基]-1-羟基乙基}-1*H*-吡咯-2-羧酸二甲基酰胺;

1-烯丙基-4-{2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡唑-5-基]-1-羟基乙基}-1*H*-吡咯-2-羧酸甲基酰胺;

1-烯丙基-4-{2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡唑-5-基]-1-羟基乙基}-1*H*-吡咯-2-羧酸(氰基甲基)酰胺;

1-烯丙基-4-{2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡唑-5-基]-1-羟基乙基}-1*H*-吡咯-2-羧酸酰胺;

2-(2-氰基-4-{2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡唑-5-基]-1-羟基乙基}吡咯-1-基)乙酰胺;

2-(2-氰基-4-{2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡唑-5-基]-1-羟基乙基}吡咯-1-基)-*N*-甲基乙酰胺;

1-烯丙基-4-{2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡唑-5-基]-1-羟基乙基}-1*H*-吡咯-2-羧酸二甲基酰胺;

1-(2,3-二羟基丙基)-4-{2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡唑-5-基]-1-羟基乙基}-1*H*-吡咯-2-羧酸乙基酯;

1-烯丙基-4-{2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡唑-5-基]-1-羟基乙基}-1*H*-吡咯-2-羧酸乙基酯;

4-{2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡唑-5-基]-1-羟基乙基}-1*H*-吡咯-2-甲腈;

1-(2,3-二羟基丙基)-4-{2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡唑-5-基]-1-羟基乙基}-1*H*-吡咯-2-甲腈;

1-烯丙基-4-{2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡唑-5-基]-1-羟基乙基}-1*H*-吡咯-2-甲腈;

(1-烯丙基-4-{2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡唑-5-基]-1-羟基乙基}-1*H*-吡咯-2-基)-吗啉-4-基-甲酮;

3-(3-{2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-苯并三唑-5-基]-1-羟基乙基}吡唑-1-基)丙烷-1,2-二醇;

2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-苯并三唑-5-基]-1-(1-甲基-1*H*-吡唑-3-基)乙醇;

5-{2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡唑-5-基]-1-羟基乙基}-1*H*-吡啶-2-酮;

5-[1-(1-烯丙基-1*H*-吡唑-3-基)-2,2,2-三氟-1-羟基乙基]吡唑-1-羧酸(1-乙基丙基)酰胺;

5-[1-(1-烯丙基-1*H*-吡唑-3-基)-2,2,2-三氟-1-羟基乙基]吡唑-1-羧酸(1,2-

二甲基丙基)酰胺;

5-[1-(1-烯丙基-1*H*-吡啶-3-基)-2,2,2-三氟-1-羟基乙基]吡啶-1-羧酸(1-甲基乙基)酰胺;

环丁基-{5-[2,2,2-三氟-1-羟基-1-(1-甲基-1*H*-吡啶-3-基)乙基]吡啶-1-基}-甲酮;

环丙基-{5-[2,2,2-三氟-1-羟基-1-(1-甲基-1*H*-吡啶-3-基)乙基]吡啶-1-基}-甲酮;

5-[2,2,2-三氟-1-羟基-1-(1-甲基-1*H*-吡啶-3-基)乙基]吡啶-1-羧酸环丙基酰胺;

5-[2,2,2-三氟-1-羟基-1-(1-甲基-1*H*-吡啶-3-基)乙基]吡啶-1-羧酸环戊基酰胺;

5-[1-(1-甲基-1*H*-吡啶-3-基)-2,2,2-三氟-1-羟基乙基]吡啶-1-羧酸环戊基酯;

5-[1-(1-甲基-1*H*-吡啶-3-基)-2,2,2-三氟-1-羟基乙基]吡啶-1-羧酸环丙基甲基酯;

5-[2,2,2-三氟-1-羟基-1-(1-甲基-1*H*-吡啶-3-基)乙基]吡啶-1-羧酸苯基酯;

2-噻吩-2-基-1-{5-[2,2,2-三氟-1-羟基-1-(1-甲基-1*H*-吡啶-3-基)乙基]吡啶-1-基}乙酮;

苯基-{5-[2,2,2-三氟-1-羟基-1-(1-甲基-1*H*-吡啶-3-基)乙基]吡啶-1-基}-甲酮;

3-甲基-1-{5-[2,2,2-三氟-1-羟基-1-(1-甲基-1*H*-吡啶-3-基)乙基]吡啶-1-基}-丁烷-1-酮;

2,2,2-三氟-1-(1*H*-吡啶-5-基)-1-(1-甲基-1*H*-吡啶-3-基)乙醇;

1-甲基氨基甲酰基甲基-4-{2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡啶-5-基]-1-羟基乙基}-1*H*-吡啶-2-羧酸二甲基酰胺; 及

1-(1-烯丙基-6-二甲基氨基-1*H*-吡啶-3-基)-2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡啶-5-基]乙醇,

或其互变异构体、前药、溶剂合物或盐。

9. 选自下列的化合物:

(3-{2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡啶-5-基]-1-羟基乙基}吡啶并[2,3-*b*]吡啶-1-基)乙腈;

2-(7-氯-3-{2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡唑-5-基]-1-羟基乙基}吡咯并[2,3-*c*]吡啶-1-基)乙酰胺;

1-(7-氯-1*H*-吡咯并[2,3-*c*]吡啶-3-基)-2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡唑-5-基]乙醇;

2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡唑-5-基]-1-(7-氧基-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-3-基)乙醇;

2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡唑-5-基]-1-(1*H*-吡咯并[3,2-*b*]吡啶-3-基)乙醇;

2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡唑-5-基]-1-(1*H*-吡咯并[2,3-*c*]吡啶-3-基)乙醇;

3-{2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡唑-5-基]-1-羟基乙基}吡咯并[2,3-*b*]吡啶-1-磺酸二甲基酰胺;

2-(3-{2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡唑-5-基]-1-羟基乙基}吡咯并[2,3-*b*]吡啶-1-基)乙酰胺;

2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡唑-5-基]-1-(1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-3-基)乙醇;

2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡唑-5-基]-1-(1*H*-吡唑-3-基)乙醇;

(1*H*-吡唑-6-基)-{2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡唑-5-基]乙基}胺;

(1*H*-吡唑-7-基)-{2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡唑-5-基]乙基}胺;

(1*H*-吡唑-4-基)-{2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡唑-5-基]乙基}胺;

*N*-{2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡唑-5-基]乙基}-苯-1,2-二胺;

2-氨基-4,6-二氯-*N*-{2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡唑-5-基]乙基}-苯磺酰胺;

2-(7-{2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡唑-5-基]乙基氨基}吡唑-1-基)乙酰胺;

2,2,2-三氟-1-(1-甲基-1*H*-吡唑-3-基)-1-(1-吡啶-3-基-1*H*-吡唑-5-基)乙醇;

2,2,2-三氟-1-(1-甲基-1*H*-吡唑-3-基)-1-(1-吡啶-4-基-1*H*-吡唑-5-基)乙醇;

2,2,2-三氟-1-(1-甲基-1*H*-吡唑-3-基)-1-(1-噁吩-3-基-1*H*-吡唑-5-基)乙醇;

2,2,2-三氟-1-(1*H*-吡唑-3-基)-1-(1-吡啶-3-基-1*H*-吡唑-5-基)乙醇;

2-{3-[2,2,2-三氟-1-羟基-1-(1-吡啶-3-基-1*H*-吡唑-5-基)乙基]吡唑-1-基}乙酰胺;



2,2,2-三氟-1-(1-甲基-1*H*-吡啶-3-基)-1-[1-(5-甲基噻吩-2-基)-1*H*-吡啶-5-基]乙醇;

2,2,2-三氟-1-(1-甲基-1*H*-吡啶-3-基)-1-(1-吡啶-2-基-1*H*-吡啶-5-基)乙醇;

2,2,2-三氟-1-(1-甲基-1*H*-吡啶-3-基)-1-[1-(1-甲基-1*H*-吡啶-4-基)-1*H*-吡啶-5-基]乙醇;

2,2,2-三氟-1-[1-(6-氟吡啶-3-基)-1*H*-吡啶-5-基]-1-(1-甲基-1*H*-吡啶-3-基)乙醇;

(*R*)-1-(3-{2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡啶-5-基]-1-羟基乙基}吡啶-1-基)丙烷-2-醇;

(*S*)-1-(3-{2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡啶-5-基]-1-羟基乙基}吡啶-1-基)丙烷-2-醇;

2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡啶-5-基]-1-[1-(四氢呋喃-2-基甲基)-1*H*-吡啶-3-基]乙醇;

2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡啶-5-基]-1-[1-(2-吗啉-4-基乙基)-1*H*-吡啶-3-基]乙醇;

(3-{2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡啶-5-基]-1-羟基乙基}吡啶-1-基)乙酸;

1-(5-1,3-二氧杂环戊烷-2-基噻吩-2-基)-2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡啶-5-基]乙醇;

(3-{2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡啶-5-基]-1-羟基乙基}吡啶-1-基)乙酸乙基酯;

1-(5-噻吩-2-基)-2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡啶-5-基]乙醇;

1-{1-[3-((*S*)-3-二甲基氨基吡咯烷-1-基)丙基]-1*H*-吡啶-3-基}-2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡啶-5-基]乙醇;

1-{1-[3-((*R*)-3-二甲基氨基吡咯烷-1-基)丙基]-1*H*-吡啶-3-基}-2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡啶-5-基]乙醇;

2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡啶-5-基]-1-[1-(3-吡咯烷-1-基丙基)-1*H*-吡啶-3-基]乙醇;

2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡啶-5-基]-1-[1-(3-甲基氨基丙基)-1*H*-吡啶-3-基]乙醇;

2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡啶-5-基]-1-[1-(3-吗啉-4-基丙基)-1*H*-吡

咪-3-基]乙醇;

1-[1-(3-二甲基氨基丙基)-1*H*-咪-3-基]-2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-咪唑-5-基]乙醇;

3-(6-(2*H*-吡唑-3-基)-3-{2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-咪唑-5-基]-1-羟基乙基}咪-1-基)丙烷-1,2-二醇;

1-[1-烯丙基-6-(2*H*-吡唑-3-基)-1*H*-咪-3-基]-2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-咪唑-5-基]乙醇;

1-(6-溴-1-丁-3-烯基-1*H*-咪-3-基)-2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-咪唑-5-基]乙醇;

2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-咪唑-5-基]-1-[1-(丙烷-2-磺酰基)-1*H*-咪-3-基]乙醇;

3-(3-{2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-咪唑-5-基]-1-羟基乙基}咪-1-基)丙酰胺;

*N*-甲基-3-(3-{2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-咪唑-5-基]-1-羟基乙基}咪-1-基)丙酰胺;

3-(6-吡咯烷-1-基-3-{2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-咪唑-5-基]-1-羟基乙基}咪-1-基)丙烷-1,2-二醇;

2-(6-溴-3-{2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-咪唑-5-基]-1-羟基乙基}咪-1-基)-*N*-甲基乙酰胺;

4-(3-{2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-咪唑-5-基]-1-羟基乙基}咪-1-基)-丁烷-1,2-二醇;

1-(1-丁-3-烯基-1*H*-咪-3-基)-2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-咪唑-5-基]乙醇;

1-(1-烯丙基-6-溴-1*H*-咪-3-基)-2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-咪唑-5-基]乙醇;

3-(6-溴-3-{2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-咪唑-5-基]-1-羟基乙基}咪-1-基)丙烷-1,2-二醇;

2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-咪唑-5-基]-1-[1-(4-甲氧基-苄基)-6-乙烯基-1*H*-咪-3-基]乙醇;

2-(6-甲基-7-氧代-3-{2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-咪唑-5-基]-1-羟基乙基}-6,7-二氢吡咯并[2,3-*c*]吡啶-1-基)乙酰胺;

3-(7-甲氧基-3-{2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡唑-5-基]-1-羟基乙基}吡咯并[2,3-*c*]吡啶-1-基)丙烷-1,2-二醇;

2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡唑-5-基]-1-(7-甲氧基-1*H*-吡咯并[2,3-*c*]吡啶-3-基)乙醇;

1-烯丙基-6-甲基-3-{2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡唑-5-基]-1-羟基乙基}-1,6-二氢吡咯并[2,3-*c*]吡啶-7-酮;

4-{2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡唑-5-基]-1-羟基乙基}-1*H*-吡唑-3-甲腈;

1-(2,3-二羟基丙基)-4-{2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡唑-5-基]-1-羟基乙基}-1*H*-吡唑-3-甲腈;

1-烯丙基-4-溴-5-{2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡唑-5-基]-1-羟基乙基}-1*H*-吡唑-3-甲腈;

1-烯丙基-4-{2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡唑-5-基]-1-羟基乙基}-1*H*-吡唑-3-甲腈;

2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡唑-5-基]-1-(2-吗啉-4-基-噻唑-4-基)乙醇;

1-[4-氯-5-(2-羟基乙基)-5*H*-吡咯并[3,2-*d*]嘧啶-7-基]-2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡唑-5-基]乙醇;

3-(4-氯-7-{2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡唑-5-基]-1-羟基乙基}吡咯并[3,2-*d*]嘧啶-5-基)丙烷-1,2-二醇;

1-(4-氯-5*H*-吡咯并[3,2-*d*]嘧啶-7-基)-2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡唑-5-基]乙醇;

5-烯丙基-3-甲基-7-{2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡唑-5-基]-1-羟基乙基}-3,5-二氢吡咯并[3,2-*d*]嘧啶-4-酮;

1-烯丙基-4-{2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡唑-5-基]-1-羟基乙基}-1*H*-吡咯-2-羧酸二甲基酰胺;

1-(2,3-二羟基丙基)-4-{2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡唑-5-基]-1-羟基乙基}-1*H*-吡咯-2-羧酸乙基酯;

1-烯丙基-4-{2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡唑-5-基]-1-羟基乙基}-1*H*-吡咯-2-羧酸乙基酯;

4-{2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡唑-5-基]-1-羟基乙基}-1*H*-吡咯-2-甲

腈;

1-烯丙基-4-{2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡唑-5-基]-1-羟基乙基}-1*H*-吡咯-2-甲腈;

(3-甲基-2-氧代-5-{2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡唑-5-基]-1-羟基乙基}-2*H*-吡啶-1-基)乙酰胺;

1,3-二甲基-5-{2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡唑-5-基]-1-羟基乙基}-1*H*-吡啶-2-酮;

3-甲基-5-{2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡唑-5-基]-1-羟基乙基}-1*H*-吡啶-2-酮;

2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡唑-5-基]-1-(6-甲氧基吡啶-3-基)乙醇;

5-[1-(1-烯丙基-1*H*-吡唑-3-基)-2,2,2-三氟-1-羟基乙基]吡唑-1-羧酸乙基酰胺;

5-[1-(1-烯丙基-1*H*-吡唑-3-基)-2,2,2-三氟-1-羟基乙基]吡唑-1-羧酸(1-甲基丙基)酰胺;

5-[1-(1-烯丙基-1*H*-吡唑-3-基)-2,2,2-三氟-1-羟基乙基]吡唑-1-羧酸丙基酰胺;

5-[2,2,2-三氟-1-羟基-1-(1-甲基-1*H*-吡唑-3-基)乙基]吡唑-1-羧酸(环丙基甲基)酰胺;

5-[2,2,2-三氟-1-羟基-1-(1-甲基-1*H*-吡唑-3-基)乙基]吡唑-1-羧酸异丙基酰胺;

苯基-{5-[2,2,2-三氟-1-羟基-1-(1-甲基-1*H*-吡唑-3-基)乙基]吡唑-1-基}-甲酮;

5-[1-(1-甲基-1*H*-吡唑-3-基)-2,2,2-三氟-1-羟基乙基]吡唑-1-羧酸异丙基酯; 及

1-(1-烯丙基-6-二甲基氨基-1*H*-吡唑-3-基)-2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡唑-5-基]乙醇,

或其互变异构体、前药、溶剂合物或盐。

10. 药物组合物, 其包含有效量的根据权利要求 1 至 9 中任一项的化合物或其互变异构体、前药、溶剂合物或盐, 以及可药用的赋形剂或载体。

11. 一种调节患者中糖皮质激素受体功能的方法, 所述方法包括向患者给药有效量的可药用的根据权利要求 1 至 9 中任一项的化合物或其互变异构

体、前药、溶剂合物或盐。

12. 一种在需要治疗的患者中治疗由糖皮质激素受体功能所介导的疾病状态或症状的方法，所述方法包括向患者给药有效量的可药用的根据权利要求1至9中任一项的化合物或其互变异构体、前药、溶剂合物或盐。

13. 一种在需要治疗的患者中治疗疾病状态或症状的方法，该疾病状态或症状选自：II型糖尿病、肥胖、心血管疾病、高血压、动脉硬化、神经性疾病、肾上腺与垂体肿瘤及青光眼，所述方法包括向患者给药有效量的可药用的根据权利要求1至9中任一项的化合物或其互变异构体、前药、溶剂合物或盐。

14. 一种在需要治疗的患者中治疗特征为炎性、过敏性或增生性过程的疾病的方法，所述方法包括向患者给药有效量的可药用的根据权利要求1至9中任一项的化合物或其互变异构体、前药、溶剂合物或盐。

15. 根据权利要求14的方法，其中所述疾病选自：(i)肺病；(ii)风湿性疾病/自身免疫性疾病/关节疾病；(iii)过敏性疾病；(iv)脉管炎疾病；(v)皮肤病；(vi)肾病；(vii)肝病；(viii)胃肠疾病；(ix)直肠疾病；(x)眼睛疾病；(xi)耳、鼻及咽喉(ENT)区的疾病；(xii)神经性疾病；(xiii)血液疾病；(xiv)肿瘤疾病；(xv)内分泌疾病；(xvi)器官与组织移植及移植物抗宿主疾病；(xvii)严重休克状态；(xviii)替代疗法；及(xix)炎性起源的疼痛。

16. 根据权利要求14的方法，其中所述疾病选自：I型糖尿病，骨关节炎，Guillain-Barre综合征，经皮穿刺冠状动脉腔内成形术后的再狭窄，阿尔茨海默氏病，急性与慢性疼痛，动脉粥样硬化，再灌注损伤，骨质吸收疾病，充血性心力衰竭，心肌梗塞，热损伤，创伤继发的多重器官损伤，急性化脓性脑膜炎，坏死性小肠结肠炎，及与血液透析、白细胞清除术和粒细胞输注有关的综合征。

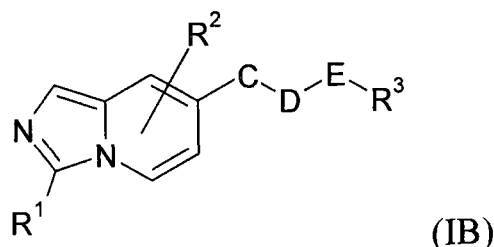
17. 一种在需要治疗的患者中治疗由糖皮质激素受体功能所介导的疾病状态或症状的方法，所述方法包括对患者相继或同时给药：(a)有效量的可药用的根据权利要求1至9中任一项的化合物或其互变异构体、前药、溶剂合物或盐；与(b)可药用的糖皮质激素。

18. 试剂盒，其用于体外诊断测定样品中糖皮质激素受体功能，包括：

(a)诊断有效量的根据权利要求1的化合物或其互变异构体、前药、溶剂合物或盐；及

(b)该诊断试剂盒的使用说明。

19. 式(IB)的化合物, 或其互变异构体、前药、溶剂合物或盐



式中:

$R^1$  为芳基、杂芳基、 $C_3$ - $C_7$  烷基, 或  $C_3$ - $C_7$  环烷基, 其各自任选独立地被 1~3 个选自下列的取代基所取代:  $C_1$ - $C_3$  烷基、羟基、卤素、氧代基团、甲氧基、氮原子任选独立地被甲基单取代或二取代的氨基, 或硫原子任选被氧化成亚砷或砷的甲硫基;

$R^2$  为氢或卤素;

C 为化学键或  $-NR^4-$ , 其中  $R^4$  为氢或  $C_1$ - $C_5$  烷基;

E 为化学键、 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{NR}^4\text{CH}_2-$ , 或  $-\text{NR}^4\text{SO}_2-$ , 其中  $R^4$  为氢或  $C_1$ - $C_5$  烷基;

D 为  $-\text{CR}^5\text{R}^6-$ , 其中  $R^5$  为三氟甲基, 且  $R^6$  为羟基或氢; 及

$R^3$  为  $C_1$ - $C_6$  烷基、环烷基、环烯基、芳基、杂芳基, 或杂环基, 其各自任选独立地被 1~3 个取代基所取代, 且各取代基通过化学键或  $C_1$ - $C_6$  烷基与  $R^3$  相连,

其中  $R^3$  的各取代基独立地为芳基、杂芳基、杂环基、 $C_1$ - $C_5$  烷基、 $C_1$ - $C_5$  链烯基、环烷基、环烯基、酰基、烷氧基羰基、 $C_1$ - $C_5$  烷酰基氧基、 $C_1$ - $C_5$  烷酰基、芳酰基、 $C_1$ - $C_5$  烷酰基氨基、烷基氨基羰基、二烷基氨基羰基、氨基羰基氧基、 $C_1$ - $C_5$  烷基氨基羰基氧基、 $C_1$ - $C_5$  二烷基氨基羰基氧基、 $C_1$ - $C_5$  烷酰基氨基、 $C_1$ - $C_5$  烷氧基羰基氨基、 $C_1$ - $C_5$  烷基磺酰基氨基、氨基磺酰基、 $C_1$ - $C_5$  烷基氨基磺酰基、 $C_1$ - $C_5$  二烷基氨基磺酰基、 $C_1$ - $C_5$  烷氧基、芳氧基、芳硫基、卤素、羟基、氧代基团、氰基、三氟甲基、硝基、羧基、氨基羰基、氮原子任选独立地被  $C_1$ - $C_5$  烷基单取代或二取代的氨基, 或硫原子任选被氧化成亚砷或砷的  $C_1$ - $C_5$  烷硫基,

其中  $R^3$  的各取代基任选独立地被 1~3 个选自下列的取代基所取代:  
芳基、杂芳基、杂环基、酰基、 $C_1$ - $C_5$  烷基、 $C_1$ - $C_5$  烷酰基氧基、

C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> 烷酰基、C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> 烷酰基氨基、烷基氨基羰基、二烷基氨基羰基、C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> 烷基磺酰基氨基、氨基磺酰基、C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> 烷基氨基磺酰基、C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> 二烷基氨基磺酰基、C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> 烷氧基、C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> 环烷基、芳氧基、卤素、羟基、氧代基团、氰基、三氟甲基、硝基、氨基羰基、氮原子任选独立地被 C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> 烷基单取代或二取代的氨基，或硫原子任选被氧化成亚砷或砷的 C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> 烷硫基。

20. 根据权利要求 19 的式(1B)化合物，或其互变异构体、前药、溶剂合物或盐，其中：

R<sup>1</sup> 为芳基、杂芳基、C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> 烷基，或 C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> 环烷基，其各自任选独立地被 1~3 个选自下列的取代基所取代：C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 烷基、羟基、卤素、氧代基团、甲氧基、氮原子任选独立地被甲基单取代或二取代的氨基，或硫原子任选被氧化成亚砷或砷的甲硫基；

R<sup>2</sup> 为氢或卤素；

C 为化学键；

E 为化学键；

D 为 -CR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>-，其中 R<sup>5</sup> 为三氟甲基，且 R<sup>6</sup> 为羟基；及

R<sup>3</sup> 为 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基、环烷基、环烯基、芳基、杂芳基，或杂环基，其各自任选独立地被 1~3 个取代基所取代，且各取代基通过化学键或 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基与 R<sup>3</sup> 相连，

其中 R<sup>3</sup> 的各取代基独立地为芳基、杂芳基、杂环基、C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> 烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> 链烯基、环烷基、环烯基、酰基、烷氧基羰基、C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> 烷酰基氧基、C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> 烷酰基、芳酰基、C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> 烷酰基氨基、烷基氨基羰基、二烷基氨基羰基、氨基羰基氧基、C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> 烷基氨基羰基氧基、C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> 二烷基氨基羰基氧基、C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> 烷酰基氨基、C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> 烷氧基羰基氨基、C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> 烷基磺酰基氨基、氨基磺酰基、C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> 烷基氨基磺酰基、C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> 二烷基氨基磺酰基、C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> 烷氧基、芳氧基、芳硫基、卤素、羟基、氧代基团、氰基、三氟甲基、硝基、羰基、氨基羰基、氮原子任选独立地被 C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> 烷基单取代或二取代的氨基，或硫原子任选被氧化成亚砷或砷的 C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> 烷硫基，

其中 R<sup>3</sup> 的各取代基任选独立地被 1~3 个选自下列的取代基所取代：芳基、杂芳基、杂环基、酰基、C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> 烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> 烷酰基氧基、

C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> 烷酰基、C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> 烷酰基氨基、烷基氨基羰基、二烷基氨基羰基、C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> 烷基磺酰基氨基、氨基磺酰基、C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> 烷基氨基磺酰基、C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> 二烷基氨基磺酰基、C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> 烷氧基、C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> 环烷基、芳氧基、卤素、羟基、氧代基团、氰基、三氟甲基、硝基、氨基羰基、氮原子任选独立地被 C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> 烷基单取代或二取代的氨基，或硫原子任选被氧化成亚砷或砷的 C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> 烷硫基。

21. 选自下列的化合物：

3-(3-{2,2,2-三氟-1-[3-(4-氟苯基)咪唑并[1,5-*a*]吡啶-7-基]-1-羟基乙基}咪唑-1-基)丙烷-1,2-二醇；

1-[1-(2,2-二甲基-1,3-二氧杂环戊烷-4-基甲基)-1*H*-咪唑-3-基]-2,2,2-三氟-1-[3-(4-氟苯基)咪唑并[1,5-*a*]吡啶-7-基]乙醇；及

2,2,2-三氟-1-[3-(4-氟苯基)咪唑并[1,5-*a*]吡啶-7-基]-1-(1-甲基-1*H*-咪唑-3-基)乙醇，

或其互变异构体、前药、溶剂合物或盐。

22. 药物组合物，包含有效量的根据权利要求 19~21 中任一项的化合物或其互变异构体、前药、溶剂合物或盐，及可药用的赋形剂或载体。

23. 一种调节患者中糖皮质激素受体功能的方法，所述方法包括向患者给药有效量的可药用的根据权利要求 19~21 中任一项的化合物或其互变异构体、前药、溶剂合物或盐。

24. 一种在需要治疗的患者中治疗由糖皮质激素受体功能所介导的疾病状态或症状的方法，所述方法包括向患者给药有效量的可药用的根据权利要求 19~21 中任一项的化合物或其互变异构体、前药、溶剂合物或盐。

25. 一种在需要治疗的患者中治疗疾病状态或症状的方法，该疾病状态症状选自：II 型糖尿病、肥胖、心血管疾病、高血压、动脉硬化、神经性疾病、肾上腺与垂体肿瘤及青光眼，所述方法包括向患者给药有效量的可药用的根据权利要求 19~21 中任一项的化合物或其互变异构体、前药、溶剂合物或盐。

26. 一种在需要治疗的患者中治疗特征为炎性、过敏性或增生性过程的疾病的方法，所述方法包括向患者给药有效量的可药用的根据权利要求 19~21 中任一项的化合物或其互变异构体、前药、溶剂合物或盐。

27. 根据权利要求 26 的方法，其中所述疾病选自：(i) 肺病；(ii) 风湿性



疾病/自身免疫性疾病/关节疾病; (iii)过敏性疾病; (iv)脉管炎疾病; (v)皮肤病; (vi)肾病; (vii)肝病; (viii)胃肠疾病; (ix)直肠疾病; (x)眼睛疾病; (xi)耳、鼻及咽喉(ENT)区的疾病; (xii)神经性疾病; (xiii)血液疾病; (xiv)肿瘤疾病; (xv)内分泌疾病; (xvi)器官与组织移植及移植物抗宿主疾病; (xvii)严重休克状态; (xviii)替代疗法; 及(xix)炎性起源的疼痛。

28. 根据权利要求 26 的方法, 其中所述疾病选自: I 型糖尿病, 骨关节炎, Guillain-Barre 综合征, 经皮穿刺冠状动脉腔内成形术后的再狭窄, 阿尔茨海默氏病, 急性与慢性疼痛, 动脉粥样硬化, 再灌注损伤, 骨质吸收疾病, 充血性心力衰竭, 心肌梗塞, 热损伤, 创伤继发的多重器官损伤, 急性化脓性脑膜炎, 坏死性小肠结肠炎, 及与血液透析、白细胞清除术和粒细胞输注有关的综合征。

29. 一种在需要治疗的患者中治疗由糖皮质激素受体功能所介导的疾病状态或症状的方法, 所述方法包括对患者相继或同时给药: (a)有效量的可药用的根据权利要求 19~21 中任一项的化合物或其互变异构体、前药、溶剂合物或盐; 及(b)可药用的糖皮质激素。

30. 试剂盒, 其用于体外诊断测定样品中糖皮质激素受体功能, 包括:

(a)诊断有效量的根据权利要求 1 的化合物或其互变异构体、前药、溶剂合物或盐; 及

(b)该诊断试剂盒的使用说明。

31. 根据权利要求 1 的式(IA)化合物, 或其互变异构体、前药、溶剂合物或盐, 其中 X、Y 和 Z 之一为氮, 且 X、Y 和 Z 中的其它两个为碳。

32. 根据权利要求 1 的式(IA)化合物, 或其互变异构体、前药、溶剂合物或盐, 其中:

$R^3$  为吡啶基、氮杂吲哚、二氮杂吲哚、吲唑、吡咯基、吡唑基, 或噻唑基, 其各自任选独立地被 1~3 个取代基所取代, 且各取代基通过化学键或  $C_1-C_3$  烷基与  $R^3$  相连,

其中  $R^3$  的各取代基独立地为杂环基、 $C_1-C_5$  烷基、 $C_1-C_5$  链烯基、羧基、酰基、 $C_1-C_5$  烷氧基、卤素、羟基、氧代基团、氰基、三氟甲基、氨基羰基、烷基氨基羰基、二烷基氨基羰基、氮原子任选独立地被  $C_1-C_5$  烷基单取代或二取代的氨基, 或硫原子任选被氧化成亚砷或砷的  $C_1-C_5$  烷硫基,

其中  $R^3$  的各取代基任选独立地被 1~3 个选自下列的取代基所取代：  
 $C_1$ - $C_5$  烷基、卤素、羟基、氧代基团、氰基、三氟甲基、氨基羰基、  
氮原子任选独立地被  $C_1$ - $C_5$  烷基单取代或二取代的氨基，或硫原子  
任选被氧化成亚砷或砷的  $C_1$ - $C_5$  烷硫基。

33. 根据权利要求 2 的式(IA)化合物，或其互变异构体、前药、溶剂合物或盐，其中：

C 为  $-NR^4-$ ，其中  $R^4$  为氢或烷基；

E 为化学键或  $-\text{CH}_2-$ ；及

D 为  $-\text{CR}^5\text{R}^6-$ ，其中  $R^5$  为三氟甲基，且  $R^6$  为氢。

34. 根据权利要求 3 的式(IA)化合物，或其互变异构体、前药、溶剂合物或盐，其中：

C 为化学键；

E 为  $-\text{NR}^4-$ 、 $-\text{NR}^4\text{CH}_2-$  或  $-\text{NR}^4\text{SO}_2-$ ，其中  $R^4$  为氢；及

D 为  $-\text{CR}^5\text{R}^6-$ ，其中  $R^5$  为三氟甲基，且  $R^6$  为氢。

35. 根据权利要求 5 的式(IA)化合物，或其互变异构体、前药、溶剂合物或盐，其中：

$R^1$  为芳基、杂芳基、 $C_3$ - $C_7$  烷基，或  $C_3$ - $C_7$  环烷基，其任选独立地被 1~3 个选自羟基、卤素或氧代基团的取代基所取代；及

G 为  $-\text{CO}_2\text{CH}_2-$  或  $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^7)-$ ，其中  $R^7$  为氢。

36. 根据权利要求 19 的式(IB)化合物，或其互变异构体、前药、溶剂合物或盐，其中 X、Y 和 Z 之一为氮，且 X、Y 和 Z 中的其它两个为碳。

37. 根据权利要求 19 的式(IB)化合物，或其互变异构体、前药、溶剂合物或盐，其中：

$R^3$  为吡啶基、氮杂吡啶、二氮杂吡啶、吡唑、吡咯基、吡唑基，或噻唑基，其各自任选独立地被 1~3 个取代基所取代，且各取代基通过化学键或  $C_1$ - $C_3$  烷基与  $R^3$  相连，

其中  $R^3$  的各取代基独立地为杂环基、 $C_1$ - $C_5$  烷基、 $C_1$ - $C_5$  链烯基、羧基、酰基、 $C_1$ - $C_5$  烷氧基、卤素、羟基、氧代基团、氰基、三氟甲基、氨基羰基、烷基氨基羰基、二烷基氨基羰基、氮原子任选独立地被  $C_1$ - $C_5$  烷基单取代或二取代的氨基，或硫原子任选被氧化成亚砷或砷的  $C_1$ - $C_5$  烷硫基，

其中  $R^3$  的各取代基任选独立地被 1~3 个选自下列的取代基所取代：  
 $C_1-C_5$  烷基、卤素、羟基、氧代基团、氰基、三氟甲基、氨基羰基、  
氮原子任选独立地被  $C_1-C_5$  烷基单取代或二取代的氨基，或硫原子  
任选被氧化成亚砷或砷的  $C_1-C_5$  烷硫基。

38. 根据权利要求 20 的式(IA)化合物，或其互变异构体、前药、溶剂合物或盐，其中：

C 为  $-NR^4-$ ，其中  $R^4$  为氢或烷基；

E 为化学键或  $-CH_2-$ ；及

D 为  $-CR^5R^6-$ ，其中  $R^5$  为三氟甲基，且  $R^6$  为氢。

39. 根据权利要求 20 的式(IA)化合物，或其互变异构体、前药、溶剂合物或盐，其中：

C 为化学键；

E 为  $-NR^4-$ ， $-NR^4CH_2-$ ，或  $-NR^4SO_2-$ ，其中  $R^4$  为氢；及

D 为  $-CR^5R^6-$ ，其中  $R^5$  为三氟甲基，且  $R^6$  为氢。

40. 根据权利要求 20 的式(IA)化合物，或其互变异构体、前药、溶剂合物或盐，其中：

$R^1$  为芳基、杂芳基、 $C_3-C_7$  烷基，或  $C_3-C_7$  环烷基，其任选独立地被 1~3 个选自羟基、卤素或氧代基团的取代基所取代；及

G 为  $-CO_2CH_2-$  或  $-C(O)N(R^7)-$ ，其中  $R^7$  为氢。

## 糖皮质激素模拟物、其制备方法、药物组合物及其用途

### 技术领域

本发明涉及糖皮质激素模拟物或配体，制备这些化合物的方法，其在药物组合物中的用途，及其在需要治疗的患者中，调节糖皮质激素受体功能、治疗由糖皮质激素受体功能所介导的疾病状态或症状中的用途，及其他用途。

### 背景技术

糖皮质激素为一种皮质类固醇，是对免疫系统与多器官系统具有深远作用的内分泌激素。通过抑制炎症细胞因子，如 IL-1、IL-2、IL-6 及 TNF，以及抑制花生四烯酸新陈代谢产物，包括前列腺素与白三烯素，消耗 T-淋巴细胞，并降低粘附分子在内皮细胞上的表达，而抑制多种免疫与炎症功能(P. J. Banes, Clin. Sci., 1998, 94, 第 557-572 页; P.J. Banes 等人, Trends Pharmacol. Sci., 1993, 14, 第 436-441 页)。除了这些作用之外，糖皮质激素会刺激肝脏中葡萄糖的产生以及蛋白质的分解代谢，在电解质与水平衡中扮演角色，减少钙吸收及抑制成骨细胞功能。

内源性糖皮质激素的消炎与免疫抑制活性，已激励合成糖皮质激素衍生物的开发，包括地塞米松、泼尼松及泼尼松龙(L. Parent, Glucocorticoids, N.J. Goulding 与 R.J. Flowers(编著), Boston: Birkhauser, 2001, 第 35-54 页)。已发现其可广泛使用于治疗炎症、免疫及过敏性病症上，包括风湿性疾病，如风湿性关节炎、幼年型关节炎及强直性脊柱炎，皮肤病，包括牛皮癣与天疱疮，过敏性病症，包括过敏性鼻炎、异位性皮炎及接触性皮炎，肺症状，包括气喘与慢性阻塞肺病(COPD)，及其他免疫与炎症疾病，包括节段性回肠炎、溃疡性结肠炎、全身性红斑狼疮、自身免疫慢性活性肝炎、骨关节炎、腱炎及粘液囊炎(J. Toogood, Glucocorticoids, N.J. Goulding 与 P.J. Flowers(编著), Boston: Birkhauser, 2001, 第 161-174 页)。其也已被用以帮助预防器官移植上的排斥。

很不幸地，除了糖皮质激素的所要治疗作用以外，其使用也伴随许多副

作用, 其中一些可为严重且威胁生命的。这些副作用包括流体与电解质平衡上的改变、水肿、体重增加、高血压、肌肉虚弱、糖尿病的发展或恶化及骨质疏松症。因此, 一种具有减少副作用性质, 同时保持有效消炎作用的化合物, 是特别期望的, 尤其是当治疗慢性疾病时。

糖皮质激素的作用是在细胞水平通过糖皮质激素受体所介导(R. H. Oakley 与 J. Cidlowski, Glucocorticoids, N.J. Goulding 与 R.J. Flowers(编著), Boston: Birkhauser, 2001, 第 55-80 页)。糖皮质激素受体为结构上相关的胞内受体种类的一员, 当与配体偶联时, 可充作影响基因表达的转录因子(R.M. Evans, *Science*, 1988, 240, 第 889-895 页)。类固醇受体家族的其他成员, 包括盐皮质激素、黄体酮、雌激素及雄激素受体。除了上述所提及关于糖皮质激素的作用以外, 对此受体家族发生作用的激素, 对身体自我平衡、矿物代谢、压力反应及性特征的发育, 均具有深远影响。Glucocorticoids, N.J. Goulding 与 R.J. Flowers(编著), Boston: Birkhauser, 2001, 这里以其全文引入本文供参考, 以更良好地说明本技术领域的目前状态。

已经提出了有利消炎作用与不想要副作用的分子机制(例如 S. Heck 等人, *EMBO J*, 1994, 17, 第 4087-4095 页; H.M. Reichardt 等人, *Cell*, 1998, 93, 第 531-541 页; F. Tronche 等人, *Curr. Opin. in Genetics and Dev.*, 1998, 8, 第 532-538 页)。许多代谢及心与血管副作用被认为是一种被称为反式激活过程的结果。在反式激活作用中, 配体结合的糖皮质激素受体移位至核, 接着结合至副作用有关联基因的启动子区域中的糖皮质激素反应元素(GRE), 例如, 在增加葡萄糖产生的情况中, 为丙酮酸磷酸烯醇酯羧激酶(PEPCK)。其结果是增加这些基因的转录速率, 据信最后会产生所观察到的副作用。消炎作用被认为是由于一种被称为反式阻抑作用的过程所致。一般而言, 反式阻抑作用为一种与 DNA 结合无关的过程, 其是由于抑制 NF- $\kappa$ B 与 AP-1 所介导的通路所造成, 导致许多炎性与免疫介体的下调。此外, 据信许多已观察到的副作用可能是由于目前已有的糖皮质激素与其他类固醇受体的交叉反应性所致, 特别是盐皮质激素与黄体酮受体。

因此, 有可能发现高度选择性的糖皮质激素受体的配体, 在结合时, 可离解反式激活与反式阻抑途径, 从而提供具有减少副作用的治疗剂。用以测定反式激活与反式阻抑的作用的检测系统已被描述(例如 C.M. Bamberger 与 H.M. Schulte, *Eur. J. Clin. Invest.*, 2000, 30(增刊 3), 第 6-9 页)。对于糖皮质激

素受体的选择性，可由对于该受体的结合亲和力与其他类固醇家族受体包括上述所提及受体的结合亲和力比较而测得。

糖皮质激素也会刺激通过被称为糖生成过程的肝脏中葡萄糖产生，且据信此过程是通过反式激活事件所介导。增加的葡萄糖产生可使 II 型糖尿病恶化，因此，选择性抑制糖皮质激素所介导的葡萄糖产生的化合物，在此适应征中可具有治疗利用性(J. E. Freidman 等人, J.Biol. Chem., 1997, 272, 第 31475- 31481 页)。

在科学与专利文献中已经记载了糖皮质激素受体的新配体。例如，PCT 国际申请公开 WO 04/093805 公开了选择性螺环糖皮质激素受体调节剂，该调节剂可潜在地用于治疗很多炎症性疾病，包括类风湿性关节炎和节段性回肠炎。PCT 国际申请公开 WO 04/026248 公开了八氢-2H-萘并[1,2-f]吡啶-4-羧酰胺衍生物，其为选择性糖皮质激素受体调节剂，可潜在地用于治疗很多炎症性疾病，包括类风湿性关节炎和节段性回肠炎。PCT 国际申请公开 WO 04/075840 公开了选择性非类固醇类糖皮质激素受体调节剂，其潜在用途是用作抗炎剂，并且在副作用、功效和毒性方面优于糖皮质激素配体。PCT 国际申请公开 WO 03/086294 公开了 1H-萘并[f]吡啶-5-基衍生物，作为糖皮质激素受体调节剂，其潜在用途是用于治疗很多炎症性疾病，包括类风湿性关节炎和节段性回肠炎。PCT 国际申请公开 WO 03/061651 和相应的美国申请公开 No. 2005/0054700 公开了糖皮质激素受体的非类固醇类配体，其可潜在地用于治疗代谢和炎症性疾病。PCT 国际公开 WO 99/33786 揭示在治疗炎症性疾病上具有潜在用途的三苯基丙酰胺化合物。PCT 国际公开 WO 00/66522 描述了作为糖皮质激素受体的选择性调节剂的非类固醇化合物，潜在地可用于治疗代谢与炎症性疾病。PCT 国际公开 WO 99/41256 记载了潜在地可用于治疗免疫、自身免疫及炎症性疾病糖皮质激素受体的四环状调节剂。美国专利 5688810 记载了作为糖皮质激素及其他类固醇受体的调节剂的各种非类固醇化合物。PCT 国际公开 WO 99/63976 记载了潜在地可用于治疗糖尿病的非类固醇、肝脏选择性糖皮质激素拮抗剂。PCT 国际公开 WO 00/32584 公开了具有消炎活性，并在消炎与代谢作用间具有解离作用的非类固醇化合物。PCT 国际公开 WO 98/54159 记载了具有混合促孕激素与雄激素活性的非类固醇循环取代的酰基酰基苯胺类。美国专利 4,880,839 记载了具有妊娠前活性的酰基酰基苯胺类，及 EP 253503 公开了具有抗雄激素性质的酰基酰基苯胺类。PCT 国

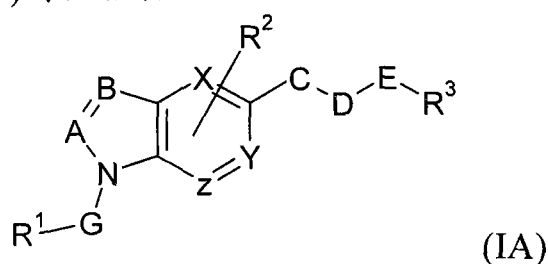
际公开 WO 97/27852 记载了为法呢基蛋白质转移酶的抑制剂的酰胺类。

已经报导, 2,2,2-三氟-1,1-二-[1-(1-丙基丁基)-1*H*-吡啶-5-基]乙醇是 5-溴-1-(1-丙基丁基)-1*H*-吡啶和三氟乙酸酐在金属卤素交换条件下的缩合副产物(H. Takami 等人, *Heterocycles*, 1999, 51, 第 1119-1124 页)。已经公开, 4,4,4-三氟-3-羟基-3-[1-(1-丙基丁基)-1*H*-吡啶-5-基]丁酸乙酯是溴乙酸乙酯和 2,2,2-三氟-1-[1-(1-丙基丁基)-1*H*-吡啶-5-基]乙酮的 Reformatsky 反应产物(H. Takami 等人, *Med. Chem. Res. EN*, 1999, 9(4), 第 239-248 页)。

在结合测试中发现与糖皮质激素受体相互作用的化合物, 可为激动剂或拮抗剂。此化合物的激动剂性质可在上述反式激活作用或反式阻抑作用检测中进行评估。由于已有糖皮质激素药物在炎性与免疫疾病中所证实的活性及其不利副作用下, 仍然需要具有胜过此类固醇受体家族的其他成员的选择性, 以及具有反式激活与反式阻抑活性的解离作用的新颖糖皮质激素受体激动剂。或, 可发现此化合物具有拮抗剂活性。如上述所述, 糖皮质激素刺激肝脏中的葡萄糖产生。因糖皮质激素过量所引致的增加葡萄糖产生可加重现有的糖尿病, 或触发潜在糖尿病。因此, 已发现其为拮抗剂的糖皮质激素受体的配体, 可用于尤其是治疗或预防糖尿病。

## 发明内容

本发明涉及式(IA)的化合物



式中:

$R^1$  为氢、芳基、杂芳基、 $C_3$ - $C_7$  烷基, 或  $C_3$ - $C_7$  环烷基, 其各自任选独立地被 1~3 个选自下列的取代基所取代:  $C_1$ - $C_3$  烷基、羟基、卤素、氧代基团、甲氧基、氮原子任选独立地被甲基单取代或二取代的氨基, 或硫原子任选被氧化成亚砷或砷的甲硫基(thiomethyl);

G 为化学键或  $-C(O)-$ 、 $-C(O)CH_2-$ 、 $-CO_2-$ 、 $-CO_2CH_2-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-SO_2CH_2-$ , 或  $-C(O)N(R^7)-$ , 其中  $R^7$  为氢或甲基;

$R^2$  为氢或卤素;

X、Y 和 Z 各自独立地为 C 或 N;

A 和 B 各自独立地为 C 或 N, 其各自任选并独立地被甲基、氢、羟基或氰基所取代;

C 为化学键或  $-NR^4-$ , 其中  $R^4$  为氢或  $C_1-C_5$  烷基;

E 为化学键  $-CH_2-$ , 或  $-NR^4CH_2-$ , 或  $-NR^4SO_2-$ , 其中  $R^4$  为氢或  $C_1-C_5$  烷基;

D 为  $-CR^5R^6-$ , 其中  $R^5$  为三氟甲基, 且  $R^6$  为羟基或氢; 及

$R^3$  为  $C_1-C_6$  烷基、环烷基、环烯基、芳基、杂芳基, 或杂环基, 其各自任选独立地被 1~3 个取代基所取代, 且各取代基通过化学键或  $C_1-C_6$  烷基与  $R^3$  相连,

其中  $R^3$  的各取代基独立地为芳基、杂芳基、杂环基、 $C_1-C_5$  烷基、 $C_1-C_5$  链烯基、环烷基、环烯基、酰基、烷氧基羰基、 $C_1-C_5$  烷酰基氧基、 $C_1-C_5$  烷酰基、芳酰基、 $C_1-C_5$  烷酰基氨基、烷基氨基羰基、二烷基氨基羰基、氨基羰基氧基、 $C_1-C_5$  烷基氨基羰基氧基、 $C_1-C_5$  二烷基氨基羰基氧基、 $C_1-C_5$  烷酰基氨基、 $C_1-C_5$  烷氧基羰基氨基、 $C_1-C_5$  烷基磺酰基氨基、氨基磺酰基、 $C_1-C_5$  烷基氨基磺酰基、 $C_1-C_5$  二烷基氨基磺酰基、 $C_1-C_5$  烷氧基、芳氧基、芳硫基、卤素、羟基、氧代基团、氰基、三氟甲基、硝基、羧基、氨基羰基、氮原子任选独立地被  $C_1-C_5$  烷基单取代或二取代的氨基, 或硫原子任选被氧化成亚砷或砷的  $C_1-C_5$  烷硫基,

其中  $R^3$  的各取代基任选独立地被 1~3 个选自下列的取代基所取代: 芳基、杂芳基、杂环基、酰基、 $C_1-C_5$  烷基、 $C_1-C_5$  烷酰基氧基、 $C_1-C_5$  烷酰基、 $C_1-C_5$  烷酰基氨基、烷基氨基羰基、二烷基氨基羰基、 $C_1-C_5$  烷基磺酰基氨基、氨基磺酰基、 $C_1-C_5$  烷基氨基磺酰基、 $C_1-C_5$  二烷基氨基磺酰基、 $C_1-C_5$  烷氧基、 $C_1-C_5$  环烷基、芳氧基、卤素、羟基、氧代基团、氰基、三氟甲基、硝基、氨基羰基、氮原子任选独立地被  $C_1-C_5$  烷基单取代或二取代的氨基, 或硫原子任选被氧化成亚砷或砷的  $C_1-C_5$  烷硫基,

或其互变异构体、前药、溶剂合物或盐。

另一方面, 本发明包括式(IA)的化合物, 其中:

$R^1$  为芳基、杂芳基、 $C_3-C_7$  烷基, 或  $C_3-C_7$  环烷基, 其各自任选独立地被



1~3个选自下列的取代基所取代： $C_1$ - $C_3$ 烷基、羟基、卤素、氧代基团、甲氧基、氮原子任选独立地被甲基单取代或二取代的氨基，或硫原子任选被氧化成亚砷或砷的甲硫基；

G 为化学键；

$R^2$  为氢或卤素；

X、Y和Z各自独立地为C或N；

A和B各自独立地为CH或N；

C 为 $-NR^4$ ，其中 $R^4$ 为氢或烷基；

E 为化学键或 $-CH_2-$ ；

D 为 $-CR^5R^6$ ，其中 $R^5$ 为三氟甲基，且 $R^6$ 为氢；及

$R^3$  为 $C_1$ - $C_6$ 烷基、环烷基、环烯基、芳基、杂芳基，或杂环基，其各自任选独立地被1~3个取代基所取代，各取代基通过化学键或 $C_1$ - $C_3$ 烷基与 $R^3$ 相连，

其中 $R^3$ 的各取代基独立地为芳基、杂芳基、杂环基、 $C_1$ - $C_5$ 烷基、 $C_1$ - $C_5$ 链烯基、环烷基、环烯基、酰基、烷氧基羰基、 $C_1$ - $C_5$ 烷酰基氧基、 $C_1$ - $C_5$ 烷酰基、芳酰基、 $C_1$ - $C_5$ 烷酰基氨基、烷基氨基羰基、二烷基氨基羰基、氨基羰基氧基、 $C_1$ - $C_5$ 烷基氨基羰基氧基、 $C_1$ - $C_5$ 二烷基氨基羰基氧基、 $C_1$ - $C_5$ 烷酰基氨基、 $C_1$ - $C_5$ 烷氧基羰基氨基、 $C_1$ - $C_5$ 烷基磺酰基氨基、氨基磺酰基、 $C_1$ - $C_5$ 烷基氨基磺酰基、 $C_1$ - $C_5$ 二烷基氨基磺酰基、 $C_1$ - $C_5$ 烷氧基、芳氧基、芳硫基、卤素、羟基、氧代基团、氰基、三氟甲基、硝基、羧基、氨基羰基、氮原子任选独立地被 $C_1$ - $C_5$ 烷基单取代或二取代的氨基，或硫原子任选被氧化成亚砷或砷的 $C_1$ - $C_5$ 烷硫基，

其中 $R^3$ 的各取代基任选独立地被1~3个选自下列的取代基所取代：芳基、杂芳基、杂环基、酰基、 $C_1$ - $C_5$ 烷基、 $C_1$ - $C_5$ 烷酰基氧基、 $C_1$ - $C_5$ 烷酰基、 $C_1$ - $C_5$ 烷酰基氨基、烷基氨基羰基、二烷基氨基羰基、 $C_1$ - $C_5$ 烷基磺酰基氨基、氨基磺酰基、 $C_1$ - $C_5$ 烷基氨基磺酰基、 $C_1$ - $C_5$ 二烷基氨基磺酰基、 $C_1$ - $C_5$ 烷氧基、 $C_1$ - $C_5$ 环烷基、芳氧基、卤素、羟基、氧代基团、氰基、三氟甲基、硝基、氨基羰基、氮原子任选独立地被 $C_1$ - $C_5$ 烷基单取代或二取代的氨基，或硫原子任选被氧化成亚砷或砷的 $C_1$ - $C_5$ 烷硫基，

或其互变异构体、前药、溶剂合物或盐。

另一方面，本发明包括式(IA)的化合物，其中：

$R^1$  为芳基或杂芳基，其任选独立地被 1~3 个选自羟基、卤素或氧代基团的取代基所取代；

G 为化学键；

$R^2$  为氢；

X、Y 和 Z 各自独立地为 C 或 N；

A 和 B 各自独立地为 CH 或 N；

C 为化学键；

E 为  $-NR^4-$ 、 $-NR^4CH_2-$ ，或  $-NR^4SO_2-$ ，其中  $R^4$  为氢；

D 为  $-CR^5R^6-$ ，其中  $R^5$  为三氟甲基，且  $R^6$  为氢；及

$R^3$  为  $C_1-C_6$  烷基、环烷基、环烯基、芳基、杂芳基、杂环基，其各自任选独立地被 1~3 个取代基所取代，且各取代基通过化学键或  $C_1-C_3$  烷基与  $R^3$  相连，

其中  $R^3$  的各取代基独立地为芳基、杂芳基、杂环基、 $C_1-C_5$  烷基、 $C_1-C_5$  链烯基、环烷基、环烯基、酰基、烷氧基羰基、 $C_1-C_5$  烷酰基氧基、 $C_1-C_5$  烷酰基、芳酰基、 $C_1-C_5$  烷酰基氨基、烷基氨基羰基、二烷基氨基羰基、氨基羰基氧基、 $C_1-C_5$  烷基氨基羰基氧基、 $C_1-C_5$  二烷基氨基羰基氧基、 $C_1-C_5$  烷酰基氨基、 $C_1-C_5$  烷氧基羰基氨基、 $C_1-C_5$  烷基磺酰基氨基、氨基磺酰基、 $C_1-C_5$  烷基氨基磺酰基、 $C_1-C_5$  二烷基氨基磺酰基、 $C_1-C_5$  烷氧基、芳氧基、芳硫基、卤素、羟基、氧代基团、氰基、三氟甲基、硝基、羧基、氨基羰基、氮原子任选独立地被  $C_1-C_5$  烷基单取代或二取代的氨基，或硫原子任选被氧化成亚砷或砷的  $C_1-C_5$  烷硫基，

其中  $R^3$  的各取代基任选独立地被 1~3 个选自下列的取代基所取代：芳基、杂芳基、杂环基、酰基、 $C_1-C_5$  烷基、 $C_1-C_5$  烷酰基氧基、 $C_1-C_5$  烷酰基、 $C_1-C_5$  烷酰基氨基、烷基氨基羰基、二烷基氨基羰基、 $C_1-C_5$  烷基磺酰基氨基、氨基磺酰基、 $C_1-C_5$  烷基氨基磺酰基、 $C_1-C_5$  二烷基氨基磺酰基、 $C_1-C_5$  烷氧基、 $C_1-C_5$  环烷基、芳氧基、卤素、羟基、氧代基团、氰基、三氟甲基、硝基、氨基羰基、氮原子任选

独立地被 C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> 烷基单取代或二取代的氨基, 或硫原子任选被氧化成亚砷或砷的 C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> 烷硫基, 或其互变异构体、前药、溶剂合物或盐。

另一方面, 本发明包括式(IA)的化合物, 其中:

R<sup>1</sup> 为芳基或杂芳基, 其任选独立地被 1~3 个选自羟基、卤素或氧代基团的取代基所取代;

G 为化学键;

R<sup>2</sup> 为氢;

A 和 B 各自独立地为 CH 或 N;

C 为化学键;

D 为 -CR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>-, 其中 R<sup>5</sup> 为三氟甲基, 且 R<sup>6</sup> 为羟基;

E 为化学键;

X、Y 和 Z 各自独立地为 C 或 N; 及

R<sup>3</sup> 为苯基、萘基、吡啶基、喹啉、异喹啉、吲哚、氮杂吲哚、二氮杂吲哚、吲唑、苯并噻吩、苯并呋喃、吡咯基、吡唑基、噻唑基、2,3-二氢-1,4-苯并二氧杂环己二烯、1,3-苯并二氧杂环戊烯、3,4-二氢-2H-1,4-苯并噁嗪、1,2,3,4-四氢异喹啉、N-乙基-N-甲基苯-1,2-二胺, 或 1,2,3,4-四氢喹啉, 其各自任选独立地被 1~3 个取代基所取代, 且各取代基通过化学键或 C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 烷基与 R<sup>3</sup> 相连,

其中 R<sup>3</sup> 的各取代基独立地为杂环基、C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> 烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> 链烯基、羧基、酰基、C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> 烷氧基、卤素、羟基、氧代基团、氰基、三氟甲基、氨基羰基、烷基氨基羰基、二烷基氨基羰基、氮原子任选独立地被 C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> 烷基单取代或二取代的氨基, 或硫原子任选被氧化成亚砷或砷的 C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> 烷硫基,

其中 R<sup>3</sup> 的各取代基任选独立地被 1~3 个选自下列的取代基所取代:

C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> 烷基、卤素、羟基、氧代基团、氰基、三氟甲基、氨基羰基、氮原子任选独立地被 C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> 烷基单取代或二取代的氨基, 或硫原子任选被氧化成亚砷或砷的 C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> 烷硫基,

或其互变异构体、前药、溶剂合物或盐。

再一方面，本发明包括式(IA)的化合物，其中：

$R^1$  为芳基、杂芳基、 $C_3$ - $C_7$  烷基，或  $C_3$ - $C_7$  环烷基，其任选独立地被 1~3 个选自羟基、卤素或氧代基团的取代基所取代；

G 为  $-\text{CO}_2\text{CH}_2-$  或  $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^7)$ ，其中  $\text{R}^7$  为氢；

$\text{R}^2$  为氢；

A 和 B 各自独立地为 CH 或 N；

C 为化学键；

D 为  $-\text{CR}^5\text{R}^6-$ ，其中  $\text{R}^5$  为三氟甲基，且  $\text{R}^6$  为羟基；

E 为化学键；

X、Y 和 Z 各自独立地为 C 或 N；及

$\text{R}^3$  为苯基、萘基、吡啶基、喹啉、异喹啉、吲哚、氮杂吲哚、二氮杂吲哚、吡唑、苯并噻吩、苯并咪唑、吡咯基、吡唑基、噻唑基、2,3-二氢-1,4-苯并二氧杂环己二烯、1,3-苯并二氧杂环戊烯、3,4-二氢-2H-1,4-苯并噁嗪、1,2,3,4-四氢异喹啉、N-乙基-N'-甲基苯-1,2-二胺，或 1,2,3,4-四氢喹啉，其各自任选独立地被 1~3 个取代基所取代，且各取代基通过化学键或  $\text{C}_1$ - $\text{C}_3$  烷基与  $\text{R}^3$  相连，

其中  $\text{R}^3$  的各取代基独立地为杂环基、 $\text{C}_1$ - $\text{C}_5$  烷基、 $\text{C}_1$ - $\text{C}_5$  链烯基、羧基、酰基、 $\text{C}_1$ - $\text{C}_5$  烷氧基、卤素、羟基、氧代基团、氰基、三氟甲基、氨基羰基、烷基氨基羰基、二烷基氨基羰基、氮原子任选独立地被  $\text{C}_1$ - $\text{C}_5$  烷基单取代或二取代的氨基，或硫原子任选被氧化成亚砷或砷的  $\text{C}_1$ - $\text{C}_5$  烷硫基，

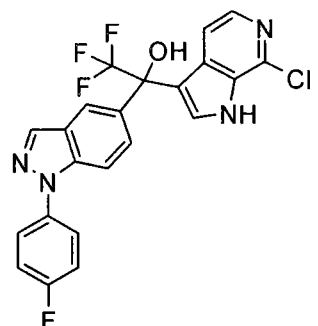
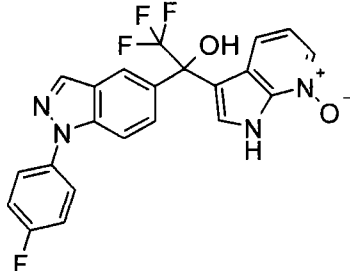
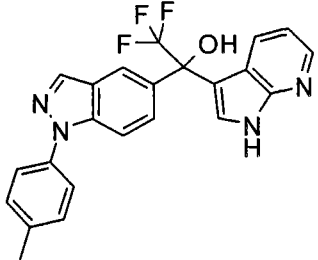
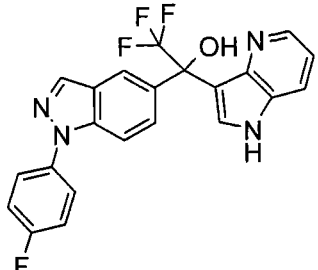
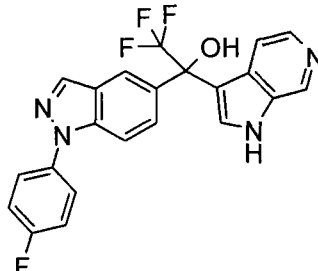
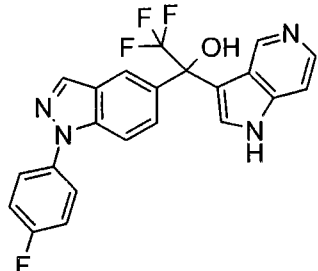
其中  $\text{R}^3$  的各取代基任选独立地被 1~3 个选自下列的取代基所取代：

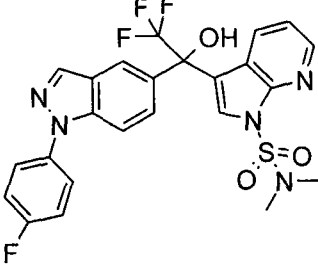
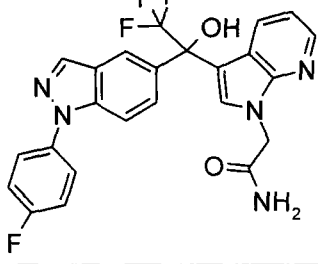
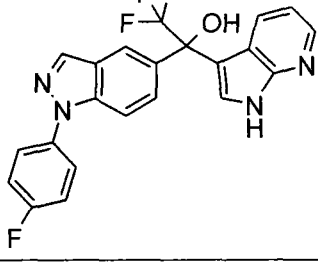
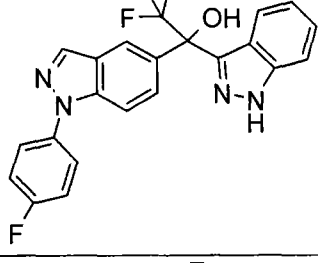
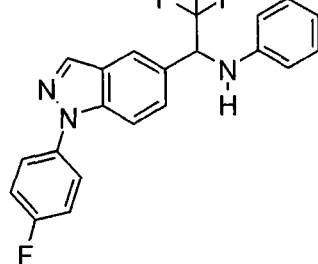
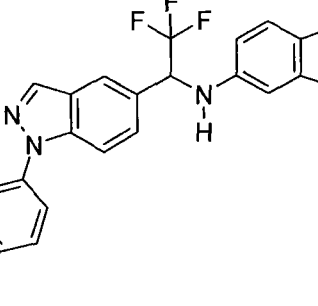
$\text{C}_1$ - $\text{C}_5$  烷基、卤素、羟基、氧代基团、氰基、三氟甲基、氨基羰基、氮原子任选独立地被  $\text{C}_1$ - $\text{C}_5$  烷基单取代或二取代的氨基，或硫原子任选被氧化成亚砷或砷的  $\text{C}_1$ - $\text{C}_5$  烷硫基，

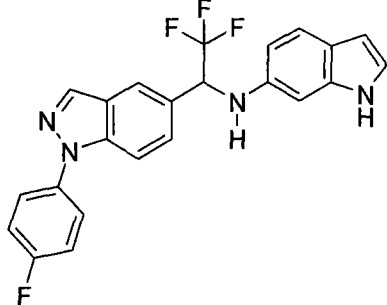
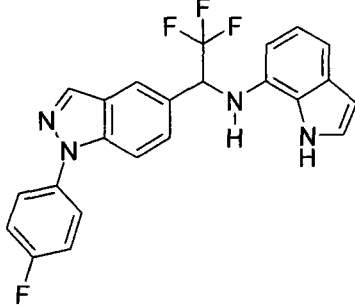
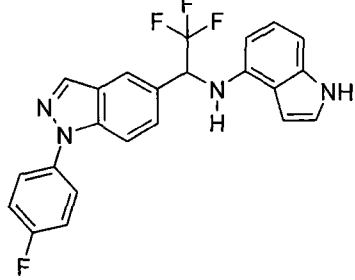
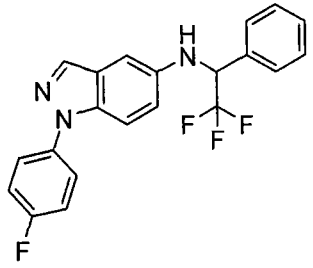
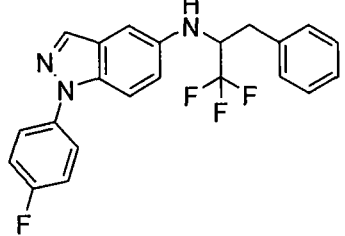
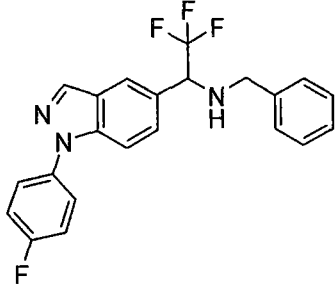
或其互变异构体、前药、溶剂合物或盐。

本发明的代表性的式(IA)化合物附于表 IA 中，其中栏 A 为根据标准命名法的化合物名称，栏 B 为对应的化学结构式。

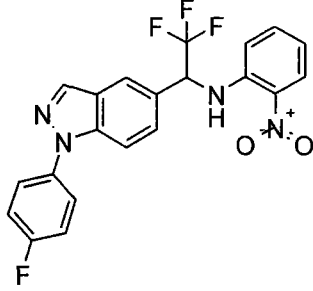
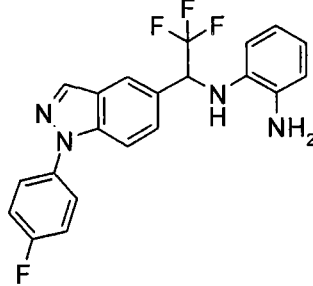
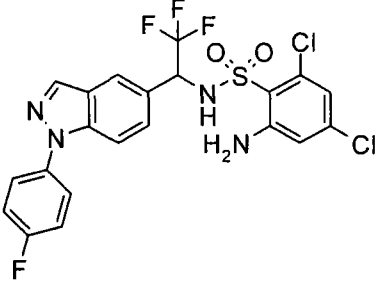
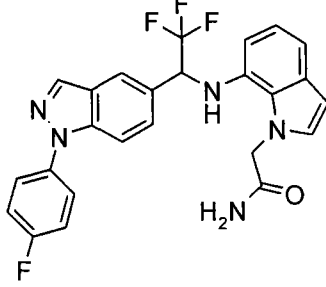
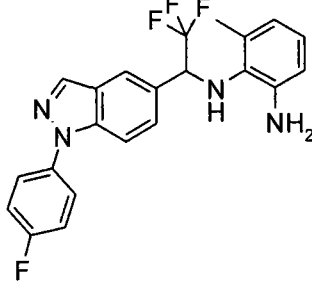
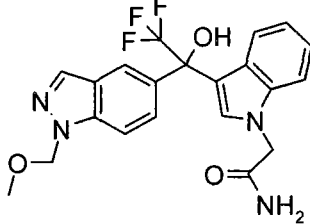
IA	
A	B
(3-{2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1H-吡唑-5-基]-1-羟基乙基}吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)乙腈	
2,2,2-三氟-1-(1-苯基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基)-1-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)乙醇	
1-(4-氯-1-苯基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基)-2,2,2-三氟-1-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)乙醇	
2-(7-氯-3-{2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1H-吡唑-5-基]-1-羟基乙基}吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基)乙酰胺	
N-[2-(3-{2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1H-吡唑-5-基]-1-羟基乙基}吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)乙酰基]甲磺酰胺	

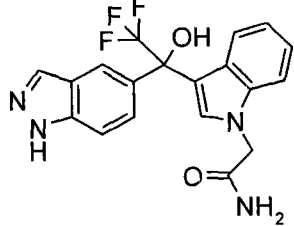
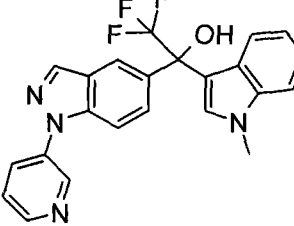
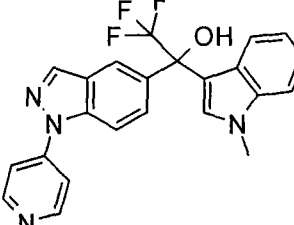
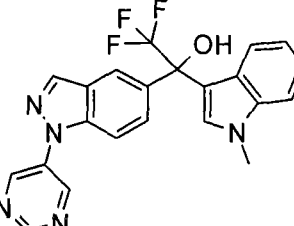
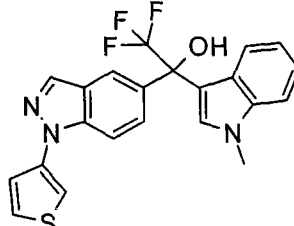
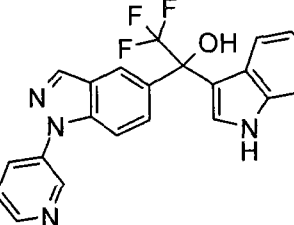
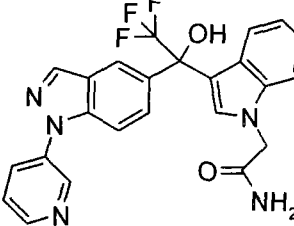
<p>1-(7-氯-1<i>H</i>-吡咯并[2,3-<i>c</i>]吡啶-3-基)-2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1<i>H</i>-吡唑-5-基]乙醇</p>	
<p>2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1<i>H</i>-吡唑-5-基]-1-(7-氧基-1<i>H</i>-吡咯并[2,3-<i>b</i>]吡啶-3-基)乙醇</p>	
<p>2,2,2-三氟-1-(1<i>H</i>-吡咯并[2,3-<i>b</i>]吡啶-3-基)-1-(1-<i>p</i>-甲苯基-1<i>H</i>-吡唑-5-基)乙醇</p>	
<p>2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1<i>H</i>-吡唑-5-基]-1-(1<i>H</i>-吡咯并[3,2-<i>b</i>]吡啶-3-基)乙醇</p>	
<p>2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1<i>H</i>-吡唑-5-基]-1-(1<i>H</i>-吡咯并[2,3-<i>c</i>]吡啶-3-基)乙醇</p>	
<p>2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1<i>H</i>-吡唑-5-基]-1-(1<i>H</i>-吡咯并[3,2-<i>c</i>]吡啶-3-基)乙醇</p>	

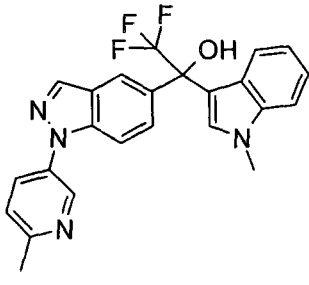
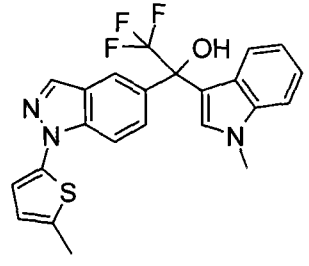
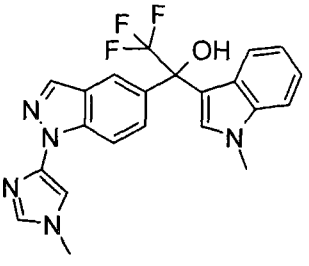
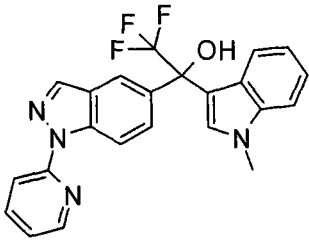
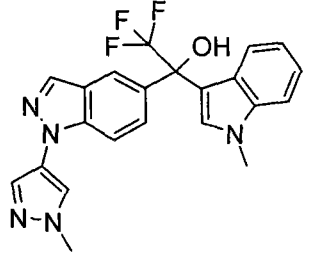
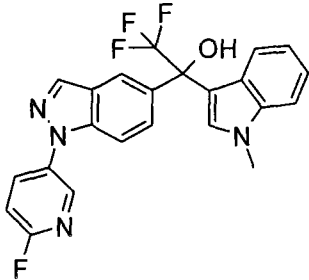
<p>3-{2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1<i>H</i>-吡唑-5-基]-1-羟基乙基}吡咯并[2,3-<i>b</i>]吡啶-1-磺酸二甲基酰胺</p>	
<p>2-(3-{2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1<i>H</i>-吡唑-5-基]-1-羟基乙基}吡咯并[2,3-<i>b</i>]吡啶-1-基)乙酰胺</p>	
<p>2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1<i>H</i>-吡唑-5-基]-1-(1<i>H</i>-吡咯并[2,3-<i>b</i>]吡啶-3-基)乙醇</p>	
<p>2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1<i>H</i>-吡唑-5-基]-1-(1<i>H</i>-吡唑-3-基)乙醇</p>	
<p>苯基-{2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1<i>H</i>-吡唑-5-基]乙基}胺</p>	
<p>(1<i>H</i>-吡唑-5-基)-{2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1<i>H</i>-吡唑-5-基]乙基}胺</p>	

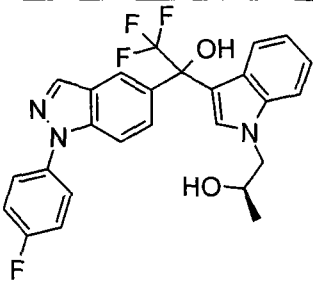
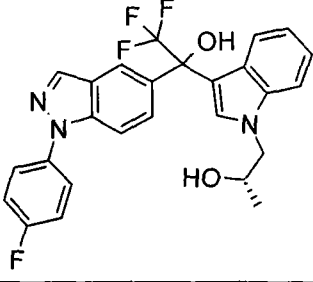
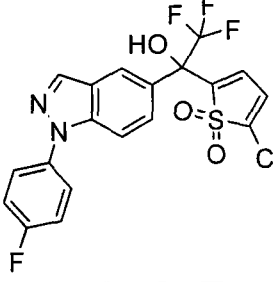
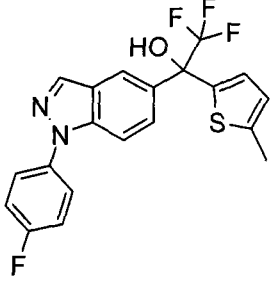
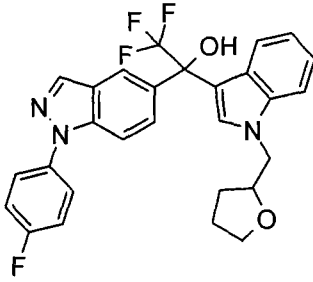
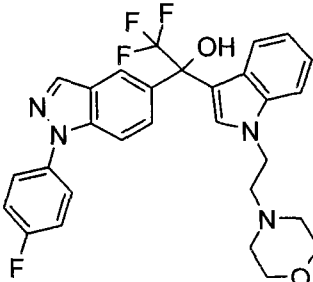
<p>(1<i>H</i>-吡啶-6-基)-{2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1<i>H</i>-吡啶-5-基]乙基}胺</p>	
<p>(1<i>H</i>-吡啶-7-基)-{2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1<i>H</i>-吡啶-5-基]乙基}胺</p>	
<p>(1<i>H</i>-吡啶-4-基)-{2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1<i>H</i>-吡啶-5-基]乙基}胺</p>	
<p>[1-(4-氟苯基)-1<i>H</i>-吡啶-5-基]-(2,2,2-三氟-1-苄基乙基)胺</p>	
<p>(1-苄基-2,2,2-三氟乙基)-[1-(4-氟苯基)-1<i>H</i>-吡啶-5-基]胺</p>	
<p>苄基-{2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1<i>H</i>-吡啶-5-基]乙基}胺</p>	

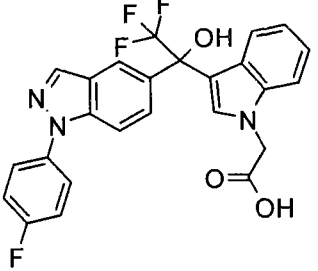
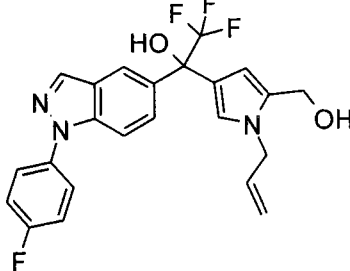
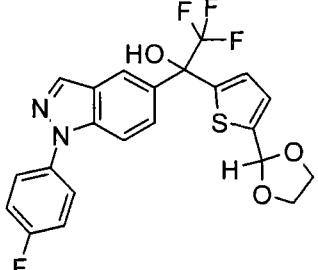
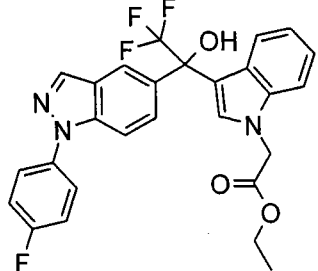
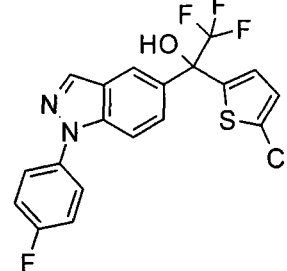
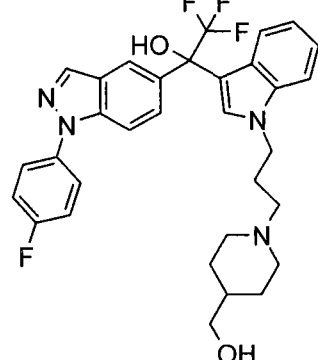


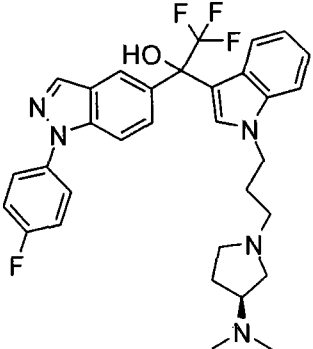
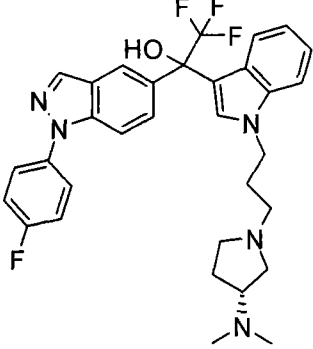
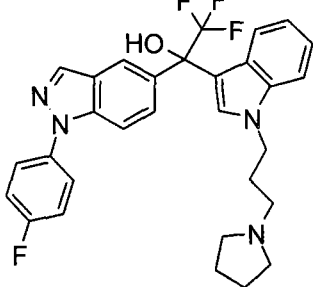
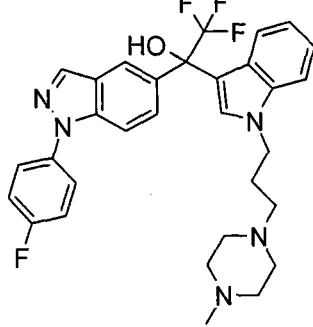
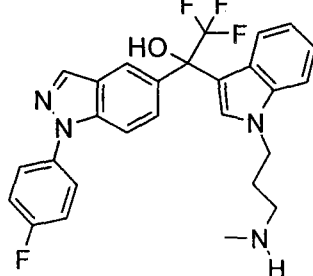
<p>(2-硝基苯基)-{2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1<i>H</i>-吡唑-5-基]乙基}胺</p>	
<p><i>N</i>-{2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1<i>H</i>-吡唑-5-基]乙基}苯-1,2-二胺</p>	
<p>2-氨基-4,6-二氯-<i>N</i>-{2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1<i>H</i>-吡唑-5-基]乙基}苯磺酰胺</p>	
<p>2-(7-{2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1<i>H</i>-吡唑-5-基]乙基氨基}吡啶-1-基)乙酰胺</p>	
<p>3-甲基-<i>N</i><sup>2</sup>-{2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1<i>H</i>-吡唑-5-基]乙基}苯-1,2-二胺</p>	
<p>2-{3-[2,2,2-三氟-1-羟基-1-(1-甲氧基甲基)-1<i>H</i>-吡唑-5-基]乙基}吡啶-1-基}乙酰胺</p>	

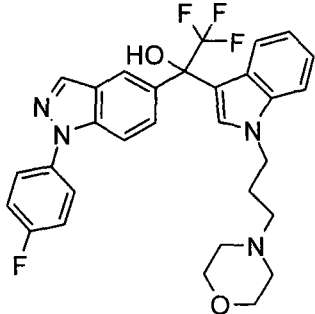
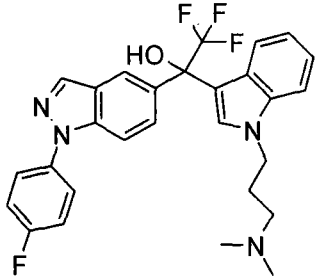
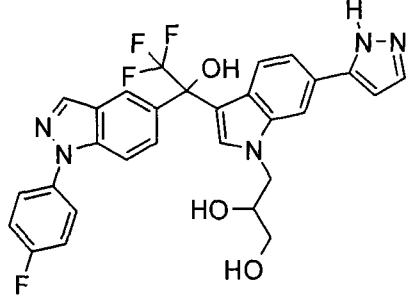
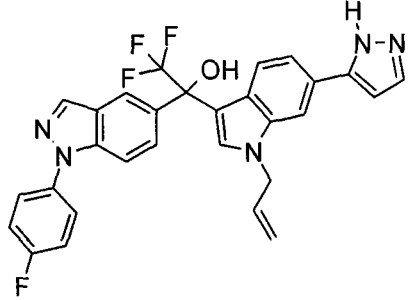
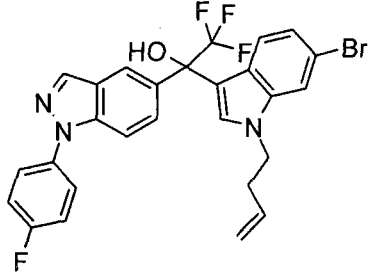
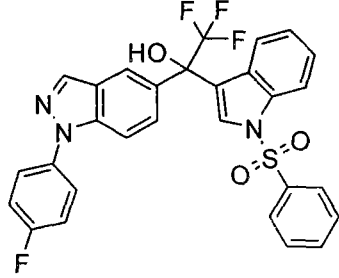
2-{3-[2,2,2-三氟-1-羟基-1-(1 <i>H</i> -吡唑-5-基)乙基]吡啶-1-基}乙酰胺	
2,2,2-三氟-1-(1-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-3-基)-1-(1-吡啶-3-基-1 <i>H</i> -吡唑-5-基)乙醇	
2,2,2-三氟-1-(1-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-3-基)-1-(1-吡啶-4-基-1 <i>H</i> -吡唑-5-基)乙醇	
2,2,2-三氟-1-(1-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-3-基)-1-(1-咪啶-5-基-1 <i>H</i> -吡唑-5-基)乙醇	
2,2,2-三氟-1-(1-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-3-基)-1-(1-噻吩-3-基-1 <i>H</i> -吡唑-5-基)乙醇	
2,2,2-三氟-1-(1 <i>H</i> -吡唑-3-基)-1-(1-吡啶-3-基-1 <i>H</i> -吡唑-5-基)乙醇	
2-{3-[2,2,2-三氟-1-羟基-1-(1-吡啶-3-基-1 <i>H</i> -吡唑-5-基)乙基]吡啶-1-基}乙酰胺	

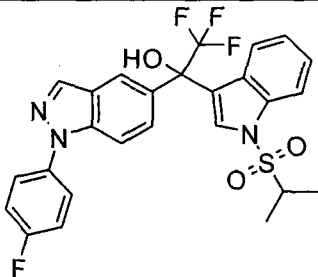
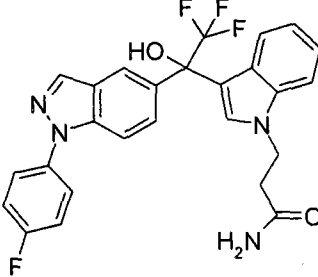
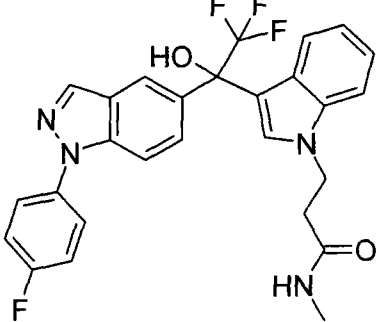
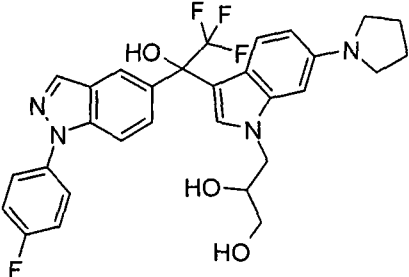
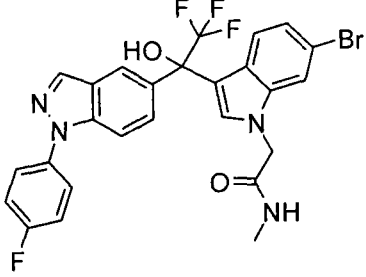
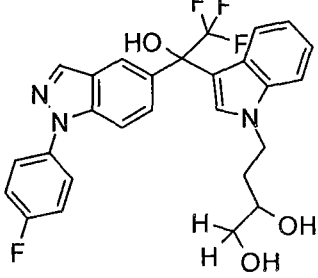
2,2,2-三氟-1-(1-甲基-1 <i>H</i> -吡啶-3-基)-1-[1-(6-甲基吡啶-3-基)-1 <i>H</i> -吡啶-5-基]乙醇	
2,2,2-三氟-1-(1-甲基-1 <i>H</i> -吡啶-3-基)-1-[1-(5-甲基噻吩-2-基)-1 <i>H</i> -吡啶-5-基]乙醇	
2,2,2-三氟-1-[1-(1-甲基-1 <i>H</i> -咪唑-4-基)-1 <i>H</i> -吡啶-5-基]-1-(1-甲基-1 <i>H</i> -吡啶-3-基)乙醇	
2,2,2-三氟-1-(1-甲基-1 <i>H</i> -吡啶-3-基)-1-(1-吡啶-2-基-1 <i>H</i> -吡啶-5-基)乙醇	
2,2,2-三氟-1-(1-甲基-1 <i>H</i> -吡啶-3-基)-1-[1-(1-甲基-1 <i>H</i> -吡啶-4-基)-1 <i>H</i> -吡啶-5-基]乙醇	
2,2,2-三氟-1-[1-(6-氟吡啶-3-基)-1 <i>H</i> -吡啶-5-基]-1-(1-甲基-1 <i>H</i> -吡啶-3-基)乙醇	

<p>(R)-1-(3-{2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1H-吡唑-5-基]-1-羟基乙基}吡唑-1-基)丙烷-2-醇</p>	
<p>(S)-1-(3-{2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1H-吡唑-5-基]-1-羟基乙基}吡唑-1-基)丙烷-2-醇</p>	
<p>1-(5-氯-1,1-二氧化-1H-1λ<sup>6</sup>-噻吩-2-基)-2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1H-吡唑-5-基]乙醇</p>	
<p>2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1H-吡唑-5-基]-1-(5-甲基噻吩-2-基)乙醇</p>	
<p>2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1H-吡唑-5-基]-1-[1-(四氢呋喃-2-基甲基)-1H-吡唑-3-基]乙醇</p>	
<p>2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1H-吡唑-5-基]-1-[1-(2-吗啉-4-基乙基)-1H-吡唑-3-基]乙醇</p>	

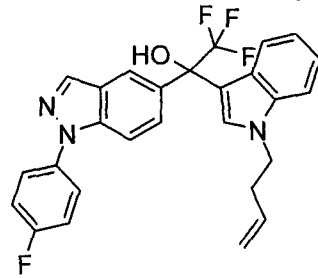
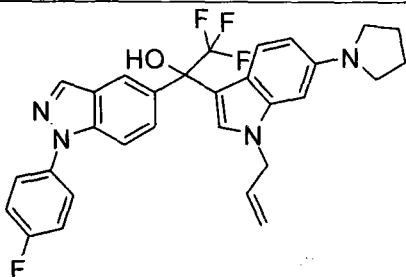
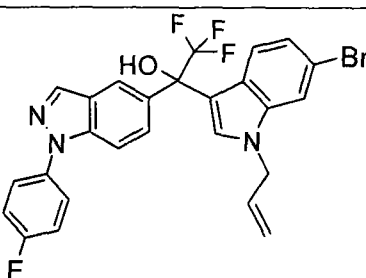
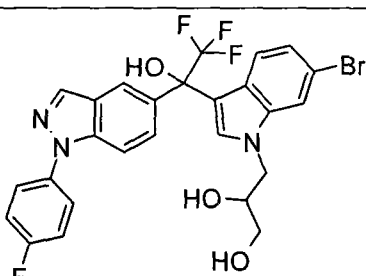
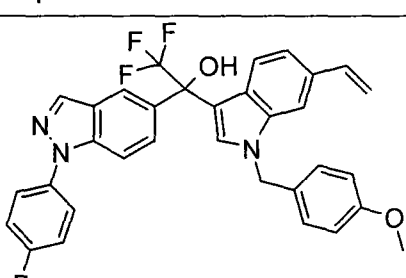
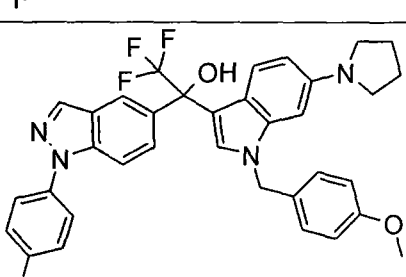
<p>(3-{2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1<i>H</i>-吡唑-5-基]-1-羟基乙基}吡啶-1-基)乙酸</p>	
<p>1-(1-烯丙基-5-羟基甲基-1<i>H</i>-吡咯-3-基)-2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1<i>H</i>-吡唑-5-基]乙醇</p>	
<p>1-(5-(1,3-二氧杂环戊烷-2-基)噻吩-2-基)-2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1<i>H</i>-吡唑-5-基]乙醇</p>	
<p>(3-{2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1<i>H</i>-吡唑-5-基]-1-羟基乙基}吡啶-1-基)乙酸乙基酯</p>	
<p>1-(5-氯噻吩-2-基)-2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1<i>H</i>-吡唑-5-基]乙醇</p>	
<p>2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1<i>H</i>-吡唑-5-基]-1-{1-[3-(4-羟基甲基哌啶-1-基)丙基]-1<i>H</i>-吡啶-3-基}乙醇</p>	

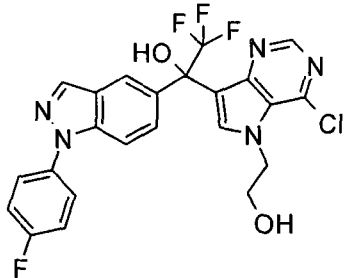
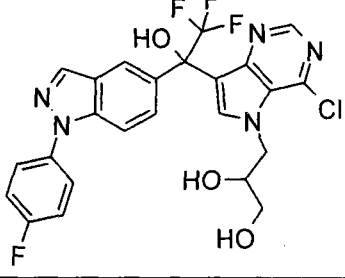
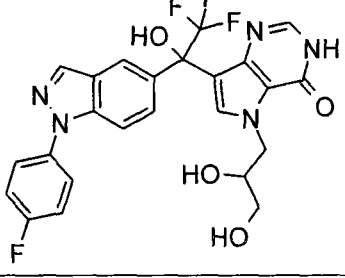
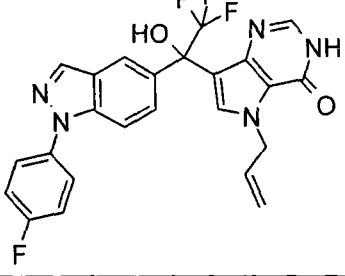
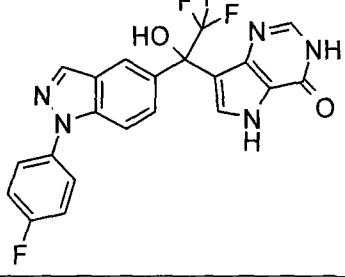
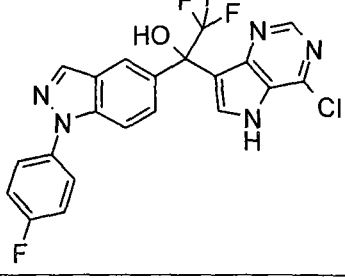
<p>1-{1-[3-((S)-3-二甲基氨基吡咯烷-1-基)丙基]-1<i>H</i>-吲哚-3-基}-2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1<i>H</i>-吡唑-5-基]乙醇</p>	
<p>1-{1-[3-((R)-3-二甲基氨基吡咯烷-1-基)丙基]-1<i>H</i>-吲哚-3-基}-2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1<i>H</i>-吡唑-5-基]乙醇</p>	
<p>2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1<i>H</i>-吡唑-5-基]-1-[1-(3-吡咯烷-1-基丙基)-1<i>H</i>-吲哚-3-基]乙醇</p>	
<p>2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1<i>H</i>-吡唑-5-基]-1-{1-[3-(4-甲基哌嗪-1-基)丙基]-1<i>H</i>-吲哚-3-基}乙醇</p>	
<p>2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1<i>H</i>-吡唑-5-基]-1-[1-(3-甲基氨基丙基)-1<i>H</i>-吲哚-3-基]乙醇</p>	

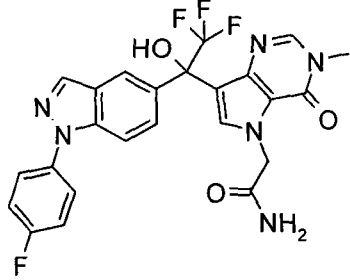
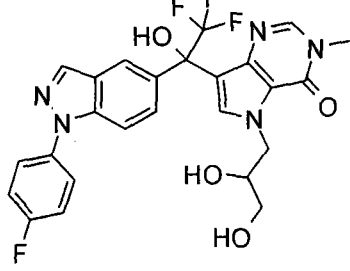
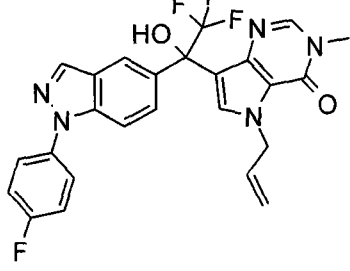
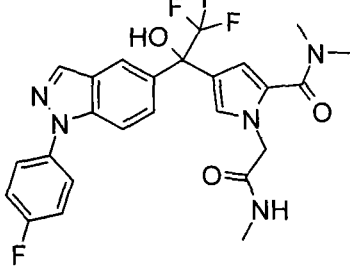
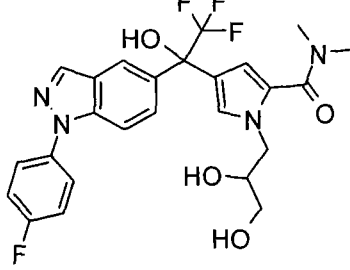
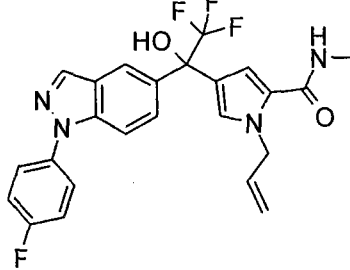
<p>2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1<i>H</i>-吡唑-5-基]-1-[1-(3-吗啉-4-基丙基)-1<i>H</i>-吡啶-3-基]乙醇</p>	
<p>1-[1-(3-二甲基氨基丙基)-1<i>H</i>-吡啶-3-基]-2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1<i>H</i>-吡唑-5-基]乙醇</p>	
<p>3-(6-(2<i>H</i>-吡唑-3-基)-3-{2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1<i>H</i>-吡唑-5-基]-1-羟基乙基}吡啶-1-基)丙烷-1,2-二醇</p>	
<p>1-[1-烯丙基-6-(2<i>H</i>-吡唑-3-基)-1<i>H</i>-吡啶-3-基]-2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1<i>H</i>-吡唑-5-基]乙醇</p>	
<p>1-(6-溴-1-丁-3-烯基-1<i>H</i>-吡啶-3-基)-2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1<i>H</i>-吡唑-5-基]乙醇</p>	
<p>1-(1-苯磺酰基-1<i>H</i>-吡啶-3-基)-2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1<i>H</i>-吡唑-5-基]乙醇</p>	

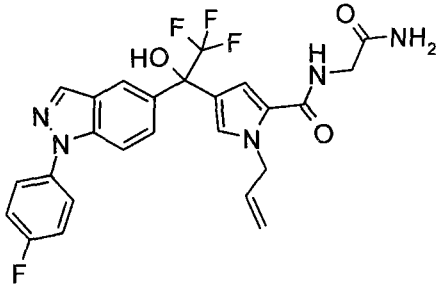
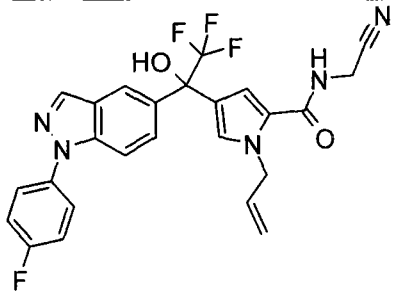
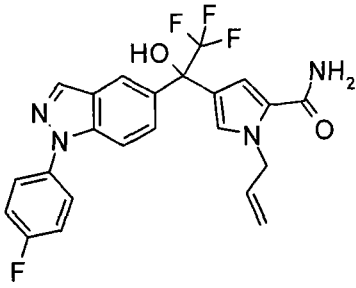
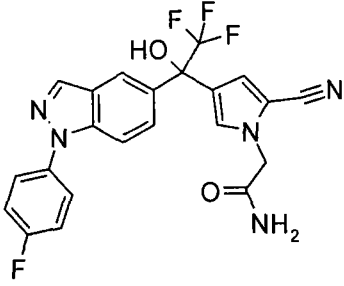
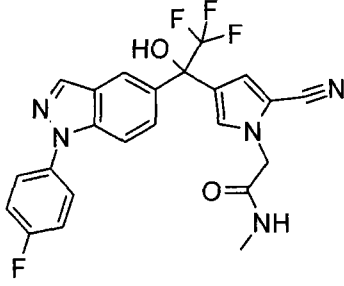
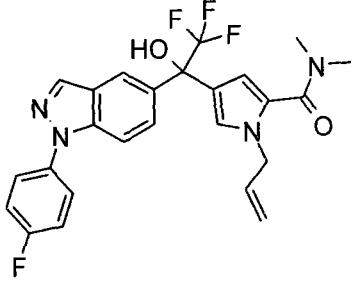
2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1 <i>H</i> -吲唑-5-基]-1-[1-(丙烷-2-磺酰基)-1 <i>H</i> -吲哚-3-基]乙醇	
3-(3-{2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1 <i>H</i> -吲唑-5-基]-1-羟基乙基}吲哚-1-基)丙酰胺	
<i>N</i> -甲基-3-(3-{2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1 <i>H</i> -吲唑-5-基]-1-羟基乙基}吲哚-1-基)丙酰胺	
3-(6-吡咯烷-1-基-3-{2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1 <i>H</i> -吲唑-5-基]-1-羟基乙基}吲哚-1-基)丙烷-1,2-二醇	
2-(6-溴-3-{2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1 <i>H</i> -吲唑-5-基]-1-羟基乙基}吲哚-1-基)- <i>N</i> -甲基乙酰胺	
4-(3-{2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1 <i>H</i> -吲唑-5-基]-1-羟基乙基}吲哚-1-基)-丁烷-1,2-二醇	

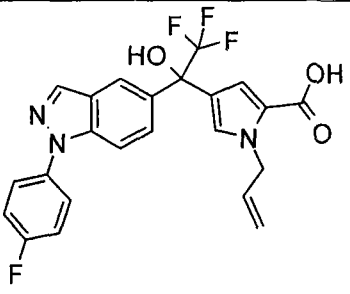
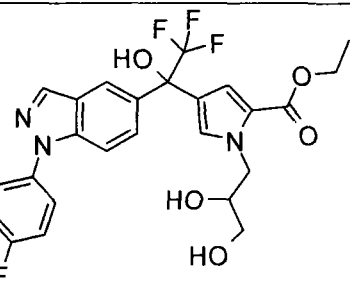
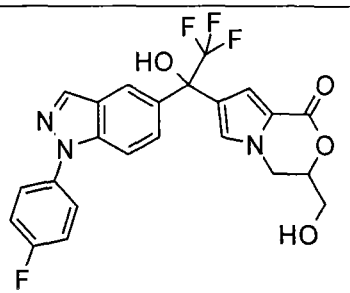
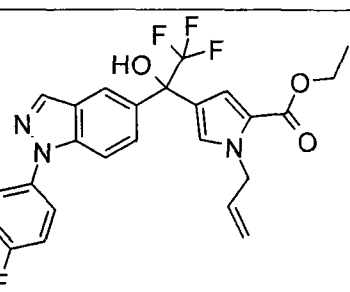
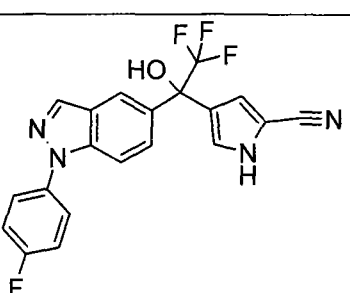
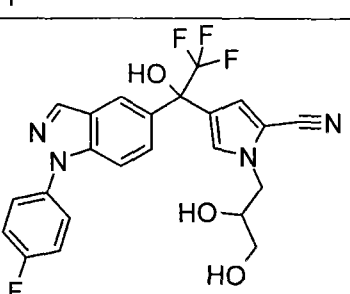


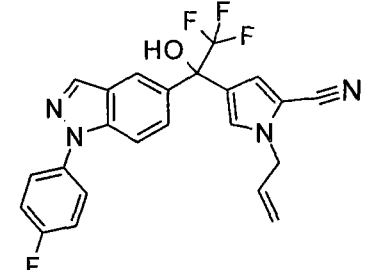
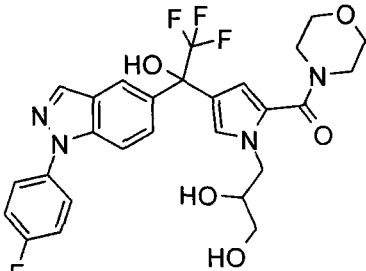
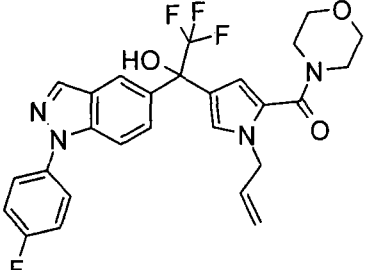
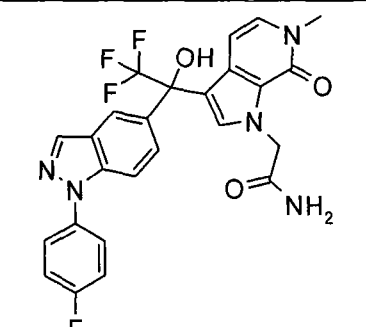
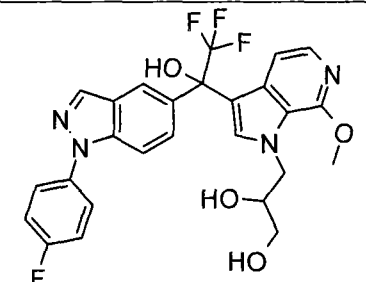
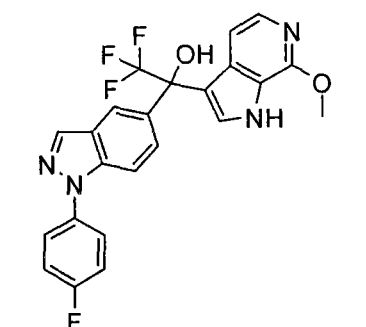
<p>1-(1-丁-3-烯基-1<i>H</i>-吲哚-3-基)-2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1<i>H</i>-吲唑-5-基]乙醇</p>	
<p>1-(1-烯丙基-6-吡咯烷-1-基-1<i>H</i>-吲哚-3-基)-2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1<i>H</i>-吲唑-5-基]乙醇</p>	
<p>1-(1-烯丙基-6-溴-1<i>H</i>-吲哚-3-基)-2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1<i>H</i>-吲唑-5-基]乙醇</p>	
<p>3-(6-溴-3-{2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1<i>H</i>-吲唑-5-基]-1-羟基乙基}吲哚-1-基)丙烷-1,2-二醇</p>	
<p>2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1<i>H</i>-吲唑-5-基]-1-[1-(4-甲氧基苄基)-6-乙烯基-1<i>H</i>-吲哚-3-基]乙醇</p>	
<p>2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1<i>H</i>-吲唑-5-基]-1-[1-(4-甲氧基苄基)-6-吡咯烷-1-基-1<i>H</i>-吲哚-3-基]乙醇</p>	

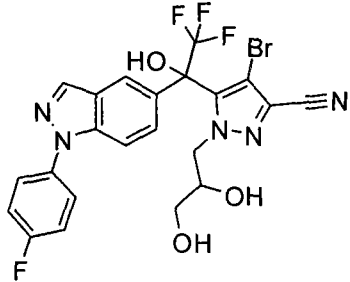
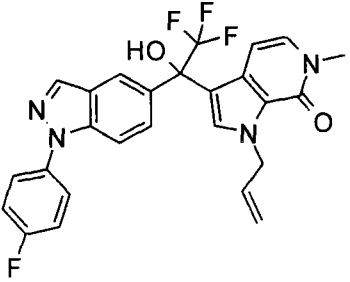
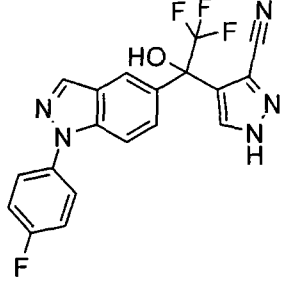
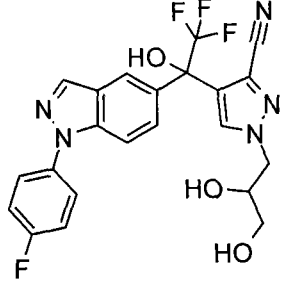
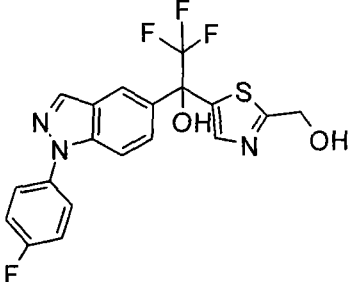
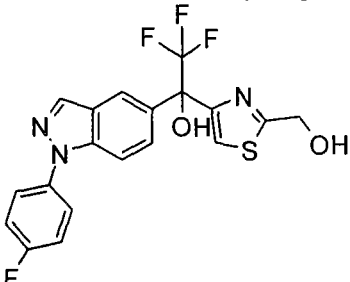
1-[4-氯-5-(2-羟基乙基)-5H-吡咯并[3,2-d]咪啉-7-基]-2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1H-吡唑-5-基]乙醇	
3-(4-氯-7-{2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1H-吡唑-5-基]-1-羟基乙基}吡咯并[3,2-d]咪啉-5-基)丙烷-1,2-二醇	
5-烯丙基-7-{2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1H-吡唑-5-基]-1-羟基乙基}-3,5-二氢吡咯并[3,2-d]咪啉-4-酮	
5-烯丙基-7-{2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1H-吡唑-5-基]-1-羟基乙基}-3,5-二氢吡咯并[3,2-d]咪啉-4-酮	
7-{2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1H-吡唑-5-基]-1-羟基乙基}-3,5-二氢吡咯并[3,2-d]咪啉-4-酮	
1-(4-氯-5H-吡咯并[3,2-d]咪啉-7-基)-2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1H-吡唑-5-基]乙醇	

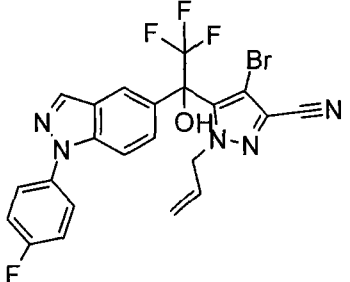
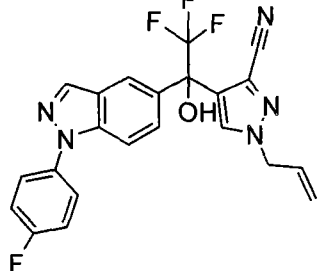
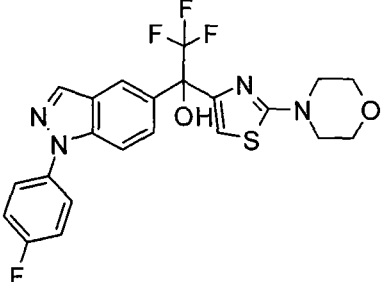
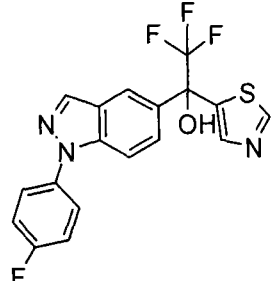
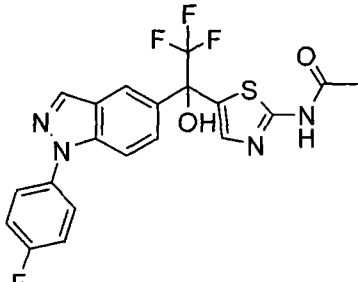
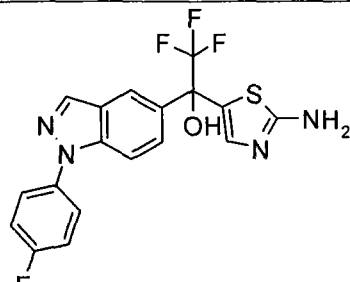
2-(3-甲基-4-氧代-7-{2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1 <i>H</i> -吡唑-5-基]-1-羟基乙基}-3,4-二氢吡咯并[3,2- <i>d</i> ]嘧啶-5-基)乙酰胺	
5-(2,3-二羟基丙基)-3-甲基-7-{2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1 <i>H</i> -吡唑-5-基]-1-羟基乙基}-3,5-二氢吡咯并[3,2- <i>d</i> ]嘧啶-4-酮	
5-烯丙基-3-甲基-7-{2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1 <i>H</i> -吡唑-5-基]-1-羟基乙基}-3,5-二氢吡咯并[3,2- <i>d</i> ]嘧啶-4-酮	
1-甲基氨基甲酰基甲基-4-{2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1 <i>H</i> -吡唑-5-基]-1-羟基乙基}-1 <i>H</i> -吡咯-2-羧酸二甲基酰胺	
1-(2,3-二羟基丙基)-4-{2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1 <i>H</i> -吡唑-5-基]-1-羟基乙基}-1 <i>H</i> -吡咯-2-羧酸二甲基酰胺	
1-烯丙基-4-{2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1 <i>H</i> -吡唑-5-基]-1-羟基乙基}-1 <i>H</i> -吡咯-2-羧酸甲基酰胺	

<p>1-烯丙基-4-{2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1<i>H</i>-吡唑-5-基]-1-羟基乙基}-1<i>H</i>-吡咯-2-羧酸(氨基甲酰基甲基)酰胺</p>	
<p>1-烯丙基-4-{2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1<i>H</i>-吡唑-5-基]-1-羟基乙基}-1<i>H</i>-吡咯-2-羧酸(氰基甲基)酰胺</p>	
<p>1-烯丙基-4-{2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1<i>H</i>-吡唑-5-基]-1-羟基乙基}-1<i>H</i>-吡咯-2-羧酸酰胺</p>	
<p>2-(2-氰基-4-{2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1<i>H</i>-吡唑-5-基]-1-羟基乙基}吡咯-1-基)乙酰胺</p>	
<p>2-(2-氰基-4-{2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1<i>H</i>-吡唑-5-基]-1-羟基乙基}吡咯-1-基)-<i>N</i>-甲基乙酰胺</p>	
<p>1-烯丙基-4-{2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1<i>H</i>-吡唑-5-基]-1-羟基乙基}-1<i>H</i>-吡咯-2-羧酸二甲基酰胺</p>	

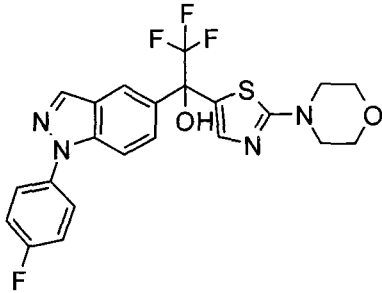
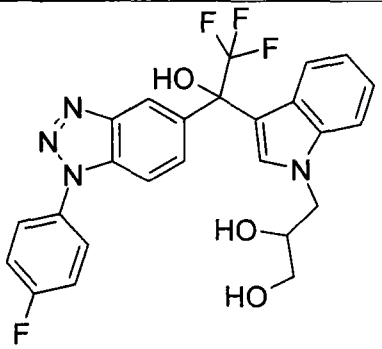
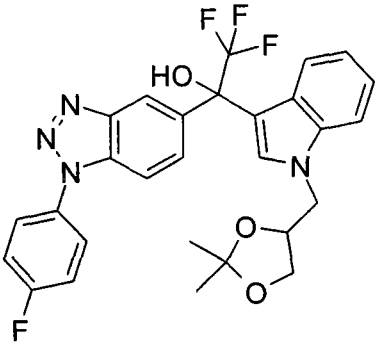
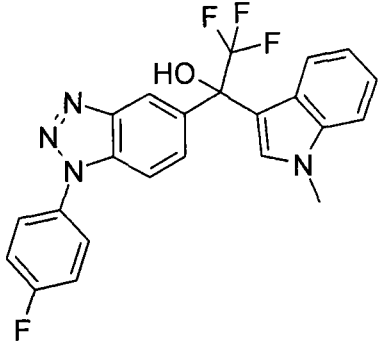
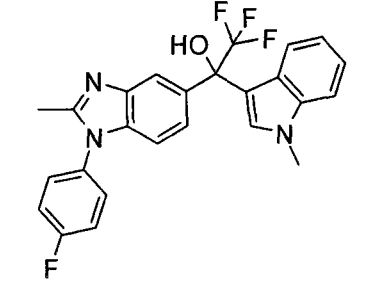
1-烯丙基-4-{2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1 <i>H</i> -吡唑-5-基]-1-羟基乙基}-1 <i>H</i> -吡咯-2-羧酸	
1-(2,3-二羟基丙基)-4-{2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1 <i>H</i> -吡唑-5-基]-1-羟基乙基}-1 <i>H</i> -吡咯-2-羧酸乙基酯	
3-羟基甲基-7-{2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1 <i>H</i> -吡唑-5-基]-1-羟基乙基}-3,4-二氢吡咯并[2,1- <i>c</i> ][1,4]噁嗪-1-酮	
1-烯丙基-4-{2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1 <i>H</i> -吡唑-5-基]-1-羟基乙基}-1 <i>H</i> -吡咯-2-羧酸乙基酯	
4-{2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1 <i>H</i> -吡唑-5-基]-1-羟基乙基}-1 <i>H</i> -吡咯-2-甲腈	
1-(2,3-二羟基丙基)-4-{2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1 <i>H</i> -吡唑-5-基]-1-羟基乙基}-1 <i>H</i> -吡咯-2-甲腈	

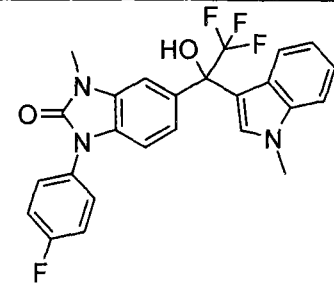
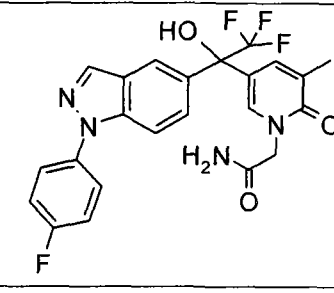
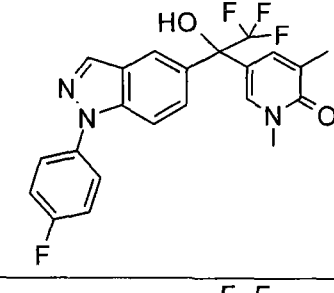
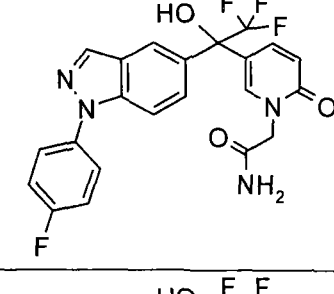
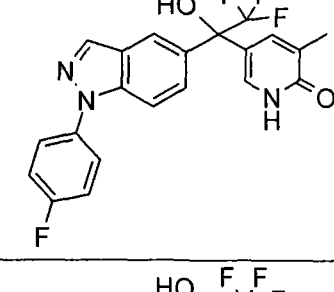
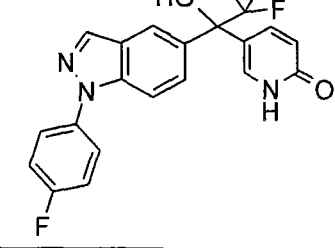
1-烯丙基-4-{2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1 <i>H</i> -吡唑-5-基]-1-羟基乙基}-1 <i>H</i> -吡咯-2-甲腈	
(1-(2,3-二羟基丙基)-4-{2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1 <i>H</i> -吡唑-5-基]-1-羟基乙基}-1 <i>H</i> -吡咯-2-基)吗啉-4-基甲酮	
(1-烯丙基-4-{2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1 <i>H</i> -吡唑-5-基]-1-羟基乙基}-1 <i>H</i> -吡咯-2-基)吗啉-4-基甲酮	
2-(6-甲基-7-氧代-3-{2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1 <i>H</i> -吡唑-5-基]-1-羟基乙基}-6,7-二氢吡咯并[2,3- <i>c</i> ]吡啶-1-基)乙酰胺	
3-(7-甲氧基-3-{2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1 <i>H</i> -吡唑-5-基]-1-羟基乙基}吡咯并[2,3- <i>c</i> ]吡啶-1-基)丙烷-1,2-二醇	
2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1 <i>H</i> -吡唑-5-基]-1-(7-甲氧基-1 <i>H</i> -吡咯并[2,3- <i>c</i> ]吡啶-3-基)乙醇	

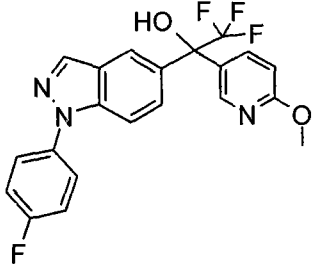
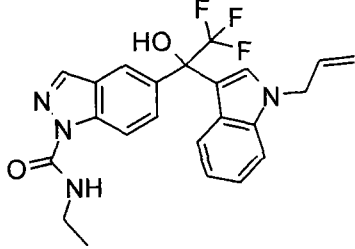
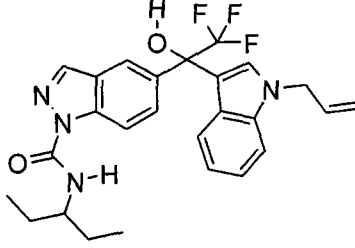
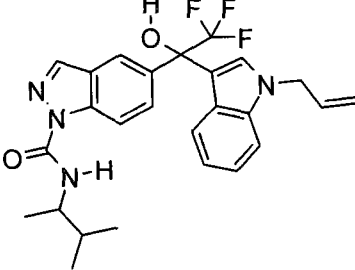
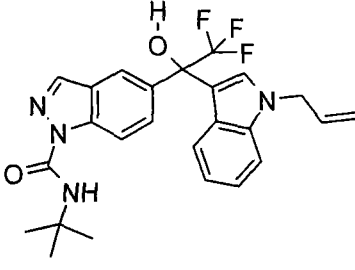
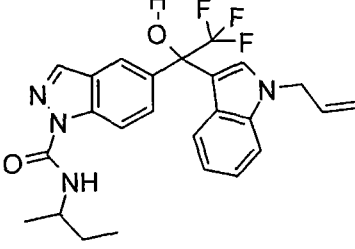
<p>4-溴-1-(2,3-二羟基丙基)-5-{2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1<i>H</i>-吡唑-5-基]-1-羟基乙基}-1<i>H</i>-吡唑-3-甲腈</p>	
<p>1-烯丙基-6-甲基-3-{2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1<i>H</i>-吡唑-5-基]-1-羟基乙基}-1,6-二氢吡咯并[2,3-<i>c</i>]吡啶-7-酮</p>	
<p>4-{2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1<i>H</i>-吡唑-5-基]-1-羟基乙基}-1<i>H</i>-吡唑-3-甲腈</p>	
<p>1-(2,3-二羟基丙基)-4-{2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1<i>H</i>-吡唑-5-基]-1-羟基乙基}-1<i>H</i>-吡唑-3-甲腈</p>	
<p>2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1<i>H</i>-吡唑-5-基]-1-(2-羟基甲基噻唑-5-基)乙醇</p>	
<p>2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1<i>H</i>-吡唑-5-基]-1-(2-羟基甲基噻唑-4-基)乙醇</p>	

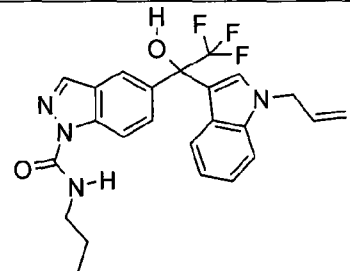
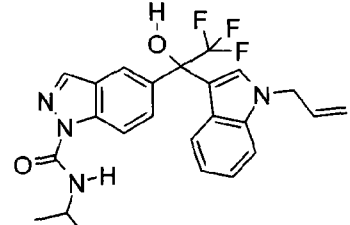
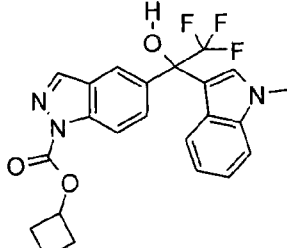
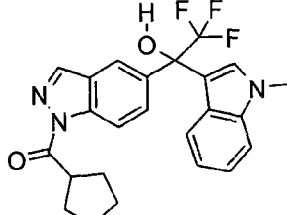
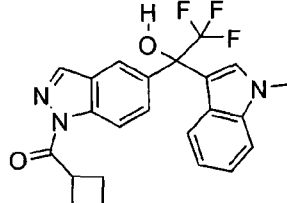
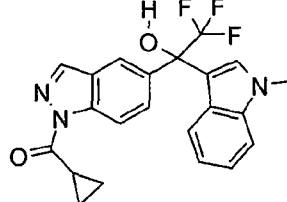
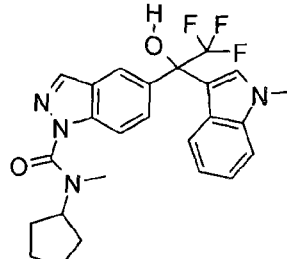
<p>1-烯丙基-4-溴-5-{2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1H-吡唑-5-基]-1-羟基乙基}-1H-吡唑-3-甲腈</p>	
<p>1-烯丙基-4-{2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1H-吡唑-5-基]-1-羟基乙基}-1H-吡唑-3-甲腈</p>	
<p>2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1H-吡唑-5-基]-1-(2-吗啉-4-基-噻唑-4-基)乙醇</p>	
<p>2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1H-吡唑-5-基]-1-噻唑-5-基乙醇</p>	
<p>N-(5-{2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1H-吡唑-5-基]-1-羟基乙基}噻唑-2-基)乙酰胺</p>	
<p>1-(2-氨基噻唑-5-基)-2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1H-吡唑-5-基]乙醇</p>	

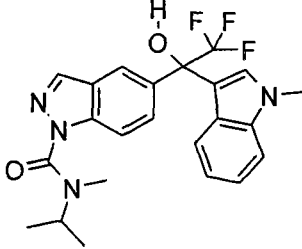
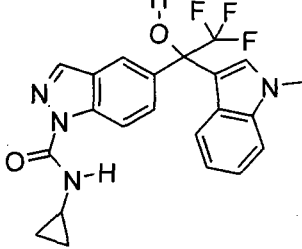
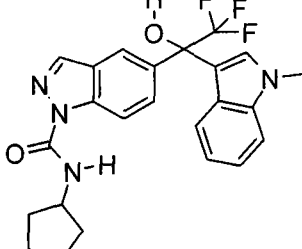
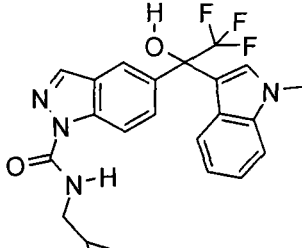
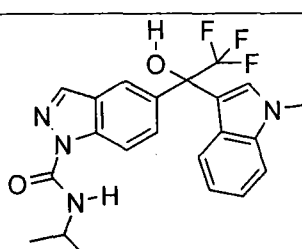
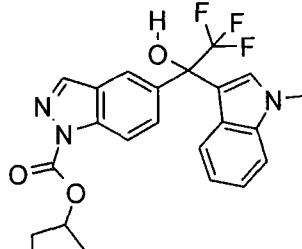


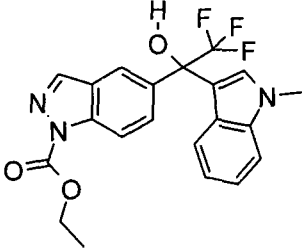
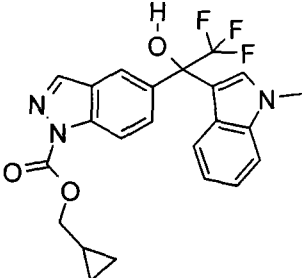
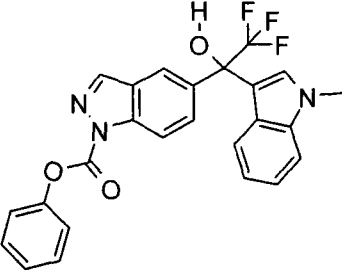
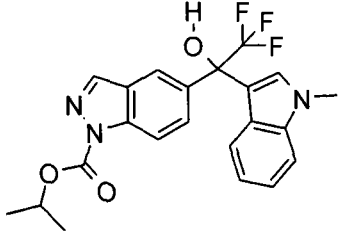
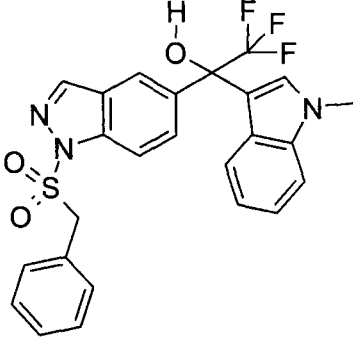
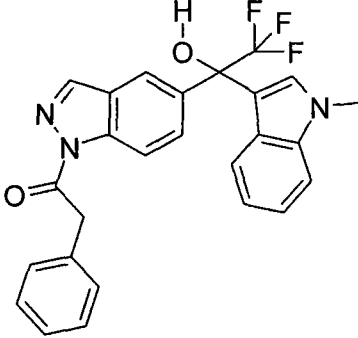
<p>2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1<i>H</i>-吡唑-5-基]-1-(2-吗啉-4-基噻唑-5-基)乙醇</p>	
<p>3-(3-{2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1<i>H</i>-苯并三唑-5-基]-1-羟基乙基}吡啶-1-基)丙烷-1,2-二醇</p>	
<p>1-[1-(2,2-二甲基-1,3-二氧杂环戊烷-4-基甲基)-1<i>H</i>-吡啶-3-基]-2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1<i>H</i>-苯并三唑-5-基]乙醇</p>	
<p>2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1<i>H</i>-苯并三唑-5-基]-1-(1-甲基-1<i>H</i>-吡啶-3-基)乙醇</p>	
<p>2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-2-甲基-1<i>H</i>-苯并咪唑-5-基]-1-(1-甲基-1<i>H</i>-吡啶-3-基)乙醇</p>	

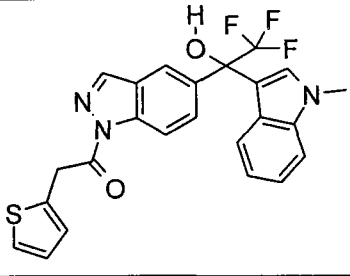
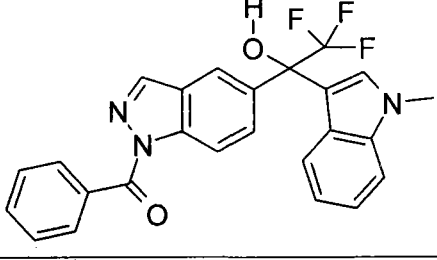
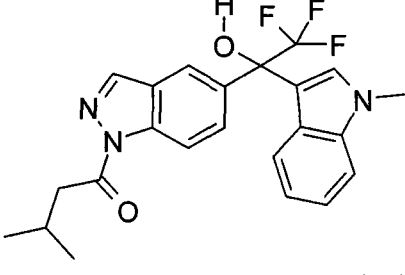
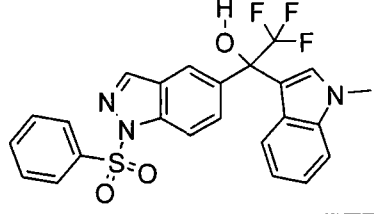
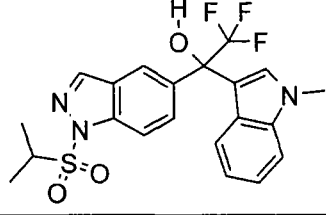
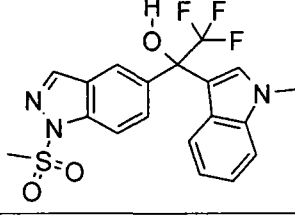
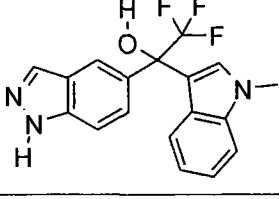
<p>1-(4-氟苯基)-3-甲基-5-[2,2,2-三氟-1-羟基-1-(1-甲基-1<i>H</i>-吡啶-3-基)乙基]-1,3-二氢苯并咪唑-2-酮</p>	
<p>(3-甲基-2-氧代-5-{2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1<i>H</i>-吡啶-5-基]-1-羟基乙基}-2<i>H</i>-吡啶-1-基)乙酰胺</p>	
<p>1,3-二甲基-5-{2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1<i>H</i>-吡啶-5-基]-1-羟基乙基}-1<i>H</i>-吡啶-2-酮</p>	
<p>(2-氧代-5-{2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1<i>H</i>-吡啶-5-基]-1-羟基乙基}-2<i>H</i>-吡啶-1-基)乙酰胺</p>	
<p>3-甲基-5-{2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1<i>H</i>-吡啶-5-基]-1-羟基乙基}-1<i>H</i>-吡啶-2-酮</p>	
<p>5-{2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1<i>H</i>-吡啶-5-基]-1-羟基乙基}-1<i>H</i>-吡啶-2-酮</p>	

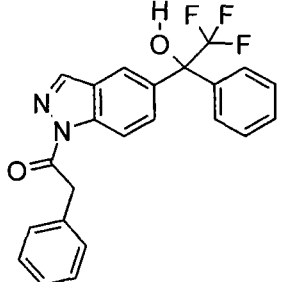
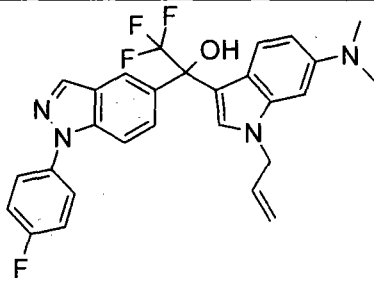
<p>2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1<i>H</i>-吡唑-5-基]-1-(6-甲氧基吡啶-3-基)乙醇</p>	
<p>5-[1-(1-烯丙基-1<i>H</i>-吡啶-3-基)-2,2,2-三氟-1-羟基乙基]吡唑-1-羧酸乙基酰胺</p>	
<p>5-[1-(1-烯丙基-1<i>H</i>-吡啶-3-基)-2,2,2-三氟-1-羟基乙基]吡唑-1-羧酸(1-乙基丙基)酰胺</p>	
<p>5-[1-(1-烯丙基-1<i>H</i>-吡啶-3-基)-2,2,2-三氟-1-羟基乙基]吡唑-1-羧酸(1,2-二甲基丙基)酰胺</p>	
<p>5-[1-(1-烯丙基-1<i>H</i>-吡啶-3-基)-2,2,2-三氟-1-羟基乙基]吡唑-1-羧酸(1,1-二甲基乙基)酰胺</p>	
<p>5-[1-(1-烯丙基-1<i>H</i>-吡啶-3-基)-2,2,2-三氟-1-羟基乙基]吡唑-1-羧酸(1-甲基丙基)酰胺</p>	

5-[1-(1-烯丙基-1 <i>H</i> -吡啶-3-基)-2,2,2-三氟-1-羟基乙基]吡啶-1-羧酸丙基酰胺	
5-[1-(1-烯丙基-1 <i>H</i> -吡啶-3-基)-2,2,2-三氟-1-羟基乙基]吡啶-1-羧酸(1-甲基乙基)酰胺	
5-[1-(1-甲基-1 <i>H</i> -吡啶-3-基)-2,2,2-三氟-1-羟基乙基]吡啶-1-羧酸环丁基酯	
环戊基-{5-[2,2,2-三氟-1-羟基-1-(1-甲基-1 <i>H</i> -吡啶-3-基)乙基]吡啶-1-基}甲酮	
环丁基-{5-[2,2,2-三氟-1-羟基-1-(1-甲基-1 <i>H</i> -吡啶-3-基)乙基]吡啶-1-基}甲酮	
环丙基-{5-[2,2,2-三氟-1-羟基-1-(1-甲基-1 <i>H</i> -吡啶-3-基)乙基]吡啶-1-基}甲酮	
5-[2,2,2-三氟-1-羟基-1-(1-甲基-1 <i>H</i> -吡啶-3-基)乙基]吡啶-1-羧酸(环戊基)(甲基)酰胺	

5-[2,2,2-三氟-1-羟基-1-(1-甲基-1 <i>H</i> -吡啶-3-基)乙基]吡啶-1-羧酸(异丙基)(甲基)酰胺	
5-[2,2,2-三氟-1-羟基-1-(1-甲基-1 <i>H</i> -吡啶-3-基)乙基]吡啶-1-羧酸环丙基酰胺	
5-[2,2,2-三氟-1-羟基-1-(1-甲基-1 <i>H</i> -吡啶-3-基)乙基]吡啶-1-羧酸环戊基酰胺	
5-[2,2,2-三氟-1-羟基-1-(1-甲基-1 <i>H</i> -吡啶-3-基)乙基]吡啶-1-羧酸(环丙基甲基)酰胺	
5-[2,2,2-三氟-1-羟基-1-(1-甲基-1 <i>H</i> -吡啶-3-基)乙基]吡啶-1-羧酸异丙基酰胺	
5-[1-(1-甲基-1 <i>H</i> -吡啶-3-基)-2,2,2-三氟-1-羟基乙基]吡啶-1-羧酸环戊基酯	

5-[1-(1-甲基-1 <i>H</i> -吡啶-3-基)-2,2,2-三氟-1-羟基乙基]吡啶-1-羧酸乙基酯	
5-[1-(1-甲基-1 <i>H</i> -吡啶-3-基)-2,2,2-三氟-1-羟基乙基]吡啶-1-羧酸环丙基甲基酯	
5-[2,2,2-三氟-1-羟基-1-(1-甲基-1 <i>H</i> -吡啶-3-基)乙基]吡啶-1-羧酸苯基酯	
5-[1-(1-甲基-1 <i>H</i> -吡啶-3-基)-2,2,2-三氟-1-羟基乙基]吡啶-1-羧酸异丙基酯	
2,2,2-三氟-1-(1-甲基-1 <i>H</i> -吡啶-3-基)-1-(1-苯基甲磺酰基-1 <i>H</i> -吡啶-5-基)乙醇	
2-苯基-1-{5-[2,2,2-三氟-1-羟基-1-(1-甲基-1 <i>H</i> -吡啶-3-基)乙基]吡啶-1-基}乙酮	

2-噻吩-2-基-1-{5-[2,2,2-三氟-1-羟基-1-(1-甲基-1 <i>H</i> -吡啶-3-基)乙基]吡唑-1-基}乙酮	
苯基-{5-[2,2,2-三氟-1-羟基-1-(1-甲基-1 <i>H</i> -吡啶-3-基)乙基]吡唑-1-基}-甲酮	
3-甲基-1-{5-[2,2,2-三氟-1-羟基-1-(1-甲基-1 <i>H</i> -吡啶-3-基)乙基]吡唑-1-基}丁烷-1-酮	
1-(1-苯磺酰基-1 <i>H</i> -吡唑-5-基)-2,2,2-三氟-1-(1-甲基-1 <i>H</i> -吡啶-3-基)乙醇	
2,2,2-三氟-1-(1-甲基-1 <i>H</i> -吡啶-3-基)-1-[1-(丙烷-2-磺酰基)-1 <i>H</i> -吡唑-5-基]乙醇	
2,2,2-三氟-1-(1-甲磺酰基-1 <i>H</i> -吡唑-5-基)-1-(1-甲基-1 <i>H</i> -吡啶-3-基)乙醇	
2,2,2-三氟-1-(1 <i>H</i> -吡唑-5-基)-1-(1-甲基-1 <i>H</i> -吡啶-3-基)乙醇	

<p>2-苯基-1-[5-(2,2,2-三氟-1-羟基-1-苯基乙基)吡唑-1-基]乙酮</p>	
<p>1-(1-烯丙基-6-二甲基氨基-1H-吡唑-3-基)-2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1H-吡唑-5-基]乙醇</p>	
<p>或其互变异构体、前药、溶剂合物或盐。</p>	

优选的式(IA)化合物包括下面的化合物:

(3-{2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1H-吡唑-5-基]-1-羟基乙基}吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)乙腈;

2,2,2-三氟-1-(1-苯基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基)-1-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)乙醇;

1-(4-氟-1-苯基-1H-吡唑并[3,4-b]吡啶-5-基)-2,2,2-三氟-1-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)乙醇;

2-(7-氯-3-{2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1H-吡唑-5-基]-1-羟基乙基}吡咯并[2,3-c]吡啶-1-基)乙酰胺;

N-[2-(3-{2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1H-吡唑-5-基]-1-羟基乙基}吡咯并[2,3-b]吡啶-1-基)乙酰基]甲磺酰胺;

1-(7-氯-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-基)-2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1H-吡唑-5-基]乙醇;

2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1H-吡唑-5-基]-1-(7-氧基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)乙醇;

2,2,2-三氟-1-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)-1-(1-p-甲苯基-1H-吡唑-5-基)乙醇;

2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1H-吡唑-5-基]-1-(1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-3-基)乙醇;



2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡啶-5-基]-1-(1*H*-吡咯并[2,3-*c*]吡啶-3-基)乙醇;

2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡啶-5-基]-1-(1*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-3-基)乙醇;

3-{2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡啶-5-基]-1-羟基乙基}吡咯并[2,3-*b*]吡啶-1-磺酸二甲基酰胺;

2-(3-{2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡啶-5-基]-1-羟基乙基}吡咯并[2,3-*b*]吡啶-1-基)乙酰胺;

2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡啶-5-基]-1-(1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-3-基)乙醇;

2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡啶-5-基]-1-(1*H*-吡啶-3-基)乙醇;

苯基-{2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡啶-5-基]乙基}胺;

(1*H*-吡啶-5-基)-{2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡啶-5-基]乙基}胺;

(1*H*-吡啶-6-基)-{2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡啶-5-基]乙基}胺;

(1*H*-吡啶-7-基)-{2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡啶-5-基]乙基}胺;

(1*H*-吡啶-4-基)-{2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡啶-5-基]乙基}胺;

(1-苄基-2,2,2-三氟乙基)-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡啶-5-基]胺;

苄基-{2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡啶-5-基]乙基}胺;

(2-硝基苯基)-{2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡啶-5-基]乙基}胺;

*N*-{2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡啶-5-基]乙基}-苯-1,2-二胺;

2-氨基-4,6-二氯-*N*-{2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡啶-5-基]乙基}-苯磺酰胺;

2-(7-{2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡啶-5-基]乙基氨基}吡啶-1-基)乙酰胺;

3-甲基-*N*<sup>2</sup>-{2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡啶-5-基]乙基}-苯-1,2-二胺;

2,2,2-三氟-1-(1-甲基-1*H*-吡啶-3-基)-1-(1-吡啶-3-基-1*H*-吡啶-5-基)乙醇;

2,2,2-三氟-1-(1-甲基-1*H*-吡啶-3-基)-1-(1-吡啶-4-基-1*H*-吡啶-5-基)乙醇;

2,2,2-三氟-1-(1-甲基-1*H*-吡啶-3-基)-1-(1-咪啶-5-基-1*H*-吡啶-5-基)乙醇;

2,2,2-三氟-1-(1-甲基-1*H*-吡啶-3-基)-1-(1-噻吩-3-基-1*H*-吡啶-5-基)乙醇;

2,2,2-三氟-1-(1*H*-吡啶-3-基)-1-(1-吡啶-3-基-1*H*-吡啶-5-基)乙醇;

2-{3-[2,2,2-三氟-1-羟基-1-(1-吡啶-3-基-1*H*-吡唑-5-基)乙基]吡啶-1-基}乙酰胺;

2,2,2-三氟-1-(1-甲基-1*H*-吡啶-3-基)-1-[1-(6-甲基吡啶-3-基)-1*H*-吡唑-5-基]乙醇;

2,2,2-三氟-1-(1-甲基-1*H*-吡啶-3-基)-1-[1-(5-甲基噻吩-2-基)-1*H*-吡唑-5-基]乙醇;

2,2,2-三氟-1-[1-(1-甲基-1*H*-咪唑-4-基)-1*H*-吡唑-5-基]-1-(1-甲基-1*H*-吡啶-3-基)乙醇;

2,2,2-三氟-1-(1-甲基-1*H*-吡啶-3-基)-1-(1-吡啶-2-基-1*H*-吡唑-5-基)乙醇;

2,2,2-三氟-1-(1-甲基-1*H*-吡啶-3-基)-1-[1-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1*H*-吡唑-5-基]乙醇;

2,2,2-三氟-1-[1-(6-氟吡啶-3-基)-1*H*-吡唑-5-基]-1-(1-甲基-1*H*-吡啶-3-基)乙醇;

(*R*)-1-(3-{2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡唑-5-基]-1-羟基乙基}吡啶-1-基)丙烷-2-醇;

(*S*)-1-(3-{2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡唑-5-基]-1-羟基乙基}吡啶-1-基)丙烷-2-醇;

1-(5-氯-1,1-二氧化-1*H*-1λ<sup>6</sup>-噻吩-2-基)-2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡唑-5-基]乙醇;

2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡唑-5-基]-1-[1-(四氢呋喃-2-基甲基)-1*H*-吡啶-3-基]乙醇;

2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡唑-5-基]-1-[1-(2-吗啉-4-基乙基)-1*H*-吡啶-3-基]乙醇;

(3-{2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡唑-5-基]-1-羟基乙基}吡啶-1-基)乙酸;

1-(1-烯丙基-5-羟基甲基-1*H*-吡咯-3-基)-2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡唑-5-基]乙醇;

1-(5-1,3-二氧杂环戊烷-2-基噻吩-2-基)-2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡唑-5-基]乙醇;

(3-{2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡唑-5-基]-1-羟基乙基}吡啶-1-基)乙酸乙基酯;

1-(5-氟噻吩-2-基)-2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡唑-5-基]乙醇;

2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡唑-5-基]-1-{1-[3-(4-羟基甲基哌啶-1-基)丙基]-1*H*-吡唑-3-基}乙醇;

1-{1-[3-((*S*)-3-二甲基氨基吡咯烷-1-基)丙基]-1*H*-吡唑-3-基}-2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡唑-5-基]乙醇;

1-{1-[3-((*R*)-3-二甲基氨基吡咯烷-1-基)丙基]-1*H*-吡唑-3-基}-2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡唑-5-基]乙醇;

2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡唑-5-基]-1-[1-(3-吡咯烷-1-基丙基)-1*H*-吡唑-3-基]乙醇;

2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡唑-5-基]-1-{1-[3-(4-甲基哌嗪-1-基)-丙基]-1*H*-吡唑-3-基}乙醇;

2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡唑-5-基]-1-[1-(3-甲基氨基丙基)-1*H*-吡唑-3-基]乙醇;

2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡唑-5-基]-1-[1-(3-吗啉-4-基丙基)-1*H*-吡唑-3-基]乙醇;

1-[1-(3-二甲基氨基丙基)-1*H*-吡唑-3-基]-2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡唑-5-基]乙醇;

3-(6-(2*H*-吡唑-3-基)-3-{2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡唑-5-基]-1-羟基乙基}吡唑-1-基)丙烷-1,2-二醇;

1-[1-烯丙基-6-(2*H*-吡唑-3-基)-1*H*-吡唑-3-基]-2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡唑-5-基]乙醇;

1-(6-溴-1-丁-3-烯基-1*H*-吡唑-3-基)-2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡唑-5-基]乙醇;

2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡唑-5-基]-1-[1-(丙烷-2-磺酰基)-1*H*-吡唑-3-基]乙醇;

3-(3-{2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡唑-5-基]-1-羟基乙基}吡唑-1-基)丙酰胺;

*N*-甲基-3-(3-{2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡唑-5-基]-1-羟基乙基}吡唑-1-基)丙酰胺;

3-(6-吡咯烷-1-基-3-{2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡唑-5-基]-1-羟基乙基}吡唑-1-基)丙烷-1,2-二醇;

2-(6-溴-3-{2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡唑-5-基]-1-羟基乙基}吡唑-1-基)-*N*-甲基乙酰胺;

4-(3-{2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡唑-5-基]-1-羟基乙基}吡唑-1-基)-丁烷-1,2-二醇;

1-(1-丁-3-烯基-1*H*-吡唑-3-基)-2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡唑-5-基]乙醇;

1-(1-烯丙基-6-吡咯烷-1-基-1*H*-吡唑-3-基)-2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡唑-5-基]乙醇;

1-(1-烯丙基-6-溴-1*H*-吡唑-3-基)-2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡唑-5-基]乙醇;

3-(6-溴-3-{2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡唑-5-基]-1-羟基乙基}吡唑-1-基)丙烷-1,2-二醇;

2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡唑-5-基]-1-[1-(4-甲氧基苄基)-6-乙炔基-1*H*-吡唑-3-基]乙醇;

2-(6-甲基-7-氧代-3-{2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡唑-5-基]-1-羟基乙基}-6,7-二氢吡咯并[2,3-*c*]吡啶-1-基)乙酰胺;

3-(7-甲氧基-3-{2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡唑-5-基]-1-羟基乙基}吡咯并[2,3-*c*]吡啶-1-基)丙烷-1,2-二醇;

2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡唑-5-基]-1-(7-甲氧基-1*H*-吡咯并[2,3-*c*]吡啶-3-基)乙醇;

4-溴-1-(2,3-二羟基丙基)-5-{2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡唑-5-基]-1-羟基乙基}-1*H*-吡唑-3-甲腈;

1-烯丙基-6-甲基-3-{2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡唑-5-基]-1-羟基乙基}-1,6-二氢吡咯并[2,3-*c*]吡啶-7-酮;

4-{2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡唑-5-基]-1-羟基乙基}-1*H*-吡唑-3-甲腈;

1-(2,3-二羟基丙基)-4-{2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡唑-5-基]-1-羟基乙基}-1*H*-吡唑-3-甲腈;

2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡唑-5-基]-1-(2-羟基甲基-噻唑-5-基)乙醇;

2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡唑-5-基]-1-(2-羟基甲基-噻唑-4-基)乙

醇;

1-烯丙基-4-溴-5-{2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡唑-5-基]-1-羟基乙基}-1*H*-吡唑-3-甲脞;

1-烯丙基-4-{2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡唑-5-基]-1-羟基乙基}-1*H*-吡唑-3-甲脞;

2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡唑-5-基]-1-(2-吗啉-4-基-噻唑-4-基)乙醇;

2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡唑-5-基]-1-噻唑-5-基乙醇;

*N*-(5-{2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡唑-5-基]-1-羟基乙基}噻唑-2-基)

乙酰胺;

2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡唑-5-基]-1-(2-吗啉-4-基-噻唑-5-基)乙醇;

1-[4-氯-5-(2-羟基乙基)-5*H*-吡咯并[3,2-*d*]嘧啶-7-基]-2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡唑-5-基]乙醇;

3-(4-氯-7-{2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡唑-5-基]-1-羟基乙基}吡咯并[3,2-*d*]嘧啶-5-基)丙烷-1,2-二醇;

5-(2,3-二羟基丙基)-7-{2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡唑-5-基]-1-羟基乙基}-3,5-二氢吡咯并[3,2-*d*]嘧啶-4-酮;

5-烯丙基-7-{2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡唑-5-基]-1-羟基乙基}-3,5-二氢吡咯并[3,2-*d*]嘧啶-4-酮;

7-{2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡唑-5-基]-1-羟基乙基}-3,5-二氢吡咯并[3,2-*d*]嘧啶-4-酮;

1-(4-氯-5*H*-吡咯并[3,2-*d*]嘧啶-7-基)-2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡唑-5-基]乙醇;

2-(3-甲基-4-氧代-7-{2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡唑-5-基]-1-羟基乙基}-3,4-二氢吡咯并[3,2-*d*]嘧啶-5-基)乙酰胺;

5-(2,3-二羟基丙基)-3-甲基-7-{2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡唑-5-基]-1-羟基乙基}-3,5-二氢吡咯并[3,2-*d*]嘧啶-4-酮;

5-烯丙基-3-甲基-7-{2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡唑-5-基]-1-羟基乙基}-3,5-二氢吡咯并[3,2-*d*]嘧啶-4-酮;

1-(2,3-二羟基丙基)-4-{2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡唑-5-基]-1-羟基

乙基}-1*H*-吡咯-2-羧酸二甲基酰胺;

1-烯丙基-4-{2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡唑-5-基]-1-羟基乙基}-1*H*-吡咯-2-羧酸甲基酰胺;

1-烯丙基-4-{2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡唑-5-基]-1-羟基乙基}-1*H*-吡咯-2-羧酸(氨基甲酰基甲基)酰胺;

1-烯丙基-4-{2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡唑-5-基]-1-羟基乙基}-1*H*-吡咯-2-羧酸(氰基甲基)酰胺;

1-烯丙基-4-{2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡唑-5-基]-1-羟基乙基}-1*H*-吡咯-2-羧酸酰胺;

2-(2-氰基-4-{2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡唑-5-基]-1-羟基乙基}吡咯-1-基)乙酰胺;

2-(2-氰基-4-{2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡唑-5-基]-1-羟基乙基}吡咯-1-基)-*N*-甲基乙酰胺;

1-烯丙基-4-{2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡唑-5-基]-1-羟基乙基}-1*H*-吡咯-2-羧酸二甲基酰胺;

1-烯丙基-4-{2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡唑-5-基]-1-羟基乙基}-1*H*-吡咯-2-羧酸;

1-(2,3-二羟基丙基)-4-{2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡唑-5-基]-1-羟基乙基}-1*H*-吡咯-2-羧酸乙基酯;

3-羟基甲基-7-{2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡唑-5-基]-1-羟基乙基}-3,4-二氢吡咯并[2,1-*c*][1,4]咪嗪-1-酮;

1-烯丙基-4-{2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡唑-5-基]-1-羟基乙基}-1*H*-吡咯-2-羧酸乙基酯;

4-{2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡唑-5-基]-1-羟基乙基}-1*H*-吡咯-2-甲腈;

1-(2,3-二羟基丙基)-4-{2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡唑-5-基]-1-羟基乙基}-1*H*-吡咯-2-甲腈;

1-烯丙基-4-{2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡唑-5-基]-1-羟基乙基}-1*H*-吡咯-2-甲腈;

(1-(2,3-二羟基丙基)-4-{2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡唑-5-基]-1-羟基乙基}-1*H*-吡咯-2-基)-吗啉-4-基-甲酮;

(1-烯丙基-4-{2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡唑-5-基]-1-羟基乙基}-1*H*-吡咯-2-基)-吗啉-4-基-甲酮;

3-(3-{2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-苯并三唑-5-基]-1-羟基乙基}吡唑-1-基)丙烷-1,2-二醇;

2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-苯并三唑-5-基]-1-(1-甲基-1*H*-吡唑-3-基)乙醇;

1-[1-(2,2-二甲基-1,3-二氧杂环戊烷-4-基甲基)-1*H*-吡唑-3-基]-2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-苯并三唑-5-基]乙醇;

(2-氧代-5-{2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡唑-5-基]-1-羟基乙基}-2*H*-吡啶-1-基)乙酰胺;

5-[1-(1-烯丙基-1*H*-吡唑-3-基)-2,2,2-三氟-1-羟基乙基]吡唑-1-羧酸(1,1-二甲基乙基)酰胺;

5-[1-(1-甲基-1*H*-吡唑-3-基)-2,2,2-三氟-1-羟基乙基]吡唑-1-羧酸环丁基酯;

环戊基-{5-[2,2,2-三氟-1-羟基-1-(1-甲基-1*H*-吡唑-3-基)乙基]吡唑-1-基}-甲酮

5-[2,2,2-三氟-1-羟基-1-(1-甲基-1*H*-吡唑-3-基)乙基]吡唑-1-羧酸环戊基-甲基酰胺

5-[2,2,2-三氟-1-羟基-1-(1-甲基-1*H*-吡唑-3-基)乙基]吡唑-1-羧酸异丙基-甲基酰胺;

5-[1-(1-甲基-1*H*-吡唑-3-基)-2,2,2-三氟-1-羟基乙基]吡唑-1-羧酸乙基酯;

2,2,2-三氟-1-(1-甲基-1*H*-吡唑-3-基)-1-(1-苯基甲磺酰基-1*H*-吡唑-5-基)乙醇;

2-苯基-1-{5-[2,2,2-三氟-1-羟基-1-(1-甲基-1*H*-吡唑-3-基)乙基]吡唑-1-基}乙酮;

1-(1-苯磺酰基-1*H*-吡唑-5-基)-2,2,2-三氟-1-(1-甲基-1*H*-吡唑-3-基)乙醇;

2,2,2-三氟-1-(1-甲基-1*H*-吡唑-3-基)-1-[1-(丙烷-2-磺酰基)-1*H*-吡唑-5-基]乙醇;

2,2,2-三氟-1-(1-甲磺酰基-1*H*-吡唑-5-基)-1-(1-甲基-1*H*-吡唑-3-基)乙醇;

2-苯基-1-[5-(2,2,2-三氟-1-羟基-1-苯基乙基)吡唑-1-基]乙酮;

1-甲基氨基甲酰基甲基-4-{2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡唑-5-基]-1-

羟基乙基}-1*H*-吡咯-2-羧酸二甲基酰胺;

1-(1-烯丙基-6-二甲基氨基-1*H*-吡唑-3-基)-2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡唑-5-基]乙醇,

或其互变异构体、前药、溶剂合物或盐。

更优选的式(I)化合物包括下面的化合物:

(3-{2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡唑-5-基]-1-羟基乙基}吡咯并[2,3-*b*]吡啶-1-基)乙腈;

2,2,2-三氟-1-(1-苯基-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啶-5-基)-1-(1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-3-基)乙醇;

2-(7-氯-3-{2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡唑-5-基]-1-羟基乙基}吡咯并[2,3-*c*]吡啶-1-基)乙酰胺;

*N*-[2-(3-{2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡唑-5-基]-1-羟基乙基}吡咯并[2,3-*b*]吡啶-1-基)乙酰基]-甲磺酰胺;

1-(7-氯-1*H*-吡咯并[2,3-*c*]吡啶-3-基)-2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡唑-5-基]乙醇;

2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡唑-5-基]-1-(7-氧基-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-3-基)乙醇;

2,2,2-三氟-1-(1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-3-基)-1-(1-*p*-甲苯基-1*H*-吡唑-5-基)乙醇;

2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡唑-5-基]-1-(1*H*-吡咯并[3,2-*b*]吡啶-3-基)乙醇;

2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡唑-5-基]-1-(1*H*-吡咯并[2,3-*c*]吡啶-3-基)乙醇;

2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡唑-5-基]-1-(1*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-3-基)乙醇;

3-{2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡唑-5-基]-1-羟基乙基}吡咯并[2,3-*b*]吡啶-1-磺酸二甲基酰胺;

2-(3-{2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡唑-5-基]-1-羟基乙基}吡咯并[2,3-*b*]吡啶-1-基)乙酰胺;

2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡唑-5-基]-1-(1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-3-基)



乙醇;

2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡唑-5-基]-1-(1*H*-吡唑-3-基)乙醇;

苯基-{2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡唑-5-基]乙基}胺;

(1*H*-吡唑-5-基)-{2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡唑-5-基]乙基}胺;

(1*H*-吡唑-6-基)-{2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡唑-5-基]乙基}胺;

(1*H*-吡唑-7-基)-{2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡唑-5-基]乙基}胺;

(1*H*-吡唑-4-基)-{2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡唑-5-基]乙基}胺;

(1-苄基-2,2,2-三氟乙基)-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡唑-5-基]-胺;

苄基-{2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡唑-5-基]乙基}胺;

(2-硝基苯基)-{2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡唑-5-基]乙基}胺;

*N*-{2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡唑-5-基]乙基}-苯-1,2-二胺;

2-氨基-4,6-二氯-*N*-{2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡唑-5-基]乙基}-苯磺酰胺;

2-(7-{2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡唑-5-基]乙基氨基}吡唑-1-基)乙酰胺;

3-甲基-*N*<sup>2</sup>-{2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡唑-5-基]乙基}-苯-1,2-二胺;

2,2,2-三氟-1-(1-甲基-1*H*-吡唑-3-基)-1-(1-吡啶-3-基-1*H*-吡唑-5-基)乙醇;

2,2,2-三氟-1-(1-甲基-1*H*-吡唑-3-基)-1-(1-吡啶-4-基-1*H*-吡唑-5-基)乙醇;

2,2,2-三氟-1-(1-甲基-1*H*-吡唑-3-基)-1-(1-嘧啶-5-基-1*H*-吡唑-5-基)乙醇;

2,2,2-三氟-1-(1-甲基-1*H*-吡唑-3-基)-1-(1-噁吩-3-基-1*H*-吡唑-5-基)乙醇;

2,2,2-三氟-1-(1*H*-吡唑-3-基)-1-(1-吡啶-3-基-1*H*-吡唑-5-基)乙醇;

2-{3-[2,2,2-三氟-1-羟基-1-(1-吡啶-3-基-1*H*-吡唑-5-基)乙基]吡唑-1-基}乙酰胺;

2,2,2-三氟-1-(1-甲基-1*H*-吡唑-3-基)-1-[1-(6-甲基吡啶-3-基)-1*H*-吡唑-5-基]乙醇;

2,2,2-三氟-1-(1-甲基-1*H*-吡唑-3-基)-1-[1-(5-甲基噁吩-2-基)-1*H*-吡唑-5-基]乙醇;

2,2,2-三氟-1-[1-(1-甲基-1*H*-咪唑-4-基)-1*H*-吡唑-5-基]-1-(1-甲基-1*H*-吡唑-3-基)乙醇;

2,2,2-三氟-1-(1-甲基-1*H*-吡唑-3-基)-1-(1-吡啶-2-基-1*H*-吡唑-5-基)乙醇;

2,2,2-三氟-1-(1-甲基-1*H*-吡啶-3-基)-1-[1-(1-甲基-1*H*-吡啶-4-基)-1*H*-吡啶-5-基]乙醇;

2,2,2-三氟-1-[1-(6-氟吡啶-3-基)-1*H*-吡啶-5-基]-1-(1-甲基-1*H*-吡啶-3-基)乙醇;

(*R*)-1-(3-{2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡啶-5-基]-1-羟基乙基}吡啶-1-基)丙烷-2-醇;

(*S*)-1-(3-{2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡啶-5-基]-1-羟基乙基}吡啶-1-基)丙烷-2-醇;

2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡啶-5-基]-1-[1-(四氢呋喃-2-基甲基)-1*H*-吡啶-3-基]乙醇;

2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡啶-5-基]-1-[1-(2-吗啉-4-基乙基)-1*H*-吡啶-3-基]乙醇;

(3-{2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡啶-5-基]-1-羟基乙基}吡啶-1-基)乙酸;

1-(1-烯丙基-5-羟基甲基-1*H*-吡咯-3-基)-2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡啶-5-基]乙醇;

1-(5-1,3-二氧杂环戊烷-2-基噻吩-2-基)-2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡啶-5-基]乙醇;

(3-{2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡啶-5-基]-1-羟基乙基}吡啶-1-基)乙酸乙基酯;

1-(5-氯噻吩-2-基)-2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡啶-5-基]乙醇;

2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡啶-5-基]-1-{1-[3-(4-羟基甲基哌啶-1-基)丙基]-1*H*-吡啶-3-基}乙醇;

1-{1-[3-((*S*)-3-二甲基氨基吡咯烷-1-基)丙基]-1*H*-吡啶-3-基}-2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡啶-5-基]乙醇;

1-{1-[3-((*R*)-3-二甲基氨基吡咯烷-1-基)丙基]-1*H*-吡啶-3-基}-2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡啶-5-基]乙醇;

2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡啶-5-基]-1-[1-(3-吡咯烷-1-基丙基)-1*H*-吡啶-3-基]乙醇;

2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡啶-5-基]-1-{1-[3-(4-甲基哌嗪-1-基)-丙基]-1*H*-吡啶-3-基}乙醇;

2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡唑-5-基]-1-[1-(3-甲基氨基丙基)-1*H*-吡唑-3-基]乙醇;

2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡唑-5-基]-1-[1-(3-吗啉-4-基丙基)-1*H*-吡唑-3-基]乙醇;

1-[1-(3-二甲基氨基丙基)-1*H*-吡唑-3-基]-2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡唑-5-基]乙醇;

3-(6-(2*H*-吡唑-3-基)-3-{2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡唑-5-基]-1-羟基乙基}吡唑-1-基)丙烷-1,2-二醇;

1-[1-烯丙基-6-(2*H*-吡唑-3-基)-1*H*-吡唑-3-基]-2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡唑-5-基]乙醇;

1-(6-溴-1-丁-3-烯基-1*H*-吡唑-3-基)-2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡唑-5-基]乙醇;

2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡唑-5-基]-1-[1-(丙烷-2-磺酰基)-1*H*-吡唑-3-基]乙醇;

3-(3-{2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡唑-5-基]-1-羟基乙基}吡唑-1-基)丙酰胺;

*N*-甲基-3-(3-{2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡唑-5-基]-1-羟基乙基}吡唑-1-基)丙酰胺;

3-(6-吡咯烷-1-基-3-{2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡唑-5-基]-1-羟基乙基}吡唑-1-基)丙烷-1,2-二醇;

2-(6-溴-3-{2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡唑-5-基]-1-羟基乙基}吡唑-1-基)-*N*-甲基乙酰胺;

4-(3-{2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡唑-5-基]-1-羟基乙基}吡唑-1-基)-丁烷-1,2-二醇;

1-(1-丁-3-烯基-1*H*-吡唑-3-基)-2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡唑-5-基]乙醇;

1-(1-烯丙基-6-吡咯烷-1-基-1*H*-吡唑-3-基)-2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡唑-5-基]乙醇;

1-(1-烯丙基-6-溴-1*H*-吡唑-3-基)-2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡唑-5-基]乙醇;

3-(6-溴-3-{2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡唑-5-基]-1-羟基乙基}吡唑

-1-基)丙烷-1,2-二醇;

2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡唑-5-基]-1-[1-(4-甲氧基-苄基)-6-乙烯基-1*H*-吡啶-3-基]乙醇;

2-(6-甲基-7-氧代-3-{2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡唑-5-基]-1-羟基乙基}-6,7-二氢吡咯并[2,3-*c*]吡啶-1-基)乙酰胺;

3-(7-甲氧基-3-{2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡唑-5-基]-1-羟基乙基}吡咯并[2,3-*c*]吡啶-1-基)丙烷-1,2-二醇;

2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡唑-5-基]-1-(7-甲氧基-1*H*-吡咯并[2,3-*c*]吡啶-3-基)乙醇;

1-烯丙基-6-甲基-3-{2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡唑-5-基]-1-羟基乙基}-1,6-二氢吡咯并[2,3-*c*]吡啶-7-酮;

4-{2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡唑-5-基]-1-羟基乙基}-1*H*-吡唑-3-甲腈;

1-(2,3-二羟基丙基)-4-{2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡唑-5-基]-1-羟基乙基}-1*H*-吡唑-3-甲腈;

2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡唑-5-基]-1-(2-羟基甲基-噻唑-5-基)乙醇;

1-烯丙基-4-溴-5-{2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡唑-5-基]-1-羟基乙基}-1*H*-吡唑-3-甲腈;

1-烯丙基-4-{2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡唑-5-基]-1-羟基乙基}-1*H*-吡唑-3-甲腈;

2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡唑-5-基]-1-(2-吗啉-4-基-噻唑-4-基)乙醇;

2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡唑-5-基]-1-噻唑-5-基乙醇;

2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡唑-5-基]-1-(2-吗啉-4-基-噻唑-5-基)乙醇;

1-[4-氯-5-(2-羟基乙基)-5*H*-吡咯并[3,2-*d*]嘧啶-7-基]-2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡唑-5-基]乙醇;

3-(4-氯-7-{2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡唑-5-基]-1-羟基乙基}吡咯并[3,2-*d*]嘧啶-5-基)丙烷-1,2-二醇;

5-烯丙基-7-{2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡唑-5-基]-1-羟基乙基}-3,5-

二氢吡咯并[3,2-*d*]嘧啶-4-酮;

7-{2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡啶-5-基]-1-羟基乙基}-3,5-二氢吡咯并[3,2-*d*]嘧啶-4-酮;

1-(4-氯-5*H*-吡咯并[3,2-*d*]嘧啶-7-基)-2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡啶-5-基]乙醇;

2-(3-甲基-4-氧代-7-{2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡啶-5-基]-1-羟基乙基}-3,4-二氢吡咯并[3,2-*d*]嘧啶-5-基)乙酰胺;

5-(2,3-二羟基丙基)-3-甲基-7-{2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡啶-5-基]-1-羟基乙基}-3,5-二氢吡咯并[3,2-*d*]嘧啶-4-酮;

5-烯丙基-3-甲基-7-{2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡啶-5-基]-1-羟基乙基}-3,5-二氢吡咯并[3,2-*d*]嘧啶-4-酮;

1-(2,3-二羟基丙基)-4-{2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡啶-5-基]-1-羟基乙基}-1*H*-吡咯-2-羧酸二甲基酰胺;

1-烯丙基-4-{2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡啶-5-基]-1-羟基乙基}-1*H*-吡咯-2-羧酸甲基酰胺;

1-烯丙基-4-{2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡啶-5-基]-1-羟基乙基}-1*H*-吡咯-2-羧酸(氰基甲基)酰胺;

1-烯丙基-4-{2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡啶-5-基]-1-羟基乙基}-1*H*-吡咯-2-羧酸酰胺;

2-(2-氰基-4-{2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡啶-5-基]-1-羟基乙基}吡咯-1-基)乙酰胺;

2-(2-氰基-4-{2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡啶-5-基]-1-羟基乙基}吡咯-1-基)-*N*-甲基乙酰胺;

1-烯丙基-4-{2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡啶-5-基]-1-羟基乙基}-1*H*-吡咯-2-羧酸二甲基酰胺;

1-(2,3-二羟基丙基)-4-{2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡啶-5-基]-1-羟基乙基}-1*H*-吡咯-2-羧酸乙基酯;

1-烯丙基-4-{2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡啶-5-基]-1-羟基乙基}-1*H*-吡咯-2-羧酸乙基酯;

4-{2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡啶-5-基]-1-羟基乙基}-1*H*-吡咯-2-甲脞;

1-(2,3-二羟基丙基)-4-{2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡唑-5-基]-1-羟基乙基}-1*H*-吡咯-2-甲腈;

1-烯丙基-4-{2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡唑-5-基]-1-羟基乙基}-1*H*-吡咯-2-甲腈;

(1-烯丙基-4-{2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡唑-5-基]-1-羟基乙基}-1*H*-吡咯-2-基)-吗啉-4-基-甲酮;

3-(3-{2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-苯并三唑-5-基]-1-羟基乙基}吡唑-1-基)丙烷-1,2-二醇;

2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-苯并三唑-5-基]-1-(1-甲基-1*H*-吡唑-3-基)乙醇;

5-{2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡唑-5-基]-1-羟基乙基}-1*H*-吡啶-2-酮;

5-[1-(1-烯丙基-1*H*-吡唑-3-基)-2,2,2-三氟-1-羟基乙基]吡唑-1-羧酸(1-乙基丙基)酰胺;

5-[1-(1-烯丙基-1*H*-吡唑-3-基)-2,2,2-三氟-1-羟基乙基]吡唑-1-羧酸(1,2-二甲基丙基)酰胺;

5-[1-(1-烯丙基-1*H*-吡唑-3-基)-2,2,2-三氟-1-羟基乙基]吡唑-1-羧酸(1-甲基乙基)酰胺;

环丁基-{5-[2,2,2-三氟-1-羟基-1-(1-甲基-1*H*-吡唑-3-基)乙基]吡唑-1-基}-甲酮;

环丙基-{5-[2,2,2-三氟-1-羟基-1-(1-甲基-1*H*-吡唑-3-基)乙基]吡唑-1-基}-甲酮;

5-[2,2,2-三氟-1-羟基-1-(1-甲基-1*H*-吡唑-3-基)乙基]吡唑-1-羧酸环丙基酰胺;

5-[2,2,2-三氟-1-羟基-1-(1-甲基-1*H*-吡唑-3-基)乙基]吡唑-1-羧酸环戊基酰胺;

5-[1-(1-甲基-1*H*-吡唑-3-基)-2,2,2-三氟-1-羟基乙基]吡唑-1-羧酸环戊基酯;

5-[1-(1-甲基-1*H*-吡唑-3-基)-2,2,2-三氟-1-羟基乙基]吡唑-1-羧酸环丙基甲基酯;

5-[2,2,2-三氟-1-羟基-1-(1-甲基-1*H*-吡唑-3-基)乙基]吡唑-1-羧酸苯基酯;

2-噻吩-2-基-1-{5-[2,2,2-三氟-1-羟基-1-(1-甲基-1*H*-吡啶-3-基)乙基]吡啶-1-基}乙酮;

苯基-{5-[2,2,2-三氟-1-羟基-1-(1-甲基-1*H*-吡啶-3-基)乙基]吡啶-1-基}-甲酮;

3-甲基-1-{5-[2,2,2-三氟-1-羟基-1-(1-甲基-1*H*-吡啶-3-基)乙基]吡啶-1-基}-丁烷-1-酮;

2,2,2-三氟-1-(1*H*-吡啶-5-基)-1-(1-甲基-1*H*-吡啶-3-基)乙醇;

1-甲基氨基甲酰基甲基-4-{2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡啶-5-基]-1-羟基乙基}-1*H*-吡咯-2-羧酸二甲基酰胺;

1-(1-烯丙基-6-二甲基氨基-1*H*-吡啶-3-基)-2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡啶-5-基]乙醇;

或其互变异构体、前药、溶剂合物或盐。

最优选的式(I)化合物包括下面的化合物:

(3-{2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡啶-5-基]-1-羟基乙基}吡咯并[2,3-*b*]吡啶-1-基)乙腈;

2-(7-氯-3-{2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡啶-5-基]-1-羟基乙基}吡咯并[2,3-*c*]吡啶-1-基)乙酰胺;

1-(7-氯-1*H*-吡咯并[2,3-*c*]吡啶-3-基)-2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡啶-5-基]乙醇;

2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡啶-5-基]-1-(7-氧基-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-3-基)乙醇;

2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡啶-5-基]-1-(1*H*-吡咯并[3,2-*b*]吡啶-3-基)乙醇;

2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡啶-5-基]-1-(1*H*-吡咯并[2,3-*c*]吡啶-3-基)乙醇;

3-{2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡啶-5-基]-1-羟基乙基}吡咯并[2,3-*b*]吡啶-1-磺酸二甲基酰胺;

2-(3-{2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡啶-5-基]-1-羟基乙基}吡咯并[2,3-*b*]吡啶-1-基)乙酰胺;

2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡啶-5-基]-1-(1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-3-基)

乙醇;

2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡唑-5-基]-1-(1*H*-吡唑-3-基)乙醇;  
 (1*H*-吡唑-6-基)-{2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡唑-5-基]乙基}胺;  
 (1*H*-吡唑-7-基)-{2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡唑-5-基]乙基}胺;  
 (1*H*-吡唑-4-基)-{2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡唑-5-基]乙基}胺;  
*N*-{2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡唑-5-基]乙基}-苯-1,2-二胺;  
 2-氨基-4,6-二氯-*N*-{2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡唑-5-基]乙基}-苯

磺酰胺;

2-(7-{2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡唑-5-基]乙基氨基}吡唑-1-基)乙

酰胺;

2,2,2-三氟-1-(1-甲基-1*H*-吡唑-3-基)-1-(1-吡啶-3-基-1*H*-吡唑-5-基)乙醇;  
 2,2,2-三氟-1-(1-甲基-1*H*-吡唑-3-基)-1-(1-吡啶-4-基-1*H*-吡唑-5-基)乙醇  
 2,2,2-三氟-1-(1-甲基-1*H*-吡唑-3-基)-1-(1-噁吩-3-基-1*H*-吡唑-5-基)乙醇;  
 2,2,2-三氟-1-(1*H*-吡唑-3-基)-1-(1-吡啶-3-基-1*H*-吡唑-5-基)乙醇;  
 2-{3-[2,2,2-三氟-1-羟基-1-(1-吡啶-3-基-1*H*-吡唑-5-基)乙基]吡唑-1-基}

乙酰胺;

2,2,2-三氟-1-(1-甲基-1*H*-吡唑-3-基)-1-[1-(5-甲基噁吩-2-基)-1*H*-吡唑-5-基]乙醇;

2,2,2-三氟-1-(1-甲基-1*H*-吡唑-3-基)-1-(1-吡啶-2-基-1*H*-吡唑-5-基)乙醇;

2,2,2-三氟-1-(1-甲基-1*H*-吡唑-3-基)-1-[1-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1*H*-吡

唑-5-基]乙醇;

2,2,2-三氟-1-[1-(6-氟吡啶-3-基)-1*H*-吡唑-5-基]-1-(1-甲基-1*H*-吡唑-3-基)

乙醇;

(*R*)-1-(3-{2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡唑-5-基]-1-羟基乙基}吡唑-1-基)丙烷-2-醇;

(*S*)-1-(3-{2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡唑-5-基]-1-羟基乙基}吡唑-1-基)丙烷-2-醇;

2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡唑-5-基]-1-[1-(四氢呋喃-2-基甲基)-1*H*-吡唑-3-基]乙醇;

2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡唑-5-基]-1-[1-(2-吗啉-4-基乙基)-1*H*-吡唑-3-基]乙醇;



(3-{2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡唑-5-基]-1-羟基乙基}吡唑-1-基)乙酸;

1-(5-1,3-二氧杂环戊烷-2-基噻吩-2-基)-2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡唑-5-基]乙醇;

(3-{2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡唑-5-基]-1-羟基乙基}吡唑-1-基)乙酸乙基酯;

1-(5-氯噻吩-2-基)-2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡唑-5-基]乙醇;

1-{1-[3-((*S*)-3-二甲基氨基吡咯烷-1-基)丙基]-1*H*-吡唑-3-基}-2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡唑-5-基]乙醇;

1-{1-[3-((*R*)-3-二甲基氨基吡咯烷-1-基)丙基]-1*H*-吡唑-3-基}-2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡唑-5-基]乙醇;

2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡唑-5-基]-1-[1-(3-吡咯烷-1-基丙基)-1*H*-吡唑-3-基]乙醇;

2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡唑-5-基]-1-[1-(3-甲基氨基丙基)-1*H*-吡唑-3-基]乙醇;

2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡唑-5-基]-1-[1-(3-吗啉-4-基丙基)-1*H*-吡唑-3-基]乙醇;

1-[1-(3-二甲基氨基丙基)-1*H*-吡唑-3-基]-2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡唑-5-基]乙醇;

3-(6-(2*H*-吡唑-3-基)-3-{2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡唑-5-基]-1-羟基乙基}吡唑-1-基)丙烷-1,2-二醇;

1-[1-烯丙基-6-(2*H*-吡唑-3-基)-1*H*-吡唑-3-基]-2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡唑-5-基]乙醇;

1-(6-溴-1-丁-3-烯基-1*H*-吡唑-3-基)-2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡唑-5-基]乙醇;

2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡唑-5-基]-1-[1-(丙烷-2-磺酰基)-1*H*-吡唑-3-基]乙醇;

3-(3-{2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡唑-5-基]-1-羟基乙基}吡唑-1-基)丙酰胺;

*N*-甲基-3-(3-{2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡唑-5-基]-1-羟基乙基}吡唑-1-基)丙酰胺;

3-(6-吡咯烷-1-基-3-{2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡唑-5-基]-1-羟基乙基}吡唑-1-基)丙烷-1,2-二醇;

2-(6-溴-3-{2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡唑-5-基]-1-羟基乙基}吡唑-1-基)-*N*-甲基乙酰胺;

4-(3-{2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡唑-5-基]-1-羟基乙基}吡唑-1-基)-丁烷-1,2-二醇;

1-(1-丁-3-烯基-1*H*-吡唑-3-基)-2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡唑-5-基]乙醇;

1-(1-烯丙基-6-溴-1*H*-吡唑-3-基)-2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡唑-5-基]乙醇;

3-(6-溴-3-{2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡唑-5-基]-1-羟基乙基}吡唑-1-基)丙烷-1,2-二醇;

2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡唑-5-基]-1-[1-(4-甲氧基-苄基)-6-乙烯基-1*H*-吡唑-3-基]乙醇;

2-(6-甲基-7-氧代-3-{2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡唑-5-基]-1-羟基乙基}-6,7-二氢吡咯并[2,3-*c*]吡啶-1-基)乙酰胺;

3-(7-甲氧基-3-{2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡唑-5-基]-1-羟基乙基}吡咯并[2,3-*c*]吡啶-1-基)丙烷-1,2-二醇;

2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡唑-5-基]-1-(7-甲氧基-1*H*-吡咯并[2,3-*c*]吡啶-3-基)乙醇;

1-烯丙基-6-甲基-3-{2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡唑-5-基]-1-羟基乙基}-1,6-二氢吡咯并[2,3-*c*]吡啶-7-酮;

4-{2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡唑-5-基]-1-羟基乙基}-1*H*-吡唑-3-甲腈;

1-(2,3-二羟基丙基)-4-{2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡唑-5-基]-1-羟基乙基}-1*H*-吡唑-3-甲腈;

1-烯丙基-4-溴-5-{2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡唑-5-基]-1-羟基乙基}-1*H*-吡唑-3-甲腈;

1-烯丙基-4-{2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡唑-5-基]-1-羟基乙基}-1*H*-吡唑-3-甲腈;

2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡唑-5-基]-1-(2-吗啉-4-基-噻唑-4-基)乙

醇;

1-[4-氯-5-(2-羟基乙基)-5*H*-吡咯并[3,2-*d*]嘧啶-7-基]-2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡唑-5-基]乙醇;

3-(4-氯-7-{2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡唑-5-基]-1-羟基乙基}吡咯并[3,2-*d*]嘧啶-5-基)丙烷-1,2-二醇;

1-(4-氯-5*H*-吡咯并[3,2-*d*]嘧啶-7-基)-2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡唑-5-基]乙醇;

5-烯丙基-3-甲基-7-{2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡唑-5-基]-1-羟基乙基}-3,5-二氢吡咯并[3,2-*d*]嘧啶-4-酮;

1-烯丙基-4-{2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡唑-5-基]-1-羟基乙基}-1*H*-吡咯-2-羧酸二甲基酰胺;

1-(2,3-二羟基丙基)-4-{2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡唑-5-基]-1-羟基乙基}-1*H*-吡咯-2-羧酸乙基酯;

1-烯丙基-4-{2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡唑-5-基]-1-羟基乙基}-1*H*-吡咯-2-羧酸乙基酯;

4-{2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡唑-5-基]-1-羟基乙基}-1*H*-吡咯-2-甲腈;

1-烯丙基-4-{2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡唑-5-基]-1-羟基乙基}-1*H*-吡咯-2-甲腈;

(3-甲基-2-氧代-5-{2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡唑-5-基]-1-羟基乙基}-2*H*-吡啶-1-基)乙酰胺;

1,3-二甲基-5-{2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡唑-5-基]-1-羟基乙基}-1*H*-吡啶-2-酮;

3-甲基-5-{2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡唑-5-基]-1-羟基乙基}-1*H*-吡啶-2-酮;

2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡唑-5-基]-1-(6-甲氧基吡啶-3-基)乙醇;

5-[1-(1-烯丙基-1*H*-吡唑-3-基)-2,2,2-三氟-1-羟基乙基]吡唑-1-羧酸乙基酰胺;

5-[1-(1-烯丙基-1*H*-吡唑-3-基)-2,2,2-三氟-1-羟基乙基]吡唑-1-羧酸(1-甲基丙基)酰胺

5-[1-(1-烯丙基-1*H*-吡唑-3-基)-2,2,2-三氟-1-羟基乙基]吡唑-1-羧酸丙基

酰胺;

5-[2,2,2-三氟-1-羟基-1-(1-甲基-1*H*-吡啶-3-基)乙基]吡啶-1-羧酸(环丙基甲基)酰胺;

5-[2,2,2-三氟-1-羟基-1-(1-甲基-1*H*-吡啶-3-基)乙基]吡啶-1-羧酸异丙基酰胺;

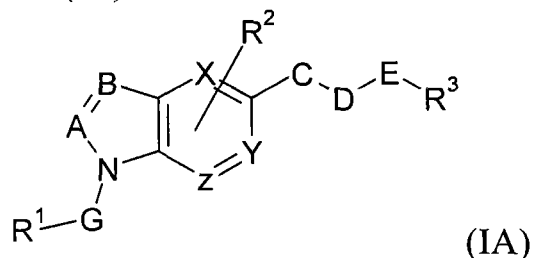
苯基-{5-[2,2,2-三氟-1-羟基-1-(1-甲基-1*H*-吡啶-3-基)乙基]吡啶-1-基}-甲酮;

5-[1-(1-甲基-1*H*-吡啶-3-基)-2,2,2-三氟-1-羟基乙基]吡啶-1-羧酸异丙基酯; 及

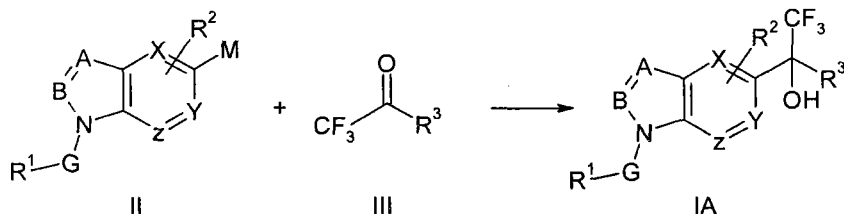
1-(1-烯丙基-6-二甲基氨基-1*H*-吡啶-3-基)-2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡啶-5-基]乙醇,

或其互变异构体、前药、溶剂合物或盐。

本发明还提供制备式(IA)化合物的方法

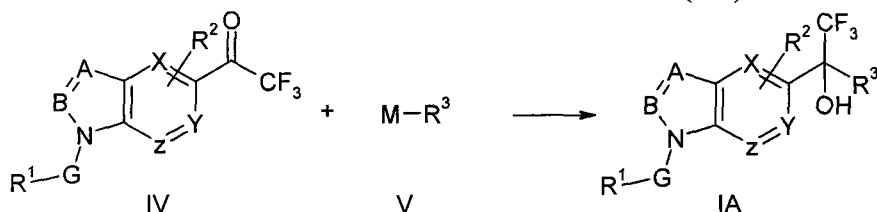


式中: C、E 和 G 各自为化学键, D 为  $CR^4R^5$  (其中  $R^4$  为  $CF_3$  及  $R^5$  为 OH), A、B、X、Y、Z、 $R^1$ 、 $R^2$  和  $R^3$  如上面所定义, 该方法包括: 使式(III)的三氟甲基酮与式(II)的有机金属试剂如有机锂试剂(其中 M 为 Li)或格氏试剂(其中 M 为 MgBr、MgCl 或 MgI), 在适宜溶剂如醚或 THF 中反应, 形成式(IA)的化合物

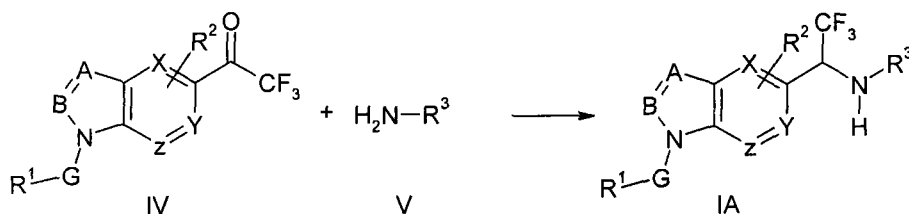


制备式(IA)的化合物的第二种方法, 其中 C 和 G 各自为化学键, D 为  $CR^4R^5$  (其中  $R^4$  为  $CF_3$  及  $R^5$  为 OH), E 为化学键, 以及 A、B、X、Y、Z、 $R^1$ 、 $R^2$  和  $R^3$  定义如上, 该方法包括: 使式(IV)的三氟甲基酮与式(V)的有机金属试剂如有机锂试剂(其中 M 为 Li)或格氏试剂(其中 M 为 MgBr、MgCl

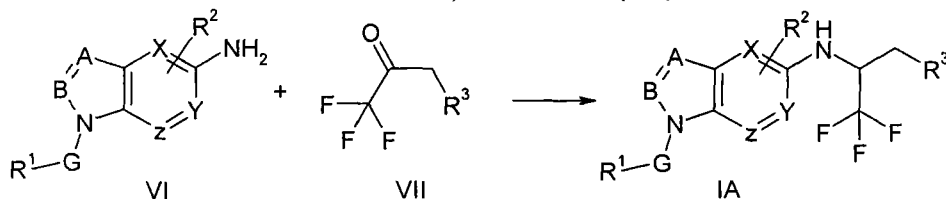
或 MgI), 在适宜的溶剂如醚或 THF 中反应, 生成式(IA)的化合物



作为选择, 式(IA)的化合物, 其中 G 和 C 各自为化学键, D 为  $CR^5R^6$  (其中  $R^5$  为  $CF_3$  和  $R^6$  为 H), E 为  $-NR^4-$  (其中  $R^4$  为氢), 以及 A、B、X、Y、Z、 $R^1$ 、 $R^2$  和  $R^3$  定义如上, 该方法包括: 使式(IV)的三氟甲基酮与式(VI)的芳基胺, 在脱水剂(如四氯化钛)和适宜碱(如三乙胺)存在下, 于适宜的溶剂(如二氯甲烷)中反应, 接着加入还原剂(如于甲醇中的硼氢化钠或硼烷), 生成式(IA)的化合物:

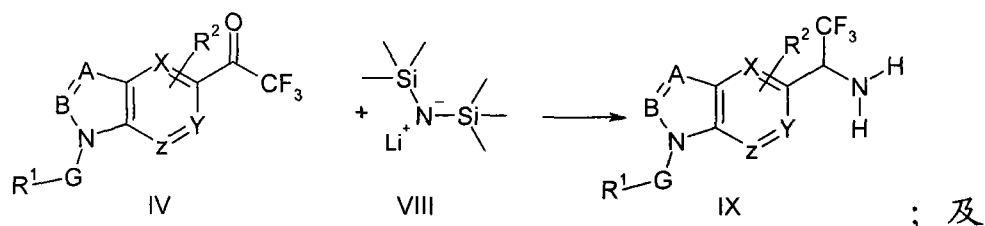


再一种制备式(IA)化合物的方法, 式中 C 为  $-NR^4-$  (其中  $R^4$  为氢), D 为  $CR^5R^6$  (其中  $R^5$  为  $CF_3$  和  $R^6$  为 H), G 为化学键, 且 E 为化学键或作为该例子为  $-CH_2-$ , 以及 A、B、X、Y、Z、 $R^1$ 、 $R^2$  和  $R^3$  定义如上, 该方法包括: 使式(VII)的三氟甲基酮与式(VI)的芳基胺, 在脱水剂(如四氯化钛)和适宜碱(如三乙胺)存在下, 在适宜的溶剂(如二氯甲烷)中反应, 接着加入还原剂(如氢化铝锂/THF 或硼氢化钠/甲醇或硼烷), 生成式(IA)的化合物:

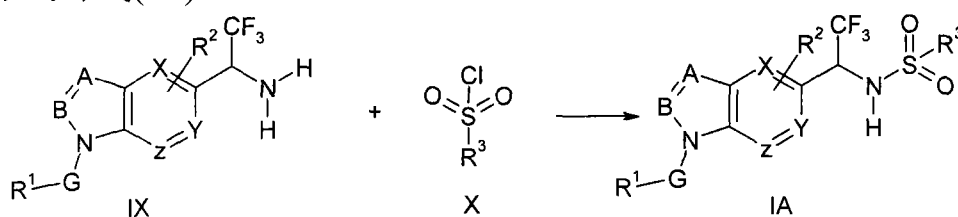


再一种制备式(IA)化合物的化合物, 式中 C 和 G 为化学键, D 为  $CR^5R^6$  (其中  $R^5$  为  $CF_3$  和  $R^6$  为 H), E 为  $-NR^4SO_2-$  (其中  $R^4$  为氢), 以及 A、B、X、Y、Z、 $R^1$ 、 $R^2$  和  $R^3$  定义如上, 该方法包括:

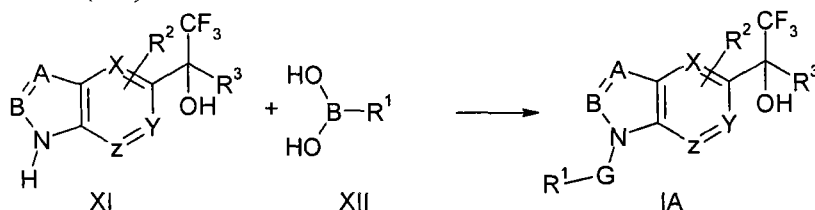
(a)使式(IV)的三氟甲基酮与式(VIII)的双(三甲基硅烷基)氨基锂(lithium bis(trimethylsilylamide))在适宜的溶剂如四氢呋喃中反应, 接着加入还原剂如硼烷/二甲亚砜, 生成式(IX)的化合物:



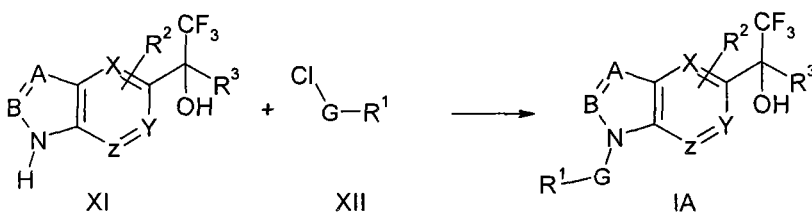
(b)使式(IX)的氨基化合物与式(X)的磺酰氯, 在适宜的碱如三乙胺或吡啶存在下, 于适宜的溶剂如二氯甲烷或吡啶中反应, 生成其中E为 $-\text{NR}^4\text{SO}_2-$ 且 $\text{R}^4$ 为氢的式(IA)化合物:



再一种制备具有不同 $\text{R}^1$ 的式(IA)化合物的方法, 式中C为化学键, D为 $\text{CR}^4\text{R}^5$ (其中 $\text{R}^4$ 为 $\text{CF}_3$ 及 $\text{R}^5$ 为 $\text{OH}$ ), G和E为化学键, 及A、B、X、Y、Z、 $\text{R}^3$ 和 $\text{R}^2$ 定义如上, 该方法包括: 利用铜试剂如乙酸铜和适宜的碱如吡啶, 使式(XI)的杂环与式(XII)的芳基硼酸试剂或其酯, 在适宜的溶剂如二氯甲烷中反应, 生成式(IA)的化合物

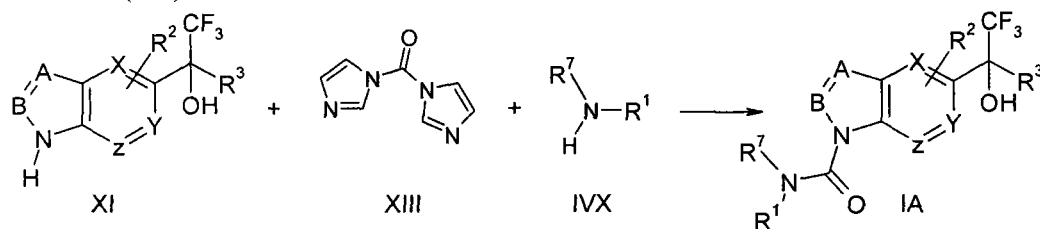


再一种制备具有不同 $\text{R}^1$ 的式(IA)化合物的方法, 式中C为化学键, D为 $\text{CR}^4\text{R}^5$ (其中 $\text{R}^4$ 为 $\text{CF}_3$ 和 $\text{R}^5$ 为 $\text{OH}$ ), E为化学键, G为 $-\text{C}(\text{O})-$ 或 $-\text{CO}_2-$ 或 $-\text{SO}_2-$ , 以及A、B、X、Y、Z、 $\text{R}^3$ 和 $\text{R}^2$ 定义如上, 该方法包括: 使式(XI)的杂环与式(XIII)的氯化试剂在适宜的溶剂如吡啶中反应, 生成式(IA)的化合物

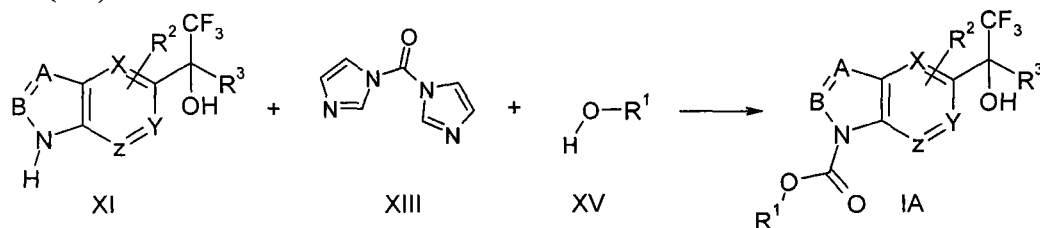


再一种制备具有不同 $\text{R}^1$ 的式(IA)化合物的方法, 式中C为化学键, D为 $\text{CR}^4\text{R}^5$ (其中 $\text{R}^4$ 为 $\text{CF}_3$ 和 $\text{R}^5$ 为 $\text{OH}$ ), E为化学键, G为 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^7-$ , 其中 $\text{R}^7$ 以及A、B、X、Y、Z、 $\text{R}^3$ 和 $\text{R}^2$ 定义如上, 该方法包括: 使式(XI)的杂环

与式(XIII)的 *N,N*-羰基二咪唑,接着与式(IVX)的胺在适宜的溶剂如吡啶中反应,生成式(IA)的化合物:

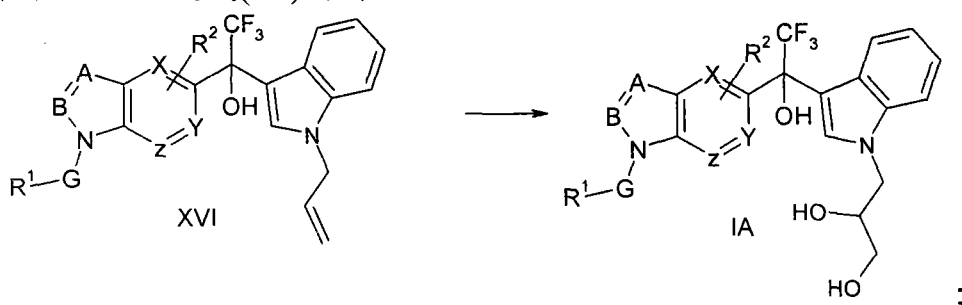


再一种制备具有不同  $R^1$  的式(IA)化合物的方法,式中 C 为化学键, D 为  $CR^4R^5$  (其中  $R^4$  为  $CF_3$  和  $R^5$  为 OH), E 为化学键, G 为  $-CO_2-$ , 其中  $R^7$  以及 A、B、X、Y、Z、 $R^3$  和  $R^2$  定义如上,该方法包括:使式(XI)的杂环与 *N,N*-羰基二咪唑(XIII),接着与式(XV)的醇在适宜的溶剂如环丁醇中反应,生成式(IA)的化合物:

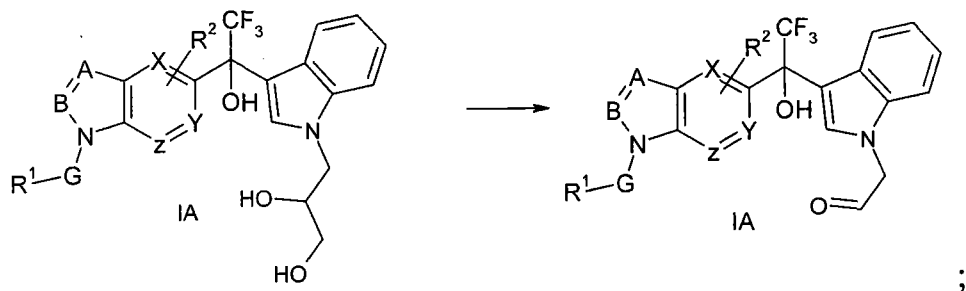


一种制备具有不同的取代  $R^1$  的式(IA)化合物的方法,在该实例中,  $R^3$  为吡啶, C 和 G 为化学键, D 为  $CR^4R^5$  (其中  $R^4$  为  $CF_3$  和  $R^5$  为 OH), E 为化学键,以及 A、B、X、Y、Z、 $R^1$  和  $R^2$  定义如上,该方法包括:

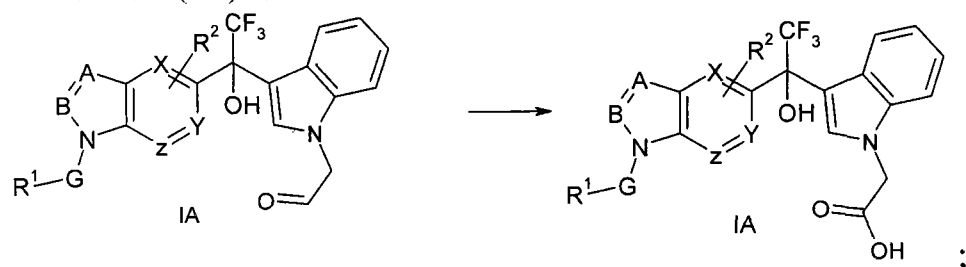
(a)在适宜的溶剂如丙酮和水中,用适宜的氧化剂如高锰酸钾,氧化式(XVI)的烯烃,生成式(IA)的醇:



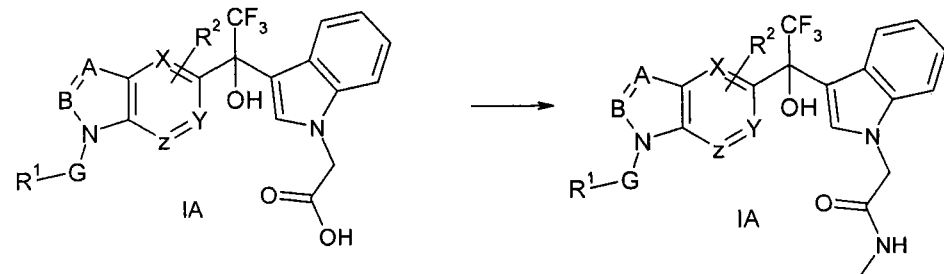
(b)在适宜的溶剂如丙酮和水中,用适宜的氧化剂如高碘酸钠,氧化式(IA)的二醇,生成式(IA)的醛:



(c)在适宜的溶剂如丙酮和水中，用适宜的氧化剂如高锰酸钾，氧化式(IA)的醛，形成式(IA)的羧酸：

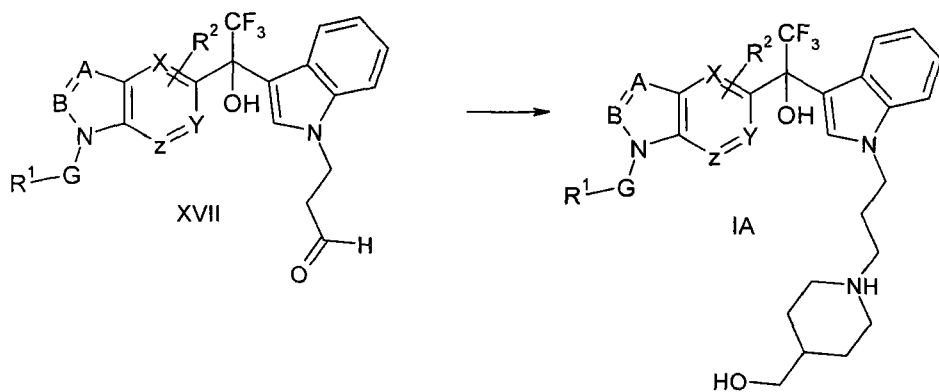


(d)在适宜的溶剂如二甲基甲酰胺中，于适宜的碱如三乙胺存在下，用偶联剂如苯并三唑氧基三(吡咯烷子基)磷六氟磷酸盐(benzotriazolelyoxytris(pyrrolidino)phosphonium hexafluorophosphate)氧化羧酸，接着加入胺如甲胺，形成式(IA)的胺：

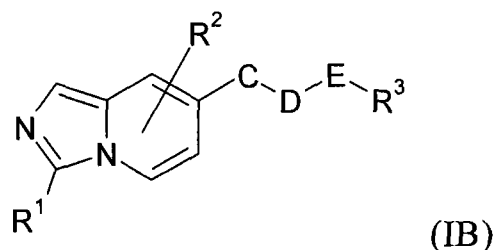


再一种制备具有不同的取代  $R^3$  的式(IA)化合物的方法，在该实例中， $R^3$  为吡啶，C 和 G 为化学键，D 为  $CR^4R^5$  (其中  $R^4$  为  $CF_3$  和  $R^5$  为 OH)，E 为化学键，及 A、B、X、Y、Z、 $R^1$ 、 $R^2$  和  $R^3$  定义如上，该方法包括：在乙酸存在下，于适宜的溶剂如二氯乙烷中，使胺(如 4-吡啶甲醇)与式(XVII)的醛缩合，接着加入还原剂如三乙酰氧基硼氢化钠，生成式(IA)的酰胺：





本发明涉及式(1B)的化合物:



式中:

- $R^1$  为芳基、杂芳基、 $C_3$ - $C_7$  烷基, 或  $C_3$ - $C_7$  环烷基, 其各自任选独立地被 1~3 个选自下列的取代基所取代:  $C_1$ - $C_3$  烷基、羟基、卤素、氧代基团、甲氧基、氮原子任选独立地被甲基单取代或二取代的氨基, 或硫原子任选被氧化成亚砷或砷的甲硫基;
- $R^2$  为氢或卤素;
- C 为化学键或  $-NR^4-$ , 其中  $R^4$  为氢或  $C_1$ - $C_5$  烷基;
- E 为化学键、 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{NR}^4\text{CH}_2-$ 、或  $-\text{NR}^4\text{SO}_2-$ , 其中  $R^4$  为氢或  $C_1$ - $C_5$  烷基;
- D 为  $-\text{CR}^5\text{R}^6-$ , 其中  $R^5$  为三氟甲基, 且  $R^6$  为羟基或氢; 及
- $R^3$  为  $C_1$ - $C_6$  烷基、环烷基、环烯基、芳基、杂芳基, 或杂环基, 其各自任选独立地被 1~3 个取代基所取代, 且各取代基通过化学键或  $C_1$ - $C_6$  烷基与  $R^3$  相连,

其中  $R^3$  的各取代基独立地为芳基、杂芳基、杂环基、 $C_1$ - $C_5$  烷基、 $C_1$ - $C_5$  链烯基、环烷基、环烯基、酰基、烷氧基羰基、 $C_1$ - $C_5$  烷酰基氧基、 $C_1$ - $C_5$  烷酰基、芳酰基、 $C_1$ - $C_5$  烷酰基氨基、烷基氨基羰基、二烷基氨基羰基、氨基羰基氧基、 $C_1$ - $C_5$  烷基氨基羰基氧基、 $C_1$ - $C_5$  二烷基氨基羰基氧基、 $C_1$ - $C_5$  烷酰基氨基、 $C_1$ - $C_5$  烷氧基羰基氨基、 $C_1$ - $C_5$  烷基磺酰基氨基、氨基磺酰基、 $C_1$ - $C_5$  烷基氨基磺酰基、 $C_1$ - $C_5$  二烷基氨基磺酰基、 $C_1$ - $C_5$  烷氧基、芳氧基、芳硫基、卤素、羟基、氧代基团、氧

基、三氟甲基、硝基、羧基、氨基羰基、氮原子任选独立地被 C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> 烷基单取代或二取代的氨基，或硫原子任选被氧化成亚砷或砷的 C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> 烷硫基，

其中 R<sup>3</sup> 的各取代基任选独立地被 1~3 个选自下列的取代基所取代：  
芳基、杂芳基、杂环基、酰基、C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> 烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> 烷酰基氧基、  
C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> 烷酰基、C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> 烷酰基氨基、烷基氨基羰基、二烷基氨基羰基、  
C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> 烷基磺酰基氨基、氨基磺酰基、C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> 烷基氨基磺酰基、C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>  
二烷基氨基磺酰基、C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> 烷氧基、C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> 环烷基、芳氧基、卤素、  
羟基、氧代基团、氰基、三氟甲基、硝基、氨基羰基、氮原子任选  
独立地被 C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> 烷基单取代或二取代的氨基，或硫原子任选被氧化  
成亚砷或砷的 C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> 烷硫基，

或其互变异构体、前药、溶剂合物或盐。

另一方面，本发明包括式(II)的化合物，其中：

R<sup>1</sup> 为芳基、杂芳基、C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> 烷基，或 C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> 环烷基，其各自任选独立地被  
1~3 个选自下列的取代基所取代：C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 烷基、羟基、卤素、氧代基团、  
甲氧基、氮原子任选独立地被甲基单取代或二取代的氨基，或硫原子任  
选被氧化成亚砷或砷的甲硫基；

R<sup>2</sup> 为氢或卤素；

C 为化学键；

E 为化学键；

D 为 -CR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>-，其中 R<sup>5</sup> 为三氟甲基，且 R<sup>6</sup> 为羟基；及

R<sup>3</sup> 为 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基、环烷基、环烯基、芳基、杂芳基，或杂环基，其各自任  
选独立地被 1~3 个取代基所取代，且各取代基通过化学键或 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基  
与 R<sup>3</sup> 相连，

其中 R<sup>3</sup> 的各取代基独立地为芳基、杂芳基、杂环基、C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> 烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>  
链烯基、环烷基、环烯基、酰基、烷氧基羰基、C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> 烷酰基氧基、  
C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> 烷酰基、芳酰基、C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> 烷酰基氨基、烷基氨基羰基、二烷基氨  
基羰基、氨基羰基氧基、C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> 烷基氨基羰基氧基、C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> 二烷基氨基  
羰基氧基、C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> 烷酰基氨基、C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> 烷氧基羰基氨基、C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> 烷基磺  
酰基氨基、氨基磺酰基、C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> 烷基氨基磺酰基、C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> 二烷基氨基磺

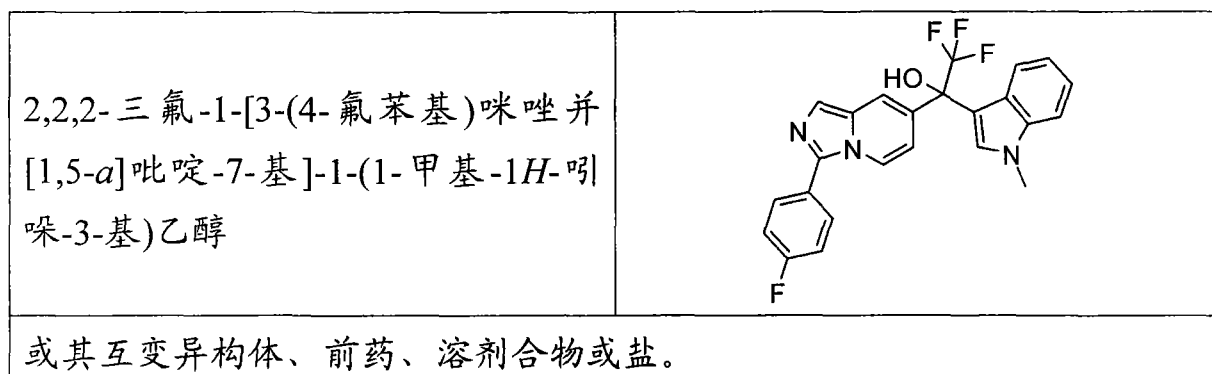
酰基、C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> 烷氧基、芳氧基、芳硫基、卤素、羟基、氧代基团、氰基、三氟甲基、硝基、羧基、氨基羰基、氮原子任选独立地被 C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> 烷基单取代或二取代的氨基，或硫原子任选被氧化成亚砷或砷的 C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> 烷硫基，

其中 R<sup>3</sup> 的各取代基任选独立地被 1~3 个选自下列的取代基所取代：  
芳基、杂芳基、杂环基、酰基、C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> 烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> 烷酰基氧基、C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> 烷酰基、C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> 烷酰基氨基、烷基氨基羰基、二烷基氨基羰基、C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> 烷基磺酰基氨基、氨基磺酰基、C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> 烷基氨基磺酰基、C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> 二烷基氨基磺酰基、C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> 烷氧基、C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> 环烷基、芳氧基、卤素、羟基、氧代基团、氰基、三氟甲基、硝基、氨基羰基、氮原子任选独立地被 C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> 烷基单取代或二取代的氨基，或硫原子任选被氧化成亚砷或砷的 C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> 烷硫基，

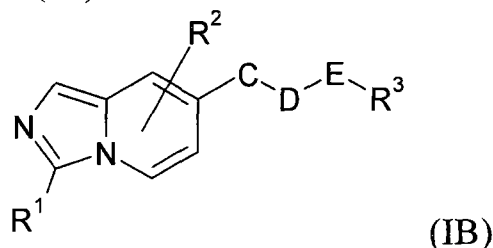
或其互变异构体、前药、溶剂合物或盐。

本发明的代表性的式(II)化合物附于表 IB 中，其中栏 A 为根据标准命名法的化合物名称，栏 B 为相应的化学结构式。

IB	
A	B
3-(3-{2,2,2-三氟-1-[3-(4-氟苯基)咪唑并[1,5-a]吡啶-7-基]-1-羟基乙基}吡啶-1-基)丙烷-1,2-二醇	
1-[1-(2,2-二甲基-1,3-二氧杂环戊烷-4-基甲基)-1 <i>H</i> -吡啶-3-基]-2,2,2-三氟-1-[3-(4-氟苯基)咪唑并[1,5-a]吡啶-7-基]乙醇	

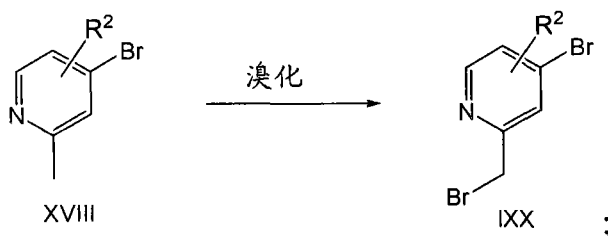


本发明还提供制备式(IIb)的化合物的方法

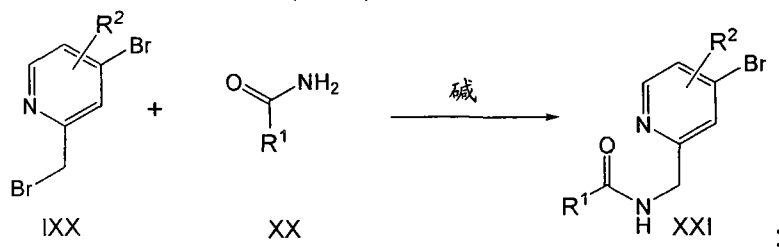


式中：C和E为化学键，D为 $CR^4R^5$ （其中 $R^4$ 为 $CF_3$ 和 $R^5$ 为OH）， $R^2$ 为氢，及 $R^1$ 和 $R^3$ 定义如上，该方法包括：

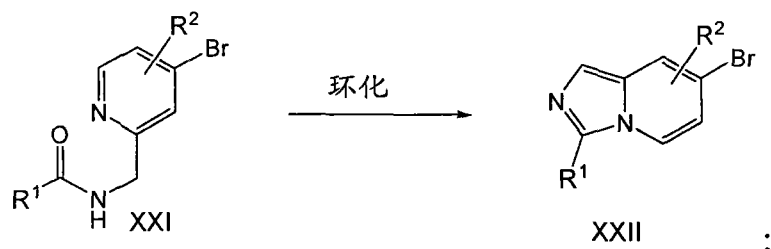
(a)在适宜溶剂如四氯化碳中，在过氧化物如过氧化苯甲酰存在下，使式(XVIII)的甲基吡啶与溴化试剂如*N*-溴琥珀酰亚胺反应，形成式(IXX)的溴苄：



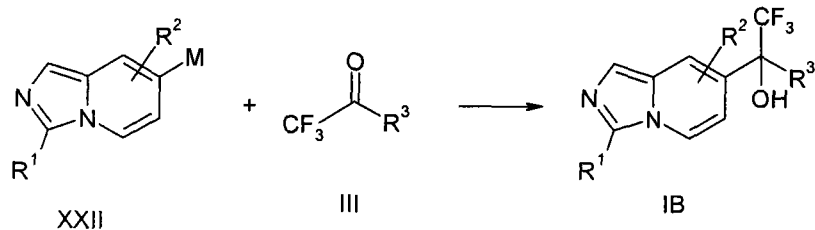
(b)在适宜溶剂如四氢呋喃中，在碱如氢氧化钠存在下，使式(IXX)的溴苄与式(XX)的酰胺反应，生成式(XXI)的酰胺：



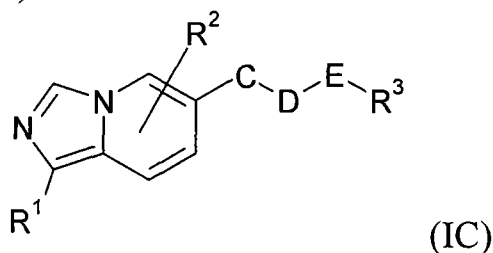
(c)使式(XXI)的酰胺与脱水剂如磷酰氯(phosphorus oxychloride)反应，生成式(XXII)的咪唑并[1,5-a]吡啶：



(d)使式(III)的三氟甲基酮与式(XXII)的有机金属试剂如有机锂试剂(其中M为Li)或格氏试剂(其中M为MgBr、MgCl或MgI),在适宜的溶剂如醚或THF中反应,生成式(IB)的化合物:



本发明还涉及式(IC)的化合物:



式中:

$R^1$  为芳基、杂芳基、 $C_3$ - $C_7$  烷基, 或  $C_3$ - $C_7$  环烷基, 其各自任选独立地被 1~3 个选自下列的取代基所取代:  $C_1$ - $C_3$  烷基、羟基、卤素、氧代基团、甲氧基、氮原子任选独立地被甲基单取代或二取代的氨基, 或硫原子任选被氧化成亚砷或砷的甲硫基;

$R^2$  为氢或卤素;

C 为化学键或  $-NR^4-$ , 其中  $R^4$  为氢或  $C_1$ - $C_5$  烷基;

E 为化学键、 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{NR}^4\text{CH}_2-$ 、或  $-\text{NR}^4\text{SO}_2-$ , 其中  $R^4$  为氢或  $C_1$ - $C_5$  烷基;

D 为  $-\text{CR}^5\text{R}^6-$ , 其中  $R^5$  为三氟甲基, 且  $R^6$  为羟基或氢; 及

$R^3$  为  $C_1$ - $C_6$  烷基、环烷基、环烯基、芳基、杂芳基, 或杂环基, 其各自任选独立地被 1~3 个取代基所取代, 且各取代基通过化学键或  $C_1$ - $C_6$  烷基与  $R^3$  相连,

其中  $R^3$  的各取代基独立地为芳基、杂芳基、杂环基、 $C_1$ - $C_5$  烷基、 $C_1$ - $C_5$  链烯基、环烷基、环烯基、酰基、烷氧基羰基、 $C_1$ - $C_5$  烷酰基氧基、

C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> 烷酰基、芳酰基、C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> 烷酰基氨基、烷基氨基羰基、二烷基氨基羰基、氨基羰基氧基、C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> 烷基氨基羰基氧基、C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> 二烷基氨基羰基氧基、C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> 烷酰基氨基、C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> 烷氧基羰基氨基、C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> 烷基磺酰基氨基、氨基磺酰基、C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> 烷基氨基磺酰基、C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> 二烷基氨基磺酰基、C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> 烷氧基、芳氧基、芳硫基、卤素、羟基、氧代基团、氰基、三氟甲基、硝基、羧基、氨基羰基、氮原子任选独立地被 C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> 烷基单取代或二取代的氨基，或硫原子任选被氧化成亚砷或砷的 C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> 烷硫基，

其中 R<sup>3</sup> 的各取代基任选独立地被 1~3 个选自下列的取代基所取代：芳基、杂芳基、杂环基、酰基、C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> 烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> 烷酰基氧基、C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> 烷酰基、C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> 烷酰基氨基、烷基氨基羰基、二烷基氨基羰基、C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> 烷基磺酰基氨基、氨基磺酰基、C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> 烷基氨基磺酰基、C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> 二烷基氨基磺酰基、C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> 烷氧基、C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> 环烷基、芳氧基、卤素、羟基、氧代基团、氰基、三氟甲基、硝基、氨基羰基、氮原子任选独立地被 C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> 烷基单取代或二取代的氨基，或硫原子任选被氧化成亚砷或砷的 C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> 烷硫基，

或其互变异构体、前药、溶剂合物或盐。

另一方面，本发明包括式(IC)的化合物，其中：

- R<sup>1</sup> 为芳基、杂芳基、C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> 烷基，或 C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> 环烷基，其各自任选独立地被 1~3 个选自下列的取代基所取代：C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> 烷基、羟基、卤素、氧代基团、甲氧基、氮原子任选独立地被甲基单取代或二取代的氨基；或硫原子任选被氧化成亚砷或砷的甲硫基；
- R<sup>2</sup> 为氢或卤素；
- C 为化学键；
- E 为化学键；
- D 为 -CR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>-，其中 R<sup>5</sup> 为三氟甲基，且 R<sup>6</sup> 为羟基；及
- R<sup>3</sup> 为 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基、环烷基、环烯基、芳基、杂芳基，或杂环基，其各自任选独立地被 1~3 个取代基所取代，且各取代基通过化学键或 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 烷基与 R<sup>3</sup> 相连，

其中 R<sup>3</sup> 的各取代基独立地为芳基、杂芳基、杂环基、C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> 烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>

链烯基、环烷基、环烯基、酰基、烷氧基羰基、C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> 烷酰基氧基、C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> 烷酰基、芳酰基、C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> 烷酰基氨基、烷基氨基羰基、二烷基氨基羰基、氨基羰基氧基、C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> 烷基氨基羰基氧基、C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> 二烷基氨基羰基氧基、C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> 烷酰基氨基、C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> 烷氧基羰基氨基、C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> 烷基磺酰基氨基、氨基磺酰基、C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> 烷基氨基磺酰基、C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> 二烷基氨基磺酰基、C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> 烷氧基、芳氧基、芳硫基、卤素、羟基、氧代基团、氰基、三氟甲基、硝基、羧基、氨基羰基、氮原子任选独立地被 C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> 烷基单取代或二取代的氨基，或硫原子任选被氧化成亚砷或砷的 C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> 烷硫基，

其中 R<sup>3</sup> 的各取代基任选独立地被 1~3 个选自下列的取代基所取代：芳基、杂芳基、杂环基、酰基、C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> 烷基、C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> 烷酰基氧基、C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> 烷酰基、C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> 烷酰基氨基、烷基氨基羰基、二烷基氨基羰基、C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> 烷基磺酰基氨基、氨基磺酰基、C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> 烷基氨基磺酰基、C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> 二烷基氨基磺酰基、C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> 烷氧基、C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> 环烷基、芳氧基、卤素、羟基、氧代基团、氰基、三氟甲基、硝基、氨基羰基、氮原子任选独立地被 C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> 烷基单取代或二取代的氨基，或硫原子任选被氧化成亚砷或砷的 C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> 烷硫基，

或其互变异构体、前药、溶剂合物或盐。

在本发明的另一方面，根据本发明的化合物配制成药物组合物，其包含有效量，优选为药学上有效量的根据本发明化合物，或其互变异构体、前药、溶剂合物或盐，及可药用的赋形剂或载体。

本发明也提供一种在患者中调节糖皮质激素受体功能的方法，此方法包括向该患者给药有效量的根据本发明化合物，或其互变异构体、前药、溶剂合物或盐。

本发明进一步提供一种在需要治疗的患者中治疗由糖皮质激素受体功能所介导的疾病状态或症状的方法，此方法包括向该患者给药有效量的可药用的根据本发明化合物，或其互变异构体、前药、溶剂合物或盐。

此外，本发明也提供一种在需要治疗的患者中治疗选自以下疾病状态或症状的方法：II 型糖尿病、肥胖、心血管疾病、高血压、动脉硬化、神经性疾病(neurological diseases)、肾上腺与垂体肿瘤(adrenal and pituitary tumors)

及青光眼，此方法包括向该患者给药有效量的可药用的根据本发明化合物，或其互变异构体、前药、溶剂合物或盐。

本发明提供一种在需要治疗的患者中治疗其特征为炎性、过敏性或增生性过程的疾病的方法，此方法包括向该患者给药有效量的可药用的根据本发明的化合物，或其互变异构体、前药、溶剂合物或盐。在本发明的优选实施方案中，特征为炎性、过敏性或增生性过程的疾病选自：(i)肺疾病；(ii)风湿性疾病或自身免疫性疾病或关节疾病；(iii)过敏性疾病；(iv)脉管炎疾病(vasculitis diseases)；(v)皮肤病；(vi)肾病；(vii)肝病；(viii)胃肠疾病；(ix)直肠疾病(proctological diseases)；(x)眼睛疾病；(xi)耳、鼻及喉(ENT)区的疾病；(xii)神经性疾病；(xiii)血液疾病；(xiv)肿瘤疾病；(xv)内分泌疾病(endocrine diseases)；(xvi)器官与组织移植及移植物抗宿主疾病；(xvii)严重休克状态(severe states of shock)；(xviii)替代疗法(substitution therapy)；及(xix)炎性起源的疼痛(pain of inflammatory genesis)。在本发明的另一优选实施方案中，特征为炎性、过敏性或增生性过程的疾病选自：I型糖尿病、骨关节炎、Guillain-Barre 综合征、经皮穿刺冠状动脉腔内成形术后的再狭窄(restenosis following percutaneous transluminal coronary angioplasty)、阿尔茨海默氏病、急性与慢性疼痛、动脉粥样硬化、再灌注损伤、骨质吸收疾病(bone resorption diseases)、充血性心衰竭、心肌梗塞、热损伤、创伤续发的多重器官损伤(multiple organ injury secondary to trauma)、急性化脓性脑膜炎、坏死性小肠结肠炎，及与血液透析、白细胞清除术(leukopheresis)和粒细胞输注相关的综合征。

本发明进一步提供在需要治疗的患者中治疗上述所提及疾病状态或症状的方法，该方法包括相继或同时向该患者给药：(a)有效量的可药用的根据本发明化合物，或其互变异构体、前药、溶剂合物或盐；与(b)可药用的糖皮质激素。

本发明进一步提供在样品中检测糖皮质激素受体功能的方法，其包括：(a)使样品与经选择量的根据本发明化合物或其互变异构体、前药、溶剂合物或盐接触；与(b)检测结合至样品中的糖皮质激素受体的本发明化合物或其互变异构体、前药、溶剂合物或盐的量。在本发明的优选实施方案中，将根据本发明的化合物或其互变异构体、前药、溶剂合物或盐以选自以下的可检测标记物标识：放射性标记、荧光标记、化学发光标记、发色团及旋转标记(spin



label)。

本发明也提供一种在样品或患者中使糖皮质激素受体分布成像的方法，此方法包括：(a)使样品接触或对患者施用具有可检测标记物的根据本发明化合物或其互变异构体、前药、溶剂合物或盐；(b)在样品或患者中，利用成像装置，检测具有可检测标记物的根据本发明化合物或其互变异构体、前药、溶剂合物或盐结合至糖皮质激素受体的空间分布与量，以获得影像；及(c)显示具有可检测标记物的根据本发明化合物或其互变异构体、前药、溶剂合物或盐，结合至在样品中糖皮质激素受体的空间分布与量的影像。在本发明的优选实施方案中，成像装置选自放射性闪烁显像、核磁共振成像(MRI)、计算机断层摄影术(CT扫描)或正电子发射断层摄影(PET)。

本发明也提供一种在活体外诊断测定样品中糖皮质激素受体功能的试剂盒，其包含：(a)诊断上有效量的根据本发明化合物或其互变异构体、前药、溶剂合物或盐；与(b)诊断试剂盒的使用说明书。

#### 所使用术语与惯用法的定义

未在本文中详细定义的术语，应具有由本领域的普通技术人员在了解所述公开以及上下文后对这些术语所赋予的意义。但是，除非有相反的指定，否则当使用于本专利说明书与随文所附的权利要求中时，下列术语是具有所指示的意义，且遵守下列惯用法。

#### A. 化学命名法、术语及惯用法

在下文所定义的基团、原子团或部分中，碳原子数经常被指定在基团前，例如 C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> 烷基是指具有 1 至 10 个碳原子的烷基或基团。应用至任何含碳基团的术语“低级”，指按对该基团的适当方式含有 1 至 8 个碳原子的基团(意即环状基团必须具有至少 3 个原子以构成环)。一般而言，对包含两个或多个亚基团的基团而言，最后指称的基团为基团连接点，例如“烷基芳基”是指式 Alk-Ar-的一价基团，而“芳烷基”是指式 Ar-Alk-的一价基团(其中 Alk 为烷基，而 Ar 为芳基)。此外，在二价基团为适当的情况下，指称一价基团的术语的使用，将被解释为分别指称二价基团，而反之亦然。除非另有指明，在所有化学式与基团中认为满足术语与常规稳定原子价的常规定义。

术语“烷基”或“烷基基团”是指支链或直链的饱和脂肪族烃一价基团。此

术语是以下列基团为例，如甲基、乙基、正丙基、1-甲基乙基(异丙基)、正丁基、正戊基、1,1-二甲基乙基(叔丁基)等。其可缩写成“Alk”。

术语“链烯基”或“链烯基基团”是指含有至少一个碳-碳双键的支链或直链的脂肪族烃一价基团。此术语是以下列基团为例，如乙烯基、丙烯基、正丁烯基、异丁烯基、3-甲基丁-2-烯基、正-戊烯基、庚烯基、辛烯基、癸烯基等。

术语“炔基”或“炔基基团”是指含有至少一个碳-碳叁键的支链或直链的脂肪族烃一价基团。此术语是以下列基团为例，如乙炔基、丙炔基、正丁炔基、2-丁炔基、3-甲基丁炔基、正-戊炔基、庚炔基、辛炔基、癸炔基等。

术语“亚烷基”或“亚烷基基团”是指具有所指定的碳原子数的支链或直链的饱和脂肪族烃二价基团。此术语是以下列基团为例，如亚甲基、亚乙基、亚丙基、亚正丁基等，且可替代地且等价地在本文中表示为-(烷基)-。

术语“亚链烯基”或“亚链烯基基团”是指具有所指定的碳原子数及至少一个碳-碳双键的支链或直链的脂肪族烃二价基团。此术语是以下列基团为例，如亚乙烯基、亚丙烯基、亚正丁烯基等，且可替代地且等价地在本文中表示为-(链烯基)-。

术语“亚炔基”或“亚炔基基团”是指含有至少一个碳-碳叁键的支链或直链的脂肪族烃二价基团。此术语是以下列基团为例，如亚乙炔基、亚丙炔基、亚正丁炔基、2-亚丁炔基、3-甲基亚丁炔基、亚正戊炔基、亚庚炔基、亚辛炔基、亚癸炔基等，且可替代地且等价地在本文中表示为-(炔基)-。

术语“烷氧基”或“烷氧基基团”是指式  $\text{AlkO-}$  的一价基团，其中 Alk 为烷基。此术语是以下列基团为例，如甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、丁氧基、仲丁氧基、叔丁氧基、戊氧基等。

术语“芳氧基”、“芳氧基基团”是指式  $\text{ArO-}$  的一价基团，其中 Ar 为芳基。此术语是以下列基团为例，如苯氧基、萘氧基等。

术语“烷基羰基”、“烷基羰基基团”、“烷酰基”或“烷酰基基团”是指式  $\text{AlkC(O)-}$  的一价基团，其中 Alk 为烷基或氢。

术语“芳基羰基”、“芳基羰基基团”、“芳酰基”或“芳酰基基团”指式  $\text{ArC(O)-}$  的一价基团，其中 Ar 为芳基。

术语“酰基”或“酰基基团”是指式  $\text{RC(O)-}$  的一价基团，其中 R 为选自氢或有机取代基的取代基。示例性的取代基包括烷基、芳基、芳烷基、环烷基、

杂环基、杂芳基、杂芳烷基等。因此，这些术语包括烷基羰基以及芳基羰基。

术语“酰基氨基”或“酰基氨基基团”是指式  $RC(O)N(R)-$  的一价基团，其中各 R 为选自氢或取代基的取代基。

术语“烷氧基羰基”或“烷氧基羰基基团”是指式  $AlkO-C(O)-$  的一价基团，其中 Alk 为烷基。示例性的烷氧基羰基包括甲氧羰基、乙氧羰基、叔丁氧羰基等。

术语“芳氧基羰基”或“芳氧基羰基基团”是指式  $ArO-C(O)-$  的一价基团，其中 Ar 为芳基。

术语“烷基羰氧基”或“烷基羰氧基基团”或“烷酰基氧基”或“烷酰基氧基基团”意指式  $AlkC(O)O-$  的一价基团，其中 Alk 为烷基。

术语“芳基羰氧基”或“芳基羰氧基基团”或“芳酰氧基”或“芳酰氧基基团”意指式  $ArC(O)O-$  的一价基团，其中 Ar 为芳基。

“烷基氨基羰基氧基”或“烷基氨基羰基氧基基团”的术语是指式  $R_2NC(O)O-$  的一价基团，其中各 R 独立地为氢或低级烷基。

“烷氧基羰基氨基”或“烷氧基羰基氨基基团”的术语是指式  $ROC(O)NH-$  的一价基团，其中 R 为低级烷基。

“烷羰基氨基”或“烷羰基氨基基团”或“烷酰氨基”或“烷酰氨基基团”的术语是指式  $AlkC(O)NH-$  的一价基团，其中 Alk 为烷基。示例性的烷羰基氨基包括乙酰氨基 ( $CH_3C(O)NH-$ )。

“烷基氨基羰基氧基”或“烷基氨基羰基氧基基团”的术语是指式  $AlkNHC(O)O-$  的一价基团，其中 Alk 为烷基。

“氨基”或“氨基基团”的术语是指  $-NH_2$  基团。

“烷基氨基”或“烷基氨基基团”的术语是指式  $(Alk)NH-$  的一价基团，其中 Alk 为烷基。示例性的烷基氨基包括甲基氨基、乙基氨基、丙基氨基、丁基氨基、叔丁基氨基等。

“二烷基氨基”或“二烷基氨基基团”的术语是指式  $(Alk)(Alk)N-$  的一价基团，其中各 Alk 独立地为烷基。示例性的二烷基氨基包括二甲基氨基、甲基乙基氨基、二乙基氨基、二丙基氨基、乙基丙基氨基等。

“经取代的氨基”或“经取代的氨基基团”的术语是指式  $-NR_2$  的一价基团，其中各 R 独立地为选自氢或特定取代基的取代基(但其中两个 R 不能均为氢)。示例性的取代基包括烷基、烷酰基、芳基、芳烷基、环烷基、杂环基、

杂芳基、杂芳烷基等。

“烷氧基羰基氨基”或“烷氧基羰基氨基基团”的术语是指式  $\text{AlkOC(O)NH-}$  的一价基团，其中 Alk 为烷基。

“脲基”或“脲基基团”的术语是指式  $\text{R}_2\text{NC(O)NH-}$  的一价基团，其中各 R 独立地为氢或烷基。

“卤素”或“卤素基团”的术语是指氟、氯、溴或碘基。

“卤代”术语是指基团之一或多个氢原子被卤素替代。

“卤代烷基”或“卤代烷基基团”的术语是指其中一或多个氢原子各独立地被卤原子替代的支链或直链饱和脂肪族烃一价基团。此术语是以下列基团为例，如氯甲基、1,2-二溴乙基、1,1,1-三氟丙基、2-碘丁基、1-氯-2-溴-3-氟戊基等。

“硫基”、“硫基基团”、“硫醚”或“硫醚基基团”的术语是指式  $\text{-S-}$  的二价基团。

“烷硫基”或“烷硫基基团”的术语是指式  $\text{AlkS-}$  的一价基团，其中 Alk 为烷基。示例性的基团包括甲硫基、乙硫基、正丙硫基、异丙硫基、正丁硫基等。

术语“芳硫基”或“芳硫基基团”是指式  $\text{ArS-}$  的一价基团，其中 Ar 为芳基。

术语“亚磺酰”、“亚磺酰基”、“亚硫酰”或“亚硫酰基”意指式  $\text{-SO-}$  的二价基团。

“磺酰基”或“磺酰基基团”的术语是指式  $\text{-SO}_2\text{-}$  的二价基团。

“磺酰基氨基”或“磺酰基氨基基团”的术语是指式  $\text{-SO}_2\text{NR-}$  的二价基团，其中 R 为氢或取代基。

“氨基磺酰基”或“氨基磺酰基基团”的术语是指式  $\text{NR}_2\text{SO}_2\text{-}$  的一价基团，其中 R 各独立为氢或取代基。

“碳环”或“碳环族基团”的术语是指仅由碳与氢原子组成的稳定脂肪族 3-至 15-员单环或多环状单价或二价基团，其可包含一或多个经稠合或桥接的环，优选为 5-至 7-员单环或 7-至 10-员双环。除非另有指明，否则碳环可在得到稳定结构的任何碳原子处连接，且若被取代，则可在会得到稳定结构的任何适当碳原子处取代。此术语包括环烷基(包括螺环烷基)、亚环烷基、环烯基、亚环烯基、环炔基及亚环炔基等。

“环烷基”或“环烷基基团”的术语是指仅由碳与氢原子组成的稳定脂肪

族饱和 3-至 15-员单环或多环状一价基团，其中可包含一或多个经稠合或桥接的环，优选为 5-至 7-员单环或 7-至 10-员双环。除非另有指明，否则环烷基环可在得到稳定结构的任何碳原子处连接，且若被取代，则可在得到稳定结构的任何适当碳原子处取代。示例性的环烷基包括环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基、环壬基、环癸基、降冰片烷基、金刚烷基、四氢萘基(四氢萘)、1-十氢萘基、双环[2.2.2]辛烷基、1-甲基环丙基、2-甲基环戊基、2-甲基环辛基等。

“环烯基”或“环烯基基团”的术语是指仅由碳与氢原子组成且具有至少一个碳-碳双键的稳定脂肪族 5-至 15-员单环或多环状一价基团，其可包含一或多个经稠合或桥接的环，优选为 5-至 7-员单环或 7-至 10-员双环。除非另有指明，否则环烯基环可在得到稳定结构的任何碳原子处连接，且若被取代，则可在得到稳定结构的任何适当碳原子处被取代。示例性的环烯基包括环戊烯基、环己烯基、环庚烯基、环辛烯基、环壬烯基、环癸烯基、降冰片烯基、2-甲基环戊烯基、2-甲基环辛烯基等。

“环炔基”或“环炔基基团”的术语是指仅由碳与氢原子组成且具有至少一个碳-碳叁键的稳定脂肪族 8-至 15-员单环或多环状一价基团，其可包含一或多个经稠合或桥接的环，优选为 8-至 10-员单环或 12-至 15-员双环。除非另有指明，否则环炔基环可在得到稳定结构的任何碳原子处连接，且若被取代，则可在得到稳定结构的任何适当碳原子处被取代。示例性的环炔基包括环辛炔基、环壬炔基、环癸炔基、2-甲基环辛炔基等。

“亚环烷基”或“亚环烷基基团”的术语是指仅由碳与氢原子组成的稳定的饱和脂肪族 3-至 15-员单环或多环状二价基团，其可包含一或多个经稠合或桥接的环，优选为 5-至 7-员单环或 7-至 10-员双环。除非另有指明，否则环烷基环可在得到稳定结构的任何碳原子处连接，且若被取代，则可在得到稳定结构的任何适当碳原子处被取代。示例性的亚环烷基包括亚环戊基等。

术语“亚环烯基”或“亚环烯基基团”是指仅由碳与氢原子组成并具有至少一个碳-碳双键的稳定脂肪族 5-至 15-员单环或多环状二价基团，其可包含一或多个经稠合或桥接的环，优选为 5-至 7-员单环或 7-至 10-员双环。除非另有指明，否则亚环烯基环可在得到稳定结构的任何碳原子处连接，且若被取代，则可在得到稳定结构的任何适当碳原子处被取代。示例性的亚环烯基包括亚环戊烯基、亚环己烯基、亚环庚烯基、亚环辛烯基、亚环壬烯基、亚

环癸烯基、亚降冰片烯基、2-甲基亚环戊烯基、2-甲基亚环辛烯基等。

术语“芳基”或“芳基基团”是指具有单环(例如苯基或亚苯基)或多重缩合环(例如萘基或蒽基)的6至14个碳原子的芳族碳环状单价或二价基团。除非另有指明,否则芳环可在得到稳定结构的任何适当碳原子处连接,且若被取代,则可在得到稳定结构的任何适当碳原子处被取代。示例性的芳基包括苯基、萘基、蒽基、菲基、茚满基、茚基、联苯基等。其可缩写成“Ar”。

术语“杂芳基”或“杂芳基基团”是指稳定的芳族5-至14-员单环或多环状单价或二价基团,其可包含一或多个经稠合或桥接的环,优选为5-至7-员单环基团或7-至10-员双环基团,且在环中具有一至四个独立选自氮、氧及硫的杂原子,其中任何硫杂原子可任选被氧化,且任何氮杂原子可任选被氧化或季铵化。除非另有指明,否则杂芳基环可在得到稳定结构的任何适当杂原子或碳原子处连接,且若被取代,则可在得到稳定结构的任何适当杂原子或碳原子处被取代。举例且优选杂芳基包括咪喃基、噻吩基、吡咯基、噁唑基、噻唑基、咪唑基、吡唑基、异噁唑基、异噻唑基、噁二唑基、三唑基、四唑基、噻二唑基、吡啶基、哒嗪基、嘧啶基、吡嗪基、吡啶基、吲嗪基(indoliziny)、吲哚基、氮杂吲哚基(azaindolyl)、二氮杂吲哚基、二氢吲哚基、异吲哚基、苯并咪喃基、二氢苯并咪喃基、苯并噻吩基、二氢苯并噻吩基、吲唑基、苯并咪唑基、苯并噻唑基、苯并噁唑基、苯并异噁唑基、苯并吡唑基、苯并吡喃酮、嘌呤基、喹啉基、喹啉基、二氢喹啉基、四氢喹啉基、四氢喹喔啉基、异喹啉基、二氢异喹啉基、四氢异喹啉基、噌啉基(cinnoliny)、吡嗪基、喹唑啉基、喹喔啉基、萘啶基(naphthyridiny)、蝶啶基(pteridiny)、吡唑基、吡啶基、吩嗪基、吩噻嗪基、吩噁嗪基、氮杂蒽(acridine)、二氢吡咯并噁嗪基等。

术语“杂环”、“杂环基基团”、“杂环基”或“杂环基基团”是指稳定的非芳族5-至14-员单环或多环状、单价或二价环,其可包含一或多个经稠合或桥接的环,优选为5-至7-员单环或7-至10-员双环,且在环中具有1~3个独立选自氮、氧及硫的杂原子,其中任何硫杂原子可任选被氧化,且任何氮杂原子可任选被氧化或季铵化。除非另有指明,否则杂环基环可在得到稳定结构的任何适当杂原子或碳原子处连接,且若被取代,可在得到稳定结构的任何适当杂原子或碳原子处取代。举例且优选杂环包括吡咯啉基、吡咯烷基、吡唑啉基、吡唑烷基、哌啶基、吗啉基、硫代吗啉基、吡嗪基、四氢吡喃基、

四氢噻喃基、四氢呋喃基、六氢嘧啶基、六氢吡嗪基、2,3-二氢-1,4-苯并二氧杂环己二烯、1,3-苯并二氧杂环戊烯、3,4-二氢-2H-1,4-苯并噁嗪-1,2,3,4-四氢异喹啉、N-乙基-N'-甲基苯-1,2-二胺、1,2,3,4-四氢喹啉等。

术语“本发明化合物”及等价的表述，当上下文允许时，包含如本文中所述的式(I)化合物，包括其互变异构体、前药、盐，特别是可药用的盐，以及溶剂合物及水合物。一般且优选情况是，本发明化合物及指称本发明化合物的化学式，应明了仅包括其稳定化合物，而排除不稳定化合物，即使不稳定化合物可能被认为于字面上被化合物化学式所包含。同样地，对中间体的指称，无论其本身是否被请求保护，指包含其盐与溶剂合物，当上下文允许时。为清楚起见，当上下文允许时，在本文中显示了具体例子，但这些例子纯粹是说明性，并非意欲排除其他上下文允许的例子。

“任选的”或“任选地”的术语是指随后所述的事件或状况可以发生或可以不发生，且该描述包括其中发生该事件或状况的情况，及其中未发生的情况。例如，“任选经取代的芳基”是指芳基可以或可以不经取代，且该描述包括经取代的芳基与未具有取代的芳基两者。

“稳定化合物”或“稳定结构”的术语是指一种化合物，其是足够稳定，能够耐受从反应混合物分离成有用的纯度且配制成有效治疗或诊断剂。例如，具有“悬浮价键(dangling valency)”或为碳阴离子的化合物，不为本发明涵盖的化合物。

“被取代”术语是指在基团或部分基团的原子上的任一个或多个氢，无论是经特别指定与否，被选自所指示的取代基取代，其条件是不超过原子的正常价键，且此取代得到稳定化合物。若与取代基连接的键显示为越过连接环中两个原子的键时，则这些取代基可结合至环上的任何原子。当列出取代基，而未显示这些取代基结合至化合物的其余部分所经由的原子时，则这些取代基可经由这些取代基中的任何原子结合。例如，当取代基为哌嗪基、哌啶基或四唑基时，除非另有指定，这些哌嗪基、哌啶基或四唑基可经由这些哌嗪基、哌啶基或四唑基中的任何原子，结合至本发明化合物的其余部分。一般而言，当任何取代基或基团在任何组成或化合物中出现超过一次时，其在各存在处的定义与其在每一个其他存在处的定义无关。因此，例如，若显示基团被0至2个 $R^5$ 取代，则这些基团任选被至多两个 $R^5$ 基团取代，且 $R^5$ 在每一处独立地选自可能所列出的 $R^5$ 的定义。但是，取代基及/或变量的这些组

合，只有在这些组合得到稳定化合物下才可允许。

在一项具体的实施方案中，“约”或“大约”术语是指在特定数值或范围的20%内，优选是在10%内，而更优选是在5%内。

本文中所述各反应物的产率，是以理论产率的百分比表示。

## B. 盐、前药、衍生物及溶剂合物术语与惯用法

“前药”或“前药衍生物”的术语是指母体化合物或活性药物的共价结合衍生物或载体，其在显示其药理学作用之前，进行至少某些生物转化。一般而言，这些前药具有代谢上可分裂的基团，并在活体内，通过例如血液中的水解作用，迅速转变而产生母体化合物，且通常包括母体化合物的酯与酰胺类似物。前药是以改进的化学稳定性、改进的患者接纳性与顺应性、改进的生物利用度、延长的作用期间、改进的器官选择性、改进的制剂作用(例如增加水溶解度)及/或减少副作用(例如毒性)的目的而配制。一般而言，前药本身具有微弱或无生物学活性，且在一般条件下是稳定的。前药可使用本技术领域已知的方法，容易地自母体化合物制备得到，如在 A Textbook of Drug Design and Development, Krogsgaard-Larsen 与 H. Bundgaard(编著), Gordon & Breach, 1991, 特别是第5章: “Design and Applications of Prodrugs”, Design of Prodrugs, H. Bundgaard(编著), Elsevier, 1985; Prodrugs: Topical and Ocular Drug Delivery, K.B. Sloan(编著), Marcel Dekker, 1998; Methods in Enzymology, K. Widder 等人(编著), 第42卷, 大学出版社, 1985, 特别是第309-396页; Burger's Medicinal Chemistry and Drug Discovery, 第5版, M. Wolff(编著), John Wiley & Sons, 1995, 特别是第1卷与第172-178页及第946-982页; Pro-Drugs as Novel Delivery Systems, T. Higuchi 与 V. Srella(编著), Am. Chem. Soc., 1975; Bioreversible Carriers in Drug Design, E. B. Roche(编著), Elsevier, 1987 中所述, 其中每一篇文献均以其全文引入供参考。

本文中使用的“可药用的前药”术语, 是指本发明化合物的前药, 其是在安全可靠医学判断的范围内, 适用于与人类及低等动物的组织接触, 而无不当毒性、刺激性、过敏性反应等, 伴随着合理利益/风险比, 及对于其所意欲的用途有效, 以及在可能的情况下为两性离子形式。

“盐”术语是指母体化合物的离子形式, 或母体化合物与适当酸或碱间的反应以制备母体化合物的酸性盐或碱性盐的产物。本发明化合物的盐可通过



常规化学方法，自含有碱性或酸性部分的母体化合物合成。一般而言，盐是经由使自游离碱或酸母体化合物，与化学计量或与过量所需的可形成盐的无机或有机酸或碱，在适当溶剂或溶剂的多种组合中反应而制成。

“可药用的盐”术语是指本发明化合物的盐，其是在安全可靠医学判断的范围内，适用于与人类及低等动物的组织接触，而无不当毒性、刺激性、过敏性反应等，伴随着合理利益/风险比，一般为水或油-可溶性或可分散性，及对于其所意欲的用途有效。此术语包括可药用的酸加成盐与可药用的碱加成盐。当本发明化合物可以游离碱与盐形式使用时，于实用上，此盐形式的使用相当于此碱形式的使用。适当盐的目录可参阅例如 S.M. Birge 等人, *J. Pharm. Sci.*, 1977, 66, 第 1-19 页，在此以其整体引入作为参考。

“可药用的酸加成盐”术语，是指保持游离碱的生物有效性与性质的盐类，且其在生物学上或在其他方面没有不期望的性质，与无机酸及有机酸形成的形式，该无机酸如盐酸、氢溴酸、氢碘酸、硫酸、氨基磺酸、硝酸、磷酸等，该有机酸，如乙酸、三氯乙酸、三氟乙酸、己二酸、海藻酸、抗坏血酸、天门冬氨酸、苯磺酸、苯甲酸、2-乙酰氧基苯甲酸、丁酸、樟脑酸、樟脑磺酸、肉桂酸、柠檬酸、二葡萄糖酸、乙磺酸、谷氨酸、乙醇酸、甘油磷酸、半硫酸、庚酸、己酸、甲酸、富马酸、2-羟基乙磺酸(羟乙磺酸)、乳酸、马来酸、羟基马来酸、苹果酸、丙二酸、扁桃酸、三甲苯磺酸、甲磺酸、萘磺酸、烟酸、2-萘磺酸、草酸、双羟萘酸、果胶酯酸、苯乙酸、3-苯基丙酸、苦味酸、三甲基乙酸、丙酸、丙酮酸、水杨酸、硬脂酸、琥珀酸、对氨基苯磺酸、酒石酸、对甲苯磺酸、十一烷酸等。

“可药用的碱加成盐”术语，是指保持游离酸的生物有效性与性质的盐类，且其在生物学上或在其他方面没有不期望的性质，与无机碱形成，所述的无机碱如氨，或铵或金属阳离子如钠、钾、锂、钙、镁、铁、锌、铜、锰、铝等的氢氧化物、碳酸盐或碳酸氢盐。特别优选铵、钾、钠、钙及镁盐。衍生自可药用的有机无毒碱的盐，包括以下物质的盐，伯胺、仲胺及叔胺，季铵化合物，经取代的胺，包括天然存在的取代胺，环状胺及碱性离子交换树脂，如甲胺、二甲胺、三甲胺、乙胺、二乙胺、三乙胺、异丙胺、三丙胺、三丁胺、乙醇胺、二乙醇胺、2-二甲氨基乙醇、2-二乙基氨基乙醇、二环己基胺、赖氨酸、精氨酸、组氨酸、咖啡因、海巴明(hydrabamine)、胆碱、甜菜碱、乙二胺、葡萄糖胺、甲基葡萄糖胺、可可碱、嘌呤、哌嗪、哌啶、

N-乙基哌啶、四甲基铵化合物、四乙基铵化合物、吡啶、N,N-二甲苯胺、N-甲基哌啶、N-甲基吗啉、二环己基胺、二苄基胺、N,N-二苄基苯乙胺、1-麻黄胺(ephedrine)、N,N'-二苄基乙二胺、聚胺树脂等。特别优选有机无毒碱为异丙胺、二乙胺、乙醇胺、三甲胺、二环己基胺、胆碱及咖啡因。

“溶剂合物”术语是指化合物与一或多个溶剂分子的物理缔合作用，或通过溶质(例如式(I)化合物)与溶剂例如水、乙醇或乙酸所形成的可变化学计量的复合物。此物理缔合作用可涉及不同程度的离子键与共价键，包括氢键。在某些情况中，溶剂合物能够分离，例如当一或多个溶剂分子被并入结晶性固体的晶格中时。一般而言，所选择的溶剂不会干扰溶质的生物学活性。溶剂合物涵盖溶液相与可分离的溶剂合物两者。代表性溶剂合物包括水合物、乙醇化物、甲醇化物等。

“水合物”术语是指其中溶剂分子为  $H_2O$  的溶剂合物。

如下文所讨论的本发明化合物，包括其游离碱或酸、其盐、溶剂合物及前药，且在其结构中包含经氧化的硫原子或季铵化的氮原子，尽管并未明确地叙述或显示，特别是其可药用的形式。这些形式，特别是可药用的形式，被随文所附的权利要求所包含。

### C. 异构体术语与惯用法

“异构体”术语是指具有相同数目与种类的原子的化合物，且因此具有相同分子量，但其原子在空间中的排列或构型则不同。此术语包括立体异构体与几何异构体。

“立体异构体”或“光学异构体”的术语是指稳定异构体，其具有至少一个手性原子或限制旋转，而导致正交的不对称平面(perpendicular dissymmetric planes)(例如某些联苯类、丙二烯类及螺化合物)，并可使平面偏振光旋转。由于不对称中心及其他化学结构存在于本发明化合物中，其可导致立体异构现象，故本发明涵盖立体异构体及其混合物。本发明化合物及其盐包含不对称碳原子，且因此可以单一立体异构体、外消旋体，及以对映异构体与非对映异构体的混合物的形式存在。典型上，这些化合物可制成外消旋混合物。但是，若需要，这些化合物可制备或分离成纯立体异构体，即成为单个对映异构体或非对映异构体，或成为富含立体异构体的混合物。正如在下文中所更详细讨论的，化合物的单个立体异构体是下述方式制成，从含有所需手性

中心的光学活性起始物质合成，或制备手性异构性产物的混合物，接着为分离或拆分，如转化成非对映异构体的混合物，接着进行分离或重结晶、层析技术，利用手性拆分试剂，或在手性层析柱上直接分离对映异构体。具有特定立体化学的起始化合物，或可以市购可得，或通过下文所述的方法制备并通过本技术领域中所公知的技术拆分。

“对映异构体”术语是指一对彼此为不可重叠的镜像的立体异构体。

“非对映立体异构体”或“非对映异构体”的术语是指彼此不为镜像的立体异构体。

“外消旋混合物”或“外消旋体”的术语是指含有相等部分的单个对映异构体的混合物。

“非外消旋混合物”术语是指含有不相等部分的单个对映异构体的混合物。

“几何异构体”术语是指稳定异构体，其是由于在环绕双键(例如顺式-2-丁烯与反式-2-丁烯)或在环状结构中(例如顺式-1,3-二氯环丁烷与反式-1,3-二氯环丁烷)中，旋转自由度受到限制所造成的。由于碳-碳双(烯烃)键、C=N双键、环状结构等可存在于本发明化合物中，故本发明涵盖每一种由于这些双键及这些环状结构周围的取代基排列所形成的不同的稳定几何异构体及其混合物。取代基与异构体是使用顺式/反式惯用法或使用 E 或 Z 系统指称，其中“E”术语是指较高序取代基位于双键的反侧，而“Z”术语是指较高序取代基位于双键的同侧。E 与 Z 异构充分讨论见 J.March, Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure, 第 4 版, John Wiley & Sons, 1992 中，在此以其全文引入作为参考。一些下述实例是表示单一 E 异构体、单一 Z 异构体及 E/Z 异构体的混合物。E 与 Z 异构体的测定，可通过分析方法进行，如 X-射线结晶学、 $^1\text{H}$ NMR 及  $^{13}\text{C}$ NMR。

一些本发明化合物可以一种以上的互变异构体形式存在。如上述所述，本发明化合物包括所有这些互变异构体。

本技术领域中公知化合物的生物学与药理学活性，对化合物的立体化学是为敏感的。因此，例如，对映异构体经常显示显著不同的生物学活性，包括在药代动力学性质上，包括新陈代谢作用、蛋白质结合等，并在药理学性质上，包括所显示的活性类型，活性、毒性的程度等的差异。因此，本领域普通的技术人员理解，一种对映异构体当相对于另一种对映异构体为富含，

或当从另一种对映异构体分离时，可更具有活性或可显示有利作用。此外，本领域普通的技术人员知道如何根据这里公开的内容与现有技术知识，分离、富集或选择性地制备本发明化合物的对映异构体。

因此，虽然可使用药物的外消旋形式，但其经常没有给药等量对映异构纯的药物有效；事实上，在一些情况中，一种对映异构体可为药理学上惰性的，且仅只是充作单纯的稀释剂。例如，虽然布洛芬先前已经以外消旋体施用，但已证实只有布洛芬的 S-异构体有效作为消炎剂(但是，在布洛芬的情况中，虽然 R-异构体为惰性的，但其会在体内转化成 S-异构体，因此，药物的外消旋形式的作用迅速性低于纯 S-异构体)。此外，对映异构体的药理学活性可具有不同生物学活性。例如，S-青霉胺为一种用于慢性关节炎的治疗剂，然而 R-青霉胺却是有毒的。事实上，一些经纯化的对映异构体具有胜过外消旋体的优点，已有报道认为经纯化的单个异构体，与外消旋混合物比较，具有较快的经皮穿透速率。参阅美国专利 5,114,946 与 4,818,541。

因此，若一种对映异构体与另一种对映异构体比较，在药理学上更具有活性、毒性更低，或在身体中具有优选的分布(disposition)，则优先施用该对映异构体在治疗上有利的。依此方式，接受治疗的病人是暴露至较低总剂量的药物，并暴露于较低剂量的可能有毒的对映异构体或另一种对映异构体的抑制剂。

纯对映异构体或具有所需对映异构体过量(ee)或对映异构体纯度的混合物，其制备是通过本领域普通的技术人员已知的许多下列方法之一或多种达成：(a)对映异构体的分离或拆分，或(b)对映体选择性合成，或其组合。这些拆分方法依赖手性识别，且包括例如使用手性固定相的层析，对映选择性主体-客体复合，将用手性助剂的拆分或合成，对映体选择性合成，酶与非酶动力学拆分，或自发性对映体选择性结晶。这些方法一般性地公开于 Chiral Separation Techniques: A Practical Approach (第 2 版)，G Subramanian(编著)，Wiley-VCH, 2000; T. E. Beesley 与 R. P. W. Scott, Chiral Chromatography, John Wiley & Sons, 1999; 及 Satinder Ahuja, Chiral Separations by Chromatography, Am. Chem. Soc., 2000。此外，存在定量对映异构体过量或纯度的同样公知的方法，例如 GC、HPLC、CE 或 NMR，及用于绝对构型与构象的确定，例如 CD ORD、X-射线结晶学或 NMR。

一般而言，本发明包含化学结构或化合物的所有互变异构形式与异构体

形式及混合物(无论是单个几体异构体或立体异构体或外消旋或非外消旋混合物), 除非在化合物名称或结构中明确显示出特定的立体化学或异构体形式。

#### D. 药物给药与诊断及治疗术语与惯用法

“患者”术语包括人类与非人类的哺乳动物。

“有效量”术语是指根据本发明化合物的量, 就其被给药或使用而论, 足以达成所要的作用或结果。依上下文而定, 有效量术语可包括或与药学上有效量或诊断上有效量同义。

“药学上有效量”或“治疗上有效量”的术语, 是指根据本发明化合物的量, 当其被施用有需要的患者时, 足以达到该化合物对其有用的疾病状态、症状或病症的有效治疗。这些量是足以引出研究人员或临床家所寻求的组织、系统或患者的生物学或医学反应。构成治疗上有效量的根据本发明化合物量, 依据一些因素而改变, 如化合物及其生物学活性、用于给药的组合物、给药时间、给药途径、化合物排泄速率、治疗延续时间、被治疗疾病状态或病症的类型及其严重性、与本发明化合物组合或同时使用的药物, 及患者的年龄、体重、一般健康状态、性别及饮食。这些治疗上有效量可例行性地由一般本领域普通的技术人员以其自有知识、现有技术及本公开的内容而确定。

“诊断上有效量”术语是指根据本发明化合物的量, 当其使用于诊断方法、装置或检测时, 足以达成该诊断方法、装置或检测所必须的所要诊断效果或所要生物学活性。这些量是足以在诊断方法、装置或检测中引出生物学或医学反应, 其可包括研究人员或临床家所寻求的在患者或在活体外或活体内组织或系统中的生物学或医学反应。构成诊断上有效量的根据本发明化合物量, 依据一些因素而改变, 如化合物及其生物学活性, 所使用的诊断方法、装置或检测, 用于给药的组合物、给药时间、给药途径、化合物排泄速率、给药延续时间、与本发明化合物组合或同时使用的药物及其他化合物, 而若病人为诊断给药的对象, 则为患者的年龄、体重、一般健康状态、性别及饮食。这些诊断上有效量可例行性地由一般本领域普通的技术人员以其自有知识、现有技术及本公开的内容而确定。

“调节”术语是指化合物通过例如结合至及刺激或抑制糖皮质激素受体

功能反应，以改变糖皮质激素受体功能的能力。

在描述根据本发明化合物的上下文中，“调节剂”术语是指调节糖皮质激素受体功能的化合物。因此，调节剂包括但不限于激动剂、部分激动剂、拮抗剂及部分拮抗剂。

在描述根据本发明化合物的上下文中，“激动剂”术语是指当结合至糖皮质激素受体时，会加强或增加糖皮质激素受体功能的化合物。因此，激动剂包括部分激动剂与完全激动剂。

在描述根据本发明化合物的上下文中，“完全激动剂”术语是指会从糖皮质激素受体引起最大刺激反应的化合物，即使当有多余(未被占用)的糖皮质激素受体存在时亦然。

在描述根据本发明化合物的上下文中，“部分激动剂”术语是指不能够从糖皮质激素受体引起最大刺激反应的化合物，即使在足以使存在的糖皮质激素受体饱和的浓度下亦然。

在描述根据本发明化合物的上下文中，“拮抗剂”术语是指直接或间接抑制或压抑糖皮质激素受体功能的化合物。因此，拮抗剂包括部分拮抗剂与完全拮抗剂。

在描述根据本发明化合物的上下文中，“完全拮抗剂”术语是指会从糖皮质激素受体引起最大抑制反应的化合物，即使当有多余(未被占用)的糖皮质激素受体存在时亦然。

在描述根据本发明化合物的上下文中，“部分拮抗剂”术语是指不能够从糖皮质激素受体引起最大抑制反应的化合物，即使在足以使存在的糖皮质激素受体饱和的浓度下亦然。

“进行治疗”或“治疗”的术语是指患者中疾病状态的治疗，且包括：

- (i) 预防疾病状态在患者中发生，具体地，当这些患者遗传上或其他方面易于患此疾病状态，但尚未被诊断为具有该疾病时；
- (ii) 抑制或改善患者中的疾病状态，即遏制或减慢其发展；或
- (iii) 减轻患者中的疾病状态，即造成疾病状态的退化或治愈。

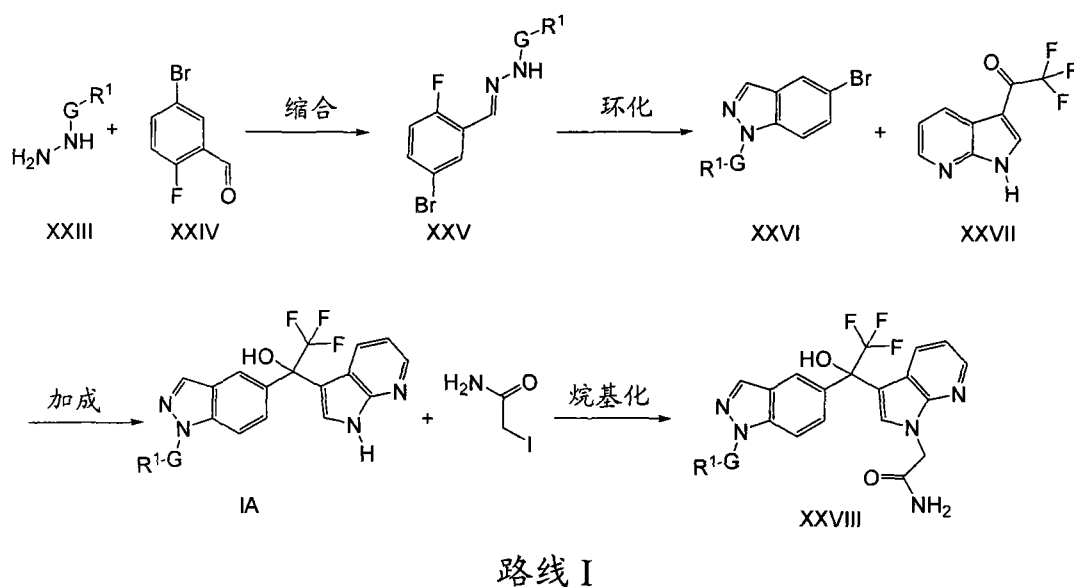
制备式(IA)和(IB)的化合物的一般合成方法

本发明还提供制备式(IA)和(IB)的化合物的方法。在所有路线中，除非另外说明，下面各式中的A、B、C、D、E、G、X、Y、Z、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>和R<sup>3</sup>具

有与本发明上述式(IA)和(IB)中的 A、B、C、D、E、G、X、Y、Z、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>和 R<sup>3</sup> 相同的含义。制备本发明的化合物所使用的中间体或可从商业上得到或容易由本领域的技术人员通过已知的方法制得。

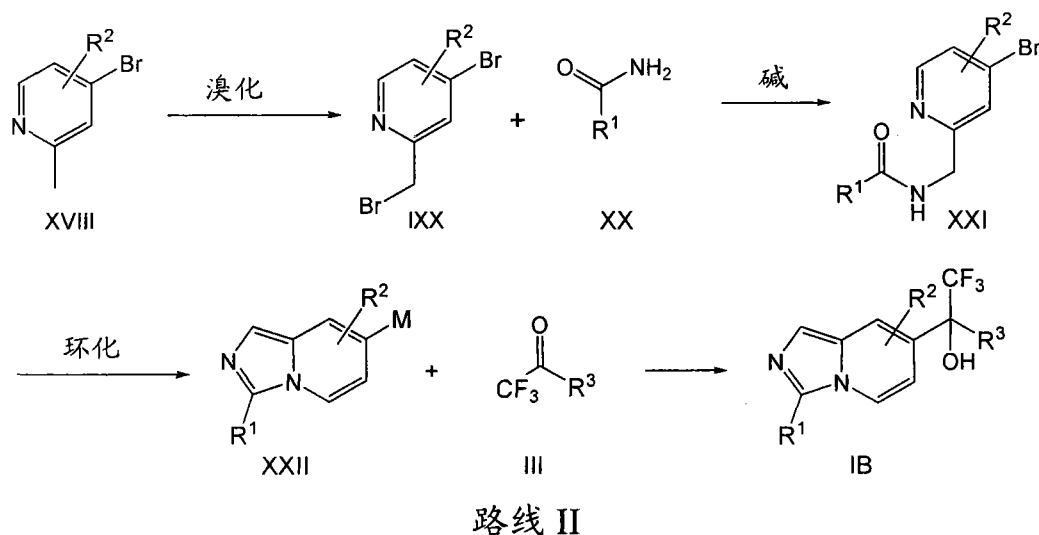
最适宜反应条件与反应时间可依所使用的特定反应物而改变。除非另有指明，溶剂、温度、压力及其他反应条件，可容易地由本领域普通的技术人员选定。在合成实施例部分提供了具体的步骤。典型地，反应进展可通过薄层层析法(TLC)监测，若需要，中间体与产物可通过硅胶层析及/或通过重结晶纯化。

式(IA)的化合物可通过路线 I 中所概述的方法制成。



如路线 I 中所示，肼(XXIII) (具有不同的 R<sup>1</sup>，其中 G 为化学键)在适宜的溶剂如乙醇中与 5-溴-2-苯甲醛(XXIV)缩合，得到腙(XXV)。腙(XXV)在适宜溶剂如 DMF 中利用适宜的碱如碳酸铯环化，得到吡唑(XXVI)。在适宜的溶剂如醚或 THF 中，使式(XXVII)的三氟甲基酮，在该实例中 R<sup>3</sup> 为 7-氮杂吡啶，与由芳基溴(XXVI)制得的有机金属试剂如有机锂试剂(其中 M 为 Li)或格氏试剂(其中 M 为 MgBr、MgCl 或 MgI)反应，生成其中 R<sup>3</sup> 为氮杂吡啶的式(IA)化合物。式(IA)的其它类似物，可利用烷基卤如碘乙酰胺，在适宜的碱如 KOH 或氢氧化钠存在下，于适宜的溶剂如 DMF 或 DMSO 中，通过氮杂吡啶(IA)的烷基化制得。

式(IB)的化合物可通过路线 II 中概述的方法制备。



如路线 II 中所示, 式(XVIII)的甲基吡啶, 在过氧化物如过氧化苯甲酰存在下, 在适宜的溶剂如四氯化碳中, 与溴化试剂如 *N*-溴琥珀酰亚胺反应, 生成式(IXX)的溴苄。式(IXX)的溴苄, 在碱如氢氧化钠存在下, 于适宜的溶剂如四氢呋喃中, 与式(XX)的酰胺反应, 生成式(XXI)的酰胺。式(XXI)的酰胺用脱水剂如磷酸氯环化, 得到式(XXII)的咪唑并[1,5-*a*]吡啶。式(III)的三氟甲基酮, 在适宜的溶剂如醚或 THF 中, 与由式(XXIII)的相应溴化物(M 为 Br)制得的有机金属试剂如有机锂试剂(其中 M 为 Li)或格氏试剂(其中 M 为 MgBr、MgCl 或 MgI)反应, 生成式(IB)的化合物。

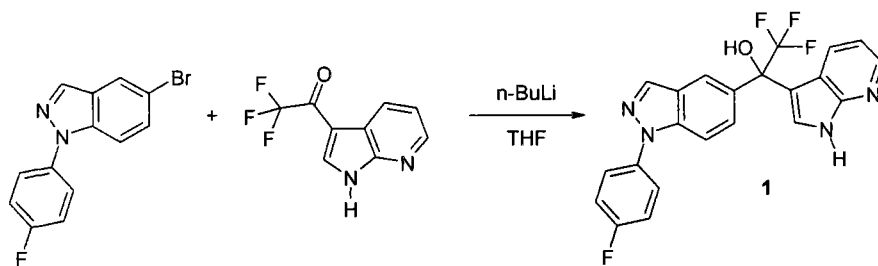
为更充分地理解本发明, 现公开下面的实施例。这些实施例是为了举例说明本发明实施方案的目的, 而非欲被解释为以任何方式限制本发明的范围, 因为, 正如本领域普通的技术人员所了解的, 特定试剂或条件可按需要涉及单个化合物进行修正。所使用的起始物质为市购可得, 或容易地由本领域普通的技术人员从市购可得的物质制备得到。

(+)和(-)-对映异构体的拆分是通过手性 HPLC 于 CHIRALCEL™ AD-H 柱上完成的, 其中用 20%的异丙醇-己烷洗脱。

### 实验实施例

实施例 1: 2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-咪唑-5-基]-1-(1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-3-基)乙醇

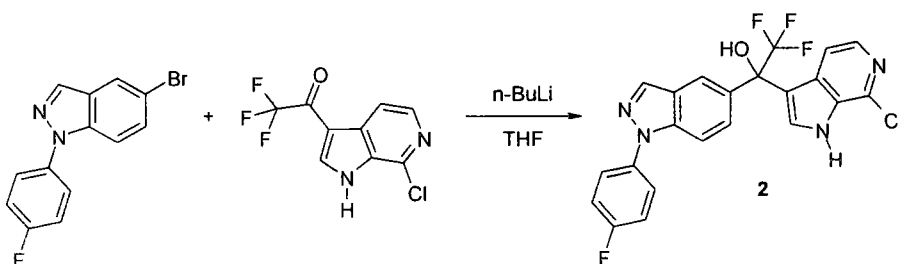




向 291 mg (1.0 mmol) 的 5-溴-1-(4-氟苯基)-1*H*-吲唑于 5 mL 无水 THF 中的冷冻(-78°C)(干冰-丙酮)溶液中, 迅速加入 0.4 mL (1.0 mmol) 2.5 M 的 *n*-丁基锂(*n*-BuLi)的己烷溶液。其后, 立即加入 2,2,2-三氟-1-(1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-3-基)乙酮(根据 *J. Org. Chem.* **2002**, 76, 6226 中所述方法制得)于 3 mL THF 中的冷冻(干冰-丙酮浴)溶液。将该混合物搅拌 1 小时, TLC[乙酸乙酯-己烷(1:1)]显示极性比两种原料极性更高的新产物。将该混合物用 10 mL 的饱和氯化铵水溶液稀释并用三份 10 mL 的乙酸乙酯萃取。合并的有机层用三份 10 mL 的盐水洗涤, 用硫酸镁干燥, 过滤, 并真空浓缩。粗剩余物在硅胶上进行色谱分离, 采用二氯甲烷加载样品, 然后用乙酸乙酯-二氯甲烷洗脱(0-30%梯度)。得自色谱柱的物质用乙醚-己烷(1:1)固化, 在真空室(house vacuum)下于 90°C 干燥 3 小时, 得到 91 mg(42%)的标题化合物。MS *m/z* 427.18 (MH<sup>+</sup>)。

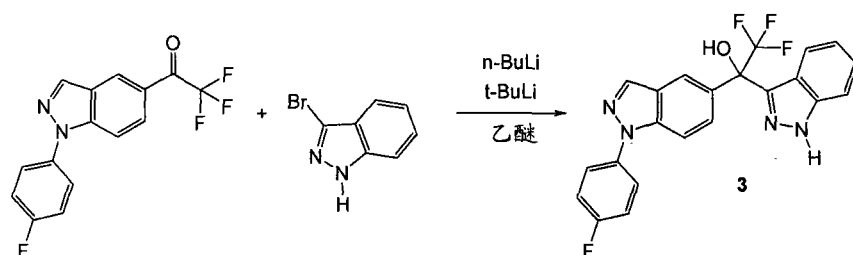
根据 *J. Org. Chem.* **2002**, 76, 6226 中所述方法制备的其它吲唑: 2,2,2-三氟-1-(1*H*-吡咯并[3,2-*b*]吡啶-3-基)乙酮, 2,2,2-三氟-1-(1*H*-吡咯并[3,2-*c*]吡啶-3-基)乙酮, 及 2,2,2-三氟-1-(1*H*-吡咯并[2,3-*c*]吡啶-3-基)乙酮。

实施例 2: 1-(7-氯-1*H*-吡咯并[2,3-*c*]吡啶-3-基)-2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吲唑-5-基]乙醇



向 490 mg (1.68 mmol) 的 5-溴-1-(4-氟苯基)-1*H*-吡唑于 5 mL 的无水 THF 中的冷冻(-78°C)溶液中, 加入 0.69 mL (1.73 mmol) 2.5 M 的 *n*-BuLi 的己烷溶液。将该混合物搅拌 5 分钟, 然后加到 1-(7-氯-1*H*-吡咯并[2,3-*c*]吡啶-3-基)-2,2,2-三氟乙酮的钠盐于 5 mL 的 THF 中的冷冻(干冰-丙酮)溶液中, 所述 1-(7-氯-1*H*-吡咯并[2,3-*c*]吡啶-3-基)-2,2,2-三氟乙酮通过在室温将 83 mg (2.08 mmol) 60% 的氢氧化钠/矿物油加到 374 mg (1.50 mmol) 的 1-(7-氯-1*H*-吡咯并[2,3-*c*]吡啶-3-基)-2,2,2-三氟乙酮(按 *J. Org. Chem.* **2002**, 76, 6226 中所述制备)制得。将该混合物搅拌 30 分钟同时除去冷却浴, 然后用 30 mL 的饱和氯化铵水溶液稀释, 并用三份 25 mL 的乙酸乙酯萃取。合并的有机层用三份 25 mL 的盐水洗涤, 用硫酸镁干燥, 过滤, 并真空浓缩。粗剩余物在硅胶上进行色谱分离, 采用二氯甲烷加载样品, 然后用二氯甲烷-己烷(50-100%梯度)洗脱, 接着用乙酸乙酯-二氯甲烷(0-25%)洗脱, 得到不完全纯化的产物。第二次色谱柱用乙醚-己烷(5-50%梯度)洗脱, 接着用乙醚-己烷固化得自色谱柱的物质, 得到 344 mg (49%) 的标题化合物。MS *m/z* 461.25 (MH<sup>+</sup>)。

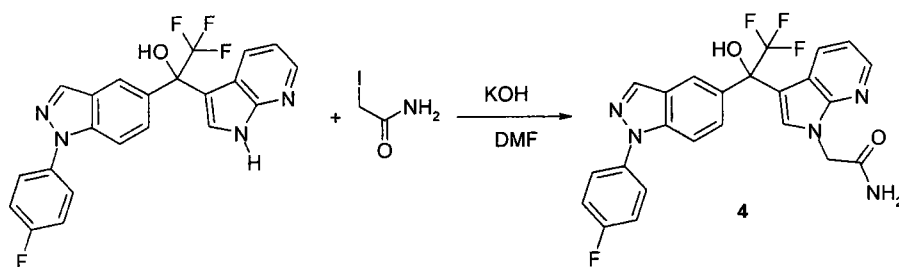
实施例 3: 2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡唑-5-基]-1-(1*H*-吡唑-3-基)乙醇



向 97 mg (0.49 mmol) 的 3-溴-1*H*-吡唑于 5 mL 的无水乙醚中的冷冻(-78°C)溶液中, 滴加 195  $\mu$ L (0.49 mmol) 2.5 M 的 *n*-BuLi 的己烷溶液。5 分钟之后, 滴加 590  $\mu$ L (1.0 mmol) 1.7 M 的 *tert*-BuLi 的戊烷溶液。将该混合物搅拌 15 分钟, 然后滴加 151 mg (0.49 mmol) 的 2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡唑-5-基]乙酮于 3 mL 乙醚中的溶液。1 小时之后, 通过薄层层析(30%乙酸乙酯-己烷)和 LCMS 监测反应。将该混合物用 10 mL 的饱和氯化铵水溶液稀释并用三份 10 mL 的乙酸乙酯萃取。合并的有机层用三份 10 mL 的盐水洗涤, 用硫酸镁干燥, 过滤, 并真空浓缩。粗剩余物在硅胶上进行色谱分离, 采用

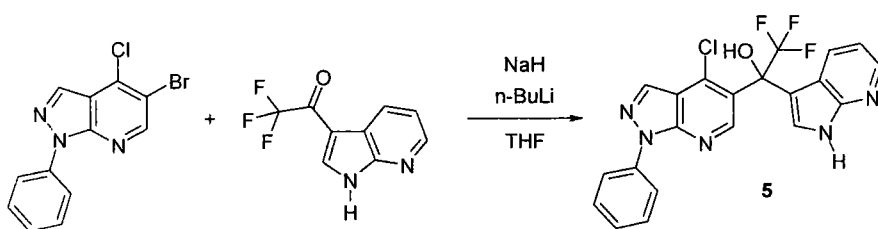
二氯甲烷-己烷(1:1)加载样品, 然后用二氯甲烷-己烷(1:1, 接着 100:0)洗脱, 随后用乙酸乙酯-己烷(2:8)洗脱。得自色谱柱的物质用乙醚-己烷研磨, 得到 41 mg (19%)的标题化合物。MS  $m/z$  427.20 ( $MH^+$ )。

实施例 4: 2-(3-{2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡唑-5-基]-1-羟基乙基}吡咯并[2,3-*b*]吡啶-1-基)乙酰胺



向 60 mg (0.14 mmol)的 2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡唑-5-基]-1-(1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-3-基)乙醇于 2 mL 的 DMF 中的溶液中加入 21 mg (0.27 mmol)的 KOH 粉末, 接着加入 51 mg (0.28 mmol)的碘代乙酰胺。将该混合物搅拌 30 分钟, 然后用饱和的氯化铵水溶液稀释, 用三份 7 mL 的乙酸乙酯萃取。合并的有机层用两份 7 mL 的盐水洗涤, 用硫酸镁干燥, 过滤, 并真空浓缩。剩余物在硅胶上进行色谱分离, 采用二氯甲烷加载样品, 然后用二氯甲烷洗脱, 接着用乙酸乙酯洗脱。得自色谱柱的物质用乙醚-己烷研磨, 并在真空室下于 80°C 干燥 2 小时, 得到 21 mg (30%)的标题化合物。MS  $m/z$  484.28 ( $MH^+$ )。

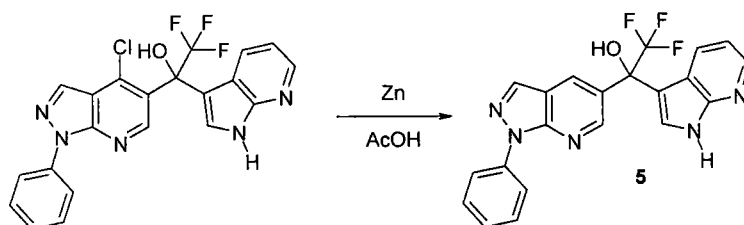
实施例 5: 1-(4-氯-1-苯基-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啶-5-基)-2,2,2-三氟-1-(1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-3-基)乙醇



向 369 mg (1.72 mmol)的 2,2,2-三氟-1-(1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-3-基)乙酮

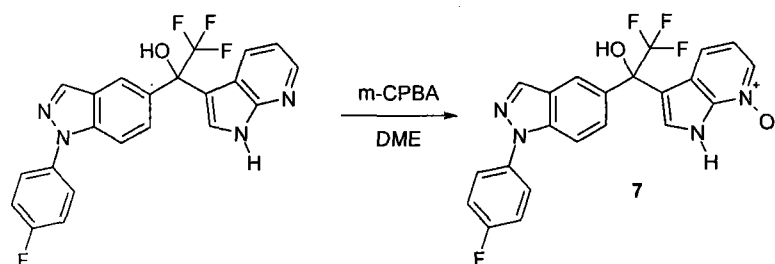
于 10 mL THF 中的冷冻(冰浴)溶液中,加入 70 mg (1.75 mmol) 60%的氯化钠/矿物油,然后将该混合物冷冻至 $-78^{\circ}\text{C}$ 。在另一烧瓶中,向 508 mg (1.65 mmol) 的 5-溴-4-氯-1-苯基-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啶(根据 Misra, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2003**, 13, 2405, 及 Nakai 于 *Chem. Pharm. Bull.* **2004**, 52, 1098 中所述方法制得)于 10 mL 无水 THF 中的冷冻( $-78^{\circ}\text{C}$ )溶液中,加入 670  $\mu\text{L}$  (1.68 mmol) 2.5 M 的 *n*-BuLi 的己烷溶液。将该混合物搅拌 5 分钟,然后加到 2,2,2-三氟-1-(1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-3-基)乙酮的钠盐中。用 TLC[乙酸乙酯-己烷(6:4)]监测反应,显示极性比两种原料都高的新产物。1 小时之后,将该混合物用 30 mL 的饱和氯化铵水溶液稀释,并用三份 30 mL 的乙酸乙酯萃取。合并的有机层用三份 30 mL 的盐水洗涤,用硫酸镁干燥,过滤,并真空浓缩。粗剩余物在硅胶上进行色谱分离,采用二氯甲烷加载样品,然后用乙酸乙酯-己烷(10-50%梯度)洗脱,得到 337 mg (44%)的标题化合物。用乙醚研磨,得到 85 mg 的标题化合物,其为白色固体。MS  $m/z$  444.38 ( $\text{MH}^+$ )。

实施例 6: 2,2,2-三氟-1-(1-苯基-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啶-5-基)-1-(1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-3-基)乙醇



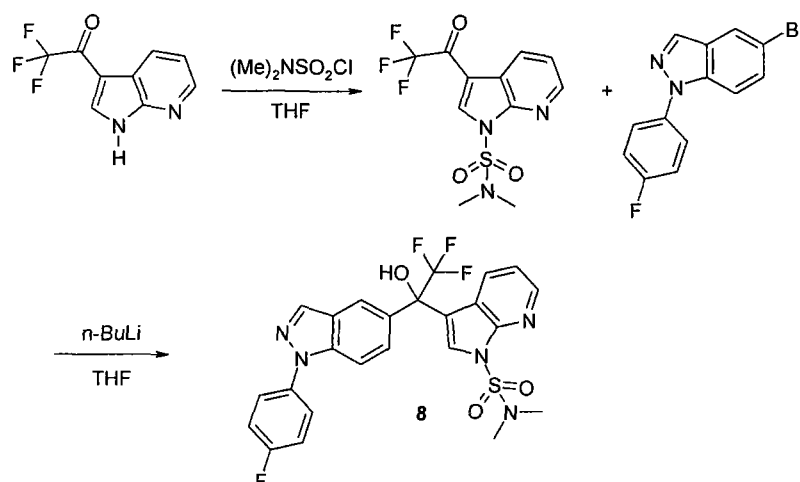
将于乙酸中的 200 mg (0.45 mmol) 的 1-(4-氯-1-苯基-1*H*-吡唑并[3,4-*b*]吡啶-5-基)-2,2,2-三氟-1-(1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-3-基)乙醇和 185 mg (2.83 mmol) 的锌粉的混合物加热回流 30 分钟。然后将该混合物冷却并用饱和碳酸氢钠水溶液调节为碱性,接着用三份 30 mL 的乙酸乙酯萃取。合并的有机层用两份 15 mL 的饱和碳酸氢钠水溶液、三份 15 mL 的盐水洗涤,用硫酸镁干燥,过滤,并真空浓缩,得到 145 mg (78%)的标题化合物。得自色谱柱的物质用乙醚-己烷研磨,得到 85 mg 的标题化合物,其为白色固体。将该固体在真空室下于  $90^{\circ}\text{C}$  然后于  $110^{\circ}\text{C}$  干燥。MS  $m/z$  410.30 ( $\text{MH}^+$ ), m.p.  $137^{\circ}\text{C}$ - $141^{\circ}\text{C}$ 。

实施例 7: 2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡唑-5-基]-1-(7-氧基-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-3-基)乙醇



向 55 mg (0.13 mmol) 的 2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡唑-5-基]-1-(1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-3-基)乙醇于二甲氧基乙烷中的溶液中, 加入 44 mg (0.20 mmol) 的 *m*-氯过苯甲酸。将该混合物搅拌 2 小时, 通过过滤收集所得固体并用乙醚洗涤。将该固体溶解于水-甲醇(4:1)并用碳酸钾水溶液调节为碱性, 在热板上升温, 并在氮气流下浓缩至接近干。剩余物用另外的水稀释, 得到混浊溶液。加入乙酸乙酯(固体存在于有机相), 在热板上于氮气流下浓缩有机层, 从水相收集固体, 用水洗涤, 然后用乙醚洗涤, 得到 37 mg (64%) 的标题化合物。MS  $m/z$  443.21 ( $MH^+$ )。

实施例 8: 3-{2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡唑-5-基]-1-羟基乙基}吡咯并[2,3-*b*]吡啶-1-磺酸二甲基酰胺

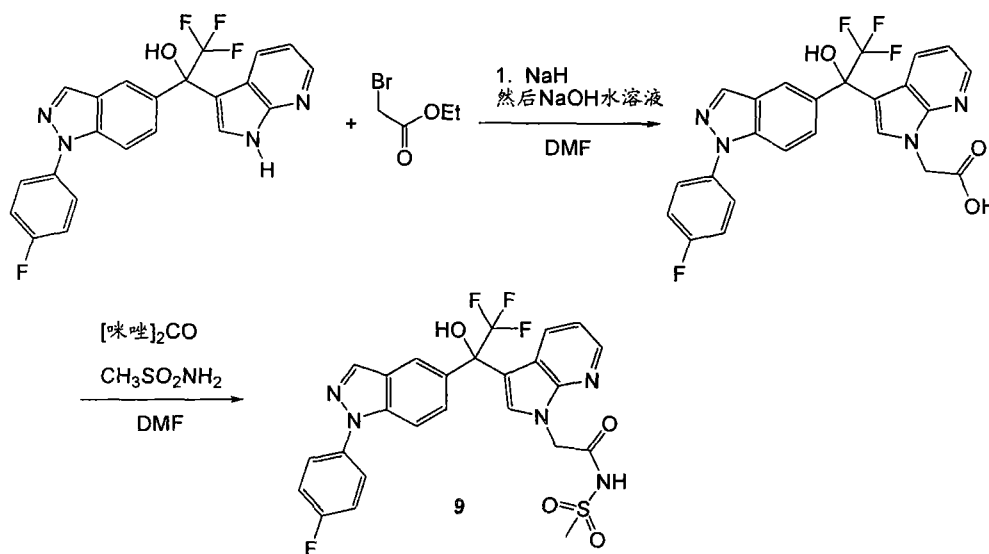


向 107 mg (0.5 mmol) 的 2,2,2-三氟-1-(1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-3-基)乙酮于 2 mL DMF 中的溶液中加入 60% 的氢化钠/矿物油, 接着加入 80 mg (0.56

mmol)的 *N,N*-二甲基氨基磺酰氯。将该混合物搅拌 30 分钟,然后用 10 mL 的饱和碳酸氢钠水溶液稀释,并用三份 7 mL 的乙酸乙酯萃取。合并的有机层用三份 7 mL 的盐水、三份 7 mL 的饱和氯化铵水溶液洗涤,用硫酸镁干燥,过滤并浓缩。将粗产物吸附在硅胶上并于硅胶上进行色谱分离,用乙酸乙酯-己烷(10-100%梯度)洗脱,得到 88 mg (54%)的 3-(2,2,2-三氟乙酰基)吡咯并[2,3-*b*]吡啶-1-磺酸二甲基酰胺,其为白色固体。

向 80 mg (0.27 mmol)的 5-溴-1-(4-氟苯基)-1*H*-吡唑于 1 mL 无水 THF 中的冷冻(-78°C)溶液中,一次性加入 110  $\mu$ L (0.28 mmol)的 2.5 M *n*-BuLi 的己烷溶液。然后将该溶液加到 88 mg (0.27 mmol)的 3-(2,2,2-三氟-乙酰基)吡咯并[2,3-*b*]吡啶-1-磺酸二甲基酰胺于 3 mL THF 中的冷冻(-78°C)溶液中。用 TLC (乙酸乙酯-己烷 4:6)监测反应。30 分钟之后,将该混合物用 7 mL 的饱和氯化铵水溶液稀释,并用三份 10 mL 的乙酸乙酯萃取。合并的有机层用三份 10 mL 的盐水洗涤,用硫酸镁干燥,过滤,并真空浓缩。粗剩余物在硅胶上进行色谱分离(制备板, 2 x 1 mm, 乙酸乙酯-己烷 30:70)。将得自制备板的物质用乙酸乙酯从硅胶上洗脱并浓缩。剩余物用乙醚-己烷研磨,得到 42 mg (28%)的标题化合物。MS  $m/z$  534.22 ( $MH^+$ )。

实施例 9: *N*-[2-(3-{2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡唑-5-基]-1-羟基乙基}吡咯并[2,3-*b*]吡啶-1-基)乙酰基]甲磺酰胺

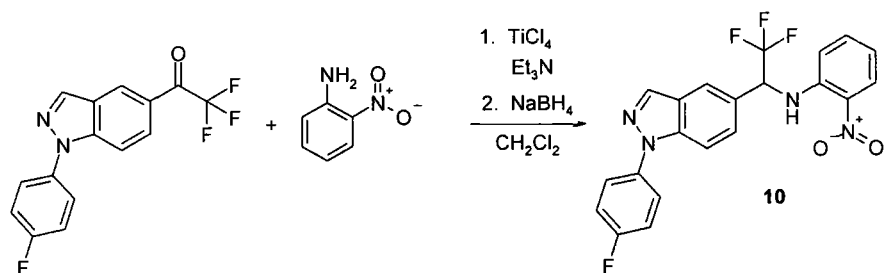


向 110.0 mg (0.26 mmol)的 2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡唑-5-

基]-1-(1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-3-基)乙醇于 2 mL DMF 中的溶液中加入 16 mg (0.4 mmol) 60%的氢氧化钠/矿物油,接着加入 32  $\mu$ L (0.29 mmol)的溴乙酸乙酯。用 TLC 监测反应(乙酸乙酯),显示新的极性产物。将反应用甲醇稀释,并用 2N 氢氧化钠水溶液调节为碱性。将该混合物搅拌 1 小时,然后用 LCMS 监测,显示其相当于所述羧酸的质量( $M^+ = 485.30$ )。将反应物用 7 mL 的饱和氯化铵水溶液稀释,并用三份 7 mL 的乙酸乙酯萃取。合并的有机层用三份 7 mL 的盐水洗涤,用硫酸镁干燥,过滤,并真空浓缩,得到 110 mg (88%)的(3-{2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡唑-5-基]-1-羟基乙基}吡咯并[2,3-*b*]吡啶-1-基)乙酸,其无需进一步纯化即可使用。

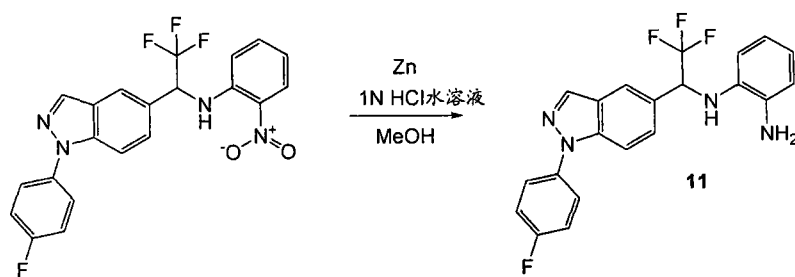
向 107 mg (0.22 mmol)的(3-{2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡唑-5-基]-1-羟基乙基}吡咯并[2,3-*b*]吡啶-1-基)乙酸于 3 mL DMF 中的溶液中加入 108 mg (0.66 mmol)的 *N,N*-羰基二咪唑。将该混合物搅拌 5 分钟,然后加入 63 mg (0.66 mmol)的甲磺酰胺。30 分钟之后,通过 LCMS 监测反应,仅显示原料[MS  $m/z$  485.29 ( $MH^+$ )]。向该混合物中加入氢氧化钠,并将该混合物搅拌 1.5 小时。用 LCMS 监测该混合物,显示是所需的产物[MS  $m/z$  562.37 ( $MH^+$ )]。TLC (乙酸乙酯或甲醇-二氯甲烷)表明是新产物。将该混合物用饱和氯化铵水溶液稀释,并用五份 10 mL 的乙酸乙酯萃取。合并的有机层用两份 7 mL 的饱和氯化铵水溶液、两份 7 mL 的盐水洗涤,用硫酸镁干燥,过滤,并真空浓缩。油状剩余物在硅胶上进行色谱,采用二氯甲烷加载样品,然后采用甲醇-二氯甲烷(1-10%),得到一些混合级分和纯净级分。将含有产物的级分在四个制备板(1 mm, 甲醇-二氯甲烷 15:85)上进行色谱。用 20%的甲醇-二氯甲烷,从硅胶上洗脱回收极性最大的色谱带。将该物质用乙醚-己烷研磨,得到 42 mg (33%)的标题化合物,其为黄褐色固体。MS  $m/z$  562.39 ( $MH^+$ )。

实施例 10: (2-硝基苯基)-{2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡唑-5-基]乙基}胺



向 134 mg (0.97 mmol) 的 2-硝基苯胺于 5 mL 二氯甲烷中的溶液中加入 300 mg (0.97 mmol) 的 2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡唑-5-基]乙酮, 210  $\mu$ L (2.9 mmol) 的三乙胺, 接着加入 500  $\mu$ L (0.5 mmol) 的  $\text{TiCl}_4$ 。将该混合物搅拌 20 小时, 然后用甲醇稀释, 接着加入 40 mg (1.0 mmol) 的硼氢化钠。1 小时之后, 将该混合物用 50 mL 的 1N NaOH 水溶液稀释, 并用 EtOAc 萃取。合并的有机层用盐水洗涤, 用硫酸钠干燥, 并真空浓缩。粗产物通过 Combiflash 色谱进行纯化, 采用 EtOAc-己烷(0-70%梯度), 得到 220 mg (53%) 的标题化合物, 其为黄色泡沫状物。MS  $m/z$  431 ( $\text{MH}^+$ )。

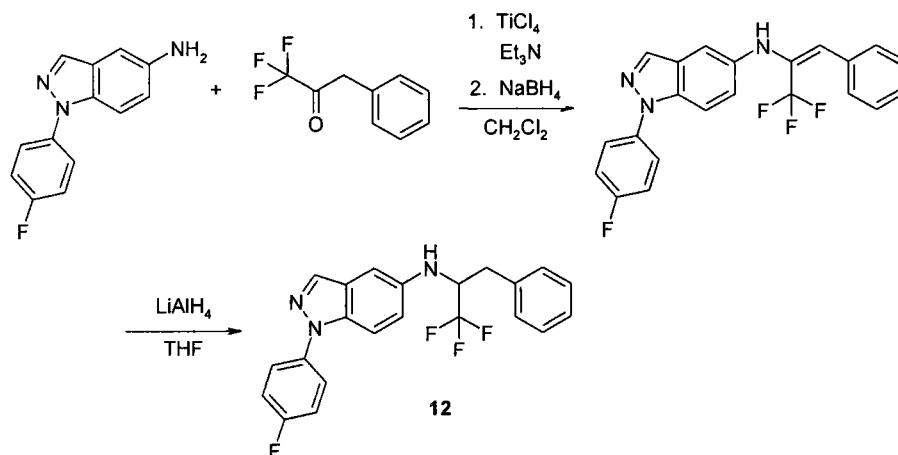
实施例 11: *N*-{2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡唑-5-基]乙基}苯-1,2-二胺



向 100 mg (0.23 mmol) 的 (2-硝基苯基)-{2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡唑-5-基]乙基}胺于 10 mL 甲醇中的溶液中加入 304 mg (4.65 mmol) 的锌粉, 接着加入 4.65 mL (4.65 mmol) 的 1 N HCl 水溶液。1 小时之后, 用饱和碳酸氢钠水溶液使该混合物呈碱性, 并用三份 15 mL 的乙酸乙酯萃取。合并的有机层用盐水洗涤, 用硫酸镁干燥, 过滤, 并真空浓缩。剩余物通过制备性 TLC 进行纯化, 采用 10-20% 的 EtOAc/己烷洗脱, 得到 10 mg (14%) 的标题化合物, 其为白色固体。MS  $m/z$  401 ( $\text{MH}^+$ )。



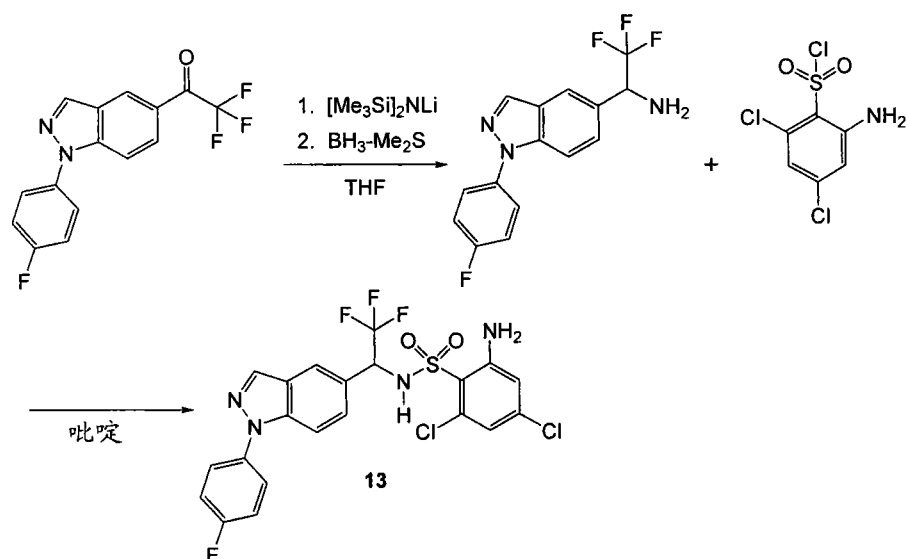
实施例 12: (1-苄基-2,2,2-三氟乙基)-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡唑-5-基]-胺



向 100 mg (0.44 mmol) 的 1-(4-氟苯基)-1*H*-吡唑-5-基胺于 5 mL 二氯甲烷中的溶液中加入 60  $\mu\text{L}$  (1.04 mmol) 的 1,1,1-三氟-3-苯基丙烷-2-酮, 70  $\mu\text{L}$  (0.97 mmol) 的三乙胺, 接着加入 130  $\mu\text{L}$  (1.02 mmol) 的  $\text{TiCl}_4$ 。将该混合物搅拌 20 小时, 然后加入甲醇, 接着加入 200 mg (5.29 mmol) 的硼氢化钠。1 小时之后, 将该混合物用 50 mL 的 1N NaOH 水溶液稀释, 并用乙酸乙酯萃取。合并的有机层用盐水洗涤, 用硫酸钠干燥, 并真空浓缩。粗产物用 Combiflash 色谱纯化, 采用 EtOAc-己烷(0-70%梯度), 得到 70 mg (37%) 的 [1-(4-氟苯基)-1*H*-吡唑-5-基]-((*E*)-2-苯基-1-三氟甲基乙烯基)胺, 其为黄色固体。

向 66 mg (0.17 mmol) 的 [1-(4-氟苯基)-1*H*-吡唑-5-基]-((*E*)-2-苯基-1-三氟甲基乙烯基)胺于 THF 中的溶液中加入 10 mg (0.26 mmol) 的氢化铝锂。将该混合物在室温搅拌 2 小时, 然后用饱和的硫酸钠水溶液终止, 并用 EtOAc 萃取。有机层用盐水洗涤, 用硫酸钠干燥并浓缩。粗产物通过制备 TLC 纯化, 采用 100% 的二氯甲烷, 得到 10 mg (7%) 的标题化合物, 其为黄色固体。MS  $m/z$  400 ( $\text{MH}^+$ )。

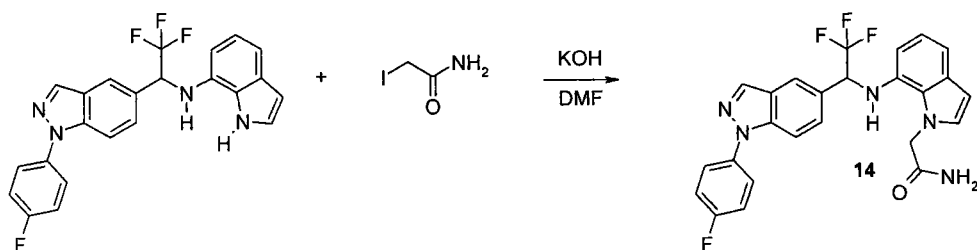
实施例 13: 2-氨基-4,6-二氯-*N*-{2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡唑-5-基]乙基}苯磺酰胺



经 10 分钟，向 1.1 mL (1.1 mmol) 的双(三甲基硅烷基)氨基锂于 THF 中的溶液中分批加入 300 mg (0.97 mmol) 的 2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-咪唑-5-基]乙酮于 10 mL 甲苯中的溶液。将该混合物在室温搅拌 30 分钟，然后加入 1.0 mL (2.0 mmol) 的 2 M  $\text{BH}_3 \cdot \text{SMe}_2$  溶液。1 小时之后，将该混合物冷却至  $0^\circ\text{C}$ ，并加入 20 mL 的 1N NaOH 水溶液。20 分钟之后，分离有机层，用两份 1N 的 NaOH 水溶液、盐水洗涤，用硫酸钠干燥，并过滤。向滤液中加入 2 mL 的 4M HCl 的二氧杂环己烷溶液。将所得固体过滤，用乙醚洗涤，并真空干燥，得到 140 mg (41%) 的 2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-咪唑-5-基]乙基胺盐酸盐，其为无色粉末。

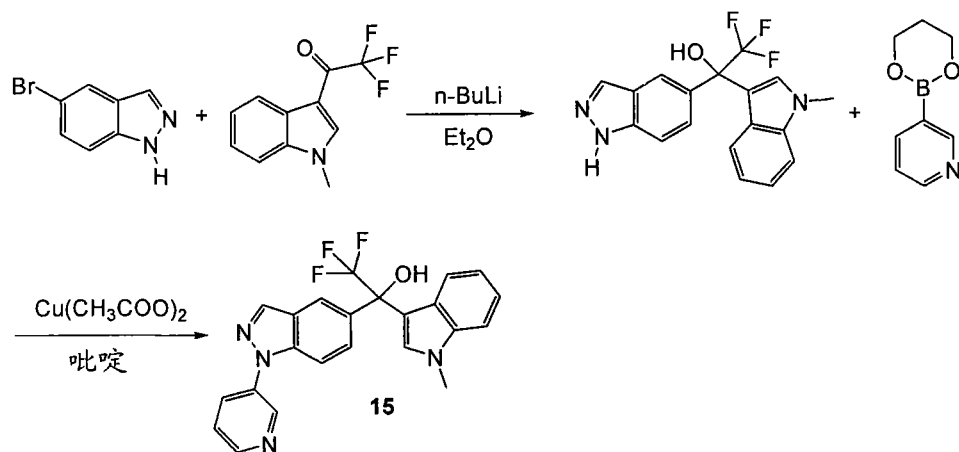
将 60 mg (0.19 mmol) 的 2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-咪唑-5-基]乙基胺盐酸盐和 51 mg (0.19 mmol) 的 2-氨基-4,6-二氯苯磺酰氯在 8 mL 的吡啶中的混合物于室温搅拌 1 小时，然后在  $65^\circ\text{C}$  加热 4 小时。将该混合物冷却至室温，用 1N 的 HCl 水溶液稀释，并用乙酸乙酯萃取。合并的有机层用饱和的碳酸氢钠、盐水洗涤，用硫酸钠干燥，倾析，并真空浓缩。粗产物先通过 Combiflash 色谱纯化，采用 EtOAc-己烷(0-60%梯度)，然后通过制备性 TLC 纯化，采用 EtOAc-己烷(2:8)，得到 20 mg (17%) 的标题化合物，其为无色泡沫。MS  $m/z$  534 ( $\text{MH}^+$ )。

实施例 14: 2-(7-{2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-咪唑-5-基]乙基氨基}咪唑-1-基)乙酰胺



向 78 mg (0.18 mmol) 的 (1*H*-吲哚-7-基)-{2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吲唑-5-基]乙基}胺于 5 mL DMF 中的冷冻(0°C)溶液中, 加入 15 mg (1.09 mmol) 的 KOH 粉末, 接着加入 37 mg (1.09 mmol) 的碘代乙酰胺。将该混合物在室温搅拌过夜。将该混合物倒在冰水上, 并用三份 20 mL 的乙酸乙酯萃取。合并的有机层用盐水、饱和氯化铵水溶液、盐水洗涤, 并用硫酸钠干燥。粗产物加载在氧化硅筒上并通过 Combiflash 色谱进行纯化, 采用 0-60% EtOAc-己烷(0-60%梯度), 得到 30 mg (38%) 的标题化合物, 其为无色泡沫, m.p. 105°C。

实施例 15: 2,2,2-三氟-1-(1-甲基-1*H*-吲哚-3-基)-1-(1-吡啶-3-基-1*H*-吲唑-5-基)乙醇

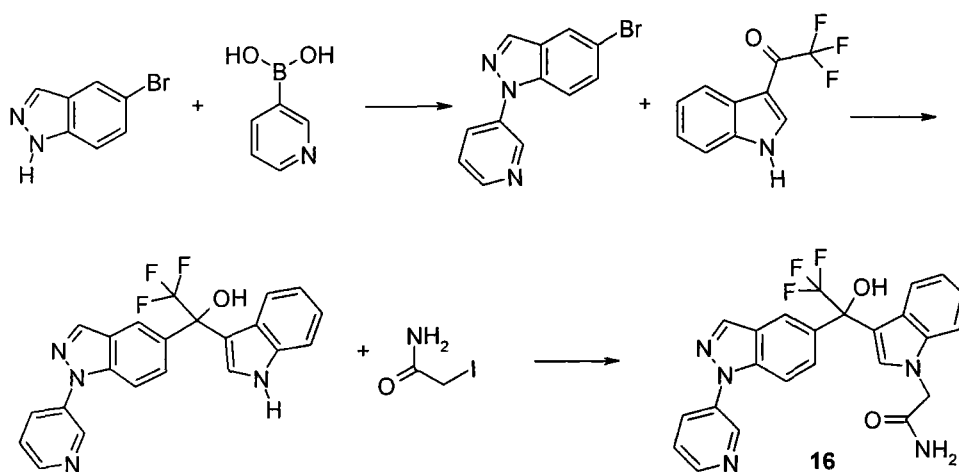


向 1.5 g (7.61 mmol) 的 5-溴吲唑于 15 mL 乙醚中的冷冻(-78°C)溶液中加入 9.2 mL (23.0 mmol) 的 2.5 M n-丁基锂的己烷溶液。5 分钟之后, 撤去冷浴, 并将该混合物在室温搅拌 6 小时。将该混合物冷却至-78°C, 加入于 4 mL 1:1 的乙醚-THF 混合物中的 3.5 g (15.4 mmol) 的 2,2,2-三氟-1-(1-甲基-1*H*-吲哚-3-基)乙酮。将该混合物搅拌过夜同时升温至室温, 然后用氯化铵水溶液终止,

并用乙醚萃取。有机层用水、盐水洗涤，并用硫酸镁干燥。在真空中除去挥发物得到剩余物，该剩余物通过 Combiflash 色谱进行纯化，采用 0-90% 的 EtOAc-己烷(产物以 35%EtOAc 洗脱)，得到 700 mg (26%) 的 2,2,2-三氟-1-(1*H*-吡唑-5-基)-1-(1-甲基-1*H*-吡唑-3-基)乙醇，其为淡黄色的泡沫状物。

将 70 mg (0.20 mmol) 的 2,2,2-三氟-1-(1*H*-吡唑-5-基)-1-(1-甲基-1*H*-吡唑-3-基)乙醇，65 mg (1.97 mmol) 的 3-吡啶基硼酸酯，55 mg (0.3 mmol) 的乙酸铜和 50  $\mu$ L (0.62 mmol) 的吡啶的混合物在无水二氯甲烷中于室温进行搅拌。向该溶液中鼓泡氧气 5 分钟，并将该混合物在密封管中进行搅拌。反应通过 LC-MS 进行监测，显示在 3 小时部分转化成产物。将该混合物过夜搅拌 18 小时，然后用盐水稀释，并用 EtOAc 萃取。有机层用盐水洗涤，用硫酸钠干燥，吸附在硅胶上，先通过采用 0-80% EtOAc-己烷梯度液的 Combiflash 色谱纯化，然后通过采用 20% EtOAc-己烷的制备性 TLC 纯化。用乙醚-己烷结晶，得到 20 mg (26%) 的标题化合物，其为无色粉末。

实施例 16: 2-{3-[2,2,2-三氟-1-羟基-1-(1-吡啶-3-基-1*H*-吡唑-5-基)乙基]吡啶-1-基}乙酰胺



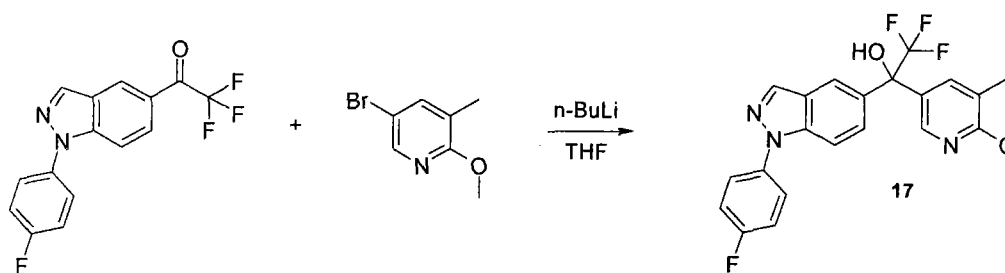
将 2.0 g (10.15 mmol) 的 5-溴吡唑，2.49 g (20.30 mmol) 的 3-吡啶基硼酸，2.77 g (15.25 mmol) 的乙酸铜，及 2.4 mL 的吡啶的混合物溶解在无水二氯甲烷中，并于室温进行搅拌。向该溶液中鼓泡氧气 3 分钟，并将该混合物在螺旋顶盖反应瓶中于开放气氛下进行搅拌。在室温过夜搅拌之后，通过 LCMS 监测反应，表明~10-15%的转化率。然后将该混合物升温至 70°C。24 小时之

后,将该混合物冷却至室温,用盐水稀释,并用 EtOAc 萃取。有机物用盐水洗涤,用硫酸钠干燥,并真空浓缩在硅胶上。粗产物通过 Combiflash 色谱纯化,采用 0-70% EtOAc/己烷梯度液(产物以 35% EtOAc 洗脱)。合并含有产物的级分并真空浓缩,得到 0.31 g (11%)的 5-溴-1-吡啶-3-基-1*H*-吲唑。

向 241 mg (1.13 mmol)的 2,2,2-三氟-1-(1*H*-吲唑-3-基)乙酮于 5 mL 的无水 THF 中的冷冻(-78°C)溶液中加入 45 mg (1.13 mmol)的 60% NaH/矿物油。在另一烧瓶中,将 452  $\mu$ L (1.13 mmol)的 *n*-BuLi 加到 310 mg (1.13 mmol)的 5-溴-1-吡啶-3-基-1*H*-吲唑于 10 mL THF 中的冷冻(-78°C)溶液中。1 分钟之后,通过套管将 2,2,2-三氟-1-(1*H*-吲唑-3-基)乙酮的钠盐加到吲唑阴离子中。1 小时之后,将该混合物用 25 mL 的饱和氯化铵水溶液稀释,并用三份 15 mL 的乙酸乙酯萃取。合并的有机层用三份 10 mL 的盐水洗涤,用硫酸镁干燥,过滤并浓缩。粗产物通过 Combiflash 色谱进行纯化,采用 EtOAc-己烷(0-70% 梯度),得到 45 mg (10%)的 2,2,2-三氟-1-(1*H*-吲唑-3-基)-1-(1-吡啶-3-基-1*H*-吲唑-5-基)乙醇,其为无色固体。

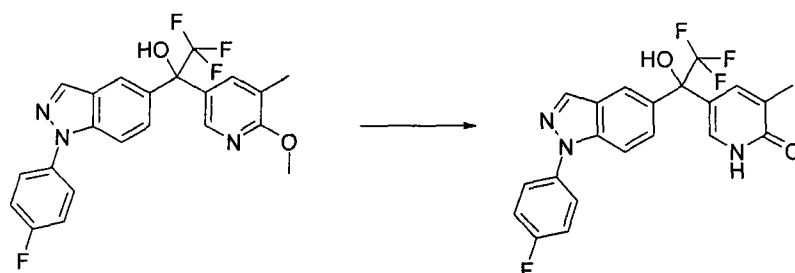
向 45 mg (0.11 mmol)的 2,2,2-三氟-1-(1*H*-吲唑-3-基)-1-(1-吡啶-3-基-1*H*-吲唑-5-基)乙醇于 5 mL DMF 中的冷冻(0°C)溶液中加入 13 mg (0.17 mmol)的 KOH 粉末,接着加入 31 mg (0.17 mmol)的碘代乙酰胺。将该混合物在室温搅拌过夜,倒在冰水上,并用三份 20 mL 的乙酸乙酯萃取。合并的有机层用硫酸钠干燥,吸附在硅胶上,并通过 Combiflash 色谱进行纯化,采用 EtOAc/己烷(0-80%梯度,产物以 40% EtOAc 洗脱),得到无色的膜状物。将得自色谱柱的物质用 EtOAc-己烷结晶,得到 20 mg (39%)的标题化合物,其为无色粉末。

实施例 17: 2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吲唑-5-基]-1-(5-甲基-6-甲氧基吡啶-3-基)乙醇



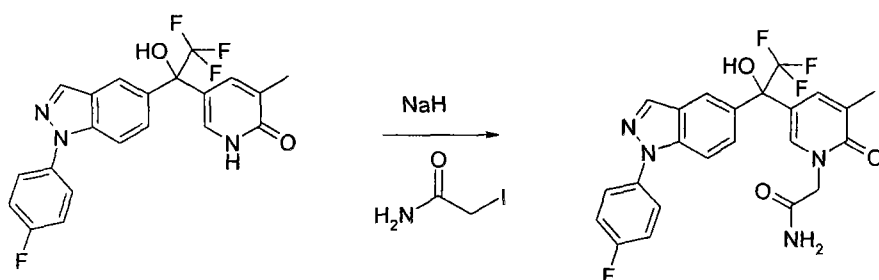
向 5-溴-3-甲基-2-甲氧基吡啶(1.56 mmol)于 2 mL THF 中的冷冻(-78°C)溶液中滴加 *n*-丁基锂(1.71 mmol, 源自 2.5 M 的己烷溶液)。将该混合物搅拌 30 分钟, 然后加入于 3 mL THF 中的 2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡唑-5-基]乙醇(1.39 mmol)。30 分钟之后, 将该混合物用乙醚稀释, 并用氯化铵水溶液终止。有机层用盐水洗涤, 并用硫酸镁干燥。在真空中除去挥发物, 所得剩余物通过 Combiflash 色谱进行纯化, 采用乙酸乙酯-己烷。在真空中浓缩富含产物的级分, 得到标题化合物。

实施例 18: 3-甲基-5-{2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡唑-5-基]-1-羟基乙基}-1*H*-吡啶-2-酮



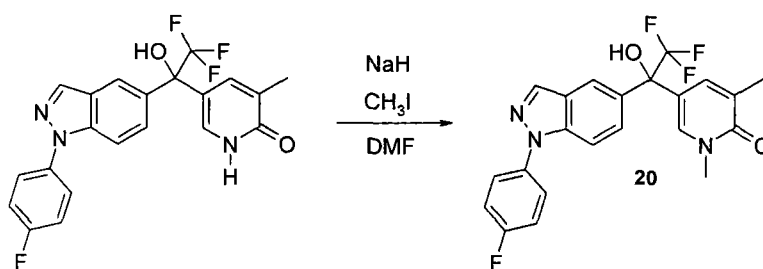
将 2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡唑-5-基]-1-(5-甲基-6-甲氧基吡啶-3-基)乙醇(0.679 mmol)和吡啶鎓盐酸盐(6.79 mmol)的混合物在密封管中于 125°C 加热 20 分钟, 冷却至室温, 并用乙醚和水稀释。有机层用盐水洗涤, 并用硫酸镁干燥。在真空中除去挥发物, 剩余物用石油醚研磨, 得到标题化合物。

实施例 19: 3-甲基-2-氧代-5-{2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡唑-5-基]-1-羟基乙基}-2*H*-吡啶-1-基)乙酰胺



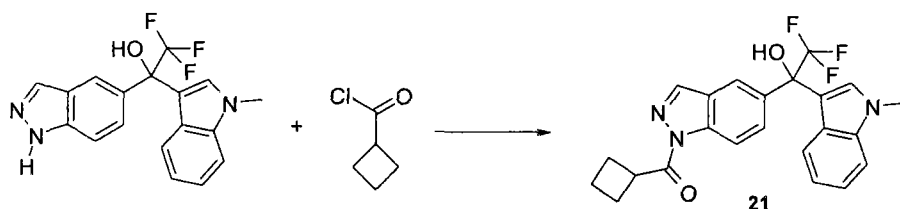
向 3-甲基-5-{2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡唑-5-基]-1-羟基乙基}-1*H*-吡啶-2-酮(0.17 mmol)于 1 mL DMF 中的溶液中,分批加入 NaH (0.19 mmol; 60%于油中的悬浮液)。1 小时之后,加入碘代乙酰胺(0.17 mmol)。将该混合物搅拌过夜,并用乙醚和水稀释。有机层用水和盐水洗涤,并用硫酸镁干燥。在真空中除去挥发物,剩余物通过快速硅胶色谱进行纯化,采用 2% 的甲醇的乙酸乙酯溶液。在真空中浓缩富含产物的级分,得到 0.078 mmol 的标题化合物, m.p. 123°C-125°C。

实施例 20: 1,3-二甲基-5-{2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡唑-5-基]-1-羟基乙基}-1*H*-吡啶-2-酮



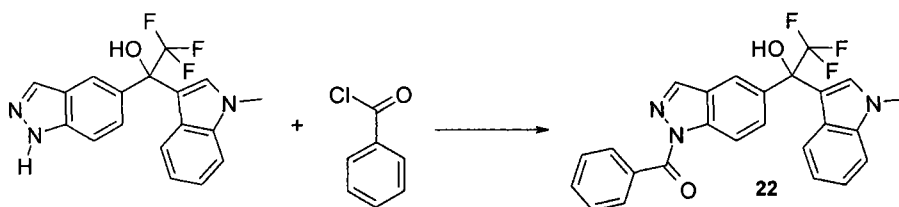
向 3-甲基-5-{2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡唑-5-基]-1-羟基乙基}-1*H*-吡啶-2-酮(0.184 mmol)于 1 mL DMF 中的溶液中,分批加入 NaH (0.221 mmol; 60%于油中的悬浮液)。1 小时之后,加入碘甲烷(0.20 mmol)。1 小时之后,将该混合物用水稀释并通过过滤收集固体,用水洗涤并干燥。剩余物通过快速硅胶色谱进行纯化,采用 25%己烷的乙酸乙酯溶液。在真空中浓缩富含产物的级分,得到标题化合物(0.051 mmol), m.p. >200°C。

实施例 21: 环丁基-{5-[2,2,2-三氟-1-羟基-1-(1-甲基-1*H*-吡唑-3-基)乙基]吡唑-1-基}甲酮



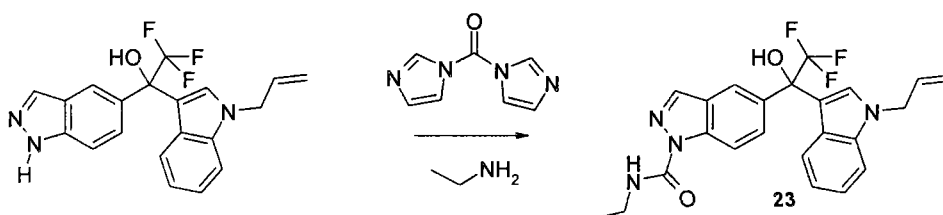
将 2,2,2-三氟-1-(1*H*-吡唑-5-基)-1-(1-甲基-1*H*-吡唑-3-基)乙醇(0.122 mmol)和环丁烷甲酰氯(0.159 mmol)在 1 mL 吡啶中的混合物于 100°C 加热 1.5 小时, 冷却至室温, 并用乙醚和水稀释。有机层用水和盐水洗涤, 并用硫酸镁干燥。在真空中除去挥发物, 剩余物通过快速硅胶色谱进行纯化, 采用 25% 的乙酸乙酯的己烷溶液。在真空中浓缩富含产物的级分, 得到 0.091 mmol 的标题化合物, m.p.79°C-81°C。

实施例 22: 苯基-{5-[2,2,2-三氟-1-羟基-1-(1-甲基-1*H*-吡唑-3-基)乙基]吡唑-1-基}甲酮



将 2,2,2-三氟-1-(1*H*-吡唑-5-基)-1-(1-甲基-1*H*-吡唑-3-基)乙醇(0.162 mmol)和苯甲酰氯(0.324 mmol)在 1 mL 吡啶中的混合物于 100°C 进行加热。2 小时之后, 将该混合物冷却至室温, 并用乙醚和水稀释。有机层用 HCl 水溶液和盐水洗涤, 并用硫酸镁干燥。在真空中除去挥发物, 剩余物通过快速硅胶色谱进行纯化, 采用 33% 乙酸乙酯的己烷溶液。在真空中浓缩富含产物的级分, 得到 0.093 mmol 的标题化合物, m.p.102°C-103°C。

实施例 23: 5-[1-(1-烯丙基-1*H*-吡唑-3-基)-2,2,2-三氟-1-羟基乙基]吡唑-1-羧酸乙基酰胺

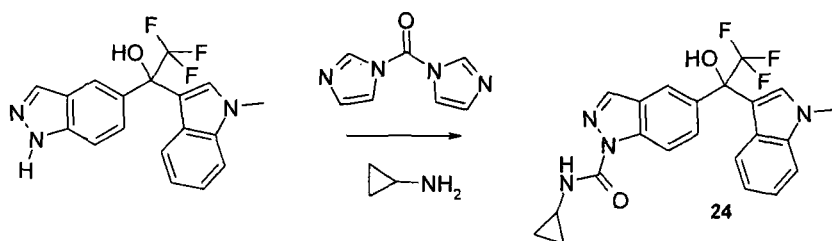


向羧基二咪唑(0.282 mmol)于 1 mL 吡啶中的溶液中, 滴加乙胺(0.282



mmol; 2.0 M 的 THF 溶液)。将该混合物搅拌 5 小时, 然后加入 2,2,2-三氟-1-(1*H*-吡唑-5-基)-1-(1-甲基-1*H*-吡唑-3-基)乙醇(0.189 mmol)。将该混合物在密封管中于 100°C 加热 16 小时。除去挥发物, 所得剩余物通过快速硅胶色谱进行纯化, 采用 33%乙酸乙酯的己烷溶液。在真空中浓缩富含产物的级分, 得到标题化合物(0.045 mmol), m.p.162°C-164°C。

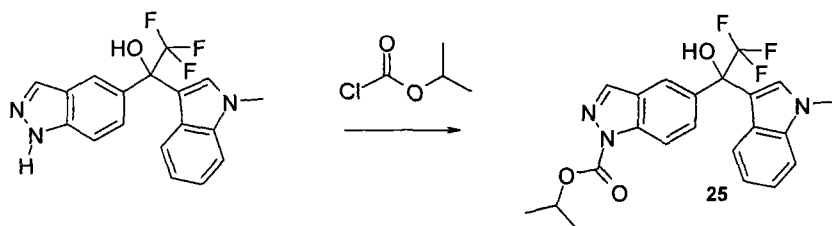
实施例 24: 5-[2,2,2-三氟-1-羟基-1-(1-甲基-1*H*-吡唑-3-基)乙基]吡唑-1-羧酸环丙基酰胺



将 2,2,2-三氟-1-(1*H*-吡唑-5-基)-1-(1-甲基-1*H*-吡唑-3-基)乙醇(0.437 mmol)和羰基二咪唑(0.546 mmol)在 3 mL 吡啶中的混合物于 85°C 搅拌 10 小时并冷却至室温。咪唑-1-基-{5-[2,2,2-三氟-1-羟基-1-(1-甲基-1*H*-吡唑-3-基)乙基]吡唑-1-基}甲酮的溶液无需纯化即可进一步使用。

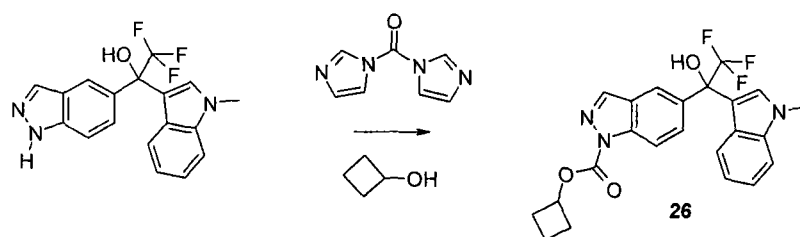
向咪唑-1-基-{5-[2,2,2-三氟-1-羟基-1-(1-甲基-1*H*-吡唑-3-基)乙基]吡唑-1-基}-甲酮(0.145 mmol)于 1 mL 吡啶中的溶液中加入环丙基胺(1.45 mmol)。将该混合物搅拌过夜, 用乙醚稀释, 用水和盐水洗涤, 并用硫酸镁干燥。在真空中除去挥发物, 剩余物通过快速硅胶色谱进行纯化, 采用 33%乙酸乙酯的己烷溶液。在真空中浓缩富含产物的级分, 得到标题化合物, m.p.116°C-118°C。

实施例 25: 5-[1-(1-甲基-1*H*-吡唑-3-基)-2,2,2-三氟-1-羟基乙基]吡唑-1-羧酸异丙基酯



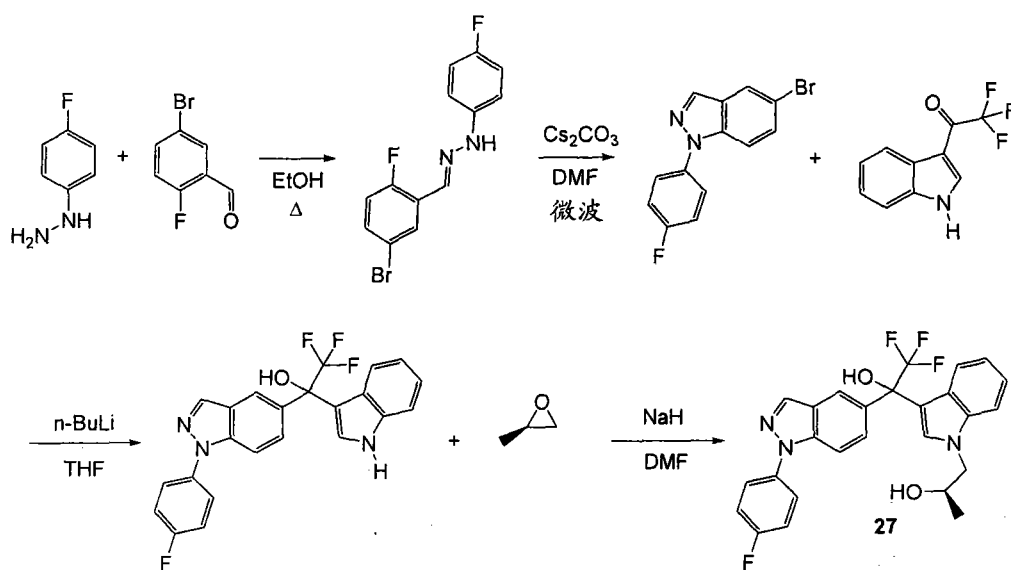
将 2,2,2-三氟-1-(1*H*-咪唑-5-基)-1-(1-甲基-1*H*-咪唑-3-基)乙醇(0.165 mmol)和氯甲酸异丙酯(0.49 mmol, 源于 1.0 M 的甲苯溶液)在 1 mL 吡啶中的混合物于 85°C 加热 10 小时, 冷却至室温, 并用乙醚和水稀释。有机层用水和盐水洗涤, 并用硫酸镁干燥。在真空中除去挥发物, 剩余物通过快速硅胶色谱进行纯化, 采用 33% 乙酸乙酯的己烷溶液。在真空中浓缩富含产物的级分, 得到 0.069 mmol 所需的化合物, m.p.105°C-106°C。

实施例 26: 5-[1-(1-甲基-1*H*-咪唑-3-基)-2,2,2-三氟-1-羟基乙基]咪唑-1-羧酸环丁基酯



将 2,2,2-三氟-1-(1*H*-咪唑-5-基)-1-(1-甲基-1*H*-咪唑-3-基)乙醇(0.142 mmol)和羰基二咪唑(0.185 mmol)在 1 mL 吡啶中的混合物于 80°C 加热 10 小时, 冷却至室温, 并加入环丁醇(1.4 mmol)。将该混合物搅拌过夜。除去挥发物, 剩余物通过快速硅胶色谱进行纯化, 采用 33% 乙酸乙酯的己烷溶液。在真空中浓缩富含产物的级分, 得到 0.076 mmol 所需的化合物, m.p.82°C-84°C。

实施例 27: (*R*)-1-(3-{2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-咪唑-5-基]-1-羟基乙基}咪唑-1-基)丙烷-2-醇



在 1000 mL 圆底烧瓶中加入 20.0 g (123 mmol) 的 4-氟苯基肼和 28.4 g (140 mmol) 的 5-溴-2-氟苯甲醛以及 400 mL 的 EtOH, 并将其在 90°C 加热。2 小时之后, 将该混合物冷却至室温, 然后用 200 mL 水稀释并过滤。然后将固体溶解于 EtOAc 并用盐水洗涤。有机层用硫酸钠干燥, 过滤并真空浓缩。剩余物经过硅胶垫, 得到 37 g (97%) 的 *N*-[1-(5-溴-2-氟苯基)甲-(*E*)-亚基]-*N'*-(4-氟苯基)肼。MS  $m/z$  312.11 ( $MH^+$ )。

在 30 mL 微波瓶中加入 3.00 g (9.642 mmol) 的 *N*-[1-(5-溴-2-氟苯基)甲-(*E*)-亚基]-*N'*-(4-氟苯基)肼和 3.14 g (9.64 mmol) 的碳酸铯以及 10 mL 的 DMSO 并密封。将该混合物在微波中于 220°C 加热 15 分钟, 冷却并在室温打开。将该混合物用 10 mL 水稀释, 并用 20 mL 的 EtOAc 萃取。有机层用盐水洗涤, 用硫酸钠干燥, 过滤并真空浓缩。剩余物吸附在硅胶上并经过氧化硅垫且用 50% EtOAc-己烷洗脱。将得自所述垫的不完全纯化的物质用甲醇研磨, 通过过滤收集, 并干燥, 得到 2.8 g (99.7%) 的 5-溴-1-(4-氟苯基)-1*H*-吲唑。MS  $m/z$  279.11 ( $MH^+$ )。

向 2.67 g (9.20 mmol) 的 5-溴-1-(4-氟苯基)-1*H*-吲唑于 10 mL 无水 THF 中的冷冻(-78°C)溶液中加入 7.36 mL (18.40 mmol) 2.5 M 的 *n*-丁基锂的己烷溶液, 接着一次性加入 1.00 g (4.69 mmol) 的 2,2,2-三氟-1-(1*H*-吲唑-3-基)乙酮于 5 mL THF 中的溶液。然后将反应在-78°C 搅拌 30 分钟, 并用 5 mL 水终止。将该混合物升温至室温, 并用乙酸乙酯萃取。合并的有机层用盐水洗涤, 用硫酸钠干燥并真空浓缩。剩余物通过快速色谱进行纯化(20%-40%乙酸乙酯的己烷溶液)。合并主要级分并浓缩, 得到 978 mg 的 2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟

苯基)-1*H*-吡唑-5-基]-1-(1*H*-吡唑-3-基)乙醇。MS  $m/z$  426.39 ( $MH^+$ )。

向 100 mg (0.23 mmol) 的 2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡唑-5-基]-1-(1*H*-吡唑-3-基)乙醇于 THF 中的室温溶液中加入 20.0 mg (0.50 mmol) 60% 的 NaH/矿物油。在氢气释放停止后，加入 14.5 mg (0.25 mmol) 的 (*R*)-(+)-1,2-环氧丙烷((*R*)-(+)-propylene oxide)。然后将反应物在 60°C 加热 5 小时。接着将反应冷却至室温，用水稀释并用乙醚萃取。合并的有机层用盐水洗涤，用硫酸钠干燥，过滤，并真空浓缩。粗剩余物通过快速色谱进行纯化(20-40% 乙酸乙酯的己烷溶液)。合并主要级分并浓缩，得到 53 mg (46.6%) 的标题化合物。MS  $m/z$  484.47 ( $MH^+$ )。

下面的其它化合物按类似于实施例 27 中所述的方法制备：

(*S*)-1-(3-{2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡唑-5-基]-1-羟基乙基}吡唑-1-基)丙烷-2-醇；

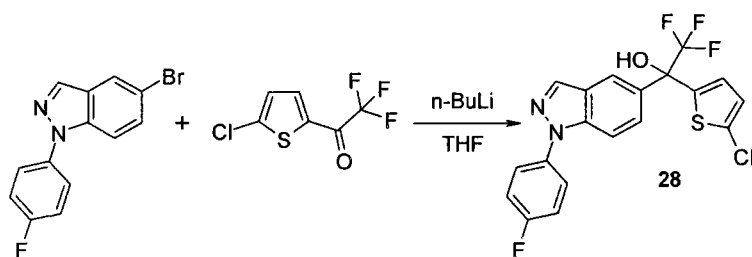
2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡唑-5-基]-1-[1-(四氢呋喃-2-基甲基)-1*H*-吡唑-3-基]乙醇；

2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡唑-5-基]-1-[1-(2-吗啉-4-基乙基)-1*H*-吡唑-3-基]乙醇；

1-(1-苯磺酰基-1*H*-吡唑-3-基)-2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡唑-5-基]乙醇；及

2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡唑-5-基]-1-[1-(丙烷-2-磺酰基)-1*H*-吡唑-3-基]乙醇。

实施例 28: 1-(5-氯噻吩-2-基)-2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡唑-5-基]乙醇



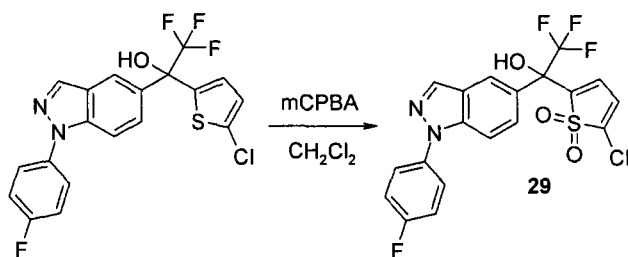
向搅拌的 1.5 g (5.0 mmol) 的 5-溴-1-(4-氟苯基)-1*H*-吡唑于 THF 中的冷冻

(-78°C)溶液中滴加 2.0 mL (5.0 mmol)的 *n*-丁基锂,接着一次性加入 1.0 g (4.6 mmol)的 2-氯-5-三氟乙酰基噻吩。30 分钟之后,将该混合物用 10 mL 水稀释,升温至室温,并用乙酸乙酯萃取。合并的有机层用盐水洗涤,用硫酸钠干燥,并真空浓缩。剩余物通过快速色谱进行纯化,采用乙酸乙酯-己烷(梯度 10-30%),得到 300 mg (15.5%)的标题化合物。MS  $m/z$  427.82 ( $MH^+$ )。

下面的其它化合物按类似于实施例 28 中所述的方法制备:

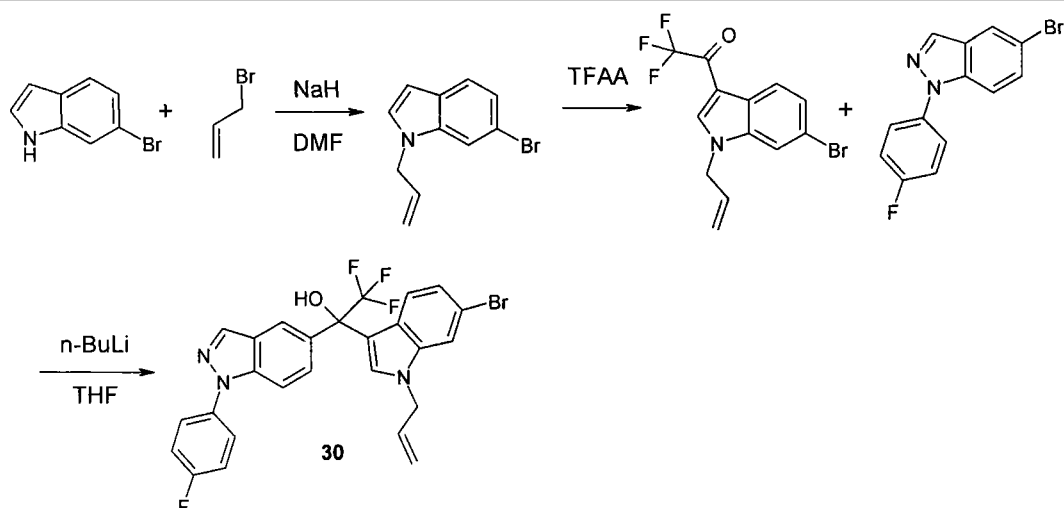
2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡唑-5-基]-1-(5-甲基噻吩-2-基)乙醇; 及  
1-(5-1,3-二氧杂环戊烷-2-基噻吩-2-基)-2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡唑-5-基]乙醇。

实施例 29: 1-(5-氯-1,1-二氧化-1*H*-1λ<sup>6</sup>-噻吩-2-基)-2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡唑-5-基]乙醇



向 100 mg (0.2 mmol)的 1-(5-氯噻吩-2-基)-2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡唑-5-基]乙醇于 5 mL 的二氯甲烷的室温溶液中加入 100 mg (0.5 mmol)的 *m*-氯过苯甲酸。3 小时之后,将反应物用 5 mL 的水稀释,并用二氯甲烷萃取。合并的有机层用盐水洗涤,用硫酸钠干燥,并真空浓缩。剩余物通过快速色谱进行纯化,采用乙酸乙酯的己烷溶液(10-30%梯度),得到 14 mg (13%)的标题化合物。MS  $m/z$  459.82 ( $MH^+$ )。

实施例 30: 1-(1-烯丙基-6-溴-1*H*-吡唑-3-基)-2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡唑-5-基]乙醇



向 10.0 g (51.0 mmol) 的 6-溴吲哚于 DMF 中的室温溶液中加入 1.4 g (58.0 mmol) 的 60%NaH/矿物油。一旦氢气释放停止，加入烯丙基溴。2 小时之后，将反应用水终止，并用乙酸乙酯萃取。合并的有机层用盐水洗涤，用硫酸钠干燥，并真空浓缩，得到 11.8 g (98%) 的 1-烯丙基-6-溴-1*H*-吲哚。MS  $m/z$  237.11 ( $MH^+$ )。

向 11.8 g (0.05 mol) 的 1-烯丙基-6-溴-1*H*-吲哚于 THF 中的室温溶液中加入 10 g 的三氟乙酸酐。4 小时之后，将反应物稀释，并通过过滤收集所得固体，得到 16.6 g (100%) 的 [1-(1-烯丙基-6-溴-1*H*-吲哚-3-基)-2,2,2-三氟乙酮。MS  $m/z$  333.11 ( $MH^+$ )。

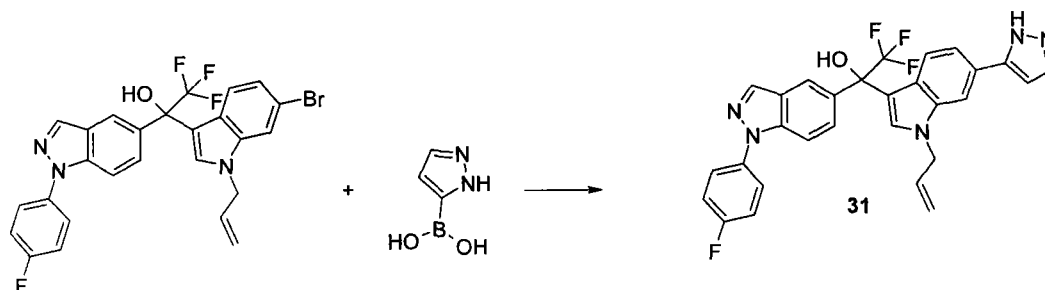
向 0.9 g (3.1 mmol) 的 1-烯丙基-6-溴-1*H*-吲哚于无水 THF 中的冷冻 (-78°C) 溶液中，一次性加入 1.3 mL (3.2 mmol) 的 2.5 M *n*-丁基锂溶液，接着一次性加入 1.0 g (3.0 mmol) 的 1-(1-烯丙基-6-溴-1*H*-吲哚-3-基)-2,2,2-三氟乙酮于 5 mL THF 中的冷冻 (-78°C) 溶液。30 分钟之后，将该混合物用 5 mL 的水终止，升温至室温，用盐水稀释，并用乙酸乙酯萃取。合并的有机层用硫酸钠干燥，过滤，并真空浓缩。剩余物通过快速色谱进行纯化，采用乙酸乙酯-己烷(0-30%梯度)，得到 0.5 g (32%) 的标题化合物。MS  $m/z$  545.34 ( $MH^+$ )。

下面的其它化合物按类似于实施例 30 中所述的方法制备：

1-(6-溴-1-丁-3-烯基-1*H*-吲哚-3-基)-2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吲唑-5-基]乙醇；及

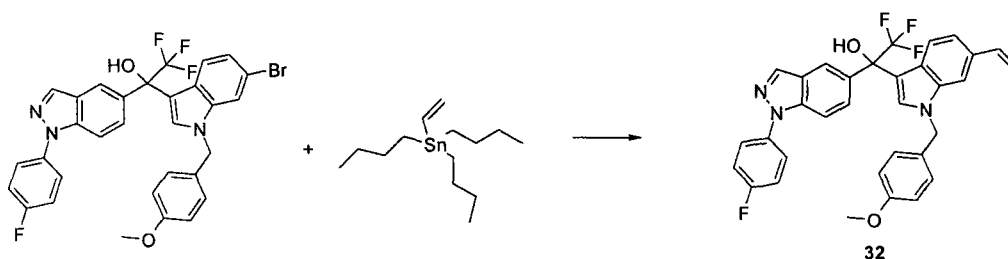
1-(1-丁-3-烯基-1*H*-吲哚-3-基)-2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吲唑-5-基]乙醇。

实施例 31: 1-[1-(1-烯丙基-6-(2*H*-吡唑-3-基)-1*H*-吲哚-3-基)-2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吲唑-5-基]乙醇



在 10 mL 的微波试管中加入 100.0 mg (0.18 mmol) 的 1-(1-烯丙基-6-溴-1*H*-吲哚-3-基)-2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吲唑-5-基]乙醇, 40.3 mg (0.36 mmol) 的 1*H*-吡唑-5-硼酸, 57.0 mg (0.53 mmol) 的碳酸钠, 23.1 mg (0.02 mmol) 的四(三苯基膦)钯, 及 4 mL 的 DMF, 并将其在微波中于 120°C 搅拌 2.5 小时。然后将该混合物冷却至室温, 用饱和氯化铵水溶液终止, 并用乙酸乙酯萃取。合并的有机层用盐水洗涤, 用硫酸钠干燥, 过滤, 并真空浓缩。剩余物通过快速色谱进行纯化, 采用乙酸乙酯-己烷(30-80%梯度)。合并主级分并真空浓缩, 得到 35.0 mg (36%) 的标题化合物。MS  $m/z$  532.5 ( $MH^+$ )。

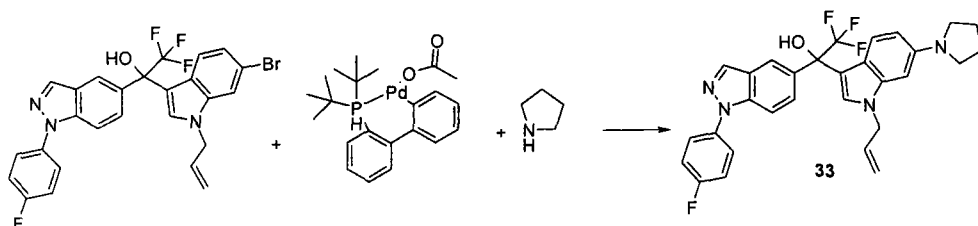
实施例 32: 2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吲唑-5-基]-1-[1-(4-甲氧基苄基)-6-乙烯基-1*H*-吲哚-3-基]乙醇



向 0.25 g (0.4 mmol) 的 1-[6-溴-1-(4-甲氧基苄基)-1*H*-吲哚-3-基]-2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吲唑-5-基]乙醇于甲苯中的室温溶液中加入 0.13 g (0.4 mmol) 的三正丁基(乙烯基)锡。15 分钟之后, 加入 3.0 mg 的二氯二(三苯基膦)Pd(II), 并将反应物升温至 100°C 且搅拌过夜。然后将该混合物冷却至室温, 通过 CELITE® 助滤剂垫过滤, 并真空浓缩。剩余物通过快速色谱进行纯

化,采用乙酸乙酯-己烷(5-20%梯度),得到 0.1 g (44%)的标题化合物。MS  $m/z$  572.6 ( $MH^+$ )。

实施例 33: 1-(1-烯丙基-6-吡咯烷-1-基-1*H*-吡啶-3-基)-2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡唑-5-基]乙醇

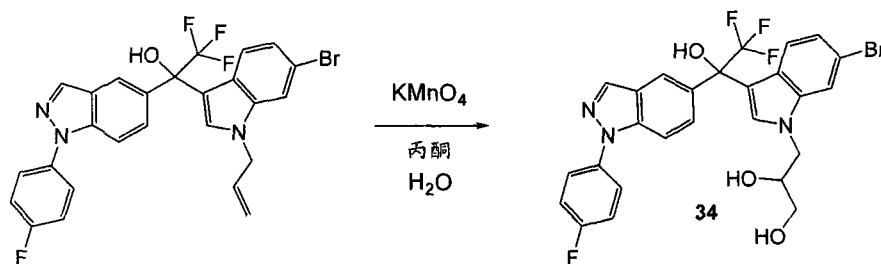


将 0.1 g (0.18 mmol)的 1-(1-烯丙基-6-溴-1*H*-吡啶-3-基)-2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡唑-5-基]乙醇, 28.0 mg (0.4 mmol)的吡咯烷, 5.0 mg 的 Pd 催化剂(根据 *Org. Lett.* **2003** *14* 2413-2415 中所述方法制备), 及 35.0 mg (0.36 mmol)的叔丁醇钠在 10 mL 的二氧杂环己烷中的混合物于 90°C 进行加热。2 小时之后, 将该混合物冷却至室温, 通过 CELITE<sup>®</sup>助滤剂进行过滤, 用水稀释, 并用乙酸乙酯萃取。合并的有机层用盐水洗涤, 用硫酸钠干燥, 过滤并真空浓缩。剩余物通过快速色谱进行纯化, 采用乙酸乙酯的己烷溶液(30-80% 梯度)。合并主级分并真空浓缩, 得到 21.0 mg (21.4%)的标题化合物。MS  $m/z$  534.5 ( $MH^+$ )。

下面的其它化合物按类似于实施例 33 中所述的方法制备: 2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡唑-5-基]-1-[1-(4-甲氧基苄基)-6-吡咯烷-1-基-1*H*-吡啶-3-基]乙醇。

实施例 34: 3-(6-溴-3-{2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡唑-5-基]-1-羟基乙基}吡啶-1-基)丙烷-1,2-二醇





向 0.3 g (0.5 mmol) 的 1-(1-烯丙基-6-溴-1*H*-吲哚-3-基)-2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吲唑-5-基]乙醇于丙酮-H<sub>2</sub>O(3:1) 中的冷冻(0°C)溶液中, 滴加 93.2 mg (0.6 mmol) 于 5 mL 3:1 的丙酮-H<sub>2</sub>O 混合物中的 KMnO<sub>4</sub>。2 小时之后, 将反应过滤, 并在真空中浓缩溶剂。剩余物用水稀释, 并用乙酸乙酯萃取。合并的有机层用硫酸钠干燥, 过滤并在真空中浓缩溶剂。剩余物通过 HPLC (用 TFA 缓冲的 5-100%CH<sub>3</sub>CN-水) 进行纯化。在真空中浓缩得自色谱柱的物质以除去乙腈。将水层调节为碱性, 并用乙酸乙酯萃取。合并的有机层用硫酸钠干燥并真空浓缩, 得到 60 mg (23%) 的标题化合物。MS *m/z* 579.35(MH<sup>+</sup>)。

下面的其它化合物按类似于实施例 34 中所述的方法制备:

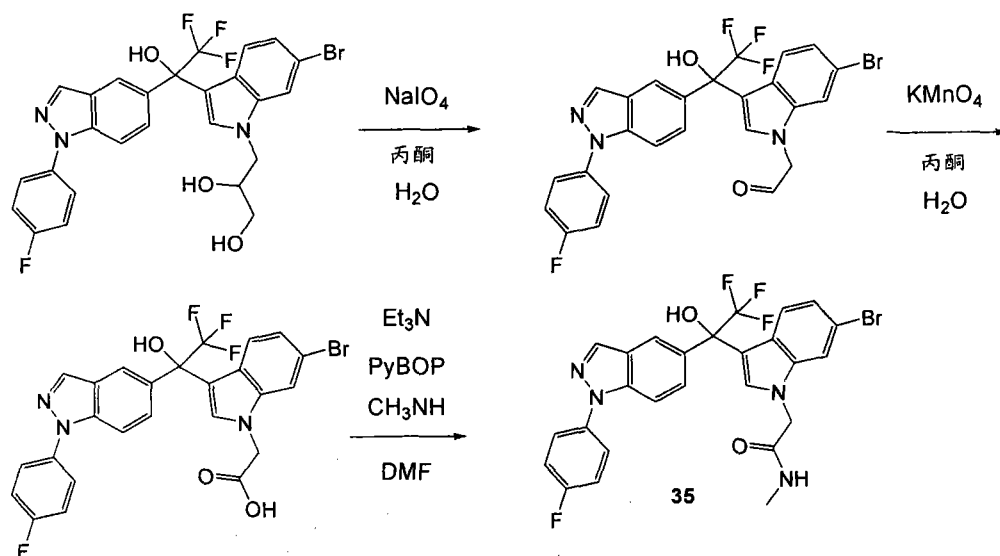
3-(6-吡咯烷-1-基-3-{2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吲唑-5-基]-1-羟基乙基}吲哚-1-基)丙烷-1,2-二醇;

3-(6-(2*H*-吡唑-3-基)-3-{2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吲唑-5-基]-1-羟基乙基}吲哚-1-基)丙烷-1,2-二醇;

3-(6-溴-3-{2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吲唑-5-基]-1-羟基乙基}吲哚-1-基)丙烷-1,2-二醇; 及

4-(3-{2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吲唑-5-基]-1-羟基乙基}吲哚-1-基)-丁烷-1,2-二醇。

实施例 35: 2-(6-溴-3-{2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吲唑-5-基]-1-羟基乙基}吲哚-1-基)-*N*-甲基乙酰胺



向 75 mg (0.13 mmol) 的 3-(6-溴-3-{2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-咪唑-5-基]-1-羟基乙基}咪唑-1-基)丙烷-1,2-二醇于丙酮-H<sub>2</sub>O(3:1) 中的室温溶液中加入 34.2 mg (0.16 mmol) 的高碘酸钠。2 小时之后, 将该混合物真空浓缩。将剩余物碱化, 并用乙酸乙酯萃取。合并的有机层用盐水洗涤, 用硫酸钠干燥, 过滤, 并真空浓缩, 得到 60 mg (71%) 的 (6-溴-3-{2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-咪唑-5-基]-1-羟基乙基}咪唑-1-基)乙醛。MS *m/z* 547.31 (MH<sup>+</sup>)。

向 60.0 mg (0.11 mmol) 的 6-溴-3-{2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-咪唑-5-基]-1-羟基乙基}咪唑-1-基)乙醛于丙酮-H<sub>2</sub>O (3:1) 中的室温溶液中加入 37.9 mg (0.24 mmol) 的 KMnO<sub>4</sub>。2 小时之后, 过滤该混合物, 用乙酸乙酯洗涤固体, 并真空浓缩。剩余物用水、饱和氯化铵水溶液稀释, 并用乙酸乙酯萃取。合并的有机层用硫酸钠干燥, 过滤并真空浓缩, 得到 61.0 mg (96%) 的 (6-溴-3-{2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-咪唑-5-基]-1-羟基乙基}咪唑-1-基)乙酸。MS *m/z* 563.31 (MH<sup>+</sup>)。

向 135 mg (0.24 mmol) 的 (6-溴-3-{2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-咪唑-5-基]-1-羟基乙基}咪唑-1-基)乙酸于 1 mL 的 DMF 中的室温溶液中, 加入 121 mg (1.2 mmol) 的三乙胺, 接着加入 210 mg (0.40 mmol) 的苯并三唑-1-基氧基三(吡咯烷子基)磷六氟磷酸盐(PyBOP)。5 分钟之后, 加入 162 mg (2.4 mmol) 的甲胺。将该混合物搅拌过夜, 过滤, 并通过 HPLC 进行纯化, 采用以 0.1% TFA 缓冲的 CH<sub>3</sub>CN-水(5-90%梯度)。浓缩得自色谱柱的物质以除去 CH<sub>3</sub>CN。所得含水部分用乙酸乙酯萃取。合并的有机物用硫酸钠干燥, 过滤, 并真空浓缩, 得到 20.0 mg (15%) 的标题化合物。LCMS [M+H] = 576.35。

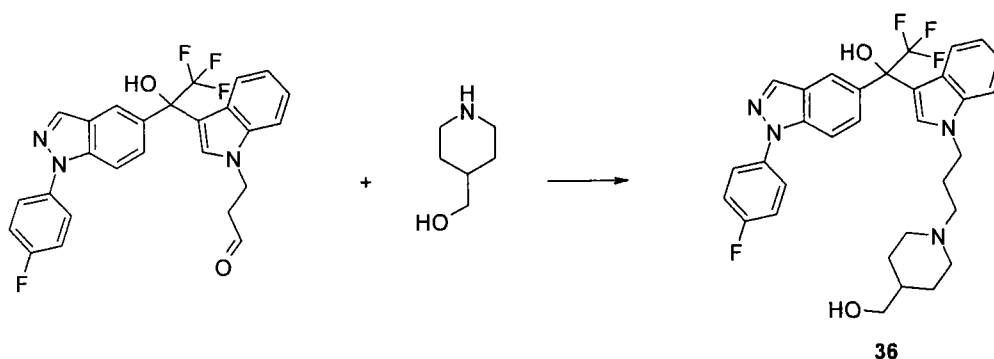
下面的其它化合物按类似于实施例 35 中所述的方法制备:

(3-{2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡唑-5-基]-1-羟基乙基}吡啶-1-基)乙酸;

3-(3-{2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡唑-5-基]-1-羟基乙基}吡啶-1-基)丙酰胺; 及

*N*-甲基-3-(3-{2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡唑-5-基]-1-羟基乙基}吡啶-1-基)丙酰胺。

实施例 36: 2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡唑-5-基]-1-{1-[3-(4-羟基甲基哌啶-1-基)丙基]-1*H*-吡啶-3-基}乙醇



向 100 mg (0.21 mmol) 的 3-(3-{2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡唑-5-基]-1-羟基乙基}吡啶-1-基)丙醛(根据实施例 34 和 35 中所述方法制备)于二氯乙烷中的冷冻(0°C)溶液中, 加入 160 mg (2.6 mmol) 的乙酸和 300 mg (2.6 mmol) 的 4-哌啶甲醇。将该溶液升温至室温, 搅拌 30 分钟, 并加入 0.1 g (0.5 mmol) 的三乙酰氧基硼氢化钠。将该溶液在室温搅拌过夜。将反应用水稀释并用乙酸乙酯萃取, 分出水层, 合并有机层并用饱和碳酸氢钠、盐水洗涤, 用硫酸钠干燥, 过滤, 并真空浓缩。剩余物通过制备性 HPLC 纯化, 得到 42 mg (34.8%) 的标题化合物。MS  $m/z$  581.6 ( $MH^+$ )。

下面的其它化合物按类似于实施例 36 中所述的方法制备:

1-{1-[3-((*S*)-3-二甲基氨基吡咯烷-1-基)丙基]-1*H*-吡啶-3-基}-2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡唑-5-基]乙醇;

1-{1-[3-((*R*)-3-二甲基氨基吡咯烷-1-基)丙基]-1*H*-吡啶-3-基}-2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡唑-5-基]乙醇;

2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡唑-5-基]-1-[1-(3-吡咯烷-1-基丙基)-1*H*-吡啶-3-基]乙醇;

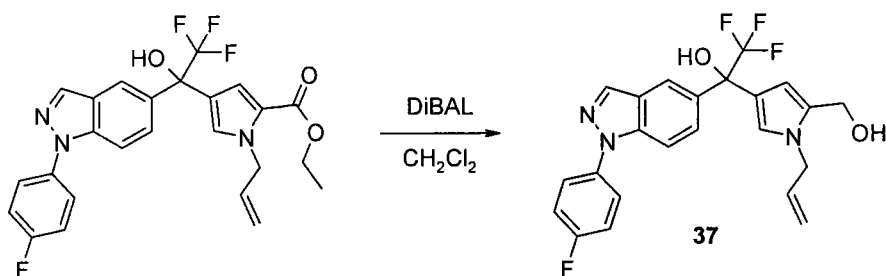
2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡唑-5-基]-1-{1-[3-(4-甲基哌嗪-1-基)丙基]-1*H*-吡啶-3-基}乙醇;

2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡唑-5-基]-1-[1-(3-甲基氨基丙基)-1*H*-吡啶-3-基]乙醇;

2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡唑-5-基]-1-[1-(3-吗啉-4-基丙基)-1*H*-吡啶-3-基]乙醇; 及

1-[1-(3-二甲基氨基丙基)-1*H*-吡啶-3-基]-2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡唑-5-基]乙醇。

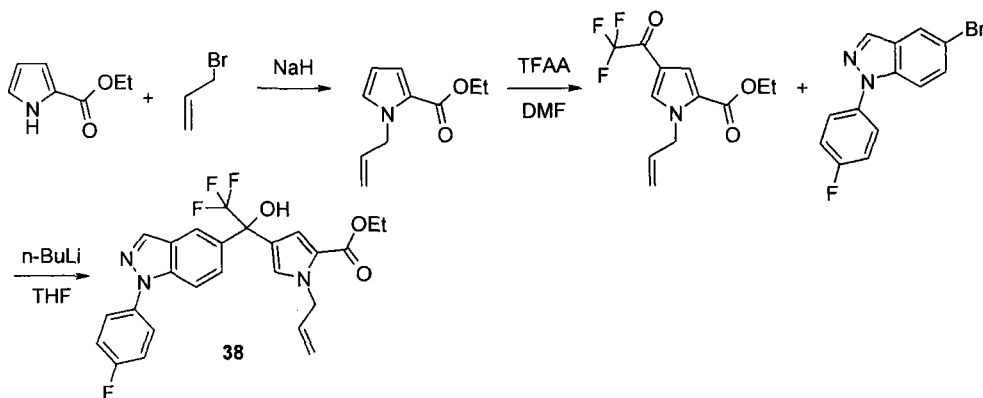
实施例 37: 1-(1-烯丙基-5-羟基甲基-1*H*-吡咯-3-基)-2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡唑-5-基]乙醇



向 250 mg (0.51 mmol) 1-烯丙基-4-{2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡唑-5-基]-1-羟基乙基}-1*H*-吡咯-2-羧酸乙基酯于无水二氯甲烷中的冷冻(0°C)溶液中加入 1.5 mL (1.5 mmol) 的 1 M 二异丁基氢化铝(DIBAL)/二氯甲烷溶液。将反应升温至回流并搅拌过夜。将反应冷却至室温, 倒入 100 mL 的 1N HCl 水溶液中, 然后用饱和碳酸氢钠水溶液调节为碱性, 并用乙酸乙酯萃取。合并的有机层用盐水洗涤, 用硫酸钠干燥, 并真空浓缩。剩余物通过 HPLC 进行纯化, 采用 0.1% TFA 缓冲的 CH<sub>3</sub>CN-H<sub>2</sub>O(5-90%梯度)。在真空中浓缩色谱柱的级分以除去 CH<sub>3</sub>CN, 接着用乙酸乙酯萃取所得到的水层。合并的有机层用盐水洗涤, 用硫酸钠干燥。在真空中浓缩溶剂, 得到 8.0 mg (4%) 的标题

化合物。MS  $m/z$  446.41 ( $MH^+$ )。

实施例 38: 1-烯丙基-4-{2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡唑-5-基]-1-羟基乙基}-1*H*-吡咯-2-羧酸乙基酯



向 2-吡咯羧酸乙基酯(10.0 g, 71.9 mmol)于 100 mL 的 DMF 中的冷冻 ( $0^{\circ}C$ )溶液中分批加入 NaH (60%于矿物油中, 4.3 g, 107.8 mmol)。一旦氢气释放停止, 加入烯丙基溴(7.3 ml, 121.0 mmol), 并将反应物升温至室温。2 小时之后, 将该混合物倒入 400 mL 的水中并用  $Et_2O$  萃取。将合并的有机层干燥, 过滤, 并真空浓缩。剩余物通过快速色谱(0-10% $EtOAc$ -己烷)进行纯化。合并主级分并真空浓缩, 得到 12.5 g (97%)的 1-烯丙基-1*H*-吡咯-2-羧酸乙基酯, 其为黄色油状物。

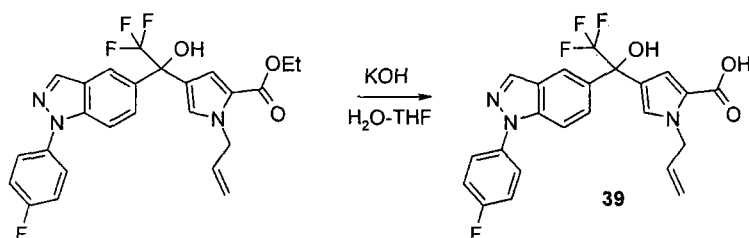
利用上述方法, 以定量产率由 2-氟基吡咯制备 1-烯丙基-1*H*-吡咯-2-甲腈。

在装有 1-烯丙基-1*H*-吡咯-2-羧酸乙基酯(2.0 g, 11.2 mmol)和 10 mL DMF 的 50 mL 烧瓶中加入三氟乙酸酐(2.3 mL, 16.7 mmol)。将该混合物在  $70^{\circ}C$  加热。48 小时之后, 将反应倒在 300 mL 水中并用乙醚萃取。将合并的有机物干燥, 过滤, 并蒸发。剩余物通过快速色谱(10%  $EtOAc$ /己烷)进行纯化, 得到 1.74g (57%)所需的 1-烯丙基-4-(2,2,2-三氟乙酰基)-1*H*-吡咯-2-羧酸乙基酯, 其为黄色油状物, 其无需进一步纯化即可使用。

向 5-溴-1-(4-氟苯基)-1*H*-吡唑(2.0 g, 6.8 mmol, 1.2 当量)于 20 mL THF 中的冷冻( $-78^{\circ}C$ )溶液中加入  $n-BuLi$  (2.5 mL, 6.2 mmol, 1.1 当量), 接着一次性加入 1-烯丙基-4-(2,2,2-三氟乙酰基)-1*H*-吡咯-2-羧酸乙基酯(1.6 g, 5.7

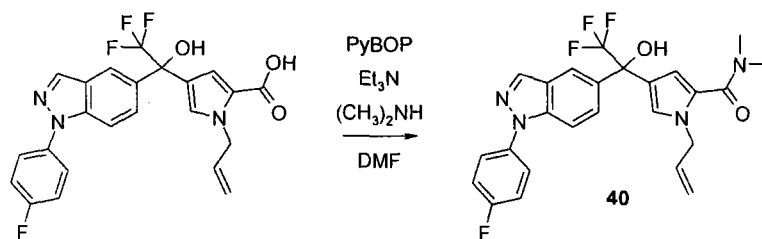
mmol, 1.0 当量)于 3 mL THF 中的冷冻(-78°C)溶液。30 分钟之后, 将该混合物用水终止, 升温至室温, 用盐水稀释, 并用 EtOAc 萃取。将合并的有机物干燥, 过滤, 并真空浓缩。剩余物通过快速色谱(5-30% EtOAc-己烷)进行纯化, 得到 890 mg (32%)的标题化合物, 其为浅橙色固体。MS  $m/z$  488.30 ( $MH^+$ )。

实施例 39: 1-烯丙基-4-{2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1H-吡唑-5-基]-1-羟基乙基}-1H-吡咯-2-羧酸



将 1-烯丙基-4-{2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1H-吡唑-5-基]-1-羟基乙基}-1H-吡咯-2-羧酸乙基酯(728 mg, 1.5 mmol)于 5 mL EtOH 和 30 mL 3 M NaOH 中的混合物在室温搅拌。18 小时之后, 将该混合物用饱和氯化铵水溶液中和, 用水稀释, 并用 EtOAc 萃取。将合并的有机层干燥, 过滤, 并真空浓缩, 得到 660 mg (96%)的标题化合物, 其为浅褐色固体。MS  $m/z$  460.25 ( $MH^+$ )。

实施例 40: 1-烯丙基-4-{2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1H-吡唑-5-基]-1-羟基乙基}-1H-吡咯-2-羧酸二甲基酰胺



向 1-烯丙基-4-{2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1H-吡唑-5-基]-1-羟基乙基}-1H-吡咯-2-羧酸(400 mg, 0.87 mmol, 1 当量)于 10 ml DMF 中的溶液中

加入 0.22 mL 的三乙胺(1.7 mmol, 2 当量)和 PyBOP (500 mg, 0.96 mmol, 1.1 当量), 接着加入二甲基胺(2 M 的 THF 溶液, 1.3 mL, 2.6 mmol, 3 当量)。18 小时之后, 将该混合物用 50 mL 盐水和 50 mL 水稀释, 并用乙醚萃取。将合并的有机层干燥, 过滤, 并真空浓缩。剩余物通过快速色谱进行纯化, 采用 EtOAc-己烷(10-60%梯度), 得到 354 mg (84%)的标题化合物, 其为白色固体。MS  $m/z$  487.29 ( $MH^+$ )。

下面的其它化合物按类似于实施例 40 中所述的方法制备:

1-烯丙基-4-{2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡唑-5-基]-1-羟基乙基}-1*H*-吡咯-2-基)吗啉-4-基-甲酮[MS  $m/z$  529.04 ( $MH^+$ )];

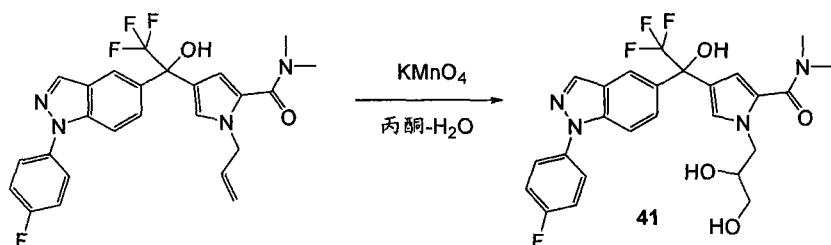
1-烯丙基-4-{2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡唑-5-基]-1-羟基乙基}-1*H*-吡咯-2-羧酸酰胺[(MS  $m/z$  459.42 ( $MH^+$ )];

1-烯丙基-4-{2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡唑-5-基]-1-羟基乙基}-1*H*-吡咯-2-羧酸(氰基甲基)酰胺[MS  $m/z$  498.28 ( $MH^+$ )];

1-烯丙基-4-{2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡唑-5-基]-1-羟基乙基}-1*H*-吡咯-2-羧酸(氨基甲酰基甲基)酰胺[MS  $m/z$  516.18 ( $MH^+$ )]; 及

1-烯丙基-4-{2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡唑-5-基]-1-羟基乙基}-1*H*-吡咯-2-羧酸甲基酰胺[MS  $m/z$  473.42 ( $MH^+$ )].

实施例 41: 1-(2,3-二羟基丙基)-4-{2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡唑-5-基]-1-羟基乙基}-1*H*-吡咯-2-羧酸二甲基酰胺



向 1-烯丙基-4-{2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡唑-5-基]-1-羟基乙基}-1*H*-吡咯-2-羧酸二甲基酰胺(352 mg, 0.72 mmol, 1 当量)于 9 mL 丙酮和 3 mL 水中的冷冻(0°C)溶液中, 加入  $KMnO_4$  于 3 mL 丙酮和 1 mL 水中的溶液。撤去冰浴并使反应升温至室温。2 小时之后, 将该混合物通过 CELITE®

助滤剂过滤，滤饼用丙酮洗涤。除去挥发物，剩余物用 EtOAc 萃取。将合并的有机物干燥，过滤，并真空浓缩。剩余物通过快速色谱(2-10% 甲醇/二氯甲烷)进行纯化，得到 217 mg (57%)的标题化合物，其为白色固体。MS  $m/z$  521.39 ( $MH^+$ )。

下面的其它化合物按类似于实施例 41 中所述的方法制备：

(1-(2,3-二羟基丙基)-4-{2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡唑-5-基]-1-羟基乙基}-1*H*-吡咯-2-基)吗啉-4-基-甲酮[MS  $m/z$  563.36 ( $MH^+$ )];

5-(2,3-二羟基丙基)-7-{2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡唑-5-基]-1-羟基乙基}-3,5-二氢吡咯并[3,2-*d*]嘧啶-4-酮(53%) [MS  $m/z$  518.38 ( $MH^+$ )];

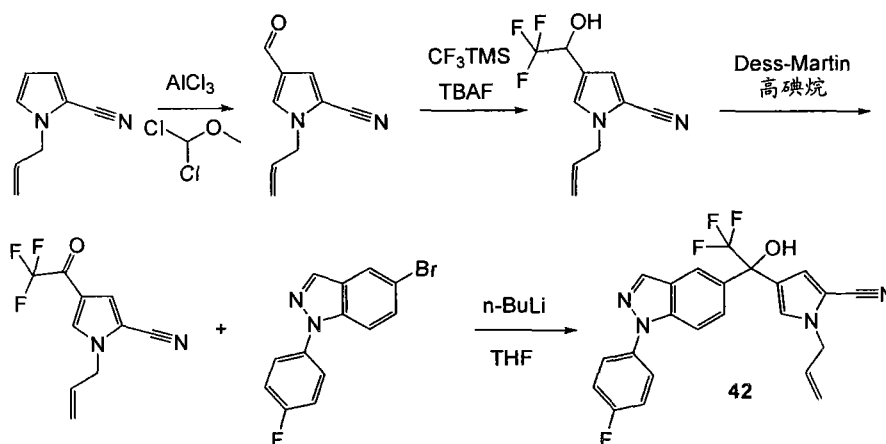
1-(2,3-二羟基丙基)-4-{2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡唑-5-基]-1-羟基乙基}-1*H*-吡咯-2-甲腈[MS  $m/z$  475.24 ( $MH^+$ )];

4-{2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡唑-5-基]-1-羟基乙基}-1*H*-吡咯-2-甲腈[MS  $m/z$  410.17 ( $MH^+$ )];

1-(2,3-二羟基丙基)-4-{2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡唑-5-基]-1-羟基乙基}-1*H*-吡咯-2-羧酸乙基酯[MS  $m/z$  522.19 ( $MH^+$ )]; 及

3-羟基甲基-7-{2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡唑-5-基]-1-羟基乙基}-3,4-二氢吡咯并[2,1-*c*][1,4]噁嗪-1-酮[MS  $m/z$  476.16 ( $MH^+$ )].

实施例 42: 1-烯丙基-4-{2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡唑-5-基]-1-羟基乙基}-1*H*-吡咯-2-甲腈



向装有  $AlCl_3$  (3.3 g, 25 mmol, 2.5 当量)和 35 mL 无水二氯甲烷的 100 mL 烧瓶中加入 2 mL 的硝基甲烷。将该混合物冷却至  $0^\circ C$ ，加入 1-烯丙基-1*H*-



吡咯-2-甲腈(1.3 g, 10 mmol, 1 当量)于 5 mL 二氯甲烷中的溶液,接着滴加二氯甲基甲基醚于 10 mL 的二氯甲烷中的溶液。30 分钟之后,将反应升温至室温,搅拌 1.5 小时,倒在 100 mL 的冰水上,并分出有机层。该有机层用 30 mL 的 3M HCl、30 mL 的水、18%亚硫酸钠水溶液洗涤,通过 CELITE® 助滤剂过滤,并真空浓缩。剩余物通过快速色谱进行纯化,以 EtOAc-己烷(5-40%梯度)洗脱,得到 1.25 g (78%)的 1-烯丙基-4-甲酰基-1*H*-吡咯-2-甲腈,其为黄色油状物。

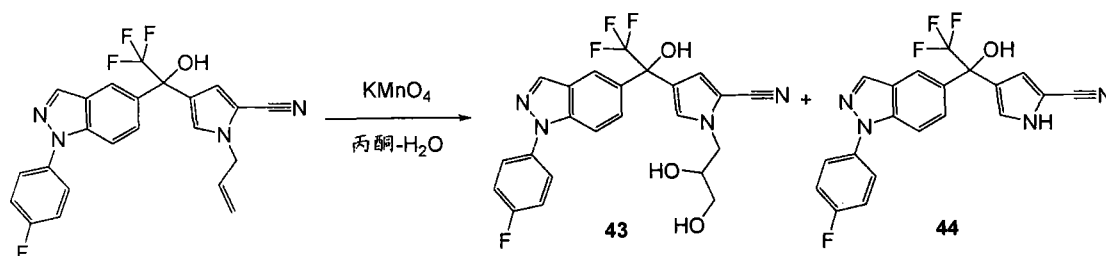
向 1-烯丙基-4-甲酰基-1*H*-吡咯-2-甲腈(1.25 g, 7.8 mmol, 1 当量)于 10 mL 的 THF 中的冷冻(0°C)溶液中滴加 CF<sub>3</sub>TMS (1.5 ml, 9.5 mmol, 1.2 当量),接着缓慢地滴加 TBAF (1M 的 THF 溶液, 9.4 ml, 9.4 mmol, 1.2 当量)。然后撤去冷浴,并将该混合物在室温进行搅拌。2 小时之后,将反应用水终止,并用 EtOAc 萃取。将有机物干燥,过滤,并真空浓缩。剩余物通过快速色谱进行纯化,用 EtOAc-己烷(5-40%梯度)洗脱,得到 1-烯丙基-4-(2,2,2-三氟-1-羟基乙基)-1*H*-吡咯-2-甲腈,其无需进一步纯化即可使用。

向 1-烯丙基-4-(2,2,2-三氟-1-羟基乙基)-1*H*-吡咯-2-甲腈(1.6 g, 7 mmol, 1 当量)于 50 mL 二氯甲烷中的室温溶液中加入 Dess-Martin 高碘烷(periodinane) (3.6 g, 8.3 mmol, 1.2 equiv)。3 小时之后,将反应物用二氯甲烷稀释,并用饱和的 NaHCO<sub>3</sub> 调节为碱性。分离有机层,并用二氯甲烷萃取水相。将合并的有机层干燥,过滤,并真空浓缩。剩余物通过快速色谱进行纯化,采用 EtOAc-己烷(0-15%梯度),得到 1-烯丙基-4-(2,2,2-三氟-乙酰基)-1*H*-吡咯-2-甲腈,其无需进一步纯化即可使用。

向 5-溴-1-(4-氟苯基)-1*H*-吡唑(1.3 g, 4.3 mmol, 1.1 当量)于 20 mL THF 中的冷冻(-78°C)溶液中加入 *n*-BuLi (2.5 M 的己烷溶液, 1.7 ml, 4.3 mmol, 1.1 当量),接着加入 1-烯丙基-4-(2,2,2-三氟乙酰基)-1*H*-吡咯-2-甲腈(0.9 g, 3.9 mmol, 1 当量)于 3 mL THF 中的冷冻(-78°C)溶液。30 分钟之后,将该混合物升温至 0°C,用水终止,用盐水稀释,并用 EtOAc 萃取。将合并的有机物干燥,过滤,并真空浓缩。剩余物通过快速色谱进行纯化,采用 EtOAc-己烷(5-30%梯度),得到 1.15 g (66%)的标题化合物,其为灰白色固体。MS *m/z* 441.26 (MH<sup>+</sup>)。

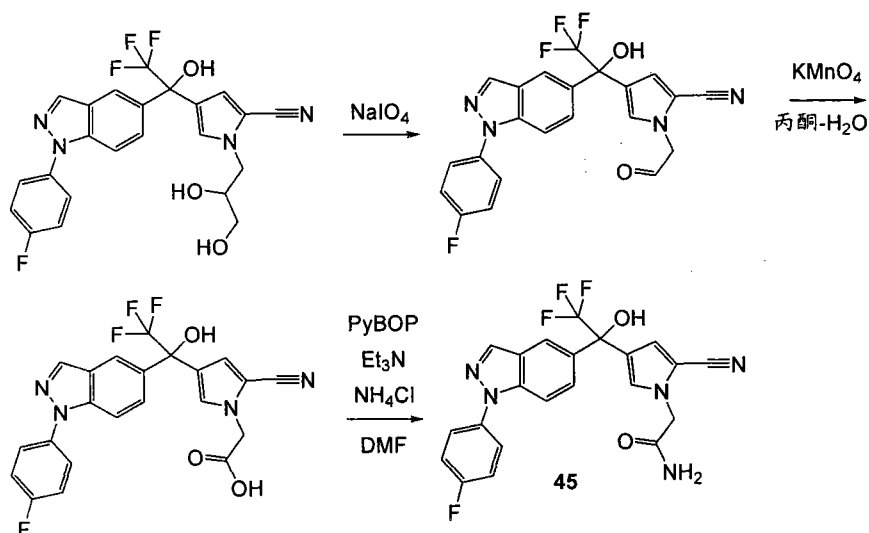
实施例 43: 1-(2,3-二羟基丙基)-4-{2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡唑-5-

基]-1-羟基乙基}-1*H*-吡咯-2-甲腈; 及实施例 44: 4-{2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡唑-5-基]-1-羟基乙基}-1*H*-吡咯-2-甲腈



将 1-烯丙基-4-{2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡唑-5-基]-1-羟基乙基}-1*H*-吡咯-2-甲腈根据实施例 34 中所述方法氧化, 在采用快速色谱(15-75% EtOAc-己烷)纯化之后, 先得到 1-(2,3-二羟基丙基)-4-{2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡唑-5-基]-1-羟基乙基}-1*H*-吡咯-2-甲腈(45%), MS  $m/z$  475.24 ( $MH^+$ ), 然后得到 4-{2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡唑-5-基]-1-羟基乙基}-1*H*-吡咯-2-甲腈(19%), MS  $m/z$  401.17 ( $MH^+$ )。

实施例 45: 2-(2-氰基-4-{2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡唑-5-基]-1-羟基乙基}吡咯-1-基)乙酰胺



向 242 mg (0.51 mmol) 的 1-(2,3-二羟基丙基)-4-{2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡唑-5-基]-1-羟基乙基}-1*H*-吡咯-2-甲腈于 6 mL 丙酮和 3 mL 水中的溶液中加入 114 mg (0.53 mmol) 的高碘酸钠。搅拌过夜之后, 过滤固体并用

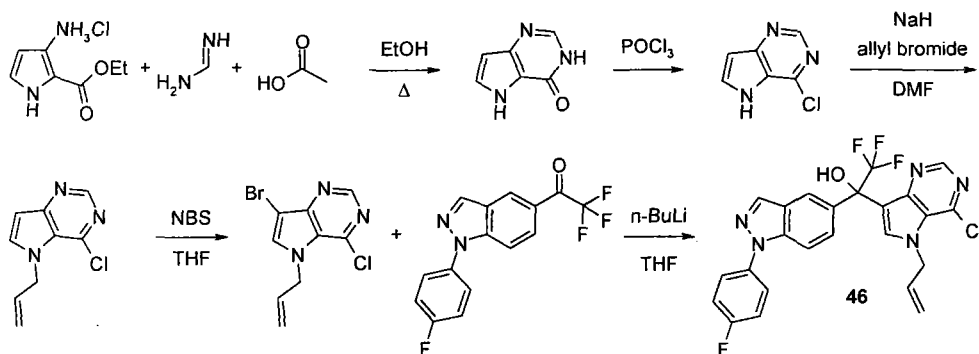
丙酮洗涤。然后在真空中浓缩丙酮，剩余物用盐水稀释，并用 EtOAc 萃取。将合并的有机层干燥，过滤，并真空浓缩，得到 208 mg 的 1-(2-氧代乙基)-4-{2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡唑-5-基]-1-羟基乙基}-1*H*-吡咯-2-甲腈，其无需进一步纯化即可使用。

向 1-(2-氧代乙基)-4-{2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡唑-5-基]-1-羟基乙基}-1*H*-吡咯-2-甲腈(208 mg, 0.47 mmol, 1 当量)于 12 mL 3:1 的丙酮-水中的溶液中加入  $\text{KMnO}_4$  (78 mg, 0.49 mmol, 1.1 当量)。18 小时之后，将该混合物通过 CELITE®助滤剂进行过滤，并用丙酮洗涤滤饼。蒸发滤液，水相用水和 EtOAc 稀释。将该混合物用饱和氯化铵水溶液稀释，并用 EtOAc 萃取。将合并的有机层干燥，过滤，并真空浓缩，得到 197 mg (91%)的(2-氟基-4-{2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡唑-5-基]-1-羟基乙基}吡咯-1-基)乙酸，其无需进一步纯化即可使用。

向(2-氟基-4-{2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡唑-5-基]-1-羟基乙基}吡咯-1-基)乙酸(95 mg, 0.2 mmol, 1 当量)和三乙胺(0.16 mL, 1.2 mmol, 6 当量)于 2 mL DMF 中的溶液中加入氯化铵(67 mg, 1.2 mmol, 6 当量)，接着加入 PyBOP (113 mg, 0.22 mmol, 1.1 当量)。搅拌过夜之后，将反应物过滤到 HPLC 瓶中，并通过反相 HPLC (15-95%  $\text{CH}_3\text{CN}$ /水+0.1% TFA)进行纯化。合并所需的级分并除去  $\text{CH}_3\text{CN}$ 。水相用饱和碳酸氢钠水溶液碱化，并用 EtOAc 萃取。将合并的有机层干燥，过滤，并真空浓缩，得到 50 mg (53%)的标题化合物，其为黄色泡沫状物。MS  $m/z$  458.22 ( $\text{MH}^+$ )。

下面的其它化合物按类似于实施例 45 中所述的方法制备：2-(2-氟基-4-{2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡唑-5-基]-1-羟基乙基}吡咯-1-基)-*N*-甲基乙酰胺，MS  $m/z$  472.37 ( $\text{MH}^+$ )。

实施例 46：1-(5-烯丙基-4-氯-5*H*-吡咯并[3,2-*d*]嘧啶-7-基)-2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡唑-5-基]乙醇



向 3-氨基-1*H*-吡咯-2-羧酸乙基酯盐酸盐(3.4 g, 17.7 mmol, 1 当量)于 40 mL EtOH 中的溶液中加入甲脒乙酸盐(2.8 g, 26.6 mmol), 并将该混合物在 110°C 进行加热。18 小时之后, 将反应冷却至室温, 过滤固体, 用 EtOH 洗涤, 并干燥, 得到 1.92 g (80%) 的 3,5-二氢吡咯并[3,2-*d*]咪啉-4-酮, 其为浅褐色固体。

将 3,5-二氢吡咯并[3,2-*d*]咪啉-4-酮(1.8 g, 13.5 mmol, 1 当量)和 50 mL 的 POCl<sub>3</sub> 的混合物加热回流 2 小时, 冷却至室温, 并真空浓缩。剩余物用 200 mL 水稀释, 用固体碳酸钾调节为碱性, 并用 EtOAc 萃取。将合并的有机层干燥, 过滤, 并真空浓缩, 得到 1.18 g (57%) 的 4-氯-5*H*-吡咯并[3,2-*d*]咪啉, 其为黄色固体, 无需进一步纯化即可使用。

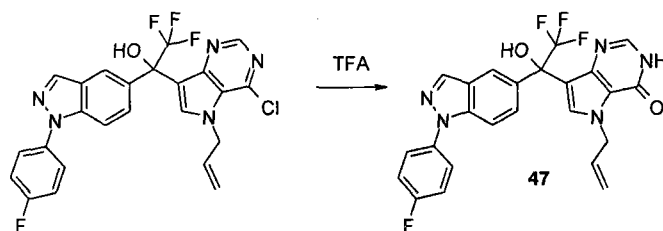
向 4-氯-5*H*-吡咯并[3,2-*d*]咪啉(1.2 g, 7.8 mmol, )和烯丙基溴于 40 mL DMF 中的室温溶液中, 一次性加入 60% 氢化钠(625 mg, 15.6 mmol, 2 当量)。20 分钟之后, 将反应用水终止, 并用 EtOAc 萃取。将合并的有机物干燥, 过滤, 并真空浓缩。剩余物通过快速色谱(20% EtOAc/己烷)进行纯化, 得到 1.3 g (88%) 的 5-烯丙基-4-氯-5*H*-吡咯并[3,2-*d*]咪啉, 其为黄色油状物, 无需进一步纯化即可使用。

向 5-烯丙基-4-氯-5*H*-吡咯并[3,2-*d*]咪啉(960 mg, 5 mmol, 1 当量)于 100 mL THF 中的室温溶液中加入 *N*-溴琥珀酰亚胺(1.1 g, 6 mmol, 1.1 当量)。1 小时之后, 浓缩 THF, 剩余物用水稀释, 并用 EtOAc 萃取。将合并的有机层干燥, 过滤, 并真空浓缩。将固体在水/饱和 NaHCO<sub>3</sub> 水溶液/甲醇中超声波处理并过滤, 得到 1.26 g (93%) 的 5-烯丙基-7-溴-4-氯-5*H*-吡咯并[3,2-*d*]咪啉, 其为灰白色固体, 无需进一步纯化即可使用。

向 5-烯丙基-7-溴-4-氯-5*H*-吡咯并[3,2-*d*]咪啉(570 mg, 2.1 mmol)于 10 mL THF 中的冷冻(-78°C)溶液中, 滴加 *n*-BuLi (2.5 M 的 THF 溶液, 1.5 mL,

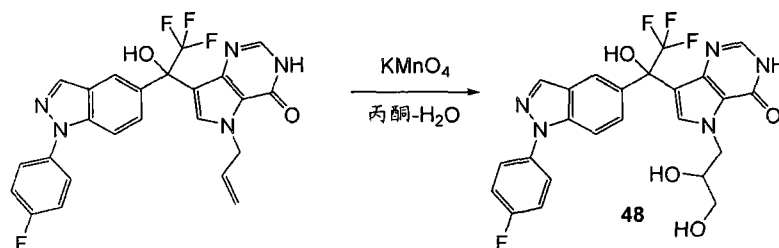
2.5 mmol)。5 分钟之后，一次性加入 2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡唑-5-基]乙醇(708 mg, 2.3 mmol)于 3 mL THF 中的冷冻(-78°C)溶液。15 分钟之后，将该混合物用水稀释，升温至室温，用盐水稀释，并用 EtOAc 萃取。将合并的有机层干燥，过滤，并真空浓缩。剩余物通过快速色谱进行纯化，采用 EtOAc-己烷(15-60%梯度)，得到 245 mg (23%)的标题化合物，其为米色固体。MS  $m/z$  502.23 ( $MH^+$ )。

实施例 47: 5-烯丙基-7-{2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡唑-5-基]-1-羟基乙基}-3,5-二氢吡咯并[3,2-*d*]嘧啶-4-酮



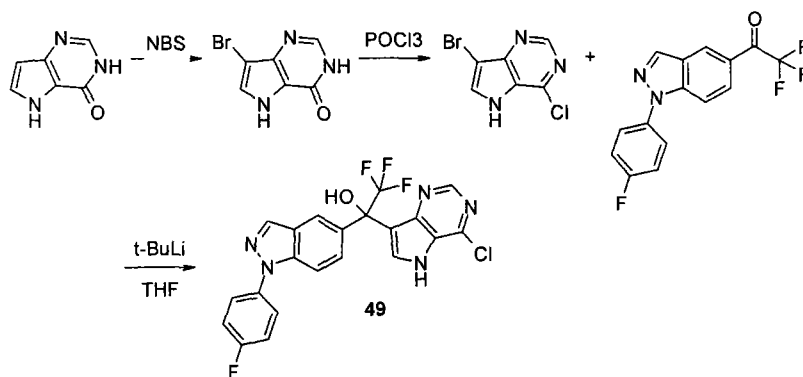
向 1-(5-烯丙基-4-氯-5*H*-吡咯并[3,2-*d*]嘧啶-7-基)-2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡唑-5-基]乙醇(250 mg, 0.5 mmol)于 3 mL 二氧杂环己烷中的溶液中加入 2 mL 的水，接着加入 2 mL 的三氟乙酸。将该混合物在 80°C 加热 1.5 小时，冷却至室温，并用饱和碳酸氢钠调节为碱性，用水稀释，并用 EtOAc 萃取。将合并的有机层干燥，过滤，并蒸发。剩余物通过快速色谱进行纯化，以甲醇-二氯甲烷(0-2%梯度)进行洗脱，得到 129 mg (53%)的标题化合物，其为白色固体。MS  $m/z$  484.33 ( $MH^+$ )。

实施例 48: 5-(2,3-二羟基丙基)-7-{2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡唑-5-基]-1-羟基乙基}-3,5-二氢吡咯并[3,2-*d*]嘧啶-4-酮



根据实施例 34 中所述的方法, 由 5-烯丙基-7-{2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡唑-5-基]-1-羟基乙基}-3,5-二氢吡咯并[3,2-*d*]嘧啶-4-酮(117 mg, 0.24 mmol)进行制备, 得到 67 mg (53%)的标题化合物, 其为白色固体。MS  $m/z$  518.38 ( $MH^+$ )。

实施例 49: 1-(4-氯-5*H*-吡咯并[3,2-*d*]嘧啶-7-基)-2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡唑-5-基]乙醇



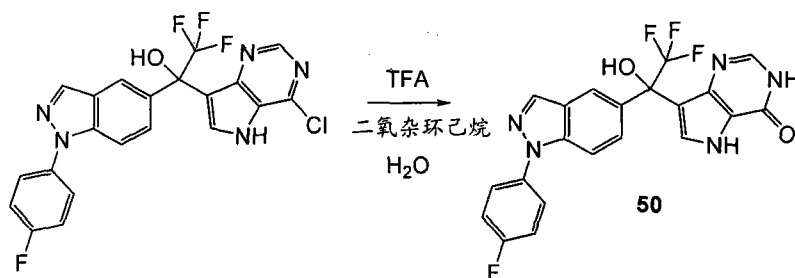
将 3,5-二氢吡咯并[3,2-*d*]嘧啶-4-酮(200 mg, 1.5 mmol, 1 当量)和 *N*-溴琥珀酰亚胺(320 mg, 1.8 mmol, 1.2 当量)在 10 mL DMF 中的混合物于室温搅拌 18 小时。将反应用水稀释, 并通过过滤收集所得固体, 干燥, 悬浮在甲醇中, 并过滤。在真空中浓缩滤液, 得到 7-溴-3,5-二氢吡咯并[3,2-*d*]嘧啶-4-酮, 其为浅褐色固体, 无需进一步纯化即可使用。

将 7-溴-3,5-二氢吡咯并[3,2-*d*]嘧啶-4-酮(100 mg, 0.5 mmol)和 6 mL 的  $POCl_3$  的混合物在氩气和 115°C 下进行加热。3 小时之后, 将该混合物冷却至室温, 倒在 300 mL 的冰上, 用碳酸钾调节为碱性, 并用 EtOAc 萃取。将合并的有机层干燥, 过滤, 并真空浓缩, 得到 101 mg (93%)所需的 7-溴-4-氯-5*H*-吡咯并[3,2-*d*]嘧啶, 其为米色固体, 无需进一步纯化即可使用。

向 7-溴-4-氯-5*H*-吡咯并[3,2-*d*]嘧啶(80 mg, 0.34 mmol, 1 当量)于 5 mL 的 THF 中的冷冻(-78°C)溶液中, 滴加 *tert*-BuLi (1.7 M 的戊烷溶液, 0.43 mL, 0.73 mmol, 2.1 当量)。5 分钟之后, 一次性加入 2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡唑-5-基]乙酮(106 mg, 0.34 mmol, 1 当量)于 1 mL THF 中的冷冻(-78°C)溶液。15 分钟之后, 将反应物用 15 mL 水终止, 升温至室温, 用 100 mL 的饱和氯化铵水溶液稀释, 然后用 EtOAc 萃取。将合并的有机层干燥, 过滤,

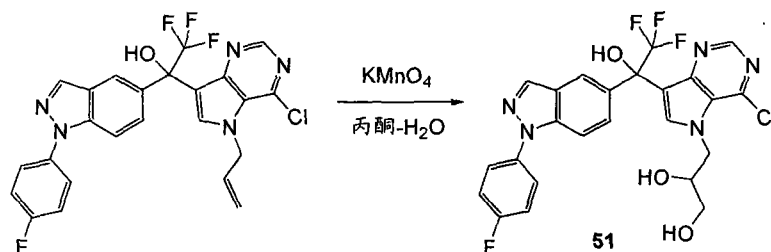
并真空浓缩。将剩余物溶解于 DMF，并通过反相 HPLC (5-95% CH<sub>3</sub>CN/水+0.1%TFA)进行纯化。用饱和的 NaHCO<sub>3</sub> 使所收集的主级分呈碱性，且真空浓缩 CH<sub>3</sub>CN。水相用 EtOAc 萃取并用盐水洗涤。将有机层干燥，过滤，并真空浓缩，得到 52 mg (32%)的标题化合物，其为白色固体。MS m/z 462.56 (MH<sup>+</sup>)。

实施例 50: 7-{2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡唑-5-基]-1-羟基乙基}-3,5-二氢吡咯并[3,2-*d*]嘧啶-4-酮



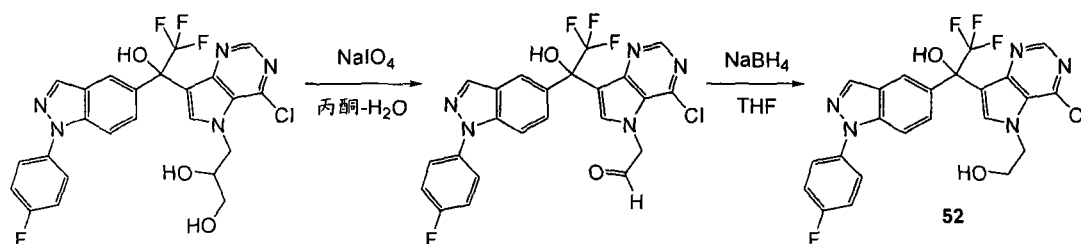
将 1-(4-氯-5*H*-吡咯并[3,2-*d*]嘧啶-7-基)-2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡唑-5-基]乙醇(43 mg, 0.09 mmol)和 1 mL 三氟乙酸在 1 mL 水和 2 mL 二氧杂环己烷中的混合物于 70°C 进行搅拌。18 小时之后，将反应物用饱和的 NaHCO<sub>3</sub> 稀释，并用 EtOAc 萃取。将合并的有机层干燥，过滤，并真空浓缩。将剩余物溶解于 1 mL 的 DMF，并通过反相 HPLC (5-95% CH<sub>3</sub>CN/水+0.1%TFA)进行纯化。合并所需的级分，并真空蒸发 CH<sub>3</sub>CN。用饱和的碳酸氢钠将水层调节为碱性，并用 EtOAc 萃取。将合并的有机物干燥，过滤，并真空浓缩，得到 18 mg (44%)的标题化合物，其为白色固体。MS m/z 444.27 (MH<sup>+</sup>)。

实施例 51: 3-(4-氯-7-{2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡唑-5-基]-1-羟基乙基}吡咯并[3,2-*d*]嘧啶-5-基)丙烷-1,2-二醇



向 1-(5-烯丙基-4-氯-5H-吡咯并[3,2-d]咪啉-7-基)-2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1H-吡唑-5-基]乙醇(245 mg, 0.5 mmol, 1 当量)于 4 mL 丙酮和 2 mL 水中的室温溶液中, 加入  $\text{KMnO}_4$  于 1 mL 水和 2 mL 丙酮中的溶液。3 小时之后, 将该混合物过滤, 并用丙酮洗涤滤饼。浓缩滤液, 剩余物用水稀释, 并用 EtOAc 萃取。将合并的有机层干燥, 过滤, 并真空浓缩。剩余物通过 HPLC (5-85% $\text{CH}_3\text{CN}$ /水+0.1%TFA)进行纯化。合并所需各峰级分并用饱和碳酸氢钠水溶液调节为碱性。除去  $\text{CH}_3\text{CN}$ , 并用 EtOAc 萃取水相。将合并的有机层干燥, 过滤, 并真空浓缩, 得到 116 mg (44%)的标题化合物, 其为白色固体。MS  $m/z$  536.10 ( $\text{MH}^+$ )。

实施例 52: 1-[4-氯-5-(2-羟基乙基)-5H-吡咯并[3,2-d]咪啉-7-基]-2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1H-吡唑-5-基]乙醇



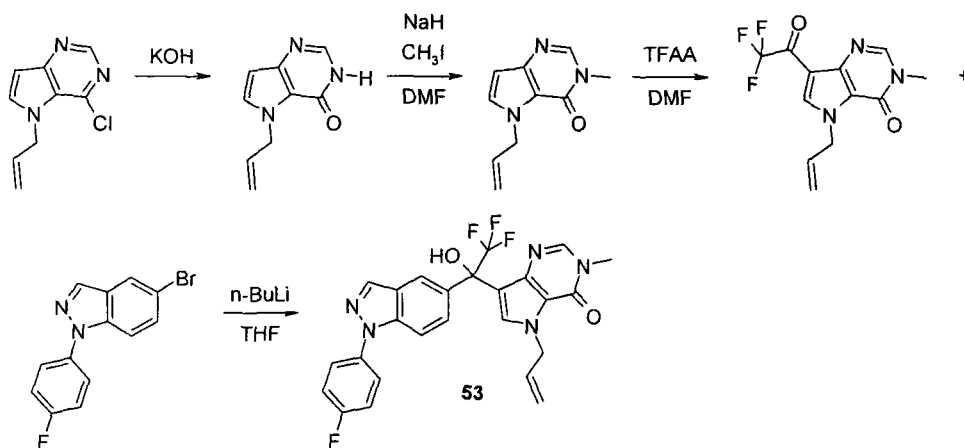
向 3-(4-氯-7-{2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1H-吡唑-5-基]-1-羟基乙基}吡咯并[3,2-d]咪啉-5-基)丙烷-1,2-二醇(95 mg, 0.18 mmol, 1 当量)于 3 mL 丙酮和 1 mL 水中的室温溶液中加入  $\text{NaIO}_4$  (120 mg, 0.56 mmol, 4 当量)。3 天之后, 将该混合物过滤, 并将滤液浓缩至干。剩余物用水稀释, 并用 EtOAc 萃取。将合并的有机层干燥, 过滤并真空浓缩, 得到(4-氯-7-{2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1H-吡唑-5-基]-1-羟基乙基}吡咯并[3,2-d]咪啉-5-基)乙醛, 其无需进一步纯化即可使用。

向(4-氯-7-{2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1H-吡唑-5-基]-1-羟基乙基}吡咯



并[3,2-*d*]咪唑-5-基)乙醛(91 mg, 0.18 mmol)于 3 mL THF 中的室温溶液中, 加入 NaBH<sub>4</sub> (4 mg, 0.09 mmol, 0.5 当量)。2 小时之后, 将反应用水终止, 并用 EtOAc 萃取。将有机相干燥, 过滤, 并真空浓缩。剩余物通过 HPLC (5-95%CH<sub>3</sub>CN/水+0.1%TFA)进行纯化。合并所需的峰级分, 用饱和碳酸氢钠水溶液调节为碱性, 并浓缩以除去过量的 CH<sub>3</sub>CN。然后将所得水层用 EtOAc 萃取。将合并的有机层干燥, 过滤, 并真空浓缩, 得到 48 mg (53%)的标题化合物, 其为白色固体。MS *m/z* 506.34 (MH<sup>+</sup>)。

实施例 53: 5-烯丙基-3-甲基-7-{2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡唑-5-基]-1-羟基乙基}-3,5-二氢吡咯并[3,2-*d*]咪唑-4-酮



向 1.33 g (6.86 mmol)的 5-烯丙基-4-氯-5*H*-吡咯并[3,2-*d*]咪唑于 30 mL 二氧杂环己烷中的溶液中加入 30 mL 的 2 M NaOH 水溶液, 并将该混合物加热回流。2 小时之后, 将该混合物真空浓缩以除去二氧杂环己烷。含水剩余物用饱和氯化铵水溶液中和, 并用 EtOAc 萃取。将合并的有机层干燥, 过滤, 并真空浓缩, 得到 1.05 g (87%)的 5-烯丙基-4-氯-5*H*-吡咯并[3,2-*d*]咪唑, 其为黄色固体, 无需进一步纯化即可使用。

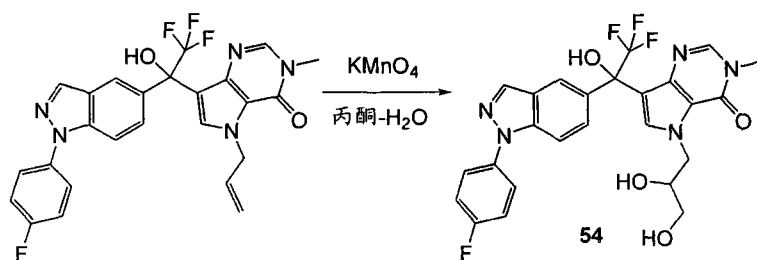
向 5-烯丙基-4-氯-5*H*-吡咯并[3,2-*d*]咪唑(220 mg, 1.3 mmol, 1 当量)于 3 mL DMF 中的室温溶液中加入 60%NaH (100 mg, 2.5 mmol, 2 当量), 接着加入 MeI (0.18 ml, 1.8 mmol, 1.5 当量)。30 分钟之后, 将该混合物用水稀释, 并用 EtOAc 萃取。将合并的有机层干燥, 过滤, 并真空浓缩。剩余物通过反相 HPLC (5-90%CH<sub>3</sub>CN/水+0.1%TFA)进行纯化。合并所需的级分并浓缩以除去 CH<sub>3</sub>CN。余下的含水混合物用 EtOAc 萃取, 干燥, 过滤, 并蒸发,

得到 152 mg(64%)的 5-烯丙基-3-甲基-3,5-二氢吡咯并[3,2-*d*]嘧啶-4-酮, 其为黄色油状物, 无需进一步纯化即可使用。

将 5-烯丙基-3-甲基-3,5-二氢吡咯并[3,2-*d*]嘧啶-4-酮(500 mg, 2.6 mmol, 1 当量)和三氟乙酸酐在 5 mL DMF 中的混合物于 80°C 进行加热。30 分钟之后, 将反应倒入水中, 用饱和碳酸氢钠稀释, 并用 EtOAc 萃取。将合并的有机物干燥, 过滤, 并真空浓缩。剩余物通过快速色谱进行纯化, 用 EtOAc-己烷(20-70%梯度)洗脱, 得到 260 mg (37%)的 5-烯丙基-3-甲基-7-(2,2,2-三氟乙酰基)-3,5-二氢吡咯并[3,2-*d*]嘧啶-4-酮, 其为黄色固体, 无需进一步纯化即可使用。

向 5-溴-1-(4-氟苯基)-1*H*-吡唑(94 mg, 0.32 mmol, 1.1 当量)于 1.5 mL THF 中的冷冻(-78°C)溶液中加入 *n*-BuLi (2.5 M 的己烷溶液, 0.13 ml, 0.32 mmol, 1.1 当量), 接着加入 5-烯丙基-3-甲基-7-(2,2,2-三氟-乙酰基)-3,5-二氢吡咯并[3,2-*d*]嘧啶-4-酮(83 mg, 0.29 mmol, 1 当量)于 1 mL THF 中的冷冻(-78°C)溶液。15 分钟之后, 将该混合物用水终止, 升温至室温, 用盐水稀释, 并用 EtOAc 萃取。将合并的有机层干燥, 过滤, 并真空浓缩。剩余物通过快速色谱进行纯化, 采用 EtOAc-己烷(0-60%梯度), 得到 44 mg (30%)的标题化合物, 其为黄色泡沫状物。MS *m/z* 498.31 (MH<sup>+</sup>)。

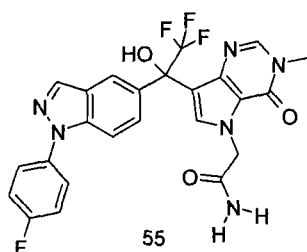
实施例 54: 5-(2,3-二羟基丙基)-3-甲基-7-{2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡唑-5-基]-1-羟基乙基}-3,5-二氢吡咯并[3,2-*d*]嘧啶-4-酮



根据实施例 34 中所述方法, 由 5-烯丙基-3-甲基-7-{2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡唑-5-基]-1-羟基乙基}-3,5-二氢吡咯并[3,2-*d*]嘧啶-4-酮进行制备, 得到标题化合物。MS *m/z* 532.16 (MH<sup>+</sup>)。

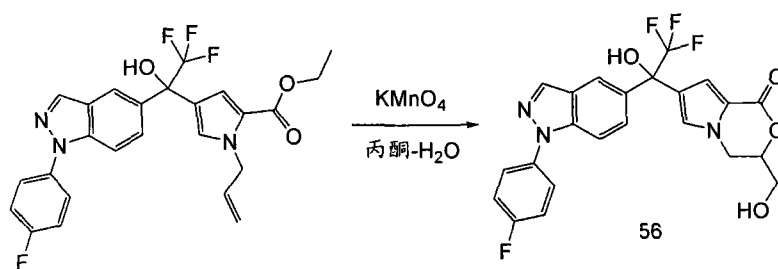
实施例 55: 2-(3-甲基-4-氧代-7-{2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡唑-5-

基]-1-羟基乙基}-3,4-二氢吡咯并[3,2-*d*]嘧啶-5-基)乙酰胺



根据实施例 45 中所述的方法, 由实施例 54 的(二羟基丙基)-3-甲基-7-{2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-咪唑-5-基]-1-羟基乙基}-3,5-二氢吡咯并[3,2-*d*]嘧啶-4-酮)进行制备, 得到标题化合物。MS  $m/z$  515.97 ( $MH^+$ )。

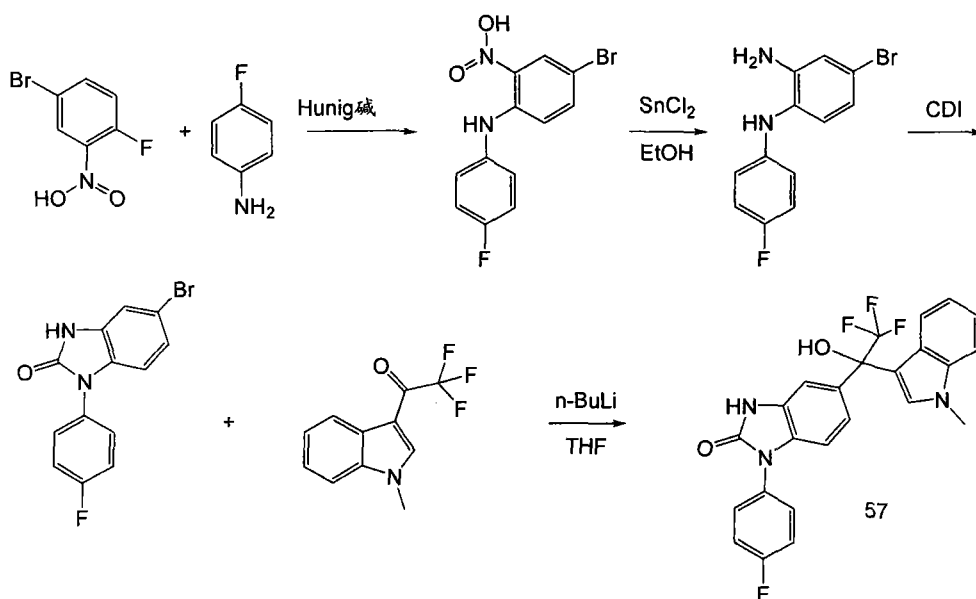
实施例 56: 3-羟基甲基-7-{2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-咪唑-5-基]-1-羟基乙基}-3,4-二氢吡咯并[2,1-*c*][1,4]噁嗪-1-酮



向 1-烯丙基-4-{2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-咪唑-5-基]-1-羟基乙基}-1*H*-吡咯-2-羧酸乙基酯(100 mg, 0.2 mmol, 1 当量)于 3 mL 丙酮和 1 mL 水中的冷冻(0°C)溶液中, 加入  $KMnO_4$  (39 mg, 0.25 mmol, 1.2 当量)于 3 mL 丙酮和 1 mL 水中的溶液。撤去冰浴, 并将反应升温至室温。2 小时之后, 将反应物用 CELITE®助滤剂过滤, 并用丙酮洗涤滤饼。真空浓缩滤液, 用水稀释, 并用 EtOAc 萃取。将合并的有机层干燥, 过滤, 并真空浓缩。剩余物通过反相 HPLC (5-95% $CH_3CN$ /水+0.1%TFA)进行纯化。合并各级分并浓缩以除去  $CH_3CN$ 。用饱和碳酸氢钠水溶液将含水剩余物呈碱性, 并用 EtOAc 萃取, 得到 25 mg 的标题化合物, 其为白色固体。MS  $m/z$  476.16 ( $MH^+$ )。

实施例 57: 1-(4-氟苯基)-5-[2,2,2-三氟-1-羟基-1-(1-甲基-1*H*-咪唑-3-基)

## 乙基]-1,3-二氢苯并咪唑-2-酮



向 4-溴-1-氟-2-硝基苯(3.3 g, 15 mmol)和 4-氟苯胺(1.42 mL, 15 mmol)于无水乙腈(20 mL)中的室温溶液中加入 *N,N*-二异丙基乙基胺(2.9 mL, 16.5 mmol), 并将该混合物升温至 90°C。24 小时之后, 真空浓缩该混合物, 粗产物通过硅胶柱色谱进行纯化, 用 0-20% 乙酸乙酯的己烷溶液洗脱, 得到 4.7 g 的(4-溴-2-硝基苯基)-(4-氟苯基)胺, 其为橙色油状物, 静置即固化。MS  $m/z$  311/313 ( $MH^+$ )。

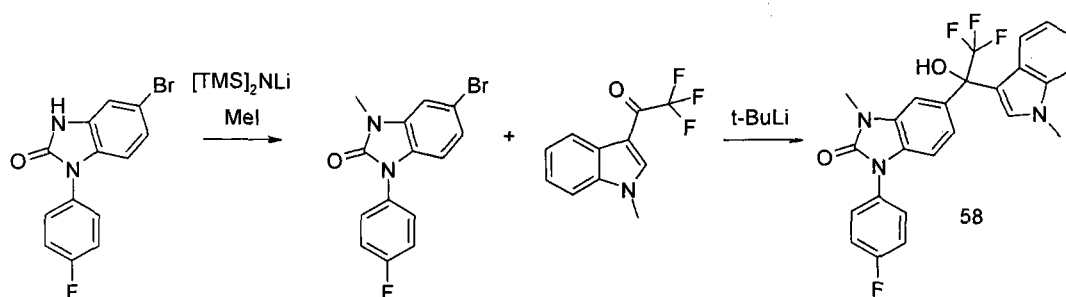
向搅拌的(4-溴-2-硝基苯基)-(4-氟苯基)胺(3.7 g, 11.9 mmol)于乙醇(125 mL)中的悬浮液中加入氯化锡(II)(6.8 g, 35.7 mmol), 并将该混合物加热回流。3 小时之后, LCMS 表明仅有一个与所需产物对应的峰[MS  $m/z$  281/283 ( $MH^+$ )]。将该混合物冷却, 真空浓缩, 然后用冷水稀释, 并用 3 N 氢氧化钠调节为碱性(pH 11)。过滤所生成的沉淀, 用水洗涤, 并干燥, 得到 4-溴-*N*<sup>1</sup>-(4-氟苯基)苯-1,2-二胺。

向 4-溴-*N*<sup>1</sup>-(4-氟苯基)苯-1,2-二胺(843 mg, 3 mmol)于无水 THF (15 mL)中的室温溶液中加入 1,1-羰基二咪唑(650 mg, 4 mmol)。2 小时之后, LCMS 显示与所需产物对应的峰[MS  $m/z$  307/309 ( $MH^+$ )]。过滤沉淀物, 用水洗涤, 并干燥, 得到 890 mg 的 5-溴-1-(4-氟苯基)-1,3-二氢苯并咪唑-2-酮, 其为灰白色固体。

向 5-溴-1-(4-氟苯基)-1,3-二氢苯并咪唑-2-酮(152 mg, 0.5 mmol)于无水

二(2-甲氧基乙基)醚(10 mL)中的冷冻(-78°C)溶液中加入 0.5 mL (1.25 mmol) 的 2.5 M *n*-丁基锂的己烷溶液。30 分钟之后, 加入 2,2,2-三氟-1-(1-甲基-1*H*-吡啶-3-基)乙酮(114 mg)于 1 mL 二(2-甲氧基乙基)醚中的溶液。将该混合物搅拌 1 小时, 并用氯化铵溶液使之终止。过滤所生成的沉淀, 用水洗涤, 并干燥, 得到标题化合物, 其为灰白色固体。MS  $m/z$  456 ( $MH^+$ )。

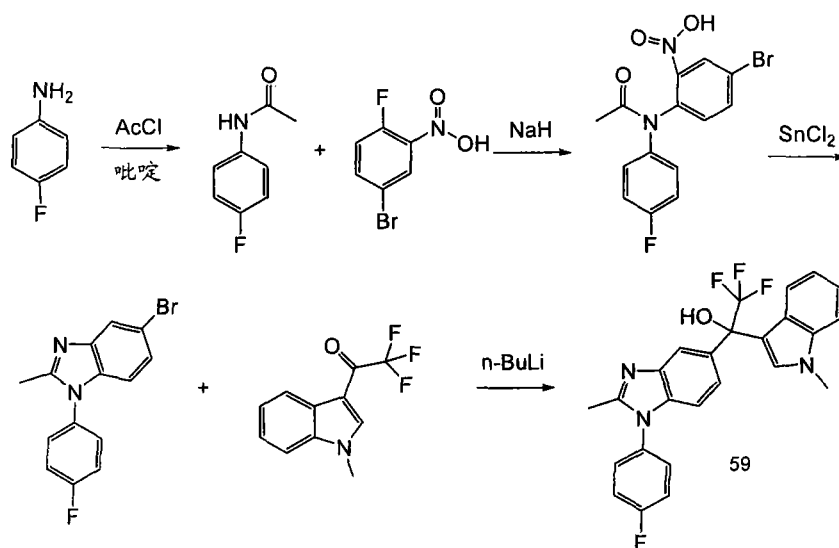
实施例 58: 1-(4-氟苯基)-3-甲基-5-[2,2,2-三氟-1-羟基-1-(1-甲基-1*H*-吡啶-3-基)乙基]-1,3-二氢-苯并咪唑-2-酮



向搅拌的 5-溴-1-(4-氟苯基)-1,3-二氢-苯并咪唑-2-酮(160 mg, 0.52 mmol) 于无水二(2-甲氧基乙基)醚(5 mL)中的室温悬浮液中加入双(三甲基硅烷基)氨基锂(0.55 mL, 1.06 M 的 THF 溶液, 0.58 mmol)。30 分钟之后, 加入碘甲烷(125  $\mu$ L, 2 mmol)。2 小时之后, 将该混合物倒在 1 N 的含冰硫酸中。过滤所生成的沉淀, 用水洗涤, 并干燥, 得到 160 mg 的 5-溴-1-(4-氟苯基)-3-甲基-1,3-二氢-苯并咪唑-2-酮, 其为灰白色固体。MS  $m/z$  321/323 ( $MH^+$ )。

向 5-溴-1-(4-氟苯基)-3-甲基-1,3-二氢-苯并咪唑-2-酮(80 mg, 0.25 mmol) 于无水 THF (3 mL)中的冷冻(-78°C)溶液中, 加入叔丁基锂(0.2 mL, 1.7 M 的庚烷溶液, 0.34 mmol)。1 分钟之后, 加入 2,2,2-三氟-1-(1-甲基-1*H*-吡啶-3-基)乙酮(57 mg, 0.25 mmol)于无水 THF (1 mL)中的冷冻(-78°C)溶液。10 分钟之后, 将该混合物用氯化铵溶液终止, 并用三份 15 mL 的二氯甲烷萃取。合并的有机层用水洗涤, 用无水硫酸钠干燥, 并真空浓缩, 得到淡棕色油状物。剩余物通过硅胶柱色谱进行纯化, 以 0-10% 乙酸乙酯的二氯甲烷溶液洗脱, 得到 15 mg 的标题化合物, 其为白色粉末。MS  $m/z$  470 ( $MH^+$ )。

实施例 59: 2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-2-甲基-1*H*-苯并咪唑-5-基]-1-(1-

甲基-1*H*-吲哚-3-基)乙醇

向 4-氟苯胺(2.9 mL, 30 mmol)和无水吡啶(3.7 mL, 45 mmol)于二氯甲烷(50 mL)中的冷冻(冰浴)溶液中, 缓慢加入乙酰氯(2.4 mL, 33 mmol)于二氯甲烷(10 mL)中的溶液。15 分钟之后, 将该混合物真空浓缩, 剩余物用冷水稀释。过滤所生成的沉淀, 用水洗涤并干燥, 得到 4.2 g 的 *N*-(4-氟苯基)乙酰胺, 其为灰白色固体。MS  $m/z$  154 ( $MH^+$ )。

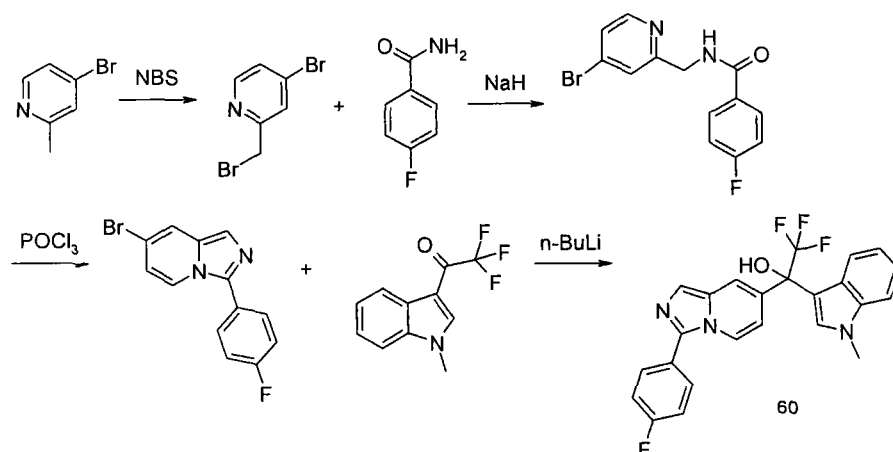
经 5 分钟, 向氢化钠(33.4 mmol, 1.34 g, 60%, 于矿物油中)于 60 mL THF 中的室温悬浮液中, 加入 *N*-(4-氟苯基)乙酰胺(4.1 g, 26.8 mmol)于 THF (30 mL)中的溶液。30 分钟之后, 加入 4-溴-1-氟-2-硝基苯(3.2 mL, 26.8 mmol)于 THF (10 mL)中的溶液。15 小时之后, 将反应真空浓缩, 剩余物用 1 N 硫酸(300 mL)稀释, 并用三份 100 mL 的二氯甲烷萃取。合并的有机层用水洗涤, 用无水硫酸钠干燥, 并真空浓缩, 得到淡棕色油状物。剩余物通过硅胶柱色谱进行纯化, 以 0-100%乙酸乙酯的己烷溶液洗脱, 得到 3.7 g 的 *N*-(4-溴-2-硝基苯基)-*N*-(4-氟苯基)乙酰胺, 其为稠的黄色油状物。MS  $m/z$  353/355 ( $MH^+$ )。

向搅拌的 *N*-(4-溴-2-硝基苯基)-*N*-(4-氟苯基)乙酰胺(3.7 g, 10.8 mmol)于乙醇(75 mL)中的室温溶液中, 加入氯化锡(II)(6 g, 31.4 mmol), 并将该混合物在 90°C 进行加热。3 小时之后, 将该混合物冷却, 真空浓缩, 用冷水稀释, 用 2 N NaOH 碱化(pH 11), 并用三份 75 mL 的二氯甲烷萃取。合并的有机层用水洗涤, 用无水硫酸钠干燥, 并真空浓缩, 得到略带红色的棕色油状

物。剩余物通过硅胶柱色谱进行纯化，用 0-50% 乙酸乙酯的二氯甲烷溶液洗脱，得到 830 mg 的 5-溴-1-(4-氟苯基)-2-甲基-1*H*-苯并咪唑，其为灰白色固体。

经 1 分钟，向 5-溴-1-(4-氟苯基)-2-甲基-1*H*-苯并咪唑(210 mg, 0.68 mmol) 于无水 THF (3 mL) 中的冷冻(-78°C) 溶液中，加入 *n*-丁基锂(1 mmol, 400  $\mu$ L, 2.5 M 的己烷溶液)，接着加入 2,2,2-三氟-1-(1-甲基-1*H*-吡啶-3-基)乙酮(200 mg, 0.88 mmol) 于 1 mL 无水 THF 中的冷冻(-78°C) 溶液。30 分钟之后，将该混合物用氯化铵溶液终止，并用二氯甲烷萃取。浓缩有机层，得到黄色油状物。剩余物通过硅胶柱色谱进行纯化，用 0-50% 乙酸乙酯的己烷溶液洗脱。收集富含产物的级分并真空浓缩，得到淡黄色油状物。通过反相 HPLC (C-18 色谱柱) 进行二次纯化，采用 20-100% 乙腈(0.1% TFA) 于水(0.1% TFA) 中的梯度液约 15 分钟，收集与初期洗脱峰(M+H 455) 对应的级分。在真空中浓缩乙腈，剩余物用碳酸氢钠水溶液碱化，并用二氯甲烷萃取。浓缩有机层，得到 55 mg 的标题化合物，其为灰白色固体。MS  $m/z$  455 ( $MH^+$ )。

实施例 60: 2,2,2-三氟-1-[3-(4-氟苯基)咪唑并[1,5-*a*]吡啶-7-基]-1-(1-甲基-1*H*-吡啶-3-基)乙醇



向搅拌的 4-溴-2-甲基吡啶(1.72 g, 10 mmol) 于四氯化碳中的室温溶液中加入 *N*-溴琥珀酰亚胺(1.9 g, 10.5 mmol)。将该混合物在 90°C 进行加热。30 分钟之后，将该混合物冷却，加入过氧化苯甲酰(100 mg)，并继续回流。7 小时之后，将该混合物冷却至室温，用碳酸氢钠水溶液、盐水洗涤，用无水

硫酸钠干燥,并真空浓缩,得到4-溴-2-溴甲基吡啶,其为棕色油状物[MS m/z 250/252/254 ( $MH^+$ )],其纯度经测定为75%,其无需进一步纯化即可使用。余下的物质经测定为4-溴-2-二溴甲基吡啶。

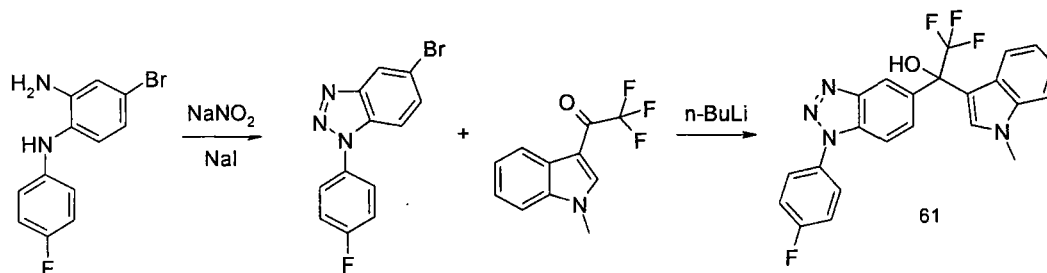
向搅拌的4-氟苯甲酰胺(1.11 g, 8 mmol)于无水THF(30 mL)中的室温溶液中,加入氢氧化钠(400 mg, 60%的矿物油分散液, 10 mmol)。20分钟之后,加入4-溴-2-溴甲基吡啶(~8 mmol)于10 mL THF中的溶液,并将该混合物加热回流12小时。然后将该混合物真空浓缩,用盐水(300 mL)稀释,并用三份100 mL的二氯甲烷萃取。合并的有机层用水洗涤,用无水硫酸钠干燥,并真空浓缩,得到淡棕色油状物。剩余物通过硅胶柱色谱进行纯化,以0-100%乙酸乙酯的二氯甲烷溶液洗脱,得到1.1 g的*N*-(4-溴吡啶-2-基甲基)-4-氟苯甲酰胺,其为灰白色固体。MS m/z 309/311 ( $MH^+$ )。

将*N*-(4-溴吡啶-2-基甲基)-4-氟苯甲酰胺(510 mg)于磷酸氯(5 mL)中的混合物在100°C进行加热。75分钟之后,LC-MS显示两个峰(比值3:2),且主峰显示所需产物的M+H。冷却之后,将反应物用碳酸氢钠水溶液稀释,并用三份30 mL的二氯甲烷萃取。合并的有机层用水洗涤,用无水硫酸钠干燥,并真空浓缩,得到带褐色的固体。粗产物通过硅胶柱色谱进行纯化,用0-50%乙酸乙酯的己烷溶液洗脱,得到7-溴-3-(4-氟苯基)咪唑并[1,5-*a*]吡啶,其为灰白色固体。

向7-溴-3-(4-氟苯基)咪唑并[1,5-*a*]吡啶(58 mg, 0.2 mmol)于无水THF(1 mL)中的冷冻(-78°C)溶液中,加入*n*-丁基锂(0.1 mL, 2.5 M己烷溶液, 2.5 mmol)。1分钟之后,加入2,2,2-三氟-1-(1-甲基-1*H*-吲哚-3-基)乙酮(68 mg, 0.3 mmol)于1 mL THF中的冷冻(-78°C)溶液。5分钟之后,将反应混合物用50 mL的盐水溶液终止,并用三份25 mL的二氯甲烷萃取。合并的有机萃取液用水洗涤,用无水硫酸钠干燥,并真空浓缩,得到黄色油状物。剩余物通过硅胶柱色谱进行纯化用0-70%乙酸乙酯洗脱,得到30 mg的标题化合物,其为淡黄色固体。MS m/z 440 ( $MH^+$ )。

实施例61: 2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-苯并三唑-5-基]-1-(1-甲基-1*H*-吲哚-3-基)乙醇

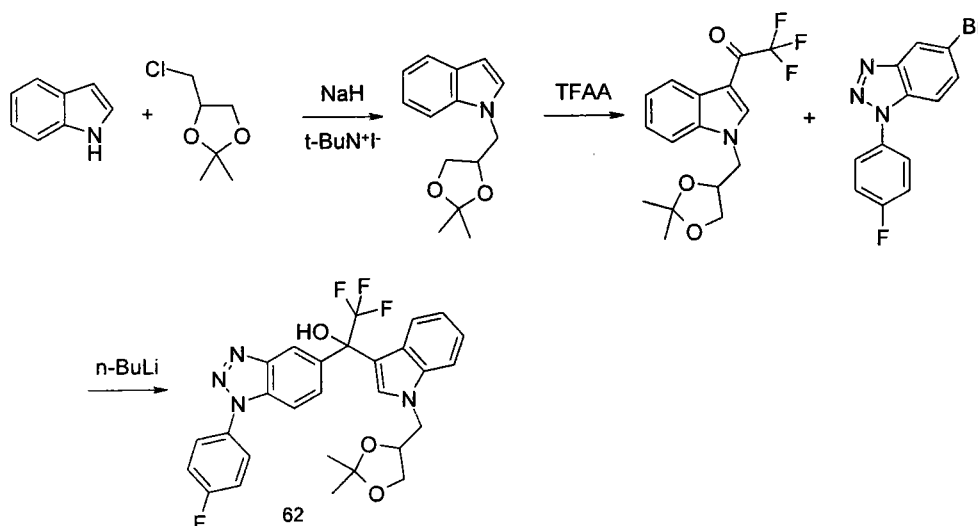




向搅拌的 4-溴-*N*<sup>1</sup>-(4-氟苯基)苯-1,2-二胺(1.4 g, 5 mmol)于 DMSO (12 mL) 中的室温溶液中, 加入 30% 的硫酸(12 mL)。然后将该混合物冷却(冰浴), 并滴加亚硝酸钠(380 mg, 5.5 mmol)于水(1 mL)中的溶液。20 分钟之后, 滴加碘化钠(2.4 g, 15.8 mmol)于水(2 mL)中的溶液, 并撤去冷浴。30 分钟之后, LCMS 显示仅存在与所需产物一致的单一产物[MS *m/z* 292/294 ( $MH^+$ )]. 将该混合物倒入 150 mL 的冰水中并过滤所生成的沉淀, 用硫代硫酸钠溶液和水洗涤并干燥, 得到 1.3 g 的 5-溴-1-(4-氟苯基)-1*H*-苯并三唑, 其为淡紫色固体。MS *m/z* 292/294 ( $MH^+$ )。

经 1 分钟, 向 5-溴-1-(4-氟苯基)-1*H*-苯并三唑 (145 mg, 0.5 mmol) 于无水 THF (3 mL) 中的冷冻(-78°C)溶液中, 加入 *n*-丁基锂(0.25 mL, 2.5 M 的己烷溶液, 0.625 mmol), 接着加入 2,2,2-三氟-1-(1-甲基-1*H*-吲哚-3-基)乙酮(170 mg, 0.75 mmol)于 1 mL THF 中的冷冻(-78°C)溶液。15 分钟之后, 将该混合物用盐水(50 mL)终止, 并用三份 50 mL 的二氯甲烷萃取。合并的有机层用水洗涤, 用无水硫酸钠干燥并真空浓缩, 得到黄色油状物。剩余物通过硅胶柱色谱进行纯化, 以 0-50% 乙酸乙酯的己烷溶液洗脱, 得到 40 mg 的标题化合物, 其为淡黄色固体。MS *m/z* 441 ( $MH^+$ )。

实施例 62: 1-[1-(2,2-二甲基-1,3-二氧杂环戊烷-4-基甲基)-1*H*-吲哚-3-基]-2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-苯并三唑-5-基]乙醇



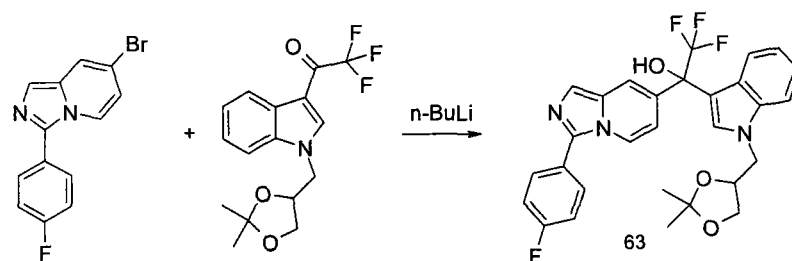
向搅拌的吲哚(5.9 g, 50 mmol)于 THF (100 mL)中的室温溶液中, 一次性加入氢氧化钠(2.4 g, 60%于矿物油中, 60 mmol)。30 分钟之后, 加入 4-氯甲基-2,2-二甲基-1,3-二氧杂环戊烷(10.6 mL, 75 mmol), 接着加入四正丁基碘化铵(1.9 g, 5 mmol), 并将该混合物加热回流。24 小时之后, LCMS 表明约 50%的转化率[MS  $m/z$  232 ( $MH^+$ )]. 加入另外的 4-氯甲基-2,2-二甲基-1,3-二氧杂环戊烷(11.4 mL)并继续回流。18 小时之后, 将该混合物冷却, 用 THF (300 mL)稀释, 过滤, 并真空浓缩, 得到棕色油状物。剩余物通过硅胶柱色谱进行纯化, 采用 0-100%二氯甲烷/己烷洗脱, 并收集富含产物的级分, 得到 3.3 g 的 1-(2,2-二甲基-1,3-二氧杂环戊烷-4-基甲基)-1H-吲哚, 其为淡棕色油状物。

向 1-(2,2-二甲基-1,3-二氧杂环戊烷-4-基甲基)-1H-吲哚(3.3 g, 14.3 mmol)于 DMF (20 mL)中的冷冻(冰浴)溶液中, 滴加三氟乙酸酐(2.15 mL, 15.2 mmol)。30 分钟之后, 撤去冷浴。3 小时之后, 观测到~50%的产物转化率(M+H 328)。加入另外的三氟乙酸酐(3 mL), LC-MS 在 30 分钟后显示单一的产物(M+H 328)。将反应混合物倒在碳酸氢钠水溶液(300 mL)中, 并用三份 100 mL 的二氯甲烷萃取。合并的有机层用水洗涤, 用无水硫酸钠干燥, 并真空浓缩, 得到 4.6 g 的 1-[1-(2,2-二甲基-1,3-二氧杂环戊烷-4-基甲基)-1H-吲哚-3-基]-2,2,2-三氟乙酮, 其为淡棕色油状物。MS  $m/z$  328 ( $MH^+$ )。

向 5-溴-1-(4-氟苯基)-1H-苯并三唑(145 mg, 0.5 mmol)于无水 THF (3 mL)中的冷冻(-78°C)溶液中加入 *n*-丁基锂(0.22 mL, 2.5 M 己烷溶液, 0.55 mmol)。1 分钟之后, 加入 1-[1-(2,2-二甲基-1,3-二氧杂环戊烷-4-基甲基)-1H-吲哚-3-

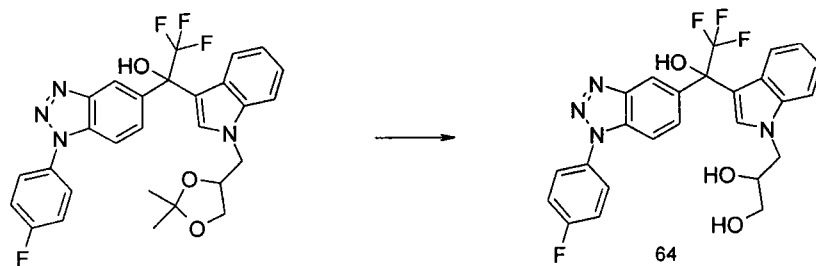
基]-2,2,2-三氟乙酮(185 mg, 0.57 mmol)于 1 mL THF 中的冷冻(-78°C)溶液。30 分钟之后, 将该混合物用盐水溶液(50 mL)终止, 并用乙酸乙酯萃取。合并的有机层用水洗涤, 用无水硫酸钠干燥, 并在真空中蒸发溶剂, 得到黄色油状物。剩余物通过硅胶柱色谱进行纯化, 用 0-60%乙酸乙酯的己烷溶液洗脱, 合并对应于 MS  $m/z$  541 ( $MH^+$ )峰的级分并真空浓缩, 得到 150 mg 的标题化合物, 其为带褐色的固体。

实施例 63: 1-[1-(2,2-二甲基-1,3-二氧杂环戊烷-4-基甲基)-1*H*-吡啶-3-基]-2,2,2-三氟-1-[3-(4-氟苯基)咪唑并[1,5-*a*]吡啶-7-基]乙醇



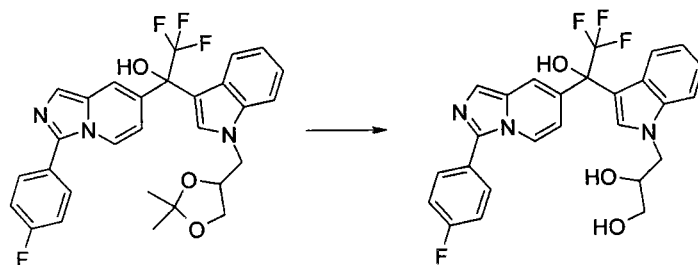
向 7-溴-3-(4-氟苯基)咪唑并[1,5-*a*]吡啶(160 mg, 0.55 mmol)于无水 THF (3 mL)中的冷冻(-78°C)溶液中, 加入 *n*-丁基锂(275  $\mu$ L 的 2.5 M 己烷溶液, 0.69 mmol)。2 分钟之后, 加入 1-[1-(2,2-二甲基-1,3-二氧杂环戊烷-4-基甲基)-1*H*-吡啶-3-基]-2,2,2-三氟乙酮(240 mg, 0.73 mmol)于 1 mL THF 中的冷冻(-78°C)溶液。60 分钟之后, 将该混合物用盐水(50 mL)终止, 并用乙酸乙酯萃取。合并的有机层用水洗涤, 用无水硫酸钠干燥, 并真空浓缩, 得到黄色油状物。剩余物通过硅胶柱色谱进行纯化, 用 0-75%乙酸乙酯的己烷溶液洗脱, 合并对应于 MS  $m/z$  540 ( $MH^+$ )峰的级分并真空浓缩, 得到 100 mg 的标题化合物, 其为淡黄色固体。

实施例 64: 3-(3-{2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-苯并三唑-5-基]-1-羟基乙基}吡啶-1-基)丙烷-1,2-二醇



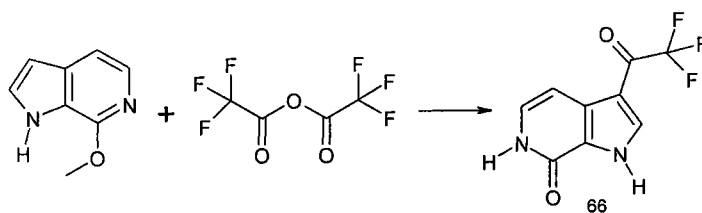
在室温下，将大约 200  $\mu\text{L}$  的浓 HCl 加到于含水乙腈中的 1-[1-(2,2-二甲基-1,3-二氧杂环戊烷-4-基甲基)-1*H*-吲哚-3-基]-2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-苯并三唑-5-基]乙醇(100 mg)中。90 分钟之后，LCMS 显示一个峰 MS  $m/z$  501 ( $\text{MH}^+$ )为所需产物。然后浓缩该混合物，剩余物用碳酸氢钠稀释，并用乙酸乙酯萃取。合并的有机萃取液用水洗涤，用无水硫酸钠干燥，并真空浓缩，得到 95 mg 的标题化合物，其为灰白色固体。

实施例 65: 3-(3-{2,2,2-三氟-1-[3-(4-氟苯基)咪唑并[1,5-*a*]吡啶-7-基]-1-羟基乙基}吲哚-1-基)丙烷-1,2-二醇



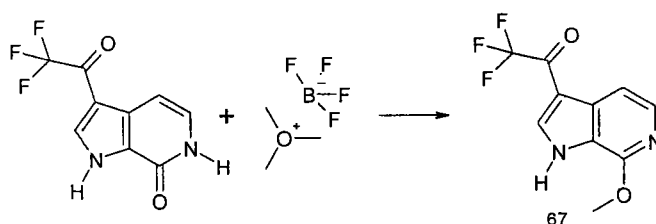
在室温，将大约 100  $\mu\text{L}$  的浓 HCl 加到于含水乙腈中的 2,2,2-三氟-1-[3-(4-氟苯基)咪唑并[1,5-*a*]吡啶-7-基]-1-{1-[2-(1-甲氧基-1-甲基乙氧基)丙基]-1*H*-吲哚-3-基}乙醇(30 mg)中。90 分钟之后，LC-MS 显示一个峰  $\text{M}+\text{H}$  500 为所需产物。然后将该混合物真空浓缩，用碳酸氢钠稀释，并用乙酸乙酯萃取。合并的有机萃取液用水洗涤，用无水硫酸钠干燥，并于真空中蒸发溶剂，得到 25 mg 的标题化合物，其为淡黄色固体。

实施例 66: 3-(2,2,2-三氟乙酰基)-1,6-二氢吡咯并[2,3-*c*]吡啶-7-酮



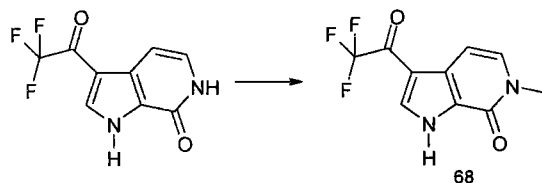
将氯化铝(3.07 g, 23.1 mmol)于 100 mL 二氯甲烷中的室温溶液加到 7-甲氧基-6-氮杂吡啶(684 mg, 4.62 mmol)(根据 Tyler 等人, *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 5723-5730 制备)中。1 小时之后, 加入三氟乙酸酐(3.35 mL, 23.7 mmol)。6 小时之后, 将反应混合物倒入饱和碳酸氢钠水溶液(250 mL), 分离有机层, 水层用四份 50 mL 的乙酸乙酯萃取。合并的有机层用三份 30 mL 的盐水洗涤, 用硫酸镁干燥, 过滤, 并真空浓缩。剩余物用乙醚研磨, 得到 822 mg (77%) 的标题化合物。

实施例 67: 2,2,2-三氟-1-(7-甲氧基-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶-3-基)乙酮



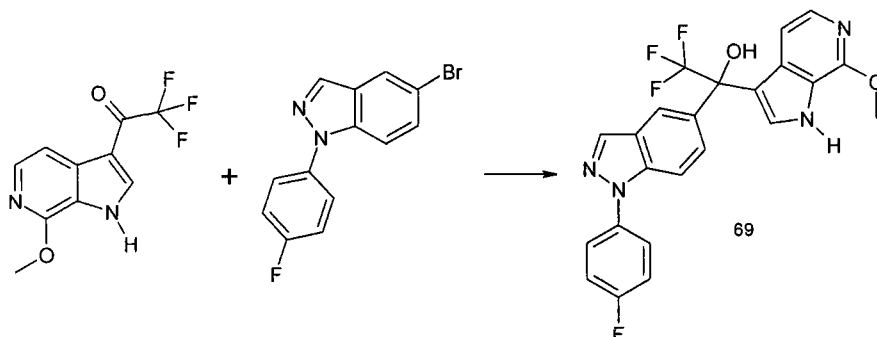
向吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮(650 mg, 2.83 mmol)于二氯甲烷 (100 mL) 中的室温溶液中加入三甲基氧鎢四氟硼酸盐(627 mg, 4.24 mmol)。18 小时之后, 将该混合物用 50 mL 的饱和碳酸氢钠水溶液稀释并搅拌 8 小时。分出水层并用三份 100 mL 的乙酸乙酯萃取。合并的有机层用 100 mL 的盐水洗涤, 用硫酸镁干燥, 过滤, 并真空浓缩。剩余物在 SiO<sub>2</sub> 上进行色谱(0-50%乙酸乙酯的己烷溶液, 梯度液), 得到 225 mg (33%) 的标题化合物。MS m/z 245.05 (MH<sup>+</sup>)。

实施例 68: 6-甲基-3-(2,2,2-三氟乙酰基)-1,6-二氢吡咯并[2,3-c]吡啶-7-酮



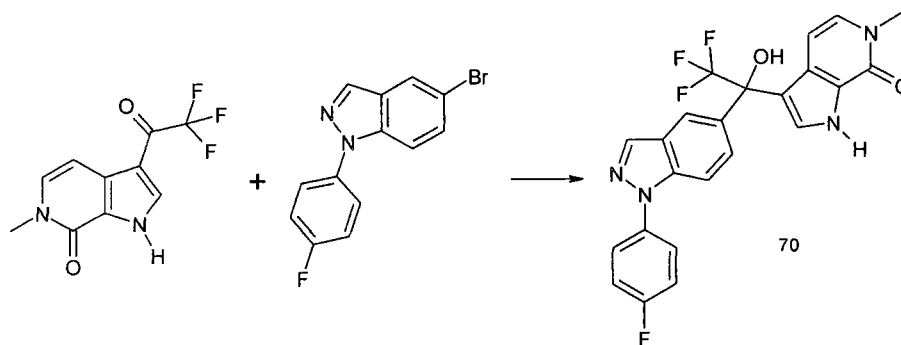
将吡咯并[2,3-*c*]吡啶-7-酮(240 mg, 1.04 mmol)于 DMF (2 mL)中的溶液冷却至 0°C, 并用 NaH (91.8 mg, 2.29 mmol, 60%油分散液)处理。释放气体停止之后, 加入碘甲烷(98.0  $\mu$ L, 1.57 mmol), 并将该混合物在室温搅拌 1 小时。将反应倒入水(2 mL)中, 并用乙酸乙酯(2 mL)萃取。合并的有机层用硫酸镁干燥, 过滤, 并浓缩。粗产物混合物通过 SiO<sub>2</sub> 进行纯化(制备性 TLC, 5%甲醇的二氯甲烷溶液, 展开 4 次)。收集所需色谱带并在 SiO<sub>2</sub> 上进一步纯化(0-10%甲醇的二氯甲烷溶液, 梯度液), 得到标题化合物(74.0 mg, 29%)。

实施例 69: 2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡唑-5-基]-1-(7-甲氧基-1*H*-吡咯并[2,3-*c*]吡啶-3-基)乙醇



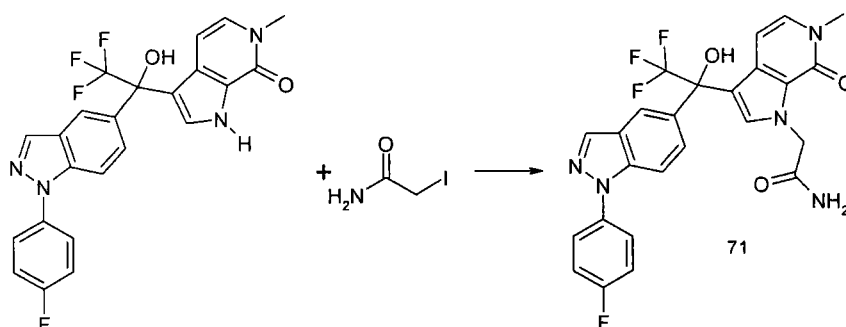
根据实施例 1 中所述的方法, 由 2,2,2-三氟-1-(7-甲氧基-1*H*-吡咯并[2,3-*c*]吡啶-3-基)乙酮(55.0 mg, 0.225 mmol)制备标题化合物(76.8 mg, 75%产率)。MS  $m/z$  457.31 ( $MH^+$ )。

实施例 70: 6-甲基-3-{2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡唑-5-基]-1-羟基乙基}-1,6-二氢吡咯并[2,3-*c*]吡啶-7-酮



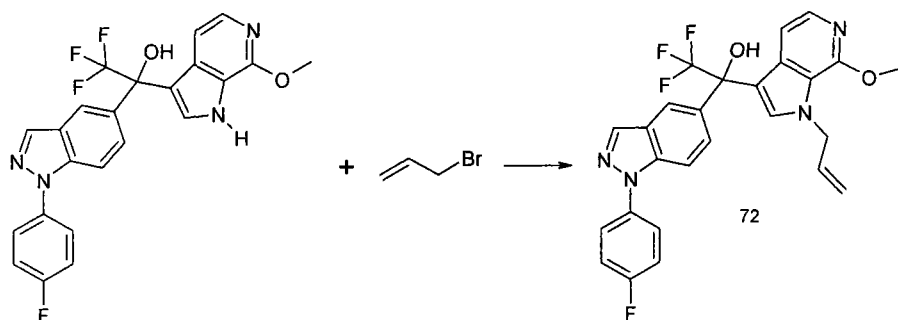
根据实施例 1 中所述方法, 由 6-甲基-3-(2,2,2-三氟-乙酰基)-1,6-二氢吡咯并[2,3-*c*]吡啶-7-酮(74.0 mg, 0.303 mmol)制备标题化合物(48.5 mg, 35%产率)。

实施例 71: 2-(6-甲基-7-氧代-3-{2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-咪唑-5-基]-1-羟基乙基}-6,7-二氢吡咯并[2,3-*c*]吡啶-1-基)乙酰胺



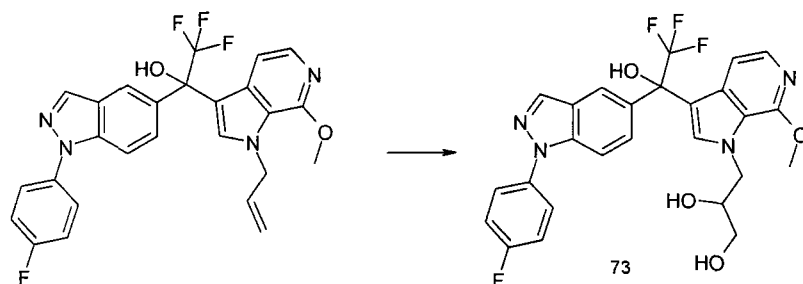
根据实施例 4 中所述方法, 由 6-甲基-3-{2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-咪唑-5-基]-1-羟基乙基}-1,6-二氢吡咯并[2,3-*c*]吡啶-7-酮(40.0 mg, 0.088 mmol)制备标题化合物(29.5 mg, 66%产率)。MS  $m/z$  514.39 ( $MH^+$ )。

实施例 72: 1-(1-烯丙基-7-甲氧基-1*H*-吡咯并[2,3-*c*]吡啶-3-基)-2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-咪唑-5-基]乙醇



根据实施例 4 中所述方法, 由 2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吲唑-5-基]-1-(7-甲氧基-1*H*-吡咯并[2,3-*c*]吡啶-3-基)乙醇(54.0 mg, 0.118 mmol)制备标题化合物(46.2 mg, 79%产率)。MS  $m/z$  497.47 ( $MH^+$ )。

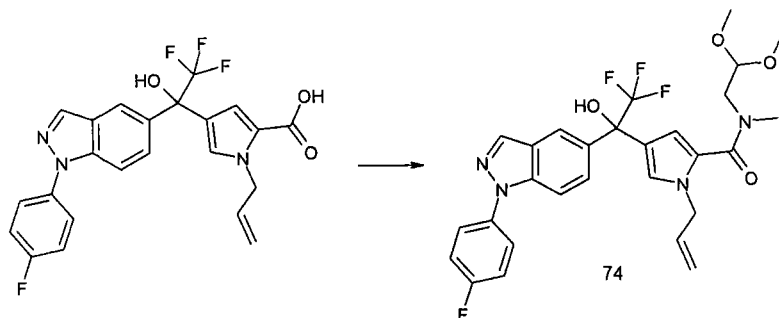
实施例 73: 3-(7-甲氧基-3-{2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吲唑-5-基]-1-羟基乙基}吡咯并[2,3-*c*]吡啶-1-基)丙烷-1,2-二醇



根据实施例 34 中所述方法, 由 1-(1-烯丙基-7-甲氧基-1*H*-吡咯并[2,3-*c*]吡啶-3-基)-2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吲唑-5-基]乙醇(46.0 mg, 0.093 mmol)制备标题化合物(19.4 mg, 40%产率)。MS  $m/z$  531.41 ( $MH^+$ )。

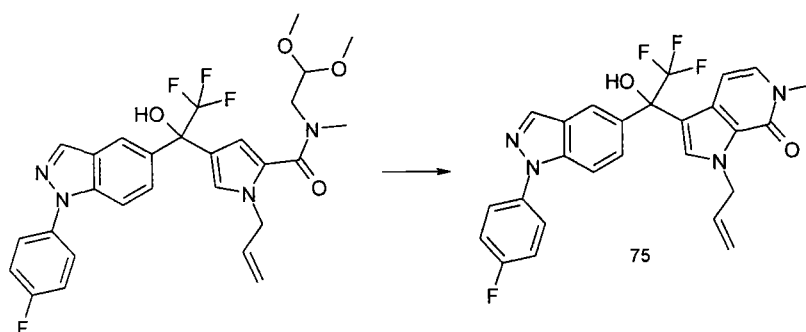
实施例 74: 1-烯丙基-4-{2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吲唑-5-基]-1-羟基乙基}-1*H*-吡咯-2-羧酸(2,2-二甲氧基乙基)(甲基)酰胺





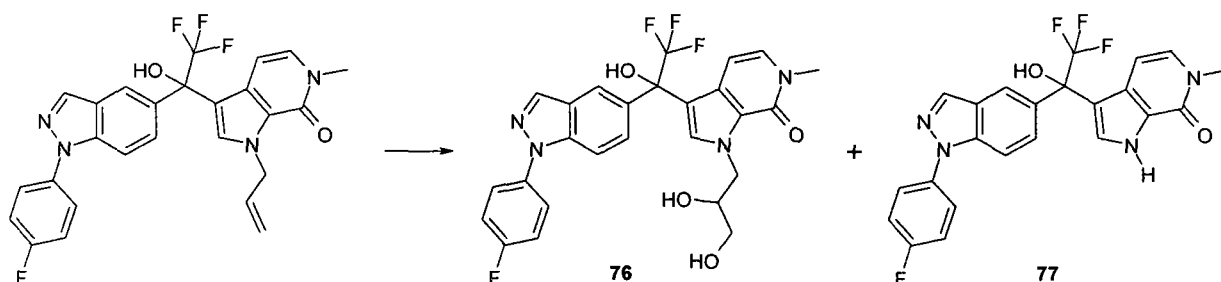
根据实施例 40 中所述方法, 由 1-烯丙基-4-{2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡唑-5-基]-1-羟基乙基}-1*H*-吡咯-2-羧酸(220.0 mg, 0.479 mmol)制备标题化合物(268 mg, 99%)。

实施例 75: 1-烯丙基-6-甲基-3-{2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡唑-5-基]-1-羟基乙基}-1,6-二氢吡咯并[2,3-*c*]吡啶-7-酮

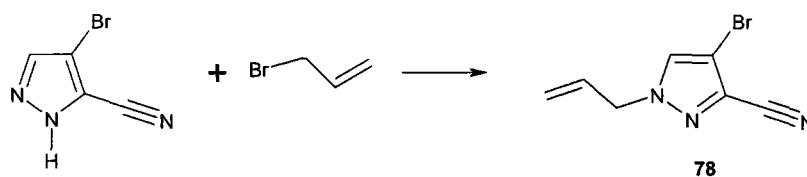


将 1-烯丙基-4-{2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡唑-5-基]-1-羟基乙基}-1*H*-吡咯-2-羧酸(2,2-二甲氧基乙基)(甲基)酰胺(100 mg, 0.178 mmol)于乙醚(2 mL)中的室温溶液加到  $\text{H}_2\text{SO}_4$  (50  $\mu\text{L}$ )中。13 小时之后, 将该混合物小心地用饱和碳酸氢钠水溶液(3 mL)终止, 并用三份 10 mL 的乙酸乙酯萃取。合并的有机层用盐水(10 mL)洗涤, 用硫酸镁干燥, 过滤, 并真空浓缩。剩余物在  $\text{SiO}_2$  上通过色谱进行纯化(0-80%乙酸乙酯的己烷溶液, 梯度液), 得到 84 mg (95%)的标题化合物。MS  $m/z$  497.36 ( $\text{MH}^+$ ), m.p.91°C-93°C。

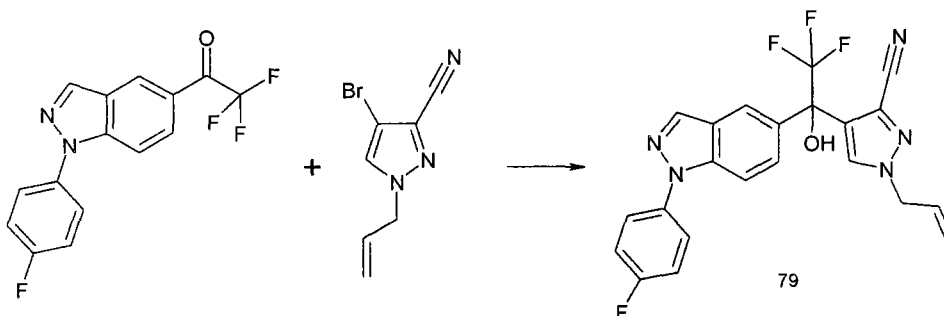
实施例 76: 1-(2,3-二羟基丙基)-6-甲基-3-{2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡唑-5-基]-1-羟基乙基}-1,6-二氢吡咯并[2,3-*c*]吡啶-7-酮; 及实施例 77: 6-甲基-3-{2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡唑-5-基]-1-羟基乙基}-1,6-二氢吡咯

并[2,3-*c*]吡啶-7-酮

根据实施例 34 中所述方法, 由 1-烯丙基-6-甲基-3-{2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡唑-5-基]-1-羟基乙基}-1,6-二氢吡咯并[2,3-*c*]吡啶-7-酮(84.0 mg, 0.169 mmol)制得标题化合物(76: 32.2 mg, 36%; 及 77: 4.7 mg, 6%)。质谱分别为 MS  $m/z$  531.45 ( $MH^+$ )和  $m/z$  457.33 ( $MH^+$ )。

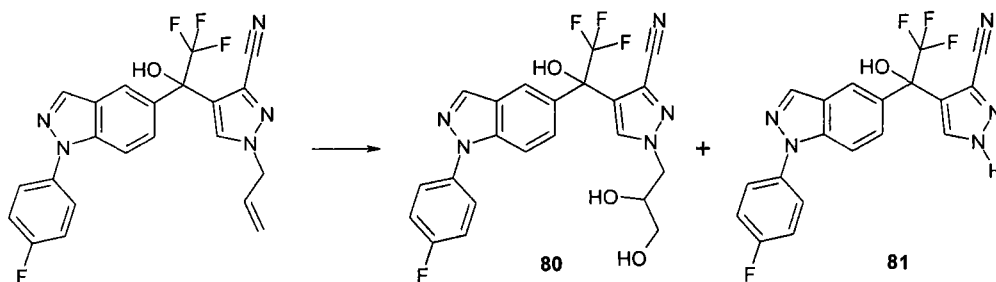
实施例 78: 1-烯丙基-4-溴-1*H*-吡唑-3-甲腈

根据实施例 38 中所述方法, 由 4-溴-2*H*-吡唑-3-甲腈(可商购, 1.00 g, 0.581 mmol), 制备标题化合物(564 mg, 46%产率)。MS  $m/z$  497.47 ( $MH^+$ )。

实施例 79: 1-烯丙基-4-{2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡唑-5-基]-1-羟基乙基}-1*H*-吡唑-3-甲腈

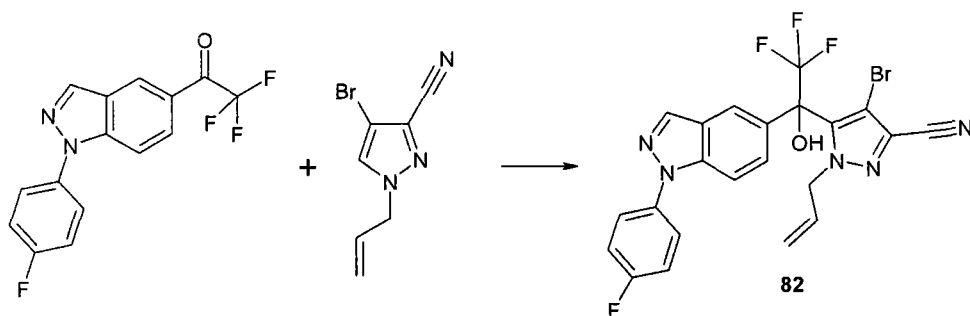
向 1-烯丙基-4-溴-1*H*-吡唑-3-甲腈(116.6 mg, 0.550 mmol)于无水乙醚(2 mL)中的冷冻(-78°C)溶液中加入 *n*-BuLi (190  $\mu$ L, 2.5 M 的己烷溶液, 0.475 mmol)。2 分钟之后, 加入 2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡唑-5-基]乙酮(154 mg, 0.500 mmol)于 THF (2 mL)中的冷冻(-78°C)溶液。15 分钟之后, 将该混合物升温至室温, 用 10 mL 的饱和碳酸氢钠水溶液终止, 并用三份 10 mL 的乙醚萃取。合并的有机层用盐水(10 mL)洗涤, 用硫酸镁干燥, 过滤, 并真空浓缩。剩余物在 SiO<sub>2</sub> 上通过色谱进行纯化(0-50%乙酸乙酯的己烷溶液, 梯度液), 得到 152 mg (69%)的标题化合物。MS *m/z* 422.96 (MH<sup>+</sup>)。

实施例 80: 1-(2,3-二羟基丙基)-4-{2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡唑-5-基]-1-羟基乙基}-1*H*-吡唑-3-甲腈; 及实施例 81: 4-{2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡唑-5-基]-1-羟基乙基}-1*H*-吡唑-3-甲腈



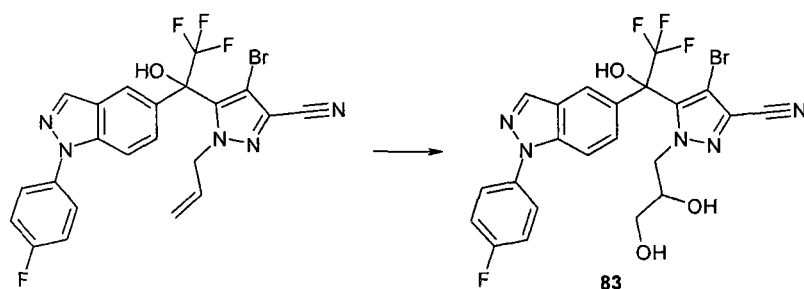
根据实施例 34 中所述的方法, 由 1-烯丙基-4-{2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡唑-5-基]-1-羟基乙基}-1*H*-吡唑-3-甲腈(70.3 mg, 0.159 mmol)制得标题化合物(分别是 47.8 mg, 63%产率; 5.2 mg, 8%产率)。质谱分别是 MS *m/z* 476.30 (MH<sup>+</sup>), *m/z* 402.20 (MH<sup>+</sup>)。

实施例 82: 1-烯丙基-4-溴-5-{2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡唑-5-基]-1-羟基乙基}-1*H*-吡唑-3-甲腈



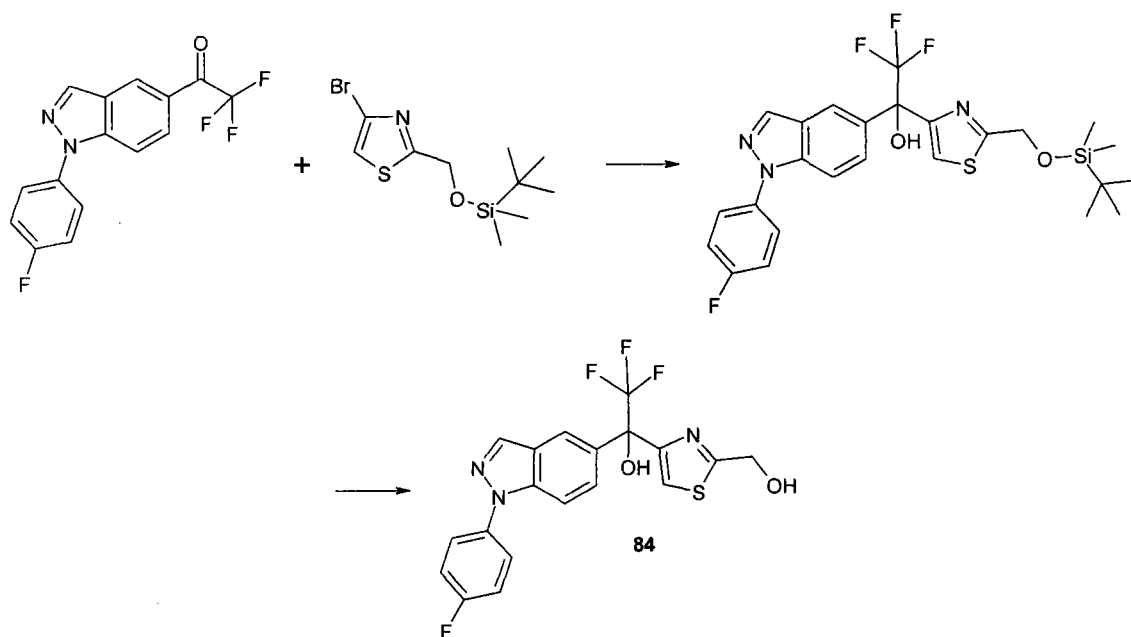
向 1-烯丙基-4-溴-1*H*-吡唑-3-甲腈(116 mg, 0.550 mmol)于无水 THF (2 mL)中的冷冻(-78°C)溶液中加入二异丙基氨基锂(367  $\mu$ L, 1.5 M 己烷溶液, 0.55 mmol)。5 分钟之后, 加入 2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡唑-5-基]乙酮(154 mg, 0.500 mmol)于 2 mL THF 中的冷冻(-78°C)溶液。15 分钟之后, 将该混合物升温至室温, 用 10 mL 的饱和碳酸氢钠水溶液终止, 并用三份 10 mL 的乙醚萃取。合并的有机层用 10 mL 的盐水洗涤, 用硫酸钠干燥, 过滤, 并真空浓缩。剩余物在 SiO<sub>2</sub> 上通过色谱进行纯化(0-50%乙酸乙酯的己烷溶液, 梯度液), 得到 213 mg (82%)的标题产物。MS  $m/z$  520.19/522.20 ( $M^+$ )。

实施例 83: 4-溴-1-(2,3-二羟基丙基)-5-{2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡唑-5-基]-1-羟基乙基}-1*H*-吡唑-3-甲腈



根据实施例 34 中所述的方法, 由 1-烯丙基-4-溴-5-{2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡唑-5-基]-1-羟基乙基}-1*H*-吡唑-3-甲腈(50.3 mg, 0.097 mmol)制得标题化合物(29.3 mg, 55%)。MS  $m/z$  554.28/556.22 ( $M^+$ )。

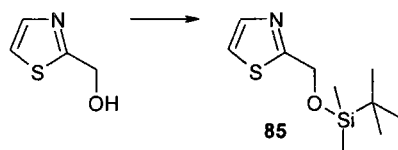
实施例 84: 2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡唑-5-基]-1-(2-羟基甲基噻唑-4-基)乙醇



向 4-溴-2-(叔丁基二甲基硅烷基氧基甲基)噻唑(339 mg, 1.10 mmol) (根据 Nicolaou 等人, *Bioorg. Med. Chem.* **1999**, 7, 665-697 中所述方法制得)于无水乙醚(5 mL)中的冷冻(-78°C)溶液中加入 *n*-BuLi (440  $\mu$ L, 2.5 M 己烷溶液, 1.10 mmol)。2 分钟之后, 加入 2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡唑-5-基]乙酮(308 mg, 1.00 mmol)于 5 mL 无水乙醚中的冷冻(-78°C)溶液。15 分钟之后, 将该混合物升温至室温, 用 20 mL 的饱和氯化铵水溶液终止, 并用三份 20 mL 的乙醚萃取。合并的有机层用 20 mL 的盐水洗涤, 用硫酸镁干燥, 过滤, 并真空浓缩。剩余物在 SiO<sub>2</sub> 上通过色谱进行纯化(0-30%乙酸乙酯的己烷溶液, 梯度液), 得到 358 mg (67%)的 1-[2-(叔丁基二甲基硅烷基氧基甲基)噻唑-4-基]-2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡唑-5-基]乙醇。MS *m/z* 538.97 (MH<sup>+</sup>)。

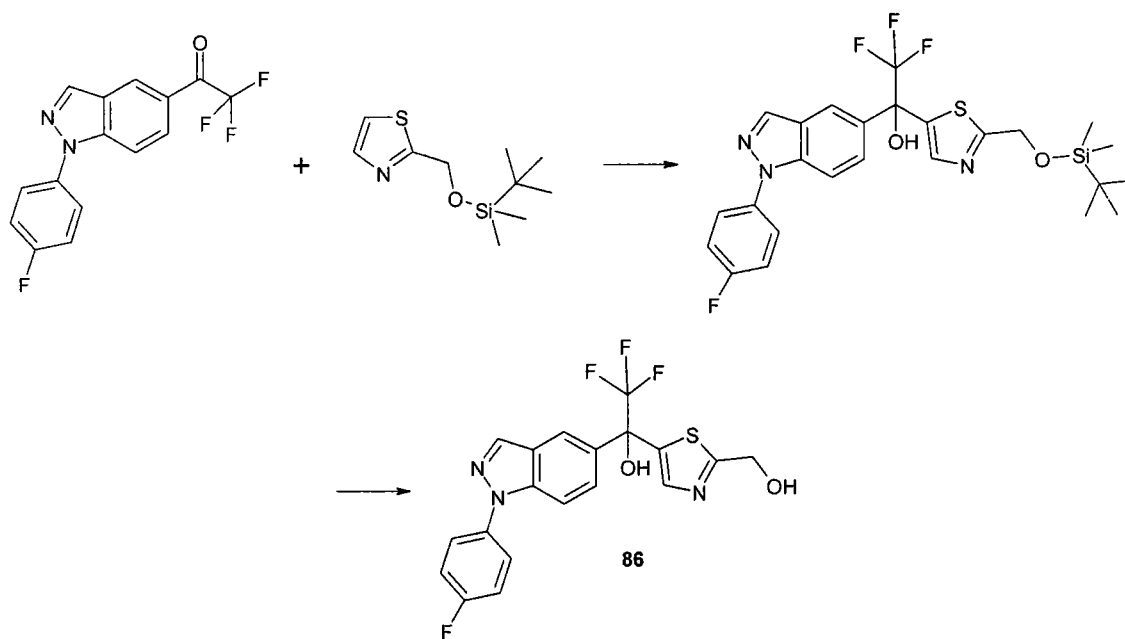
向 1-[2-(叔丁基二甲基硅烷基氧基甲基)噻唑-4-基]-2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡唑-5-基]乙醇(300 mg, 0.558 mmol)于 15 mL THF 中的冷冻(0°C)溶液中, 加入四正丁基氟化铵(0.670 mL, 1 M 的 THF 溶液, 0.67 mmol)。将该混合物升温至室温。30 分钟之后, 将该混合物用 50 mL 的饱和碳酸氢钠水溶液终止, 并用三份 50 mL 的乙醚萃取。合并的有机层用 20 mL 的盐水洗涤, 用硫酸镁干燥, 过滤, 并真空浓缩。剩余物在 SiO<sub>2</sub> 上进行色谱(0-50%乙酸乙酯的己烷溶液), 得到 230 mg (97%)的标题化合物。MS *m/z* 424.71 (MH<sup>+</sup>)。

实施例 85: 2-(叔丁基二甲基硅烷基氧基甲基)噻唑



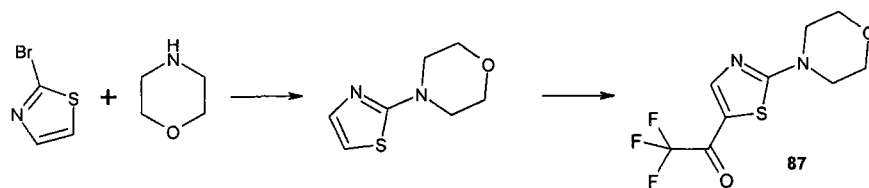
向噻唑-2-基甲醇(1.00 g, 8.684 mmol)于二氯甲烷中的室温溶液中加入咪唑(1.18 g, 17.4 mmol), 然后加入叔丁基二甲基氯硅烷(1.70 g, 11.3 mmol)。30 分钟之后, 将该混合物用 2 mL 的甲醇终止, 并经过硅胶垫, 以二氯甲烷(700 mL)洗脱, 且真空浓缩, 得到 2.01 g (100%)的标题化合物。

实施例 86: 2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡唑-5-基]-1-(2-羟基甲基-噻唑-5-基)乙醇



根据合成 2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡唑-5-基]-1-(2-羟基甲基-噻唑-4-基)乙醇(实施例 84)中所述的方法, 由 2-(叔丁基二甲基硅烷基氧基甲基)噻唑(242 mg, 1.06 mmol), 制得标题化合物(73.1 mg, 17%总产率)。MS  $m/z$  424.48 ( $MH^+$ )。

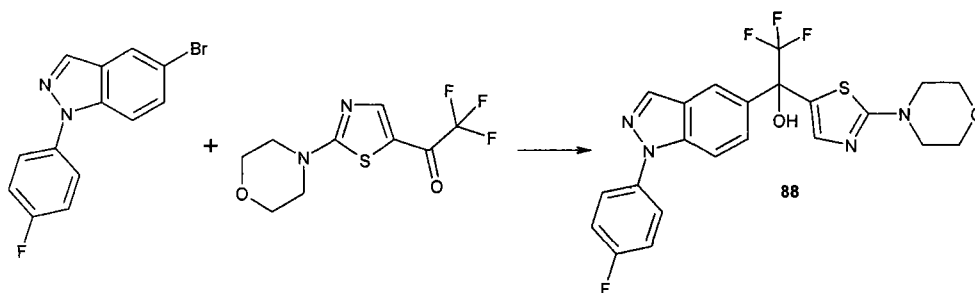
实施例 87: 2,2,2-三氟-1-(2-吗啉-4-基-噻唑-5-基)乙醇



将 2-溴噻唑(356  $\mu\text{L}$ , 4.00 mmol)于吗啉(2.09 mL, 24.0 mmol)中的溶液在密封管中于  $100^\circ\text{C}$  进行加热。61 小时之后, 将该混合物冷却至室温, 用 20 mL 的水稀释, 并用三份 30 mL 的乙醚萃取。合并的有机层用五份 30 mL 的水、30 mL 的盐水洗涤, 用硫酸镁干燥, 过滤, 并真空浓缩。剩余物通过  $\text{SiO}_2$  进行色谱分离(20-100%乙酸乙酯的己烷溶液, 梯度液), 得到 513 mg (75%)的 4-噻唑-2-基-吗啉。

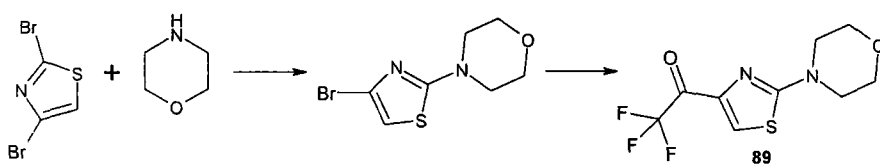
向 4-噻唑-2-基-吗啉(340 mg, 2.00 mmol)于二氯甲烷 (1 mL)中的室温溶液中, 滴加三氟乙酸酐(565  $\mu\text{L}$ , 4.0 mmol)。将该混合物在  $45^\circ\text{C}$  加热。16 小时之后, 将反应物用 5 mL 的饱和碳酸氢钠水溶液中和。分离有机相, 水层用三份 15 mL 的二氯甲烷萃取。合并的有机层用盐水洗涤, 用硫酸镁干燥, 过滤, 并真空浓缩。剩余物在  $\text{SiO}_2$  上进行纯化, 采用乙酸乙酯的己烷溶液 (20-100%梯度), 得到 463 mg (87%)的标题化合物。MS  $m/z$  267.18 ( $\text{MH}^+$ )。

实施例 88: 2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡唑-5-基]-1-(2-吗啉-4-基-噻唑-5-基)乙醇



根据实施例 1 中所述的方法, 由 2,2,2-三氟-1-(2-吗啉-4-基-噻唑-5-基)乙酮(200 mg, 0.750 mmol), 制备标题化合物(59.3 mg, 17%总产率)。MS  $m/z$  479.36 ( $\text{MH}^+$ )。

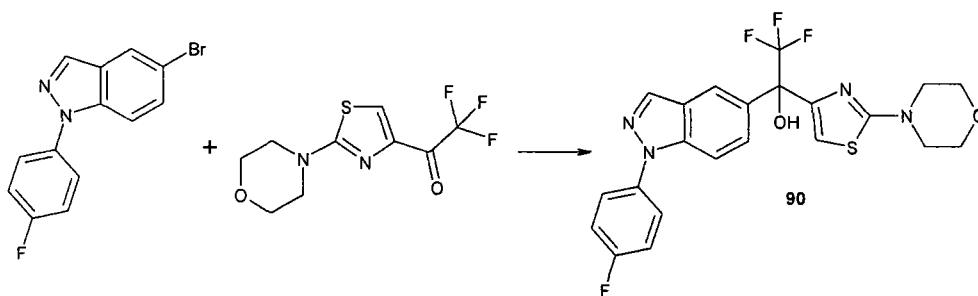
实施例 89: 2,2,2-三氟-1-(2-吗啉-4-基-噻唑-4-基)乙酮



在密封管中，将 2,4-二溴噻唑(500 mg, 2.06 mmol)于吗啉(4.0 mL, 22.3 mmol)中的溶液于 50°C 加热。16 小时之后，将该混合物冷却至室温，用 20 mL 的水稀释，并用三份 30 mL 的乙醚萃取。合并的有机层用五份 30 mL 的水、30 mL 的盐水洗涤，用硫酸镁干燥，过滤，并真空浓缩。剩余物通过 SiO<sub>2</sub> 进行色谱分离，采用乙酸乙酯的己烷溶液(0-30 %梯度)，得到 458 mg (89%) 的 4-(4-溴噻唑-2-基)吗啉。

向 4-(4-溴噻唑-2-基)吗啉(249 mg, 1.00 mmol)于无水乙醚(10 mL)中的冷冻(-78°C)溶液中加入 *n*-BuLi (480 μL, 2.5 M 的己烷溶液, 1.20 mmol)。20 分钟之后，经 10 分钟，加入 2,2,2-三氟-*N*-甲氧基-*N*-甲基乙酰胺(224 μL, 2 mmol)于 THF (10 mL)中的溶液。30 分钟之后，将该混合物升温至 0°C。30 分钟之后，将该混合物用 10 mL 的水终止，升温至室温，并用三份 10 mL 的乙酸乙酯萃取。合并的有机层用硫酸镁干燥，过滤，并真空浓缩。剩余物在 SiO<sub>2</sub> 上纯化两次，采用乙酸乙酯-己烷(20-100%梯度)，得到 125 mg (47%) 的标题化合物。

实施例 90: 2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡唑-5-基]-1-(2-吗啉-4-基-噻唑-4-基)乙醇

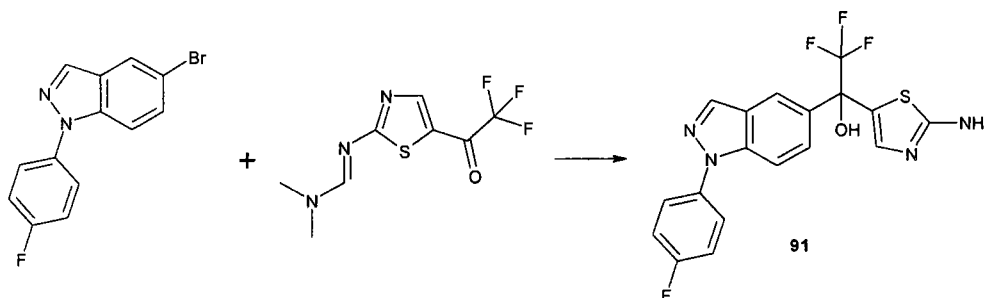


根据实施例 1 中所述的方法，由 2,2,2-三氟-1-(2-吗啉-4-基噻唑-4-基)乙酮(124 mg, 0.466 mmol)，制备标题化合物(66.5 mg, 30%总产率)。MS *m/z*



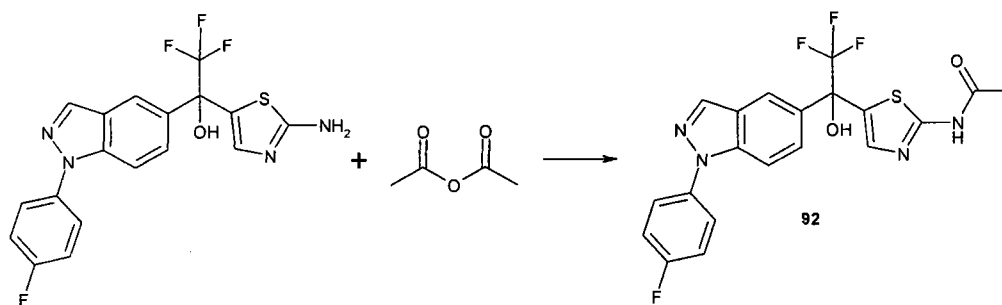
479.29 (MH<sup>+</sup>).

实施例 91: 1-(2-氨基噻唑-5-基)-2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡唑-5-基]乙醇



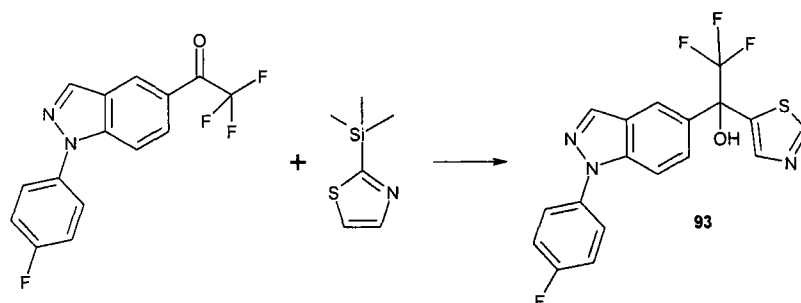
向溴苯基吡唑(655 mg, 2.25 mmol)于无水 THF (3 mL)中的冷冻(-78°C)溶液中,加入 *n*-BuLi (990  $\mu$ L, 2.5 M 的己烷溶液, 2.48 mmol)。20 分钟之后,经 5 分钟,加入 *N,N*-二甲基-*N'*-[5-(2,2,2-三氟-乙酰基)-噻唑-2-基]-甲脒(565 mg, 2.25 mmol, 市售)于 2 mL THF 中的冷冻(-78°C)溶液。30 分钟之后,将该混合物用 10 mL 的水终止,升温至室温并用三份 10 mL 的乙酸乙酯萃取。合并的有机层用硫酸镁干燥,过滤,并真空浓缩。将剩余物溶解于 THF (2 mL)和水(2 mL)的混合物中,并加入 2 M HCl (1 mL)。搅拌 18 小时之后,将该混合物用 30 mL 的饱和碳酸氢钠水溶液终止,并用三份 30 mL 的乙酸乙酯萃取。合并的有机层用硫酸镁干燥,过滤,并真空浓缩。剩余物在 SiO<sub>2</sub> 上进行纯化,采用乙酸乙酯-己烷(0-100%梯度)。将含所需产物的馏份合并,并在 SiO<sub>2</sub> 上进一步纯化(0-100%乙酸乙酯的己烷溶液,缓梯度),得到标题化合物,其为黄色泡沫状物。MS *m/z* 409.25 (MH<sup>+</sup>)。

实施例 92: *N*-(5-{2,2-二氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡唑-5-基]-1-羟基丙基}噻唑-2-基)乙酰胺



向所述胺(45.0 mg, 0.11 mmol)于 2 mL 二氯甲烷的室温溶液中加入吡啶(44.5  $\mu\text{L}$ , 0.550 mmol), 接着加入乙酸酐(12.5  $\mu\text{L}$ , 0.132 mmol)。15 小时之后, 将该混合物用 1 N 的 NaOH 水溶液(3 mL)终止, 并用三份 5 mL 的二氯甲烷萃取。水层用乙酸酸化(pH 7), 并用三份 5 mL 的乙酸乙酯萃取。合并的有机层用硫酸镁干燥, 过滤, 并真空浓缩。剩余物在  $\text{SiO}_2$  上进行纯化(制备性 TLC, 5% 甲醇于二氯甲烷中, 展开 3 次), 得到 22 mg (44%) 的标题化合物。MS  $m/z$  451.32 ( $\text{MH}^+$ )。

#### 实施例 93: 2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-5-基]-1-噻唑-5-基乙醇



向 2-三甲基硅烷基-噻唑(157 mg, 1.00 mmol)于无水乙醚(2 mL)中的冷冻(-78 $^{\circ}\text{C}$ )溶液中加入 *n*-BuLi (440  $\mu\text{L}$ , 2.5 M 的己烷溶液, 1.10 mmol)。30 分钟之后, 加入 2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1H-咪唑-5-基]乙酮(154 mg, 0.50 mmol)于无水乙醚(2 mL)中的溶液。1 小时之后, 将该混合物升温至室温, 用 10 mL 的饱和碳酸氢钠水溶液终止, 并用三份 10 mL 的乙醚萃取。合并的有机层用 10 mL 的盐水洗涤, 用硫酸钠干燥, 过滤, 并真空浓缩, 得到 202 mg 的粗产物。向该粗产物(100 mg)于 THF (2 mL)中的溶液中加入 2 M HCl (1 mL), 并将该混合物搅拌过夜。然后将该混合物用 10 mL 的饱和碳酸氢钠水溶液终止, 并用三份 10 mL 的乙酸乙酯萃取。合并的有机层用盐水(10 mL)

洗涤，用硫酸镁干燥，过滤，并真空浓缩。将该混合物用 SiO<sub>2</sub> 纯化，采用乙酸乙酯-己烷(0-100%梯度)，得到 38.4 mg (39%，两步)的标题化合物。MS m/z 394.26 (MH<sup>+</sup>)。

### 生物学性质的评估

通过荧光偏振竞争性结合测试，评估本发明化合物与类固醇受体的结合。关于制备在测试中使用的重组糖皮质激素受体(GR)复合物的详细说明，记载在于 2002 年 5 月 20 日提出申请的美国专利申请公开 2003/0017503 中，在此以其全文引入作为参考。四甲基罗丹明(TAMRA)-标记的地塞米松探测物的制备使用标准文献方法完成(M. Pons 等人, J. Steroid Biochem., 1985, 22, 第 267-273 页)。

#### A. 糖皮质激素受体竞争性结合测试

##### 步骤 1. 荧光探测物的表征

首先测量荧光探测物的最大激发与发射波长。这些探测物的实施例为罗丹明(TAMRA)-标记的地塞米松。

然后，在滴定实验中，测定探测物对类固醇受体的亲和力。探测物在测试缓冲液中的荧光偏振值，是在 SLM-8100 荧光计上，使用上述激发与发射最大值进行测量。加入表达载体溶胞产物的等份试样，并在每次加入后测量荧光偏振，直到发现偏振值不再进一步改变为止。自所获得的关于溶胞产物结合至探测物的极化值，用非线性最小平方回归分析计算探测物的解离常数。

##### 步骤 2. 探测物结合抑制剂的筛选

此项测试是使用荧光偏振(FP)，以定量待测化合物与四甲基罗丹明(TAMRA)-标记的地塞米松竞争结合至昆虫表达系统的人类糖皮质激素受体(GR)复合物的能力。测试缓冲液为：10mM TES，50mM KCl，20mM Na<sub>2</sub>MoO<sub>4</sub> · 2H<sub>2</sub>O，1.5mM EDTA，0.04%w/v CHAPS，10%v/v 甘油，1mM 二巯基苏糖醇，pH7.4。将待测化合物在纯 DMSO 中溶解至 1mM，然后在补充有 10%v/v DMSO 的测试缓冲液中，进一步稀释至 10x 检测浓度。于 96-孔聚丙烯板中，将待测化合物以 10x 检测浓度，系列稀释在含 10% DMSO 的

缓冲剂中。结合反应混合物是在 96-孔黑色 Dynex 微量滴定板中，通过相继加入下列检测成份至各孔中而制成：15 $\mu$ L 10x 待测化合物溶液，85 $\mu$ L 在测试缓冲液中以 1:170 稀释的含 GR 的杆状病毒溶胞产物，及 50 $\mu$ L 15nM TAMRA-标记的地塞米松。阳性对照组为不含有待测化合物的反应混合物；阴性对照组(空白试验)为含有 0.7  $\mu$ M 至 2  $\mu$ M 地塞米松的反应混合物。将结合反应物在室温下培养 1 小时，然后在设定为 550 纳米激发与 580 纳米发射下，并且安装罗丹明 561 分色镜的 LJI 分析器中，读取荧光偏振。IC<sub>50</sub> 值是通过 FP 信号数据的迭代非线性曲线拟和 4-参数对数方程而确定。

可评估发现结合至糖皮质激素受体的化合物对黄体酮受体(PR)、雌激素受体(ER)及盐皮质激素的结合，以评估化合物对 GR 的选择性。PR 与 MR 的方案与上述 GR 方法相同，但下列例外：PR 昆虫细胞溶胞产物是以 1:7.1 稀释，而 MR 溶胞产物是以 1:9.4 稀释。PR 探测物为 TAMRA-标记的米非司酮(mifepristone)，以 5 nM 的最终浓度在检测中使用，及阴性对照组(空白试验)为含有 0.7 $\mu$ M 至 2 $\mu$ M 下的米非司酮的反应。

ER 方案类似上述方案，但使用 PanVera 试剂盒受体，荧光素标记的探测物。测试成分是以如上述的相同体积制成，以产生最终测试浓度 ER 为 15nM，以及 ES2 探测物为 1nM。此外，加入成份的顺序由上述测试修正：首先将探测物加到板，接着为受体与待测化合物。将板在安装 Fluorescein 505 分色镜，设定 485 纳米激发与 530 纳米发射的 LJI 分析器中读数。

发现结合至糖皮质激素受体的化合物，可通过发明背景中引用的测试(C. M. Banberger 与 H. M. Schulte, Eur. J. Clin. Invest., 2000, 30 (增刊 3) 6-9)或通过下文所述的测试，评估反式激活作用与反式阻抑作用的解离。

## B. 糖皮质激素受体细胞测试

### 1. 芳香酶在成纤维细胞中的诱导(反式激活作用的细胞测试)

地塞米松，一种糖皮质激素受体(GR)的合成配体，会诱发芳香酶在人类包皮成纤维细胞中的表达。通过在培养基中睾酮向雌二醇的转化测定芳香酶的活性。评估显示结合至 GR 的化合物在人类包皮成纤维细胞中诱发芳香酶活性的能力。

在使用的前 5 天，在 96 孔板上，将人类包皮成纤维细胞(ATCC 目录号 CRL-2429，名称为 CCD112SK)以每孔 50000 细胞下接种在 Iscove 氏改性

Dulbecco 培养基(GibcoBRL Life Technologies 目录号 12440-053)中, 该培养基补充有 10%炭过滤的 FBS (Clonetechn 目录号 SH30068)与庆大霉素(GibcoBRL Life Technologies 目录号 15710-064)。在实验当天, 将孔中的培养基以新培养基置换。将细胞以待测化合物进行处理, 使最终浓度为  $10^{-5}$ M 至  $10^{-8}$ M, 以及睾酮处理, 最终浓度为 300 ng/mL。各孔总体积为 100 $\mu$ L。一式双份制备样品。对照孔包括: (a)仅接受睾酮的孔, 以及(b)接受睾酮以及 2 $\mu$ M 地塞米松以提供芳香酶的最大诱发的孔。将板在 37 $^{\circ}$ C 下培养过夜(15 至 18 小时), 并在培养结束时采集上清液。利用雌二醇的 ELISA 试剂盒测定上清液中的雌二醇(由 ALPCO 制备, 得自 American Laboratory Products 目录号 020-DR-2693), 根据厂家说明书进行。雌二醇的量与各孔中的 ELISA 信号成反比。待测化合物诱发的芳香酶的程度, 以相对于地塞米松的百分比表示。通过非线性曲线拟和导出待测化合物的 EC<sub>50</sub> 值。

## 2. 抑制成纤维细胞中 IL-6 的产生(反式阻抑作用的细胞测试)

人类包皮成纤维细胞在响应促炎细胞因子 IL-1 刺激时产生 IL-6。此种炎症反应, 当通过 IL-6 的产生测量时, 可有效地被地塞米松抑制, 地塞米松为一种糖皮质激素受体(GR)的合成配体。在人类包皮成纤维细胞中, 对显示结合至 GR 的化合物评估抑制 IL-6 产生的能力。

在使用前的当天, 在 96 孔板上, 将人类包皮成纤维细胞(ATCC 目录号 CRL-2429)以每孔 5,000 个细胞接种在 Iscove 氏改性 Dulbecco 培养基(GibcoBRL Life Technologies 目录号 12440-053)中, 该培养基补充有 10%炭过滤的 FBS (Clonetechn 目录号 SH30068)与庆大霉素(GibcoBRL Life Technologies 目录号 15710-064)。于第二天, 将孔中的培养基以新培养基置换。将细胞以 IL-1 (rhIL-1 $\alpha$ , R&D Systems 目录号 200-LA)处理, 使最终浓度为 1 ng/mL, 并使用待测化合物处理, 使最终浓度为  $10^{-5}$ M 至  $10^{-8}$ M, 各孔总体积为 200 $\mu$ L。一式双份制备样品。背景对照孔并未接受待测化合物或 IL-1。阳性对照孔仅接受 IL-1, 且代表最大(或 100%)量的 IL-6 产生。将板在 37 $^{\circ}$ C 下培养过夜(15 至 18 小时), 并于培养结束时采集上清液。通过对 IL-6 的 ELISA 试剂盒(MedSystems Diagnostics GmbH, Vienna, Austria, 目录号 BMS213TEN)测量上层清液中的 IL-6 含量, 根据厂家说明书测定。IL-6 被待测化合物抑制的程度, 以相对于阳性对照组的百分比表示。待测化合物的 IC<sub>50</sub>

值是通过非线性曲线拟和导出。

化合物结合糖皮质激素受体的激动剂或拮抗剂活性的评估,可通过任一测试进行测定。

### 3. 对大鼠肝癌细胞中酪氨酸转氨酶(TAT)调诱导作用的调节

测试化合物在大鼠肝癌细胞中调节酪氨酸转氨酶(TAT)的激动剂或拮抗剂活性。

将 H4-II-E-C3 细胞在 96 孔板(20,000 个细胞/100 $\mu$ L/孔)中,在含有 10% 热失活 FBS 与 1% 非必需氨基酸的 MEM 培养基中培养过夜。于第二天,将细胞以所指示浓度的地塞米松或待测化合物(溶于 DMSO 中,最终 DMSO 浓度为 0.2%)刺激 18 小时。对照细胞以 0.2% DMSO 处理。18 小时后,将细胞在含有 0.1% TritonX-100 的缓冲液中进行裂解,并在分光光度计检测中,使用酪氨酸与  $\alpha$ -酮戊二酸酯作为底物,测量 TAT 活性。

为了测量拮抗剂活性,在将待测化合物施用至细胞之前不久,通过加入地塞米松(浓度范围  $3 \times 10^{-9}$ M 至  $3 \times 10^{-8}$ M)预刺激肝癌细胞。用类固醇非选择性 GR/PR 拮抗剂米非司酮作为对照。

### 4. 在 HeLa 细胞中 MMTV-Luc 诱导作用的调节

在 HeLa 细胞中测试化合物在刺激 MMTV-(小鼠乳房肿瘤病毒)启动子的激动剂或拮抗剂活性。

将 HeLa 细胞与 pHHLuc-质粒和 pcDNA3.1 质粒(Invitrogen)稳定地共转染,其中 pHHLuc-质粒含有在荧光素酶基因(Norden, 1988)上游克隆的 MMTV-LTR 片段(-200 至+100,相对于转录起始点),以及 pcDNA3.1 质粒结构上对选择性抗生素 GENETICIN<sup>®</sup>表现出抗药性。选择具有 MMTV-启动子的最好诱导的克隆系,并用于进一步实验。

将细胞在未使用苯酚红而补充 3% CCS (经炭处理的小牛血清)的 DMEM 培养基中培养过夜,然后转移至 96 孔板(15,000 细胞/100 $\mu$ L/孔)。于第二天,通过加入溶于 DMSO(最终浓度 0.2%)中的待测化合物或地塞米松进行刺激活化 MMTV-启动子。对照细胞仅以 DMSO 处理。18 小时后,将细胞以细胞溶胞试剂(Promega, 目录号 E1531)溶解,加入荧光素酶测试试剂(Promega, 目录号 E1501),及使用发光计(BMG, Offenbug)测量辉光发光

(glow luminescence)。

为了测量拮抗剂活性，在将待测化合物施用至细胞之前不久，加入地塞米松( $3 \times 10^{-9}$ M 至  $3 \times 10^{-8}$ M)预刺激 MMTV-启动子。使用类固醇非选择性 GR/PR 拮抗剂米非司酮作为对照。

#### 5. 在 U937 细胞中 IL-8 产生的调节

在 U-937 细胞中，测试化合物在 GR 所介导的抑制 LPS-所调节的 IL-8 分泌的激动剂或拮抗剂活性。

将 U-937 细胞在含有 10% CCS (经炭处理的小牛血清)的 RPMI1640 培养基中培养 2 至 4 天。将细胞转移至 96 孔板(40,000 细胞/100 $\mu$ L/孔)，并在地塞米松或待测化合物(溶于 DMSO 中，最终浓度 0.2%)存在或不存在下，以 1 $\mu$ g/mL LPS (溶于 PBS 中)刺激。将对照细胞以 0.2% DMSO 处理。18 小时后，利用“OptEIA human IL-8 set” (Pharmingen, 目录号 2654KI)通过 ELISA 测量细胞上清液中的 IL-8 浓度。

为了测量拮抗剂活性，在待测化合物施用至细胞之前不久，加入地塞米松( $3 \times 10^{-9}$ M 至  $3 \times 10^{-8}$ M)抑制 LPS-介导的 IL-8 分泌。使用类固醇非选择性 GR/PR 拮抗剂米非司酮作为对照。

#### 6. 在 HeLa 细胞中 ICAM-Luc 表达的调节

在 HeLa 细胞中测试化合物抑制 TNF- $\alpha$ -诱导的 ICAM-启动子的活化作用的激动剂或拮抗剂活性。

使 HeLa 细胞与含有在荧光素酶基因上游克隆的人类 ICAM-启动子的 1.3kb 片段(-1353 至 -9, 相对于转录起始点, Ledebur 与 Parks, 1995)的质粒, 以及结构上对抗生素 GENETICIN<sup>®</sup>表现抗药性的 pcDNA3.1 质粒(Invitrogen)稳定地共转染。选择具有 ICAM-启动子的最好诱导的克隆系, 并用于进一步实验中。将细胞转移至含有补充有 3% CCS 的 DMEM 培养基的 96 孔板(15,000 个细胞/100 $\mu$ L/孔)中。于第二天, 通过加入 10ng/mL 重组 TNF- $\alpha$  (R & D System, 目录号 210-TA)诱导 ICAM-启动子的活化作用。同时, 将细胞以待测化合物或地塞米松(溶于 DMSO 中, 最终浓度 0.2%)处理。对照细胞仅以 DMSO 处理。18 小时后, 以细胞溶胞试剂(Promega, 目录号 E1531)使细胞裂解, 加入荧光素酶测试试剂(Promega, 目录号 E1501), 并使用发光计

(BMG, Offenburg)测量辉光发光。

为了测量拮抗剂活性,在将待测化合物施用至细胞之前不久,通过加入地塞米松( $3 \times 10^{-9}$ M 至  $3 \times 10^{-8}$ M),抑制 ICAM-启动子的 TNF- $\alpha$ -诱导的活化作用。将用类固醇非选择性 GR/PR 拮抗剂米非司酮作为对照。

一般而言,在上述测试中的优选效力范围为 0.1nM 至 10 $\mu$ M,更优选效力范围为 0.1nM 至 1 $\mu$ M,而最优选效力范围为 0.1nM 至 100nM。

在上述一或多个测试中,已经试验了本发明的代表性化合物,并且表明这些化合物具有作为糖皮质激素受体功能调节剂的活性。例如,已经证实了本发明的下列代表性化合物在 GR 结合测试中具有强效活性(介于 0.1 nM 和 100 nM 之间):

(3-{2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡唑-5-基]-1-羟基乙基}吡咯并[2,3-*b*]吡啶-1-基)乙腈;

2-(7-氯-3-{2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡唑-5-基]-1-羟基乙基}吡咯并[2,3-*c*]吡啶-1-基)乙酰胺;

1-(7-氯-1*H*-吡咯并[2,3-*c*]吡啶-3-基)-2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡唑-5-基]乙醇;

2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡唑-5-基]-1-(7-氧基-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-3-基)乙醇;

2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡唑-5-基]-1-(1*H*-吡咯并[3,2-*b*]吡啶-3-基)乙醇;

2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡唑-5-基]-1-(1*H*-吡咯并[2,3-*c*]吡啶-3-基)乙醇;

3-{2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡唑-5-基]-1-羟基乙基}吡咯并[2,3-*b*]吡啶-1-磺酸二甲基酰胺;

2-(3-{2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡唑-5-基]-1-羟基乙基}吡咯并[2,3-*b*]吡啶-1-基)乙酰胺;

2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡唑-5-基]-1-(1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-3-基)乙醇;

2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡唑-5-基]-1-(1*H*-吡唑-3-基)乙醇;

(1*H*-吡唑-6-基)-{2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡唑-5-基]乙基}胺;

(1*H*-吡唑-7-基)-{2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡唑-5-基]乙基}胺;



- (1*H*-吡啶-4-基)-{2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡啶-5-基]乙基}胺;  
*N*-{2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡啶-5-基]乙基}-苯-1,2-二胺;  
2-氨基-4,6-二氯-*N*-{2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡啶-5-基]乙基}-苯磺酰胺;  
2-(7-{2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡啶-5-基]乙基氨基}吡啶-1-基)乙酰胺;  
2,2,2-三氟-1-(1-甲基-1*H*-吡啶-3-基)-1-(1-吡啶-3-基-1*H*-吡啶-5-基)乙醇;  
2,2,2-三氟-1-(1-甲基-1*H*-吡啶-3-基)-1-(1-吡啶-4-基-1*H*-吡啶-5-基)乙醇;  
2,2,2-三氟-1-(1-甲基-1*H*-吡啶-3-基)-1-(1-噻吩-3-基-1*H*-吡啶-5-基)乙醇;  
2,2,2-三氟-1-(1*H*-吡啶-3-基)-1-(1-吡啶-3-基-1*H*-吡啶-5-基)乙醇;  
2-{3-[2,2,2-三氟-1-羟基-1-(1-吡啶-3-基-1*H*-吡啶-5-基)乙基]吡啶-1-基}乙酰胺;  
2,2,2-三氟-1-(1-甲基-1*H*-吡啶-3-基)-1-[1-(5-甲基噻吩-2-基)-1*H*-吡啶-5-基]乙醇;  
2,2,2-三氟-1-(1-甲基-1*H*-吡啶-3-基)-1-(1-吡啶-2-基-1*H*-吡啶-5-基)乙醇;  
2,2,2-三氟-1-(1-甲基-1*H*-吡啶-3-基)-1-[1-(1-甲基-1*H*-吡啶-4-基)-1*H*-吡啶-5-基]乙醇;  
2,2,2-三氟-1-[1-(6-氟吡啶-3-基)-1*H*-吡啶-5-基]-1-(1-甲基-1*H*-吡啶-3-基)乙醇;  
(*R*)-1-(3-{2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡啶-5-基]-1-羟基乙基}吡啶-1-基)丙烷-2-醇;  
(*S*)-1-(3-{2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡啶-5-基]-1-羟基乙基}吡啶-1-基)丙烷-2-醇;  
2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡啶-5-基]-1-[1-(四氢呋喃-2-基甲基)-1*H*-吡啶-3-基]乙醇;  
2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡啶-5-基]-1-[1-(2-吗啉-4-基乙基)-1*H*-吡啶-3-基]乙醇;  
(3-{2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡啶-5-基]-1-羟基乙基}吡啶-1-基)乙酸;  
1-(5-1,3-二氧杂环戊烷-2-基噻吩-2-基)-2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡啶-5-基]乙醇;

(3-{2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡唑-5-基]-1-羟基乙基}吡唑-1-基)乙酸乙基酯;

1-(5-氯噻吩-2-基)-2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡唑-5-基]乙醇;

1-{1-[3-((*S*)-3-二甲基氨基吡咯烷-1-基)丙基]-1*H*-吡唑-3-基}-2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡唑-5-基]乙醇;

1-{1-[3-((*R*)-3-二甲基氨基吡咯烷-1-基)丙基]-1*H*-吡唑-3-基}-2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡唑-5-基]乙醇;

2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡唑-5-基]-1-[1-(3-吡咯烷-1-基丙基)-1*H*-吡唑-3-基]乙醇;

2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡唑-5-基]-1-[1-(3-甲基氨基丙基)-1*H*-吡唑-3-基]乙醇;

2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡唑-5-基]-1-[1-(3-吗啉-4-基丙基)-1*H*-吡唑-3-基]乙醇;

1-[1-(3-二甲基氨基丙基)-1*H*-吡唑-3-基]-2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡唑-5-基]乙醇;

3-(6-(2*H*-吡唑-3-基)-3-{2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡唑-5-基]-1-羟基乙基}吡唑-1-基)丙烷-1,2-二醇;

1-[1-烯丙基-6-(2*H*-吡唑-3-基)-1*H*-吡唑-3-基]-2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡唑-5-基]乙醇;

1-(6-溴-1-丁-3-烯基-1*H*-吡唑-3-基)-2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡唑-5-基]乙醇;

2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡唑-5-基]-1-[1-(丙烷-2-磺酰基)-1*H*-吡唑-3-基]乙醇;

3-(3-{2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡唑-5-基]-1-羟基乙基}吡唑-1-基)丙酰胺;

*N*-甲基-3-(3-{2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡唑-5-基]-1-羟基乙基}吡唑-1-基)丙酰胺;

3-(6-吡咯烷-1-基-3-{2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡唑-5-基]-1-羟基乙基}吡唑-1-基)丙烷-1,2-二醇;

2-(6-溴-3-{2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡唑-5-基]-1-羟基乙基}吡唑-1-基)-*N*-甲基乙酰胺;

4-(3-{2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡唑-5-基]-1-羟基乙基}吡唑-1-基)-丁烷-1,2-二醇;

1-(1-丁-3-烯基-1*H*-吡唑-3-基)-2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡唑-5-基]乙醇;

1-(1-烯丙基-6-溴-1*H*-吡唑-3-基)-2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡唑-5-基]乙醇;

3-(6-溴-3-{2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡唑-5-基]-1-羟基乙基}吡唑-1-基)丙烷-1,2-二醇;

2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡唑-5-基]-1-[1-(4-甲氧基-苄基)-6-乙烯基-1*H*-吡唑-3-基]乙醇;

2-(6-甲基-7-氧代-3-{2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡唑-5-基]-1-羟基乙基}-6,7-二氢吡咯并[2,3-*c*]吡啶-1-基)乙酰胺;

3-(7-甲氧基-3-{2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡唑-5-基]-1-羟基乙基}吡咯并[2,3-*c*]吡啶-1-基)丙烷-1,2-二醇;

2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡唑-5-基]-1-(7-甲氧基-1*H*-吡咯并[2,3-*c*]吡啶-3-基)乙醇;

1-烯丙基-6-甲基-3-{2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡唑-5-基]-1-羟基乙基}-1,6-二氢吡咯并[2,3-*c*]吡啶-7-酮;

4-{2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡唑-5-基]-1-羟基乙基}-1*H*-吡唑-3-甲腈;

1-(2,3-二羟基丙基)-4-{2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡唑-5-基]-1-羟基乙基}-1*H*-吡唑-3-甲腈;

1-烯丙基-4-溴-5-{2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡唑-5-基]-1-羟基乙基}-1*H*-吡唑-3-甲腈;

1-烯丙基-4-{2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡唑-5-基]-1-羟基乙基}-1*H*-吡唑-3-甲腈;

2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡唑-5-基]-1-(2-吗啉-4-基-噻唑-4-基)乙醇;

1-[4-氯-5-(2-羟基乙基)-5*H*-吡咯并[3,2-*d*]嘧啶-7-基]-2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡唑-5-基]乙醇;

3-(4-氯-7-{2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡唑-5-基]-1-羟基乙基}吡咯

并[3,2-*d*]咪啉-5-基)丙烷-1,2-二醇;

1-(4-氯-5*H*-吡咯并[3,2-*d*]咪啉-7-基)-2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡啶-5-基]乙醇;

5-烯丙基-3-甲基-7-{2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡啶-5-基]-1-羟基乙基}-3,5-二氢吡咯并[3,2-*d*]咪啉-4-酮;

1-烯丙基-4-{2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡啶-5-基]-1-羟基乙基}-1*H*-吡咯-2-羧酸二甲基酰胺;

1-(2,3-二羟基丙基)-4-{2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡啶-5-基]-1-羟基乙基}-1*H*-吡咯-2-羧酸乙基酯;

1-烯丙基-4-{2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡啶-5-基]-1-羟基乙基}-1*H*-吡咯-2-羧酸乙基酯;

4-{2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡啶-5-基]-1-羟基乙基}-1*H*-吡咯-2-甲腈;

1-烯丙基-4-{2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡啶-5-基]-1-羟基乙基}-1*H*-吡咯-2-甲腈;

2,2,2-三氟-1-[3-(4-氟苯基)咪唑并[1,5-*a*]吡啶-7-基]-1-(1-甲基-1*H*-吡啶-3-基)乙醇;

3-(3-{2,2,2-三氟-1-[3-(4-氟苯基)咪唑并[1,5-*a*]吡啶-7-基]-1-羟基乙基}吡啶-1-基)丙烷-1,2-二醇;

1-[1-(2,2-二甲基-1,3-二氧杂环戊烷-4-基甲基)-1*H*-吡啶-3-基]-2,2,2-三氟-1-[3-(4-氟苯基)咪唑并[1,5-*a*]吡啶-7-基]乙醇;

(3-甲基-2-氧代-5-{2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡啶-5-基]-1-羟基乙基}-2*H*-吡啶-1-基)乙酰胺;

1,3-二甲基-5-{2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡啶-5-基]-1-羟基乙基}-1*H*-吡啶-2-酮;

3-甲基-5-{2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡啶-5-基]-1-羟基乙基}-1*H*-吡啶-2-酮;

2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡啶-5-基]-1-(6-甲氧基吡啶-3-基)乙醇;

5-[1-(1-烯丙基-1*H*-吡啶-3-基)-2,2,2-三氟-1-羟基乙基]吡啶-1-羧酸乙基酰胺;

5-[1-(1-烯丙基-1*H*-吡啶-3-基)-2,2,2-三氟-1-羟基乙基]吡啶-1-羧酸(1-甲

基丙基)酰胺

5-[1-(1-烯丙基-1*H*-吡啶-3-基)-2,2,2-三氟-1-羟基乙基]吡啶-1-羧酸丙基酰胺;

5-[2,2,2-三氟-1-羟基-1-(1-甲基-1*H*-吡啶-3-基)乙基]吡啶-1-羧酸(环丙基甲基)酰胺;

5-[2,2,2-三氟-1-羟基-1-(1-甲基-1*H*-吡啶-3-基)乙基]吡啶-1-羧酸异丙基酰胺;

苯基-{5-[2,2,2-三氟-1-羟基-1-(1-甲基-1*H*-吡啶-3-基)乙基]吡啶-1-基}-甲酮;

5-[1-(1-甲基-1*H*-吡啶-3-基)-2,2,2-三氟-1-羟基乙基]吡啶-1-羧酸异丙基酯; 及

1-(1-烯丙基-6-二甲基氨基-1*H*-吡啶-3-基)-2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡啶-5-基]乙醇,

或其互变异构体、前药、溶剂合物或盐。

通过抑制在成纤维细胞中产生 IL-6 (反式阻抑作用的细胞测试), 已经证实本发明的下列化合物具有等于或低于 1000 nM 的激动活性(EC<sub>50</sub>)和大于 50% 的功效:

(3-{2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡啶-5-基]-1-羟基乙基}吡咯并[2,3-*b*]吡啶-1-基)乙腈;

2-(7-氯-3-{2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡啶-5-基]-1-羟基乙基}吡咯并[2,3-*c*]吡啶-1-基)乙酰胺;

1-(7-氯-1*H*-吡咯并[2,3-*c*]吡啶-3-基)-2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡啶-5-基]乙醇;

2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡啶-5-基]-1-(7-氧基-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-3-基)乙醇;

2-(3-{2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡啶-5-基]-1-羟基乙基}吡咯并[2,3-*b*]吡啶-1-基)乙酰胺;

2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡啶-5-基]-1-(1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-3-基)乙醇;

2,2,2-三氟-1-(1-甲基-1*H*-吡啶-3-基)-1-(1-吡啶-3-基-1*H*-吡啶-5-基)乙醇;

- 2,2,2-三氟-1-(1-甲基-1*H*-吡啶-3-基)-1-(1-噻吩-3-基-1*H*-吡唑-5-基)乙醇;
- 2-{3-[2,2,2-三氟-1-羟基-1-(1-吡啶-3-基-1*H*-吡唑-5-基)乙基]吡啶-1-基}乙酰胺;
- 2,2,2-三氟-1-(1-甲基-1*H*-吡啶-3-基)-1-[1-(1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)-1*H*-吡唑-5-基]乙醇;
- 2,2,2-三氟-1-[1-(6-氟吡啶-3-基)-1*H*-吡唑-5-基]-1-(1-甲基-1*H*-吡啶-3-基)乙醇;
- (*R*)-1-(3-{2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡唑-5-基]-1-羟基乙基}吡啶-1-基)丙烷-2-醇;
- (*S*)-1-(3-{2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡唑-5-基]-1-羟基乙基}吡啶-1-基)丙烷-2-醇;
- 2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡唑-5-基]-1-[1-(四氢呋喃-2-基甲基)-1*H*-吡啶-3-基]乙醇;
- 2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡唑-5-基]-1-[1-(2-吗啉-4-基乙基)-1*H*-吡啶-3-基]乙醇;
- (3-{2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡唑-5-基]-1-羟基乙基}吡啶-1-基)乙酸;
- (3-{2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡唑-5-基]-1-羟基乙基}吡啶-1-基)乙酸乙基酯;
- 1-(6-溴-1-丁-3-烯基-1*H*-吡啶-3-基)-2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡唑-5-基]乙醇;
- 3-(3-{2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡唑-5-基]-1-羟基乙基}吡啶-1-基)丙酰胺;
- N*-甲基-3-(3-{2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡唑-5-基]-1-羟基乙基}吡啶-1-基)丙酰胺;
- 2-(6-溴-3-{2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡唑-5-基]-1-羟基乙基}吡啶-1-基)-*N*-甲基乙酰胺;
- 4-(3-{2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡唑-5-基]-1-羟基乙基}吡啶-1-基)-丁烷-1,2-二醇;
- 1-(1-丁-3-烯基-1*H*-吡啶-3-基)-2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡唑-5-基]乙醇;

1-(1-烯丙基-6-溴-1*H*-吡啶-3-基)-2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡啶-5-基]乙醇;

3-(6-溴-3-{2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡啶-5-基]-1-羟基乙基}吡啶-1-基)丙烷-1,2-二醇;

2-(6-甲基-7-氧代-3-{2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡啶-5-基]-1-羟基乙基}-6,7-二氢吡咯并[2,3-*c*]吡啶-1-基)乙酰胺;

3-(7-甲氧基-3-{2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡啶-5-基]-1-羟基乙基}吡咯并[2,3-*c*]吡啶-1-基)丙烷-1,2-二醇;

2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡啶-5-基]-1-(7-甲氧基-1*H*-吡咯并[2,3-*c*]吡啶-3-基)乙醇;

1-烯丙基-6-甲基-3-{2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡啶-5-基]-1-羟基乙基}-1,6-二氢吡咯并[2,3-*c*]吡啶-7-酮;

1-(2,3-二羟基丙基)-4-{2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡啶-5-基]-1-羟基乙基}-1*H*-吡啶-3-甲腈;

1-烯丙基-4-{2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡啶-5-基]-1-羟基乙基}-1*H*-吡啶-3-甲腈;

1-[4-氯-5-(2-羟基乙基)-5*H*-吡咯并[3,2-*d*]咪啶-7-基]-2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡啶-5-基]乙醇;

5-烯丙基-3-甲基-7-{2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡啶-5-基]-1-羟基乙基}-3,5-二氢吡咯并[3,2-*d*]咪啶-4-酮;

1-(2,3-二羟基丙基)-4-{2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡啶-5-基]-1-羟基乙基}-1*H*-吡啶-2-羧酸乙基酯;

1-烯丙基-4-{2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-吡啶-5-基]-1-羟基乙基}-1*H*-吡啶-2-羧酸乙基酯;

2,2,2-三氟-1-[3-(4-氟苯基)咪唑并[1,5-*a*]吡啶-7-基]-1-(1-甲基-1*H*-吡啶-3-基)乙醇;

3-(3-{2,2,2-三氟-1-[3-(4-氟苯基)咪唑并[1,5-*a*]吡啶-7-基]-1-羟基乙基}吡啶-1-基)丙烷-1,2-二醇;

1-[1-(2,2-二甲基-1,3-二氧杂环戊烷-4-基甲基)-1*H*-吡啶-3-基]-2,2,2-三氟-1-[3-(4-氟苯基)咪唑并[1,5-*a*]吡啶-7-基]乙醇;

3-(3-{2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-苯并三唑-5-基]-1-羟基乙基}吡啶

-1-基)丙烷-1,2-二醇;

2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-苯并三唑-5-基]-1-(1-甲基-1*H*-咪唑-3-基)乙醇;

(3-甲基-2-氧代-5-{2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-咪唑-5-基]-1-羟基乙基}-2*H*-吡啶-1-基)乙酰胺;

3-甲基-5-{2,2,2-三氟-1-[1-(4-氟苯基)-1*H*-咪唑-5-基]-1-羟基乙基}-1*H*-吡啶-2-酮; 及

5-[2,2,2-三氟-1-羟基-1-(1-甲基-1*H*-咪唑-3-基)乙基]咪唑-1-羧酸异丙基酰胺,

或其互变异构体、前药、溶剂合物或盐。

#### 治疗用途的方法

正如上述所指出的,本发明化合物可用于调节糖皮质激素受体功能。在如此进行时,这些化合物在治疗通过糖皮质激素受体功能所介导或将得利于糖皮质激素受体功能的调节的疾病状态与症状上,具有治疗用途。

当本发明化合物调节糖皮质激素受体功能时,其具有极有用的消炎与抗过敏性、免疫抑制及抗增生活性,且其可作为药物用于患者中,特别是以如下文所述的药物组合物形式,用于治疗疾病状态与症状。

根据本发明的激动剂化合物可作为药物用于患者,用以治疗下列伴随着炎性、过敏性及/或增生性过程的疾病状态或适应征:

- (i) 肺疾病: 任何起源的慢性、阻塞肺病,特别是支气管性哮喘与慢性阻塞肺病(COPD); 成人呼吸窘迫综合征(ARDS); 支气管扩张; 各种起源的支气管炎; 所有形式的限制性肺疾病,特别是过敏性肺炎; 所有形式的肺水肿,特别是毒性肺水肿; 任何起源的所有形式的组织间隙肺疾病,例如散发性肺炎; 及结节病与肉芽肿病,特别是 Boeck 氏病。
- (ii) 风湿性疾病或自身免疫性疾病或关节疾病: 所有形式的风湿性疾病,尤其是风湿性关节炎、急性风湿热及多肌痛风湿; 反应性关节炎; 风湿性软组织疾病; 其他起源的炎性软组织疾病; 在变性关节疾病(关节病)上的关节炎病征; 外伤性关节炎; 任何起源的成胶质病,例如全身性红斑狼疮、硬皮病、多肌炎、皮炎、Sjogren 综合征、Still 氏病及 Felry 综合征;



- (iii) 过敏性疾病: 所有形式的过敏性反应, 例如血管神经病水肿、干草热、昆虫咬伤, 对药物、血液衍生物、造影剂等过敏性反应, 过敏性休克(过敏性反应)、荨麻疹、血管神经病水肿及接触性皮炎;
- (iv) 脉管炎疾病: 节结性全动脉炎、节结性多动脉炎、颞肌动脉炎、Wegner 肉芽肿病、巨细胞关节炎及结节性红斑;
- (v) 皮肤病: 特应性皮炎, 特别是在儿童中; 牛皮癣; 毛发红糠疹; 因各种病原所触发的红斑性疾病, 例如射线、化学品、灼伤等; 大疱皮肤病; 苔癣样综合征的疾病; 搔痒病(例如过敏性起源者); 皮脂漏性皮炎; 酒渣鼻; 寻常天疱疮; 多形渗出性红斑; 龟头炎; 女阴炎; 毛发掉落, 如发生在簇状秃发中者; 及皮肤 T 细胞淋巴瘤;
- (vi) 肾病: 肾病综合征; 及所有类型的肾炎, 例如肾小球肾炎;
- (vii) 肝病: 急性肝细胞分解; 各种起源的急性肝炎, 例如病毒、毒物、药物所引致; 及慢性攻击型及/或慢性间歇性肝炎;
- (viii) 胃肠疾病: 炎性肠疾病, 例如区域性肠炎(节段性回肠炎)、溃疡性结肠炎; 胃炎; 消化性食管炎(回流性食管炎); 及其他起源的胃肠炎, 例如非热带口疮;
- (ix) 直肠病学疾病: 肛门湿疹; 裂隙; 痔疮; 及自发性直肠炎;
- (x) 眼睛疾病: 过敏性角膜炎、葡萄膜炎或虹膜炎; 结合膜炎; 睑炎; 视神经神经炎; 脉络膜炎; 及共感性眼炎;
- (xi) 耳、鼻及喉(ENT)区的疾病: 过敏性鼻炎或干草热; 外耳炎, 例如因接触性湿疹、感染等所造成; 及中耳炎;
- (xii) 神经性疾病: 脑水肿, 特别是肿瘤相关的脑水肿; 多发性硬化; 急性脑脊髓炎; 脑膜炎; 急性脊髓伤害; 中风; 及各种形式的发作, 例如点头痉挛;
- (xiii) 血液疾病: 后天溶血性贫血; 及自发性血小板减少症;
- (xiv) 肿瘤疾病: 急性淋巴白血病; 恶性淋巴瘤; 淋巴肉芽肿病; 淋巴肉瘤; 外延性转移, 特别是在乳房、支气管及前列腺肿瘤中;
- (xv) 内分泌疾病: 内分泌眼病; 内分泌眼眶病; 甲状腺毒危象; de Quervain 氏甲状腺炎; 桥本氏甲状腺炎; Basedow 氏病; 肉芽肿甲状腺炎; 淋巴瘤性甲状腺肿; 及 Grave 氏病;
- (xvi) 器官与组织移植, 及移植物抗宿主疾病;

- (xvii) 休克的严重状态, 例如败血性休克、过敏性休克及系统炎症反应综合征(SIRS);
- (xviii) 替代疗法, 在: 先天原发性肾上腺机能不全, 例如肾上腺性生殖器综合征; 后天原发性肾上腺机能不全, 例如 Addison 氏病、自身免疫肾上腺炎、感染后、肿瘤、转移等; 先天续发性肾上腺机能不全, 例如先天脑下垂体功能减退; 及后天续发性肾上腺机能不全, 例如感染后、肿瘤、转移等;
- (xix) 炎性起源的疼痛, 例如腰痛; 及
- (xx) 各种其他疾病状态或症状, 包括 I 型糖尿病(胰岛素依赖性糖尿病)、骨关节炎、Guillain-Barre 综合征、经皮穿刺冠状动脉腔内成形术后的再狭窄、阿尔茨海默氏病、急性与慢性疼痛、动脉粥样硬化、再灌注伤害、骨质吸收疾病、充血性心衰竭、心肌梗塞、热损伤、创伤续发的多发性器官伤害、急性化脓性脑膜炎、坏死性小肠结肠炎、及与血液透析、白细胞清除术和粒细胞输注有关联的综合征。

此外, 根据本发明的化合物可用于治疗未在上述提及的已使用合成糖皮质激素治疗, 正以其治疗或将以其治疗的任何其他疾病状态或症状(参阅, 例如 H. J. Hatz, Glucocorticoide: Immunologische Grundlagen, Pharmakologie und Therapierichtlinien[Glucocorticoids : Immunological Fundamentals, Pharmacology, and Therapeutic Guidelines], Stuttgart: Verlagsgesellschaft mbH, 1998, 在此以其全文引入作为参考)。上述所提及的大部分或所有适应征(i)至(xx), 详细描述在 H. J. Hatz, Glucocorticoide: Immunologische Grundlagen, Pharmakologie und Therapierichtlinien 中。此外, 本发明化合物也可用以治疗上述所列示的或本文中(包括在先前技术中)所提及或所讨论者以外的病症。

根据本发明的拮抗剂化合物, 无论是完全拮抗剂或部分拮抗剂, 可以作为药物用于患者, 用于治疗下列疾病状态或适应征(但不限于): II 型糖尿病(非胰岛素依赖性糖尿病); 肥胖; 心血管疾病; 高血压; 动脉硬化; 神经性疾病, 如精神病与抑郁; 肾上腺与垂体肿瘤; 青光眼; 及以 ACTH 分泌肿瘤例如垂体腺瘤为基础的 Cushing 综合征。具体而言, 本发明化合物可用于治疗肥胖以及所有与失调的脂肪酸新陈代谢作用有关联的疾病状态与适应症, 如高血压、动脉粥样硬化及其他心血管疾病。将用为 GR 拮抗剂的本发明化合物, 其应能够拮抗碳水化合物新陈代谢作用与脂肪酸新陈代谢作用两者。因

此, 本发明的拮抗剂化合物可用于治疗涉及增加的碳水化合物、蛋白质及脂质代谢作用的所有疾病状态与症状, 且包括会导致分解代谢例如肌肉虚弱(作为蛋白质代谢作用的实施例)的疾病状态与症状。

#### 诊断用途的方法

本发明化合物也可用于诊断应用, 供商业与其他目的作为竞争性结合测试中的标准物。在这些用途中, 本发明化合物可以化合物本身的形式使用, 或其可通过连接放射性同位素, 发光、荧光标记物或其类似物进行修饰, 以获得放射性同位素、发光或荧光探测物, 正如本领域普通的技术人员所已知, 且其是概述于 Handbook of Fluorescent Probes and Research Chemicals, 第 6 版, R. P. Haugland(编著), Eugene: Molecular Probes 1996; Fluorescence and Luminescence Probes for Biological Activity, W. T. Mason(编著), San Diego: Academic Press, 1993; Receptor-Ligand Interaction, A Practical Approach, E. C. Hulme(编著), Oxford: IRL 出版社, 1992, 每一种以其全文引入作为参考。

#### 一般给药与药物组合物

当作为药物使用时, 本发明化合物典型地以药物组合物的形式给药。这些组合物可使用医药技术上公知的方法制成, 且包含至少一种本发明化合物。本发明化合物可单独或与助剂组合给药, 该助剂加强本发明化合物的稳定性, 帮助含有这些化合物的药物组合物在某些实施方案中的给药, 提供增加的溶解或分散, 增加的抑制活性, 提供附加疗法等。根据本发明的化合物可独自使用, 或搭配其他的根据本发明的活性物质, 任选也搭配其他具药理学活性的物质。一般而言, 本发明化合物是以治疗上或药学上有效量给药, 但可以较低量给药, 以提供诊断或其他目的。

具体地, 本发明化合物可与糖皮质激素或皮质类固醇组合使用。正如上述所指出的, 对于多种免疫与炎症病症的标准疗法, 包括皮质类固醇的给药, 其具有抑制免疫学与炎症反应的能力(A.P.Truhan 等人, *Annals of Allergy*, 1989, 62, 第 375-391 页; J. D. Baxter, *Hospital Practice*, 1992, 27, 第 111-134 页; R. P. Kimberly, *Curr. Opin. Rheumatol.*, 1992, 4, 第 325-331 页; M. H. Weisman, *Curr. Opin. Rheumatol.*, 1995, 7, 第 183-190 页; W. Sterry, *Arch. Dermatol. Res.*, 1992, 284(增刊), 第 S27-S29 页)。虽然治疗上是有利的,

但是,皮质类固醇的使用伴随着许多副作用,其范围从轻度至可能威胁生命,尤其是伴随着长期及/或高剂量类固醇用量的时候。因此,得能够使用较低有效剂量的皮质类固醇(被称为“类固醇节制作用”)的方法与组合物是高度期望的,以避免不想要的副作用。本发明化合物是通过达成所需的治疗效果,而同时允许使用较低剂量且给药次数更少的糖皮质激素或皮质类固醇,提供这些类固醇节制作用。

本发明化合物,以纯形式或以适当药物组合物的给药,可使用药物组合物的任何所接受的给药模式进行。因此,给药可为例如口服、面颊方式(例如舌下方式)、经鼻方式、肠胃外方式、局部方式、经皮方式、阴道方式或直肠方式,以固体、半固体、冻干粉末或液体剂量形式,例如片剂、栓剂、丸剂、柔软弹性与硬明胶胶囊、粉末、溶液、悬浮液或气雾剂或其类似物,优选是呈适合简易施用精确剂量的单位剂量形式。所述的药物组合物通常包含常规药物载体或赋形剂,及本发明化合物作为活性剂,且另外可包含其他药物用剂、药剂、载体、助剂、稀释剂、媒剂或其组合。这些可药用的赋形剂、载体或添加剂,以及制备供各种给药模式用的药物组合物的方法,为本领域普通的技术人员所公知。本技术领域的目前状态,是由例如 Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 第 20 版, A.Gennaro(编著), Lippincott Williams & Wilkins, 2000; Handbook of Pharmaceutical Additives, Michael & Irene Ash(编著), Gower, 1995; Handbook of Pharmaceutical Excipients, A. H. Kibbe(编著), American Pharmaceutical Ass'n, 2000; H. C. Ansel 与 N. G. Popovich, Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, 第 5 版, Lea 与 Febiger, 1990 证实; 各文献均以其全文引入作为参考,以更良好地描述本技术领域的目前状态。

正如本领域普通的技术人员所预期,将用于特定药物配方中的本发明化合物形式是经选择(例如盐),其具有有效配方所需要的适当物理特征(例如水溶解度)。

适合面颊(舌下)给药的药物组合物,包括锭剂,其包含本发明化合物,在矫味基料中,通常为蔗糖与阿拉伯胶或西黄芪树胶,及软锭剂,其包含该化合物,在惰性基料中,如明胶与甘油或蔗糖与阿拉伯胶。

适合肠胃外给药的药物组合物,包括本发明化合物的无菌含水制剂。这些制剂优选是以静脉内方式给药,尽管也可通过皮下、肌肉或皮内注射实现

这种效果。可注射药物配方一般是以可注射无菌盐水、磷酸盐缓冲的盐水、油质悬浮液或本技术领域中的其他可注射载体为基础，且通常是使其无菌，并与血液等渗。因此，可注射药物配方可以无菌可注射溶液或悬浮液提供，在无毒性肠胃外上可接受的稀释剂或溶剂中，包括1,3-丁二醇、水、林格氏溶液、等渗氯化钠溶液，不挥发油，如合成甘油单酯或二酯，脂肪酸类，如油酸等。这些可注射药物配方是根据已知技术，用适当分散或凝结剂与悬浮剂调配。可注射组合物一般是含有0.1至5%w/w的本发明化合物。

供化合物口服给药的固体剂型，包括胶囊、片剂、丸剂、粉末及颗粒。对这些口服给药而言，含有本发明化合物的可药用的组合物，是通过掺入任何通常采用的赋形剂而形成，例如药用级的甘露醇、乳糖、淀粉、预凝胶化淀粉、硬脂酸镁、糖精钠、滑石粉、纤维素醚衍生物、葡萄糖、明胶、蔗糖、柠檬酸盐、没食子酸丙酯等。这些固体药物制剂可包括如本技术领域中所公知的制剂，通过任何数目的机制以提供药物的长期或持续传输至胃肠道，所述的机制包括但不限于pH敏感性释出剂型，以小肠的变化pH值为基础，以制剂的物理性质为基础的片剂或胶囊的缓慢崩解、在胃中滞留，剂型对肠道黏膜内衬的生物粘着性，或活性药物自剂型的酶释出。

供化合物口服给药的液体剂量形式，包括乳化液、微乳化液、溶液、悬浮液、糖浆及酞剂，在载体中例如水、盐水、右旋糖水溶液、甘油、乙醇等中，任选含有药物助剂。这些组合物也可含有其他助剂，如润湿、乳化、悬浮、增甜、矫味及芳香剂。

化合物的局部剂量形式包括软膏、糊剂、乳膏、洗剂、凝胶、粉末、溶液、喷雾剂、吸入剂、眼用软膏、滴眼液或滴耳液、经浸渍的敷料及气雾剂，并可含有适当常规添加剂，如防腐剂，帮助药物穿透的溶剂，以及软膏与乳膏中的润肤剂。局部涂敷可每天一次或超过一次，依一般医疗考虑而定。此外，本发明的优选化合物可以鼻内形式给药，经由局部使用适当鼻内媒剂。这些制剂也可含有可相容常规载体，如乳膏或软膏基料，及供洗剂用的乙醇或油醇。这些载体可以制剂的约1%至高达约98%存在，更通常为其将形成高达约80%的制剂。

经皮给药也可行。适合经皮给药的药物组合物，可以不连续贴药呈现，适合与接受者的表皮保持长时间的密切接触。为以经皮传输系统的形式给药，给药剂量在整个给药方案中当然是连续的，而非间歇性的。这些贴药适

当地含有本发明的化合物，所述化合物在任选经缓冲水溶液中、溶解及/或分散在粘着剂中，或分散在聚合物中。活性化合物的适当浓度为约 1%至 35%，优选为约 3%至 15%。

对于通过吸入给药而言，本发明化合物可合宜地以气雾剂喷雾形式，自泵送喷雾装置传输，并不需要抛射剂气体，或自压力包装或雾化器，并利用适当抛射剂传输，例如二氯二氟甲烷、三氯氟甲烷、二氯四氟乙烷、四氟乙烷、七氟丙烷、二氧化碳或其他适当气体。在任何情况下，气雾剂喷雾剂量单位可通过提供阀测定，以传输经计量的量，以致所形成的经计量剂量吸入器(MDI)为可再现性且受控方式施用本发明化合物。这些吸入器、雾化器或喷雾器装置是现有技术中已知的，例如在 PCT 国际公开 WO 97/12687(特别是其图 6，其是为市售 RESPIMAT<sup>®</sup>雾化器的基础)；WO 94/07607；WO 97/12683；及 WO 97/20590，作为参考，且其每一件均以其全文引入供参考。

直肠给药可利用单位剂量栓剂达成，其中是将化合物与低熔点水溶性或不溶性固体互混，如脂肪类、可可豆脂、甘油化明胶、氢化植物油、不同分子量聚乙二醇的混合物，或聚乙二醇的脂肪酸酯类，或其类似物。活性化合物通常为较小成分，经常约 0.05 至 10 重量%，而其余部分为基料成分。

在所有上述药物组合物中，本发明化合物是使用可接受的载体或赋形剂调配。所用载体或赋形剂，当然必须是可接受的，与组合物的其他成分相容，且对患者无害。载体或赋形剂可为固体或液体或两者，且优选是与本发明化合物一起配制成单位剂量组合物，例如片剂，其可含有 0.05%至 95%重量的活性化合物。这些载体或赋形剂包括惰性填料或稀释剂、粘合剂、润滑剂、崩解剂、溶解阻滞剂、吸收加速剂、吸收剂及着色剂。适当粘合剂包括淀粉，明胶，天然糖类，如葡萄糖或  $\beta$ -乳糖、玉米增甜剂，天然与合成胶质，如阿拉伯胶、西黄蓍树胶或海藻酸钠、羧甲基纤维素、聚乙二醇、蜡类等。润滑剂包括油酸钠、硬脂酸钠、硬脂酸镁、苯甲酸钠、乙酸钠、氯化钠等。崩解剂包括淀粉、甲基纤维素、琼脂、膨土、黄胞胶(Xanthan gum)等。

一般而言，治疗上有效日服剂量是为每天约 0.001 毫克至约 15 毫克/千克体重的本发明化合物；优选为每天约 0.1 毫克至约 10 毫克/千克体重；且最佳为每天约 0.1 毫克至约 1.5 毫克/千克体重。例如，对 70 千克人们的给药，剂量范围是为每天约 0.07 毫克至约 1050 毫克，优选为每天约 7.0 毫克至约 700 毫克，且最佳为每天约 7.0 毫克至约 105 毫克的本发明化合物。可能需

要某种程度的常规剂量优化，以测定最适宜服药水平与给药模式。可药用的载体与赋形剂包括所有前述添加剂等。

### 药物制剂实施例

A. 片剂	
成分	每片的用量(毫克)
活性物质	100
乳糖	140
玉米淀粉	240
聚乙烯基吡咯烷酮	15
硬脂酸镁	5
总共	500

将精细研磨过的活性物质、乳糖及部分玉米淀粉混合在一起。将混合物过筛，然后用聚乙烯基吡咯烷酮在水中的溶液湿润、捏合、湿法造粒并干燥。将这些颗粒、其余玉米淀粉及硬脂酸镁过筛，并混合在一起。将混合物压制，以制备适当形状与大小的片剂。

B. 片剂	
成分	每片剂的用量(毫克)
活性物质	80
乳糖	55
玉米淀粉	190
聚乙烯基吡咯烷酮	15
硬脂酸镁	2
微晶纤维素	35
羧甲基淀粉钠	23
总共	400

将精细研磨过的活性物质、部分玉米淀粉、乳糖、微晶纤维素及聚乙烯基吡咯烷酮混合在一起。将混合物过筛，并与其余玉米淀粉及水一起处理，以形成颗粒，将其干燥与过筛。加入及混入羧甲基淀粉钠与硬脂酸镁，将混合物压制，以形成适当大小的片剂。

C.包衣片剂	
成分	每片剂的用量(毫克)
活性物质	5
乳糖	30
玉米淀粉	41.5
聚乙烷基吡咯烷酮	3
硬脂酸镁	0.5
总共	90

将活性物质、玉米淀粉、乳糖及聚乙烷基吡咯烷酮充分混合，并用水湿润。将潮湿团块推送经过1毫米网孔大小的筛网，在约45℃干燥，然后使颗粒通过相同筛网。在将硬脂酸镁一起混合后，在制片机中压制为具有直径6毫米的凸片剂片芯。将如此制成的片芯以已知方式使用基本上含糖与滑石粉的涂覆物包衣。将最后完成的包衣片剂以蜡抛光。

D. 胶囊	
成分	每胶囊的用量(毫克)
活性物质	50
玉米淀粉	268.5
硬脂酸镁	1.5
总共	320

将该物质与玉米淀粉混合，并以水湿润。将潮湿团块过筛，并干燥。将干燥颗粒过筛并与硬脂酸镁混合。将最后完成的混合物包装至1号硬明胶胶囊中。

E. 安瓿瓶溶液	
成分	每安瓿瓶的用量
活性物质	50 毫克
氯化钠	50 毫克
注射用水	5 毫升

在其自有的pH下，或任选在pH5.5至6.5下，将活性物质溶于水中，并加入氯化钠，使其等渗。将所获得的溶液过滤，除去热原，并将滤液在无



菌条件下转移至安瓿瓶中，然后将其灭菌，并通过熔融密封。这些安瓿瓶含有 5 毫克、25 毫克及 50 毫克活性物质。

F. 栓剂	
成分	每栓剂的用量(毫克)
活性物质	50
固体脂肪	1650
总共	1700

使硬质脂肪熔解。在 40℃ 下，将已磨碎的活性物质均匀地分散于其中。将混合物冷却至 38℃，并倒入稍微冷却的栓剂模具中。

G. 计量气雾剂	
成分	用量
活性物质	0.005
脱水山梨糖醇三油酸酯	0.1
单氟三氯甲烷与二氟二氯甲烷(2:3)	至 100

将此悬浮液转移至具有计量阀的常规气雾剂容器中。每次喷雾优选递送 50 微升悬浮液。若需要，活性物质也可以以较高剂量计量(例如 0.02 重量%)。

H. 吸入用粉末	
成分	用量
活性物质	1.0 毫克
乳糖单水合物	至 25 毫克

I. 吸入用粉末	
成分	用量
活性物质	2.0 毫克
乳糖单水合物	至 25 毫克

J. 吸入用粉末	
成分	用量
活性物质	1.0 毫克
乳糖单水合物	至 5 毫克

---

K. 吸入用粉末	
成分	用量
活性物质	2.0 毫克
乳糖单水合物	至 5 毫克

在实施例 H、I、J 及 K 中，吸入用粉末是以常用方式，经由将单个成分一起混合而制成。