



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 103370309 A

(43) 申请公布日 2013. 10. 23

(21) 申请号 201180052595. X

(51) Int. Cl.

(22) 申请日 2011. 08. 31

*C07D 249/12* (2006. 01)

(30) 优先权数据

*A61K 31/4196* (2006. 01)

1020100401870 2010. 09. 02 DE

*A61P 9/00* (2006. 01)

(85) PCT申请进入国家阶段日

2013. 04. 28

(86) PCT申请的申请数据

PCT/EP2011/065000 2011. 08. 31

(87) PCT申请的公布数据

W02012/028644 DE 2012. 03. 08

(71) 申请人 拜耳知识产权有限责任公司

地址 德国蒙海姆

(72) 发明人 C. 菲尔斯特纳 J. 克尔德尼希

M. 德尔贝克 P. 科尔克霍夫

A. 克雷齐默 E. 普克 C. 施梅克

H. 特吕贝尔

(74) 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公

司 72001

代理人 石克虎 林森

权利要求书4页 说明书96页

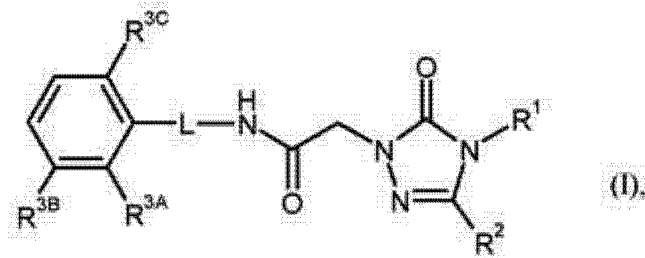
(54) 发明名称

被取代的 N- 苯乙基三唑酮乙酰胺及其用途

(57) 摘要

本申请涉及新型的被取代的 N- 苯乙基三唑酮乙酰胺, 涉及用于制备它们的方法, 涉及它们单独或组合用于治疗 and / 或预防疾病的用途, 以及涉及它们用于生产用于治疗 and / 或预防疾病的药物的用途, 尤其是用于治疗 and / 或预防心血管病症的药物的用途。

1. 式 (I) 的化合物及其盐、溶剂合物和所述盐的溶剂合物



其中

$R^1$  代表  $(C_1-C_6)$ -烷基、 $(C_2-C_6)$ -烯基或  $(C_2-C_6)$ -炔基, 它们各自可以被相同的或不同的选自下述的残基单取代或二取代: 氟、氯、氰基、二氟甲基、三氟甲基、氧代、羟基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、 $(C_1-C_4)$ -烷氧基、 $(C_3-C_6)$ -环烷基和苯基,

其中  $(C_3-C_6)$ -环烷基可以被相同的或不同的选自下述的残基取代最多 2 次: 氟、三氟甲基、 $(C_1-C_4)$ -烷基、氧代、羟基、三氟甲氧基和  $(C_1-C_4)$ -烷氧基

且

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

或者

代表  $(C_3-C_6)$ -环烷基, 其可以被相同的或不同的选自下述的残基单取代或二取代: 氟、三氟甲基、 $(C_1-C_4)$ -烷基、氧代、羟基、三氟甲氧基和  $(C_1-C_4)$ -烷氧基,

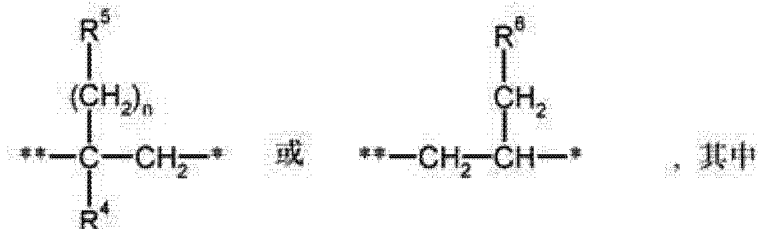
$R^2$  代表苯基或噻吩基, 其可以被相同的或不同的选自下述的残基单取代或二取代: 卤素、氰基、二氟甲基、三氟甲基、 $(C_1-C_4)$ -烷基、羟基、三氟甲氧基和  $(C_1-C_4)$ -烷氧基,

$R^{3A}$ 、 $R^{3B}$  和  $R^{3C}$  彼此独立地代表氢、氟、氯、二氟甲基、三氟甲基、 $(C_1-C_4)$ -烷基、二氟甲氧基、三氟甲氧基或  $(C_1-C_4)$ -烷氧基,

但是其中残基  $R^{3A}$ 、 $R^{3B}$ 、 $R^{3C}$  中的至少一个不同于氢,

并且

L 代表下式的基团:



\* 代表与邻接氮原子的连接点

并且

\*\* 代表与苯基环的连接点,

n 代表数字 0、1 或 2,

$R^4$  代表氢或甲基,

$R^5$  代表下式的基团:  $-O-C(=O)-NR^{7A}R^{7B}$ 、 $-NR^8-C(=O)-NR^{7A}R^{7B}$ 、 $-NR^8-SO_2-NR^{7A}R^{7B}$ 、 $-NR^8-C(=O)$

$-R^9$ 、 $-NR^8-SO_2-R^{10}$  或  $-NR^8-C(=O)-OR^{10}$ ，其中

$R^{7A}$  和  $R^{7B}$  彼此独立地代表氢、 $(C_1-C_6)$ -烷基或  $(C_3-C_6)$ -环烷基，或者与它们连接的氮原子一起形成 4-6 元杂环，所述杂环可以含有另一个选自 N、O 或 S 的环上的杂原子，并且其可以被相同的或不同的选自下述的残基单取代或二取代：氟、三氟甲基、 $(C_1-C_4)$ -烷基、羟基和氧代，

$R^8$  代表氢或  $(C_1-C_4)$ -烷基，

$R^9$  代表氢、 $(C_1-C_6)$ -烷基或  $(C_3-C_6)$ -环烷基，

并且

$R^{10}$  代表  $(C_1-C_6)$ -烷基或  $(C_3-C_6)$ -环烷基，

并且

$R^6$  具有上面给出的  $R^5$  的含义，或者代表羟基。

2. 根据权利要求 1 所述的式 (I) 的化合物及其盐、溶剂合物和所述盐的溶剂合物，其中  $R^1$  代表  $(C_1-C_4)$ -烷基或  $(C_2-C_4)$ -烯基，它们各自可以被相同的或不同的选自下述的残基单取代或二取代：氟、三氟甲基、羟基、甲氧基和乙氧基，

或者

代表苄基，其可以在苯基环中被选自下述的残基取代：氟、氯、甲基、三氟甲基和甲氧基，

或者

代表环丙基，

$R^2$  代表苯基或噻吩基，其可以被选自氟和氯的残基取代，

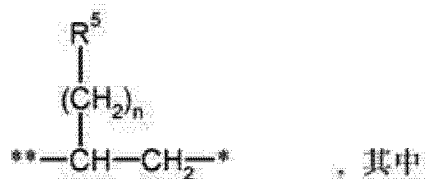
$R^{3A}$  和  $R^{3B}$  彼此独立地代表氢、氟、氯、甲基、三氟甲基、甲氧基或三氟甲氧基，

但是其中残基  $R^{3A}$  和  $R^{3B}$  中的至少一个不同于氢，

$R^{3C}$  代表氢，

并且

L 代表下式的基团：



\* 代表与邻接氮原子的连接点

并且

\*\* 代表与苯基环的连接点，

n 代表数字 0 或 1，

并且

$R^5$  代表下式的基团： $-O-C(=O)-NHR^{7B}$ 、 $-NH-C(=O)-NHR^{7B}$ 、 $-NH-C(=O)-R^9$ 、 $-NH-SO_2-R^{10}$  或  $-NH-C(=O)-OR^{10}$ ，其中

$R^{7B}$  代表氢或  $(C_1-C_4)$ -烷基，

$R^9$  代表氢或  $(C_1-C_4)$ -烷基，

并且

$R^{10}$  代表  $(C_1-C_4)$ -烷基。

3. 根据权利要求 1 或 2 所述的式 (I) 的化合物及其盐、溶剂合物和所述盐的溶剂合物，其中

$R^1$  代表 3,3,3-三氟-2-羟基丙基、3,3,3-三氟丙基或 3,3,3-三氟丙-1-烯-1-基，

$R^2$  代表对氯苯基，

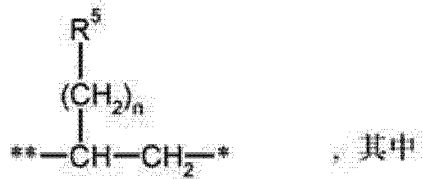
$R^{3A}$  和  $R^{3B}$  彼此独立地代表氢、氯或三氟甲基，

但是其中残基  $R^{3A}$  和  $R^{3B}$  中的至少一个不同于氢，

$R^{3C}$  代表氢，

并且

L 代表下式的基团：



\* 代表与邻接氮原子的连接点

并且

\*\* 代表与苯基环的连接点，

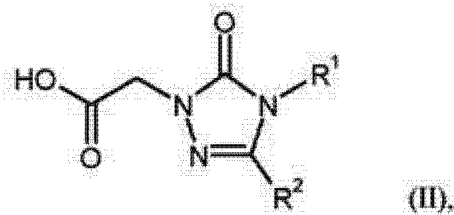
n 代表数字 0 或 1，

并且

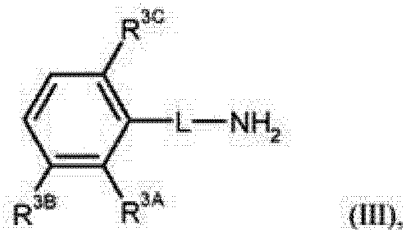
$R^5$  代表下式的基团： $-O-C(=O)-NH_2$ 、 $-NH-C(=O)-NH_2$  或  $-NH-SO_2-R^{10}$ ，其中

$R^{10}$  代表甲基或乙基。

4. 用于制备在权利要求 1-3 中定义的式 (I) 的化合物的方法，其特征在于，在惰性溶剂中，在活化羧酸官能团的情况下，使式 (II) 的化合物与式 (III) 的化合物偶联



其中  $R^1$  和  $R^2$  具有在权利要求 1-3 中给出的含义，



其中 L、 $R^{3A}$ 、 $R^{3B}$  和  $R^{3C}$  具有在权利要求 1-3 中给出的含义，

并任选地将如此得到的式 (I) 的化合物分离成它们的对映异构体和 / 或非对映异构体，和 / 或用合适的 (i) 溶剂和 / 或 (ii) 碱或酸，将其转化成它们的溶剂合物、盐和 / 或所述盐的溶剂合物。



5. 如在权利要求 1-3 的任一项中所定义的式 (I) 的化合物,其用于治疗 and / 或预防疾病。

6. 如在权利要求 1-3 的任一项中所定义的式 (I) 的化合物,其用于治疗 and / 或预防急性和慢性心力衰竭、血容量过多的和血容量正常的低钠血症、肝硬化、腹水、水肿和抗利尿激素分泌失调综合征 (SIADH) 的方法中。

7. 如在权利要求 1-3 的任一项中所定义的式 (I) 的化合物用于制备药物的用途,所述药物用于治疗 and / 或预防急性和慢性心力衰竭、血容量过多的和血容量正常的低钠血症、肝硬化、腹水、水肿和抗利尿激素分泌失调综合征 (SIADH)。

8. 药物,其包含与一种或多种惰性的无毒的药学上合适的助剂相组合的如在权利要求 1-3 的任一项中所定义的式 (I) 的化合物。

9. 药物,其包含与一种或多种其它活性物质相组合的如在权利要求 1-3 的任一项中所定义的式 (I) 的化合物,所述其它活性物质选自:利尿剂、血管紧张素 AII 拮抗剂、ACE 抑制剂、 $\beta$ -受体阻滞剂、盐皮质激素受体拮抗剂、有机硝酸酯、NO 供体和增强收缩力的活性物质。

10. 根据权利要求 8 或 9 所述药物,其用于治疗 and / 或预防急性和慢性心力衰竭、血容量过多的和血容量正常的低钠血症、肝硬化、腹水、水肿和抗利尿激素分泌失调综合征 (SIADH)。

## 被取代的 N- 苯乙基三唑酮乙酰胺及其用途

[0001] 本申请涉及新型的被取代的 N- 苯乙基三唑酮乙酰胺, 涉及用于制备它们的方法, 涉及它们单独或组合用于治疗 and / 或预防疾病的用途, 以及涉及它们用于生产用于治疗 and / 或预防疾病的药物的用途, 更具体地说用于治疗 and / 或预防心血管病症的药物的用途。

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

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

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

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

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

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

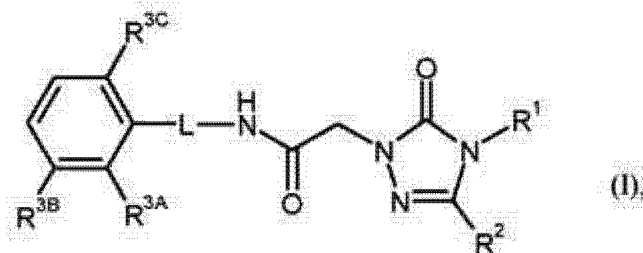
[0007] 被扰乱的神神经体液性调节主要表现在交感紧张的升高和肾素-血管紧张素-醛固酮系统的不适当活化中。现在,心力衰竭的药理学治疗的固有部分是一方面通过  $\beta$ -受体阻滞剂和另一方面通过 ACE 抑制剂或血管紧张素-受体阻滞剂来抑制这些组分,但目前,在晚期心力衰竭中加压素分泌的不适当升高仍然是不可充分治疗的。除了由 V2 受体介导的水的保留和与其有关的在后负荷增加(Nachlasterhöhung)方面不利的血液动力学后果以外,左心室的排空、肺血管中的压力和心功率也受到 V1a 介导的血管收缩的不利影响。此外,基于动物实验数据,对心肌的直接的肥厚促进作用也归因于加压素。与肾的容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

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

[0009] 因此,本发明的目的是,提供新型的化合物,其作为有效的选择性的 V1a-、V2- 或双重 V1a/V2- 受体拮抗剂,并由此作为那些适于治疗和 / 或预防疾病,更具体地说适于治疗和 / 或预防心血管病症。

[0010] WO 99/31099-A1 中公开了不同种类的被取代的 1, 2, 4- 三唑酮,其作为治疗上有用的整联蛋白受体拮抗剂。在 WO 99/54315-A2 中要求保护 5- 芳基 -1, 2, 4- 三唑酮作为具有神经保护作用的药物的用途,且 WO 2006/117657-A1 中描述了作为抗炎剂的 4, 5- 二芳基三唑酮衍生物。由 WO 2005/105779-A1 已知作为加压素 -V1A- 受体的抑制剂的 3- 杂环基 -4- 苯基三唑,而在 WO 2007/134862-A1 中公开了作为双重加压素拮抗剂的酰胺连接的 5- 芳基 -1, 2, 4- 三唑酮。

[0011] 本发明提供了通式 (I) 的化合物及其盐、溶剂合物和所述盐的溶剂合物



其中

$R^1$  代表  $(C_1-C_6)$ -烷基、 $(C_2-C_6)$ -烯基或  $(C_2-C_6)$ -炔基,它们各自可以被相同的或不同的选自下述的残基单取代或二取代:氟、氯、氰基、二氟甲基、三氟甲基、氧代、羟基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、 $(C_1-C_4)$ -烷氧基、 $(C_3-C_6)$ -环烷基和苯基,

其中  $(C_3-C_6)$ -环烷基可以被相同的或不同的选自下述的残基取代最多 2 次:氟、三氟甲基、 $(C_1-C_4)$ -烷基、氧代、羟基、三氟甲氧基和  $(C_1-C_4)$ -烷氧基

且

其中苯基可以被相同的或不同的选自下述的残基取代最多 3 次：卤素、氰基、二氟甲基、三氟甲基、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-烷基、羟基、羟基甲基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-烷氧基、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-烷氧基甲基、羟基羰基、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-烷氧基羰基、氨基羰基、单-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-烷基氨基羰基和二-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-烷基氨基羰基，

或者

代表 (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)-环烷基，其可以被相同的或不同的选自下述的残基单取代或二取代：氟、三氟甲基、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-烷基、氧代、羟基、三氟甲氧基和 (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-烷氧基，

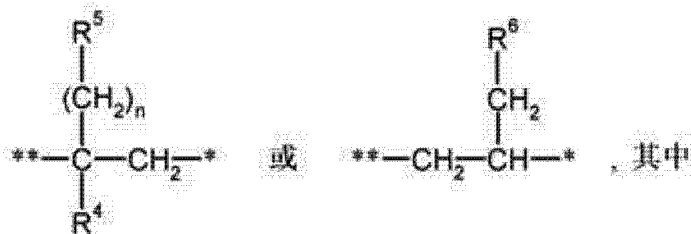
R<sup>2</sup> 代表苯基或噻吩基，其可以被相同的或不同的选自下述的残基单取代或二取代：卤素、氰基、二氟甲基、三氟甲基、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-烷基、羟基、三氟甲氧基和 (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-烷氧基，

R<sup>3A</sup>、R<sup>3B</sup> 和 R<sup>3C</sup> 彼此独立地代表氢、氟、氯、二氟甲基、三氟甲基、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-烷基、二氟甲氧基、三氟甲氧基或 (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-烷氧基，

但是其中残基 R<sup>3A</sup>、R<sup>3B</sup>、R<sup>3C</sup> 中的至少一个不同于氢，

并且

L 代表下式的基团：



\* 代表与邻接氮原子的连接点

并且

\*\* 代表与苯基环的连接点，

n 代表数字 0、1 或 2，

R<sup>4</sup> 代表氢或甲基，

R<sup>5</sup> 代表下式的基团：-O-C(=O)-NR<sup>7A</sup>R<sup>7B</sup>、-NR<sup>8</sup>-C(=O)-NR<sup>7A</sup>R<sup>7B</sup>、-NR<sup>8</sup>-SO<sub>2</sub>-NR<sup>7A</sup>R<sup>7B</sup>、-NR<sup>8</sup>-C(=O)-R<sup>9</sup>、-NR<sup>8</sup>-SO<sub>2</sub>-R<sup>10</sup> 或 -NR<sup>8</sup>-C(=O)-OR<sup>10</sup>，其中

R<sup>7A</sup> 和 R<sup>7B</sup> 彼此独立地代表氢、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-烷基或 (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)-环烷基，或者与它们两者连接于其上的氮原子一起形成 4-6 元杂环，所述杂环可以含有另一个选自 N、O 和 S 的环上的杂原子，并且其可以被相同的或不同的选自下述的残基单取代或二取代：氟、三氟甲基、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-烷基、羟基和氧代，

R<sup>8</sup> 代表氢或 (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-烷基，

R<sup>9</sup> 代表氢、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-烷基或 (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)-环烷基，

并且

R<sup>10</sup> 代表 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-烷基或 (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)-环烷基，

并且

R<sup>6</sup> 具有上面给出的 R<sup>5</sup> 的含义，或者代表羟基。

[0012] 根据本发明的化合物是式 (I) 的化合物及其盐、溶剂合物和所述盐的溶剂合物；式 (I) 涵盖的以下提及的式的化合物及其盐、溶剂合物和所述盐的溶剂合物；以及由式 (I)

所涵盖的以下作为实施例提及的化合物及其盐、溶剂合物和所述盐的溶剂合物；只要由式(I)所涵盖的以下提及的化合物并非已经是盐、溶剂合物和所述盐的溶剂合物。

[0013] 作为盐,在本发明范围中优选的是根据本发明的化合物的生理学上可接受的盐。也包括尽管自身不适合药学应用,但是仍可以用于例如分离、纯化或贮存根据本发明的化合物的盐。

[0014] 根据本发明的化合物的生理学上可接受的盐包括无机酸、羧酸和磺酸的酸加成盐,例如下述酸的盐:氢氯酸、氢溴酸、硫酸、磷酸、甲磺酸、乙磺酸、甲苯磺酸、苯磺酸、萘二磺酸、乙酸、三氟乙酸、丙酸、乳酸、酒石酸、苹果酸、柠檬酸、富马酸、马来酸和苯甲酸。

[0015] 根据本发明的化合物的生理上可接受的盐也包括常规碱的盐,例如且优选地,碱金属盐(例如钠盐和钾盐)、碱土金属盐(例如钙盐和镁盐)和铵盐,该铵盐衍生自氨或具有1-16个C原子的有机胺例如且优选地,乙胺、二乙胺、三乙胺、*N,N*-二异丙基乙胺、单乙醇胺、二乙醇胺、三乙醇胺、二甲氨基乙醇、二乙氨基乙醇、普鲁卡因、二环己胺、二苄胺、*N*-甲基哌啶、*N*-甲基吗啉、精氨酸、赖氨酸和1,2-乙二胺。

[0016] 在本发明范围内的溶剂合物表示根据本发明的化合物的这样的形式:其以固态或液态通过与溶剂分子配位形成配合物。水合物是溶剂合物的一种具体形式,其中所述配位作用是与水发生。作为溶剂合物在本发明范围内优选水合物。

[0017] 取决于它们的结构,根据本发明的化合物可以以不同的立体异构形式存在,即以构型异构体的形式存在,或也可能作为构象异构体(对映异构体和/或非对映异构体,包括在阻转异构体的情况下的那些)存在。本发明因此包括对映异构体和非对映异构体和它们的每种混合物。以已知的方式,可以从这样的对映异构体和/或非对映异构体的混合物中分离出立体异构一致的组分;为此优选使用色谱法,尤其是在非手性或手性相上的HPLC色谱法。

[0018] 如果根据本发明的化合物能够以互变异构形式存在,则本发明包括所有的互变异构形式。

[0019] 本发明也包括根据本发明的化合物的所有合适的同位素变体。根据本发明的化合物的同位素变体在这里理解是指这样的化合物:其中在根据本发明的化合物内至少一个原子已经被替换为相同原子序数的另一原子,但是所述另一原子的原子质量不同于在自然界中通常存在或优势存在的原子质量。可以掺入根据本发明的化合物中的同位素的实例是:氢、碳、氮、氧、磷、硫、氟、氯、溴和碘的同位素,诸如<sup>2</sup>H(氘)、<sup>3</sup>H(氚)、<sup>13</sup>C、<sup>14</sup>C、<sup>15</sup>N、<sup>17</sup>O、<sup>18</sup>O、<sup>32</sup>P、<sup>33</sup>P、<sup>33</sup>S、<sup>34</sup>S、<sup>35</sup>S、<sup>36</sup>S、<sup>18</sup>F、<sup>36</sup>Cl、<sup>82</sup>Br、<sup>123</sup>I、<sup>124</sup>I、<sup>129</sup>I和<sup>131</sup>I。根据本发明的化合物的某些同位素变体(如特别是其中已经掺入一种或多种放射性同位素的那些)可能是有用的,例如,用于检查在体内的作用机理或活性物质在体内的分布;由于比较而言容易的可制备性和可检测性,用<sup>3</sup>H-或<sup>14</sup>C-同位素标记的特殊化合物适用于该目的。另外,由于化合物的更大代谢稳定性,同位素(例如氘)的掺入可以导致一定的治疗益处,例如体内半衰期的延长或必需的活性剂量的降低;因此,根据本发明的化合物的这种改性也可以任选构成本发明的优选实施方式。通过本领域技术人员已知的通用方法,例如根据在下面描述的方法和在工作实施例中描述的方法,通过使用各自的反应试剂和/或起始化合物的相应的同位素改性,可以制备根据本发明的化合物的同位素变体。

[0020] 此外,本发明还包括根据本发明的化合物的前药。术语“前药”在这里表示这样的

化合物：其本身可以是生物学上有活性的或无活性的，但是在它们在身体内的停留时间期间，其经例如代谢或水解途径被转化成根据本发明的化合物。

[0021] 在本发明范围内，除非另外指出，所述取代基具有下述定义：

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

[0022] 在本发明范围内， $(C_2-C_6)$ -烯基和  $(C_2-C_4)$ -烯基分别代表具有 2-6 和 2-4 个碳原子含 1 个双键的直链或支链烯基残基。优选的是，具有 2-4 个碳原子的直链烯基残基。例如且优选地可以提及：乙烯基、正丙-1-烯-1-基、烯丙基、异丙烯基、2-甲基-2-丙烯-1-基、正丁-1-烯-1-基、正丁-2-烯-1-基、正丁-3-烯-1-基、正戊-1-烯-1-基、正戊-2-烯-1-基、正戊-3-烯-1-基、正戊-4-烯-1-基、3-甲基丁-2-烯-1-基和 4-甲基戊-3-烯-1-基。

[0023] 在本发明范围内， $(C_2-C_6)$ -炔基代表具有 2-6 个碳原子和一个叁键的直链的或支链的炔基残基。优选具有 3-6 个碳原子的直链的或支链的炔基残基。例如且优选地可以提及：乙炔基、正丙-1-炔-1-基、正丙-2-炔-1-基、正丁-2-炔-1-基、正丁-3-炔-1-基、正戊-2-炔-1-基、正戊-3-炔-1-基和正戊-4-炔-1-基。

[0024] 在本发明范围内， $(C_1-C_4)$ -烷氧基代表具有 1-4 个碳原子的直链的或支链的烷氧基残基。例如且优选地可以提及：甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、异丁氧基、仲丁氧基和叔丁氧基。

[0025] 在本发明范围内， $(C_1-C_4)$ -烷氧基甲基代表具有 1-4 个碳原子的直链的或支链的烷氧基残基，所述烷氧基残基经由与氧原子相连的亚甲基  $[-CH_2-]$  与所述分子的剩余部分相连。例如且优选地可以提及：甲氧基甲基、乙氧基甲基、正丙氧基甲基、异丙氧基甲基、正丁氧基甲基和叔丁氧基甲基。

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

[0027] 在本发明范围内，单- $(C_1-C_4)$ -烷基氨基代表这样的氨基基团：其具有含有 1-4 个碳原子的直链的或支链的烷基取代基。例如且优选地可以提及：甲氨基、乙氨基、正丙基氨基、异丙基氨基、正丁基氨基和叔丁基氨基。

[0028] 在本发明范围内，二- $(C_1-C_4)$ -烷基氨基代表具有 2 个相同或不同的直链的或支链的烷基取代基的氨基基团，所述烷基取代基各具有 1-4 个碳原子。例如且优选地可以提及：*N,N*-二甲氨基、*N,N*-二乙氨基、*N*-乙基-*N*-甲基氨基、*N*-甲基-*N*-正丙基氨基、*N*-异丙基-*N*-甲基氨基、*N*-异丙基-*N*-正丙基氨基、*N,N*-二异丙基氨基、*N*-正丁基-*N*-甲基氨基、*N,N*-二正丁基氨基和 *N*-叔丁基-*N*-甲基氨基。

[0029] 在本发明范围内，单-和二- $(C_1-C_4)$ -烷基氨基羰基代表这样的氨基基团：其经由羰基  $[-C(=O)-]$  与所述分子的剩余部分相连，且具有 1 个直链的或支链的以及 2 个相同或不同的直链的或支链的 *N*-烷基取代基，所述 *N*-烷基取代基各具有 1-4 个碳原子。例如且

优选地可以提及：甲氨基羰基、乙氨基羰基、正丙基氨基羰基、异丙基氨基羰基、正丁基氨基羰基、叔丁基氨基羰基、*N,N*-二甲氨基羰基、*N,N*-二乙氨基羰基、*N*-乙基-*N*-甲基氨基羰基、*N*-甲基-*N*-正丙基氨基羰基、*N,N*-二异丙基氨基羰基、*N*-正丁基-*N*-甲基氨基羰基和 *N*-叔丁基-*N*-甲基氨基羰基。

[0030] 在本发明范围内， $(C_3-C_6)$ -环烷基和  $(C_3-C_5)$ -环烷基分别代表具有 3-6 个和 3-5 个碳原子的单环饱和和环烷基。例如且优选地，可以提及：环丙基、环丁基、环戊基和环己基。

[0031] 在本发明范围内，4-6 元杂环代表共具有 4-6 个环原子的单环饱和杂环，其环上含有氮原子，经由该氮原子所述杂环与该分子的其余部分相连，并且此外其可以含有另一个选自 N、O 和 S 的环上的杂原子。例如且优选地可以提及：氮杂环丁基、吡咯烷基、吡唑烷基、1,3-噁唑烷基、1,3-噻唑烷基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基和硫代吗啉基。优选的是，氮杂环丁基、吡咯烷基、哌啶基和吗啉基。

[0032] 在本发明范围内，卤素包括氟、氯、溴和碘。优选氯、氟或溴，特别优选氟或氯。

[0033] 在本发明范围内，氧取代基代表通过双键与碳原子相连的氧原子。

[0034] 在本发明范围内，对于所有多次出现的残基，其意义都彼此独立。如果在根据本发明的化合物中的残基被取代，则除非另有说明，所述残基可以被单取代或多取代。优选 1 个或用 2 个或 3 个相同或不同的取代基进行的取代。特别优选 1 个或用 2 个相同或不同的取代基进行的取代。最特别优选 1 个取代基进行的取代。

[0035] 本发明的一个优选的实施方式包括式 (I) 的化合物及其盐、溶剂合物和所述盐的溶剂合物，其中

$R^1$  代表  $(C_1-C_4)$ -烷基或  $(C_2-C_4)$ -烯基、它们各自可以被相同的或不同的选自下述的残基单取代或二取代：氟、三氟甲基、羟基、三氟甲氧基和  $(C_1-C_4)$ -烷氧基，

或者

代表苯甲基，其可以在苯基环中被相同的或不同的选自下述的残基单取代或二取代：氟、氯、三氟甲基、 $(C_1-C_4)$ -烷基、三氟甲氧基和  $(C_1-C_4)$ -烷氧基，

或者

代表  $(C_3-C_5)$ -环烷基。

[0036] 本发明的一个同样优选的实施方式包括式 (I) 的化合物及其盐、溶剂合物和所述盐的溶剂合物，其中

$R^2$  代表苯基或噻吩基，其可以被选自下述的残基取代：氟、氯、氰基、甲基、二氟甲基、三氟甲基、甲氧基和三氟甲氧基。

[0037] 本发明的另一个优选的实施方式包括式 (I) 的化合物及其盐、溶剂合物和所述盐的溶剂合物，其中

$R^{3A}$ 、 $R^{3B}$  和  $R^{3C}$  彼此独立地代表氢、氟、氯、甲基、二氟甲基、三氟甲基、甲氧基或三氟甲氧基，

但是其中残基  $R^{3A}$ 、 $R^{3B}$ 、 $R^{3C}$  中的至少一个不同于氢。

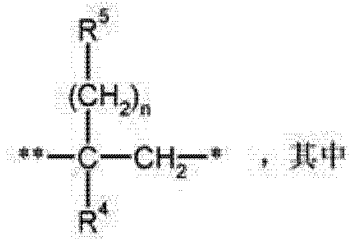
[0038] 本发明的另一个优选的实施方式包括式 (I) 的化合物及其盐、溶剂合物和所述盐的溶剂合物，其中

$R^{3C}$  代表氢。

[0039] 本发明的另一个优选的实施方式包括式 (I) 的化合物及其盐、溶剂合物和所述盐

的溶剂合物,其中

L 代表下式的基团:



\* 代表与邻接氮原子的连接点

并且

\*\* 代表与苯基环的连接点,

n 代表数字 0 或 1,

R<sup>4</sup> 代表氢或甲基,

并且

R<sup>5</sup> 代表下式的基团: -O-C(=O)-NR<sup>7A</sup>R<sup>7B</sup>、-NH-C(=O)-NR<sup>7A</sup>R<sup>7B</sup>、-NH-C(=O)-R<sup>9</sup>、-NH-SO<sub>2</sub>-R<sup>10</sup> 或 -NH-C(=O)-OR<sup>10</sup>, 其中

R<sup>7A</sup> 和 R<sup>7B</sup> 彼此独立地代表氢或 (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-烷基,

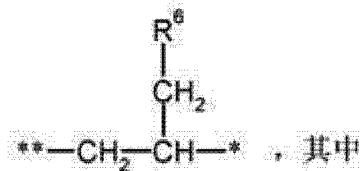
R<sup>9</sup> 代表氢或 (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-烷基,

并且

R<sup>10</sup> 代表 (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-烷基。

[0040] 本发明的另一个优选的实施方式包括式 (I) 的化合物及其盐、溶剂合物和所述盐的溶剂合物,其中

L 代表下式的基团:



\* 代表与邻接氮原子的连接点

并且

\*\* 代表与苯基环的连接点,

并且

R<sup>6</sup> 代表羟基或式 -O-C(=O)-NR<sup>7A</sup>R<sup>7B</sup> 的基团, 其中

R<sup>7A</sup> 和 R<sup>7B</sup> 彼此独立地代表氢或 (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-烷基。

[0041] 在本发明范围内特别优选的是, 式 (I) 的化合物及其盐、溶剂合物和所述盐的溶剂合物, 其中

R<sup>1</sup> 代表 (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-烷基或 (C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>)-烯基, 它们各自可以被相同的或不同的选自下述的残基单取代或二取代: 氟、三氟甲基、羟基、甲氧基和乙氧基,

或者

代表苄基, 其可以在苯基环中被选自下述的残基取代: 氟、氯、甲基、三氟甲基和甲氧基,



或者

代表环丙基，

$R^2$  代表苯基或噻吩基，其可以被选自氟和氯的残基取代，

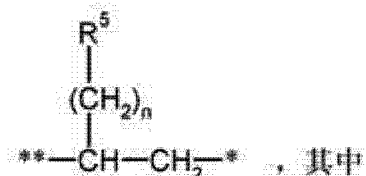
$R^{3A}$  和  $R^{3B}$  彼此独立地代表氢、氟、氯、甲基、三氟甲基、甲氧基或三氟甲氧基，

但是其中残基  $R^{3A}$  和  $R^{3B}$  中的至少一个不同于氢，

$R^{3C}$  代表氢，

并且

L 代表下式的基团：



\* 代表与邻接氮原子的连接点

并且

\*\* 代表与苯基环的连接点，

n 代表数字 0 或 1，

并且

$R^5$  代表下式的基团： $-O-C(=O)-NHR^{7B}$ 、 $-NH-C(=O)-NHR^{7B}$ 、 $-NH-C(=O)-R^9$ 、 $-NH-SO_2-R^{10}$  或  $-NH-C(=O)-OR^{10}$ ，其中

$R^{7B}$  代表氢或  $(C_1-C_4)$ -烷基，

$R^9$  代表氢或  $(C_1-C_4)$ -烷基，

并且

$R^{10}$  代表  $(C_1-C_4)$ -烷基。

[0042] 在本发明范围内，非常特别优选的是式 (I) 的化合物及其盐、溶剂合物和所述盐的溶剂合物，其中

$R^1$  代表 3, 3, 3- 三氟 -2- 羟基丙基、3, 3, 3- 三氟丙基或 3, 3, 3- 三氟丙 -1- 烯 -1- 基，

$R^2$  代表对氯苯基，

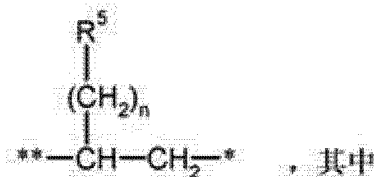
$R^{3A}$  和  $R^{3B}$  彼此独立地代表氢、氯或三氟甲基，

但是其中残基  $R^{3A}$  和  $R^{3B}$  中的至少一个不同于氢，

$R^{3C}$  代表氢，

并且

L 代表下式的基团：



\* 代表与邻接氮原子的连接点

并且

\*\* 代表与苯基环的连接点，

n 代表数字 0 或 1,

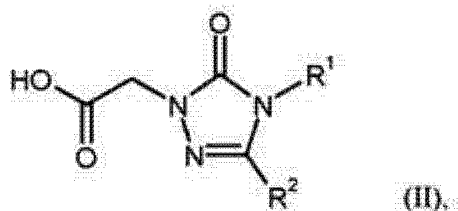
并且

$R^5$  代表下式的基团:  $-O-C(=O)-NH_2$ 、 $-NH-C(=O)-NH_2$  或  $-NH-SO_2-R^{10}$ , 其中

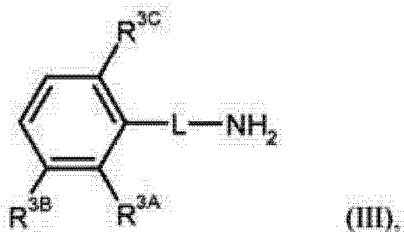
$R^{10}$  代表甲基或乙基。

[0043] 独立于各自给出的残基的组合, 在残基的各组合或优选组合中详细给出的残基的定义也被其它组合的残基定义所任意替代。2 个或更多个上述优选范围的组合是特别优选的。

[0044] 本发明进一步提供用于制备根据本发明的式 (I) 的化合物的方法, 其特征在于, 在惰性溶剂中, 在活化羧酸官能团的条件下, 使式 (II) 的化合物与式 (III) 的化合物偶联



其中  $R^1$  和  $R^2$  具有上面给出的含义,



其中 L、 $R^{3A}$ 、 $R^{3B}$  和  $R^{3C}$  具有上面给出的含义,

并将所得的式 (I) 的化合物任选地分离成它们的对映异构体和 / 或非对映异构体, 和 / 或用合适的 (i) 溶剂和 / 或 (ii) 碱或酸, 将其转化成它们的溶剂合物、盐和 / 或所述盐的溶剂合物。

[0045] 用于方法步骤 (II) + (III)  $\rightarrow$  (I) 的惰性溶剂是, 例如, 醚类诸如乙醚、二异丙基醚、叔丁基甲基醚、四氢呋喃、1,4-二噁烷、1,2-二甲氧基乙烷或双-(2-甲氧基乙基)醚, 烃类诸如苯、甲苯、二甲苯、戊烷、己烷、庚烷、环己烷或石油馏分, 卤代烃类诸如二氯甲烷、三氯甲烷、四氯化碳、1,2-二氯乙烷、三氯乙烯或氯苯, 或偶极非质子溶剂诸如丙酮、甲基乙基甲酮、乙酸乙酯、乙腈、吡啶、二甲亚砜 (DMSO)、*N,N*-二甲基甲酰胺 (DMF)、*N,N*-二甲基乙酰胺 (DMA)、*N,N'*-二甲基亚丙基脲 (DMPU) 或 *N*-甲基吡咯烷酮 (NMP)。也可以使用这样的溶剂的混合物。优选的是, 乙腈、二氯甲烷、二甲基甲酰胺或这些溶剂的混合物。

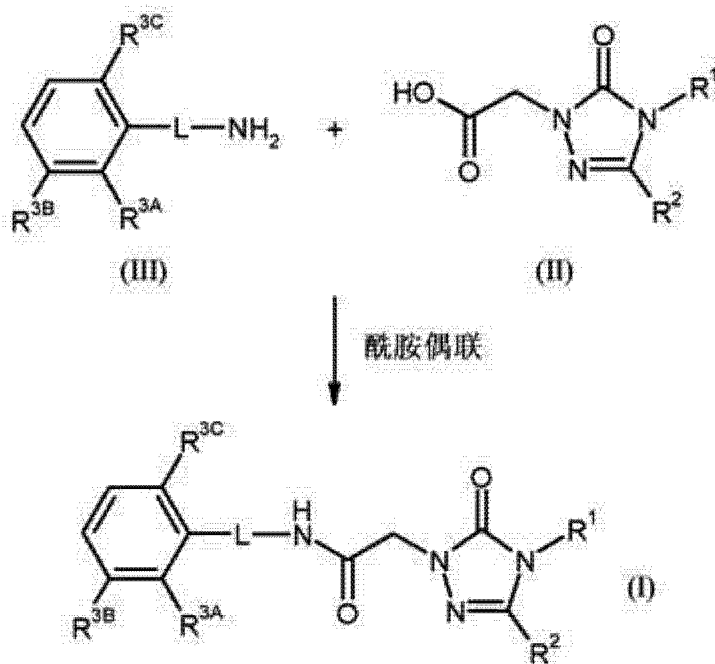
[0046] 适合于偶联反应 (II) + (III)  $\rightarrow$  (I) 的活化剂 / 缩合剂例如是碳二亚胺类诸如 *N,N'*-二乙基-、*N,N'*-二丙基-、*N,N'*-二异丙基-、*N,N'*-二环己基碳二亚胺 (DCC) 或 *N*-(3-二甲基氨基异丙基)-*N'*-乙基碳二亚胺盐酸盐 (EDC), 光气衍生物诸如 *N,N'*-羰二咪唑 (CDI) 或氯甲酸异丁酯, 1,2-噁唑鎓化合物诸如 2-乙基-5-苯基-1,2-噁唑鎓-3-硫酸盐或 2-叔丁基-5-甲基异噁唑鎓高氯酸盐, 酰氨基化合物诸如 2-乙氧基-1-乙氧基羰基-1,2-二氢喹啉,  $\alpha$ -氯烯胺诸如 1-氯-2-甲基-1-二甲基氨基-1-丙烯, 磷化合物诸如丙烷膦酸酐、氰基膦酸二乙酯、双-(2-氧代-3-噁唑烷基)磷酰氯、苯并三唑-1-基氧

基三(二甲基氨基)磷六氟磷酸盐、苯并三唑-1-基氧基三(吡咯烷子基(pyrrolidino))磷六氟磷酸盐(PyBOP),或脲鎓化合物诸如*O*-(苯并三唑-1-基)-*N,N,N',N'*-四甲基脲鎓四氟硼酸盐(TBTU)、*O*-(苯并三唑-1-基)-*N,N,N',N'*-四甲基脲鎓六氟磷酸盐(HBTU)、2-(2-氧代-1-(2*H*)-吡啶基)-1,1,3,3-四甲基脲鎓四氟硼酸盐(TPTU)、*O*-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-*N,N,N',N'*-四甲基脲鎓六氟磷酸盐(HATU)或*O*-(1*H*-6-氯苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基脲鎓四氟硼酸盐(TCTU),其任选地与其它助剂相组合,所述助剂如1-羟基苯并三唑(HOBt)或*N*-羟基琥珀酰亚胺(HOSu),以及作为碱,碱金属碳酸盐,例如碳酸钠或碳酸钾,或叔胺碱诸如三乙胺、*N*-甲基吗啉、*N*-甲基哌啶、*N,N*-二异丙基乙胺、吡啶或4-*N,N*-二甲基氨基吡啶。优选使用与HOBt和*N,N*-二异丙基乙胺相组合的EDC。

[0047] 偶联(II) + (III) → (I) 通常在从-20°C至+60°C的温度范围,优选地在0°C到+40°C下进行。可在常压下、在升高的压力下或降低的压力下(例如0.5-5巴)进行该反应。通常在常压操作。

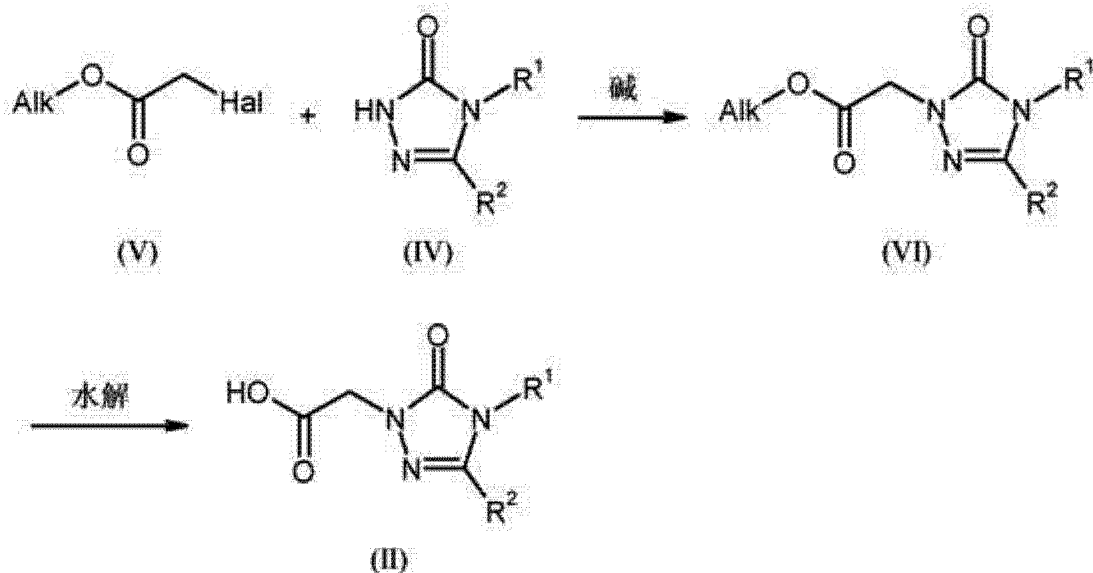
[0048] 根据本发明的化合物的制备可通过如下合成方案说明:

### 方案1



就它们部分而言,通过碱诱发的用式(V)的卤代乙酸酯烷基化式(IV)的2,4-二氢-3*H*-1,2,4-三唑-3-酮,得到N<sup>2</sup>-取代的式(VI)的化合物,并随后酯水解,可以获得式(II)的化合物(参见方案2):

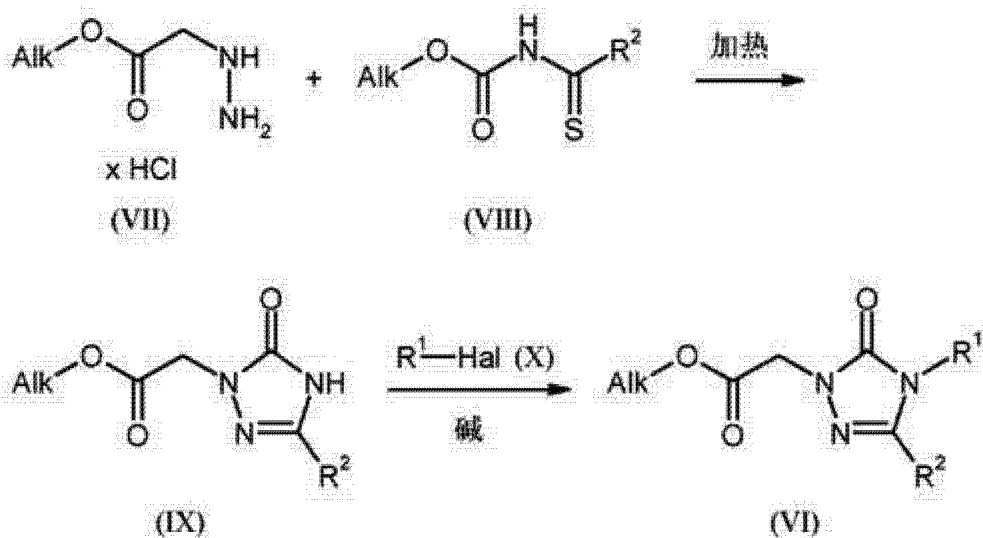
### 方案2



[Alk = 烷基, Hal = 卤素]。

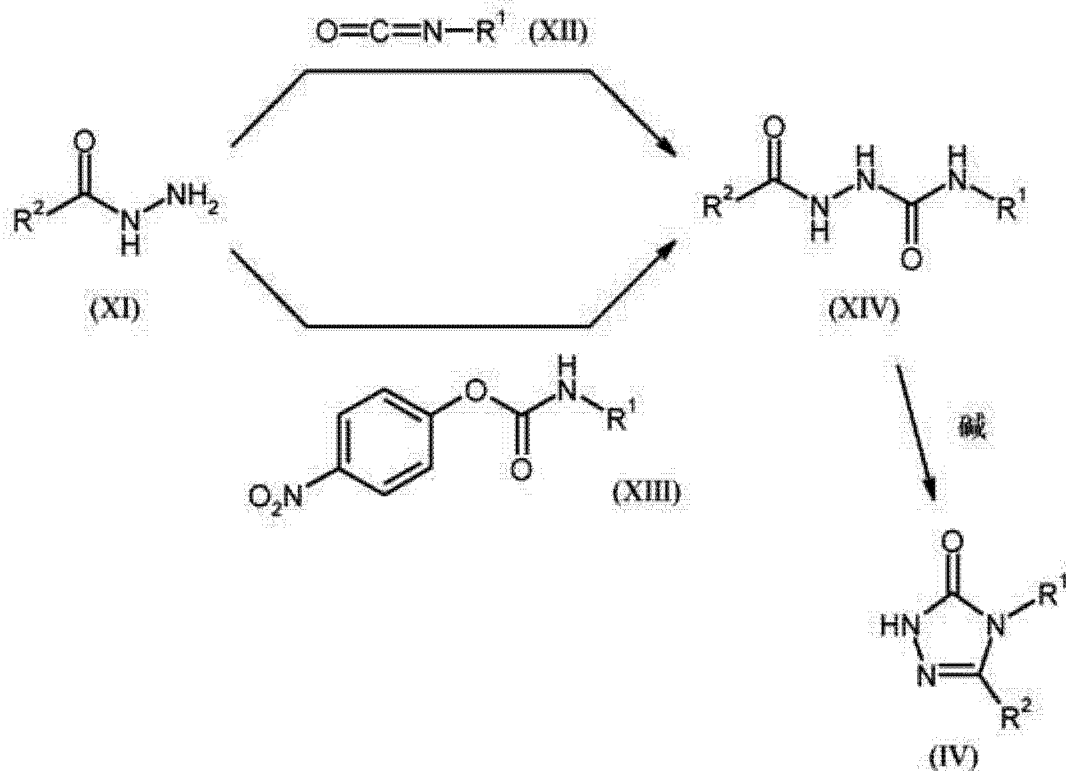
[0049] 式 (VI) 的化合物也可以以替代的路线, 由文献已知的式 (VIII) 的 *N*-( 烷氧基羰基) 芳基硫代酰胺 [ 参见, 例如, M. Arnswald, W.P. Neumann, *J. Org. Chem.* **58** (25), 7022-7028 (1993); E.P. Papadopoulos, *J. Org. Chem.* **41** (6), 962-965 (1976)] 通过与式 (VII) 的胍基乙酸酯反应, 并随后在三唑酮 (IX) 的 *N*-4 处衍生化来制备 ( 参见方案 3) :

### 方案 3



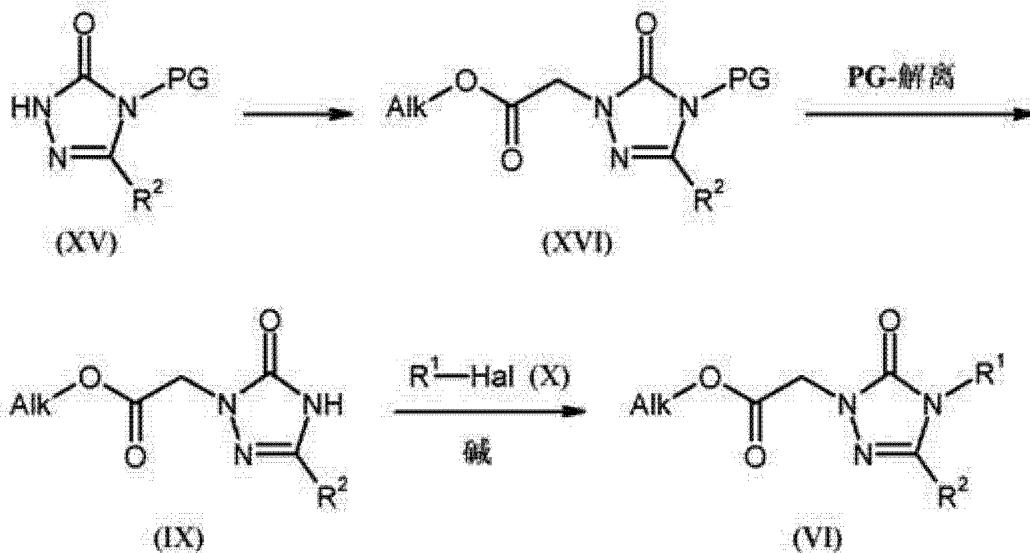
从式 (XI) 的羧酸胍开始, 通过与式 (XII) 的异氰酸酯或式 (XIII) 的硝基苯基氨基甲酸酯反应, 并随后用碱诱发胍甲酰胺类 (Hydrazincarboxamide) 中间体 (XIV) 的环化, 可以制备式 (IV) 的化合物 ( 参见方案 4) :

### 方案 4



根据一种特别的工艺方案, 任选也可以通过如下制备式 (VI) 的化合物: 在方案 2 和 4 所述的方法中, 首先使用临时保护基 (PG) 例如烯丙基或 4-甲氧基苄基替代基团  $R^1$ ; 在其解离成式 (IX) 的化合物以后, 然后通过适当的  $N^1$ -烷基化, 得到期望的式 (VI) 的化合物 (参见方案 5):

#### 方案 5



[PG = 保护基, 例如烯丙基或 4-甲氧基苄基]。

[0050] 在这里, 根据文献中的常规方法 [参见, 例如, T. W. Greene 和 P. G. M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, Wiley, New York, 1999], 进行保护基 PG 的引入和除去。因而, 优选地在四(三苯基膦)钯(0)-催化剂和胺碱如三乙胺存在下借助于甲酸除去烯丙基。对甲氧基苄基保护基的解离优选地借助于强酸例如三氟乙酸, 或者以氧

化路径例如通过用 2, 3-二氯-5, 6-二氰基-1, 4-苯醌 (DDQ) 或硝酸铵铈 (IV) 处理来进行。

[0051] 类似的转化  $PG \rightarrow R^1$  也可以任选地在另外的工艺阶段中进行。

[0052] 如果适当的话, 还可以从上述方法得到的其它式 (I) 的化合物或其前体开始, 通过转化各残基和取代基的官能团, 尤其是在  $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^5$  和  $R^6$  下列出的那些来制备根据本发明的其它式 (I) 的化合物。这些转化根据本领域技术人员熟知的常规方法进行, 且包括例如下述反应: 诸如亲核或亲电取代反应、亲核或亲电加成反应、消除反应、氧化、还原、氢化、烷基化、酰化、磺酰化、胺化、羟基化、醚化、酯化、醚裂解和水解, 尤其是形成羧酰胺、磺胺、氨基甲酸酯、脲类和硫酸二酰胺, 以及引入和除去临时保护基 [ 也参见在下面实验部分中详细描述的工作实施例的制备 ]。

[0053] 根据实用性, 也可以在如上面列出的各个中间体阶段就已经将根据本发明的化合物分离成相应的对映异构体和 / 或非对映异构体, 由此使其以分离的形式根据上述的方法步骤进一步反应。这样的立体异构体的分离, 可以根据本领域技术人员已知的常规方法进行; 优选的是, 使用色谱方法, 尤其是在非手性或手性相上的 HPLC 色谱法。

[0054] 式 (III)、(V)、(VII)、(VIII)、(X)、(XI)、(XII) 和 (XIII) 的化合物是商购可得的, 或者作为在文献中描述的那些, 或者它们可以根据从文献已知的普通常规方法从商购可得的化合物制备。众多关于制备这些物质的详细操作和文献参考也见于下面的用于制备起始化合物和中间体的实验部分。

[0055] 根据本发明的化合物具有有价值的药理学性能且可以通用于预防和 / 或治疗在人类中和在哺乳动物中的各种疾病和疾病引起的状态。

[0056] 根据本发明的化合物是有效的选择性的  $V1a$ -、 $V2$ - 或双重的  $V1a/V2$ - 受体拮抗剂, 其在体外和在体内抑制加压素活性。另外, 根据本发明的化合物也作为相关的催产素受体的拮抗剂起作用。

[0057] 根据本发明的化合物特别适合用于预防和 / 或治疗心血管疾病。在这方面, 作为目标适应症可以示例性且优选地提及: 急性和慢性心力衰竭、动脉高血压、冠心病、稳定型和不稳定型心绞痛、心肌缺血、心肌梗塞、休克、动脉硬化、房性和室性心律失常、暂时性的和缺血性的疾病发作、中风、炎性心血管疾病、外周和心脏血管疾病、周围循环紊乱、动脉肺性高血压、冠状动脉和周围动脉的痉挛、血栓形成、血栓栓塞性疾病、水肿形成 (例如肺水肿、脑水肿、肾水肿或心力衰竭相关的水肿) 和再狭窄 (如在溶栓治疗、经皮腔内血管成形术 (PTA)、腔内冠状动脉血管成形术 (PTCA)、心脏移植和旁通手术以后)。

[0058] 在本发明范围内, 术语心力衰竭也包括更具体的或相关的疾病形式, 诸如右心衰竭、左心衰竭、总体衰竭 (Globalinsuffizienz)、缺血性心肌病、扩张型心肌病、先天性心脏缺陷、心脏瓣膜缺陷、伴随心脏瓣膜缺陷的心力衰竭、二尖瓣狭窄、二尖瓣闭锁不全、主动脉瓣狭窄、主动脉瓣闭锁不全、三尖瓣狭窄、三尖瓣闭锁不全、肺动脉瓣狭窄、肺动脉瓣闭锁不全、复合心脏瓣膜缺陷、心肌炎症 (心肌炎)、慢性心肌炎、急性心肌炎、病毒性心肌炎、糖尿病心力衰竭、酒精中毒性心肌病、心脏贮存疾病、舒张期心力衰竭和收缩期心力衰竭。

[0059] 此外, 根据本发明的化合物适合用作利尿剂用于治疗水肿和电解质紊乱, 尤其是在血容量过多的和血容量正常的低钠血症的情况中。

[0060] 根据本发明的化合物也适用于预防和 / 或治疗多囊性肾病 (PCKD) 和 ADH 分泌不足综合征 (SIADH)。

[0061] 另外,根据本发明的化合物可以用于预防和 / 或治疗肝硬化、腹水、糖尿病和糖尿病并发症,例如神经病和肾病、急性和慢性肾衰竭和慢性肾功能不全。

[0062] 此外,根据本发明的化合物适用于预防和 / 或治疗中枢神经紊乱(诸如焦虑状态和抑郁)、青光眼和癌症,尤其是肺肿瘤。

[0063] 此外,根据本发明的化合物可以用于预防和 / 或治疗炎症性疾病、哮喘疾病、慢性阻塞性呼吸道疾病(COPD)、疼痛状态、前列腺肥大、失禁、膀胱炎症、膀胱机能亢进、肾上腺疾病(例如嗜铬细胞瘤和肾上腺卒中)、肠疾病(例如克罗恩氏病和腹泻)或月经失调(例如痛经)或子宫内膜异位症。

[0064] 因为它们的活性谱,根据本发明的化合物特别适合于治疗和 / 或预防急性和慢性心力衰竭、血容量过多的和血容量正常的低钠血症、肝硬化、腹水、水肿和 ADH 分泌不足综合征(SIADH)。

[0065] 本发明的另一个主题是,根据本发明的化合物用于治疗和 / 或预防疾病、尤其是上述疾病的用途。

[0066] 本发明的另一个主题是,根据本发明的化合物用于生产药物的用途,所述药物用于治疗和 / 或预防疾病、尤其是上述疾病。

[0067] 本发明的另一个主题是,根据本发明的化合物在用于治疗和 / 或预防疾病、尤其是上述疾病的方法中的用途。

[0068] 本发明的另一个主题是,使用有效量的至少一种根据本发明的化合物来治疗和 / 或预防疾病、尤其是上述疾病的方法。

[0069] 根据本发明的化合物可以单独使用,或在需要时可以与其它活性物质组合使用。本发明的另一个主题是,含有至少一种根据本发明的化合物和一种或多种其它活性物质的药物,其尤其用于治疗和 / 或预防上述疾病。作为适用于该目的的组合活性物质可以示例性地且优选地提及下述:

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

- 利尿剂,尤其是祥性利尿剂和噻嗪类利尿剂和噻嗪类似物利尿剂;

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

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

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

- 钙敏化剂,例如且优选左西孟旦;

- 不依赖于 NO 和血红素的鸟苷酸环化酶活化剂,诸如尤其是 Cinaciguat 以及在 WO 01/19355、WO 01/19776、WO 01/19778、WO 01/19780、WO 02/070462 和 WO 02/070510 中描述的化合物;

- 不依赖于 NO、但是依赖于血红素的鸟苷酸环化酶刺激剂,诸如尤其是 Riociguat 以及在 WO 00/06568、WO 00/06569、WO 02/42301 和 WO 03/095451 中描述的化合物;

● 人嗜中性粒细胞弹性蛋白酶 (HNE) 的抑制剂, 例如西维来司他或 DX-890 (Reltran);

● 抑制信号转导级联的化合物, 例如酪氨酸激酶抑制剂, 尤其是索拉非尼、伊马替尼、吉非替尼和厄洛替尼;

● 影响心脏的能量代谢的化合物, 例如且优选益托莫西尔、二氯乙酸盐 / 酯、雷诺嗪或曲美他嗪;

● 具有抗血栓作用的试剂, 例如且优选地选自凝血细胞聚集抑制剂、抗凝血剂或致纤溶的 (profibrinolytische) 物质;

● 降低血压的活性物质, 例如且优选地选自钙拮抗剂、血管紧张素 AII 拮抗剂、ACE 抑制剂、血管肽酶抑制剂、中性内肽酶抑制剂、内皮素拮抗剂、肾素抑制剂、 $\alpha$ -受体阻滞剂、 $\beta$ -受体阻滞剂、盐皮质激素受体拮抗剂和 Rho- 激酶抑制剂; 和 / 或

● 改变脂肪代谢的活性物质, 例如且优选地选自甲状腺受体激动剂、胆固醇合成抑制剂 (例如且优选 HMG-CoA- 还原酶或角鲨烯合成抑制剂、ACAT 抑制剂、CETP 抑制剂、MTP 抑制剂、PPAR- $\alpha$ 、PPAR- $\gamma$  和 / 或 PPAR- $\delta$  激动剂)、胆固醇吸收抑制剂、脂肪酶抑制剂、聚合的胆汁酸吸附剂、胆汁酸重吸收抑制剂和脂蛋白 (a) 拮抗剂。

[0070] 在本发明的一个优选实施方式中, 将根据本发明的化合物与利尿剂联合施用, 所述利尿剂例如且优选是呋塞米、布美他尼、托拉塞米、苄氟噻嗪、氯噻嗪、氢氯噻嗪、氢氟噻嗪、甲氯噻嗪、泊利噻嗪、三氯噻嗪、氯噻酮、吲达帕胺、美托拉宗、喹乙宗、乙酰唑胺、双氯非那胺、醋甲唑胺、甘油、异山梨醇、甘露醇、阿米洛利或氨苯蝶啶。

[0071] 具有抗血栓作用的药剂优选地理解为是指, 选自凝血细胞聚集抑制剂、抗凝血剂或致纤溶物质的化合物。

[0072] 在本发明的一个优选实施方式中, 将根据本发明的化合物与凝血细胞聚集抑制剂联合施用, 所述凝血细胞聚集抑制剂例如且优选是阿司匹林、氯吡格雷、噻氯匹定或双嘧达莫。

[0073] 在本发明的一个优选实施方式中, 根据本发明的化合物与凝血酶抑制剂联合施用, 所述凝血酶抑制剂例如且优选是希美加群、美拉加群、达比加群、比伐卢定或克赛。

[0074] 在本发明的一个优选实施方式中, 根据本发明的化合物与 GPIIb/IIIa 拮抗剂联合施用, 所述 GPIIb/IIIa 拮抗剂例如且优选是替罗非班或阿昔单抗。

[0075] 在本发明的一个优选实施方式中, 根据本发明的化合物与因子 Xa 抑制剂联合施用, 所述因子 Xa 抑制剂例如且优选是利伐沙班、DU-176b、阿派沙班、奥米沙班、非德沙班、雷扎沙班、磺达肝素、艾卓肝素、PMD-3112、YM-150、KFA-1982、EMD-503982、MCM-17、MLN-1021、DX 9065a、DPC 906、JTV 803、SSR-126512 或 SSR-128428。

[0076] 在本发明的一个优选实施方式中, 根据本发明的化合物与肝素或低分子量 (LMW) 肝素衍生物联合施用。

[0077] 在本发明的一个优选实施方式中, 根据本发明的化合物与维生素 K 拮抗剂联合施用, 所述维生素 K 拮抗剂例如且优选是香豆素。

[0078] 降血压药剂优选地理解为是指选自下述的化合物: 钙拮抗剂、血管紧张素 AII 拮抗剂、ACE 抑制剂、血管肽酶抑制剂、中性内肽酶抑制剂、内皮素拮抗剂、肾素抑制剂、 $\alpha$ -受体阻滞剂、 $\beta$ -受体阻滞剂、盐皮质激素受体拮抗剂、Rho- 激酶抑制剂和利尿剂。



[0079] 在本发明的一个优选实施方式中,根据本发明的化合物与钙拮抗剂联合施用,所述钙拮抗剂例如且优选是硝苯地平、氨氯地平、维拉帕米或地尔硫草。

[0080] 在本发明的一个优选实施方式中,根据本发明的化合物与血管紧张素 AII 拮抗剂联合施用,所述血管紧张素 AII 拮抗剂例如且优选是氯沙坦、坎地沙坦、缬沙坦、替米沙坦或恩布沙坦。

[0081] 在本发明的一个优选实施方式中,根据本发明的化合物与 ACE 抑制剂联合施用,所述 ACE 抑制剂例如且优选是依那普利、卡托普利、赖诺普利、雷米普利、地拉普利、福辛普利、喹那普利(Quinopril)、培哌普利或川多普利。

[0082] 在本发明的一个优选实施方式中,根据本发明的化合物与血管肽酶抑制剂或中性内肽酶抑制剂(NEP)联合施用,所述抑制剂例如且优选是奥马曲拉或 AVE-7688。

[0083] 在本发明的一个优选实施方式中,根据本发明的化合物与内皮素拮抗剂联合施用,所述拮抗剂例如且优选是波生坦、达卢生坦、安倍生坦或西他生坦。

[0084] 在本发明的一个优选实施方式中,根据本发明的化合物与肾素抑制剂联合施用,所述肾素抑制剂例如且优选是阿利吉仑、SPP-600 或 SPP-800。

[0085] 在本发明的一个优选实施方式中,根据本发明的化合物与  $\alpha$ -1 受体阻滞剂联合施用,所述  $\alpha$ -1 受体阻滞剂例如且优选是哌唑嗪。

[0086] 在本发明的一个优选实施方式中,根据本发明的化合物与  $\beta$ -受体阻滞剂联合施用,所述  $\beta$ -受体阻滞剂例如且优选是普萘洛尔、阿替洛尔、噻吗洛尔、吲哚洛尔、阿普洛尔、氧烯洛尔、喷布洛尔、布拉洛尔、美替洛尔、纳多洛尔、甲吲洛尔、卡拉洛尔(Carazolol)、索他洛尔、美托洛尔、倍他洛尔、塞利洛尔、比索洛尔、卡替洛尔、艾司洛尔、拉贝洛尔、卡维地洛、阿达洛尔、兰地洛尔、奈必洛尔、依泮洛尔或布新洛尔。

[0087] 在本发明的一个优选实施方式中,根据本发明的化合物与盐皮质激素受体拮抗剂联合施用,所述盐皮质激素受体拮抗剂例如且优选是螺内酯、依普利酮、坎利酮或坎利酸钾。

[0088] 在本发明的一个优选实施方式中,根据本发明的化合物与 Rho- 激酶抑制剂联合施用,所述 Rho- 激酶抑制剂例如且优选是法舒地尔、Y-27632、SLx-2119、BF-66851、BF-66852、BF-66853、KI-23095 或 BA-1049。

[0089] 脂肪代谢改变剂优选地理解为是指选自下述的化合物: CETP 抑制剂、甲状腺受体激动剂、胆固醇合成抑制剂(诸如 HMG-CoA 还原酶或角鲨烯合成抑制剂、ACAT 抑制剂、MTP 抑制剂、PPAR- $\alpha$ 、PPAR- $\gamma$  和 / 或 PPAR- $\delta$  激动剂)、胆固醇吸收抑制剂、聚合的胆汁酸吸附剂、胆汁酸重吸收抑制剂、脂肪酶抑制剂和脂蛋白(a)拮抗剂。

[0090] 在本发明的一个优选实施方式中,根据本发明的化合物与 CETP 抑制剂联合施用,所述 CETP 抑制剂例如且优选是托彻普、达塞曲匹、安塞曲匹(Anacetrapib)、BAY 60-5521 或 CETP- 疫苗(CETi-1)。

[0091] 在本发明的一个优选实施方式中,根据本发明的化合物与甲状腺受体激动剂联合施用,所述甲状腺受体激动剂例如且优选是 D- 甲状腺素、3, 5, 3'- 三碘甲状腺原氨酸(T3)、CGS 23425 或阿昔替罗(CGS 26214)。

[0092] 在本发明的一个优选实施方式中,根据本发明的化合物与选自他汀类的 HMG-CoA 还原酶抑制剂联合施用,所述 HMG-CoA 还原酶抑制剂例如且优选是洛伐他汀、辛伐他汀、普

伐他汀、氟伐他汀、阿托伐他汀、罗舒伐他汀或匹伐他汀。

[0093] 在本发明的一个优选实施方式中,根据本发明的化合物与角鲨烯合成抑制剂联合施用,所述角鲨烯合成抑制剂例如且优选是 BMS-188494 或 TAK-475。

[0094] 在本发明的一个优选实施方式中,根据本发明的化合物与 ACAT 抑制剂联合施用,所述 ACAT 抑制剂例如且优选是阿伐麦布、甲亚油脂酰胺、帕替麦布、Eflucimibe 或 SMP-797。

[0095] 在本发明的一个优选实施方式中,根据本发明的化合物与 MTP 抑制剂联合施用,所述 MTP 抑制剂例如且优选是英普他派、BMS-201038、R-103757 或 JTT-130。

[0096] 在本发明的一个优选实施方式中,根据本发明的化合物与 PPAR- $\gamma$  激动剂联合施用,所述 PPAR- $\gamma$  激动剂例如且优选是吡格列酮或罗格列酮。

[0097] 在本发明的一个优选实施方式中,根据本发明的化合物与 PPAR- $\delta$  激动剂联合施用,所述 PPAR- $\delta$  激动剂例如且优选是 GW-501516 或 BAY 68-5042。

[0098] 在本发明的一个优选实施方式中,根据本发明的化合物与胆固醇吸收抑制剂联合施用,所述胆固醇吸收抑制剂例如且优选是依折麦布、替奎安或帕马昔。

[0099] 在本发明的一个优选实施方式中,根据本发明的化合物与脂肪酶抑制剂联合施用,所述脂肪酶抑制剂例如且优选是奥利司他。

[0100] 在本发明的一个优选实施方式中,根据本发明的化合物与聚合的胆汁酸吸附剂联合施用,所述吸附剂例如且优选是考来烯胺、考来替泊、Colesolvam、考来胶或 Colestimide。

[0101] 在本发明的一个优选实施方式中,根据本发明的化合物与胆汁酸重吸收抑制剂联合施用,所述胆汁酸重吸收抑制剂例如且优选是 ASBT (= IBAT) 抑制剂,例如 AZD-7806、S-8921、AK-105、BARI-1741、SC-435 或 SC-635。

[0102] 在本发明的一个优选实施方式中,根据本发明的化合物与脂蛋白 (a) 拮抗剂联合施用,所述脂蛋白 (a) 拮抗剂例如且优选是 Gemcabene 钙 (CI-1027) 或烟酸。

[0103] 本发明的另一个主题是这样的药物及其用于前述目的用途:所述药物含有至少一种根据本发明的化合物,通常伴有一种或多种惰性、无毒、药学上合适的赋形剂。

[0104] 根据本发明的化合物可以全身地和 / 或局部地起作用。为此目的,可以将它们以合适的方式施用,例如口服的、肠胃外的、肺的、鼻的、舌下的、舌的、经颊的、直肠的、真皮的、透皮的、结膜的或耳的途径,或作为植入物或支架。

[0105] 就这些给药途径而言,根据本发明的化合物可以以合适的给药形式施用。

[0106] 就口服给药而言,这样的给药形式是合适的:所述给药形式根据现有技术起作用的,快速地和 / 或以受限制地释放根据本发明的化合物,其含有结晶形式和 / 或无定形化形式和 / 或溶解形式的根据本发明的化合物,例如片剂(无包衣的或包衣的片剂,例如具有胃液抗性的或延迟溶解的或不溶性的包衣,所述包衣剂控制根据本发明的化合物的释放)、在口腔中快速崩解的片剂或膜 / 淀粉纸、膜 / 冻干粉剂、胶囊剂(例如硬或软明胶胶囊剂)、糖衣药丸、颗粒、丸剂、散剂、乳剂、混悬液、气雾剂或溶液。

[0107] 通过绕开吸收步骤(例如静脉内的、动脉内的、心内的、椎管内的或腰椎内的给药),或通过包括吸收(例如肌肉内的、皮下的、皮内的、经皮的或腹膜内的给药),可以实现肠胃外给药。适合肠胃外给药的给药形式包括以溶液、混悬液、乳剂、冻干粉剂或无菌粉末

形式的注射制剂和输注制剂。

[0108] 就其它给药途径而言,合适的是,例如吸入药形式(尤其是粉末吸入器和喷雾器)、滴鼻剂、-溶液或-喷剂、用于舌、舌下或经颊给药的片剂、膜剂/淀粉纸剂或胶囊剂、栓剂、耳-或眼用制剂、阴道胶囊剂、水性混悬液(洗剂、振摇混合物)、亲脂混悬液、软膏剂、乳膏剂、透皮治疗体系(例如膏药)、乳状液、糊剂、泡沫、扑粉、植入物或支架。

[0109] 优选口服或肠胃外给药,尤其是口服和静脉内给药。

[0110] 可以根据本发明的化合物转化成所述的给药形式。这可以以本身已知的方式,通过与惰性的、无毒的、药学上合适的赋形剂相混合来实现。这些赋形剂尤其包括载体物质(例如微晶纤维素、乳糖、甘露醇)、溶剂(例如液体聚乙二醇)、乳化剂和分散剂或润湿剂(例如十二烷基硫酸钠、聚氧山梨醇酐油酸酯)、粘合剂(例如聚乙烯吡咯烷酮)、合成的和天然的聚合物(例如白蛋白)、稳定剂(例如抗氧化剂例如抗坏血酸)、着色剂(例如无机颜料例如氧化铁)以及口味-和/或气味矫正剂。

[0111] 一般而言,已经证实有利的是,在肠胃外给药时施用约 0.001-10 mg/kg、优选约 0.01-1 mg/kg 体重的量用于获得有效的结果。在口服给药时,所述剂量是约 0.01-100 mg/kg,优选约 0.01-20 mg/kg,和最特别优选 0.1-10 mg/kg 体重。

[0112] 尽管如此,有时可能会需要偏离所述量,即取决于体重、给药途径、个体对活性物质的应答、制剂的类型和进行给药的时间或间隔。因而,在有些情况下,少于前述最小量可能足以应付,而在另一些情况下,必须超过所述上限。在施用更大量的情况下,可能适当的是,将这些量分成在一天中多次的单独给药。

[0113] 下面的工作实施例说明了本发明。本发明不限于所述实施例。

[0114] 除非另有说明,在下述的实验和实施例中所述的百分比数据是重量百分比,份数是重量份数。液体/液体溶液的溶剂比、稀释比和浓度数据各基于体积计。

#### [0115] A. 实施例

缩写和首字母简略词:

Ac	乙酰基
Alk	烷基
Boc	叔丁氧基羰基
Bsp.	例如
ca.	大约
CI	化学电离(在 MS 中)
DCI	直接化学电离(在 MS 中)
DME	1,2-二甲氧基乙烷
DMF	<i>N,N</i> -二甲基甲酰胺
DMPU	1,3-二甲基四氢-2(1 <i>H</i> )-嘧啶酮
DMSO	二甲亚砜
d. Th.	理论值的(收率)
EDC	<i>N'</i> -(3-二甲基氨基丙基)- <i>N</i> -乙基碳二亚胺盐酸盐
ee	对映体过量
eq.	当量

ESI	电喷射电离（在 MS 中）
ges.	饱和的
h	小时
Hal	卤素
HOBt	1- 羟基 -1 <i>H</i> - 苯并三唑水合物
HPLC	高压 -、高效液相色谱法
konz.	浓缩的
LC/MS	液相色谱法 - 质谱法联用
LDA	二异丙基氨基锂
LiHMDS	六甲基二硅基氨基锂
min	分钟
MS	质谱法
MTBE	甲基叔丁基醚
NMR	核磁共振光谱法
OAc	乙酸酯
<i>p</i>	对
Ph	苯基
quant.	定量（收率）
rac	外消旋的 / 外消旋体
RT	室温
R <sub>t</sub>	保留时间（在 HPLC 中）
THF	四氢呋喃
UV	紫外光谱测定法
v/v	体积与体积比（溶液）
zus.	共同

[0116] LC/MS- 和 HPLC- 方法：

方法 1 (LC/MS)：

MS 仪器类型：Micromass ZQ；HPLC 仪器类型：Waters Alliance 2795；柱：Phenomenex Synergi 2.5 $\mu$  MAX-RP 100A Mercury 20 mm x 4 mm；洗脱液 A：1 升水 + 0.5 ml 50% 的甲酸，洗脱液 B：1 升乙腈 + 0.5 ml 50% 的甲酸；梯度：0.0 min 90% A  $\rightarrow$  0.1 min 90% A  $\rightarrow$  3.0 min 5% A  $\rightarrow$  4.0 min 5% A  $\rightarrow$  4.01 min 90% A；流速：2 ml/min；恒温箱：50 $^{\circ}$ C；紫外检测：210 nm。

[0117] 方法 2 (LC/MS)：

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

[0118] 方法 3 (LC/MS)：

仪器：具有 Waters UPLC Acquity 的 Micromass QuattroPremier；柱：Thermo Hypersil GOLD 1.9 $\mu$  50 mm x 1 mm；洗脱液 A：1 升水 + 0.5 ml 50% 的甲酸，洗脱液 B：1 升乙腈 + 0.5 ml 50% 的甲酸；梯度：0.0 min 90% A → 0.1 min 90% A → 1.5 min 10% A → 2.2 min 10% A；流速：0.33 ml/min；恒温箱：50℃；紫外检测：210 nm。

[0119] 方法 4 (LC/MS)：

仪器：Waters Acquity SQD UPLC System；柱：Waters Acquity UPLC HSS T3 1.8 $\mu$  50 mm x 1 mm；洗脱液 A：1 升水 + 0.25 ml 99% 的甲酸，洗脱液 B：1 升乙腈 + 0.25 ml 99% 的甲酸；梯度：0.0 min 90% A → 1.2 min 5% A → 2.0 min 5% A；流速：0.40 ml/min；恒温箱：50℃；紫外检测：210-400 nm。

[0120] 方法 5 (手性制备型 HPLC)：

基于选择剂聚(N-甲基丙烯酰基-L-亮氨酸-(+)-3-蒎烷甲基酰胺)的手性硅胶固定相；柱：600 mm x 30 mm；温度：24℃；紫外检测：265 nm；流速：80 ml/min；洗脱液：

方法 5a：0-13.1 min 异己烷 / 乙酸乙酯 25:75 (v/v)，13.11-19.1 min 100% 乙酸乙酯，19.11-23.5 min 异己烷 / 乙酸乙酯 25:75 (v/v)；

方法 5b：100% 乙酸乙酯。

[0121] 方法 6 (手性分析型 HPLC)：

基于选择剂聚(N-甲基丙烯酰基-L-亮氨酸-(+)-3-蒎烷甲基酰胺)的手性硅胶固定相；柱：250 mm x 4.6 mm；温度：24℃；紫外检测：265 nm；流速：2 ml/min；洗脱液：

方法 6a：异己烷 / 乙酸乙酯 1:4 (v/v)；

方法 6b：100% 乙酸乙酯。

[0122] 方法 7 (制备型 HPLC)：

柱：YMC ODS C18, 10 $\mu$ m, 250 mm x 30 mm；洗脱液 A：0.1% 的甲酸在水中的溶液，洗脱液 B：乙腈；流速：50 ml/min；程序：0-6 min 10% B，6-27 min 梯度至 95% B，27-43 min 95% B，43-45 min 梯度至 10% B，45-50 min 10% B。

[0123] 方法 8 (制备型 HPLC)：

柱：Grom-Sil 120 ODS-4HE, 10 $\mu$ m, 250 mm x 30 mm；洗脱液 A：0.1% 的甲酸在水中的溶液，洗脱液 B：乙腈；流速：50 ml/min；程序：0-3 min 10% B，3-27 min 梯度至 95% B，27-34 min 95% B，34-38 min 10% B。

[0124] 方法 9 (制备型 HPLC)：

柱：Grom-Sil 120 ODS-4HE, 10 $\mu$ m, 250 mm x 30 mm；洗脱液 A：0.1% 的甲酸在水中的溶液，洗脱液 B：乙腈；流速：50 ml/min；程序：0-6 min 5% B，6-34 min 梯度至 95% B，34-38 min 95% B，38-45 min 5% B。

[0125] 方法 10 (手性制备型 HPLC)：

基于选择剂聚(N-甲基丙烯酰基-D-亮氨酸-二环丙基甲基酰胺)的手性硅胶固定相；柱：670 mm x 40 mm；流速：80 ml/min；温度：24℃；紫外检测：260 nm；洗脱液：

方法 10a：异己烷 / 乙酸乙酯 20:80 (v/v)；

方法 10b：异己烷 / 乙酸乙酯 15:85 (v/v)。

[0126] 方法 11 (手性分析型 HPLC)：

基于选择剂聚(N-甲基丙烯酰基-D-亮氨酸-二环丙基甲基酰胺)的手性硅胶固定相；

柱:250 mm x 4.6 mm;洗脱液:100% 乙酸乙酯;流速:2 ml/min;温度:24℃;紫外检测:265 nm。

[0127] 方法 12 (制备型 HPLC):

柱:Grom-Sil 120 ODS-4HE, 10 $\mu$ m, 250 mm x 30 mm;洗脱液 A:0.1% 的甲酸在水中的溶液,洗脱液 B:甲醇;流速:50 ml/min;程序:0-6 min 20% B, 6-27 min 梯度至 98% B, 27-53 min 98% B, 53-54 min 梯度至 20% B, 54-61 min 20% B。

[0128] 方法 13 (手性制备型 HPLC):

固定相:Daicel Chiralpak AS-H, 5 $\mu$ m;柱:250 mm x 20 mm;洗脱液:异己烷/甲醇/正丙醇 95:2.5:2.5 (v/v/v);流速:20 ml/min;温度:RT;紫外检测:230 nm。

[0129] 方法 14 (手性分析型 HPLC):

固定相:Daicel Chiralpak AS-H, 5 $\mu$ m;柱:250 mm x 4 mm;洗脱液:异己烷/甲醇/乙醇 92:4:4 (v/v/v);流速 1 ml/min;紫外检测:220 nm。

[0130] 方法 15 (手性制备型 HPLC):

基于选择剂聚(*N*-甲基丙烯酰基-L-异亮氨酸-3-戊基酰胺)的手性巯基硅胶固定相;柱:430 mm x 40 mm;洗脱液:100% 乙酸乙酯;流速:80 ml/min;温度:24℃;紫外检测:265 nm。

[0131] 方法 16 (手性分析型 HPLC):

基于选择剂聚(*N*-甲基丙烯酰基-L-异亮氨酸-3-戊基酰胺)的手性巯基硅胶固定相;柱:250 mm x 4.6 mm;洗脱液:100% 乙酸乙酯;流速:2 ml/min;温度:24℃;紫外检测:265 nm。

[0132] 方法 17 (手性制备型 HPLC):

固定相:Daicel Chiralpak AD-H, 10 $\mu$ m;柱:250 mm x 20 mm;温度:RT;紫外检测:230 nm;流速:20 ml/min;洗脱液:

方法 17a: 异己烷/异丙醇 60:40 (v/v);

方法 17b: 异己烷/异丙醇 70:30 (v/v);

方法 17c: 异己烷/乙醇 75:25 (v/v)。

[0133] 方法 18 (手性分析型 HPLC):

固定相:Daicel Chiralpak AD-H, 5 $\mu$ m;柱:250 mm x 4.6 mm;温度:30℃;紫外检测:230 nm;流速:1.0 ml/min;洗脱液:

方法 18a: 异己烷/异丙醇 50:50 (v/v);

方法 18b: 异己烷/乙醇 70:30 (v/v)。

[0134] 方法 19 (制备型 HPLC):

柱:Reprosil C18, 10 $\mu$ m, 250 mm x 30 mm;洗脱液 A:0.1% 的甲酸在水中的溶液,洗脱液 B:甲醇;流速:50 ml/min;程序:0-6 min 30% B, 6-33 min 梯度至 95% B, 33-42 min 95% B, 42-43 min 梯度至 30% B, 43-50 min 30% B。

[0135] 方法 20 (制备型 HPLC):

柱:Reprosil C18, 10 $\mu$ m, 250 mm x 40 mm;洗脱液 A:0.1% 的甲酸在水中的溶液,洗脱液 B:乙腈;流速:50 ml/min;程序:0-6 min 10% B, 6-40 min 梯度至 95% B, 40-53 min 95% B, 53-54 min 梯度至 10% B, 54-57 min 10% B。

**[0136] 方法 21 (LC/MS):**

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

**[0137] 方法 22 (LC/MS):**

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

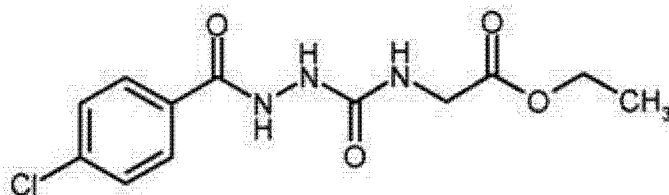
**[0138] 方法 23 (制备型 HPLC):**

柱:Reprosil C18, 10μm, 250 mm x 30 mm;洗脱液 A:0.1% 的甲酸在水中的溶液,洗脱液 B:乙腈;流速:50 ml/min;程序:0-6 min 10% B, 6-27 min 梯度至 95% B, 27-38 min 95% B, 38-39 min 梯度至 10% B, 39-40 min 10% B。

**[0139] 起始化合物和中间体:**

## 实施例 1A

N-({2-[(4-氯苯基)羰基]胍基}羰基)甘氨酸乙酯



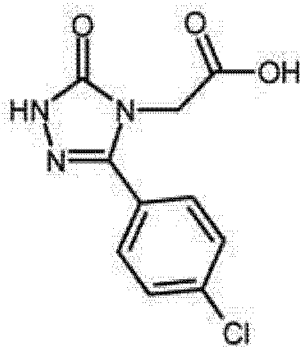
在 50℃ 下,预先加入 12.95 g (75.9 mmol) 4-氯苯甲酰胍在 50 ml 干燥的 THF 中的混悬液,并将 10.0 g (77.5 mmol) 2-异氰酸根合乙酸乙酯在 100 ml 干燥的 THF 中的溶液逐滴加入。首先形成溶液,然后析出沉淀。在添加结束后,将所述混合物在 50℃ 下搅拌另外 2 h,然后将其在室温静置过夜。通过过滤分离晶体,用少量乙醚洗涤,并在高真空下干燥。这样得到 21.43 g (理论值的 89%) 标题化合物。

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

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

**[0140] 实施例 2A**

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



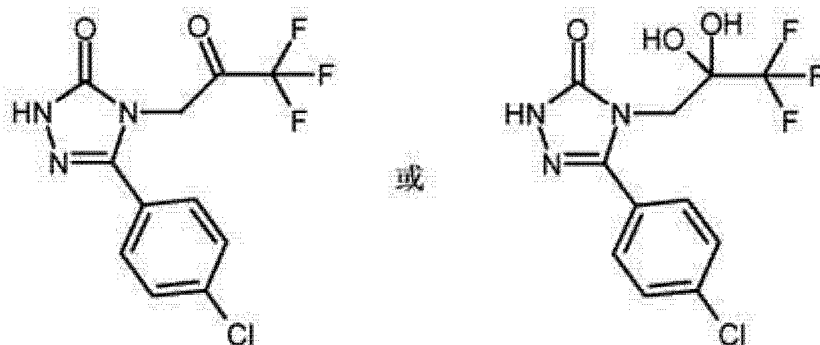
将 91 ml 3N 氢氧化钠水溶液加入 21.43 g (67.9 mmol) 实施例 1A 的化合物中,并将所述混合物在回流下加热过夜。冷却至室温以后,通过缓慢地加入约 20% 的盐酸,将所述混合物调节至 pH 1。通过过滤,分离沉淀的固体,用水洗涤,并在 60°C 下在真空中干燥。这样得到 17.55 g 标题化合物,纯度为约 88% (理论值的 90%)。

LC/MS [方法 1]:  $R_t = 0.94$  min;  $m/z = 254$  (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz):  $\delta = 4.45$  (s, 2H), 7.65-7.56 (m, 4H), 12.09 (s, 1H), 13.25 (br. s, 1H).

#### [0141] 实施例 3A

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



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

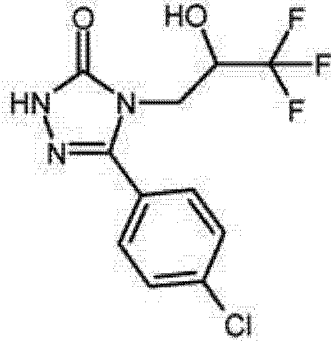
LC/MS [方法 1]:  $R_t = 1.51$  min;  $m/z = 306$  (M+H)<sup>+</sup> 和  $324$  (M+H)<sup>+</sup> (酮或水合物形式)

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz):  $\delta = 3.98$  (s, 2H), 7.61 (d, 2H), 7.68 (br. s, 2H), 7.72 (d, 2H), 12.44 (s, 1H).

#### [0142] 实施例 4A



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



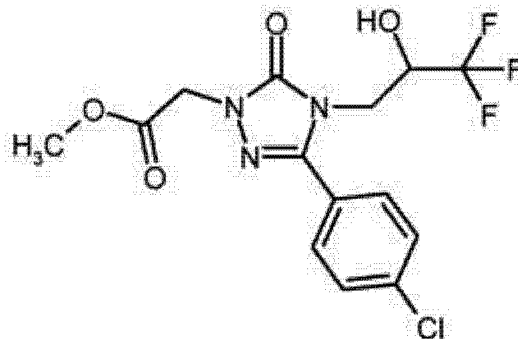
将 3.56 g (11.0 mmol) 实施例 3A 的化合物溶解在 100 ml 甲醇中,并在冰冷却下加入 3.75 g (99.5 mmol) 硼氢化钠。1.5 h 以后,缓慢地加入 200 ml 1M 盐酸。在旋转蒸发器上除去甲醇,并用 500 ml 水稀释残余物,并用乙酸乙酯萃取 3 次。用饱和碳酸氢钠溶液、然后用饱和氯化钠溶液洗涤合并的有机相,经硫酸钠干燥,并在旋转蒸发器上除去溶剂。在高真空下干燥残余物。这样得到 3.04 g (理论值的 90%) 标题化合物。

LC/MS [方法 2]:  $R_t = 1.80$  min;  $m/z = 308$  (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 400 MHz):  $\delta = 3.77$  (dd, 1H), 3.92 (dd, 1H), 4.34-4.23 (m, 1H), 6.85 (d, 1H), 7.62 (d, 2H), 7.75 (d, 2H), 12.11 (s, 1H).

#### [0143] 实施例 5A

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



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

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

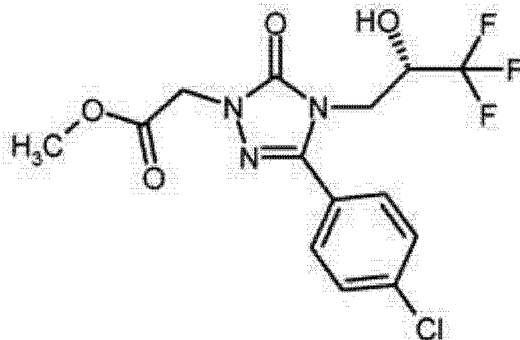
<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 400 MHz):  $\delta = 3.70$  (s, 3H), 3.84 (dd, 1H), 3.99 (dd, 1H), 4.16-4.35 (m, 1H), 4.72 (s, 2H), 6.91 (d, 1H), 7.64 (d, 2H), 7.78 (d, 2H).

[0144] 通过制备型 HPLC 在手性相上将实施例 5A 的外消旋化合物分离成对映异构体 [样品制备:将 3.6 g 外消旋体溶解在 54 ml 乙酸乙酯/异己烷 (1:1 v/v) 中,分成 3 份在柱上分离;柱:基于选择剂聚(*N*-甲基丙烯酰基-L-异亮氨酸-3-戊基酰胺)的手性硅胶相,

430 mm x 40 mm ;洗脱液 :逐级梯度异己烷 / 乙酸乙酯 1:1 → 乙酸乙酯 → 异己烷 / 乙酸乙酯 1:1 ;流速 :50 ml/min ;温度 :24℃ ;紫外检测 :260 nm]。以此方式,得到 1.6 g 首先洗脱的对映异构体 1 ( 实施例 6A) 和 1.6 g 后洗脱的对映异构体 2 ( 实施例 7A) :

#### 实施例 6A

{3-(4- 氯 苯 基 )-5- 氧 代 -4-[(2*S*)-3, 3, 3- 三 氟 -2- 羟 基 丙 基 ]-4, 5- 二 氢 -1*H*-1, 2, 4- 三 唑 -1- 基 } 乙 酸 甲 酯 ( 对 映 异 构 体 1)

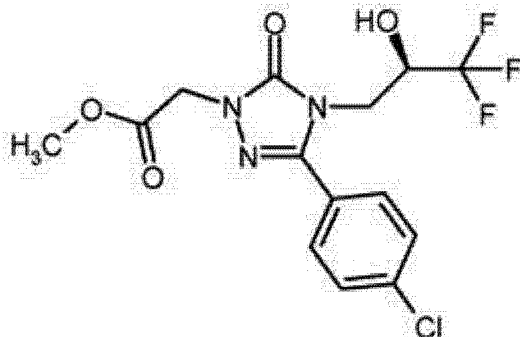


从实施例 5A 的外消旋体分离中首先洗脱的对映异构体。

[0145]  $R_t = 3.21$  min [ 柱 : 基于选择剂聚 ( *N*- 甲基丙烯酰基 -*L*- 异亮氨酸 -3- 戊基酰胺 ) 的手性硅胶相, 250 mm x 4.6 mm ;洗脱液 : 异己烷 / 乙酸乙酯 1:1 ;流速 : 1 ml/min ;紫外检测 : 260 nm]。

#### [0146] 实施例 7A

{3-(4- 氯 苯 基 )-5- 氧 代 -4-[(2*R*)-3, 3, 3- 三 氟 -2- 羟 基 丙 基 ]-4, 5- 二 氢 -1*H*-1, 2, 4- 三 唑 -1- 基 } 乙 酸 甲 酯 ( 对 映 异 构 体 2)

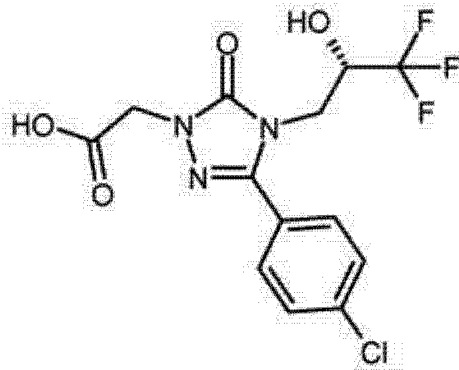


从实施例 5A 的外消旋体分离中后洗脱的对映异构体。

[0147]  $R_t = 4.48$  min [ 柱 : 基于选择剂聚 ( *N*- 甲基丙烯酰基 -*L*- 异亮氨酸 -3- 戊基酰胺 ) 的手性硅胶相, 250 mm x 4.6 mm ;洗脱液 : 异己烷 / 乙酸乙酯 1:1 ;流速 : 1 ml/min ;紫外检测 : 260 nm]。

#### [0148] 实施例 8A

{3-(4- 氯 苯 基 )-5- 氧 代 -4-[(2*S*)-3, 3, 3- 三 氟 -2- 羟 基 丙 基 ]-4, 5- 二 氢 -1*H*-1, 2, 4- 三 唑 -1- 基 } 乙 酸



将实施例 6A 的对映异构纯的化合物 (1.6 g, 4.21 mmol) 溶解在 77 ml 甲醇中, 并加入 17 ml 1M 氢氧化锂在水中的溶液。将所述混合物在室温下搅拌 1 h, 然后在旋转蒸发器上浓缩。用 100 ml 水稀释残余物, 并用 1 N 盐酸酸化至 pH 1-2。滤出沉淀的产物, 依次用水和环己烷洗涤, 并抽滤干燥。在高真空下进一步干燥后, 得到 1.1 g (理论值的 71%) 标题化合物。

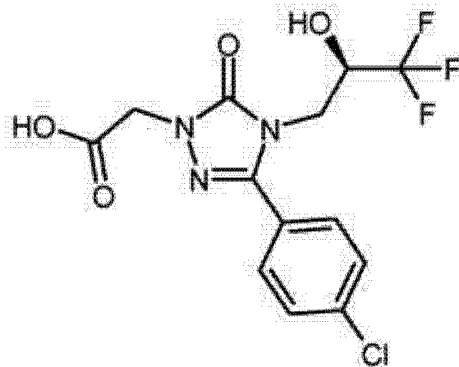
$[\alpha]_D^{20} = +3.4^\circ$  (甲醇,  $c = 0.37$  g/100 ml)

LC/MS [方法 1]:  $R_t = 1.51$  min;  $m/z = 366$  (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta = 3.84$  (dd, 1H), 4.00 (dd, 1H), 4.25 (m, 1H), 4.58 (s, 2H), 6.91 (d, 1H), 7.63 (d, 2H), 7.78 (d, 2H), 13.20 (br. s, 1H).

#### [0149] 实施例 9A

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



从实施例 7A 开始, 与实施例 8A 类似地得到标题化合物。

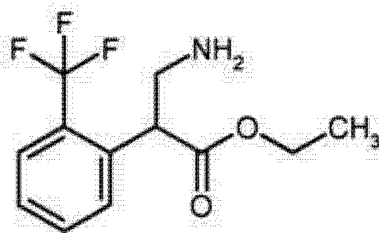
$[\alpha]_D^{20} = -4.6^\circ$  (甲醇,  $c = 0.44$  g/100 ml)

LC/MS [方法 1]:  $R_t = 1.53$  min;  $m/z = 366$  (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta = 3.84$  (dd, 1H), 4.00 (dd, 1H), 4.25 (m, 1H), 4.58 (s, 2H), 6.91 (d, 1H), 7.63 (d, 2H), 7.78 (d, 2H), 13.20 (br. s, 1H).

#### [0150] 实施例 10A

3-氨基-2-[2-(三氟甲基)苯基]丙酸乙酯



将 1.035 g (2.54 mmol) 3-[[ (苄氧基) 羰基 ] 氨基 ]-2-[2-(三氟甲基) 苯基] 丙酸乙酯 [关于制备, 参见 WO 2007/134862 中的实施例 193A] 溶解在 24 ml 乙醇中, 并在大气压下在 100 mg 10% 碳载钯存在下氢化 3 h。然后滤出催化剂, 并在旋转蒸发器上除去滤液的溶剂。残余物与标题化合物对应。

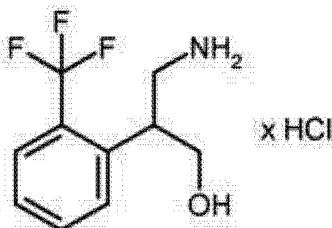
[0151] 收率: 700 mg (理论值的 96%, 根据 LC/MS 纯度为 91%)

LC/MS [方法 3]:  $R_t = 0.72$  min;  $m/z = 262$  (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 1.12 (t, 3H), 1.73 (br. s, 2H), 2.82 (dd, 1H), 3.14 (dd, 1H), 3.94 (dd, 1H), 4.01-4.16 (m, 2H), 7.49 (t, 1H), 7.58 (d, 1H), 7.67 (t, 1H), 7.73 (d, 1H)。

[0152] 实施例 11A

3-氨基-2-[2-(三氟甲基) 苯基] 丙烷-1-醇盐酸盐



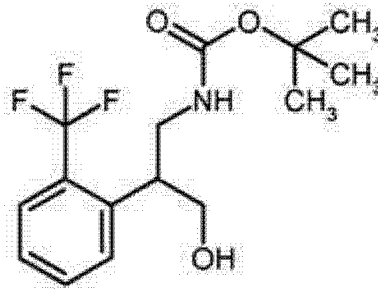
将 700 mg (2.44 mmol) 3-氨基-2-[2-(三氟甲基) 苯基] 丙酸乙酯 (实施例 10A) 在 10 ml 乙醚中的溶液缓慢地逐滴加入到已经预先冷却至 0°C 的氢化铝锂溶液 (1 M 在乙醚中的溶液, 3.9 ml, 3.9 mmol) 中。在添加结束后, 将所述反应混合物在回流下加热 1 h, 然后再冷却至 0°C。加入几滴水, 直到不再观察到氢气产生。然后过滤所述反应混合物, 并将 1 ml 4 N 的氯化氢在二噁烷中的溶液加入滤液中。通过过滤, 分离沉淀的固体, 用少量乙醚洗涤, 并在高真空下干燥。这样得到 390 mg (理论值的 63%) 标题化合物。

LC/MS [方法 2]:  $R_t = 0.91$  min;  $m/z = 220$  (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 3.08 (br. t, 1H), 3.33-3.44 (m, 2H), 3.57-3.69 (m, 2H), 5.34 (t, 1H), 7.46-7.55 (m, 1H), 7.64-7.71 (m, 2H), 7.73 (d, 1H), 7.93 (br. s, 3H)。

[0153] 实施例 12A

{3-羟基-2-[2-(三氟甲基) 苯基] 丙基} 氨基甲酸叔丁酯

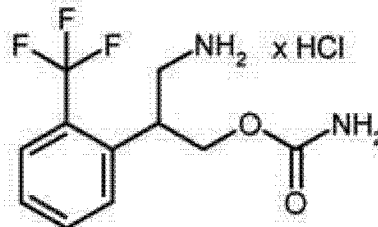


将 265 mg (1.21 mmol) 二碳酸二叔丁酯加入 310 mg (1.21 mmol) 实施例 11A 的化合物在 9.3 ml 二噁烷和 9.3 ml 5% 的碳酸氢钠水溶液中的混合物中,并在室温下搅拌该溶液,直到完全反应。然后用乙酸乙酯萃取所述混合物 3 次。合并的有机相经硫酸钠干燥,并在旋转蒸发器上除去溶剂。残余物 (440 mg) 与标题化合物对应,并不经进一步纯化用于下一反应。

LC/MS [ 方法 3]:  $R_t = 1.16 \text{ min}$ ;  $m/z = 342 (M+Na)^+$

[0154] 实施例 13A

3-氨基-2-[2-(三氟甲基)苯基]丙基氨基甲酸酯盐酸盐



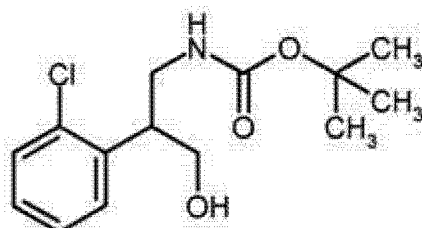
将 387 mg (1.21 mmol) 实施例 12A 的化合物在 19.3 ml 乙腈中的溶液冷却至  $-15^\circ\text{C}$ , 并加入  $148\mu\text{l}$  (1.70 mmol) 氯磺酰异氰酸酯。5 min 以后,加入 10 ml 水,并继续在  $60^\circ\text{C}$  搅拌所述反应混合物过夜。冷却至室温以后,加入 10 ml 饱和碳酸氢钠水溶液。将所述混合物用乙酸乙酯萃取 4 次。合并的有机相经硫酸钠干燥,并在旋转蒸发器上除去溶剂。将 5 ml 4 N 的氯化氢在二噁烷中的溶液加入残余物中,并将所述混合物搅拌 5 min。然后再在旋转蒸发器上除去挥发性组分。残余物 (300 mg, 纯度约 90%) 与标题化合物对应,且不经进一步纯化进一步反应。

LC/MS [ 方法 4]:  $R_t = 0.42 \text{ min}$ ;  $m/z = 262 (M+H)^+$

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  [ppm] = 3.04-3.16 (m, 1H), 3.23-3.34 (m, 1H), 3.53-3.64 (m, 1H), 4.13 (dd, 1H), 4.24 (dd, 1H), 6.41-6.74 (br. s, 2H), 7.53 (t, 1H), 7.66-7.78 (m, 3H), 8.05 (br. s, 3H)

[0155] 实施例 14A

[2-(2-氯苯基)-3-羟基丙基]氨基甲酸叔丁酯

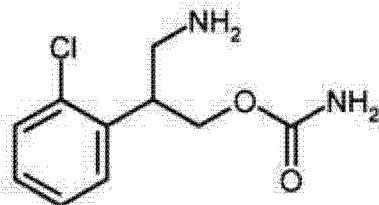


将 705 mg (3.23 mmol) 二碳酸二叔丁酯加入 300 mg (1.62 mmol) 3-氨基-2-(2-氯苯基)丙烷-1-醇 [关于制备,参见 *Arch. Pharm.* 1968, 301 (10), 750-762 中的实施例 9h] 在 14 ml 二氯甲烷中的溶液中,并将所述混合物在室温下搅拌 3 h。然后用 100 ml 乙酸乙酯稀释所述混合物,并依次用 1 M 盐酸 (2 次)、饱和碳酸氢钠溶液和饱和氯化钠溶液洗涤。有机相经硫酸钠干燥,并在旋转蒸发器上除去溶剂。通过制备型 HPLC (方法 7) 纯化残余物。这样得到 382 mg (理论值的 83%) 标题化合物,为无色的油。

LC/MS [方法 4]:  $R_t = 0.98 \text{ min}$ ;  $m/z = 286 \text{ (M+H)}$

[0156] 实施例 15A

氨基甲酸-3-氨基-2-(2-氯苯基)丙酯



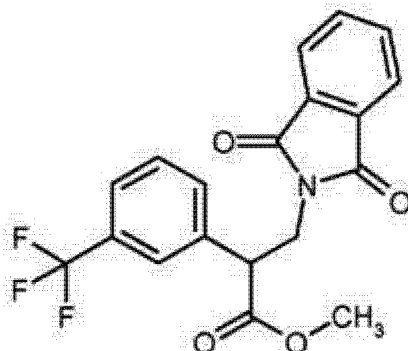
将 344 mg (1.20 mmol) 实施例 14A 的化合物在 86 ml 乙腈中的溶液冷却至  $-15^\circ\text{C}$ , 并加入 314  $\mu\text{l}$  (3.61 mmol) 氯磺酰异氰酸酯。5 min 以后,加入 10 ml 水,并继续在  $60^\circ\text{C}$  搅拌所述反应混合物过夜。冷却至室温以后,加入 10 ml 饱和碳酸氢钠水溶液。将所述混合物用乙酸乙酯萃取 4 次。合并的有机相经硫酸钠干燥,并在旋转蒸发器上除去溶剂。残余物 (118 mg, 纯度约 85%, 理论值的约 37%) 与标题化合物对应,且不经进一步纯化进一步反应。

LC/MS [方法 2]:  $R_t = 0.92 \text{ min}$ ;  $m/z = 229 \text{ (M+H)}$

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  [ppm] = 2.78-2.90 (m, 2H), 3.31 (br. s, 2H), 3.39-3.51 (m, 1H), 4.17 (dd, 1H), 4.24 (dd, 1H), 6.25-6.60 (br. s, 2H), 7.25 (dt, 1H), 7.32 (dt, 1H), 7.39 (dd, 1H), 7.43 (dd, 1H).

[0157] 实施例 16A

3-(1,3-二氧代-1,3-二氢-2H-异吲哚-2-基)-2-[3-(三氟甲基)苯基]丙酸甲酯



在约 5 min 内,将正丁基锂溶液 (1.6 M 在己烷中, 18.75 ml, 30 mmol) 逐滴加入预先冷却至  $-20^\circ\text{C}$  的 4.91 ml (35 mmol) 二异丙胺在 50 ml THF 中的溶液中。将如此得到的 LDA 溶液冷却至  $-78^\circ\text{C}$ , 并加入 15.1 ml DMPU (1,3-二甲基四氢-2(1H)-咪啉酮, 125 mmol)。在  $-78^\circ\text{C}$  保持 20 min 以后,缓慢地逐滴加入 5.45 g (25 mmol) [3-(三氟甲基)苯基]乙酸

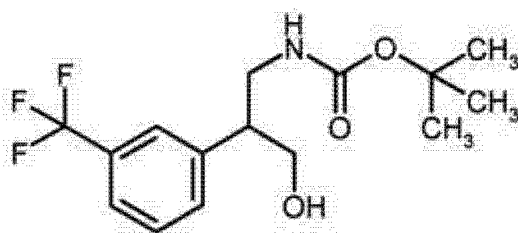
甲酯在 35 ml THF 中的溶液。在  $-78^{\circ}\text{C}$  保持另外 20 min 以后, 逐滴加入 7.20 g (30 mmol) *N*-溴代甲基邻苯二甲酰亚胺在 50 ml THF 中的溶液。首先继续在  $-78^{\circ}\text{C}$  搅拌所述反应混合物 1 h, 然后在没有冷却浴下在室温下搅拌过夜。加入 100 ml 1 N 盐酸以后, 用乙酸乙酯萃取所述混合物 3 次。用饱和氯化钠溶液洗涤合并的有机相, 经硫酸钠干燥, 并在旋转蒸发器上除去溶剂。将残余物溶解在 50 ml DMSO 中, 并分成几份通过制备型 HPLC [方法 8] 纯化。这样得到 2.20 g (理论值的 22%) 标题化合物。

LC/MS [方法 3]:  $R_t = 1.32 \text{ min}; m/z = 378 (\text{M}+\text{H})^+$

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  [ppm] = 3.33 (s, 3H), 4.07 (dd, 1H), 4.19 (dd, 1H), 4.33 (dd, 1H), 7.50-7.57 (m, 1H), 7.58-7.66 (m, 3H), 7.75-7.87 (m, 4H).

#### [0158] 实施例 17A

{3-羟基-2-[3-(三氟甲基)苯基]丙基}氨基甲酸叔丁酯



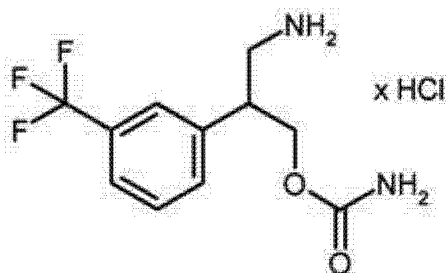
将 550 mg (1.46 mmol) 实施例 16A 的化合物预先加入到 19 ml 2-丙醇和水 (6:1 v/v) 的混合物中, 并加入 276 mg (7.29 mmol) 硼氢化钠。将所述反应混合物在室温下搅拌过夜, 然后通过加入冰醋酸调至 pH 5。将得到的混合物加热至  $80^{\circ}\text{C}$ , 并在该温度下继续搅拌过夜。根据 LC/MS, 分析样品表明, 游离的 3-氨基-2-[3-(三氟甲基)苯基]丙烷-1-醇是主要组分 [LC/MS (方法 3):  $R_t = 1.02 \text{ min}, m/z = 220 (\text{M}+\text{H})^+$  ]。稍微冷却以后, 在旋转蒸发器上除去所述反应混合物的挥发性组分。在分别 2 次与甲醇和与甲苯共蒸发以后, 在高真空下干燥残余物。然后将它溶解在 6 ml 乙腈和碳酸氢钠溶液 (5% 在水中) 的 1:1 混合物中, 并加入 402  $\mu\text{l}$  (1.75 mmol) 二碳酸二叔丁酯。将该溶液在室温下搅拌过夜, 然后用乙酸乙酯萃取 3 次。合并的有机相经硫酸钠干燥, 并在旋转蒸发器上除去挥发性组分。通过制备型 HPLC [方法 8] 纯化残余物。这样得到 351 mg (理论值的 75%) 标题化合物。

LC/MS [方法 3]:  $R_t = 1.18 \text{ min}; m/z = 220 (\text{M}+\text{H}-\text{C}_4\text{H}_9-\text{CO}_2)^+$

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  [ppm] = 1.30 (s, 9H), 2.94-3.05 (m, 1H), 3.17-3.31 (m, 2H), 3.54-3.66 (m, 2H), 4.68 (t, 1H), 6.77 (t, 1H), 7.49-7.58 (m, 4H).

#### [0159] 实施例 18A

3-氨基-2-[3-(三氟甲基)苯基]丙基氨基甲酸酯盐酸盐

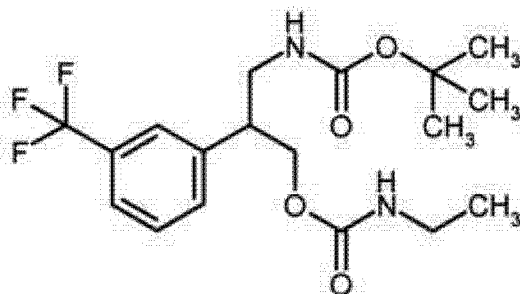


将 350 mg (1.10 mmol) 实施例 17A 的化合物在 50 ml 乙腈中的溶液冷却至  $-15^{\circ}\text{C}$ , 并逐滴加入 191  $\mu\text{l}$  (2.19 mmol) 氯磺酰异氰酸酯在 10 ml 乙腈中的溶液。5 min 以后, 加入 50 ml 水, 并将所述混合物在  $60^{\circ}\text{C}$  加热 4 h。冷却至室温以后, 加入 50 ml 饱和碳酸氢钠水溶液, 并用乙酸乙酯萃取所述混合物 3 次。合并的有机相经硫酸钠干燥, 并在旋转蒸发器上除去挥发性组分。将 5 ml 4 N 的氯化氢在二噁烷中的溶液加入残余物中, 并将所述混合物搅拌 5 min。然后再次在旋转蒸发器上除去挥发性组分。残余物 (385 mg) 与粗制的标题化合物相对应, 根据 LC/MS, 纯度为约 60% (理论值的约 70%); 该物质不经纯化进一步反应。

LC/MS [方法 4]:  $R_t = 0.52 \text{ min}; m/z = 263 \text{ (M+H)}^+$

#### [0160] 实施例 19A

乙基氨基甲酸-3-[(叔丁氧基羰基)氨基]-2-[3-(三氟甲基)苯基]丙酯



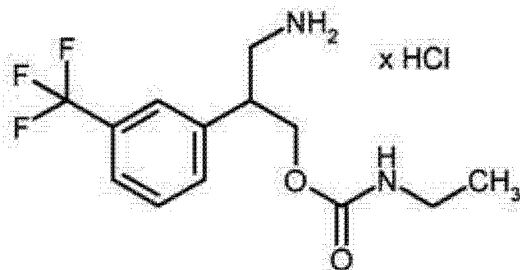
将 5 mg (42  $\mu\text{mol}$ ) 4-*N,N*-二甲基氨基吡啶和 66  $\mu\text{l}$  (0.84 mmol) 异氰酸乙酯加入 134 mg (0.42 mmol) 实施例 17A 的化合物在 2.5 ml 吡啶中的溶液中。将所述混合物在室温下搅拌过夜。然后加入另外 66  $\mu\text{l}$  异氰酸乙酯, 并将所述混合物在  $50^{\circ}\text{C}$  加热 24 h。冷却至室温以后, 加入 0.5 ml 氨溶液 (35% 在水中)。在旋转蒸发器上除去挥发性组分。将少量乙腈和 1 N 盐酸加入残余物中, 并通过制备型 HPLC [方法 9] 分离溶液。这样得到 110 mg (理论值的 67%) 标题化合物。

LC/MS [方法 4]:  $R_t = 1.15 \text{ min}; m/z = 391 \text{ (M+H)}^+$

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  [ppm] = 0.95 (t, 3H), 1.29 (s, 9H), 2.94 (quin, 2H), 3.17-3.28 (m, 3H), 4.11-4.24 (m, 2H), 6.87 (br. t, 1H), 7.06 (t, 1H), 7.50-7.62 (m, 4H).

#### [0161] 实施例 20A

乙基氨基甲酸-3-氨基-2-[3-(三氟甲基)苯基]丙酯盐酸盐



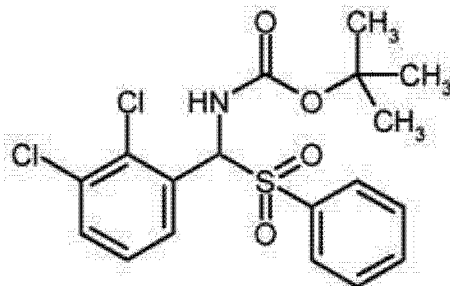
将 105 mg (0.27 mmol) 实施例 19A 的化合物溶解在 2 ml 4 N 的氯化氢在二噁烷中的溶液中, 并在  $60^{\circ}\text{C}$  搅拌所述混合物, 直到反应完全 (约 2 h)。然后在旋转蒸发器上除去挥发性组分, 并在高真空下干燥残余物。这样得到 91 mg 标题化合物, 根据 LC/MS, 纯度为约 83% (理论值的约 86%); 该物质不经进一步纯化进一步反应。



LC/MS[方法 4]:  $R_t = 0.65 \text{ min}$ ;  $m/z = 291 \text{ (M+H)}^+$

[0162] 实施例 21A

[(2,3-二氯苯基)(苯基磺酰基)甲基]氨基甲酸叔丁酯



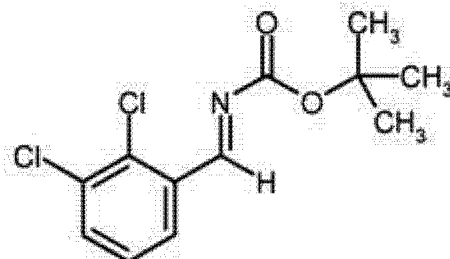
在室温下,将 2.23 g (19.0 mmol) 氨基甲酸叔丁酯和 6.25 g (38.1 mmol) 苯亚磺酸钠盐预先加入 55 ml 甲醇/水 (1:2) 中,并加入 5.00 g (28.6 mmol) 2,3-二氯苯甲醛,然后加入 1.43 ml (37.9 mmol) 甲酸。将所述反应混合物在室温下搅拌 2 天。抽滤出沉淀的固体,并用水洗涤以及用乙醚洗涤 2 次。在旋转蒸发器上除去溶剂以后,从含醚滤液回收 3.47 g 2,3-二氯苯甲醛。将抽滤出的固体在高真空下干燥。这样得到 2.22 g (理论值的 19%) 标题化合物。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  [ppm] = 8.93 (d, 1H), 7.96 (d, 1H), 7.84 (d, 2H), 7.76 (d, 2H),

7.63-7.71 (m, 2H), 7.51 (t, 1H), 6.60 (d, 1H), 1.21 (s, 9H).

[0163] 实施例 22A

[(E)-(2,3-二氯苯基)亚甲基]氨基甲酸叔丁酯



在高真空下热干燥 4.42 g (32.0 mmol) 碳酸钾,然后在氩气氛下冷却至室温。加入 52 ml 无水 THF 和 2.22 g (5.33 mmol) 实施例 21A 的化合物。然后将所述反应混合物在回流温度下搅拌 16 h。冷却至室温以后,用 Celite 过滤所述反应混合物。用少量 THF 洗涤固体。在旋转蒸发器上除去合并的滤液的溶剂,并在高真空下干燥残余物。这样得到 1.38 g (理论值的 94%) 标题化合物。

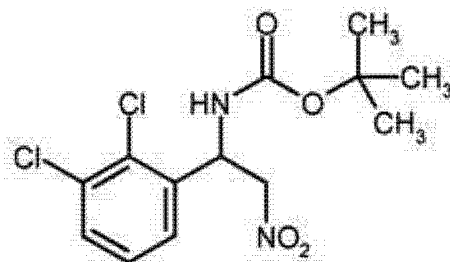
MS:  $m/z = 274 \text{ (M+H)}^+$

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  [ppm] = 9.11 (s, 1H), 8.01 (d, 1H), 7.92 (d, 1H), 7.52 (t, 1H),

1.52 (s, 9H).

[0164] 实施例 23A

[1-(2,3-二氯苯基)-2-硝基乙基]氨基甲酸叔丁酯



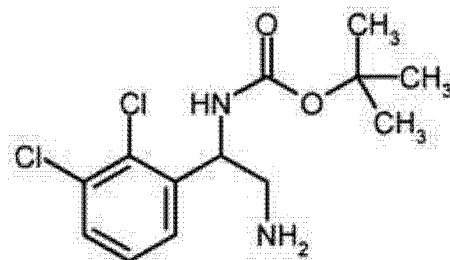
将 263  $\mu$ l (1.51 mmol) *N,N*-二异丙基乙胺加入 10.1 ml (186 mmol) 硝基甲烷中,并将该黄色溶液在室温下搅拌 1 h。然后加入 1.38 g (5.03 mmol) 实施例 22A 的化合物,并将所述混合物在室温下搅拌过夜。在旋转蒸发器上除去所有挥发性组分。通过制备型 HPLC [方法 12] 纯化残余物。这样得到 865 mg (理论值的 51%) 标题化合物。

LC/MS [方法 4]:  $R_t = 1.17$  min;  $m/z = 333$  (M-H)

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  [ppm] = 8.07 (d, 1H), 7.64 (d, 1H), 7.50 (d, 1H), 7.44 (t, 1H), 5.74 (t, 1H), 4.87 (d, 1H), 4.62 (t, 1H), 1.34 (s, 9H).

#### [0165] 实施例 24A

[2-氨基-1-(2,3-二氯苯基)乙基]氨基甲酸叔丁酯



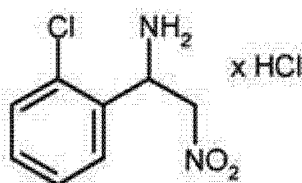
在配有兰尼镍筒(Raney-Nickel-Kartusche)的连续流动氢化装置(得自布达佩斯 Thales Nano 的 H-Cube, Model HC-2-SS)中,在 1 ml/min 的流动、40°C 的温度和标准压力下,将 440 mg (1.31 mmol) 实施例 23A 的化合物在 100 ml 甲醇中的溶液氢化。在反应结束后,在旋转蒸发器上除去溶液的甲醇,并在高真空下短暂地干燥残余物。这样得到 370 mg (理论值的 91%) 标题化合物。

LC/MS [方法 4]:  $R_t = 0.76$  min;  $m/z = 305$  (M+H)

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  [ppm] = 7.55 (br. d, 1H), 7.51 (dd, 1H), 7.31-7.39 (m, 2H), 4.81-4.89 (m, 1H), 2.72 (dd, 1H), 2.59 (d, 1H), 1.66 (br. s, 2H), 1.36 (s, 9H).

#### [0166] 实施例 25A

1-(2-氯苯基)-2-硝基乙胺盐酸盐



将 10 ml 4 N 的氯化氢在二噁烷中的溶液加入 1.037 g (3.45 mmol) [1-(2-氯苯基)-2-硝基乙基]氨基甲酸叔丁酯 [参见,例如, *Tetrahedron Lett.* 2009, 50 (9),

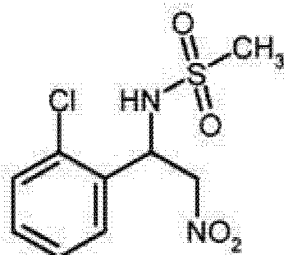
1016] 在 10 ml 二氯甲烷中的溶液中, 并将所述混合物在室温下搅拌 2 h。然后在旋转蒸发器上除去挥发性组分。将 5 ml 二氯甲烷加入残余物中, 并再次在旋转蒸发器上除去所述混合物的溶剂, 然后在高真空下干燥。这样得到 898 mg 标题化合物 (定量, 根据  $^1\text{H}$  NMR, 仍然含有约 8% 二噁烷)。

LC/MS [ 方法 4]:  $R_t = 0.34$  min;  $m/z = 200$  (M+H) $^+$

$^1\text{H}$ -NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  [ppm] = 5.18 (dd, 1H), 5.31 (dd, 1H), 5.38 (dd, 1H), 7.44-7.53 (m, 2H), 7.56-7.63 (m, 1H), 7.82-7.91 (m, 1H), 9.10 (br. s, 3H).

[0167] 实施例 26A

*N*-[1-(2-氯苯基)-2-硝基乙基]甲磺酰胺



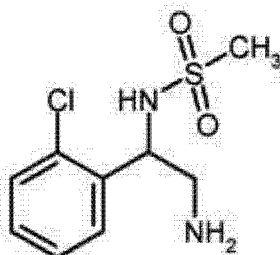
在室温下, 将 182  $\mu\text{l}$  (2.35 mmol) 甲磺酰氯加入 300 mg (纯度约 93%, 1.18 mmol) 实施例 25A 的化合物在 7.2 ml 吡啶中的溶液中, 并将所述混合物搅拌 1 h。在旋转蒸发器上除去吡啶, 并通过制备型 HPLC [ 方法 20] 纯化残余物。这样得到 221 mg (理论值的 65%) 标题化合物。

LC/MS [ 方法 4]:  $R_t = 0.82$  min;  $m/z = 279$  (M+H) $^+$

$^1\text{H}$ -NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  [ppm] = 2.68 (s, 3H), 4.68 (dd, 1H), 4.91 (dd, 1H), 5.57 (td, 1H), 7.37-7.48 (m, 2H), 7.52 (dd, 1H), 7.70 (dd, 1H), 8.47 (d, 1H).

[0168] 实施例 27A

*N*-[2-氨基-1-(2-氯苯基)乙基]甲磺酰胺



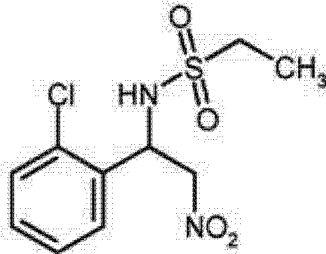
在配有兰尼镍筒的连续流动氢化装置 (得自布达佩斯 Thales Nano 的 H-Cube, Model HC-2-SS) 中, 在 1 ml/min 的流速、45°C 的温度下和标准压力下, 将 221 mg (0.79 mmol) 实施例 26A 的化合物在 45 ml 甲醇中的溶液氢化。在反应已经结束以后, 在旋转蒸发器上除去溶液的甲醇, 并在高真空下短暂地干燥残余物。这样得到 186 mg (理论值的 94%) 标题化合物。

LC/MS [ 方法 4]:  $R_t = 0.33 \text{ min}; m/z = 249 (M+H)^+$

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  [ppm] = 2.60 (dd, 1H), 2.77 (dd, 1H), 2.81 (s, 3H), 3.50-4.40 (br. s, 3H), 4.69 (dd, 1H), 7.25-7.32 (m, 1H), 7.33-7.44 (m, 2H), 7.54 (dd, 1H).

[0169] 实施例 28A

*N*-[1-(2-氯苯基)-2-硝基乙基]乙磺酰胺



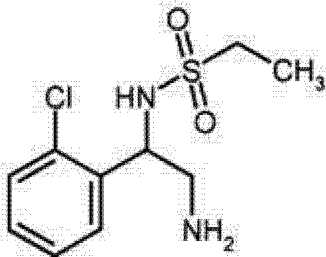
在室温下,将 219 $\mu\text{l}$  (2.31 mmol) 乙磺酰氯加入 295 mg (纯度约 93%, 1.16 mmol) 实施例 25A 的化合物在 7.0 ml 吡啶中的溶液中,并将所述混合物搅拌 1 h。然后在旋转蒸发器上除去吡啶,并通过制备型 HPLC [ 方法 20] 纯化残余物。这样得到 230 mg (根据 LC/MS, 纯度约 90%, 理论值的 61%) 标题化合物。

LC/MS [ 方法 4]:  $R_t = 0.88 \text{ min}; m/z = 293 (M+H)^+$

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  [ppm] = 1.02 (t, 3H), 2.68 (dq, 1H), 2.82 (dq, 1H), 4.67 (dd, 1H), 4.89 (dd, 1H), 5.55 (td, 1H), 7.36-7.48 (m, 2H), 7.49-7.53 (m, 1H), 7.69-7.74 (m, 1H), 8.45 (d, 1H).

[0170] 实施例 29A

*N*-[2-氨基-1-(2-氯苯基)乙基]乙磺酰胺



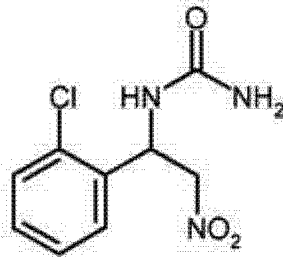
与实施例 27A 类似地,由 230 mg (0.79 mmol) 实施例 28A 的化合物得到 190 mg (根据 LC/MS, 纯度约 90%, 理论值的 83%) 标题化合物。

LC/MS [ 方法 4]:  $R_t = 0.43 \text{ min}; m/z = 263 (M+H)^+$

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  [ppm] = 1.11 (t, 3H), 2.62 (dd, 1H), 2.69-2.84 (m, 2H), 2.93 (dq, 1H), ca. 3.35-4.50 (br. s, 3H), 4.69 (dd, 1H), 7.29 (dt, 1H), 7.33-7.46 (m, 2H), 7.56 (dd, 1H).

[0171] 实施例 30A

1-[1-(2-氯苯基)-2-硝基乙基]脲



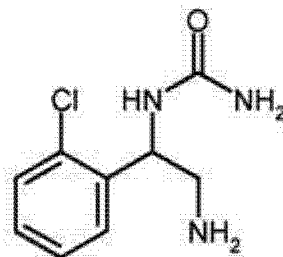
在室温下,将 300 mg (纯度约 93%, 1.18 mmol) 实施例 25A 的化合物预先加入 12 ml 水 / 甲醇 (1:1 v/v) 中,并加入 287 mg (3.53 mmol) 氰酸钾。将所述反应混合物温热至 40°C 保持 1 h。冷却至室温以后,通过制备型 HPLC [方法 8],将所述混合物直接分离成它的组分。这样得到 120 mg (理论值的 41%) 标题化合物。

LC/MS [方法 4]:  $R_t = 0.67$  min;  $m/z = 244$  (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 4.73 (dd, 1H), 4.88 (dd, 1H), 5.71 (br. s, 2H), 5.77 (dt, 1H), 6.99 (d, 1H), 7.35 (dt, 1H), 7.40 (dt, 1H), 7.48 (dd, 1H), 7.51 (dd, 1H).

[0172] 实施例 31A

1-[2-氨基-1-(2-氯苯基)乙基]脲



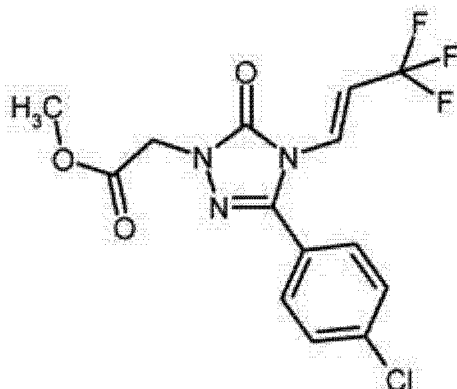
与实施例 27A 类似地,由 120 mg (0.49 mmol) 实施例 30A 的化合物得到 94 mg (理论值的 72%) 标题化合物。

LC/MS [方法 4]:  $R_t = 0.24$  min;  $m/z = 214$  (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 2.64 (dd, 1H), 2.79 (dd, 1H), 3.32 (br. s, 2H), 4.93 (td, 1H), 5.57 (br. s, 2H), 6.70 (d, 1H), 7.21-7.27 (m, 1H), 7.29-7.41 (m, 3H).

[0173] 实施例 32A

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



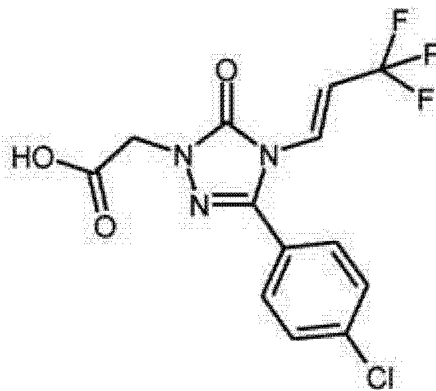
在室温下,将 280 mg (0.74 mmol) 实施例 7A 的化合物与 108 mg (0.89 mmol) 4-*N,N*-二甲基氨基吡啶一起预先加入 5.3 ml 吡啶中,并分份加入 0.31 ml (1.84 mmol) 三氟甲磺酸酐,并将所述混合物搅拌 12 h。然后在旋转蒸发器上除去吡啶。将残余物溶解在乙腈和 1 N 盐酸中,并通过制备型 HPLC [方法 9] 纯化。这样得到 230 mg (理论值的 86%) 标题化合物。

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

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

[0174] 实施例 33A

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



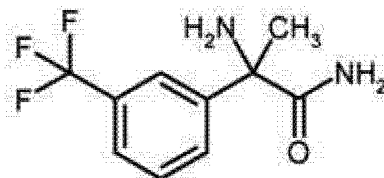
将 260 mg (0.72 mmol) 实施例 32A 的化合物溶解在 5 ml 甲醇中,并加入 2.87 ml (2.87 mmol) 1 M 氢氧化锂在水中的溶液。将所述混合物在室温下搅拌 1 h,然后用 1 N 盐酸酸化,并用 DMSO 稀释。然后通过制备型 HPLC [方法 9] 直接纯化该溶液。这样得到 215 mg (理论值的 86%) 标题化合物。

LC/MS [方法 4]:  $R_t = 1.03 \text{ min}$ ;  $m/z = 348 \text{ (M+H)}^+$

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  [ppm] = 4.64 (s, 2H), 6.79-6.92 (m, 1H), 7.19 (dd, 1H), 7.68 (s, 4H), 13.31 (br. s, 1H).

[0175] 实施例 34A

2-氨基-2-[3-(三氟甲基)苯基]丙酰胺



预先放入 138 ml 水、108 ml 25% 的氨水溶液和 173 ml 乙醇。向所述混合物中加入 108 g (574 mmol) 1-[3-(三氟甲基)苯基]乙酮、30 g (574 mmol) 氰化钠和 31 g (631 mmol) 氯化铵。将所述混合物在高压釜中在 70°C 下搅拌 20 h。然后在旋转蒸发器上除去乙醇,并用每次 500 ml 乙醚萃取残余物 4 次。将硫酸镁和活性炭加入合并的有机相中,并

用硅藻土抽滤出所述混合物。在旋转蒸发器上浓缩滤液,并通过在 2 kg 硅胶 60 上的色谱法(洗脱液:环己烷/乙酸乙酯 3:1-1:1)纯化残余物。

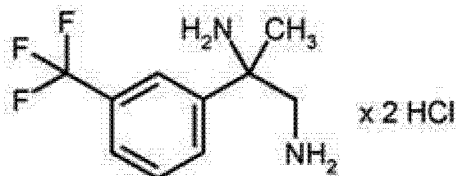
[0176] 在冰冷却下,将 500 ml 浓盐酸缓慢地加入到如此得到的中间产物 2-氨基-2-[3-(三氟甲基)苯基]丙腈 [56 g,理论值的 46%;<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] = 1.78 (s, 3H), 2.14 (br. s, 2H), 7.55 (t, 1H), 7.63 (d, 1H), 7.88 (d, 1H), 7.96 (s, 1H)] 中。将所述混悬液在室温下搅拌过夜。然后在旋转蒸发器上将体积减少至约 150 ml。加入 250 ml 丙酮,然后在旋转蒸发器上除去所有挥发性组分。在冰冷却下,将 125 ml 浓缩的氨溶液加入剩余的固体糊中。将所述混合物在冰浴中搅拌 30 min。抽滤出形成的晶体,压紧,并用每次 50 ml 冰水洗涤 2 次,然后用戊烷洗涤。在高真空下干燥产物。这样得到 43 g (理论值的 32%) 标题化合物。

MS (ESIpos): m/z = 233 (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ [ppm] = 1.82 (s, 3H), 1.85 (br. s, 2H), 5.54 (br. s, 1H), 7.26 (br. s, 1H), 7.48 (t, 1H), 7.55 (d, 2H), 7.75 (d, 1H), 7.83 (s, 1H).

[0177] 实施例 35A

2-[3-(三氟甲基)苯基]丙烷-1,2-二胺二盐酸盐

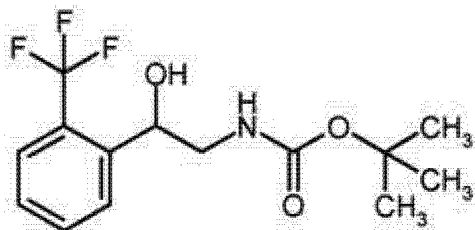


将 500 mg (2.15 mmol) 实施例 34A 的化合物在 20 ml 乙醚中的混悬液冷却至 0°C,并缓慢地加入 3.72 ml 氢化铝锂溶液(1 M 在乙醚中的溶液,3.72 mmol)。15 min 以后,除去冷却浴,并将所述反应混合物在室温下搅拌过夜。在冰冷却下,缓慢地逐滴加入 5 ml 5% 的酒石酸钾钠水溶液。用 40 ml 乙醚和 40 ml 5% 的酒石酸钾钠溶液稀释所述混合物,然后振荡萃取。用乙醚萃取水相另外 2 次。合并的有机相经硫酸钠干燥,加入 3 ml 4 N 的氯化氢在二噁烷中的溶液,然后在旋转蒸发器上除去所述混合物的挥发性组分。根据 LC/MS,残余物(153 mg)含有约 35% 的标题化合物,将其不经进一步纯化地原样进一步反应。

LC/MS [方法 2]: R<sub>t</sub> = 0.23 min; m/z = 219 (M+H)<sup>+</sup>

[0178] 实施例 36A

{2-羟基-2-[2-(三氟甲基)苯基]乙胺}氨基甲酸叔丁酯



在室温下,将 963 μl (4.19 mmol) 二碳酸二叔丁酯加入 430 mg (2.1 mmol) 2-羟基-2-[2-(三氟甲基)苯基]乙胺在 20 ml 二氯甲烷中的溶液中,并将所述混合物搅拌 3 h。然后用 100 ml 乙酸乙酯稀释所述反应混合物,并用 1 M 盐酸、饱和碳酸氢钠溶液和饱和

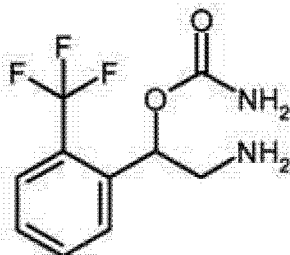
氯化钠溶液各洗涤 2 次。有机相经硫酸钠干燥,并在旋转蒸发器上除去溶剂。通过制备型 HPLC [方法 9] 纯化残余物。这样得到 470 mg (理论值的 73%) 标题化合物。

LC/MS [方法 4]:  $R_t = 1.05 \text{ min}$ ;  $m/z = 306 (M+H)^+$

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  [ppm] = 1.31 (s, 9H), 3.04-3.18 (m, 2H), 4.64-4.73 (m, 1H), 5.59 (d, 1H), 6.79 (t, 1H), 7.52-7.65 (m, 4H).

[0179] 实施例 37A

氨基甲酸 -2-氨基 -1-[2-(三氟甲基)苯基]乙酯

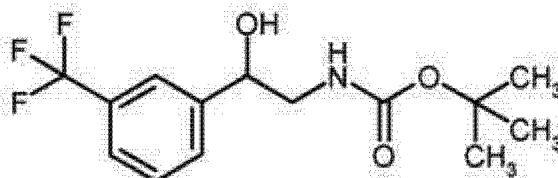


将 420 mg (1.38 mmol) 实施例 36A 的化合物在 100 ml 乙腈中的溶液冷却至  $-15^\circ\text{C}$ , 并逐滴加入 168  $\mu\text{l}$  (1.93 mmol) 氯磺酰异氰酸酯在 10 ml 乙腈中的溶液。5 min 以后,加入 50 ml 水,并将所述反应混合物在  $60^\circ\text{C}$  进一步搅拌过夜。冷却至室温以后,加入 50 ml 饱和碳酸氢钠水溶液。用乙酸乙酯萃取所述混合物 3 次。合并的有机相经硫酸钠干燥,并在旋转蒸发器上除去溶剂。残余物 (321 mg, 纯度约 90%, 理论值的 85%) 与标题化合物对应,并不经额外纯化地进一步反应。

LC/MS [方法 4]:  $R_t = 0.49 \text{ min}$ ;  $m/z = 249 (M+H)^+$

[0180] 实施例 38A

{2-羟基 -2-[3-(三氟甲基)苯基]乙基}氨基甲酸叔丁酯



在室温下,将 3.2 ml 5% 的碳酸氢钠水溶液和 91 mg (0.41 mmol) 二碳酸二叔丁酯加入 85 mg (0.41 mmol) 2-羟基 -2-[3-(三氟甲基)苯基]乙胺 [关于制备,参见 *J. Med. Chem.* 1968, 11, 1258-1262] 在 3.2 ml 二噁烷中的溶液中,并搅拌所述混合物,直到反应完全。然后将所述反应混合物用乙酸乙酯萃取 3 次。合并的有机相经硫酸钠干燥,并在旋转蒸发器上除去溶剂。残余物 (88 mg, 理论值的 70%) 与标题化合物对应。

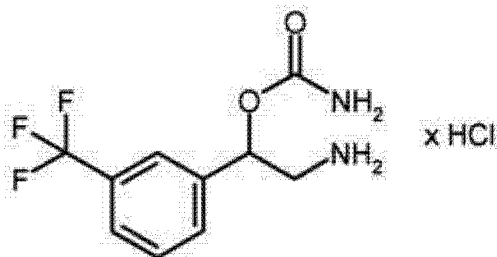
LC/MS [方法 4]:  $R_t = 1.03 \text{ min}$ ;  $m/z = 304 (M+H)^+$

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  [ppm] = 1.31 (s, 9H), 3.04-3.19 (m, 2H), 4.61-4.74 (m, 1H), 5.59 (d, 1H), 6.79 (t, 1H), 7.50-7.67 (m, 4H).

[0181] 实施例 39A

氨基甲酸 -2-氨基 -1-[3-(三氟甲基)苯基]乙酯盐酸盐





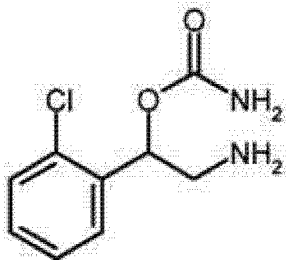
与实施例 37A 类似地,使 85 mg (0.28 mmol) 实施例 38A 的化合物反应。将如此得到的氨基甲酸-2-氨基-1-[3-(三氟甲基)苯基]乙酯与 2 ml 4 N 的氯化氢在二噁烷中的溶液一起搅拌 5 min。在旋转蒸发器上除去挥发性组分,并在高真空下干燥残余物。这样得到 73 mg (理论值的 85%) 标题化合物。

LC/MS [方法 2]:  $R_t = 1.08$  min;  $m/z = 249$  (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 3.16-3.29 (m, 2H), 5.82 (dd, 1H), 6.79 (br. s, 2H), 7.63-7.78 (m, 4H), 8.18 (br. s, 3H)

#### [0182] 实施例 40A

氨基甲酸-2-氨基-1-(2-氯苯基)乙酯



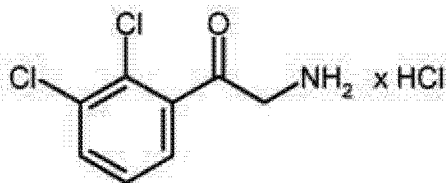
与实施例 37A 类似地,由 114 mg (0.42 mmol) [2-(2-氯苯基)-2-羟乙基]氨基甲酸叔丁酯得到 46 mg (理论值的 51%) 标题化合物。

LC/MS [方法 2]:  $R_t = 0.88$  min;  $m/z = 215$  (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 2.73 (dd, 1H), 2.86 (dd, 1H), 5.71 (dd, 1H), 6.65 (br. s, 2H), 7.28-7.33 (m, 1H), 7.34-7.41 (m, 2H), 7.43 (dd, 1H)

#### [0183] 实施例 41A

2-氨基-1-(2,3-二氯苯基)乙酮盐酸盐



在室温下,将 411 mg (4.33 mmol) 二甲酰基氨基钠加入 1.0 g (3.73 mmol) 2-溴-1-(2,3-二氯苯基)乙酮 [关于制备,参见例如美国专利 5,831,132] 在 4 ml 乙腈中的溶液中,并将所述混合物在室温下搅拌过夜。然后将所述混合物加热至 70°C,并趁热过滤。用 2 ml 热乙腈洗涤剩余的固体。在旋转蒸发器上除去合并的滤液的溶剂。将 10 ml 5% 的氯化氢乙醇溶液加入深褐色油状残余物中,并将所述混合物在室温下搅拌过夜。在旋转

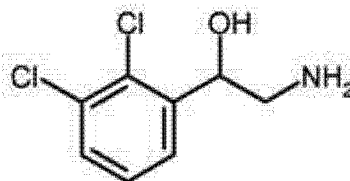
蒸发器上除去挥发性组分,在 20 ml 沸腾的乙醚中搅拌剩余的黄色固体。冷却至室温以后,通过过滤分离出固体,用乙醚洗涤,并在高真空下干燥。这样得到 410 mg (理论值的 46%) 标题化合物。

LC/MS [ 方法 21]:  $R_t = 0.78 \text{ min}; m/z = 204 (M+H)^+$

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  [ppm] = 4.51 (br. s, 2H), 7.57 (t, 1H), 7.88 (dd, 1H), 7.92 (dd, 1H), 8.52 (br. s, 3H).

[0184] 实施例 42A

2-氨基-1-(2,3-二氯苯基)乙醇



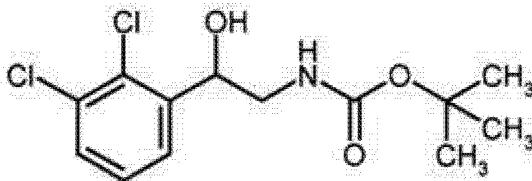
在氩下,预先将 300 mg (1.25 mmol) 实施例 41A 的化合物放入 2 ml 甲醇中。加入 189 mg (5.0 mmol) 硼氢化钠,并将所述混合物搅拌过夜。缓慢地加入 1 N 盐酸,直到气体形成结束后,在旋转蒸发器上除去甲醇。通过加入碳酸氢钠溶液,使水性残余物呈碱性,并用乙酸乙酯萃取 3 次。合并的有机相经硫酸钠干燥,并在旋转蒸发器上除去溶剂。残余物 (189 mg, 理论值的 74%) 与标题化合物对应。

LC/MS [ 方法 4]:  $R_t = 0.48 \text{ min}; m/z = 206 (M+H)^+$

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  [ppm] = 1.60-1.99 (br. s, 2H), 2.45-2.52 (dd, 1H), 2.77 (dd, 1H), 4.83 (dd, 1H), 5.62 (br. s, 1H), 7.34-7.40 (m, 1H), 7.53 (d, 2H).

[0185] 实施例 43A

[2-(2,3-二氯苯基)-2-羟乙基]氨基甲酸叔丁酯



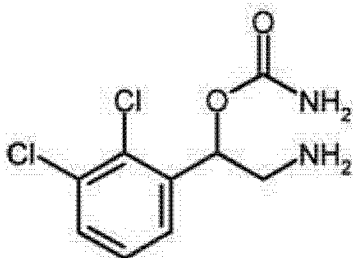
在室温下,将 281  $\mu\text{l}$  (1.22 mmol) 二碳酸二叔丁酯加入 126 mg (0.61 mmol) 实施例 42A 的化合物在 5 ml 乙腈和 5 ml 二氯甲烷中的溶液中,并将所述混合物搅拌过夜。在旋转蒸发器上除去挥发性组分,并通过制备型 HPLC [ 方法 9] 纯化残余物。这样得到 117 mg (理论值的 62%) 标题化合物。

LC/MS [ 方法 4]:  $R_t = 1.05 \text{ min}; m/z = 306 (M+H)^+$

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  [ppm] = 1.33 (s, 9H), 3.03-3.21 (m, 2H), 4.97-5.05 (m, 1H), 5.65 (d, 1H), 6.80 (t, 1H), 7.37 (t, 1H), 7.52 (d, 2H).

[0186] 实施例 44A

氨基甲酸-2-氨基-1-(2,3-二氯苯基)乙酯



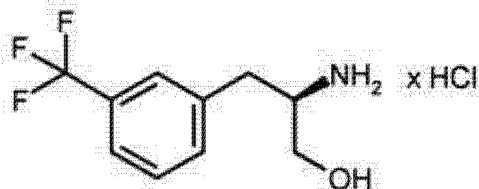
与实施例 37A 类似地, 由 117 mg (0.38 mmol) 实施例 43A 的化合物得到 62 mg (理论值的 63%) 标题化合物。

LC/MS [ 方法 4]:  $R_t = 0.52$  min;  $m/z = 263$  (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 1.57 (br. s, 2H), 2.72 (dd, 1H), 2.85 (dd, 1H), 5.69 (dd, 1H), 6.44-6.97 (2 br. s, 2H), 7.35 (dd, 1H), 7.40 (t, 1H), 7.58 (dd, 1H).

[0187] 实施例 45A

(2*R*)-2-氨基-3-[3-(三氟甲基)苯基]丙烷-1-醇盐酸盐



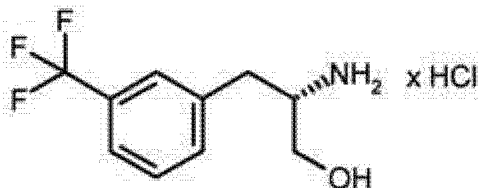
在 0°C, 将 4.29 ml 氢化铝锂溶液 (1 M 在乙醚中, 4.29 mmol) 缓慢地加入到 500 mg (2.14 mmol) (2*R*)-2-氨基-3-[3-(三氟甲基)苯基]丙酸在 20 ml 乙醚中的混悬液中。将所述反应混合物在 0°C 搅拌 15 min, 然后在回流下加热过夜。冷却至 0°C 以后, 逐滴加入 5 ml 5% 的酒石酸铝钠水溶液。用 40 ml 乙醚和 40 ml 5% 的酒石酸铝钠溶液稀释所述混合物, 然后振摇萃取。用乙醚萃取水相另外 2 次。合并的有机相经硫酸钠干燥, 加入 3 ml 4 N 的氯化氢在二噁烷中的溶液, 并在旋转蒸发器上除去所述混合物的挥发性组分。在高真空下干燥残余物。这样得到 410 mg (理论值的 67%, 根据 LC/MS, 纯度约 90%) 标题化合物。

LC/MS [ 方法 1]:  $R_t = 0.59$  min;  $m/z = 220$  (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 2.91-3.08 (m, 2H), 3.30-3.45 (m, 2H), 3.48-3.58 (m, 1H), 5.40 (br. s, 1H), 7.51-7.65 (m, 3H), 7.67 (s, 1H), 8.16 (br. m, 3H).

[0188] 实施例 46A

(2*S*)-2-氨基-3-[3-(三氟甲基)苯基]丙烷-1-醇盐酸盐



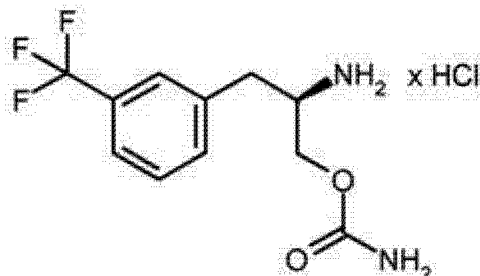
与实施例 45A 类似地, 使 500 mg (2*S*)-2-氨基-3-[3-(三氟甲基)苯基]丙酸反应。这样得到 517 mg (理论值的 89%) 标题化合物。

LC/MS [ 方法 1]:  $R_t = 0.59 \text{ min}; m/z = 220 (M+H)^+$

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  [ppm] = 2.91-3.06 (m, 2H), 3.34-3.43 (m, 2H), 3.49-3.58 (m, 1H), 5.37 (br. s, 1H), 7.51-7.65 (m, 3H), 7.67 (s, 1H), 8.07-8.24 (br. m, 3H).

[0189] 实施例 47A

氨基甲酸-(2*R*)-2-氨基-3-[3-(三氟甲基)苯基]丙酯盐酸盐



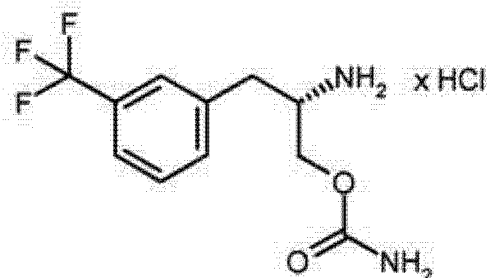
在  $-15^\circ\text{C}$ , 将  $38\mu\text{l}$  (0.44 mmol) 氯磺酰异氰酸酯缓慢地加入 100 mg (0.31 mmol) {1-羟基-3-[3-(三氟甲基)苯基]丙烷-2-基}氨基甲酸-(2*R*)-叔丁酯 (关于制备, 参见美国专利申请 2008/0242694, 实施例 [0440]) 在 2 ml 乙腈中的溶液中。将所述反应混合物在室温下搅拌 1 h, 然后加入 3 ml 水, 并将所述混合物在回流下加热过夜。冷却至室温以后, 通过制备型 HPLC [方法 9], 直接纯化所述混合物。这样得到第一级分 (21 mg) 标题化合物 (一部分作为甲酸盐) 和相应的仍然被 Boc-保护的化合物级分 (17 mg)。将后一级分与 3 ml 4 N 的氯化氢在二噁烷中的溶液一起搅拌 30 min, 然后在旋转蒸发器上并随后在高真空下除去挥发性组分。残余物 (16 mg) 与纯标题化合物相对应。合并标题化合物的 2 个级分, 并用于制备以后的化合物。

LC/MS [ 方法 1]:  $R_t = 0.76 \text{ min}; m/z = 263 (M+H)^+$

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  [ppm] = 2.91-3.11 (m, 2H), 3.63-3.75 (m, 1H), 3.90 (dd, 1H), 4.05 (dd, 1H), 6.64 (br. s, 2H), 7.55-7.70 (m, 4H), 8.19 (br. s, 3H).

[0190] 实施例 48A

氨基甲酸-(2*S*)-2-氨基-3-[3-(三氟甲基)苯基]丙酯盐酸盐



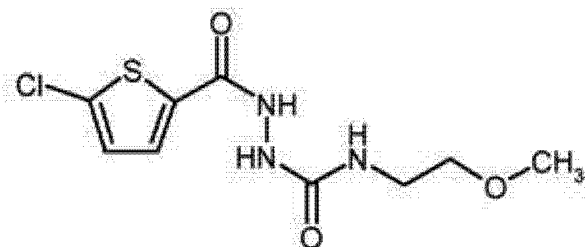
在  $-15^\circ\text{C}$ , 将  $51\mu\text{l}$  (0.70 mmol) 氯磺酰异氰酸酯缓慢地加入 160 mg (0.50 mmol) {1-羟基-3-[3-(三氟甲基)苯基]丙烷-2-基}氨基甲酸-(2*S*)-叔丁酯 (关于制备, 参见美国专利申请 2008/0242694, 实施例 [0464]) 在 7.6 ml 乙腈中的溶液中。将所述反应混合物在室温下搅拌 1 h, 然后加入 1 ml 水, 并将所述混合物在  $60^\circ\text{C}$  加热过夜。根据 LC/MS 分析样品, 表明完全转化成目标产物。冷却至室温以后, 在旋转蒸发器上除去挥发性组分,

最后在高真空下除去挥发性组分。残余物 (80 mg, 理论值的 53%) 与标题化合物对应。

LC/MS [ 方法 3]  $R_t = 0.67 \text{ min}$ ;  $m/z = 263 \text{ (M+H)}$

[0191] 实施例 49A

2-[(5-氯-2-噻吩基)羰基]-N-(2-甲氧基乙基)肼甲酰胺

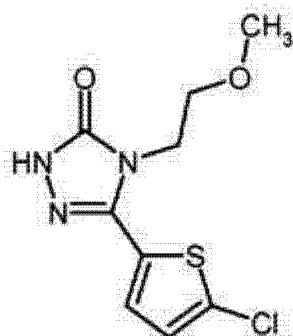


在 50°C, 将 3.1 g (17.55 mmol) 5-氯噻吩-2-碳酰肼基本上悬浮于 30 ml 干燥的 THF 中。然后逐滴加入溶解在 30 ml THF 中的 1.81 g (17.90 mmol) 1-异氰酸根合-2-甲氧基乙烷。将所述混合物在 50°C 搅拌 2.5 h。冷却至室温以后, 在旋转蒸发器上除去溶剂, 并与乙醚拌和残余物。抽滤出晶体, 用乙醚洗涤, 并在高真空下干燥。这样得到 4.87 g (理论值的 100%) 标题化合物。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta = 3.14\text{-}3.21$  (m, 2H), 3.28-3.36 (m, 5H), 6.52 (br. s, 1H), 7.22 (d, 1H), 7.70 (d, 1H), 7.97 (s, 1H), 10.24 (s, 1H).

[0192] 实施例 50A

5-(5-氯-2-噻吩基)-4-(2-甲氧基乙基)-2,4-二氢-1,2,4-三唑-3-酮

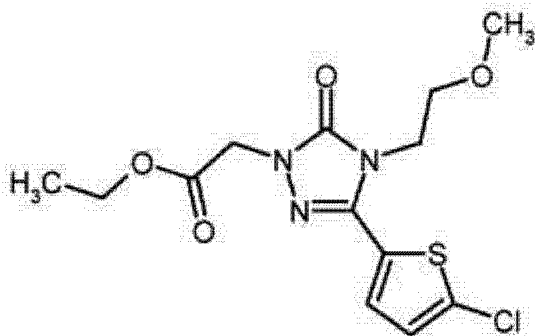


将 4.85 g (17.46 mmol) 实施例 49A 的化合物溶解在 17 ml (52.39 mmol) 3 M 氢氧化钠水溶液中, 并在回流下加热 168 h。分别在 16、40、64 和 88 h 以后, 加入另外 1.05 g (26.19 mmol, 共 104.76 mmol) 固体氢氧化钠。然后用 1M 盐酸将该批料调至 pH 10, 并用每次 30 ml 乙酸乙酯萃取所述混合物 2 次。合并的有机相经硫酸钠干燥, 过滤, 并在旋转蒸发器上除去溶剂。在高真空下干燥残余物。这样得到 2.44 g (理论值的 54%) 标题化合物。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta = 3.20$  (s, 3H), 3.53 (t, 2H), 3.92 (t, 2H), 7.24 (d, 1H), 7.51 (d, 1H), 12.04 (s, 1H).

[0193] 实施例 51A

[3-(5-氯-2-噻吩基)-4-(2-甲氧基乙基)-5-氧代-4,5-二氢-1,2,4-三唑-1-基] 乙酸乙酯



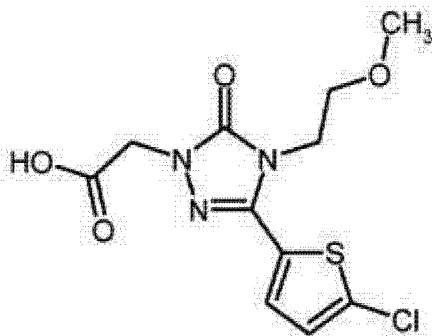
将 2.4 g (9.24 mmol) 实施例 50A 的化合物和 2.55 g (18.48 mmol) 碳酸钾悬浮于 48 ml 乙腈中。然后加入 1.08 ml (10.17 mmol) 氯乙酸乙酯,并将所述混合物在 80°C 下回流加热 4.5 h。然后再次加入 113 mg (0.92 mmol) 氯乙酸乙酯,并将所述混合物在 80°C 搅拌另外 2 h。然后用一层硅胶过滤混悬液,并用乙酸乙酯洗涤,在旋转蒸发器上蒸发滤液,并在高真空下干燥残余物。这样得到 3.24 g (理论值的 100%) 标题化合物。

LC/MS [方法 22]:  $R_t = 2.42 \text{ min}$ ;  $m/z = 346 (M+H)^+$

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta = 1.21$  (t, 3H), 3.30 (s, 3H), 3.55 (t, 2H), 3.99 (t, 2H), 4.15 (q, 2H), 4.65 (s, 2H), 7.27 (d, 1H), 7.58 (d, 1H).

#### [0194] 实施例 52A

[3-(5-氯-2-噻吩基)-4-(2-甲氧基乙基)-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]乙酸



将 3.2 g (9.25 mmol) 实施例 51A 的化合物溶解在 28 ml 甲醇中。然后加入 2.82 ml 20% 的氢氧化钾水溶液。将所述混合物在室温下搅拌 2 h。然后在旋转蒸发器上,将甲醇的份额减少一半。然后用水稀释所述混合物,并用 15 ml 乙酸乙酯萃取 1 次。用 920  $\mu\text{l}$  浓盐酸酸化水相,并用每次 15 ml 乙酸乙酯萃取 2 次。合并的有机相经硫酸钠干燥,过滤,并在旋转蒸发器上除去溶剂。在高真空下干燥残余物,得到 2.34 g (理论值的 80%) 标题化合物。

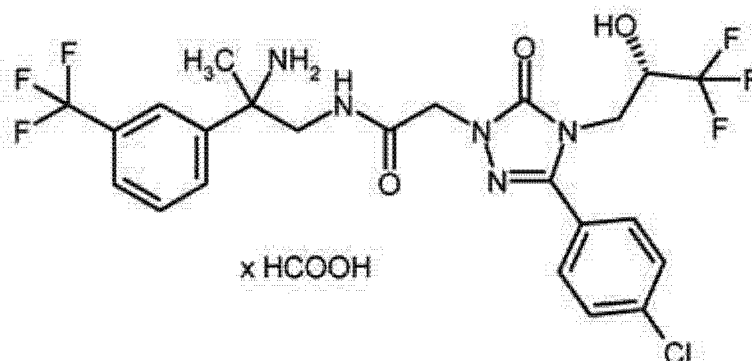
LC/MS [方法 22]:  $R_t = 2.05 \text{ min}$ ;  $m/z = 318 (M+H)^+$

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta = 3.20$  (s, 3H), 3.55 (t, 2H), 3.99 (t, 2H), 4.53 (s, 2H), 7.27 (d, 1H), 7.58 (d, 1H), 13.14 (br. s, 1H).

#### [0195] 实施例 53A

*N*-{2-氨基-2-[3-(三氟甲基)苯基]丙基}-2-{3-(4-氯苯基)-5-氧

代-4-[(2*S*)-3,3,3-三氟-2-羟基丙基]-4,5-二氢-1*H*-1,2,4-三唑-1-基}乙酰胺甲酸盐(非对映异构体混合物)



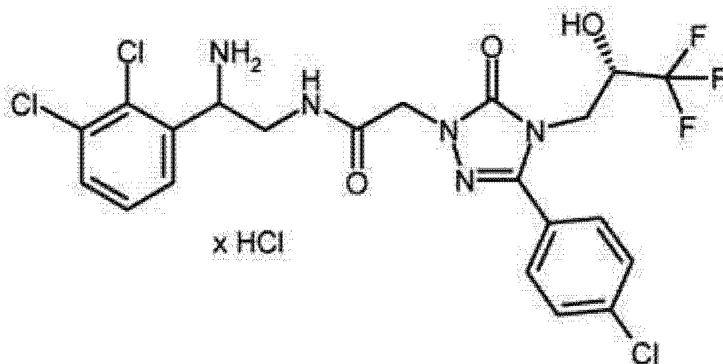
首先将 166 mg (0.45 mmol) 实施例 8A 的化合物、131 mg (0.68 mmol) EDC 和 92 mg (0.68 mmol) HOBT 在 4 ml DMF 中的混合物在室温下搅拌 10 min, 然后逐滴加入到 152 mg 实施例 35A 的化合物(纯度约 35%) 和 158  $\mu$ l (0.91 mmol) *N,N*-二异丙基乙胺在 2 ml DMF 中的溶液中。将所述反应混合物在室温下搅拌 5 min, 然后加入 2 ml 1 N 盐酸, 并通过制备型 HPLC [方法 9] 直接分离。这样得到 84 mg (理论值的 30%) 纯标题化合物。

LC/MS [方法 4]:  $R_t = 0.88$  min;  $m/z = 566$  (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 1.39 (s, 3H), 3.35-3.50 (m, 2H), 3.82 (dd, 1H), 3.92-4.00 (m, 1H), 4.28 (br. s, 1H), 4.35-4.49 (m, 2H), 7.51-7.67 (m, 4H), 7.74 (d, 2H), 7.79 (d, 1H), 7.90 (s, 1H), 8.08 (t, 1H), 8.18 (s, 1H).

#### [0196] 实施例 54A

*N*-[2-氨基-2-(2,3-二氯苯基)乙基]-2-{3-(4-氯苯基)-5-氧代-4-[(2*S*)-3,3,3-三氟-2-羟基丙基]-4,5-二氢-1*H*-1,2,4-三唑-1-基}乙酰胺盐酸盐(非对映异构体 1)



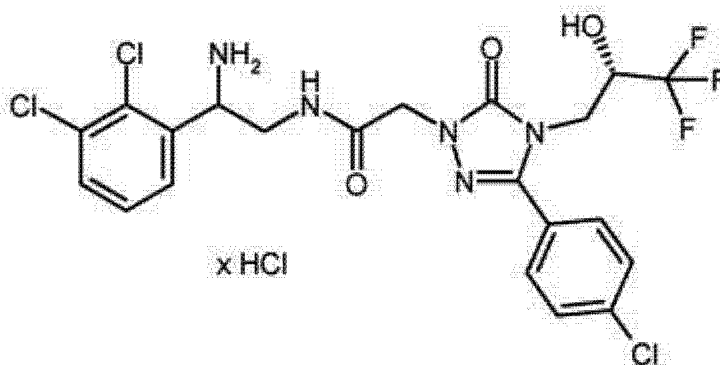
将 5 ml 4 N 的氯化氢在二噁烷中的溶液加入 147 mg (0.23 mmol) 实施例 19 的化合物在 5 ml 二氯甲烷中的溶液中, 并将所述混合物在室温下搅拌 2 h。然后在旋转蒸发器上除去挥发性组分。将另外 5 ml 二氯甲烷加入残余物中, 并再次在旋转蒸发器上除去所述混合物的溶剂, 然后通过制备型 HPLC [方法 8] 纯化。将 10 ml 1 M 盐酸加入含产物的级分中, 然后在旋转蒸发器上除去所述混合物的所有挥发性组分。在高真空下干燥残余物。这样得到 127 mg (理论值的 96%) 标题化合物。

LC/MS[ 方法 4]:  $R_t = 0.85 \text{ min}$ ;  $m/z = 552 (M+H)^+$

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  [ppm] = 3.47-3.59 (m, 1H), 3.60-3.71 (m, 1H), 3.83 (dd, 1H), 3.97 (dd, 1H), 4.22-4.35 (m, 1H), 4.37-4.50 (m [AB], 2H), 4.80-4.91 (m, 1H), 6.92 (br. d, 1H), 7.51 (t, 1H), 7.64 (d, 2H), 7.67-7.80 (m, 4H), 8.45 (t, 1H), 8.67 (br. s, 3H).

[0197] 实施例 55A

*N*-[2-氨基-2-(2,3-二氯苯基)乙基]-2-{3-(4-氯苯基)-5-氧代-4-[(2*S*)-3,3,3-三氟-2-羟基丙基]-4,5-二氢-1*H*-1,2,4-三唑-1-基}乙酰胺盐酸盐 (非对映异构体 2)

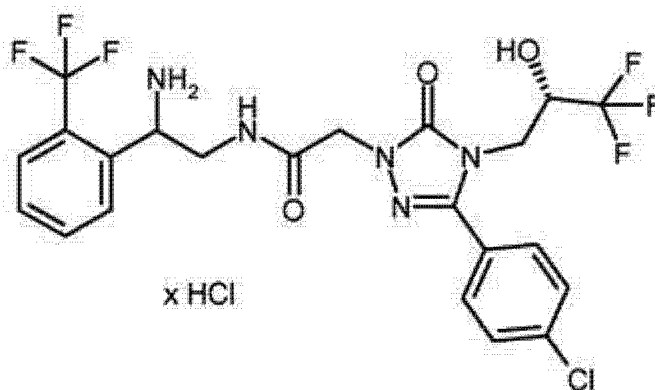


与实施例 54A 类似地,由 147 mg (0.23 mmol) 实施例 20 的化合物得到 115 mg (理论值的 87%) 标题化合物。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  [ppm] = 3.51 (dt, 1H), 3.68 (dt, 1H), 3.83 (dd, 1H), 3.96 (dd, 1H), 4.22-4.34 (m, 1H), 4.43 (s, 2H), 4.81-4.91 (m, 1H), 6.93 (br. d, 1H), 7.51 (t, 1H), 7.64 (d, 2H), 7.70-7.76 (m, 4H), 8.44 (t, 1H), 8.69 (br. s, 3H).

[0198] 实施例 56A

*N*-{2-氨基-2-[2-(三氟甲基)苯基]乙基}-2-{3-(4-氯苯基)-5-氧代-4-[(2*S*)-3,3,3-三氟-2-羟基丙基]-4,5-二氢-1*H*-1,2,4-三唑-1-基}乙酰胺盐酸盐 (非对映异构体 1)



将 5 ml 4 N 的氯化氢在二噁烷中的溶液加入 145 mg (0.22 mmol) 实施例 14 的化合物在 5 ml 二氯甲烷中的溶液中,并将所述混合物在室温下搅拌 2 h。然后在旋转蒸发器上除去挥发性组分。将另外 5 ml 二氯甲烷加入残余物中,并再次在旋转蒸发器上除去所述混合物的溶剂,然后在高真空下干燥。这样得到 130 mg (理论值的 91%) 标题化合物 (根据



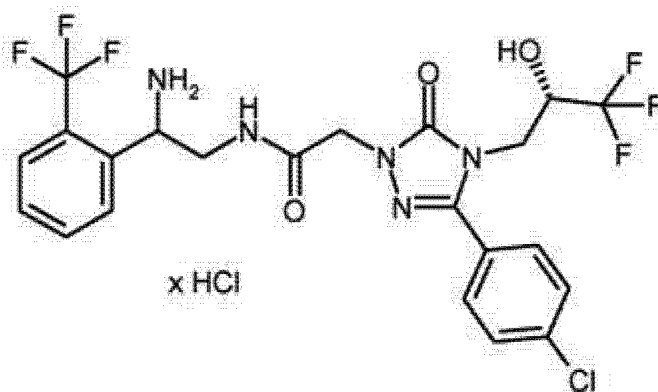
<sup>1</sup>H NMR, 其仍然含有约 7% 二噁烷)。

LC/MS [ 方法 3]:  $R_t = 0.97 \text{ min}; m/z = 552 (M+H)^+$

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 3.44-3.55 (m, 1H), 3.64-3.75 (m, 1H), 3.84 (dd, 1H), 3.97 (dd, 1H), 4.21-4.35 (m, 1H), 4.39-4.52 (m [AB], 2H), 4.54-4.67 (m, 1H), 6.91 (d, 1H), 7.61-7.68 (m, 3H), 7.72-7.78 (m, 2H), 7.79-7.88 (m, 2H), 8.00 (d, 1H), 8.50 (t, 1H), 8.76 (br. s, 3H).

[0199] 实施例 57A

*N*-{2-氨基-2-[2-(三氟甲基)苯基]乙基}-2-{3-(4-氯苯基)-5-氧代-4-[(2*S*)-3,3,3-三氟-2-羟基丙基]-4,5-二氢-1*H*-1,2,4-三唑-1-基}乙酰胺盐酸盐 (非对映异构体 2)



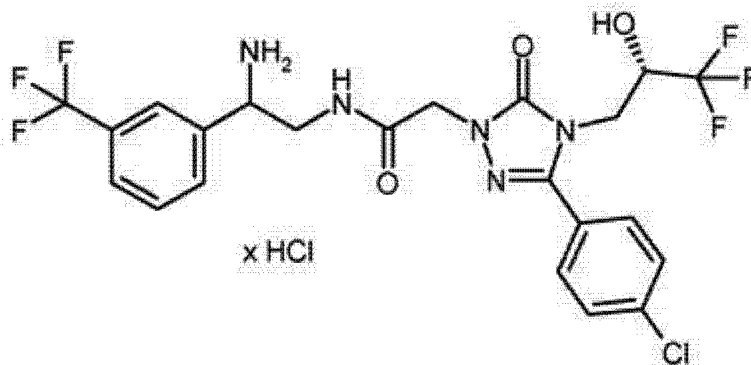
与实施例 56A 类似地, 由 117 mg (0.18 mmol) 实施例 15 的化合物得到 104 mg (理论值的 93%) 标题化合物 (根据 <sup>1</sup>H NMR, 其仍然含有约 5% 二噁烷)。

LC/MS [ 方法 3]:  $R_t = 0.97 \text{ min}; m/z = 552 (M+H)^+$

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 3.44-3.54 (m, 1H), 3.64-3.74 (m, 1H), 3.83 (dd, 1H), 3.96 (dd, 1H), 4.22-4.34 (m, 1H), 4.39-4.50 (m [AB], 2H), 4.54-4.67 (m, 1H), 6.93 (d, 1H), 7.61-7.69 (m, 3H), 7.74 (d, 2H), 7.78-7.90 (m, 2H), 8.01 (d, 1H), 8.50 (t, 1H), 8.79 (br. s, 3H).

[0200] 实施例 58A

*N*-{2-氨基-2-[3-(三氟甲基)苯基]乙基}-2-{3-(4-氯苯基)-5-氧代-4-[(2*S*)-3,3,3-三氟-2-羟基丙基]-4,5-二氢-1*H*-1,2,4-三唑-1-基}乙酰胺盐酸盐 (非对映异构体混合物)



与实施例 56A 类似地, 由 235 mg (0.36 mmol) 实施例 34 的化合物得到 220 mg (理论

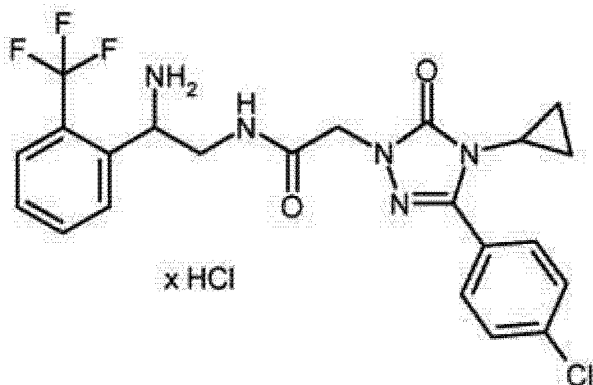
值的 99%) 标题化合物 (根据  $^1\text{H}$  NMR, 其仍然含有约 5% 二噁烷)。

LC/MS [ 方法 4]:  $R_t = 0.87$  min;  $m/z = 552$  (M+H) $^+$

$^1\text{H}$ -NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  [ppm] = 3.50-3.61 (m, 1H), 3.62-3.73 (m, 1H), 3.83 (dd, 1H), 3.97 (br. d, 1H), 4.22-4.35 (m, 1H), 4.36-4.49 (m, 2H), 4.54 (br. t, 1H), 6.93 (dd, 1H), 7.61-7.71 (m, 3H), 7.72-7.82 (m, 4H), 7.93 (s, 1H), 8.42 (br. t, 1H), 8.60 (br. s, 3H).

[0201] 实施例 59A

*N*-{2-氨基-2-[2-(三氟甲基)苯基]乙基}-2-[3-(4-氯苯基)-4-环丙基-5-氧代-4,5-二氢-1*H*-1,2,4-三唑-1-基]乙酰胺盐酸盐 (外消旋体)



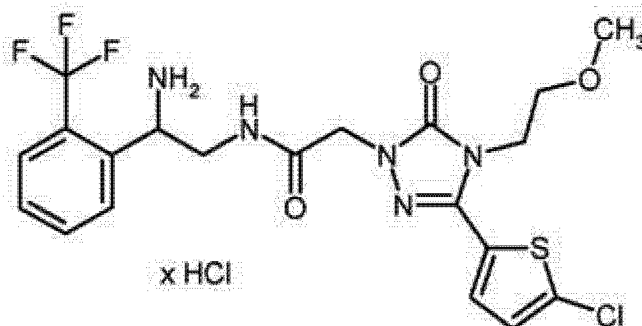
与实施例 56A 类似地, 由 44 mg (62 $\mu\text{mol}$ ) 实施例 65 的化合物得到 40 mg (理论值的 99%) 标题化合物 (根据  $^1\text{H}$  NMR, 其仍然含有约 22% 二噁烷)。

LC/MS [ 方法 4]:  $R_t = 0.72$  min;  $m/z = 480$  (M+H) $^+$

$^1\text{H}$ -NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  [ppm] = 0.51-0.62 (m, 2H), 0.86-0.95 (m, 2H), 3.18 (tt, 1H), 3.42-3.53 (m, 1H), 3.62-3.74 (m, 1H), 4.39 (s, 2H), 4.55-4.62 (m, 1H), 7.57-7.69 (m, 3H), 7.75-7.89 (m, 4H), 7.98 (d, 1H), 8.44 (t, 1H), 8.72 (br. s, 3H).

[0202] 实施例 60A

*N*-{2-氨基-2-[2-(三氟甲基)苯基]乙基}-2-[3-(5-氯-2-噻吩基)-4-(2-甲氧基乙基)-5-氧代-4,5-二氢-1*H*-1,2,4-三唑-1-基]乙酰胺盐酸盐 (外消旋体)



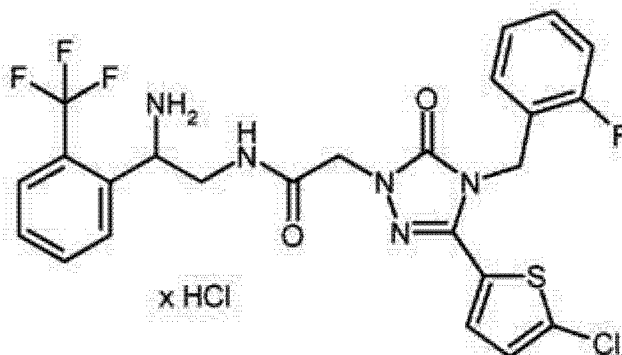
与实施例 56A 类似地, 由 44 mg (60 $\mu\text{mol}$ ) 实施例 66 的化合物得到 40 mg (理论值的 99%) 标题化合物 (根据  $^1\text{H}$  NMR, 其仍然含有约 20% 二噁烷)。

LC/MS [ 方法 4]:  $R_t = 0.72 \text{ min}; m/z = 504 (M+H)^+$

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  [ppm] = 3.21 (s, 3H), 3.44-3.52 (m, 1H), 3.52-3.59 (m, 2H), 3.64-3.74 (m, 1H), 3.98 (t, 2H), 4.43 (s, 2H), 4.56-4.62 (m, 1H), 7.28 (d, 1H), 7.57 (d, 1H), 7.62-7.69 (m, 1H), 7.81-7.88 (m, 2H), 8.00 (d, 1H), 8.50 (t, 1H), 8.76 (br. s, 3H).

[0203] 实施例 61A

*N*-{2-氨基-2-[2-(三氟甲基)苯基]乙基}-2-[3-(5-氯-2-噻吩基)-4-(2-氟苄基)-5-氧代-4,5-二氢-1*H*-1,2,4-三唑-1-基]乙酰胺盐酸盐 (外消旋体)



与实施例 56A 类似地,由 49 mg (60 $\mu\text{mol}$ ) 实施例 67 的化合物产生 47 mg (理论值的 99%) 标题化合物 (根据  $^1\text{H NMR}$ , 其仍然含有约 30% 二噁烷)。

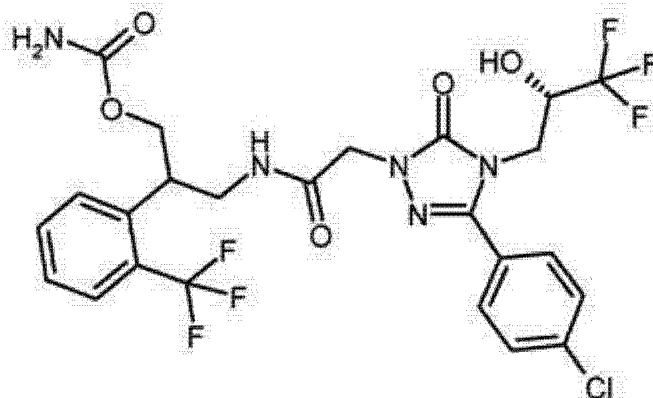
LC/MS [ 方法 4]:  $R_t = 0.83 \text{ min}; m/z = 554 (M+H)^+$

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  [ppm] = 3.44-3.54 (m, 1H), 3.64-3.76 (m, 1H), 4.50 (s, 2H), 4.55-4.64 (m, 1H), 5.15 (s, 2H), 7.07 (t, 1H), 7.12-7.28 (m, 4H), 7.37 (q, 1H), 7.66 (t, 1H), 7.80-7.89 (m, 2H), 8.00 (d, 1H), 8.55 (t, 1H), 8.75 (br. s, 3H).

[0204] 工作实施例:

实施例 1

氨基甲酸-3-[(3-(4-氯苯基)-5-氧代-4-[(2*S*)-3,3,3-三氟-2-羟基丙基]-4,5-二氢-1*H*-1,2,4-三唑-1-基]乙酰基)氨基]-2-[2-(三氟甲基)苯基]丙酯 (非对映异构体混合物)



将 366 mg (1.00 mmol) 实施例 8A 的化合物、299 mg (1.00 mmol) 实施例 13A 的化合物、288 mg (1.50 mmol) EDC、203 mg (1.50 mmol) HOBt 和 348 $\mu\text{l}$  (2.0 mmol) *N,N*-二异

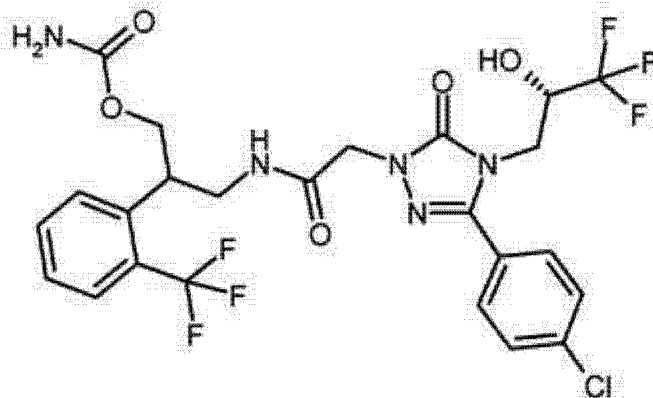
丙基乙胺在 25 ml DMF 中的混合物在室温下搅拌过夜。然后向该混合物加入 1 ml 1 M 盐酸,并通过制备型 HPLC [方法 8] 将所述混合物直接分离成它的组分。在旋转蒸发器上除去产物级分的溶剂,并在高真空下干燥残余物。这样得到 340 mg (理论值的 56%) 标题化合物,为非对映异构体混合物。

LC/MS [方法 4]:  $R_t = 1.04$  min; MS [ESIpos]:  $m/z = 610$  (M+H)<sup>+</sup>

[0205] 通过在手性相上的制备型 HPLC [方法 10a],可将 2 种非对映异构体分离,参见实施例 2 和实施例 3。

[0206] 实施例 2

氨基甲酸-3-[(3-(4-氯苯基)-5-氧代-4-[(2S)-3,3,3-三氟-2-羟基丙基]-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]乙酰基)氨基]-2-[2-(三氟甲基)苯基]丙酯 (非对映异构体 1)



根据方法 10a,色谱分离 340 mg 实施例 1 的化合物,首先洗脱的非对映异构体。如此得到的物质 (170 mg) 再次用制备型 HPLC [方法 8] 精细纯化。这样得到 160 mg 纯标题化合物。

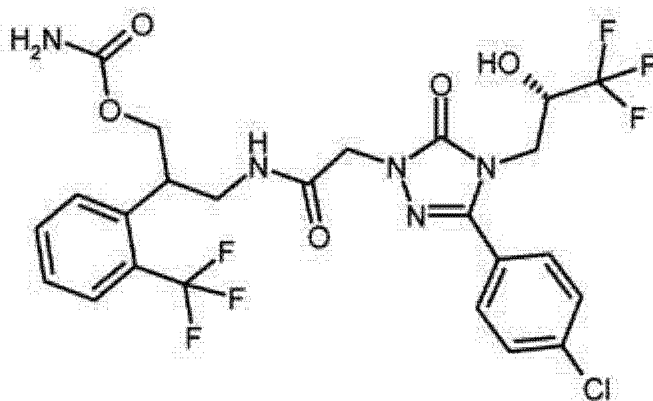
[0207] 手性分析型 HPLC [方法 11]:  $R_t = 2.30$  min。

LC/MS [方法 4]:  $R_t = 1.04$  min; MS [ESIpos]:  $m/z = 610$  (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 约 3.26-3.35 (m, 1H, 被水信号部分地遮蔽), 3.43-3.54 (m, 1H), 3.54-3.64 (m, 1H), 3.82 (dd, 1H), 3.95 (dd, 1H), 4.10 (dd, 1H), 4.21-4.33 (m, 2H), 4.35 (s, 2H), 6.32-6.53 (br. s, 2H), 6.92 (d, 1H), 7.45 (t, 1H), 7.57-7.80 (m, 7H), 8.17 (t, 2H)。

[0208] 实施例 3

氨基甲酸-3-[(3-(4-氯苯基)-5-氧代-4-[(2S)-3,3,3-三氟-2-羟基丙基]-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]乙酰基)氨基]-2-[2-(三氟甲基)苯基]丙酯 (非对映异构体 2)



根据方法 10a, 色谱分离 340 mg 实施例 1 的化合物, 后洗脱的非对映异构体。如此得到的物质 (185 mg) 再次用制备型 HPLC [方法 8] 精细纯化。这样得到 160 mg 纯标题化合物。

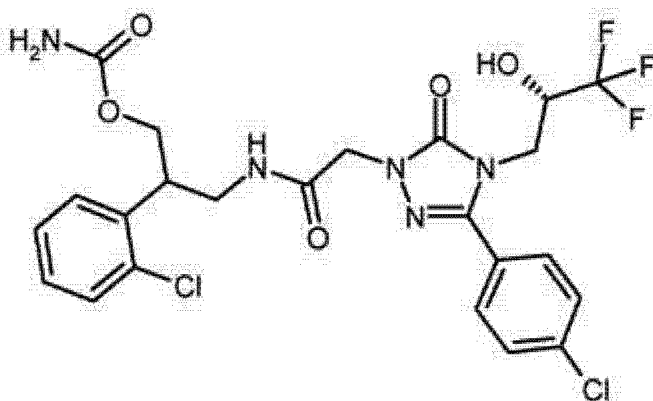
[0209] 手性分析型 HPLC [方法 11]:  $R_t = 2.98 \text{ min}$ 。

LC/MS [方法 2]:  $R_t = 2.16 \text{ min}$ ; MS [ESIpos]:  $m/z = 610 (M+H)^+$

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  [ppm] = 约 3.29-3.35 (m, 1H, 被水信号部分地遮蔽), 3.44-3.62 (m, 2H), 3.82 (dd, 1H), 3.95 (dd, 1H), 4.10 (dd, 1H), 4.24 (dd, 1H), 4.23-4.36 (m, 1H), 4.29-4.42 (m [AB], 2H), 6.33-6.53 (br. s, 2H), 6.93 (d, 1H), 7.45 (t, 1H), 7.60-7.78 (m, 7H), 8.19 (t, 1H)。

[0210] 实施例 4

氨基甲酸-2-(2-氯苯基)-3-[(3-(4-氯苯基)-5-氧代-4-[(2S)-3,3,3-三氟-2-羟基丙基]-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)乙酰基)氨基]丙酯 (非对映异构体混合物)



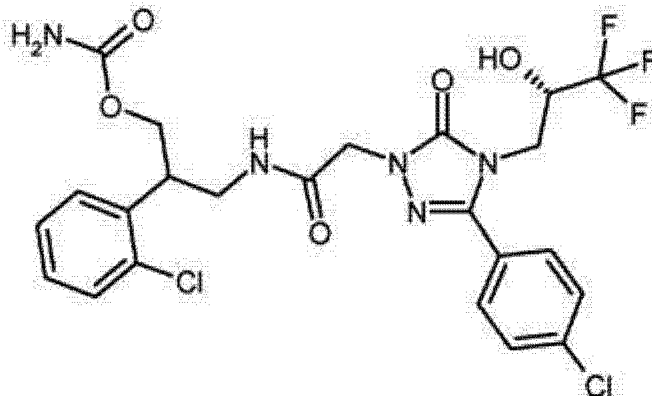
在室温下, 将 185 mg (0.51 mmol) 实施例 8A 的化合物、146 mg (0.76 mmol) EDC 和 108 mg (0.76 mmol) HOBt 在 5 ml DMF 中搅拌 20 min。然后将得到的溶液逐滴加入 116 mg (0.51 mmol) 实施例 15A 的化合物在 15 ml 乙腈中的溶液中。在室温下 30 min 以后, 在旋转蒸发器上除去乙腈。将 1 ml 1 M 盐酸加入剩余的溶液中, 并通过制备型 HPLC [方法 8], 将所述混合物直接分离成它的组分。在旋转蒸发器上除去产物级分的溶剂, 并在高真空下干燥残余物。这样得到 150 mg (理论值的 49%) 标题化合物, 为非对映异构体混合物。

LC/MS [方法 4]:  $R_t = 0.99 \text{ min}$ ; MS [ESIpos]:  $m/z = 576 (M+H)^+$

[0211] 通过在手性相上的制备型 HPLC [方法 5b], 可分离 2 种非对映异构体, 参见实施例 5 和实施例 6。

[0212] 实施例 5

氨基甲酸-2-(2-氯苯基)-3-[(3-(4-氯苯基)-5-氧代-4-[(2S)-3,3,3-三氟-2-羟基丙基]-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)乙酰基)氨基]丙酯 (非对映异构体 1)



根据方法 5b, 色谱分离 150 mg 实施例 4 的化合物, 首先洗脱的非对映异构体。如此得到的物质 (58 mg) 再次用制备型 HPLC [方法 8] 精细纯化。这样得到 46 mg 纯标题化合物。

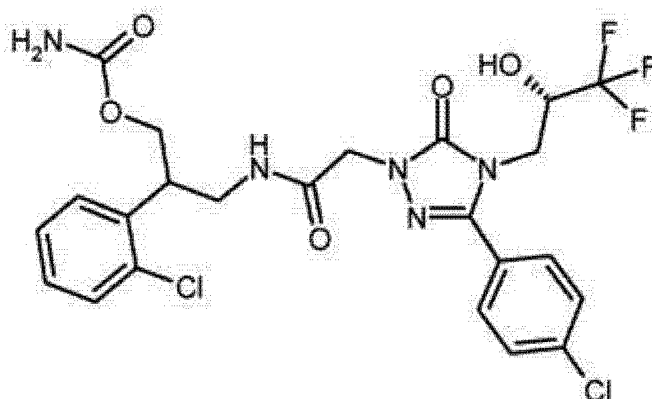
[0213] 手性分析型 HPLC [方法 6b]:  $R_t = 2.51$  min。

LC/MS [方法 4]:  $R_t = 0.99$  min; MS [ESIpos]:  $m/z = 576$  (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 3.33-3.39 (m, 1H), 3.49 (dt, 1H), 3.66 (quin, 1H), 3.82 (dd, 1H), 3.96 (dd, 1H), 4.12-4.22 (m, 2H), 4.25-4.34 (m, 1H), 4.32-4.42 (m, 2H), 6.30-6.62 (br. s, 2H), 6.93 (d, 1H), 7.26 (td, 1H), 7.31 (td, 1H), 7.40-7.46 (m, 2H), 7.63 (d, 2H), 7.75 (d, 2H), 8.18 (t, 1H)。

[0214] 实施例 6

氨基甲酸-2-(2-氯苯基)-3-[(3-(4-氯苯基)-5-氧代-4-[(2S)-3,3,3-三氟-2-羟基丙基]-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)乙酰基)氨基]丙酯 (非对映异构体 2)



根据方法 5b, 色谱分离 150 mg 实施例 4 的化合物, 后洗脱的非对映异构体。如此得到的物质 (63 mg) 再次用制备型 HPLC [方法 8] 精细纯化。这样得到 59 mg 纯标题化合物。

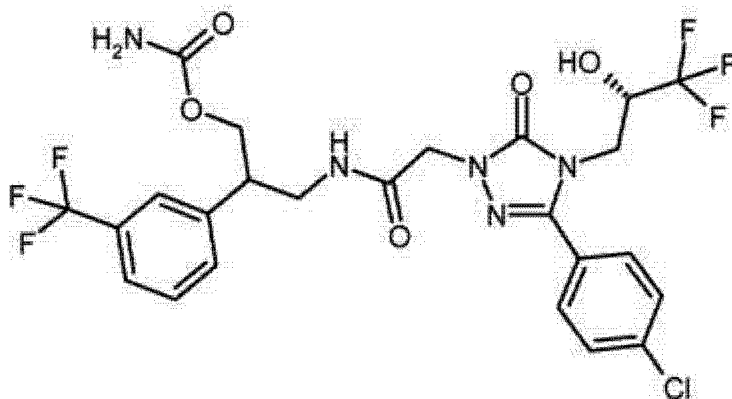
[0215] 手性分析型 HPLC [方法 6b]:  $R_t = 2.92$  min。

LC/MS [方法 4]:  $R_t = 1.00$  min; MS [ESIpos]:  $m/z = 576$  (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 3.32-3.40 (m, 1H), 3.47 (dt, 1H), 3.65 (quin, 1H), 3.82 (dd, 1H), 3.96 (dd, 1H), 4.12-4.22 (m, 2H), 4.24-4.35 (m, 1H), 4.31-4.43 (m [AB], 2H), 6.25-6.65 (br. s, 2H), 6.93 (d, 1H), 7.26 (dt, 1H), 7.31 (dt, 1H), 7.39-7.46 (m, 2H), 7.63 (d, 2H), 7.76 (d, 2H), 8.20 (t, 1H).

[0216] 实施例 7

氨基甲酸-3-[(3-(4-氯苯基)-5-氧代-4-[(2S)-3,3,3-三氟-2-羟基丙基]-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基}乙酰基)氨基]-2-[3-(三氟甲基)苯基]丙酯 (非对映异构体混合物)



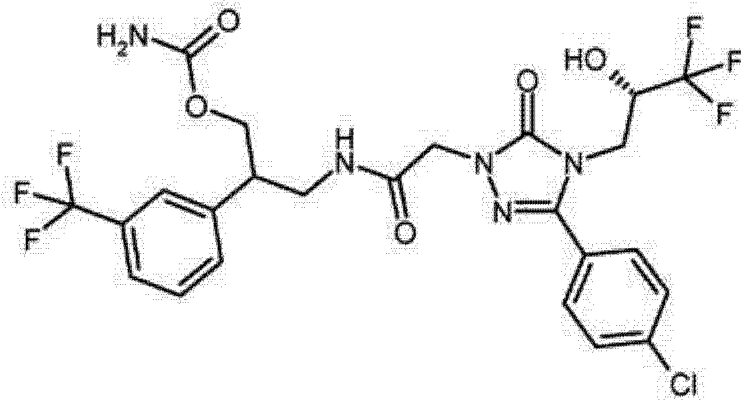
将 236 mg (0.64 mmol) 实施例 8A 的化合物、385 mg (0.77 mmol) 实施例 18A 的化合物、148 mg (0.77 mmol) EDC、110 mg (0.77 mmol) HOBt 和 225  $\mu$ l (1.29 mmol) *N,N*-二异丙基乙胺在 10 ml DMF 中的混合物在室温下搅拌过夜。然后将 2 ml 1 M 盐酸加入混合物中,并通过制备型 HPLC [方法 8],将所述混合物直接分离成它的组分。然后通过另一次制备型 HPLC [方法 9],再次纯化得到的产物。在旋转蒸发器上除去产物级分的溶剂,并在高真空下干燥残余物。这样得到 140 mg (理论值的 35%) 标题化合物,为非对映异构体混合物。

LC/MS [方法 4]:  $R_t = 1.04$  min; MS [ESIpos]:  $m/z = 610$  (M+H)<sup>+</sup>

[0217] 通过在手性相上的制备型 HPLC [方法 5a],可分离 2 种非对映异构体,参见实施例 8 和实施例 9。

[0218] 实施例 8

氨基甲酸-3-[(3-(4-氯苯基)-5-氧代-4-[(2S)-3,3,3-三氟-2-羟基丙基]-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基}乙酰基)氨基]-2-[3-(三氟甲基)苯基]丙酯 (非对映异构体 1)



根据方法 5a, 色谱分离 140 mg 实施例 7 的化合物, 首先洗脱的非对映异构体。如此得到的物质 (82 mg) 再次用制备型 HPLC [方法 8] 精细纯化。这样得到 69 mg 纯标题化合物。

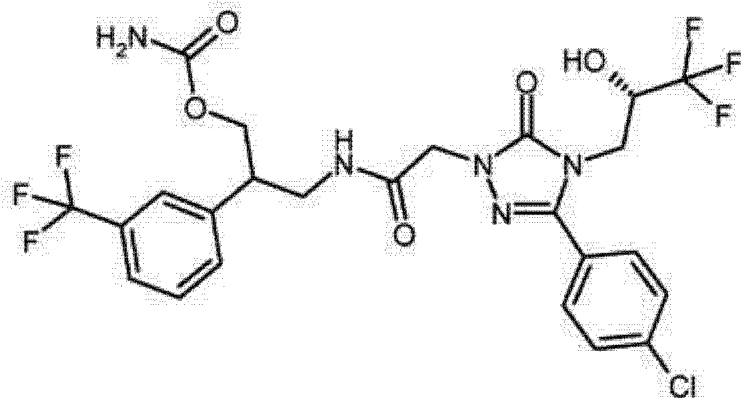
[0219] 手性分析型 HPLC [方法 6a]:  $R_t = 3.54$  min。

LC/MS [方法 4]:  $R_t = 1.04$  min; MS [ESIpos]:  $m/z = 610$  (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 3.20-3.29 (m, 1H), 3.33-3.42 (m, 1H), 3.42-3.52 (m, 1H), 3.82 (dd, 1H), 3.95 (dd, 1H), 4.17 (d, 2H), 4.23-4.41 (m, 3H), 6.25-6.70 (br. s, 2H), 6.92 (d, 1H), 7.50-7.66 (m, 6H), 7.71-7.77 (m, 2H), 8.16 (t, 1H)。

[0220] 实施例 9

氨基甲酸-3-[(3-(4-氯苯基)-5-氧代-4-[(2S)-3,3,3-三氟-2-羟基丙基]-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)乙酰基)氨基]-2-[3-(三氟甲基)苯基]丙酯 (非对映异构体 2)



根据方法 5a, 色谱分离 140 mg 实施例 7 的化合物, 后洗脱的非对映异构体。如此得到的产物 (83 mg) 再次用制备型 HPLC [方法 8] 精细纯化。这样得到 67 mg 纯标题化合物。

[0221] 手性分析型 HPLC [方法 6a]:  $R_t = 4.29$  min。

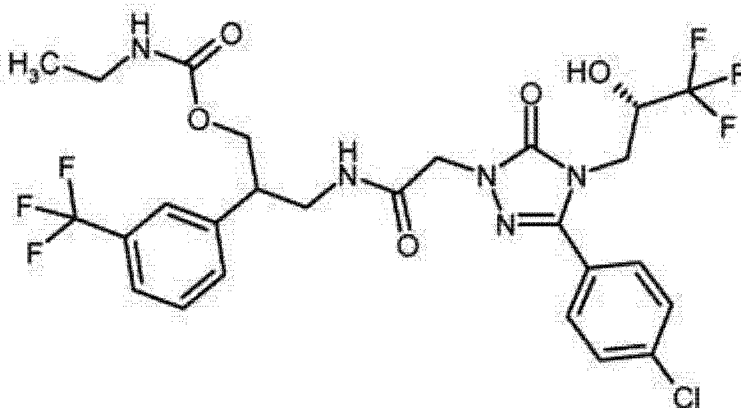
LC/MS [方法 4]:  $R_t = 1.04$  min; MS [ESIpos]:  $m/z = 610$  (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 3.19-3.29 (m, 1H), 3.35-3.50 (m, 2H), 3.82 (dd, 1H), 3.95 (dd, 1H), 4.18 (br. d, 2H), 4.23-4.42 (m, 3H), 6.30-6.65 (br. s, 2H), 6.92 (d, 1H), 7.50-7.67 (m, 6H), 7.71-7.78 (m, 2H), 8.17 (t, 1H)。



## [0222] 实施例 10

乙基氨基甲酸-3-[(3-(4-氯苯基)-5-氧代-4-[(2S)-3,3,3-三氟-2-羟基丙基]-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)乙酰基)氨基]-2-[3-(三氟甲基)苯基]丙酯(非对映异构体混合物)



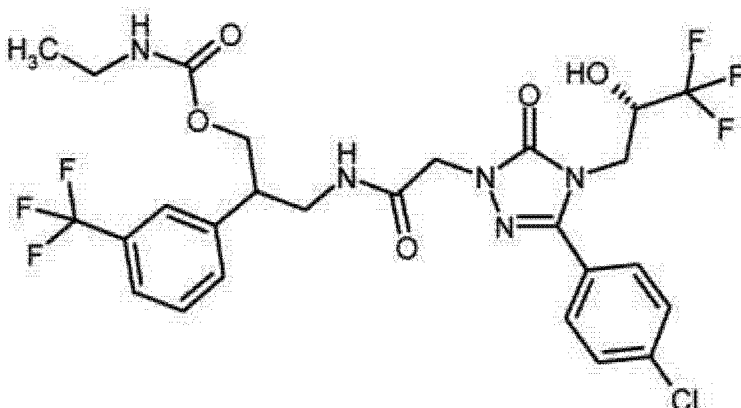
在室温下,将 95 mg (0.26 mmol) 实施例 8A 的化合物、75 mg (0.39 mmol) EDC 和 56 mg (0.39 mmol) HOBt 在 2.5 ml DMF 中搅拌 5 min。然后将得到的溶液逐滴加入 102 mg (0.26 mmol) 实施例 20A 的化合物在 7.5 ml 乙腈中的溶液中。在室温下 30 min 以后,在旋转蒸发器上除去乙腈。将 1 ml 1 M 盐酸加入剩余的溶液中,并通过制备型 HPLC [方法 8],将所述混合物直接分离成它的组分。在旋转蒸发器上除去产物级分的溶剂,并在高真空下干燥残余物。这样得到 123 mg (理论值的 73%) 标题化合物,为非对映异构体混合物。

LC/MS [方法 4]:  $R_t = 1.13$  min; MS [ESIpos]:  $m/z = 638$  (M+H)<sup>+</sup>

[0223] 通过在手性相上的制备型 HPLC [方法 10b],可分离 2 种非对映异构体,参见实施例 11 和实施例 12。

## [0224] 实施例 11

乙基氨基甲酸-3-[(3-(4-氯苯基)-5-氧代-4-[(2S)-3,3,3-三氟-2-羟基丙基]-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)乙酰基)氨基]-2-[3-(三氟甲基)苯基]丙酯(非对映异构体 1)



根据方法 10b,色谱分离 120 mg 实施例 10 的化合物,首先洗脱的非对映异构体。对如此得到的物质 (62 mg) 再次用制备型 HPLC [方法 8] 精细纯化。这样得到 50 mg 纯标题化合物。

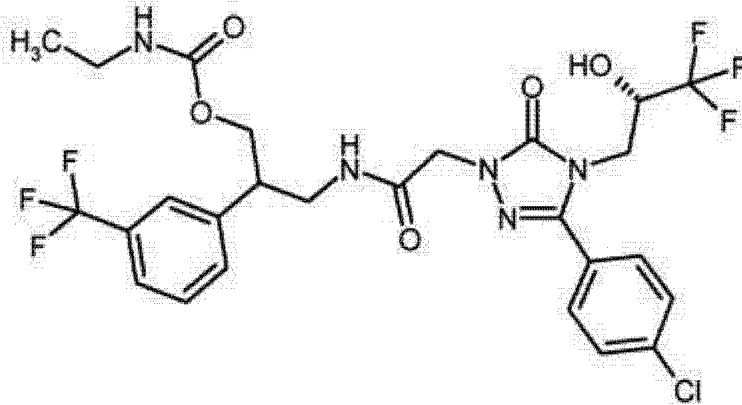
[0225] 手性分析型 HPLC [方法 11]:  $R_t = 1.77$  min。

LC/MS [ 方法 3]:  $R_t = 1.31 \text{ min}$ ; MS [ESIpos]:  $m/z = 638 (M+H)^+$

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  [ppm] = 0.95 (t, 3H), 2.94 (quin, 2H), 3.19-3.29 (m, 1H), 3.34-3.52 (m, 2H), 3.82 (dd, 1H), 3.95 (dd, 1H), 4.14-4.42 (m, 5H), 6.92 (d, 1H), 7.07 (t, 1H), 7.50-7.67 (m, 6H), 7.74 (d, 2H), 8.17 (t, 1H).

[0226] 实施例 12

乙基氨基甲酸-3-[(3-(4-氯苯基)-5-氧代-4-[(2S)-3,3,3-三氟-2-羟基丙基]-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)乙酰基)氨基]-2-[3-(三氟甲基)苯基]丙酯 (非对映异构体 2)



根据方法 10b, 色谱分离 120 mg 实施例 10 的化合物, 后洗脱的非对映异构体。对如此得到的物质 (约 60 mg) 再次用制备型 HPLC [方法 8] 精细纯化。这样得到 52 mg 纯标题化合物。

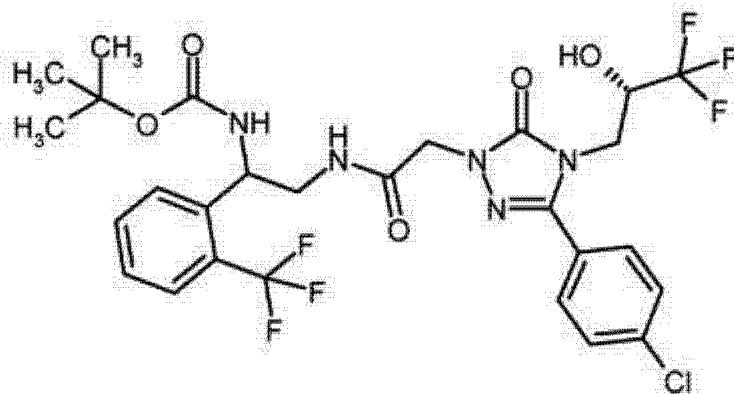
[0227] 手性分析型 HPLC [方法 11]:  $R_t = 2.28 \text{ min}$ 。

LC/MS [ 方法 3]:  $R_t = 1.31 \text{ min}$ ; MS [ESIpos]:  $m/z = 638 (M+H)^+$

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ; 主旋转异构体的信号):  $\delta$  [ppm] = 0.95 (t, 3H), 2.89-2.99 (m, 2H), 3.19-3.29 (m, 1H), 3.35-3.53 (m, 2H), 3.83 (dd, 1H), 3.95 (dd, 1H), 4.15-4.42 (m, 5H), 6.92 (d, 1H), 7.07 (t, 1H), 7.49-7.67 (m, 6H), 7.75 (d, 2H), 8.18 (t, 1H).

[0228] 实施例 13

{2-[(3-(4-氯苯基)-5-氧代-4-[(2S)-3,3,3-三氟-2-羟基丙基]-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)乙酰基)氨基]-1-[2-(三氟甲基)苯基]乙基}氨基甲酸叔丁酯 (非对映异构体混合物)



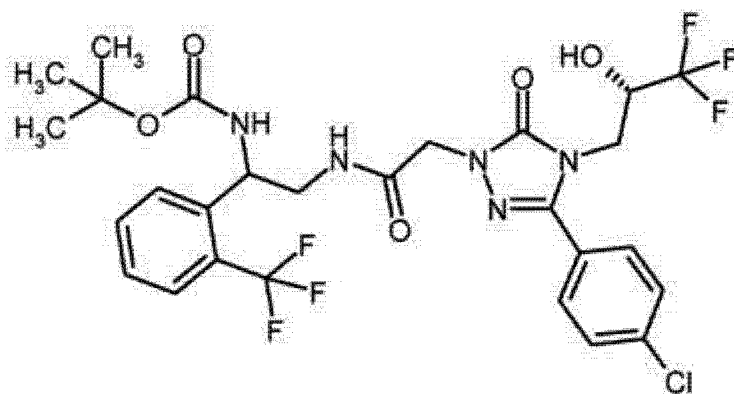
在室温下,将 295 mg (0.81 mmol) 实施例 8A 的化合物、270 mg (0.89 mmol) {2-氨基-1-[2-(三氟甲基)苯基]乙基}氨基甲酸叔丁酯、216 mg (1.13 mmol) EDC 和 153 mg (1.13 mmol) HOBt 在 7 ml DMF 中的混合物搅拌 1 h。将 1 ml 1 M 盐酸加入该混合物中,并通过制备型 HPLC [方法 8],将所述混合物直接分离成它的组分。在旋转蒸发器上除去产物级分的溶剂,并在高真空下干燥残余物。这样得到 494 mg (理论值的 94%) 标题化合物,为非对映异构体混合物。

LC/MS [方法 4]:  $R_t = 1.22$  min; MS [ESIpos]:  $m/z = 652$  (M+H)<sup>+</sup>.

[0229] 通过在手性相上的制备型 HPLC [方法 13a],可分离 2 种非对映异构体,参见实施例 14 和实施例 15。

[0230] 实施例 14

{2-[(3-(4-氯苯基)-5-氧代-4-[(2S)-3,3,3-三氟-2-羟基丙基]-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)乙酰基)氨基]-1-[2-(三氟甲基)苯基]乙基}氨基甲酸叔丁酯 (非对映异构体 1)



根据方法 13a,色谱分离 490 mg 实施例 13 的化合物,首先洗脱的非对映异构体 (145 mg)。

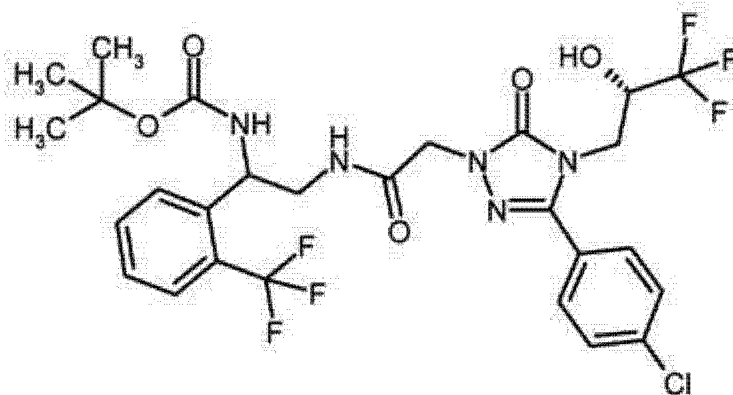
[0231] 手性分析型 HPLC [方法 14]:  $R_t = 5.25$  min。

LC/MS [方法 4]:  $R_t = 1.22$  min; MS [ESIpos]:  $m/z = 652$  (M+H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>; 主旋转变构体的信号):  $\delta$  [ppm] = 1.33 (s, 9H), 3.21-3.41 (m, 2H), 3.83 (dd, 1H), 3.97 (dd, 1H), 4.22-4.33 (m, 1H), 4.35-4.48 (m, 2H), 4.96-5.08 (m, 1H), 6.92 (d, 1H), 7.42-7.53 (m, 2H), 7.60-7.70 (m, 4H), 7.71-7.80 (m, 3H), 8.26 (br. t, 1H).

## [0232] 实施例 15

2-[(3-(4-氯苯基)-5-氧代-4-[(2S)-3,3,3-三氟-2-羟基丙基]-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)乙酰基)氨基]-1-[2-(三氟甲基)苯基]乙基}氨基甲酸叔丁酯 (非对映异构体 2)



根据方法 13a, 色谱分离 490 mg 实施例 13 的化合物, 后洗脱的非对映异构体 (117 mg)。

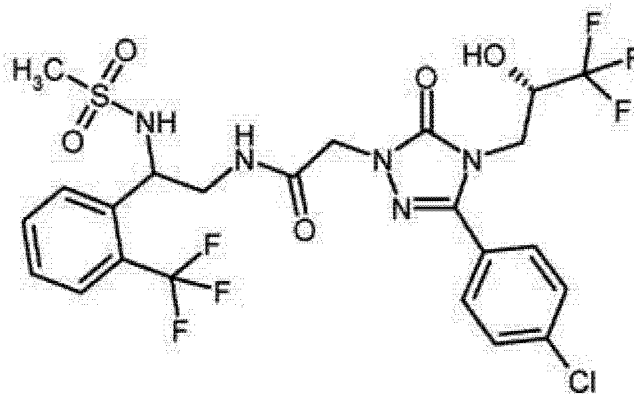
[0233] 手性分析型 HPLC [方法 14]:  $R_t = 5.94$  min。

LC/MS [方法 4]:  $R_t = 1.22$  min; MS [ESIpos]:  $m/z = 652$  (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, 主旋转异构体的信号):  $\delta$  [ppm] = 1.33 (br. s, 9H), 3.20-3.41 (m, 2H), 3.84 (dd, 1H), 3.96 (dd, 1H), 4.23-4.34 (m, 1H), 4.41 (br. s, 2H), 4.97-5.07 (m, 1H), 6.93 (d, 1H), 7.43-7.52 (m, 2H), 7.61-7.70 (m, 4H), 7.71-7.79 (m, 3H), 8.21-8.30 (m, 1H).

## [0234] 实施例 16

2-{3-(4-氯苯基)-5-氧代-4-[(2S)-3,3,3-三氟-2-羟基丙基]-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基}-N-{2-[(甲磺酰基)氨基]-2-[2-(三氟甲基)苯基]乙基}乙酰胺 (非对映异构体 1)



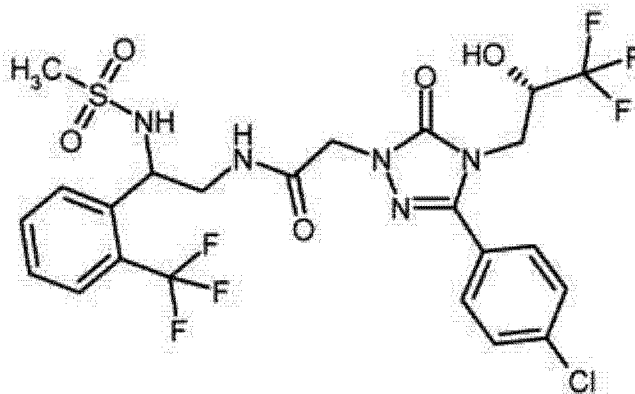
在室温下, 将 13 $\mu$ l 甲磺酰氯加入 90 mg (0.15 mmol) 实施例 56A 的化合物在 1.5 ml 吡啶中的溶液中。将所述混合物在室温下搅拌 1 h, 并随后再次加入 12 $\mu$ l 甲磺酰氯 (共 0.32 mmol, 2.1 当量)。1 h 以后, 在旋转蒸发器上除去挥发性组分。将残余物溶解在少量 DMSO 中, 并通过制备型 HPLC [方法 8] 纯化。这样得到 59 mg (理论值的 61%) 标题化合物。

LC/MS [ 方法 4]:  $R_t = 1.06$  min; MS [ESIpos]:  $m/z = 630$  (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 2.70 (s, 3H), 3.31-3.46 (m, 2H), 3.84 (dd, 1H), 3.98 (dd, 1H), 4.22-4.35 (m, 1H), 4.37-4.50 (m [AB], 2H), 4.75-4.84 (m, 1H), 6.93 (d, 1H), 7.51 (t, 1H), 7.60-7.66 (m, 2H), 7.68-7.79 (m, 4H), 7.87 (d, 1H), 7.98 (d, 1H), 8.29 (t, 1H).

[0235] 实施例 17

2-{{3-(4-氯苯基)-5-氧代-4-[(2S)-3,3,3-三氟-2-羟基丙基]-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基} -N-{2-[(甲磺酰基)氨基]-2-[2-(三氟甲基)苯基]乙基}乙酰胺 (非对映异构体 2)



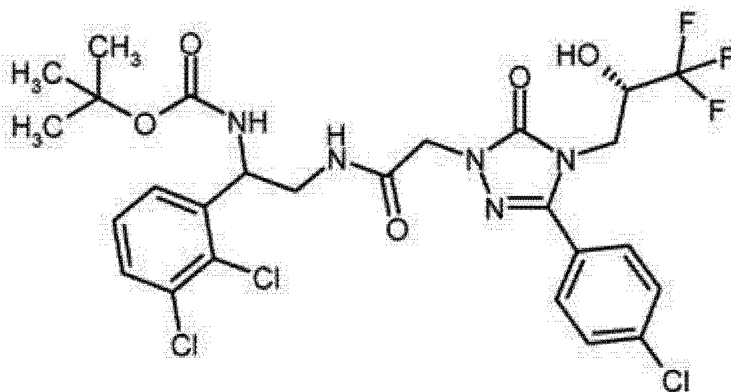
与实施例 16 类似地,用甲磺酰氯处理 67 mg (0.114 mmol) 实施例 57A 的化合物,得到 40 mg (理论值的 56%) 标题化合物。

LC/MS [ 方法 4]:  $R_t = 1.06$  min; MS [ESIpos]:  $m/z = 630$  (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 2.70 (s, 3H), 3.27-3.37 (m, 1H), 3.37-3.47 (m, 1H), 3.84 (dd, 1H), 3.97 (dd, 1H), 4.23-4.35 (m, 1H), 4.44 (s, 2H), 4.76-4.85 (m, 1H), 6.92 (d, 1H), 7.51 (t, 1H), 7.64 (d, 2H), 7.68-7.78 (m, 4H), 7.86 (d, 1H), 7.98 (d, 1H), 8.28 (t, 1H).

[0236] 实施例 18

{2-[(3-(4-氯苯基)-5-氧代-4-[(2S)-3,3,3-三氟-2-羟基丙基]-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)乙酰胺基]-1-(2,3-二氯苯基)乙基}氨基甲酸叔丁酯 (非对映异构体混合物)



与实施例 13 类似地,使 185 mg (0.51 mmol) 实施例 8A 的化合物和 170 mg (0.56

mmol) 实施例 24A 的化合物反应。这样得到 300 mg (理论值的 88%) 标题化合物, 为非对映异构体混合物。

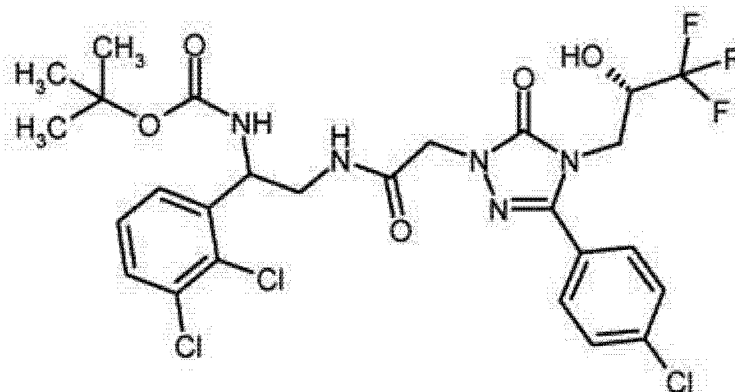
LC/MS [方法 4]:  $R_t = 1.24$  min; MS [ESIpos]:  $m/z = 652$  (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 1.34 (s, 9H), 3.27-3.42 (m, 2H), 3.83 (dd, 1H), 3.97 (2 dd, zus. 1H), 4.23-4.48 (m, 3H), 5.03-5.14 (m, 1H), 6.92 (2 d, zus. 1H), 7.36 (t, 1H), 7.41-7.47 (m, 1H), 7.50-7.58 (m, 2H), 7.63 (d, 2H), 7.75 (d, 2H), 8.22 (2 t, zus. 1H).

[0237] 通过在手性相上的制备型 HPLC [方法 15a], 可分离 2 种非对映异构体, 参见实施例 19 和实施例 20。

[0238] 实施例 19

{2-[(3-(4-氯苯基)-5-氧代-4-[(2S)-3,3,3-三氟-2-羟基丙基]-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)乙酰基)氨基]-1-(2,3-二氯苯基)乙基}氨基甲酸叔丁酯 (非对映异构体 1)



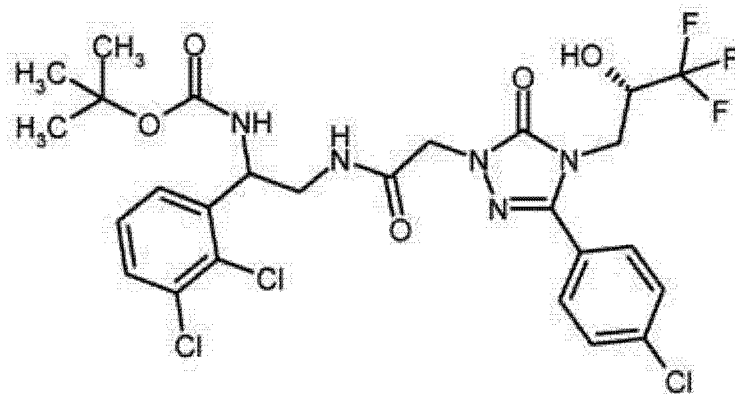
根据方法 15a, 色谱分离 300 mg 实施例 18 的化合物, 首先洗脱的非对映异构体 (150 mg)。

[0239] 手性分析型 HPLC [方法 16]:  $R_t = 2.15$  min。

LC/MS [方法 3]:  $R_t = 1.43$  min; MS [ESI<sub>neg</sub>]:  $m/z = 650$  (M-H)<sup>-</sup>

[0240] 实施例 20

{2-[(3-(4-氯苯基)-5-氧代-4-[(2S)-3,3,3-三氟-2-羟基丙基]-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)乙酰基)氨基]-1-(2,3-二氯苯基)乙基}氨基甲酸叔丁酯 (非对映异构体 2)



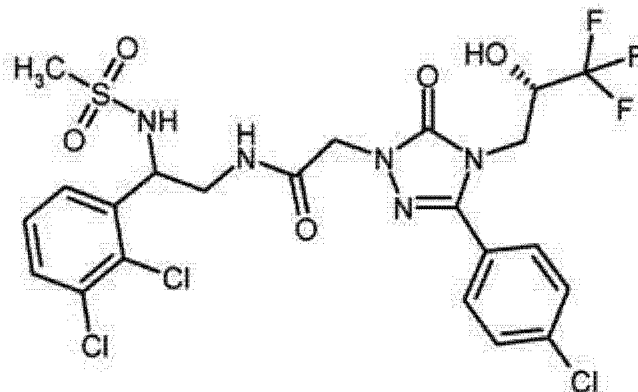
根据方法 15a, 色谱分离 300 mg 实施例 18 的化合物, 后洗脱的非对映异构体 (150 mg)。

[0241] 手性分析型 HPLC [方法 16]:  $R_t = 5.33$  min。

LC/MS [方法 3]:  $R_t = 1.43$  min; MS [ESI<sub>neg</sub>]:  $m/z = 650$  (M-H)。

[0242] 实施例 21

2-{3-(4-氯苯基)-5-氧代-4-[(2S)-3,3,3-三氟-2-羟基丙基]-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基}-N-{2-(2,3-二氯苯基)-2-[(甲磺酰基)氨基]乙基}乙酰胺 (非对映异构体 1)



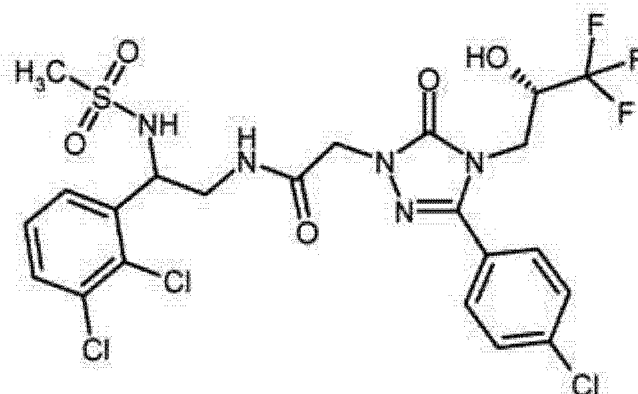
与实施例 16 类似地, 通过用甲磺酰氯处理 77 mg (0.131 mmol) 实施例 54A 的化合物, 得到 55 mg (理论值的 67%) 标题化合物。

LC/MS [方法 4]:  $R_t = 1.08$  min; MS [ESI<sub>pos</sub>]:  $m/z = 630$  (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 2.83 (s, 3H), 3.31-3.43 (m, 2H), 3.84 (dd, 1H), 3.98 (dd, 1H), 4.23-4.35 (m, 1H), 4.36-4.49 (m [AB], 2H), 4.94-5.02 (m, 1H), 6.93 (d, 1H), 7.42 (t, 1H), 7.56-7.67 (m, 4H), 7.73-7.80 (m, 2H), 7.98 (d, 1H), 8.30 (t, 1H)。

[0243] 实施例 22

2-{3-(4-氯苯基)-5-氧代-4-[(2S)-3,3,3-三氟-2-羟基丙基]-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基}-N-{2-(2,3-二氯苯基)-2-[(甲磺酰基)氨基]乙基}乙酰胺 (非对映异构体 2)



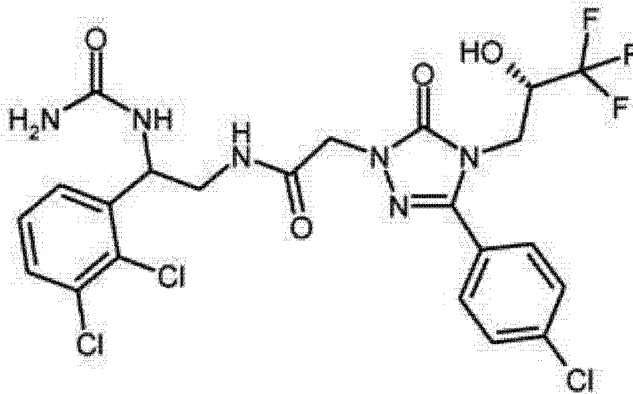
与实施例 16 类似地, 通过用甲磺酰氯处理 76 mg (0.13 mmol) 实施例 55A 的化合物, 得到 59 mg (理论值的 73%) 标题化合物。

LC/MS [ 方法 4]:  $R_t = 1.08$  min; MS [ESIpos]:  $m/z = 630$  (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 2.83 (s, 3H), 3.34-3.44 (m, 2H), 3.84 (dd, 1H), 3.97 (dd, 1H), 4.29 (d, 1H), 4.43 (s, 2H), 4.94-5.02 (m, 1H), 6.93 (d, 1H), 7.42 (t, 1H), 7.57-7.62 (m, 2H), 7.62-7.67 (m, 2H), 7.72-7.78 (m, 2H), 7.99 (d, 1H), 8.28 (t, 1H).

[0244] 实施例 23

*N*-[2-(氨基甲酰基氨基)-2-(2,3-二氯苯基)乙基]-2-{3-(4-氯苯基)-5-氧代-4-[(2*S*)-3,3,3-三氟-2-羟基丙基]-4,5-二氢-1*H*-1,2,4-三唑-1-基}乙酰胺 (非对映异构体 1)



将 12 mg 氰酸钾 (153 $\mu$ mol) 加入 30 mg (51 $\mu$ mol) 实施例 54A 的化合物、1 ml 水和 1 ml 甲醇的混合物中,并将所述混合物在 40 $^{\circ}$ C 搅拌 1.5 h。加入另外 6 mg (75 $\mu$ mol) 氰酸钾,并继续在室温下搅拌所述反应混合物过夜。加入几 ml DMSO,并通过制备型 HPLC [方法 8] 分离整个溶液。在旋转蒸发器上除去产物级分的溶剂,并在高真空下干燥残余物。这样得到 17 mg (理论值的 56%) 标题化合物。

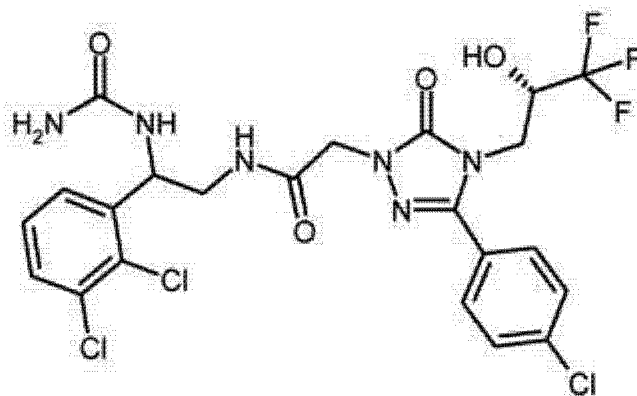
LC/MS [ 方法 4]:  $R_t = 0.98$  min; MS [ESIpos]:  $m/z = 595$  (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 3.28-3.38 (m, 2H), 3.83 (dd, 1H), 3.96 (dd, 1H), 4.24-4.35 (m, 1H), 4.34-4.46 (m [AB], 2H), 5.14 (q, 1H), 5.64 (s, 2H), 6.69 (d, 1H), 6.94 (d, 1H), 7.33-7.40 (m, 2H), 7.50-7.57 (m, 1H), 7.64 (d, 2H), 7.76 (d, 2H), 8.29 (t, 1H).

[0245] 实施例 24

*N*-[2-(氨基甲酰基氨基)-2-(2,3-二氯苯基)乙基]-2-{3-(4-氯苯基)-5-氧代-4-[(2*S*)-3,3,3-三氟-2-羟基丙基]-4,5-二氢-1*H*-1,2,4-三唑-1-基}乙酰胺 (非对映异构体 2)





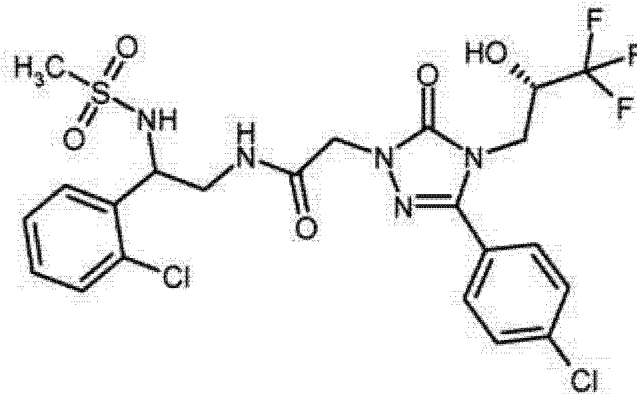
与实施例 23 类似地,由 30 mg (51 $\mu$ mol) 实施例 55A 的化合物和氰酸钾得到 19 mg (理论值的 63%) 标题化合物。

LC/MS [方法 4]:  $R_t = 0.99$  min; MS [ESIpos]:  $m/z = 595$  (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  [ppm] = 3.27-3.42 (m, 2H), 3.83 (dd, 1H), 3.96 (dd, 1H), 4.24-4.35 (m, 1H), 4.34-4.46 (m [AB], 2H), 5.10-5.18 (m, 1H), 5.63 (s, 2H), 6.69 (d, 1H), 6.92 (d, 1H), 7.32-7.41 (m, 2H), 7.54 (dd, 1H), 7.64 (d, 2H), 7.76 (d, 2H), 8.28 (t, 1H).

#### [0246] 实施例 25

*N*-{2-(2-氯苯基)-2-[(甲磺酰基)氨基]乙基}-2-[3-(4-氯苯基)-5-氧代-4-[(2*S*)-3,3,3-三氟-2-羟基丙基]-4,5-二氢-1*H*-1,2,4-三唑-1-基]乙酰胺 (非对映异构体混合物)



在室温下,将 249 mg (0.68 mmol) 实施例 8A 的化合物、186 mg (0.75 mmol) 实施例 27A 的化合物、195 mg (1.02 mmol) EDC 和 138 mg (1.02 mmol) HOBt 在 6.5 ml DMF 中的混合物搅拌 2 h。然后通过制备型 HPLC [方法 8],将所述混合物直接分离成它的组分。在旋转蒸发器上除去产物级分的溶剂,并在高真空下干燥残余物。这样得到 356 mg (理论值的 83%) 标题化合物,为非对映异构体混合物。

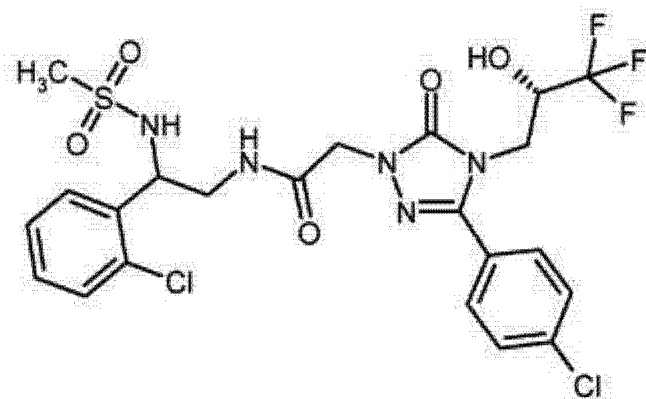
LC/MS [方法 4]:  $R_t = 1.01$  min; MS [ESIpos]:  $m/z = 596$  (M+H)<sup>+</sup>

[0247] 通过在手性相上的制备型 HPLC [方法 17a],可分离 2 种非对映异构体,参见实施例 26 和实施例 27。

#### [0248] 实施例 26

*N*-{2-(2-氯苯基)-2-[(甲磺酰基)氨基]乙基}-2-[3-(4-氯苯基)-5-氧

代-4-[(2*S*)-3,3,3-三氟-2-羟基丙基]-4,5-二氢-1*H*-1,2,4-三唑-1-基}乙酰胺(非对映异构体 1)



根据方法 17a, 色谱分离 356 mg 实施例 25 的化合物, 首先洗脱的非对映异构体。对如此得到的物质 (150 mg) 再次用制备型 HPLC [方法 8] 精细纯化。这样得到 100 mg 纯标题化合物。

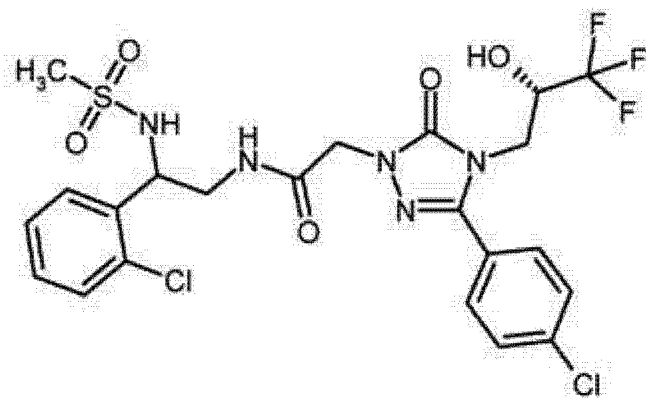
[0249] 手性分析型 HPLC [方法 18a]:  $R_t = 4.10$  min。

LC/MS [方法 4]:  $R_t = 1.01$  min; MS [ESIpos]:  $m/z = 596$  (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 2.78 (s, 3H), 3.31-3.38 (m, 2H), 3.84 (dd, 1H), 3.98 (dd, 1H), 4.22-4.36 (m, 1H), 4.37-4.49 (m [AB], 2H), 4.89-4.97 (m, 1H), 6.93 (d, 1H), 7.31 (dt, 1H), 7.36-7.46 (m, 2H), 7.60-7.67 (m, 3H), 7.76 (d, 2H), 7.91 (d, 1H), 8.29 (t, 1H)。

[0250] 实施例 27

*N*-{2-(2-氯苯基)-2-[(甲磺酰基)氨基]乙基}-2-[3-(4-氯苯基)-5-氧代-4-[(2*S*)-3,3,3-三氟-2-羟基丙基]-4,5-二氢-1*H*-1,2,4-三唑-1-基}乙酰胺(非对映异构体 2)



根据方法 17a, 色谱分离 356 mg 实施例 25 的化合物后洗脱的非对映异构体。对如此得到的物质 (160 mg) 再次用制备型 HPLC [方法 8] 精细纯化。这样得到 120 mg 纯标题化合物。

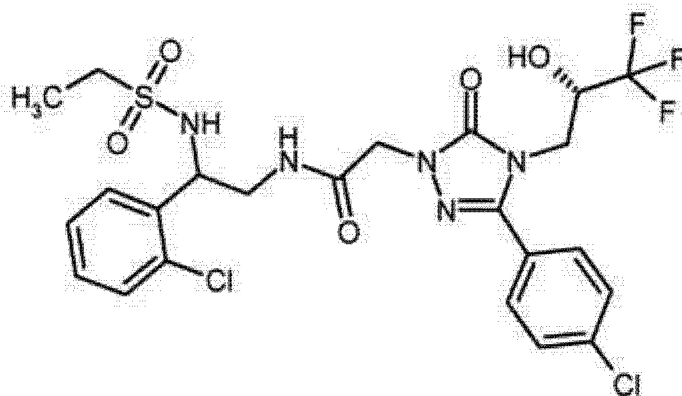
[0251] 手性分析型 HPLC [方法 18a]:  $R_t = 4.94$  min。

LC/MS [ 方法 4]:  $R_t = 1.02 \text{ min}$ ; MS [ESIpos]:  $m/z = 596 (M+H)^+$

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  [ppm] = 2.78 (s, 3H), 3.29-3.42 (m, 2H), 3.84 (dd, 1H), 3.97 (dd, 1H), 4.23-4.35 (m, 1H), 4.43 (s, 2H), 4.89-4.99 (m, 1H), 6.93 (d, 1H), 7.32 (dt, 1H), 7.36-7.46 (m, 2H), 7.61-7.67 (m, 3H), 7.76 (d, 2H), 7.92 (d, 1H), 8.28 (t, 1H).

[0252] 实施例 28

*N*-{2-(2-氯苯基)-2-[(乙基磺酰基)氨基]乙基}-2-{3-(4-氯苯基)-5-氧代-4-[(2*S*)-3,3,3-三氟-2-羟基丙基]-4,5-二氢-1*H*-1,2,4-三唑-1-基}乙酰胺 (非对映异构体混合物)



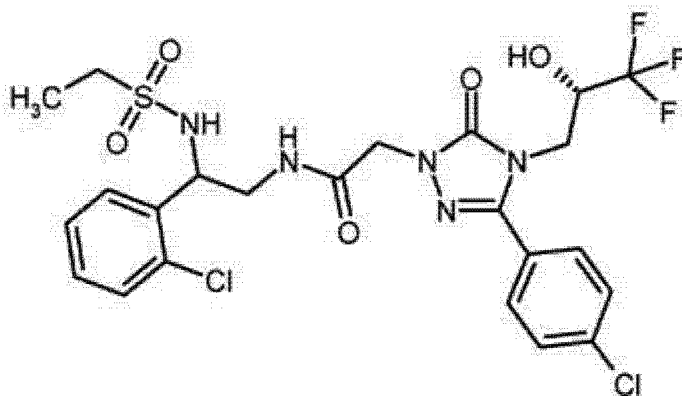
与实施例 25 类似地, 216 mg (0.59 mmol) 实施例 8A 的化合物和 190 mg (纯度 90%, 0.65 mmol) 实施例 29A 的化合物产生 274 mg (理论值的 73%) 标题化合物。

LC/MS [ 方法 2]:  $R_t = 2.24 \text{ min}$ ; MS [ESIpos]:  $m/z = 610 (M+H)^+$

[0253] 通过在手性相上的制备型 HPLC [ 方法 17b], 可分离 2 种非对映异构体, 参见实施例 29 和实施例 30。

[0254] 实施例 29

*N*-{2-(2-氯苯基)-2-[(乙基磺酰基)氨基]乙基}-2-{3-(4-氯苯基)-5-氧代-4-[(2*S*)-3,3,3-三氟-2-羟基丙基]-4,5-二氢-1*H*-1,2,4-三唑-1-基}乙酰胺 (非对映异构体 1)



根据方法 17b, 色谱分离 274 mg 实施例 28 的化合物, 首先洗脱的非对映异构体。对如此得到的物质 (123 mg) 再次用制备型 HPLC [ 方法 19] 精细纯化。这样得到 92 mg 纯标题化合物。

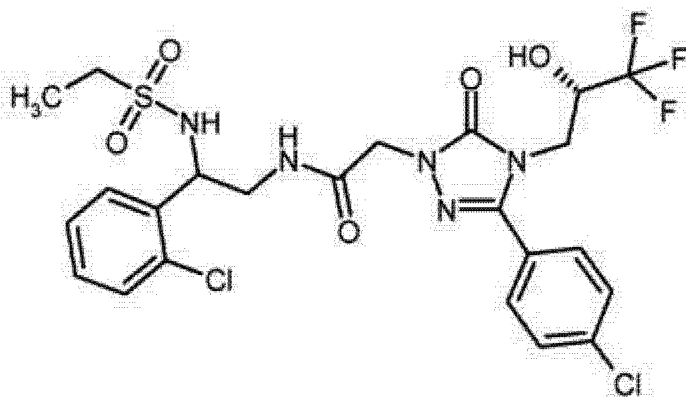
[0255] 手性分析型 HPLC [方法 18a]:  $R_t = 4.27$  min。

LC/MS [方法 4]:  $R_t = 1.04$  min; MS [ESIpos]:  $m/z = 610$  (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 1.08 (t, 3H), 2.68-2.80 (m, 1H), 2.88 (dq, 1H), 3.30-3.44 (m, 2H), 3.84 (dd, 1H), 3.97 (dd, 1H), 4.24-4.35 (m, 1H), 4.35-4.46 (m [AB], 2H), 4.93 (q, 1H), 6.91 (d, 1H), 7.27-7.34 (m, 1H), 7.36-7.45 (m, 2H), 7.60-7.68 (m, 3H), 7.76 (d, 2H), 7.91 (d, 1H), 8.24 (t, 1H).

[0256] 实施例 30

*N*-{2-(2-氯苯基)-2-[(乙基磺酰基)氨基]乙基}-2-{3-(4-氯苯基)-5-氧代-4-[(2*S*)-3,3,3-三氟-2-羟基丙基]-4,5-二氢-1*H*-1,2,4-三唑-1-基}乙酰胺 (非对映异构体 2)



根据方法 17b, 色谱分离 274 mg 实施例 28 的化合物, 后洗脱的非对映异构体。对如此得到的物质 (109 mg) 再次用制备型 HPLC [方法 19] 精细纯化。这样得到 82 mg 纯标题化合物。

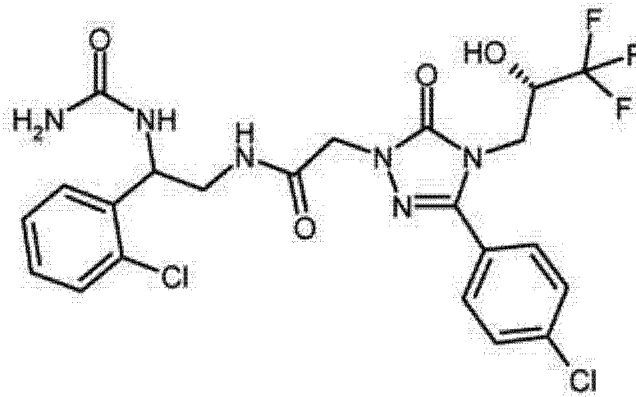
[0257] 手性分析型 HPLC [方法 18a]:  $R_t = 5.02$  min。

LC/MS [方法 4]:  $R_t = 1.04$  min; MS [ESIpos]:  $m/z = 610$  (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 1.08 (t, 3H), 2.74 (dq, 1H), 2.88 (dq, 1H), 3.27-3.35 (m, 1H), 3.35-3.44 (m, 1H), 3.84 (dd, 1H), 3.96 (dd, 1H), 4.24-4.34 (m, 1H), 4.35-4.45 (m [AB], 2H), 4.90-4.99 (m, 1H), 6.88 (d, 1H), 7.27-7.34 (m, 1H), 7.36-7.45 (m, 2H), 7.60-7.68 (m, 3H), 7.75 (d, 2H), 7.88 (d, 1H), 8.20 (br. t, 1H).

[0258] 实施例 31

*N*-[2-(氨基甲酰基氨基)-2-(2-氯苯基)乙基]-2-{3-(4-氯苯基)-5-氧代-4-[(2*S*)-3,3,3-三氟-2-羟基丙基]-4,5-二氢-1*H*-1,2,4-三唑-1-基}乙酰胺 (非对映异构体混合物)



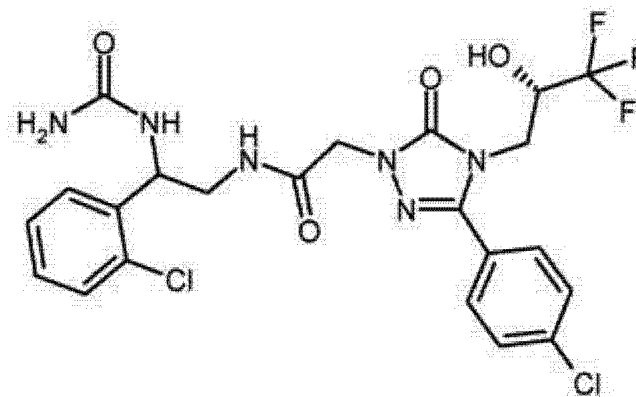
与实施例 25 类似地,由 118 mg (0.32 mmol) 实施例 8A 的化合物和 94 mg (纯度 81%, 0.36 mmol) 实施例 31A 的化合物得到 138 mg (理论值的 73%) 标题化合物。

LC/MS [方法 2]:  $R_t = 2.02$  min; MS [ESIpos]:  $m/z = 561$  (M+H)<sup>+</sup>.

[0259] 通过在手性相上的制备型 HPLC [方法 17c],可分离 2 种非对映异构体,参见实施例 32 和实施例 33。

[0260] 实施例 32

*N*-[2-(氨基甲酰基氨基)-2-(2-氯苯基)乙基]-2-[3-(4-氯苯基)-5-氧代-4-[(2*S*)-3,3,3-三氟-2-羟基丙基]-4,5-二氢-1*H*-1,2,4-三唑-1-基]乙酰胺 (非对映异构体 1)



根据方法 17c,色谱分离 138 mg 实施例 31 的化合物,首先洗脱的非对映异构体。对如此得到的物质 (31 mg) 再次用制备型 HPLC [方法 19] 精细纯化。这样得到 21 mg 纯标题化合物。

[0261] 手性分析型 HPLC [方法 18b]:  $R_t = 6.80$  min。

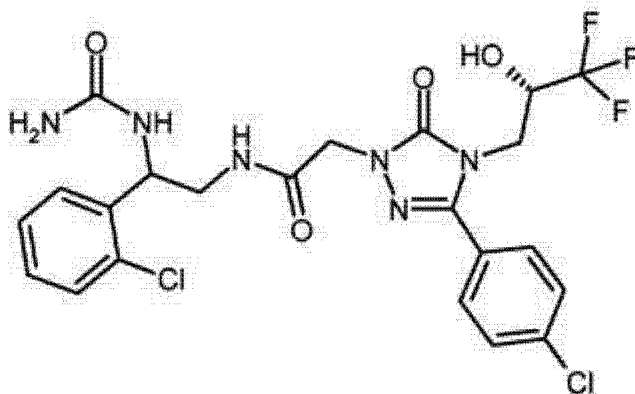
LC/MS [方法 4]:  $R_t = 0.94$  min; MS [ESIpos]:  $m/z = 561$  (M+H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 3.31-3.37 (m, 2H), 3.84 (dd, 1H), 3.96 (dd, 1H), 4.25-4.35 (m, 1H), 4.35-4.45 (m [AB], 2H), 5.13 (q, 1H), 5.56 (s, 2H), 6.58 (d, 1H), 6.89 (d, 1H), 7.25-7.30 (m, 1H), 7.33 (t, 1H), 7.38-7.45 (m, 2H), 7.63 (d, 2H), 7.76 (d, 2H), 8.21 (br. t, 1H).

[0262] 实施例 33

*N*-[2-(氨基甲酰基氨基)-2-(2-氯苯基)乙基]-2-[3-(4-氯苯基)-5-氧代-4-[(2*S*)-3,3,3-三氟-2-羟基丙基]-4,5-二氢-1*H*-1,2,4-三唑-1-基]乙酰胺 (非对映异构体 1)

对映异构体 2)



根据方法 17c, 色谱分离 138 mg 实施例 31 的化合物, 后洗脱的非对映异构体。对如此得到的物质 (40 mg) 再次用制备型 HPLC [方法 19] 精细纯化。这样得到 24 mg 纯标题化合物。

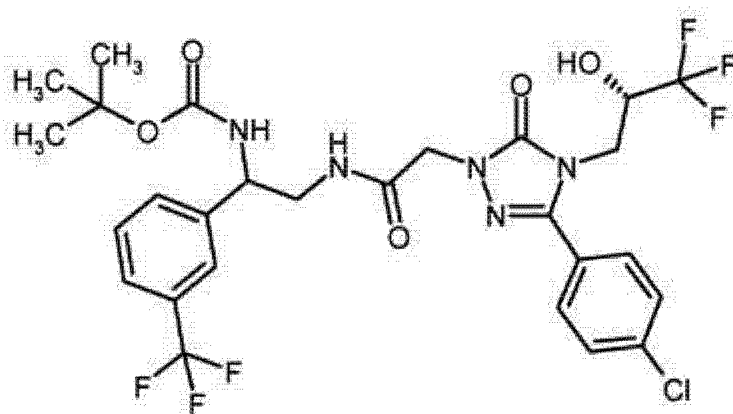
[0263] 手性分析型 HPLC [方法 18b]:  $R_t = 8.50$  min。

LC/MS [方法 4]:  $R_t = 0.93$  min; MS [ESIpos]:  $m/z = 561$  (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 3.28-3.37 (m, 2H), 3.83 (dd, 1H), 3.97 (dd, 1H), 4.25-4.35 (m, 1H), 4.35-4.45 (m [AB], 2H), 5.12 (q, 1H), 5.57 (br. s, 2H), 6.58 (d, 1H), 6.90 (d, 1H), 7.25-7.30 (m, 1H), 7.34 (t, 1H), 7.38-7.44 (m, 2H), 7.63 (d, 2H), 7.76 (d, 2H), 8.22 (br. t, 1H).

[0264] 实施例 34

{2-[(3-(4-氯苯基)-5-氧代-4-[(2S)-3,3,3-三氟-2-羟基丙基]-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)乙酰基)氨基]-1-[3-(三氟甲基)苯基]乙基}氨基甲酸叔丁酯 (非对映异构体混合物)



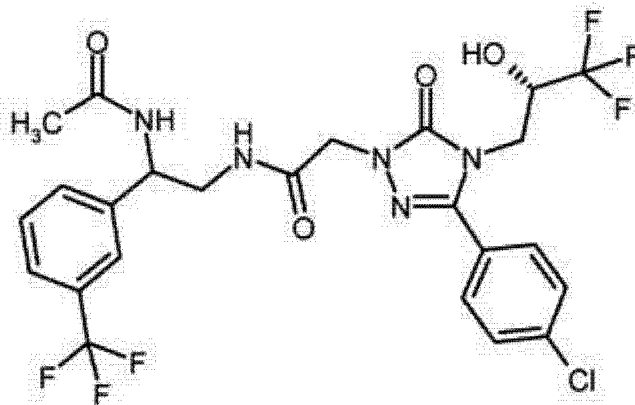
与实施例 25 类似地, 由 152 mg (0.42 mmol) 实施例 8A 的化合物和 150 mg (0.46 mmol) {2-氨基-1-[3-(三氟甲基)苯基]乙基}氨基甲酸叔丁酯得到 240 mg (理论值的 88%) 标题化合物。

LC/MS [ 方法 4]:  $R_t = 1.23$  min; MS [ESIpos]:  $m/z = 652$  (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 1.35 (s, 9H), 3.27-3.42 (m, 2H), 3.83 (dd, 1H), 3.91-4.01 (m, 1H), 4.22-4.44 (m, 3H), 4.68-4.78 (m, 1H), 6.92 (2 d, zus. 1H), 7.49-7.68 (m, 7H), 7.72-7.78 (m, 2H), 8.22 (2 t, zus. 1H).

[0265] 实施例 35

*N*-{2-乙酰氨基-2-[3-(三氟甲基)苯基]乙基}-2-{3-(4-氯苯基)-5-氧代-4-[(2*S*)-3,3,3-三氟-2-羟基丙基]-4,5-二氢-1*H*-1,2,4-三唑-1-基}乙酰胺 (非对映异构体混合物)



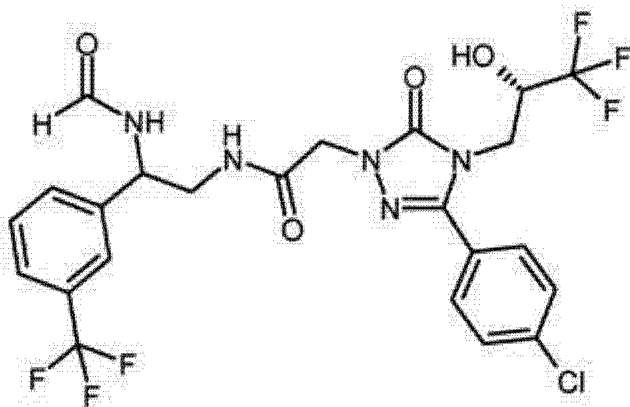
将 20  $\mu$ l (0.11 mmol) *N,N*-二异丙基乙胺加入 60 mg (0.10 mmol) 实施例 58A 的化合物在 1 ml 二氯甲烷中的溶液中。将所述混合物冷却至 0°C, 然后加入 10  $\mu$ l (0.10 mmol) 乙酸酐, 并继续在 0°C 搅拌 1 h。然后在旋转蒸发器上除去挥发性组分。将残余物溶解在少量 DMSO 中, 并通过制备型 HPLC [方法 8] 分离。在旋转蒸发器上除去含有产物的级分的溶剂, 并在高真空下干燥残余物。这样得到 50 mg (理论值的 83%) 标题化合物。

LC/MS [ 方法 2]:  $R_t = 2.19$  min; MS [ESIpos]:  $m/z = 594$  (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 1.86 (s, 3H), 3.30-3.47 (m, 2H), 3.83 (dd, 1H), 3.96 (br. d, 1H), 4.26-4.43 (m, 3H), 5.02 (q, 1H), 6.91 (d, 1H), 7.51-7.69 (m, 6H), 7.75 (d, 2H), 8.19 (br. t, 1H), 8.39 (d, 1H).

[0266] 实施例 36

2-{3-(4-氯苯基)-5-氧代-4-[(2*S*)-3,3,3-三氟-2-羟基丙基]-4,5-二氢-1*H*-1,2,4-三唑-1-基}-*N*-{2-甲酰胺基-2-[3-(三氟甲基)苯基]乙基}乙酰胺 (非对映异构体混合物)



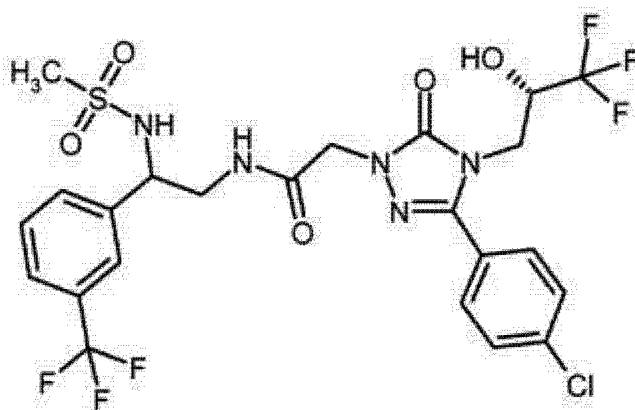
将 20 $\mu$ l (112 $\mu$ mol) *N,N*-二异丙基乙胺加入 60 mg (102 $\mu$ mol) 实施例 58A 的化合物在 1 ml THF 中的溶液中。将所述混合物冷却至 0 $^{\circ}$ C, 然后分份加入 18 mg (107 $\mu$ mol) 甲酸-4-硝基苯酯, 并继续在 0 $^{\circ}$ C 搅拌 1 h。由于反应混合物的 LC/MS 分析显示, 额外形成了 *o*-甲酰基化的副产物, 将 408 $\mu$ l 1 N 氢氧化锂在水中的溶液加入反应混合物中。然后继续在室温下搅拌所述混合物过夜。然后在旋转蒸发器上除去挥发性组分。将残余物溶解在少量 DMSO 中, 并通过制备型 HPLC [方法 8] 进行分离。在旋转蒸发器上除去含有产物的级分的溶剂, 并在高真空下干燥残余物。这样得到 35 mg (理论值的 59%) 标题化合物。

LC/MS [方法 2]:  $R_t = 2.17$  min; MS [ESIpos]:  $m/z = 580$  (M+H) $^{+}$

$^1$ H-NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  [ppm] = 3.32-3.51 (m, 2H), 3.83 (dd, 1H), 3.96 (br. d, 1H), 4.25-4.46 (m, 3H), 5.11 (q, 1H), 6.90 (d, 1H), 7.53-7.71 (m, 6H), 7.75 (d, 2H), 8.11 (s, 1H), 8.23 (br. t, 1H), 8.65 (d, 1H).

#### [0267] 实施例 37

2-{3-(4-氯苯基)-5-氧代-4-[(2*S*)-3,3,3-三氟-2-羟基丙基]-4,5-二氢-1*H*-1,2,4-三唑-1-基}-*N*-(2-[(甲磺酰基)氨基]-2-[3-(三氟甲基)苯基]乙基)乙酰胺 (非对映异构体混合物)



将 4 $\mu$ l (56 $\mu$ mol) 甲磺酰氯加入 30 mg (51 $\mu$ mol) 实施例 58A 的化合物在 0.5 ml 吡啶中的溶液中, 并将所述混合物在室温下搅拌过夜。由于 HPLC 分析表明尚剩余大量原料, 分份加入另外当量的甲磺酰氯 (共 3.1 当量), 直到完全反应。然后加入各 100 $\mu$ l 的水和甲醇。搅拌 5 min 以后, 用约 3 ml DMSO 稀释所述反应混合物, 并通过制备型 HPLC [方法 8] 进行分离。在旋转蒸发器上除去含有产物的级分的溶剂, 并在高真空下干燥残余物。这样



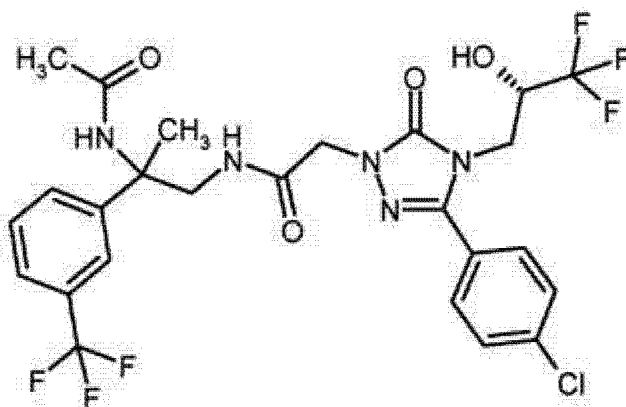
得到 22 mg (理论值的 68%) 标题化合物。

LC/MS [方法 4]:  $R_t = 1.08$  min; MS [ESIpos]:  $m/z = 630$  (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 2.79 (s, 3H), 3.34-3.44 (m, 2H), 3.84 (dd, 1H), 3.97 (2 dd, zus. 1H), 4.23-4.34 (m, 1H), 4.34-4.47 (m, 2H), 4.57 (q, 1H), 6.92 (d, 1H), 7.55-7.69 (m, 5H), 7.72-7.78 (m, 3H), 7.92 (d, 1H), 8.28 (2 t, zus. 1H).

#### [0268] 实施例 38

*N*-{2-乙酰氨基-2-[3-(三氟甲基)苯基]丙基}-2-{3-(4-氯苯基)-5-氧代-4-[(2*S*)-3,3,3-三氟-2-羟基丙基]-4,5-二氢-1*H*-1,2,4-三唑-1-基}乙酰胺 (非对映异构体 1)



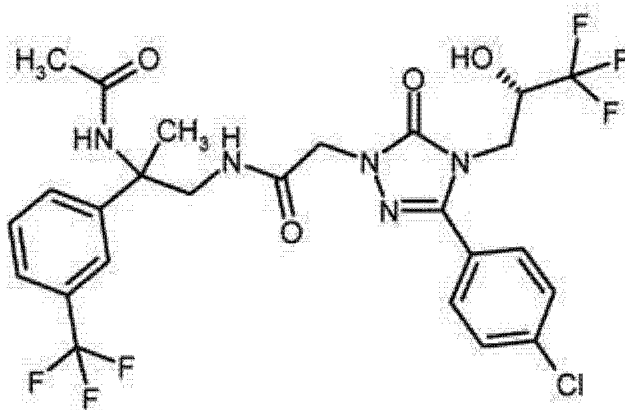
在室温下,将 12  $\mu$ l (68  $\mu$ mol) *N,N*-二异丙基乙胺,然后将 6  $\mu$ l (62  $\mu$ mol) 乙酸酐加入 38 mg (62  $\mu$ mol) 实施例 53A 的化合物在 0.96 ml 二氯甲烷中的溶液中,并将所述混合物搅拌 1 h。然后在旋转蒸发器上除去挥发性组分。由于粗产物的 LC/MS 分析表明额外形成了 *O*-乙酰化的副产物,将残余物溶解在 2 ml 甲醇中,并加入 800  $\mu$ l 2 N 氢氧化钠水溶液。72 h 以后,用 1 N 盐酸酸化所述混合物,并通过制备型 HPLC [方法 8] 进行分离。在该步中,以分离形式得到 2 种产物非对映异构体。这样得到 6 mg (理论值的 16%) 标题化合物 (非对映异构体 1) 和 7 mg (理论值的 19%) 第二种非对映异构体 (参见实施例 39)。

LC/MS [方法 3]:  $R_t = 1.26$  min; MS [ESIpos]:  $m/z = 608$  (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 1.50 (s, 3H), 1.84 (s, 3H), 3.57-3.72 (m, 2H), 3.82 (dd, 1H), 3.96 (dd, 1H), 4.21-4.34 (m, 1H), 4.45 (m [AB], 2H), 6.91 (d, 1H), 7.49-7.66 (m, 6H), 7.69-7.75 (m, 2H), 8.12 (s, 1H), 8.16 (t, 1H).

#### [0269] 实施例 39

*N*-{2-乙酰氨基-2-[3-(三氟甲基)苯基]丙基}-2-{3-(4-氯苯基)-5-氧代-4-[(2*S*)-3,3,3-三氟-2-羟基丙基]-4,5-二氢-1*H*-1,2,4-三唑-1-基}乙酰胺 (非对映异构体 2)



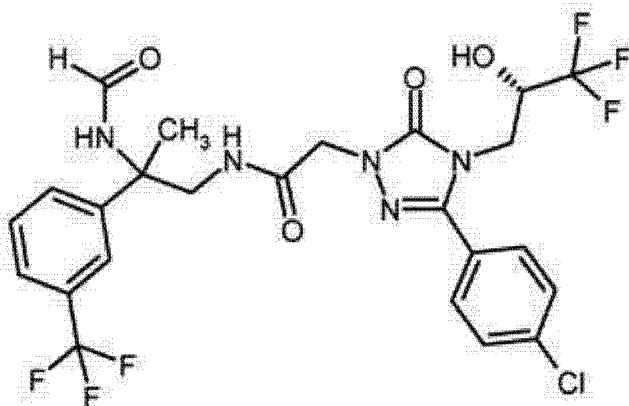
从实施例 53A 的化合物与乙酸酐的反应 (参见实施例 38), 分离出第二种非对映异构体 (7 mg, 理论值的 19%)。

LC/MS [方法 3]:  $R_t = 1.27$  min; MS [ESIpos]:  $m/z = 608$  (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 1.50 (s, 3H), 1.85 (s, 3H), 3.65 (br. d, 2H), 3.82 (dd, 1H), 3.96 (dd, 1H), 4.22-4.35 (m, 1H), 4.40-4.53 (m [AB], 2H), 6.91 (d, 1H), 7.49-7.66 (m, 6H), 7.69-7.77 (m, 2H), 8.12 (s, 1H), 8.15 (t, 1H).

[0270] 实施例 40

2-{3-(4-氯苯基)-5-氧代-4-[(2*S*)-3,3,3-三氟-2-羟基丙基]-4,5-二氢-1*H*-1,2,4-三唑-1-基}-*N*-{2-甲酰氨基-2-[3-(三氟甲基)苯基]丙基}乙酰胺 (非对映异构体混合物)



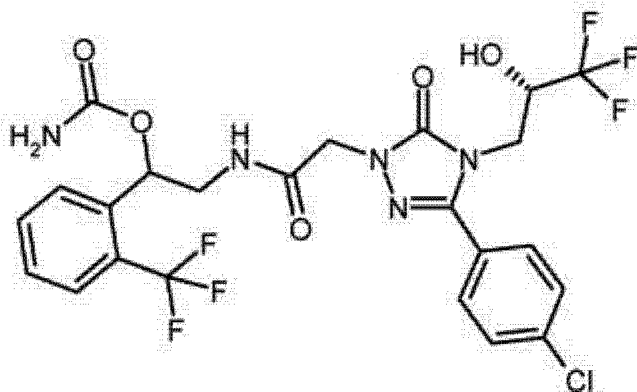
在室温下, 将 12  $\mu$ l (68  $\mu$ mol) *N,N*-二异丙基乙胺、然后将 11 mg (65  $\mu$ mol) 甲酸-4-硝基苯酯加入 38 mg (62  $\mu$ mol) 实施例 53A 的化合物在 1 ml THF 中的溶液中, 并在室温下搅拌所述混合物。1 h 以后, 再次加入 10 mg (62  $\mu$ mol) 甲酸-4-硝基苯酯, 并继续搅拌所述反应混合物过夜。由于 LC/MS 分析指示额外形成了 *o*-甲酰基化的副产物, 将 248  $\mu$ l 1 N 氢氧化锂在水中的溶液加入所述反应混合物中。1 h 以后, 用 1 N 盐酸酸化所述混合物, 并通过制备型 HPLC [方法 8] 进行分离。这样得到 30 mg (理论值的 81%) 标题化合物, 为非对映异构体混合物。

LC/MS [方法 4]:  $R_t = 1.07$  min; MS [ESIpos]:  $m/z = 594$  (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 1.56 (s, 3H), 3.58-3.72 (m, 2H), 3.82 (dd, 1H), 3.96 (dd, 1H), 4.22-4.36 (m, 1H), 4.38-4.53 (m, 2H), 6.91 (d, 1H), 7.52-7.67 (m, 6H), 7.68-7.78 (m, 2H), 8.03 (br. s, 1H), 8.15-8.25 (m, 1H), 8.36 (br. d, 1H).

[0271] 实施例 41

氨基甲酸-2-[(3-(4-氯苯基)-5-氧代-4-[(2S)-3,3,3-三氟-2-羟基丙基]-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]乙酰基)氨基]-1-[2-(三氟甲基)苯基]乙酯 (非对映异构体混合物)



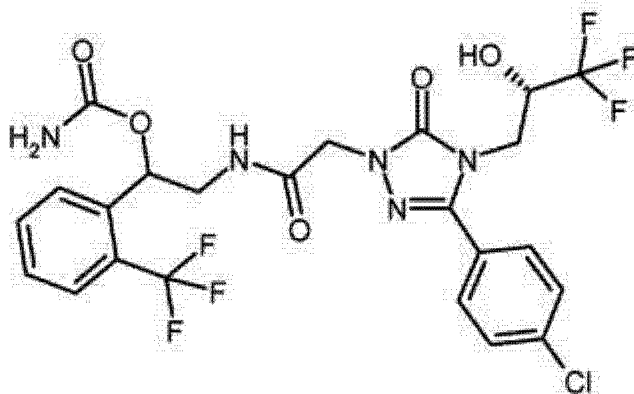
在室温下,将 371 mg (1.02 mmol) 实施例 8A 的化合物、292 mg (1.52 mmol) EDC 和 206 mg (1.52 mmol) HOBt 在 10 ml DMF 中搅拌 5 min。然后将得到的溶液逐滴加入到 280 mg (纯度 90%, 1.02 mmol) 实施例 37A 的化合物在 40 ml 乙腈中的溶液中。在室温下 30 min 以后,在旋转蒸发器上除去乙腈。将 1 ml 1 M 盐酸加入剩余的溶液中,并通过制备型 HPLC [方法 8],将所述混合物直接分离成它的组分。在旋转蒸发器上除去产物级分的溶剂,并在高真空下干燥残余物。这样得到 481 mg (理论值的 80%) 标题化合物,为非对映异构体混合物。

LC/MS [方法 4]:  $R_t = 1.03$  min; MS [ESIpos]:  $m/z = 596$  (M+H)<sup>+</sup>

[0272] 通过在手性相上的制备型 HPLC [方法 15a],可分离 2 种非对映异构体,参见实施例 42 和实施例 43。

[0273] 实施例 42

氨基甲酸-2-[(3-(4-氯苯基)-5-氧代-4-[(2S)-3,3,3-三氟-2-羟基丙基]-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]乙酰基)氨基]-1-[2-(三氟甲基)苯基]乙酯 (非对映异构体 1)



根据方法 15a, 色谱分离 480 mg 实施例 41 的化合物, 首先洗脱的非对映异构体。对如此得到的物质 (254 mg) 再次用制备型 HPLC [方法 8] 精细纯化。这样得到 220 mg 纯标题化合物。

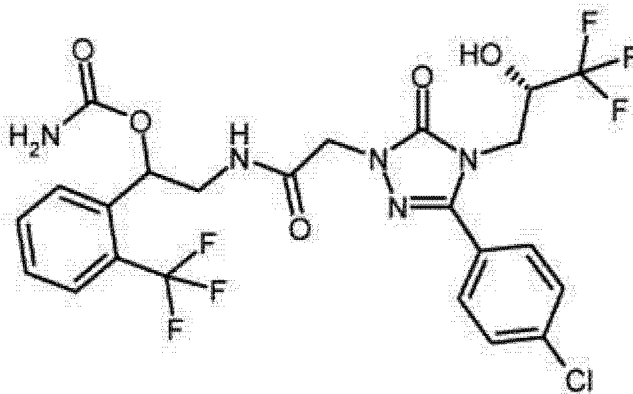
[0274] 手性分析型 HPLC [方法 16]:  $R_t = 2.26$  min。

LC/MS [方法 4]:  $R_t = 1.03$  min; MS [ESIpos]:  $m/z = 596$  (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 3.40-3.52 (m, 2H), 3.83 (dd, 1H), 3.96 (dd, 1H), 4.23-4.34 (m, 1H), 4.34-4.47 (m [AB], 2H), 5.66 (t, 1H), 6.53-6.90 (br. d, 2H), 6.93 (d, 1H), 7.55-7.71 (m, 6H), 7.76 (d, 2H), 8.35 (t, 1H)。

[0275] 实施例 43

氨基甲酸-2-[(3-(4-氯苯基)-5-氧代-4-[(2S)-3,3,3-三氟-2-羟基丙基]-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)乙酰基)氨基]-1-[2-(三氟甲基)苯基]乙酯 (非对映异构体 2)



根据方法 15a, 色谱分离 480 mg 实施例 41 的化合物, 后洗脱的非对映异构体。对如此得到的物质 (258 mg) 再次用制备型 HPLC [方法 8] 精细纯化。这样得到 220 mg 纯标题化合物。

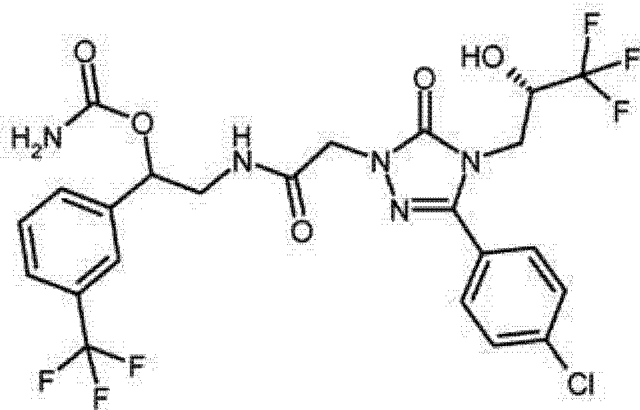
[0276] 手性分析型 HPLC [方法 16]:  $R_t = 4.33$  min。

LC/MS [ 方法 4]:  $R_t = 1.03$  min; MS [ESIpos]:  $m/z = 596$  (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 3.39-3.53 (m, 2H), 3.83 (dd, 1H), 3.96 (dd, 1H), 4.23-4.35 (m, 1H), 4.40 (s, 2H), 5.66 (t, 1H), 6.51-6.90 (br. d, 2H), 6.92 (d, 1H), 7.58-7.71 (m, 6H), 7.76 (d, 2H), 8.35 (t, 1H).

[0277] 实施例 44

氨基甲酸-2-[(3-(4-氯苯基)-5-氧代-4-[(2S)-3,3,3-三氟-2-羟基丙基]-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)乙酰基)氨基]-1-[3-(三氟甲基)苯基]乙酯 (非对映异构体混合物)



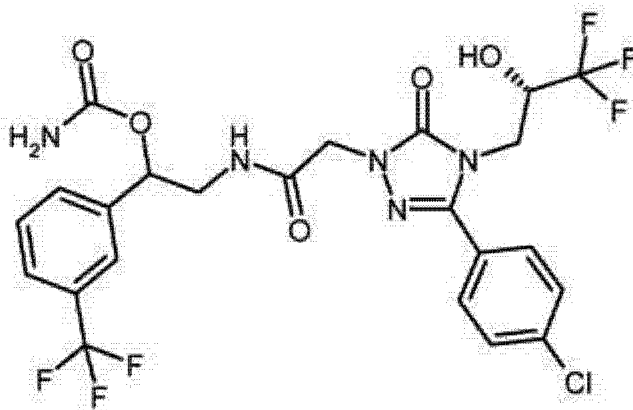
在室温下,将 78 mg (0.21 mmol) 实施例 8A 的化合物、73 mg (0.26 mmol) 实施例 39A 的化合物、43 mg (0.26 mmol) EDC、36 mg (0.26 mmol) HOBT 和 56  $\mu$ l (0.32 mmol) *N,N*-二异丙基乙胺在 2 ml DMF 中搅拌 30 min。然后将 1 ml 1 M 盐酸加入该溶液中,并通过制备型 HPLC [方法 8],将所述混合物直接分离成它的组分。在旋转蒸发器上除去产物级分的溶剂,并在高真空下干燥残余物。这样得到 95 mg (理论值的 75%) 标题化合物,为非对映异构体混合物。

LC/MS [ 方法 4]:  $R_t = 1.05$  min; MS [ESIpos]:  $m/z = 596$  (M+H)<sup>+</sup>

[0278] 通过在手性相上的制备型 HPLC [方法 15a],可分离 2 种非对映异构体,参见实施例 45 和实施例 46。

[0279] 实施例 45

氨基甲酸-2-[(3-(4-氯苯基)-5-氧代-4-[(2S)-3,3,3-三氟-2-羟基丙基]-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)乙酰基)氨基]-1-[3-(三氟甲基)苯基]乙酯 (非对映异构体 1)



根据方法 15a, 色谱分离 95 mg 实施例 44 的化合物, 首先洗脱的非对映异构体。对如此得到的物质 (44 mg) 再次用制备型 HPLC [方法 8] 精细纯化。这样得到 33 mg 纯标题化合物。

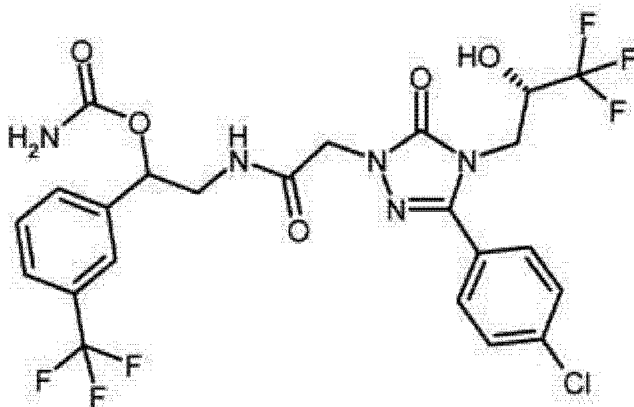
[0280] 手性分析型 HPLC [方法 16]:  $R_t = 2.27$  min。

LC/MS [方法 2]:  $R_t = 2.27$  min; MS [ESIpos]:  $m/z = 596$  (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 3.39-3.53 (m, 2H), 3.83 (dd, 1H), 3.96 (dd, 1H), 4.23-4.36 (m, 1H), 4.40 (s, 2H), 5.66 (t, 1H), 6.56-6.89 (br. d, 2H), 6.92 (d, 1H), 7.57-7.71 (m, 6H), 7.72-7.79 (m, 2H), 8.34 (t, 1H)。

[0281] 实施例 46

氨基甲酸-2-[(3-(4-氯苯基)-5-氧代-4-[(2S)-3,3,3-三氟-2-羟基丙基]-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)乙酰基)氨基]-1-[3-(三氟甲基)苯基]乙酯 (非对映异构体 2)



根据方法 15a, 色谱分离 95 mg 实施例 44 的化合物后洗脱的非对映异构体。对如此得到的物质 (44 mg) 再次用制备型 HPLC [方法 8] 精细纯化。这样得到 35 mg 纯标题化合物。

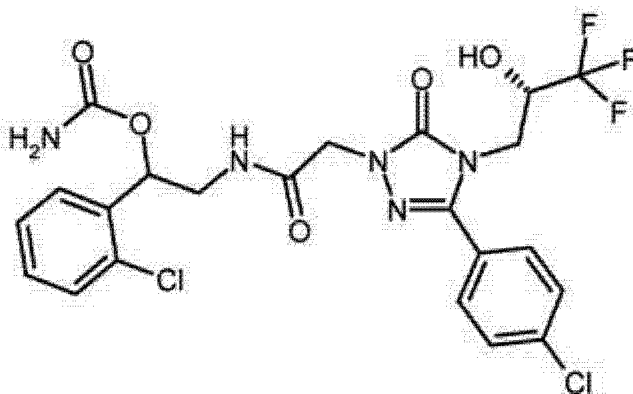
[0282] 手性分析型 HPLC [方法 16]:  $R_t = 4.33$  min。

LC/MS [方法 3]:  $R_t = 1.21$  min; MS [ESIpos]:  $m/z = 596$  (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 3.40-3.52 (m, 2H), 3.83 (dd, 1H), 3.96 (dd, 1H), 4.23-4.35 (m, 1H), 4.33-4.48 (m [AB], 2H), 5.66 (t, 1H), 6.55-6.88 (br. d, 2H), 6.92 (d, 1H), 7.57-7.71 (m, 6H), 7.73-7.79 (m, 2H), 8.34 (t, 1H).

[0283] 实施例 47

氨基甲酸-1-(2-氯苯基)-2-[(3-(4-氯苯基)-5-氧代-4-[(2S)-3,3,3-三氟-2-羟基丙基]-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)乙酰基)氨基]乙酯(非对映异构体混合物)



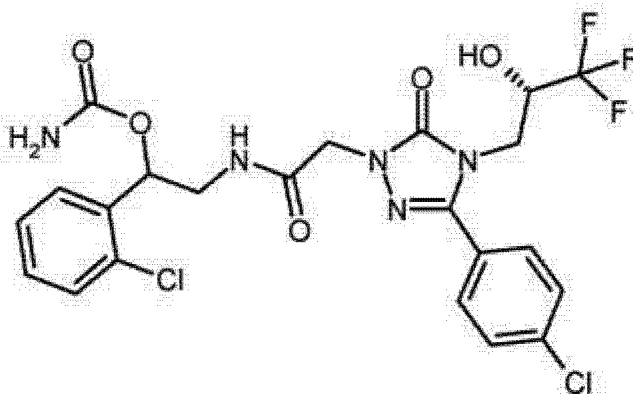
在室温下,将 78 mg (0.21 mmol) 实施例 8A 的化合物、61 mg (0.32 mmol) EDC 和 46 mg (0.32 mmol) HOBt 在 2 ml DMF 中搅拌 20 min。然后将得到的溶液逐滴加入到 46 mg (0.21 mmol) 实施例 40A 的化合物在 8 ml 乙腈中的溶液中。在室温下 30 min 以后,在旋转蒸发器上除去乙腈。将 1 ml 1 M 盐酸加入剩余的溶液中,并通过制备型 HPLC [方法 8],将所述混合物直接分离成它的组分。在旋转蒸发器上除去产物级分的溶剂,并在高真空下干燥残余物。这样得到 59 mg (理论值的 49%) 标题化合物,为非对映异构体混合物。

LC/MS [方法 2]:  $R_t = 2.10$  min; MS [ESIpos]:  $m/z = 562$  (M+H)<sup>+</sup>

[0284] 通过在手性相上的制备型 HPLC [方法 15a],可分离 2 种非对映异构体,参见实施例 48 和实施例 49。

[0285] 实施例 48

氨基甲酸-1-(2-氯苯基)-2-[(3-(4-氯苯基)-5-氧代-4-[(2S)-3,3,3-三氟-2-羟基丙基]-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)乙酰基)氨基]乙酯(非对映异构体 1)



根据方法 15a 色谱分离 59 mg 实施例 47 的化合物,首先洗脱的非对映异构体。对如此得到的物质 (28 mg) 再次用制备型 HPLC [方法 8] 精细纯化。这样得到 22 mg 纯标题化合物。

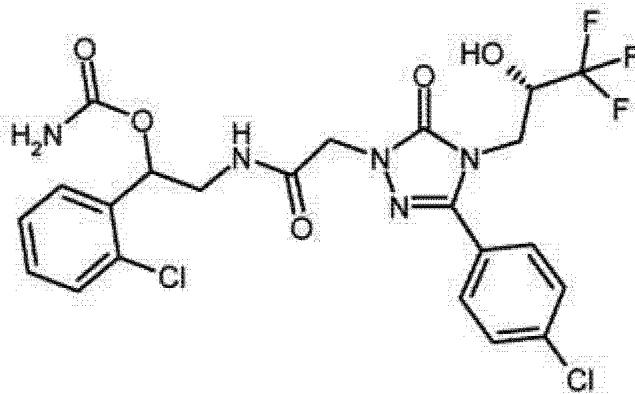
[0286] 手性分析型 HPLC [方法 16]:  $R_t = 2.75$  min。

LC/MS [方法 3]:  $R_t = 1.13$  min; MS [ESIpos]:  $m/z = 562$  (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 3.35-3.50 (m, 2H), 3.83 (dd, 1H), 3.96 (dd, 1H), 4.23-4.36 (m, 1H), 4.42 (s, 2H), 5.90 (dd, 1H), 6.53-6.89 (br. d, 2H), 6.93 (d, 1H), 7.31-7.42 (m, 2H), 7.42-7.48 (m, 2H), 7.63 (d, 2H), 7.76 (d, 2H), 8.38 (t, 1H)。

[0287] 实施例 49

氨基甲酸-1-(2-氯苯基)-2-[(3-(4-氯苯基)-5-氧代-4-[(2S)-3,3,3-三氟-2-羟基丙基]-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)乙酰基)氨基]乙酯 (非对映异构体 2)



根据方法 15a, 色谱分离 59 mg 实施例 47 的化合物的后洗脱的非对映异构体。对如此得到的物质 (30 mg) 再次用制备型 HPLC [方法 8] 精细纯化。这样得到 19 mg 纯标题化合物。

[0288] 手性分析型 HPLC [方法 16]:  $R_t = 5.11$  min。

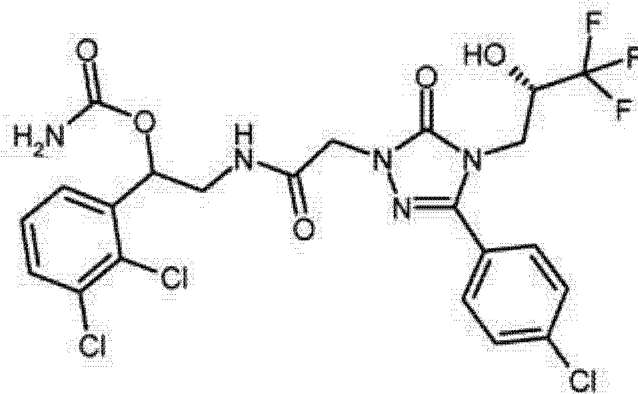
LC/MS [方法 4]:  $R_t = 0.98$  min; MS [ESIpos]:  $m/z = 562$  (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 3.33-3.42 (m, 1H), 3.43-3.53 (m, 1H), 3.83 (dd, 1H), 3.97 (dd, 1H), 4.23-4.35 (m, 1H), 4.35-4.49 (m [AB], 2H), 5.90 (dd, 1H), 6.53-6.87 (br. s, 2H), 6.93 (d, 1H), 7.30-7.42 (m, 2H), 7.42-7.48 (m, 2H), 7.63 (d, 2H), 7.76 (d, 2H), 8.38 (t, 1H)。

[0289] 实施例 50

氨基甲酸-2-[(3-(4-氯苯基)-5-氧代-4-[(2S)-3,3,3-三氟-2-羟基丙基]-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基)乙酰基)氨基]-1-(2,3-二氯苯基)乙酯 (非对映异构体混合物)





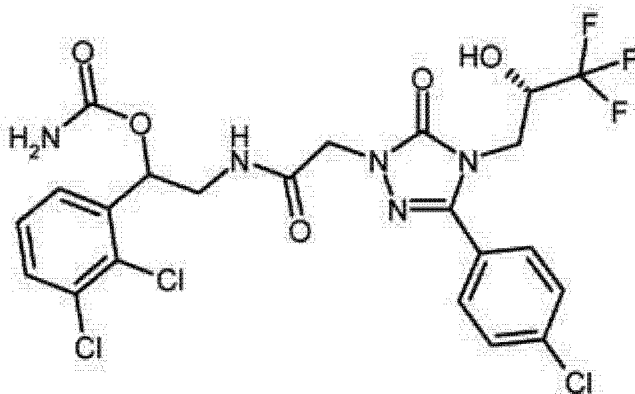
在室温下,将 73 mg (0.20 mmol) 实施例 8A 的化合物、60 mg (0.24 mmol) 实施例 44A 的化合物、46 mg (0.24 mmol) EDC 和 34 mg (0.24 mmol) HOBt 在 2 ml DMF 中搅拌过夜。然后将 1 ml 1 M 盐酸加入该溶液中,并通过制备型 HPLC [方法 8],将所述混合物直接分离成它的组分。在旋转蒸发器上除去产物级分的溶剂,并在高真空下干燥残余物。这样得到 100 mg (理论值的 83%) 标题化合物,为非对映异构体混合物。

LC/MS [方法 4]:  $R_t = 1.03$  min; MS [ESIpos]:  $m/z = 596$  (M+H)<sup>+</sup>.

[0290] 通过在手性相上的制备型 HPLC [方法 15a],可分离 2 种非对映异构体,参见实施例 51 和实施例 52。

[0291] 实施例 51

氨基甲酸-2-[(3-(4-氯苯基)-5-氧代-4-[(2S)-3,3,3-三氟-2-羟基丙基]-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]乙酰基)氨基]-1-(2,3-二氯苯基)乙酯(非对映异构体 1)



根据方法 15a 色谱分离 100 mg 实施例 50 的化合物,首先洗脱的非对映异构体。对如此得到的物质 (47 mg) 再次用制备型 HPLC [方法 8] 精细纯化。这样得到 32 mg 纯标题化合物。

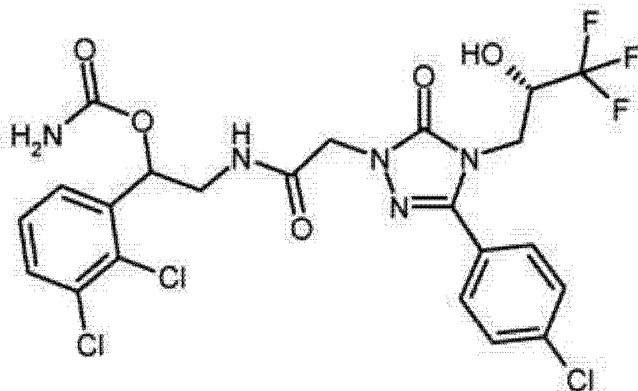
[0292] 手性分析型 HPLC [方法 16]:  $R_t = 3.20$  min。

LC/MS [方法 4]:  $R_t = 1.03$  min; MS [ESIpos]:  $m/z = 596$  (M+H)<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 3.44 (t, 2H), 3.83 (dd, 1H), 3.96 (dd, 1H), 4.22-4.35 (m, 1H), 4.41 (s, 2H), 5.91 (t, 1H), 6.59-6.89 (br. d, 2H), 6.93 (d, 1H), 7.38-7.44 (m, 2H), 7.58-7.67 (m, 3H), 7.76 (d, 2H), 8.39 (t, 1H).

## [0293] 实施例 52

氨基甲酸-2-[(3-(4-氯苯基)-5-氧代-4-[(2S)-3,3,3-三氟-2-羟基丙基]-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]乙酰基)氨基]-1-(2,3-二氯苯基)乙酯(非对映异构体 2)



根据方法 15a 色谱分离 100 mg 实施例 50 的化合物,后洗脱的非对映异构体。对如此得到的物质 (50 mg) 再次用制备型 HPLC [方法 8] 精细纯化。这样得到 39 mg 纯标题化合物。

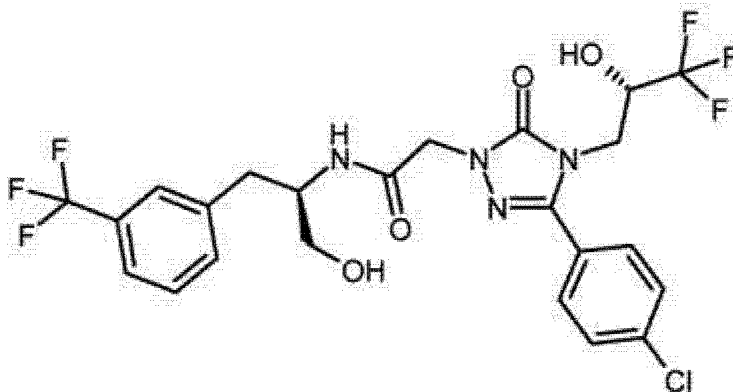
[0294] 手性分析型 HPLC [方法 16]:  $R_t = 6.05$  min。

LC/MS [方法 4]:  $R_t = 1.03$  min; MS [ESIpos]:  $m/z = 596$  (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 3.37-3.52 (m, 2H), 3.83 (dd, 1H), 3.96 (dd, 1H), 4.23-4.34 (m, 1H), 4.35-4.48 (m [AB], 2H), 5.90 (dd, 1H), 6.59-6.88 (br. d, 2H), 6.93 (d, 1H), 7.38-7.45 (m, 2H), 7.57-7.67 (m, 3H), 7.76 (d, 2H), 8.39 (t, 1H)。

## [0295] 实施例 53

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



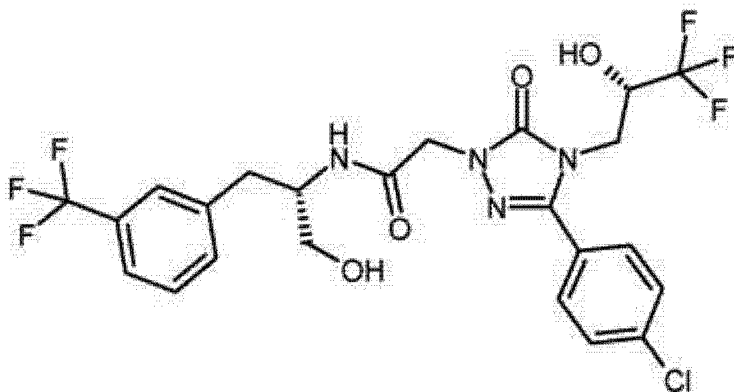
将 48  $\mu$ l *N,N*-二异丙基乙胺加入 50 mg (137  $\mu$ mol) 实施例 8A 的化合物、42 mg (164  $\mu$ mol) 实施例 45A 的化合物、39 mg (205  $\mu$ mol) EDC 和 28 mg (205  $\mu$ mol) HOBt 在 1.36 ml DMF 中的混合物中。将得到的混合物在室温下搅拌过夜,然后通过制备型 HPLC [方法 9] 直接分离成它的组分。这样得到 61 mg (理论值的 79%) 标题化合物。

LC/MS [ 方法 1]:  $R_t = 2.01$  min; MS [ESIpos]:  $m/z = 567$  (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 2.75 (dd, 1H), 2.96 (dd, 1H), 3.37 (dq, 2H), 3.83 (dd, 1H), 3.87-4.00 (m, 2H), 4.21-4.32 (m, 1H), 4.31 (d, 1H), 4.43 (s, 1H), 4.90 (t, 1H), 6.90 (d, 1H), 7.45-7.59 (m, 4H), 7.63 (d, 2H), 7.74 (d, 2H), 8.12 (d, 1H).

[0296] 实施例 54

2- $\{3-(4\text{-氯苯基})-5\text{-氧代}-4-[(2S)\text{-}3,3,3\text{-三氟}-2\text{-羟基丙基}]-4,5\text{-二氢}-1H\text{-}1,2,4\text{-三唑}-1\text{-基}\}-N-\{(2S)\text{-}1\text{-羟基}-3-[3-(\text{三氟甲基})\text{苯基}]\text{丙烷}-2\text{-基}\}$ 乙酰胺



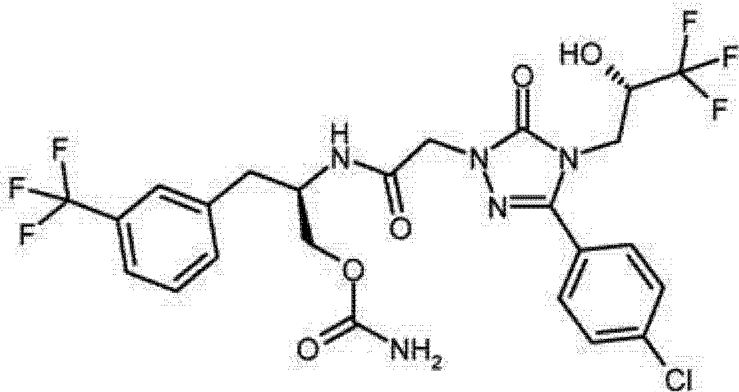
与实施例 53 类似地,由 50 mg (137 $\mu$ mol) 实施例 8A 的化合物和 42 mg (164 $\mu$ mol) 实施例 46A 的化合物得到 53 mg (理论值的 68%) 标题化合物。

LC/MS [ 方法 3]:  $R_t = 1.26$  min; MS [ESIpos]:  $m/z = 567$  (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 2.75 (dd, 1H), 2.95 (dd, 1H), 3.38 (dq, 2H), 3.82 (dd, 1H), 3.87-4.00 (m, 2H), 4.22-4.33 (m, 1H), 4.30-4.43 (m, 2H), 4.91 (t, 1H), 6.91 (d, 1H), 7.44-7.59 (m, 4H), 7.60-7.66 (m, 2H), 7.74 (d, 2H), 8.11 (d, 1H).

[0297] 实施例 55

氨基甲酸-(2*R*)-2-[( $\{3-(4\text{-氯苯基})-5\text{-氧代}-4-[(2S)\text{-}3,3,3\text{-三氟}-2\text{-羟基丙基}]-4,5\text{-二氢}-1H\text{-}1,2,4\text{-三唑}-1\text{-基}\}$ 乙酰基)氨基]-3-[3-(三氟甲基)苯基]丙酯



将 37 $\mu$ l (210 $\mu$ mol) *N,N*-二异丙基乙胺加入 38 mg (105 $\mu$ mol) 实施例 8A 的化合物、42 mg (115 $\mu$ mol) 实施例 47A 的化合物、28 mg (147 $\mu$ mol) EDC 和 21 mg (147 $\mu$ mol) HOBT 在

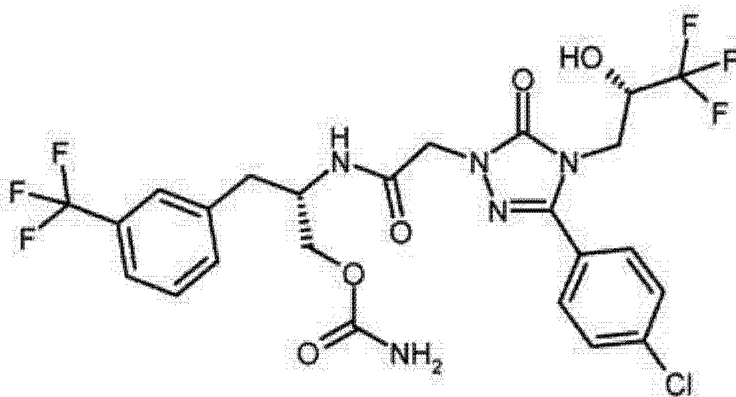
1.39 ml DMF 中的混合物中。将得到的混合物在室温下搅拌 2 h, 然后加入 1 ml 1 M 盐酸, 并通过制备型 HPLC [方法 9], 将所述混合物直接分离成它的组分。这样得到 61 mg (理论值的 79%) 标题化合物。

LC/MS [方法 1]:  $R_t = 2.01$  min; MS [ESIpos]:  $m/z = 610$  (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 2.80 (dd, 1H), 2.93 (dd, 1H), 3.78-3.89 (m, 2H), 3.90-4.00 (m, 2H), 4.06-4.18 (m, 1H), 4.22-4.43 (m, 3H), 6.44-6.73 (br. s, 2H), 6.91 (d, 1H), 7.47-7.60 (m, 4H), 7.63 (d, 2H), 7.74 (d, 2H), 8.26 (d, 1H).

#### [0298] 实施例 56

氨基甲酸 - (2*S*)-2-[(3-(4-氯苯基)-5-氧代-4-[(2*S*)-3,3,3-三氟-2-羟基丙基]-4,5-二氢-1*H*-1,2,4-三唑-1-基]乙酰基)氨基]-3-[3-(三氟甲基)苯基]丙酯



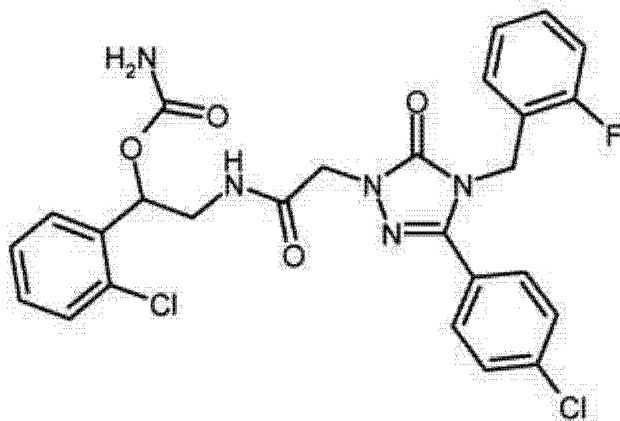
将 67  $\mu$ l (383  $\mu$ mol) *N,N*-二异丙基乙胺加入 70 mg (191  $\mu$ mol) 实施例 8A 的化合物、79 mg (264  $\mu$ mol) 实施例 48A 的化合物、44 mg (230  $\mu$ mol) EDC 和 33 mg (230  $\mu$ mol) HOBT 在 3 ml DMF 中的混合物中。将得到的混合物在室温下搅拌过夜, 然后加入 1 ml 1 M 盐酸, 并通过制备型 HPLC [方法 9], 将所述混合物直接分离成它的组分。这样得到 64 mg (理论值的 55%) 标题化合物。

LC/MS [方法 1]:  $R_t = 2.03$  min; MS [ESIpos]:  $m/z = 610$  (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 2.80 (dd, 1H), 2.93 (dd, 1H), 3.78-3.89 (m, 2H), 3.90-4.00 (m, 2H), 4.06-4.18 (m, 1H), 4.22-4.32 (m, 1H), 4.35 (s, 2H), 6.42-6.72 (br. s, 2H), 6.91 (d, 1H), 7.46-7.59 (m, 4H), 7.60-7.66 (m, 2H), 7.72-7.77 (m, 2H), 8.25 (d, 1H).

#### [0299] 实施例 57

氨基甲酸 -1-(2-氯苯基)-2-([3-(4-氯苯基)-4-(2-氟苄基)-5-氧代-4,5-二氢-1*H*-1,2,4-三唑-1-基]乙酰基)氨基)乙酯 (外消旋体)



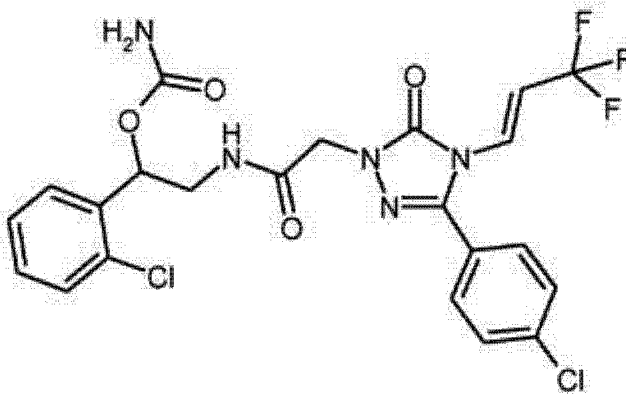
在室温下,将 66 mg (182 $\mu$ mol) [3-(4-氯苯基)-4-(2-氟苄基)-5-氧代-4,5-二氢-1*H*-1,2,4-三唑-1-基]乙酸[关于制备,参见 WO 2007/134862 中的实施例 156A]、47 mg (219 $\mu$ mol) 实施例 40A 的化合物、42 mg (219 $\mu$ mol) EDC 和 35 mg (219 $\mu$ mol) HOBt 在 4 ml DMF 中的混合物搅拌过夜,然后加入 1 ml 1 M 盐酸,并通过制备型 HPLC [方法 23],将所述混合物直接分离成它的组分。这样得到 64 mg (理论值的 63%) 标题化合物。

LC/MS [方法 1]:  $R_t = 1.25$  min; MS [ESIpos]:  $m/z = 558$  (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  [ppm] = 3.36-3.51 (m, 2H), 4.40-4.52 (m [AB], 2H), 5.03 (br. s, 2H), 5.90 (dd, 1H), 6.55-6.91 (2 br. s, 2H), 7.04-7.19 (m, 3H), 7.27-7.42 (m, 3H), 7.42-7.48 (m, 2H), 7.54 (s, 4H), 8.43 (t, 1H).

#### [0300] 实施例 58

氨基甲酸-1-(2-氯苯基)-2-[(3-(4-氯苯基)-5-氧代-4-[(1*E*)-3,3,3-三氟丙-1-烯-1-基]-4,5-二氢-1*H*-1,2,4-三唑-1-基]乙酰基)氨基]乙酯(外消旋体)



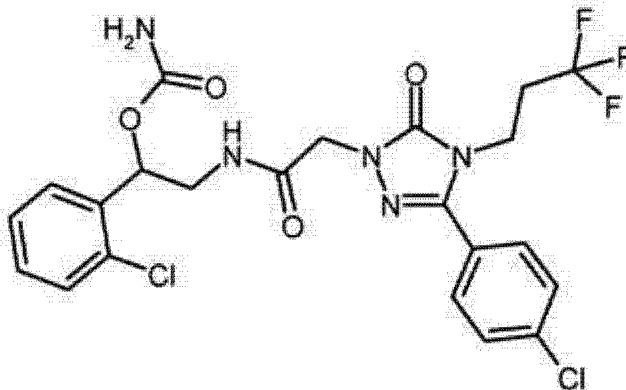
在室温下,将 128 mg (369 $\mu$ mol) 实施例 33A 的化合物、95 mg (443 $\mu$ mol) 实施例 40A 的化合物、85 mg (443 $\mu$ mol) EDC 和 71 mg (443 $\mu$ mol) HOBt 在 4 ml DMF 中的混合物搅拌过夜,然后加入 1 ml 1 M 盐酸,并通过制备型 HPLC [方法 23],将所述混合物直接分离成它的组分。这样得到 130 mg (理论值的 65%) 标题化合物。

LC/MS [ 方法 3]:  $R_t = 1.30$  min; MS [ESIpos]:  $m/z = 544$  (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 3.36-3.51 (m, 2H), 4.40-4.52 (m [AB], 2H), 5.91 (dd, 1H), 6.50-6.95 (2 br. s, 2H), 6.87 (dq, 1H), 7.18 (dq, 1H), 7.30-7.41 (m, 2H), 7.45 (d, 2H), 7.62-7.72 (m, 4H), 8.44 (t, 1H).

[0301] 实施例 59

氨基甲酸-1-(2-氯苯基)-2-([3-(4-氯苯基)-5-氧代-4-(3,3,3-三氟丙基)-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]乙酰基)氨基)乙酯(外消旋体)



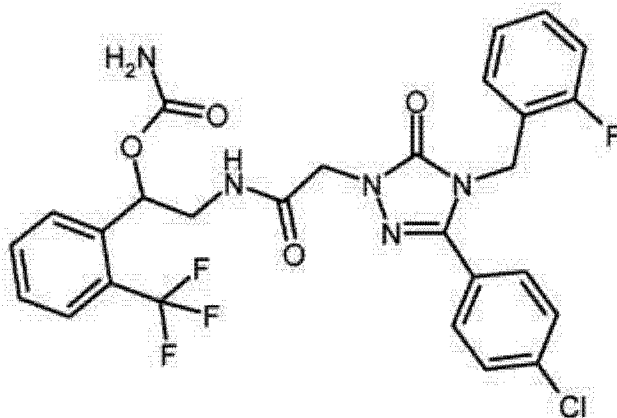
在配有 5% Pt/C 筒的连续流动氢化装置(得自布达佩斯 Thales Nano 的 H-Cube, Model HC-2-SS)中,在 1 ml/min 的流速、60°C 的温度下和在标准压力下,将 50 mg (92 μmol) 实施例 58 的化合物在 20 ml 甲醇中的溶液氢化。在反应已经结束以后,在旋转蒸发器上除去溶液的甲醇,并通过制备型 HPLC [方法 23] 纯化残余物。这样得到 22 mg (理论值的 44%) 标题化合物。

LC/MS [ 方法 3]:  $R_t = 1.20$  min; MS [ESIpos]:  $m/z = 546$  (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 2.57-2.67 (m, 2H), 3.30-3.50 (m, 2H), 3.99 (t, 2H), 4.36-4.47 (m [AB], 2H), 5.89 (dd, 1H), 6.48-6.89 (2 br. s, 2H), 7.30-7.41 (m, 2H), 7.42-7.48 (m, 2H), 7.61-7.71 (m, 4H), 8.38 (t, 1H).

[0302] 实施例 60

氨基甲酸-2-([3-(4-氯苯基)-4-(2-氟苄基)-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]乙酰基)氨基)-1-[2-(三氟甲基)苯基]乙酯(外消旋体)



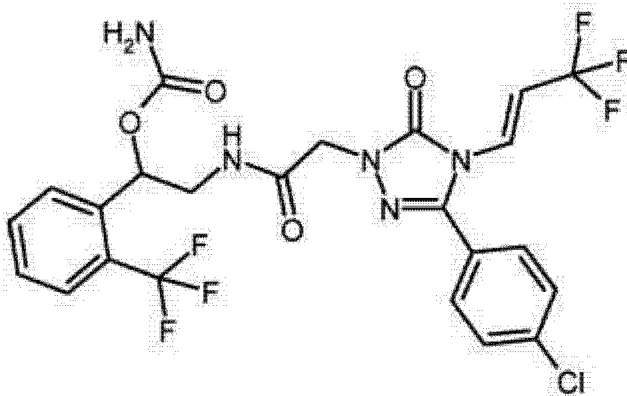
在室温下,将 40 mg (111 $\mu$ mol) [3-(4-氯苯基)-4-(2-氟苄基)-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]乙酸[关于制备,参见 WO 2007/134862 中的实施例 156A]、33 mg (133 $\mu$ mol) 实施例 37A 的化合物、25 mg (133 $\mu$ mol) EDC 和 21 mg (133 $\mu$ mol) HOBt 在 2.4 ml DMF 中的混合物搅拌过夜,然后加入 1 ml 1 M 盐酸,并通过制备型 HPLC [方法 20],将所述混合物直接分离成它的组分。这样得到 53 mg (理论值的 81%) 标题化合物。

LC/MS [方法 4]:  $R_t = 1.04$  min; MS [ESIpos]:  $m/z = 592$  (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 3.37-3.52 (m, 2H), 4.39-4.52 (m [AB], 2H), 5.03 (s, 2H), 5.92 (dd, 1H), 6.45-6.88 (2 br. s, 2H), 7.03-7.20 (m, 3H), 7.27-7.35 (m, 1H), 7.50-7.57 (m, 5H), 7.66-7.77 (m, 3H), 8.46 (t, 1H).

#### [0303] 实施例 61

氨基甲酸-2-([3-(4-氯苯基)-5-氧代-4-[(1E)-3,3,3-三氟丙-1-烯-1-基]-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]乙酰基)氨基]-1-[2-(三氟甲基)苯基]乙酯(外消旋体)



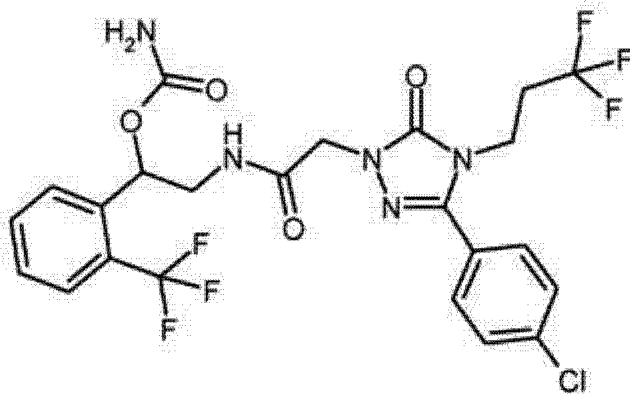
在室温下,将 39 mg (111 $\mu$ mol) 实施例 33A 的化合物、33 mg (133 $\mu$ mol) 实施例 37A 的化合物、25 mg (133 $\mu$ mol) EDC 和 21 mg (133 $\mu$ mol) HOBt 在 1.2 ml DMF 中的混合物搅拌过夜,然后加入 1 ml 1 M 盐酸,并通过制备型 HPLC [方法 20],将所述混合物直接分离成它的组分。这样得到 52 mg (理论值的 81%) 标题化合物。

LC/MS [方法 3]:  $R_t = 1.34$  min; MS [ESIpos]:  $m/z = 578$  (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 3.36-3.51 (m, 2H), 4.40-4.51 (m [AB], 2H), 5.89-5.96 (m, 1H), 6.47-6.82 (br. s, 2H), 6.86 (dq, 1H), 7.18 (dq, 1H), 7.54 (br. t, 1H), 7.62-7.75 (m, 7H), 8.46 (t, 1H).

#### [0304] 实施例 62

氨基甲酸-2-([3-(4-氯苯基)-5-氧代-4-(3,3,3-三氟丙基)-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]乙酰基)氨基]-1-[2-(三氟甲基)苯基]乙酯(外消旋体)



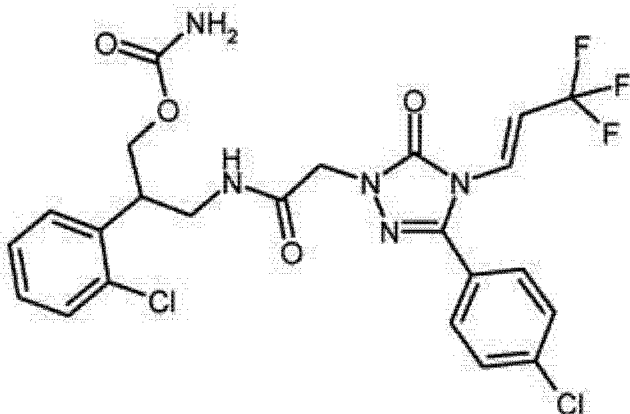
在配有 5% Pt/C 筒的连续流动氢化装置（得自布达佩斯 Thales Nano 的 H-Cube, Model HC-2-SS）中，在 1 ml/min 的流速、60°C 的温度下和在标准压力下，将 30 mg (52 μmol) 实施例 61 的化合物在 15 ml 甲醇中的溶液氢化。在反应已经结束以后，在旋转蒸发器上除去溶液的甲醇，并通过制备型 HPLC [方法 23] 纯化残余物。这样得到 15 mg（理论值的 50%）标题化合物。

LC/MS [方法 3]:  $R_t = 1.24$  min; MS [ESIpos]:  $m/z = 580$  (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 2.57-2.67 (m, 2H), 3.36-3.50 (m, 2H), 3.98 (t, 2H), 4.34-4.47 (m [AB], 2H), 5.86-5.94 (m, 1H), 6.45-6.86 (br. s, 2H), 7.53 (br. t, 1H), 7.60-7.76 (m, 7H), 8.40 (t, 1H).

#### [0305] 实施例 63

氨基甲酸-2-(2-氯苯基)-3-[(3-(4-氯苯基)-5-氧代-4-[(1E)-3,3,3-三氟丙-1-烯-1-基]-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]乙酰基)氨基]丙酯(外消旋体)



在室温下，将 47 mg (135 μmol) 实施例 33A 的化合物、34 mg (176 μmol) EDC 和 24 mg (176 μmol) HOBt 在 1 ml DMF 中的混合物搅拌 1 h，然后加入 34 mg (149 μmol) 实施例 15A 的化合物。将所述混合物在室温下搅拌 16 h，然后通过制备型 HPLC [方法 9] 直接分离成它的组分。这样得到 28 mg（理论值的 37%）标题化合物。

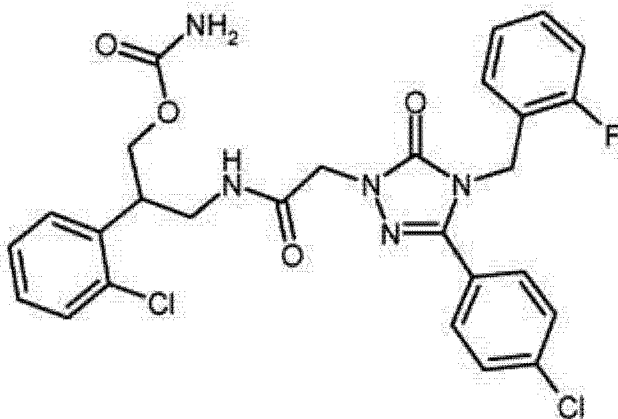


LC/MS [ 方法 3]:  $R_t = 1.31$  min; MS [ESIpos]:  $m/z = 558$  (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 3.30-3.40 (m, 1H), 3.48 (dt, 1H), 3.66 (quin, 1H), 4.12-4.22 (m, 2H), 4.36-4.46 (m, 2H), 6.48 (br. s, 2H), 6.86 (dq, 1H), 7.13-7.21 (m, 1H), 7.23-7.34 (m, 2H), 7.39-7.46 (m, 2H), 7.60-7.71 (m, 4H), 8.24 (t, 1H).

[0306] 实施例 64

氨基甲酸-2-(2-氯苯基)-3-({[3-(4-氯苯基)-4-(2-氟苄基)-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]乙酰基}氨基)丙酯(外消旋体)



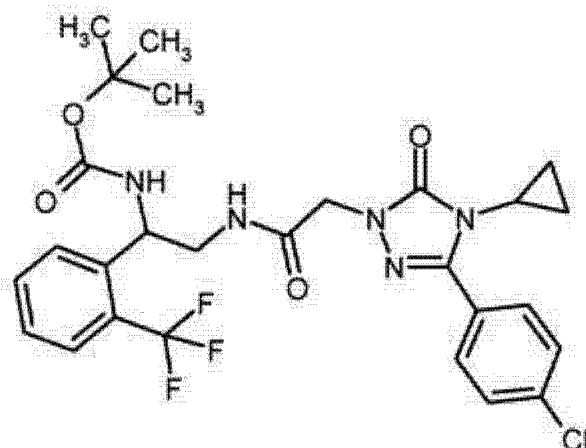
与实施例 63 的操作类似地,使 49 mg (135 $\mu$ mol) [3-(4-氯苯基)-4-(2-氟苄基)-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]乙酸 [关于制备,参见 WO 2007/134862 中的实施例 156A] 与 34 mg (149 $\mu$ mol) 实施例 15A 的化合物反应。这样得到 27 mg (理论值的 35%) 标题化合物。

LC/MS [ 方法 3]:  $R_t = 1.26$  min; MS [ESIpos]:  $m/z = 572/574$  (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 3.31-3.41 (m, 1H), 3.45-3.55 (m, 1H), 3.66 (quin, 1H), 4.12-4.22 (m, 2H), 4.35-4.46 (m, 2H), 5.02 (s, 2H), 6.48 (br. s, 2H), 7.02-7.20 (m, 3H), 7.22-7.35 (m, 3H), 7.39-7.46 (m, 2H), 7.49-7.56 (m, 4H), 8.23 (t, 1H).

[0307] 实施例 65

{2-({[3-(4-氯苯基)-4-环丙基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]乙酰基}氨基)-1-[2-(三氟甲基)苯基]乙基}氨基甲酸叔丁酯(外消旋体)



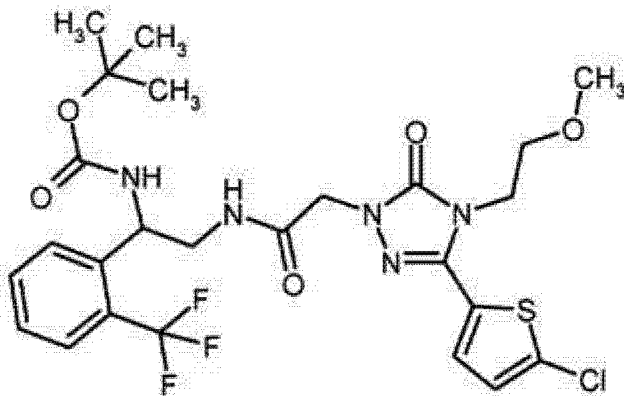
与实施例 63 的操作类似地,使 43 mg (146 $\mu$ mol) [3-(4-氯苯基)-4-环丙基-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]乙酸[关于制备,参见 W0 2007/134862 中的实施例 88A]与 49 mg (161 $\mu$ mol) {2-氨基-1-[2-(三氟甲基)苯基]乙基}氨基甲酸叔丁酯反应。这样得到 59 mg (理论值的 69%) 标题化合物。

LC/MS [方法 4]:  $R_t = 1.14$  min; MS [ESIpos]:  $m/z = 580$  (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 0.54-0.61 (m, 2H), 0.87-0.94 (m, 2H), 1.33 (s, 9H), 3.18 (tt, 1H), 3.22-3.33 (m, 2H), 4.29-4.39 (m, 2H), 5.01 (br. s, 1H), 7.47 (q, 2H), 7.60 (d, 2H), 7.63-7.75 (m, 3H), 7.81 (d, 2H), 8.20 (m, 1H).

#### [0308] 实施例 66

{2-([3-(5-氯-2-噻吩基)-4-(2-甲氧基乙基)-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]乙酰基)氨基}-1-[2-(三氟甲基)苯基]乙基}氨基甲酸叔丁酯(外消旋体)



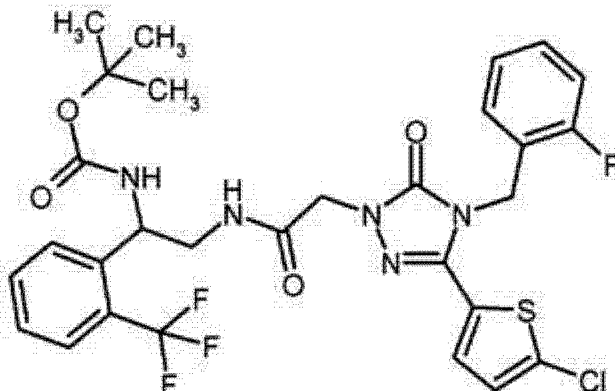
与实施例 63 的操作类似地,使 47 mg (146 $\mu$ mol) 实施例 52A 的化合物与 49 mg (161 $\mu$ mol) {2-氨基-1-[2-(三氟甲基)苯基]乙基}氨基甲酸叔丁酯反应。这样得到 60 mg (理论值的 68%) 标题化合物。

LC/MS [方法 4]:  $R_t = 1.13$  min; MS [ESIpos]:  $m/z = 604$  (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 1.35 (s, 9H), 3.21 (s, 3H), 3.23-3.28 (m, 1H), 3.35-3.42 (m, 1H), 3.55 (t, 2H), 3.98 (t, 2H), 4.37 (s, 2H), 5.00 (br. s, 1H), 7.27 (d, 1H), 7.43-7.54 (m, 2H), 7.58 (d, 1H), 7.63-7.76 (m, 3H), 8.26 (m, 1H).

## [0309] 实施例 67

2-([3-(5-氯-2-噻吩基)-4-(2-氟苄基)-5-氧代-4,5-二氢-1*H*-1,2,4-三唑-1-基]乙酰基)氨基)-1-[2-(三氟甲基)苯基]乙基}氨基甲酸叔丁酯(外消旋体)



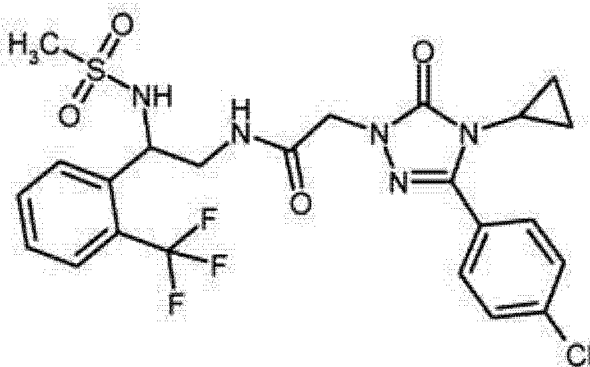
与实施例 63 的操作类似地,使 54 mg (146 $\mu$ mol) [3-(5-氯-2-噻吩基)-4-(2-氟苄基)-5-氧代-4,5-二氢-1*H*-1,2,4-三唑-1-基]乙酸 [关于制备,参见 WO 2007/134862 中的实施例 154A] 与 49 mg (161 $\mu$ mol) {2-氨基-1-[2-(三氟甲基)苯基]乙基}氨基甲酸叔丁酯反应。这样得到 64 mg (理论值的 67%) 标题化合物。

LC/MS [方法 3]:  $R_t = 1.52$  min; MS [ESIpos]:  $m/z = 654$  (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 1.35 (s, 9H), 3.20-3.41 (m, 2H), 4.38-4.49 (m, 2H), 4.96-5.08 (m, 1H), 5.15 (s, 2H), 7.03-7.10 (m, 1H), 7.12-7.28 (m, 4H), 7.31-7.39 (m, 1H), 7.42-7.49 (m, 1H), 7.53 (d, 1H), 7.63-7.78 (m, 3H), 8.28-8.36 (m, 1H).

## [0310] 实施例 68

2-[3-(4-氯苯基)-4-环丙基-5-氧代-4,5-二氢-1*H*-1,2,4-三唑-1-基]-*N*-{2-[(甲磺酰基)氨基]-2-[2-(三氟甲基)苯基]乙基}乙酰胺(外消旋体)



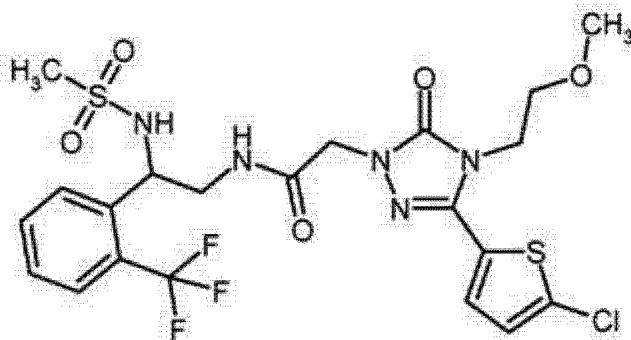
在室温下,将 4.1 $\mu$ l 甲磺酰氯加入 29 mg (48 $\mu$ mol) 实施例 59A 的化合物在 0.5 ml 吡啶中的溶液中。将所述混合物在室温下搅拌 1 h,并重新加入 4.1 $\mu$ l 甲磺酰氯。将所述混合物在室温下搅拌另外 18 h,并随后历时 3 h 的时段加入另外 12.3 $\mu$ l 甲磺酰氯(共 265 $\mu$ mol, 5.5 当量)。1 h 以后,在旋转蒸发器上除去挥发性组分。将残余物溶解在少量 DMSO 中,并通过制备型 HPLC [方法 9] 纯化。这样得到 17 mg (理论值的 65%) 标题化合物。

LC/MS [ 方法 3]:  $R_t = 1.19$  min; MS [ESIpos]:  $m/z = 558$  (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 0.53-0.64 (m, 2H), 0.87-0.95 (m, 2H), 2.70 (s, 3H), 3.18 (tt, 1H), 3.27-3.44 (m, 2H), 4.31-4.42 (m, 2H), 4.74-4.84 (m, 1H), 7.51 (t, 1H), 7.60 (d, 2H), 7.67-7.76 (m, 2H), 7.81 (d, 2H), 7.85 (d, 1H), 7.96 (d, 1H), 8.22 (t, 1H).

[0311] 实施例 69

2-[3-(5-氯-2-噻吩基)-4-(2-甲氧基乙基)-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]-N-[2-[(甲磺酰基)氨基]-2-[2-(三氟甲基)苯基]乙基]乙酰胺(外消旋体)



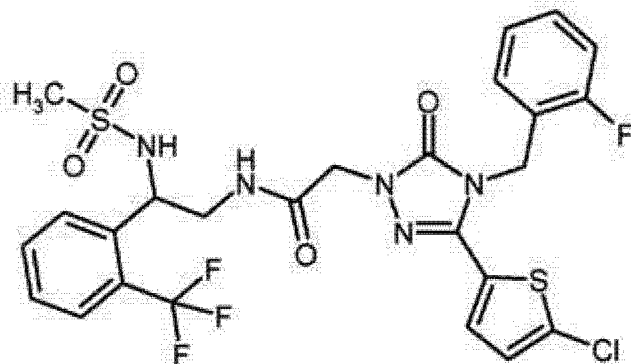
与实施例 68 的操作类似地,使 29 mg (46 $\mu$ mol) 实施例 60A 的化合物与甲磺酰氯反应。这样得到 25 mg (理论值的 92%) 标题化合物。

LC/MS [ 方法 3]:  $R_t = 1.18$  min; MS [ESIpos]:  $m/z = 582$  (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 2.72 (s, 3H), 3.21 (s, 3H), 3.25-3.46 (m, 2H), 3.55 (t, 2H), 3.98 (t, 2H), 4.35-4.45 (m, 2H), 4.75-4.84 (m, 1H), 7.28 (d, 1H), 7.51 (t, 1H), 7.58 (d, 1H), 7.67-7.79 (m, 2H), 7.86 (d, 1H), 7.93-8.05 (m, 1H), 8.30 (t, 1H).

[0312] 实施例 70

2-[3-(5-氯-2-噻吩基)-4-(2-氟苄基)-5-氧代-4,5-二氢-1H-1,2,4-三唑-1-基]-N-[2-[(甲磺酰基)氨基]-2-[2-(三氟甲基)苯基]乙基]乙酰胺(外消旋体)



与实施例 68 的操作类似地,使 35 mg (52 $\mu$ mol) 实施例 61A 的化合物与甲磺酰氯反应。这样得到 14 mg (理论值的 41%) 标题化合物。

LC/MS [ 方法 3]:  $R_t = 1.33$  min; MS [ESIpos]:  $m/z = 632$  (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  [ppm] = 2.72 (s, 3H), 3.30-3.48 (m, 2H), 4.41-4.53 (m, 2H), 4.76-4.83 (m, 1H), 5.14 (s, 2H), 7.04-7.11 (m, 1H), 7.13-7.28 (m, 4H), 7.31-7.41 (m, 1H), 7.51 (t, 1H), 7.68-7.78 (m, 2H), 7.87 (d, 1H), 8.01 (m, 1H), 8.36 (t, 1H).

### [0313] B. 药理学活性的评价

可以在下述试验中证实根据本发明的化合物的药理学作用：

缩写：

EDTA	乙二胺四乙酸
DMEM	Dulbecco 氏改良的 Eagle 培养基
FCS	胎牛血清
HEPES	4-(2- 羟基乙基)-1- 哌嗪乙磺酸
SmGM	平滑肌细胞生长培养基
Tris-HCl	2- 氨基 -2-( 羟甲基)-1, 3- 丙二醇盐酸盐。

### [0314] B-1. 用于测定加压素受体活性的细胞体外试验

借助于重组细胞系,进行人类和大鼠的 V1a- 和 V2- 加压素受体的激动剂和拮抗剂的鉴别,以及根据本发明的化合物的活性的定量。这些细胞最初来源于仓鼠卵巢上皮细胞(中国仓鼠卵巢, CHO K1, ATCC: 美国典型培养物保藏中心, Manassas, VA 20108, USA)。所述实验细胞系决定性地表达钙敏感的发光蛋白水母发光蛋白的修改形式,所述发光蛋白在用辅因子腔肠素(Coelenterazine) 重构以后,在游离钙浓度增加时发射光 [Rizzuto R, Simpson AW, Brini M, Pozzan T, *Nature*358, 325-327 (1992)]。另外,用人或大鼠的 V1a- 或 V2- 受体稳定地转染所述细胞。在偶联 Gs 的 V2- 受体的情况下,用另一个基因独立地或作为融合基因稳定地转染所述细胞,所述基因编码杂性的 G<sub>α16</sub> 蛋白 [Amatruda TT, Steele DA, Slepak VZ, Simon MI, *Proceedings in the National Academy of Science USA*88, 5587-5591 (1991)]。得到的加压素受体实验细胞对用钙离子的细胞内释放引起的重组表达的加压素受体的刺激做出应答,这可以使用合适的光度计通过得到的水母发光蛋白发光来量化 [Milligan G, Marshall F, Rees S, *Trends in Pharmacological Sciences* 17, 235-237 (1996)]。

### [0315] 实验过程：

在试验前 1 天,将所述细胞铺板在 384- 孔微孔滴定板内的培养基 (DMEM、10% FCS、2 mM 谷氨酰胺、10 mM HEPES) 中,并保持于细胞培养箱 (96% 空气湿度、5% v/v CO<sub>2</sub>、37°C) 中。在试验当天,通过 Tyrode 溶液 (140 mM NaCl、5 mM KCl、1 mM MgCl<sub>2</sub>、2 mM CaCl<sub>2</sub>、20 mM 葡萄糖、20 mM HEPES) 替换培养基,所述 Tyrode 溶液另外含有辅因子腔肠素 (50 μm),然后将所述微孔滴定板温育另外 3-4 小时。将实验物以不同的浓度在微孔滴定板的孔中放置 10-20 分钟,然后加入激动剂 [Arg<sup>8</sup>]- 加压素,并立即在光度计中测量产生的光信号。使用计算机程序 GraphPad PRISM (3.02 版),计算 IC<sub>50</sub> 值。

[0316] 下表中列出了根据本发明的化合物对用人的 V1a- 或 V2- 受体转染的细胞系的代表性的 IC<sub>50</sub> 值：

表

实施例编号	IC <sub>50</sub> hV1a [ $\mu$ M]	IC <sub>50</sub> hV2 [ $\mu$ M]
2	0.001	0.016
6	0.012	0.001
9	0.063	0.005
10	0.024	0.009
13	0.004	0.070
19	0.013	0.011
25	0.008	0.005
33	0.017	0.008
36	0.019	0.013
39	0.025	0.010
42	0.008	0.003
47	0.005	0.002
52	0.007	0.002
53	0.004	0.015
57	0.010	0.022
59	0.014	0.048
66	0.051	1.2
67	0.018	0.30
69	0.13	3.5

[0317] B-2. 用于检测加压素 V1a 受体拮抗剂对促纤维化基因的调节作用的细胞体外试验

从大鼠心脏组织分离出的、被描述为心肌细胞类型（美国典型培养物保藏中心 ATCC 号 CRL-1446）的细胞系 H9C2 以高拷贝数内源地表达加压素 V1A 受体 AVPR1A，而不能检测出 AVPR2 表达。如下进行通过受体拮抗剂抑制基因表达的 AVPR1A 受体依赖性调节的细胞试验：

在用于细胞培养的 12-孔微孔滴定板中,用 100000 细胞/孔的细胞密度将 H9C2 细胞接种在 1.0 ml Opti-MEM 培养基 (Invitrogen Corp., Carlsbad CA, USA, 目录号 11058-021) 中,所述培养基含有 2% FCS 和 1% 青霉素/链霉素溶液 (Invitrogen, 目录号 10378-016),并保持于细胞培养箱 (96% 空气湿度、5% v/v 二氧化碳、37°C) 中。24 小时以后,给每组 3 个孔 (一式三份) 加入媒介物溶液 (阴性对照)、加压素溶液 ( $[\text{Arg}^8]$ -加压素乙酸酯, Sigma, 目录号 V9879) 或实验物质 (溶解于含有 20 体积% 乙醇的媒介物水溶液中) 和加压素溶液。在细胞培养中,最终的加压素浓度是 0.05 $\mu\text{M}$ 。将实验物质溶液以小体积加入细胞培养物中,以至于在细胞试验中不超过 0.1% 的乙醇终浓度。在 6 小时的温育时间以后,抽吸出培养物上清液,使粘附的细胞在 250 $\mu\text{l}$  RLT 缓冲液 (Qiagen, Ratingen, 目录号 79216) 中裂解,并使用 RNeasy 试剂盒 (Qiagen, 目录号 74104) 从该裂解物中分离出 RNA。这之后进行 DNA 酶消化 (Invitrogen, 目录号 18068-015)、cDNA 合成 (ImProm-II Reverse Transcription System, Promega, 目录号 A3800) 和 RTPCR (得自比利时 Seraing 的 Eurogentec 的 pPCR 标准混合物 RT-QP2X-03-075)。根据实验试剂的生产商的工作方案,进行所有操作。借助于程序 Primer3Plus,用 6-FAM TAMRA-标记的探针,基于 mRNA 基因序列 (NCBI Genbank Entrez 核苷酸数据库),来选择 RTPCR 的引物集合。使用 Applied Biosystems ABI Prism 7700 序列检测器,根据仪器操作说明书,以 96-孔-或 384-孔微孔滴定板程式进行用于测定在不同试验批次的细胞中相对 mRNA 表达的 RTPCR。参照基因核糖体蛋白 L-32 (Genbank 登记号 NM\_013226) 的表达强度和 Ct = 35 的 Ct 阈值,用  $\delta - \delta$  Ct 值 [Applied Biosystems, 第 2 号用户公告, ABI Prism 7700 SDS, 1997 年 12 月 11 日 (2001 年 10 月更新)] 表示相对基因表达。

[0318] B-3. 用于检测心血管效果的体内试验:麻醉的大鼠的血压测量 (加压素‘挑战’模型)

以氯胺酮/赛拉嗪/戊巴比妥注射麻醉,在雄性 Sprague-Dawley 大鼠 (250-350 g 体重) 中,将预装了含有肝素 (500 I.E./ml) 的等渗氯化钠溶液的聚乙烯管 (PE-50; Intramedic®) 插入颈静脉和股静脉中,然后固定。经由一个静脉入口,用注射器注射 Arg-加压素;经由第二个静脉入口,施用实验物质。为了测定收缩血压,将压力导管 (Millar SPR-320 2F) 固定在颈动脉中。将所述动脉导管连接在压力感受器上,所述压力感受器将它的信号输送至配有合适的记录软件的测量计算机。在一个典型实验中,以 10-15 min 的间隔,给实验动物施用 3-4 次含有在等渗氯化钠溶液中的确定量的 Arg-加压素 (30 ng/kg) 的连续快速浓注,当血压再次达到初始值时,在合适的溶剂中,作为快速浓注施用实验物质,随后进行持续输注。此后,在确定的间隔 (10-15 min),再次施用与开始相同量的 Arg-加压素。基于血压值,测定实验物质抵消 Arg-加压素升高血压效应的程度。对照动物仅得到溶剂来替代实验物。

[0319] 在静脉内给药以后,与溶剂对照相比,根据本发明的化合物起到抑制通过 Arg-加压素造成的血压升高的作用。

[0320] B-4. 用于检测心血管效果的体内试验:在代谢笼中对清醒大鼠的利尿研究

保持 Wistar 大鼠 (300-450 g 体重) 自由接近饲料 (Altromin) 和饮用水。在实验期间,在适合该重量级大鼠的代谢笼中,单个地维持动物自由接近饮用水 4-8 小时 (Tecniplast Deutschland GmbH, D-82383 Hohenpeißenberg)。在实验开始时,借助于管饲法,以 1-3 ml/

kg 体重的合适溶剂体积,将待检测的物质施用进动物的胃中。对照动物仅接受溶剂。在同一天,平行地进行对照和实验物实验。对照组和物质剂量组各由 4-8 只动物组成。在实验期间,将动物排泄的尿连续地收集在位于笼子底部的接收器中。对于每只动物,单独地测定每单位时间内的尿体积,通过火焰光度法的标准方法,测量排泄在尿中的钠 - 和钾离子的浓度。为了得到足够的尿量,在实验开始时通过管饲法给动物施用确定量的水(通常 10 ml/kg 体重)。在实验开始之前和实验结束以后,测定各动物的体重。

[0321] 在口服给药以后,与溶剂对照施用相比,根据本发明的化合物导致尿排泄增加,这主要基于增加的水排泄(利尿作用)。

[0322] B-5. 用于检测心血管效果的体内试验:对麻醉的狗的血液动力学研究

分别用戊巴比妥(30 mg/kg 静脉内, Narcoren®, Merial, 德国)麻醉体重在 20-30 kg 之间的雄性或雌性杂种狗(Mongrels, Marshall BioResources, USA),用于外科手术和血液动力学与功能研究目的。在此另外使用阿库氯铵(3 mg/动物, 静脉内, Alloferin®, ICN Pharmaceuticals, 德国)作为肌肉松弛药。给所述狗插入喉管,并用氧/环境空气混合物(40/60%, 约 5-6 L/min)通气。使用得自 Draeger (Sulla 808) 的呼吸机,进行通气,并使用二氧化碳分析仪(Engström)进行监测。通过连续输注戊巴比妥(50µg/kg/min),维持麻醉;使用芬太尼作为止痛剂(10µg/kg/h)。戊巴比妥的一种替代是使用异氟烷(1-2 体积%)。

[0323] 在准备性干预中,给所述狗安装心脏起搏器。在第一次药物试验(=实验开始)之前 21 天的时间,将心脏起搏器(Biotronik, Logos®)植入皮下皮囊中,并经由起搏器电极与心脏相连,所述起搏器电极通过颈外静脉延伸进入右心室中。

[0324] 在植入起搏器的同时,通过 7F 活组织检查钳子(Cordis)经由在股动脉中的套管插入器(Avanti+®; Cordis)的倒退移动且在无创伤地穿过主动脉瓣以后,在心动描记法和透视监测下确定二尖瓣的损伤。此后,取出所有接口,所述狗自然地麻醉中清醒。另外 7 天(=在第一次药物试验之前 14 天)以后,激活上述的起搏器,并以 220 次搏动/分钟的频率刺激心脏。

[0325] 在开始起搏器刺激以后 14 和 28 天,使用下述仪器,开始实际的药物测试实验:

- 插入膀胱导管,用于舒缓膀胱和用于测量尿流量;
- 将心电图(EKG)导线连接至四肢,用于 EKG 测量;
- 将装有氯化钠溶液的 Fluidmedic® PE-300 管插入股动脉中,将该管连接至压力感受器(Braun Melsungen, 德国),用于测量全身血压;
- 经左心房或经安装在颈动脉中的端口,插入 Millar Tip 导管(350 PC 型, Millar Instruments, Houston, USA),用于测量心脏血液动力学
- 经由颈静脉,将 Swan-Ganz 导管(CCOmbo 7.5F, Edwards, Irvine, USA)插入肺动脉中,用于测量心输出量、氧饱和度、肺动脉压和中心静脉压
- 将静脉导管放入头静脉中,用于输注戊巴比妥、用于液体替换和用于血液取样(用于测定物质的血浆水平或其它临床血液值)
- 将静脉导管放入隐静脉中,用于输注芬太尼和用于施用物质
- 以递增的剂量输注加压素(Sigma),直到 4 mU/kg/min 的剂量。然后在该剂量下测试药理学物质。

[0326] 如果必要的话,放大初级信号(Gould 放大器, Gould Instrument Systems,



Valley View, USA 或 Edwards-Vigilance-Monitor, Edwards, Irvine, USA), 随后输入 Ponemah 系统 (DataSciences Inc, Minneapolis, USA) 用于评价。在整个实验阶段中连续地记录信号, 并通过所述软件进一步数字地处理, 取 30 秒内的平均值。

[0327] C. 药物组合物的实施例

根据本发明的化合物可以以下述方式转化成药物制剂:

片剂:

组成:

100 mg 根据本发明的化合物, 50 mg 乳糖 (一水合物), 50 mg 玉米淀粉 (天然的), 10 mg 聚乙烯吡咯烷酮 (PVP 25) (得自 BASF, Ludwigshafen, 德国), 和 2 mg 硬脂酸镁。

[0328] 片剂重量 212 mg, 直径 8 mm, 曲率半径 12 mm。

[0329] 生产:

使用 5% 的 PVP 在水中的溶液 (m/m), 将根据本发明的化合物、乳糖和淀粉的混合物造粒。干燥后将该颗粒与硬脂酸镁混合 5 分钟。用常规压片机压制该混合物 (关于片剂的形式, 参见上面)。用于压制的标准值使用 15 kN 的压力。

[0330] 可以口服施用的混悬液:

组成:

1000 mg 根据本发明的化合物, 1000 mg 乙醇 (96%), 400 mg Rhodigel® (黄原胶, 得自 FMC, Pennsylvania, USA), 和 99 g 水。

[0331] 10 ml 口服混悬液相当于 100 mg 根据本发明的化合物的单次剂量。

[0332] 生产:

将 Rhodigel 悬浮于乙醇中, 将根据本发明的化合物加入所述悬浮液中。在搅拌下, 加入水。将所述混合物搅拌约 6 h, 直到 Rhodigel 溶胀结束。

[0333] 可以口服施用的溶液:

组成:

500 mg 根据本发明的化合物, 2.5 g 聚山梨酯, 和 97 g 聚乙二醇 400。20 g 口服液相当于 100 mg 根据本发明的化合物的单次剂量。

[0334] 生产:

在搅拌下, 将根据本发明的化合物悬浮于聚乙二醇和聚山梨酯的混合物中。搅拌过程持续至根据本发明的化合物已经完全溶解。

[0335] 静脉内溶液:

以低于在生理上耐受的溶剂 (例如等渗盐水、5% 葡萄糖溶液和 / 或 30% PEG 400 溶液) 中的饱和溶解度的浓度, 溶解根据本发明的化合物。通过过滤, 将所述溶液灭菌过滤, 并填充于无菌的且无热原的注射容器中。